


Autor(id): Jana Lass


**Küsimus:** Kas kõigil kroonilise migreeni diagnoosiga patsientidel tuleb parema ravitulemuse saamiseks kasutada profülaktiliseks raviks teise reana onabotuliinumtoksiini A või CGRP vastaseid monoklonaalseid antikehi või ARB-e või teisi antikovulsante või SNRI-d või teisi tritsüklilisi antidepressante või teisi mittekardioselektiivseid beeta-blokaatoreid või kaltsiumikanalite antagonistide?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	migreeni profülaktiliseks raviks teise reana onabotuliinumtoksiini A või CGRP vastaseid monoklonaalseid antikehi või ARB-e või teisi antikovulsante või SNRI-d või teisi tritsüklilisi antidepressante või teisi mittekardioselektiivseid beeta-blokaatoreid või kaltsiumikanalite antagonistide	mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


Levetiratsetaam vs platseebo patsientide arv, kellel migreeni sagedus vähenes >50%

3 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	10/64 (15.6%)	41/67 (61.2%)	suhteline risk (RR) <b>0.46</b> (0.34 kuni 0.63)	<b>330 vähem / 1000</b> ( 404 vähem kuni 226 vähem)	 Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---------------	---------------	--	--	---	--


Levetiratsetaam vs platseebo muutus peavalupäevade arvus ühes kuus

2 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	Patients in the LEV group had 3 headache-days fewer than the placebo group (overall MD: 3.78, 95% CI: 5.52 to 2.03, I2 value: 91%).			 Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---	--	--	---	--


Levetiratsetaam vs platseebo - peavalu tugevus

1 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	The reduction of severity was more significant in LEV group compared with the placebo (standard mean difference: 1.39, 95% CI: 2.00 to 0.78)			 Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	--	--	---	--


Valproaat vs platseebo - patsientide arv, kellel migreeni sagedus vähenes >50%

7 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	69/327 (21.1%)	208/455 (45.7%)	šansside suhe (OR) <b>4.02</b> (2.17 kuni 7.44)	<b>315 rohkem / 1000</b> ( 189 rohkem kuni 405 rohkem)	 Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	-----------------	---	---	---	--


Lamotrigiin vs platseebo - migreenihoogude esinemissagedus

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv	Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	migreeni profülaktiliseks raviks teise reana onabotuliinumtoksiini A või CGRP vastaseid monoklonaalseid antikehi või ARB-e või teisi antikovulsante või SNRI-d või teisi tritsüklilisi antidepressante või teisi mittekardioselektiivseid beeta-blokaatoreid või kaltsiumikanalite antagonistide	mitte midagi	Suhteline (95% CI)		
2 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sup>b,c</sup>	väike <sup>a</sup>	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	RCT: Attack rates were reduced from baseline means of 3.6 per month on lamotrigine and 4.4 on placebo to 3.2 and 3.0 respectively during the last month of treatment. Improvements were greater on placebo. There were more adverse events on lamotrigine than on placebo, most commonly rash  Cross-ver: Responder rate for frequency was significantly higher for topiramate versus placebo (63% vs 30%, P < .001), and versus lamotrigine (63% vs 46 %, P = .02). For intensity of headache also a responder rate of topiramate versus placebo (50% vs 10%, P < .001), and versus lamotrigine (50% vs 41%, P = .01) was observed.			 Väga madal	


Erenumab 140mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 6 nädalat peale ravi algust

1 <sup>4</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,43 (95%CI -0,57; -0,29) favours erenumab	 Kõrge	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--


Erenumab 70mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 6 nädalat peale ravi algust

1 <sup>4</sup>	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,40 (95%CI -0,54; -0,26) favours erenumab	 Keskmine	
----------------	--------------------------	------	-------	-------	-------	--------	--	--	--

Galkanezumab 120mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 6 nädalat peale ravi algust

1 <sup>4</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,3 (95%CI -0,41; -0,19) favours galkanezumab	 Kõrge	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	--	--

Galkanezumab 240mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 6 nädalat peale ravi algust

1 <sup>4</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,21 (95%CI -0,32; -0,11) favours galkanezumab	 Kõrge	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--

Erenumab 140mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 8 nädalat peale ravi algust

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv	Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus	
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	migreeni profülaktiliseks raviks teise reana onabotuliinumtoksiini A või CGRP vastaseid monoklaalseid antikehi või ARB-a või teisi antikovulsante või SNRI-d või teisi tritsüklilisi antidepressante või teisi mittekardioselektiivseid beeta-blokaatoreid või kaltsiumikanalite antagonistide	mitte midagi	Suhteline (95% CI)			Absoluutne (95% CI)
14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,47 (95%CI -0,63; -0,31) favours erenumbab				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	

Erenumab 70mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 8 nädalat peale ravi algust

14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,43 (95%CI -0,59; -0,27) favours erenumbab				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
----	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------	--

Galcanezumab 120mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 8 nädalat peale ravi algust

14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,30 (95%CI -0,43; -0,18) favours galcanezumab				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
----	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	--

Galcanezumab 240mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 8 nädalat peale ravi algust

14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,16 (95%CI -0,29; -0,04) favours galcanezumab				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
----	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	--

Erenumab 70mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 12 nädalat peale ravi algust

14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,40 (95%CI -0,51; -0,28) favours erenumab				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
----	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	--

Erenumab 140 mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 12 nädalat peale ravi algust

14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,40 (95%CI -0,51; -0,28) favours erenumab				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
----	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	--

Calkanezumab 120 mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 12 nädalat peale ravi algust

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv	Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus	
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	migreeni profülaktiliseks raviks teise reana onabotuliinumtoksiini A või CGRP vastaseid monoklonaalseid antikehi või ARB-a või teisi antikovulsante või SNRI-d või teisi tritsüklilisi antidepressante või teisi mittekardioselektiivseid beeta-blokaatoreid või kaltsiumikanalite antagonistide	mitte midagi	Suhteline (95% CI)			Absoluutne (95% CI)
14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,27 (95%CI -0,35; -0,18) favours calkanezumab				⊕⊕⊕ Kõrge	

Calkanezumab 240 mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 12 nädalat peale ravi algust

14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,18 (95%CI -0,26; -0,10) favours calkanezumab				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
----	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	--

Eptinezumab 300 mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 12 nädalat peale ravi algust

14	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,39 (95%CI -0,56; -0,22) favours eptinezumab				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
----	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------	--

Eptinezumab 100 mg vs platseebo - migreenipeavalude päevade arvu vähenemine kuus 12 nädalat peale ravi algust

14	randomiseeritud uuringud	väike	suur <sup>d</sup>	väike	väike	puudub	Standarditud keskmine erinevus -0,32 (95%CI -0,49; -0,15) favours eptinezumab				⊕⊕⊕○ Keskmine	
----	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	------------------	--

SNRI vs platseebo - migreenipäevade arvu vähenemine

2 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	suur <sup>d</sup>	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	SNRIs had fewer migraine days than those receiving a placebo (SMD -0.38, 95% CI -0.76 to -0.01, p=0.04)				⊕⊕○○ Madal	
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------	--------	---	--	--	--	---------------	--

SNRI vs teine ravim - migreenihoogude arv kuus

2 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	suur <sup>d</sup>	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	comparable effects of SNRIs and other active drugs in terms of change in the number of migraine attacks/month (MD -0.54, 95% CI -1.44 to 0.37, p=0.25)				⊕⊕○○ Madal	
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	--

SNRI vs teine ravim - migreenihoogude kestus

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	migreeni profülaktiliseks raviks teise reana onabotuliinumtoksiini A või CGRP vastaseid monoklonaalseid antikehi või ARB-e või teisi antikovulsante või SNRI-d või teisi tritsüklilisi antidepressante või teisi mittekardioselektiivseid beeta-blokaatoreid või kaltsiumikanalite antagonistide	mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	comparable effects of SNRIs and other active drugs in terms of migraine duration (MD 0.34, 95% CI -9.58 to 10.25, p=0.95)				⊕⊕⊕○ Keskmine	

**SNRI vs teine ravim - migreenihoogu tugevus**

2 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	comparable effects of SNRIs and other active drugs in terms of migraine intensity(SMD -0.08, 95% CI -1.20 to 1.04, p=0.89				⊕⊕⊕○ Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---	--	--	--	------------------	--

**SNRI vs platseebo - kõrvaltoimete esinemissagedus**

2 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>d</sup>	suur <sup>a</sup>	puudub	14/73 (19.2%)	4/49 (8.2%)	šansside suhe (OR) 2.48 (0.75 kuni 8.16)	99 rohkem / 1000 ( 19 vähem kuni 339 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	---------------	-------------	--	--	---------------	--

**SSRI/SNRI vs platseebo - migreeni indeks**

3 <sup>6</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	SSRIs did not improve the migraine score at eight weeks. The combined standardised mean dilerence (SMD) was -0.14 (95%CI -0.57 to 0.30; I 2 = 0%), which is not statistically significant.				⊕⊕⊕○ Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	--	--	--	------------------	--

**SSRI/SNRI vs platseebo - ravi lõpetamine kõrvaltoimete tõttu**

5 <sup>6</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	12/127 (9.4%)	5/94 (5.3%)	šansside suhe (OR) 1.95 (0.70 kuni 5.44)	46 rohkem / 1000 ( 15 vähem kuni 181 rohkem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---------------	-------------	--	--	------------------	--

**SSRI/SNRI vs amitriptülliin - migreenihoogude esinemissagedus**

1 <sup>6</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	No significant dilerence between SSRI or SNRI and amitriptyline was found (SMD 0.04, 95% CI -0.72 to 0.80; I2 = 72%)				⊕⊕⊕○ Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	--	--	--	------------------	--

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	migreeni profülaktiliseks raviks teise reana onabotuliinumtoksiini A või CGRP vastaseid monoklonaalseid antikehi või ARB-e või teisi antikovulsante või SNRI-d või teisi trütsükliilisi antidepressante või teisi mittekardioselektiivseid beeta-blokaatoreid või kaltsiumikanalite antagonistide	mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Kord kuus vs kord kvartalis manustatud fremanezumab - keskmine migreenipäevade arv kuus 12 nädalat peale ravi algust

2 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	there is no significant difference in the mean reduced monthly migraine days during 12 weeks between monthly fremanezumab group (4.84 days) and quarterly fremanezumab group (4.59 days) (MD=0.35 95% CI, -0.14, 0.84, P=0.16).				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------	--

Erenumab 70mg vs platseebo - patsientide arv, kellel migreeni sagedus vähenes >50%, 12 nädalat ravi

4 <sup>8</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	368/881 (41.8%)	278/1029 (27.0%)	suhteline risk (RR) <b>1.54</b> (1.35 kuni 1.75)	<b>146 rohkem / 1000</b> (95 rohkem kuni 203 rohkem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	-----------------	------------------	--	---	------------------	--

Erenumab 140mg vs platseebo - patsientide arv, kellel migreeni sagedus vähenes >50%, 12 nädalat ravi

3 <sup>8</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	272/624 (43.6%)	167/721 (23.2%)	suhteline risk (RR) <b>1.86</b> (1.59 kuni 2.19)	<b>199 rohkem / 1000</b> (137 rohkem kuni 276 rohkem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	-----------------	-----------------	--	--	------------------	--

Erenumab 70mg vs platseebo - keskmine igakuiste migreenipäevade arvu vähenemine, 12 nädalat ravi

4 <sup>8</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	(MD -1.50; 95% CI -1.93 to -1.07; P<.00001; I2=100%)			⊕⊕⊕○ Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	--	--	------------------	--

Erenumab 140mg vs platseebo - keskmine igakuiste migreenipäevade arvu vähenemine, 12 nädalat ravi

3 <sup>8</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	väike	puudub	(MD -1.97; 95% CI -2.34 to -1.59; P<.00001; I2=99%)			⊕⊕⊕○ Keskmine	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---	--	--	------------------	--

Onabotulimitoksiin A. vs platseebo - patsientide protsent, kellel igakuiste migreenipäevade arv väheneb > 50% (16-24 nädalat ravi)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	migreeni profülaktiliseks raviks teise reana onabotuliinumtoksiini A või CGRP vastaseid monoklonaalseid antikehi või ARB-e või teisi antikovulsante või SNRI-d või teisi tritsüklilisi antidepressante või teisi mittekardioselektiivseid beeta-blokaatoreid või kaltsiumikanalite antagonistide	mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 <sup>9</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Platseebo vs onabotulismitoksiin A OR 1,51 (1,1-2,09)				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	

#### Onabotulismitoksiin A. vs platseebo - migreenihoogide vähenemine kuus

7 <sup>10</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	MD -0,43 (-1,17; 0,32)				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	------------------------	--	--	--	---------------	--

#### onabotulismitoksiin A vs platseebo - >50% migreenipäevade vähenemist kuus

3	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	305/742 (41.1%)	372/743 (50.1%)	suhteline risk (RR) 0.85 (0.76 kuni 0.94)	75 vähem / 1000 ( 120 vähem kuni 30 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
---	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	---------------	--

CI: usaldusintervall; OR: šansimäär; RR: riskimäär

## Selgitused

- episoodilise ja kroonilise migreeni patsiendid koos
- Üks uuringutest cross-over
- Enamus patsientidest kukkus uuringust välja
- erinevad ravimid koos

## Viited

- Watkins, A. K., M. E. Gee, and J. N. Brown. Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review. 2018.
- Cui, X. Y., Sun, S. M., Liu, J., Wu, Q. Y., Zhang, J. F., & Li, X.. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. 2020.
- Buch D, Chabriat H. Lamotrigine in the prevention of migraine with aura: a narrative review. 2019.

4. Masoud AT, Hasan MT, Sayed A, Edward HN, Amer AM, Naga AE, Elfil M, Alghamdi BS, Perveen A, Ashraf GM, Bahbah EI. Efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta-analysis of randomized controlled trials. 2021.
5. Fengzhi Wang, 1,2 Jiaoqi Wang, 1 Yumeng Cao, 2 Zhongxin Xu. Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. 2020.
6. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews.; 2015.
7. Gao B, Lu Q, Wan R, Wang Z, Yang Y, Chen Z, Wang Z. Monthly versus quarterly fremanezumab for the prevention of migraine: a systemic review and meta-analysis from randomized controlled trials. 2021.
8. Zhu C, Guan J, Xiao H, Luo W, Tong R. Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. 2019.
9. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. 2021.
10. Shen B, Wang L. Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. 2020.