

## Zusammenhang zwischen Migräne und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen

### Frage:

Besteht für Personen mit Migräne ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten im Verlauf des Lebens?

### Hintergrund:

In der bisherigen Literatur wurde bereits auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Migräne und ischämischem Schlaganfall hingewiesen. In den letzten Jahren sind weitere grosse Studien mit weiteren kardiovaskulären Outcomes (CVD) und teilweise widersprüchlichen Ergebnissen dazugekommen. Da bei der hohen Public Health Relevanz der beiden Krankheitsgruppen weiterführende Evidenz wichtig ist, wurde ein erneuter systematischer Review zur Aktualisierung der Evidenz durchgeführt.

### Einschlusskriterien:

- Kohorten (KS) oder Fall-Kontrollstudien (FKS). Querschnittsstudien wurden eingeschlossen, wenn diese die Analyse der Assoziation zwischen Migräne und CVD auf Ereignisse nach Auftreten der Migräne beschränkten.
- Migräne oder wahrscheinliche Migräne als Exposition
- Klare Definition kardiovaskulärer Ereignisse
- Massnahmen zur Kontrolle von Confounding realisiert (Matching, multivariable Regression)
- Darstellung der Outcomes in Form relativer Risiken mit Konfidenzintervallen

### Ausschlusskriterien:

Doppelte Publikationen betreffend die gleiche Studienpopulation

### Studiendesign und Methode:

Systematischer Review und Metaanalyse von Kohorten und Fall-Kontrollstudien (Beobachtungsstudien). Die Literatursuche fand ohne Sprachbegrenzung in den Datenbanken Medline, Embase und in der Cochrane Library sowie in den Referenzlisten der eingeschlossenen Artikel statt. Die Autoren richteten sich bei der Durchführung des Reviews nach den Kriterien der MOOSE Gruppe (Meta-analysis of observational studies in Epidemiology).

Bei der Analyse wurde die Annahme getroffen, dass die Odds Ratios der FKS der Hazard Ratios der KS annähernd gleichen und diese somit gepoolt werden können.

### Outcome:

- Outcomes: Ischämischer Schlaganfall; TIA; hämorrhagischer Schlaganfall; jegliche Form von Schlaganfall; Myokardinfarkt; Angina; Tod durch CVD; gemischte CVD

### Resultat:

- 25 Studien konnten in den Review eingeschlossen werden, davon waren 13 FKS, 10 KS und 2 Querschnittsstudien.
- Die Studien waren heterogen bezüglich der Art der Migräne (jegliche Art von Migräne; Migräne mit Aura; Migräne ohne Aura), der Art der kardiovaskulären Ereignisse (ischämischer Schlaganfall; TIA; hämorrhagischer Schlaganfall; Myokardinfarkt; Angina; Tod durch CVD; gemischte CVD; koronarer Revaskularisation) und der Studienpopulation (Geschlecht, Alter, Subgruppen betreffend: Rauchen, Gebrauch von Kontrazeptiva).
- Betreffend der Assoziation zwischen jeglicher Form von Migräne und dem Risiko eines ischämischen Schlaganfalls konnten 9 Studien (6 FKS und 3 KS) eingeschlossen werden. Das gepoolte relative Risiko (RR) betrug 1.73 (95%CI 1.31-2.29) gesamt, 1.96 (1.39-2.76) für die FKS und 1.47 (0.95-2.27) für die KS. Die Heterogenität war moderat bis hoch ( $I^2=65\%$ ), wobei der Studientyp eher nicht hierfür verantwortlich war. Gemäss Subgruppenanalysen schien das Risiko signifikant erhöht bei Frauen, bei Patienten mit Migräne die jünger als 45 Jahre waren, bei Rauchern, bei Frauen, die Kontrazeptiva benutzten (hier gab es allerdings eine sehr hohe Heterogenität) und bei Patienten, die eine Migräne mit Aura hatten.

- Für die Assoziation zwischen jeglicher Form von Migräne und Myokardinfarkt standen 8 Kohortenstudien zur Verfügung. Die Gesamtanalyse zeigte keine Anzeichen für ein signifikant erhöhtes Risiko (RR 1.12, 95%CI 0.95-1.32), die Heterogenität war moderat ( $I^2 = 59\%$ ). Eine Studie (Population mehr als 27000 Teilnehmer) führte eine stratifizierte Analyse zur Migräneart durch und zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für Personen mit Migräne mit Aura (RR 2.08, 95%CI 1.30-3.31) jedoch nicht bei Migräne ohne Aura.
- Betreffend Angina schien es eine signifikant positive Assoziation mit jeglicher Art von Migräne zu geben. Auf Grund stratifizierter Analyse einer Studie schien die Assoziation bei Migräne mit Aura signifikant zu sein, jedoch nicht bei Migräne ohne Aura.
- Für die Assoziation zwischen jeglicher Form von Migräne und Tod durch CVD standen 5 Studien zur Verfügung. Gesamthaft zeigte sich keine signifikante Assoziation (RR 1.03, 95%CI 0.79-1.34), die Heterogenität war moderat ( $I^2 = 54\%$ ). Zwei Studien konnten in einer stratifizierten Analyse ein signifikant erhöhtes Risiko für Frauen zeigen, sowie eine Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für Migräne mit Aura, jedoch nicht für Migräne ohne Aura.

**Kommentar:**

- Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass Personen mit Migräne, besonders mit Migräne mit Aura, ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall haben, wobei hierbei besonders Frauen betroffen zu sein scheinen. Betreffend jeglicher Form von Migräne und Myokardinfarkt beziehungsweise Tod auf Grund von CVD konnte kein signifikanter Effekt gefunden werden. Eine Studie lässt aber auch bei diesen Outcomes ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Migräne mit Aura vermuten.
- Die Diagnose einer Migräne und deren Ausprägungen ist grundsätzlich schwierig und je nach zugrunde liegenden Richtlinien unterschiedlich, auch in den eingeschlossenen Studien. Deshalb sollten die Ergebnisse bezüglich Migränesubgruppen mit Vorbehalt interpretiert werden, auch auf Grund der generell vorhandenen Heterogenität zwischen den Studien. Ein Publicationbias betreffend der Assoziation zwischen ischämischem Schlaganfall und Migräne konnte auch nicht ganz ausgeschlossen werden.
- Die Studie wurde methodologisch gut durchgeführt, auch wurde adäquat Heterogenität und Publicationbias untersucht und die Robustheit der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen überprüft. Trotzdem kann mit den eingeschlossenen Studiendesigns ein Confounding durch potentielle Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden.
- Da Hazard Ratios und Odds Ratios als Effektmasse gerade auch bezüglich der zeitlichen Komponente eine unterschiedliche Aussagekraft haben, ist das Poolen eigentlich nicht angebracht, da die Ergebnisse je nach Situation über- oder unterschätzt werden. Es wäre besser gewesen, eine Umrechnung in eine einheitliche Effektgrösse vorzunehmen. Warum dann letztendlich die Ergebnisse als Relatives Risiko ausgedrückt wurden, ist nicht nachvollziehbar.
- Gerade auch aus diesem Grund wäre es interessant gewesen, etwas über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Migräne und CVD in den jeweiligen Studien zu erfahren. Follow-up Zeiträume und Time-to-event Angaben wurden aber generell nicht erwähnt.

**Literatur:**

Schürks M et al. : Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914. Review.

**Verfasser:**

Anne Spaar