

Acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten: welke geneesmiddelen?

Referentie

Richer L, Billinghamurst L, Lindsell MA, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD005220.pub2

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid, de veiligheid en de tolerantie van geneesmiddelen in eender welke toedieningsvorm versus placebo voor de acute behandeling van migraine bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij adolescenten van 12 tot 17 jaar?

Achtergrond

Bij volwassenen is het effect van farmacologische interventies voor de acute behandeling en de preventie van migraine goed onderzocht en zijn de aanbevelingen duidelijk. Voor de behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten zijn de gegevens minder goed onderbouwd. De jury van de consensusconferentie over migraine van het RIZIV (2009) besloot dat ibuprofen en paracetamol werkzaam en veilig zijn voor de behandeling van migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten en dat eventueel een triptaan kan worden toegediend bij adolescenten (>12 jaar) die niet reageren op de eerste stap (1). In de hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration gaan de auteurs na welke geneesmiddelen nuttig zijn voor de behandeling van migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), OvidSP Medline, Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations en EMBASE tot februari 2016; DARE (Data of Abstracts and Reviews of Effects), IPA (International Pharmaceutical Abstracts), PsychINFO en EBSCOhost CINAHL tot april 2013
- raadpleging van de referentielijsten van de geïncludeerde studies en van de abstracts van conferenties van wetenschappelijke verenigingen in het domein van hoofdpijn
- opzoeken van lopende, nieuwe of niet-gepubliceerde studies door navraag bij hoofdauteurs, experts in het domein, geneesmiddelenproducenten en door raadpleging van studieregisters (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials) en registers van de betrokken farmaceutische firma's.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies die het effect onderzochten van een farmacologische interventie voor de symptomatische of acute behandeling van migraine in een ambulante setting; zonder onderscheid in toedieningsvorm van de geneesmiddelen, in type RCT (bv. parallelgroepen of crossover) of in publicatiestatus
- geen taalrestrictie
- exclusiecriteria: studies zonder placebogroep of met vergelijking van cohorten of met een quasi- of niet-experimenteel onderzoeksopzet; exclusie van studies bij een gemengde populatie van volwassenen en kinderen zonder afzonderlijke analyse van de resultaten voor beide leeftijdsgroepen

- van de gevonden 15 811 unieke publicaties screenen de auteurs de volledige tekst van 379 artikels; 27 RCT's voldeden aan de inclusiecriteria met gemiddeld 359 deelnemers per studie (range van 13 tot 888)
- 24 RCT's evalueerden het effect van triptanen (sumatriptan in meer de helft van de studies).

Bestudeerde populatie

- kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten van 12 tot 17 jaar
- inclusie van 9 158 kinderen en adolescenten in de 27 RCT's; 7 630 deelnemers kregen een geneesmiddel toegediend; gemiddelde leeftijd was 12,9 jaar (range van gemiddeld 8,2 tot 14,7 jaar); de minimale leeftijd voor inclusie was 4 jaar en de maximale leeftijd 18 jaar
- diagnostiek van migraine met of zonder aura volgens de criteria van verschillende versies van de International Classification of Headache Disorders.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: aantal patiënten zonder pijn na 2 uur, gedefinieerd als afwezigheid van pijn na 2 uur zonder gebruik van noodmedicatie
- secundaire uitkomstmaten: verminderde pijnintensiteit na 2 uur; inname van andere geneesmiddelen na 2 uur en binnen de 24 uur; recidiverende hoofdpijn binnen de 2 tot 48 uur; nausea na 2 uur; braken binnen de 2 uur na inname van het geneesmiddel
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: alle ongewenste effecten tijdens de behandeling; aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten
- resultaten voor werkzaamheid uitgedrukt in relatief risico met 95% betrouwbaarheidsinterval en in NNT om bij 1 extra persoon een gunstig effect te bekomen; resultaten voor ongewenste effecten uitgedrukt in (absoluut) risicoverschil met 95% betrouwbaarheidsinterval en in NNH om bij 1 extra persoon schade te berokkenen.

Resultaten

- de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was over het algemeen gering of matig
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid (pijnvrij na 2 uur): *zie tabel voor de statistisch significante resultaten*
 - ibuprofen bij adolescenten (N=1, n=29): geen significant verschil versus placebo
 - paracetamol (N=1, n=80) en dihydro-ergotamine oraal (N=1, n=13) bij kinderen: geen significante verschillen versus placebo
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: ongewenste effecten: *zie tabel*

Tabel. Resultaten van verschillende geneesmiddelen versus placebo voor het verdwijnen van de pijn binnen de 2 uur: aantal studies (N), aantal patiënten (n), RR met 95% BI, niveau van bewijskracht en NNT; resultaten voor veiligheid: risicoverschil met 95% BI en NNH.

Geneesmiddel	Populatie	Pijnvrij binnen de 2 uur	Ongewenste effecten
ibuprofen	kinderen N=2 n=162	RR van 1,87 (1,15 tot 3,04) NNT=4 gering niveau van bewijskracht	geen verschil versus placebo in 1 studie; niet vermeld in de andere studie
triptaan	kinderen N=3 n=273	RR van 1,67 (1,06 tot 2,62) NNT=13 matig niveau van bewijskracht	niet significant
triptaan	adolescenten N=21 n=7 026	RR van 1,32 (1,19 tot 1,47) NNT=6 matig niveau van bewijskracht	risicoverschil van 0,13 (0,08 tot 0,18) NNH=8
sumatriptan + naproxen	adolescenten N=1 n=490	RR van 3,25 (1,78 tot 5,94) NNT=6 matig niveau van bewijskracht	geen verschil

- secundaire uitkomstmaten: pijnvermindering bij adolescenten die ibuprofen toegediend kregen (N=1, n=29; RR van 2,50 met 95% BI van 1,02 tot 6,10) of een triptaan (N=21, n=7 026; RR van 1,14 met 95% BI van 1,04 tot 1,24) met minder gebruik van noodmedicatie en minder recidiverende hoofdpijn
- **sensitiviteitsanalyse:** effectschatting van het aantal patiënten zonder pijn was aanzienlijk hoger in crossover studies.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ibuprofen voor de acute behandeling van kinderen met migraine het verdwijnen van de pijn lijkt te bevorderen, maar het niveau van bewijskracht is gering en dit resultaat is gebaseerd op 2 kleine studies. Gegevens over de ongewenste effecten van ibuprofen in de geïncludeerde studies van de systematische review zijn beperkt. De triptanen als klasse zijn ook effectief voor het verdwijnen van de pijn na 2 uur bij kinderen en adolescenten, maar het aantal mineure ongewenste effecten neemt toe. De associatie van sumatriptan met naproxen is ook werkzaam voor de behandeling van adolescenten met migraine.

Financiering van de studie

Department of Pediatrics, University of Alberta (Canada), Alberta Research Centre for Child Health Evidence (Canada), Stollery Children's Hospital Foundation (Canada), American Academy of Pediatrics Resident Research Grant (USA).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen relevante belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Twee auteurs zochten onafhankelijk van elkaar uitgebreid in de literatuur. De extractie van de studiegegevens gebeurde door één auteur en een tweede auteur controleerde de verwerking. Als er in deze 2 fasen discrepanties opdoken, kwam er een derde auteur tussen. Twee auteurs evalueerden de risico's van bias in de studies volgens de **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias** (randomisatiemethode, geheimhouding van de toewijzing, blinding, attrition bias, rapporteringsbias en andere vormen van bias). Het risico van bias in de studies was niet hoog, behalve in beperkte mate voor 1 studie met een hoog risico van attrition bias. Voor iedere uitkomstmaat beoordeelden de auteurs de kwaliteit van de bewijskracht aan de hand van de **GRADE**-score. Ze pasten de I^2 van Higgins toe voor het opsporen van heterogeniteit en het random effects model voor het poolen van de studies. Mogelijke bronnen van heterogeniteit werden geïdentificeerd via vooraf vastgelegde sensitiviteitsanalyses (in functie van o.a. het risico van bias bij de geheimhouding van de toewijzing, crossover studie versus parallelgroepen studie, financieringsbron, ...). De auteurs dringen aan op meer studies met paracetamol en met een directe vergelijking tussen de verschillende geneesmiddelen, omdat dergelijke studies momenteel ontbreken.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

In 2002 gaf Minerva commentaar op een meta-analyse over het nut van triptanen voor de behandeling van migraineaanvallen (2,3), maar de doelpopulatie was ouder dan 18 jaar.

In een korte bespreking van een meta-analyse van de Cochrane Collaboration in 2010 besloten we dat we het mogelijke nut van aspirine 1 g niet uit het oog mogen verliezen bij de behandeling van migraineaanvallen (4,5), maar ook hier ging het alleen over volwassenen.

Voor de behandeling van migraineaanvallen toont het hier besproken literatuuroverzicht aan dat er geen bewijs is voor het nut van paracetamol bij kinderen (te weinig studies) en een gering bewijs voor het nut van ibuprofen bij kinderen en misschien ook bij adolescenten. De ongewenste effecten zijn onvoldoende geëvalueerd. In 2 crossover studies die het effect onderzochten van 3 geneesmiddelen was ibuprofen niet werkzamer dan zolmitriptan of paracetamol. De triptanen (vooral sumatriptan) zijn veel beter geëvalueerd, vooral bij adolescenten. Hun werkzaamheid is aangetoond, maar het risico van

mineure ongewenste effecten neemt toe (*zie verder*). In 1 studie bij adolescenten had de combinatie van naproxen met sumatriptan een beter effect op het verdwijnen van de pijn dan placebo. We kunnen de reële werkzaamheid van de hier onderzochte behandelingen beter beoordelen door deze te vergelijken met de resultaten van een grote RCT zoals de RCT van Derosier et al. (6), gepubliceerd in 2012. Deze auteurs vergeleken bij 589 adolescenten van 12 tot 17 jaar het effect van sumatriptan + naproxen in 3 verschillende doses (10/60 mg, 30/180 mg en 85/500 mg) met placebo, maar de randomisatie was niet evenwichtig (3/2/2/3!). Het aantal patiënten dat 2 uur na de behandeling geen pijn meer had, was ook hier de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid. Na 2 uur was 10% van de adolescenten in de placebogroep pijnvrij, 29% in de actieve groep met 10/60 mg, 27% met 30/180 mg en 24% met 85/500 mg. Dat betekent een respons van 1 op 10 in de placebogroep en van 1 op 4 bij de adolescenten die een hogere dosis van het actieve geneesmiddel kregen. 3 op 4 adolescenten hadden dus nog steeds pijn na 2 uur. De resultaten voor het aantal adolescenten dat tussen 2 en 24 uur na de behandeling nog steeds pijnvrij was, lagen in dezelfde lijn. Clinical Evidence (literatuuroverzicht tot juni 2014) (7) besluit dat nasale toediening van sumatriptan bij kinderen of adolescenten (12 tot 17 jaar) gunstig kan zijn voor de behandeling van acute migraineaanvallen. Voor de andere triptanen is de evidentie beperkter en NSAID's en paracetamol kunnen nuttig zijn voor deze indicatie.

Ongewenste effecten: onvoldoende geëvalueerd bij kinderen

De ongewenste effecten van de triptanen zijn maar in zeer beperkte mate geëvalueerd bij kinderen en adolescenten. In de hier besproken meta-analyse zijn de volgende ongewenste effecten van triptanen vastgesteld: vermoeidheid, evenwichtsstoornissen, asthenie, droge mond, nausea en braken bij orale toediening, smaakstoornissen, nasale symptomen en nausea bij nasale toediening. Er zijn nog veel andere ongewenste effecten en medicamenteuze interacties beschreven met de triptanen (8). Bij herhaald en/of chronisch gebruik moeten we rekening houden met het risico van tachyfylixie (9), misbruik (10) en medicatie-afhankelijke hoofdpijn (9,11).

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit onderzoekt het effect van geneesmiddelen voor de behandeling van migraineaanvallen bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij adolescenten van 12 tot 17 jaar. De publicatie toont aan dat er geen bewijs is voor paracetamol (gebrek aan studies) en een gering bewijs voor ibuprofen. Er is matig bewijs voor de werkzaamheid van triptanen (meestal sumatriptan). De meeste studies met triptanen zijn gefinancierd door de farmaceutische firma's. Het nut van triptanen beperkt zich tot een groter aantal patiënten dat 2 uur na de behandeling pijnvrij is.

Voor de praktijk

De jury van de consensusconferentie over migraine van het RIZIV (2009) besloot dat ibuprofen en paracetamol nuttig zijn voor de behandeling van migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten en dat eventueel een triptaan toegediend kan worden bij adolescenten (>12 jaar) die niet reageren op de eerste stap (1).

Uit de hier besproken systematische review van goede methodologische kwaliteit blijkt dat er geen bewijs is voor paracetamol (door gebrek aan evaluatie), gering bewijs in het voordeel van ibuprofen (geen evaluatie van andere NSAID's) en matig bewijs voor een beperkt effect van sumatriptan (minder voor de andere triptanen).

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vermeldt dat het gebruik van triptanen bij kinderen en adolescenten niet opgenomen is in de SKP (samenvatting van de productkenmerken) van de triptanen, met uitzondering van een nasale toediening van sumatriptan vanaf 12 jaar (12).

Referenties: zie website