

Aspirine bruis voor de behandeling van een acute migraine-aanval?

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van 1 g aspirine bruis in vergelijking met 50 mg sumatriptan of met placebo voor de behandeling van een acute migraine-aanval en de begeleidende symptomen?
- **Achtergrond** Uit een literatuuronderzoek¹ blijkt dat aspirine en ibuprofen (of andere NSAID's zoals bv. diclofenac en naproxen) effectief zijn voor alle ernstige vormen van migraine en dat 1 g paracetamol effectief is voor de lichte tot milde vormen. De werkzaamheid van verschillende triptanen in orale vorm (vooral almotriptan, eletriptan en rizatriptan) of in subcutane vorm (sumatriptan) is eveneens aangetoond. Een systematische evaluatie van het effect van aspirine in bruisvorm in vergelijking met sumatriptan of met placebo was nog niet gebeurd.

Analyse

A. Vanwelde

Referentie

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.

Methodologie

Systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- zoekproces in de literatuur niet beschreven.

Geselecteerde studies

- drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met 1 g aspirine bruis als actieve behandeling
- vergelijking: sumatriptan oraal in twee van de drie studies
- twee studies (n=516 en 374) met eenmalige dosis, in parallelgroepen
- één driemaal crossover studie (n=356) met eenmalige dosis aspirine versus placebo (alleen inclusie van de eerste aanval).

Bestudeerde populatie

- volwassenen van 18 tot 65 jaar (gemiddeld 41,1 jaar - SD 11,9); 84% vrouwen
- voldoen aan de diagnostische criteria van de IHS (International Headache Society, 1998²); sedert >1 jaar één tot zes migraine-aanvallen met of zonder aura per maand
- exclusie: andere vormen van hoofdpijn, peptisch ulcus, nier-, lever-, cardiaal of cerebraal lijden
- individuele patiëntgegevens: 991 behandelde aanvallen; drempelwaarde voor pijn: minstens matige pijn; aspirine bruis 1 g (392 aanvallen), sumatriptan 50 mg (221 aanvallen) of placebo (378 aanvallen).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten pijnvrij na twee uur of met minder pijn na twee uur en aantal patiënten dat nog steeds pijnvrij is 24 uur na één dosis

- andere uitkomstmaten: aantal aanvallen waarbij de begeleidende symptomen (nausea, overgevoeligheid voor licht en geluid) verdwijnen; aantal aanvallen met noodmedicatie en de tijd tot inname hiervan
- aantal patiënten met ongewenste effecten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: aspirine bruis en sumatriptan zijn effectiever dan placebo (p<0,001); geen significant verschil tussen aspirine bruis en sumatriptan (zie tabel)
- gevoeligheid voor licht en geluid: geen significant verschil tussen aspirine bruis en sumatriptan
- verdwijnen van nausea: significant (maar beperkt) verschil in het voordeel van aspirine bruis ten opzichte van placebo (p<0,05); geen significant verschil tussen sumatriptan en placebo
- betere respons bij matige migraine dan bij ernstige migraine.

Besluit van de auteurs

In deze meta-analyse met individuele patiëntgegevens besluiten de auteurs dat zowel bij een matige als bij een ernstige migraine-aanval, 1 g aspirine en 50 mg sumatriptan werkzaam zijn en onderling niet verschillen. Omwille van een gunstiger nevenwerkingenprofiel, raden de auteurs aan eerst aspirine te gebruiken en een triptaan alleen voor te behouden wanneer aspirine geen effect heeft.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: niet vermeld

Tabel. Aantal patiënten met vermindering van de pijn na twee uur of pijnvrij na twee uur en aantal patiënten dat nog steeds pijnvrij is na 24 uur.

Uitkomstmaat	aspirine bruis (95% BI)	sumatriptan	placebo
Vermindering van de pijn na twee uur	51,5% (46,6 - 56,5)	46,6% (40,0 - 53,2)	33,9% (29,1 - 38,6)
Pijnvrij na twee uur	27,1% (22,6 - 31,4)	29,0% (23,0 - 34,9)	15,1% (11,5 - 18,7)
Nog steeds pijnvrij na 24 uur	23,5% (19,3 - 27,7)	22,2% (16,7 - 27,6)	14,6% (11,0 - 18,1)

1. SIGN. The diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2008.
2. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.

3. Spierings EL. Migraine: behandeling & preventie. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;2:13-20.
4. Your questions to the PBAC. Sumatriptan 50 mg tablet. *Aust Prescr* 1997;20:86-7.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is uitgevoerd op basis van individuele patiëntgegevens. Dat geeft een duidelijk voordeel bij de interpretatie van de resultaten in functie van de patiëntkenmerken. Aspirine bruis 1 g wordt vergeleken met sumatriptan oraal 50 mg en met placebo, wat een goede keuze is. De evaluatie van het therapeutische effect gebeurt op basis van patiëntdagboeken.

Toch willen we enkele belangrijke beperkingen vermelden. De auteurs van deze meta-analyse beschrijven niet hoe ze zochten naar studies. Zij zijn eveneens mede-onderzoekers van twee van de drie geïncludeerde studies. Hierdoor vermoeden we dat de meta-analyse vooral gebaseerd is op hun eigen onderzoek met de individuele patiëntgegevens waarover zij beschikten.

Het gaat hier dus om een **narratieve review** en geen systematische review, wat de geloofwaardigheid van de resultaten afzwakt. Ook het ontbreken van een gestructureerde abstract doet vragen rijzen over de kwaliteit van de studie.

Resultaten in perspectief

Door bij de analyse de respons onder placebo af te trekken, berekenden de auteurs de werkelijke therapeutische winst op het vlak van effect. Dat is vooral belangrijk in studies waar een grote placeborespons kan verwacht worden en ook omwille van de spontane evolutie van een migraine-aanval^{3,4}. Op deze manier berekend, is het therapeutische nut beperkt. Voor het verlichten van pijn is er met aspirine bruis een respons rate van 17,6% (95% BI van 10,8 tot 24,5) en met sumatriptan 12,7% (95% BI van 4,6 tot 20,9). Voor pijnremissie na twee uur zijn de resultaten vrijwel gelijklopend. Het aantal patiënten dat pijnvrij is na twee uur, komt overeen met de resultaten in de meta-analyse van Ferrari et al. (53 RCT's en 24098 patiënten)⁵. Lampl et al. zien hierin een bevestiging dat het relatieve nut van aspirine betrouwbaar is.

Alleen de factor 'matige pijn' bij aanvang (versus 'ernstige pijn') heeft een goede voorspelbare waarde voor een betere respons. Geslacht, leeftijd of het moment van gebruik hebben geen predictieve waarde voor de vermindering van de pijn.

De patiënten in de placebogroep krijgen vaker een ondersteunende behandeling. De auteurs omschrijven deze behandelingen niet, zodat we moeilijk de klinische relevantie van dit verschil kunnen beoordelen.

Lampl et al. vergelijken de NNT's van hun meta-analyse met de NNT's van andere publicaties die triptanen en aspirine

vergelijken. Deze werkwijze is niet erg betrouwbaar, zoals we onlangs in Minerva vaststelden⁶.

In een systematische review van de Cochrane Collaboration (2008)⁷ wordt sumatriptan oraal vergeleken met placebo, geen behandeling, een andere medicamenteuze behandeling, gedragstherapie of met fysieke therapie voor de behandeling van migraine-aanvallen bij volwassenen. Sumatriptan oraal (25, 50 en 100 mg) heeft een gunstig effect op het pijnvrij zijn na twee uur. Dit geneesmiddel wordt ook goed verdragen, niettegenstaande er vrij frequent mineure ongewenste effecten optreden. De auteurs van deze Cochrane review besluiten ook dat het effect en de ongewenste effecten van de andere triptanen over het algemeen vergelijkbaar zijn met deze van sumatriptan. Verder stellen ze dat de combinatie ergotamine + cafeïne significant minder werkzaam is dan sumatriptan en dat er onvoldoende studies zijn met andere antimigrainemiddelen.

Ongewenste effecten

Het aantal ongewenste effecten was hoger in de sumatriptangroep (16%) dan in de aspirinegroep (12%) en de placebogroep (7%). De meest vermelde ongewenste effecten waren gastro-intestinale problemen (resp. 7,2%, 3,6% en 2,9%) en neurologische problemen (resp. 3,6%, 1,8% en 1,3%). Dat wekt enigszins verbazing, gezien aspirine alom bekend is voor zijn gastro-intestinale toxiciteit. Nausea en braken kwamen het meeste voor en dit zijn symptomen die eventueel kunnen gezien worden als symptomen van een migraine-aanval. In de meta-analyse van Ferrari et al.⁵ is het risico van ongewenste effecten (zenuwstelsel, thoracaal) met sumatriptan 50 mg 7,8% hoger dan met placebo (95% BI van 2,6 tot 13,1).

Voor de praktijk

Deze meta-analyse van geringe methodologische kwaliteit brengt niet méér nieuwe elementen aan dan wat reeds in recente richtlijnen opgenomen is. Aspirine 1 g en ibuprofen 400 mg (of een ander NSAID) blijven de eerstekeuzebehandelingen bij de aanpak van een migraine-aanval, ongeacht de ernst. Bij een lichte tot matige aanval kan paracetamol ook effectief zijn¹. Bij onvoldoende effect van eenvoudige pijnstillers, kan overgestapt worden naar triptanen¹, niettegenstaande een aantal nadelen (beperking van hun gebruik bij cardiovasculaire aandoeningen, kostprijs). Hun effect en ook hun ongewenste effecten zijn dosisafhankelijk⁸.

● Besluit Minerva

In deze meta-analyse van individuele patiëntgegevens zijn aspirine bruis 1 g en sumatriptan oraal 50 mg even effectief en beide effectiever dan placebo. De talrijke methodologische beperkingen van deze publicatie zorgen er echter voor dat de conclusies niet betrouwbaar zijn. Deze meta-analyse verandert dus niets aan de huidige richtlijnen in verband met de aanpak van een migraine-aanval.



5. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Coadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.

6. Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.

7. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 3.

8. Transparantiefiche. Geneesmiddelen bij migraine. BCFI, Brussel, juli 2008.