

Klinische vraag

Welke zijn bij volwassenen de werkzaamheid en de tolerantie van sumatriptan oraal versus placebo of een andere actieve interventie voor de behandeling van een migraineaanval?

Referentie Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 2.

Duiding Anne Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Achtergrond

Toediening van analgetica (zoals paracetamol of acetylsalicylzuur) is de eerste stap voor de behandeling van pijn bij een migraine-aanval; NSAID's zijn eventueel een tweede optie. In beide gevallen kan men een anti-emeticum toevoegen. Triptanen oraal of nasaal zijn momenteel de volgende stap¹. Wat is bij volwassenen de plaats van sumatriptan oraal bij de keuze tussen de beschikbare orale triptanen?

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Oxford Pain Relief Database, online databanken (tot 13 oktober 2011)
- referentielijsten van klinische studies.

Geselecteerde studies

- dubbelblinde RCT's die sumatriptan oraal vergelijken met placebo (24 studies) en/of een actieve controle (13 studies met alleen actieve controle en 24 studies met actieve en placebocontrole) voor de behandeling van migraine; minstens tien deelnemers in iedere studie-arm
- exclusie van studies met sumatriptan als profylactische behandeling
- inclusie van 61 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 37 250 deelnemers; minstens 18 jaar (gemiddelde leeftijd van 33 tot 43 jaar); 70 tot 100% vrouwen; met migraine volgens de criteria van de International Headache Society of volgens andere diagnostische criteria; geen beperking qua type migraine; inclusie van deelnemers met profylactische behandeling
- exclusie: o.a. zwangerschap, borstvoeding, cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, ongecontroleerde hypertensie, leverlijden, syndroom van Raynaud en oftalmische, basilaire of hemiplegische migraine
- meest gebruikte doseringen: 50 en 100 mg
- directe vergelijking mogelijk (voor sommige uitkomstmaten) met: rizatriptan 5 en 10 mg, aspirine bruis 1 g, zolmitriptan 2,5 en 5 mg, eletriptan 40 en 80 mg, almotriptan 12,5 mg en paracetamol 1 g + metoclopramide 10 mg, aspirine 900 mg + metoclopramide 10 mg.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijnvrij na 2 uur, vermindering van de pijn na 1 en 2 uur; nog steeds pijnvrij na 24 uur, blijvende pijnvermindering na 24 uur; pijnmeting door de patiënt; resultaten uitgedrukt in **relatief risico** en **NNT**
- secundaire uitkomstmaten: gebruik van noodmedicatie, ongewenste effecten, stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten, aan migraine geassocieerde symptomen en functionele beperkingen.

Resultaten

- sumatriptan versus placebo
 - ~ sumatriptan 50 mg versus placebo: NNT van 6,1 (5,5 tot 6,9) voor de uitkomstmaat 'pijnvrij na 2 uur'; NNT van 7,5 en 4,0 voor 'vermindering van de pijn na 1 en 2 uur'; NNT van

9,5 (7,7 tot 12) voor 'blijvend pijnvrij na 24 uur' en van 6,0 (5,0 tot 7,6) voor 'blijvende pijnvermindering na 24 uur'

- ~ sumatriptan 100 mg versus placebo: NNT van 4,7 (4,3 tot 5,1) voor de uitkomst 'pijnvrij na 2 uur'; NNT van 6,8 en van 3,5 voor 'vermindering van de pijn na 1 en 2 uur'; NNT van 6,5 (5,6 tot 7,8) voor 'blijvend pijnvrij na 24 uur' en van 5,2 (4,6 tot 6,0) voor 'blijvende pijnvermindering na 24 uur'
- ~ vergelijking van verschillende doseringen: sumatriptan 25 mg even werkzaam als 50 mg; 100 mg superieur aan 50 mg voor sommige uitkomstmaten na 2 en na 24 uur
- ~ behandeling van migraine op het ogenblik van milde pijn (pijnvrij na 2 uur en nog steeds pijnvrij na 24 uur) is effectiever dan behandeling op het ogenblik van matige tot ernstige migraine
- ~ minder aan migraine geassocieerde symptomen: nausea, foto- en fonobie; minder gebruik van andere behandelingen; respons afhankelijk van de dosis (25 mg tot 100 mg)
- ~ ongewenste effecten: over het algemeen van voorbijgaande aard en mild, frequenter met sumatriptan en dosisafhankelijk.
- sumatriptan versus actieve vergelijking:
 - ~ rizatriptan 10 mg superieur aan sumatriptan 25, 50 en 100 mg
 - ~ sumatriptan 50 mg versus aspirine bruis 1 g: resultaten verschillend naargelang de uitkomstmaten
 - ~ sumatriptan versus zolmitriptan 2,5 en 5 mg en almotriptan 12,5 mg: geen verschil
 - ~ sumatriptan 50 en 100 mg versus eletriptan 40 en 80 mg: resultaten verschillend naargelang de uitkomstmaten
 - ~ sumatriptan 100 mg versus paracetamol (of aspirine) + metoclopramide: resultaten verschillend naargelang de uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat sumatriptan oraal effectief is om een migraineaanval te stoppen door het verminderen van pijn, nausea, foto- en fonofobie en functionele beperkingen, maar meer ongewenste effecten teweegbrengt.

Financiering van de studie Oxford Pain Relief Trust (UK), Cochrane Review Incentive Scheme 2010 (UK), Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache (UK).

Belangenconflicten van de auteurs twee van de drie auteurs verklaren onderzoeksgelden te hebben ontvangen van liefdadigheidsorganisaties, overheidsinstanties en farmaceutische firma's. Eén van deze twee auteurs was 'consultant' voor verschillende farmaceutische firma's waaronder GSK, de producent van sumatriptan. De derde auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit. De auteurs zochten uitgebreid en systematisch in de literatuur, zonder taalrestrictie. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de studies aan de hand van de Jadad-score en verwerkten alle gegevens. Het risico van bias onderzochten ze aan de hand van de sequentie van toewijzing, de geheimhouding van toewijzing, de blinding en de studiegrootte. Bij deze systematische review van de Cochrane Collaboration lijkt de evaluatie van de methodologische kwaliteit echter veel minder goed te zijn dan wat we meestal terugvinden bij de recentere Cochrane reviews. De auteurs geven in hun discussiegedeelte aan dat de oorspronkelijke studies niet altijd duidelijk de periode vermelden waarin gegevens verzameld werden. Het is mogelijk dat dit pas gebeurde na de inname van andere geneesmiddelen of na een tweede dosis van het onderzochte geneesmiddel. Het verband tussen de werkzaamheid en de onderzochte dosis komt dus op de helling te staan. De auteurs evalueren de heterogeniteit van de effecten op een visuele manier (**plot van L'Abbé**). Voor de vergelijking van sumatriptan met een andere actieve behandeling melden de auteurs dat ze niet corrigeerden voor multipale vergelijkingen en dat "veel van de significante resultaten een correctie voor multipale vergelijkingen niet zouden doorstaan".

Resultaten in perspectief

Bij de bespreking van de meta-analyse van Ferrari et al. (2001) over het effect van triptanen bij migraine, besloot Minerva dat triptanen pas aangewezen zijn in derde instantie, na falen van aspirine (eerste optie) en NSAID's (tweede optie)^{2,3}. Indien een triptaan aangewezen is, kunnen op basis van deze meta-analyse sumatriptan 50 en 100 mg als eerstekeuzebehandeling worden aanbevolen.

In 2003 publiceerden McCrory et al. voor de Cochrane Collaboration een systematische review over sumatriptan oraal als behandeling voor een migraineaanval⁴. Hun resultaten wezen in dezelfde richting als de resultaten van de hier besproken meta-analyse. In vergelijking met de huidige gegevens hebben McCrory et al. echter het effect van sumatriptan 50 mg op het eindpunt 'pijn vrij na 32 uur' overschat en de ongewenste effecten van sumatriptan 100 mg versus placebo onderschat.

Minerva besprak een meta-analyse van individuele patiëntgegevens over het effect van aspirine bruis voor de behandeling van een acute migraineaanval^{5,6}. Aspirine bruis 1 g was even effectief als sumatriptan p.o. 50 mg. Door de methodologische beperkingen van de meta-analyse is deze conclusie echter twijfelachtig. We publiceerden ook een korte duiding van een systematische review van de Cochrane Collaboration over het effect van aspirine met of zonder metoclopramide^{7,8}. Sumatriptan 100 mg (maar niet 50 mg) had meer effect op het verdwijnen van de pijn tijdens de eerste 2 uur dan aspirine. Voor het verminderen van hoofdpijn na 2 uur was het verschil tussen sumatriptan 50 of 100 mg en aspirine echter niet significant.

Op basis van een meta-analyse van Ferrari et al. (2002), beveelt SIGNalmotriptan 12,5 mg, eletriptan 40-80 mg of rizatriptan 10 mg aan als eerstekeuze orale triptanen (hoogste niveau van bewijskracht)^{9,10}.

De hier besproken meta-analyse van de Cochrane Collaboration handelt alleen over sumatriptan oraal. De resultaten wijzen op een duidelijke superioriteit ten opzichte van placebo, met ongewenste effecten die niet ernstig waren en afnamen na de behandeling van meerdere aanvallen. Ten opzichte van andere

triptanen leek alleen rizatriptan 10 mg superieur te zijn aan sumatriptan voor alle vermelde eindpunten, inclusief pijnvrij na twee uur en vermindering van de pijn na 1 uur en na 2 uur. De studies hanteerden echter soms verschillende eindpunten (dus ook voor de vergelijking van de geneesmiddelen en de doseringen), wat een globale vergelijking van de verschillende behandelingen onmogelijk maakt.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit en met talrijke studies bevestigt dat sumatriptan in vergelijking met placebo effectief is voor de behandeling van een migraine-aanval bij volwassenen. De superioriteit ten opzichte van andere actieve medicamenteuze interventies (met inbegrip van andere triptanen) is niet duidelijk aangetoond. Rizatriptan oraal 10 mg (niet terugbetaald in België) blijkt nog effectiever te zijn dan de verschillende doseringen van sumatriptan oraal.

Voor de praktijk

In de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering stelt Domus Medica als eerste optie bij de aanpak van migraine voor om een eenvoudig analgeticum (NSAID) toe te dienen (GRADE 1A)¹¹. Indien nodig kan een anti-emeticum worden toegevoegd. Bij onvoldoende respons raadt men aan om over te schakelen naar een specifieke behandeling met triptanen (GRADE 1A). In het opvolgrapport van deze aanbeveling (mei 2012) staat dat men de startbehandeling kan kiezen in functie van de ernst van de aanval: bij een ernstige, invaliderende aanval worden triptanen aanbevolen¹². Deze meta-analyse bevestigt de werkzaamheid van sumatriptan oraal voor deze indicatie. Alleen rizatriptan zou nog werkzamer kunnen zijn. Dit geneesmiddel is in België niet terugbetaald.

Referenties

1. Transparantiefiche. Geneesmiddelen bij migraine. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie, mei 2012.
2. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
3. Heyrman J. Triptanen in de behandeling van migraine. *Minerva* 2002;1(9):21-4.
4. McCrory DC, Cray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 3.
5. Vanwelde A. Aspirine bruis voor de behandeling van een acute migraine-aanval? *Minerva* 2009;8(3):30-1.
6. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007;254:705-12.
7. Chevalier P. Migraine: aspirine met of zonder metoclopramide. *Minerva online* 28/08/2010.
8. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 4.
9. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-58.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The diagnosis and management of headache in adults. SIGN, clinical guideline n° 107, November 2008.
11. Van Leeuwen E, Paemeleire K, Van Royen P, et al. Aanpak van migraine in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2010;39:S37-S56.
12. Van Royen P, Leysen P, van Leeuwen E. Opvolgrapport. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering 'Aanpak van migraine in de huisartsenpraktijk'. Domus Medica, mei 2012.