

Een vergelijking van geneesmiddelen bij de acute migraineaanval

Een netwerk-meta-analyse in *The BMJ* vergelijkt de werkzaamheid van oraal toegediende geneesmiddelen voor de behandeling van een acute migraineaanval en gaat na hoe goed ze verdragen worden. Met behulp van tientallen studies brengt ze in kaart hoe de triptanen zich verhouden tot analgetica zoals paracetamol, tot de NSAID's, en tot de nieuwe antimigrainemiddelen.

Kernboodschappen

- Een netwerkmeta-analyse van RCT's onderzocht alle orale medicatie die in monotherapie gebruikt wordt bij de acute migraineaanval. Volgens deze analyse geven triptanen de beste kans op pijnvermindering.
- Het effect van de nieuwe antimigrainemiddelen lijkt minder groot dan dat van triptanen en vergelijkbaar met het effect van paracetamol en NSAID's, maar dit dient bevestigd te worden in direct vergelijkend onderzoek.
- De bevindingen van deze netwerkmeta-analyse zijn hoofdzakelijk gebaseerd op indirecte vergelijking van placebogecontroleerde studies en de zekerheid van het beschikbare bewijs (*certainty of evidence*) is meestal laag.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Deze systematische review van RCT's bij volwassenen met een acute migraineaanval tracht in kaart te brengen welke orale antimigrainemiddelen het beste werkzaamheidsprofiel hebben en gaat na hoe goed ze verdragen worden.
- Naast studies over paracetamol, NSAID's en de klassieke antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) komen ook studies over de nieuwe antimigrainemiddelen - meer bepaald de CGRP-receptorantagonisten (gepants) en de (niet in België gecommmercialiseerde) ditans - in aanmerking voor de netwerkmeta-analyse.
- De onderzoekers vergelijken niet alleen verschillende medicatieklassen gebruikt bij de acute migraineaanval, maar ook verschillende moleculen binnen dezelfde klasse.

Opzet van de studie

- Systematische review en netwerkmeta-analyse van dubbelblinde RCT's over medicatie (uitsluitend in orale toediening en in monotherapie) gebruikt bij de acute migraineaanval bij volwassenen.¹
- De onderzoekers delen de medicatie in vijf categorieën in: analgetica (paracetamol), NSAID's (acetylsalicylzuur, celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen, en fenazon dat in België enkel nog magistraal verkrijgbaar is), triptanen (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, en zolmitriptan), gepants (rimegepant en het niet Europees vergunde ubrogepant), ditans (lasmiditan, Europees vergund maar in België niet gecommmercialiseerd).
- Primaire eindpunten zijn het aantal pijnvrije patiënten na 2u en het aantal pijnvrije patiënten tussen 2 en 24u (beide zonder gebruik van noodmedicatie). Voor deze eindpunten wordt ook de zekerheid van het beschikbare bewijs vermeld (*certainty of evidence*).
- Om na te gaan hoe goed elke behandeling verdragen wordt (secundair eindpunt), hebben de onderzoekers 19 klinisch relevante ongewenste effecten geanalyseerd, waarvan ze de volgende bespreken in het artikel: duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid, sedatie, paresthesie en pijn op de borst.

Resultaten in het kort

Netwerkmeta-analyse

- Van de 184 gedetecteerde studies (n=89 445, gemiddelde leeftijd 40 jaar, 86% vrouwen, 32% migraine met aura) is 95% gesponsord door de farma-industrie. Voor twee op drie studies hebben de onderzoekers ook niet-gepubliceerde gegevens kunnen achterhalen. Slechts een minderheid van de studies (28%) vergelijkt medicatie onderling bij de acute migraineaanval.
- De meta-analyse includeert 137 studies. De meeste studies onderzoeken een triptaan, met sumatriptan als meest

bestudeerde product (52 studies). De netwerkmeta-analyse vermeldt geen resultaten voor de (nauwelijks bestudeerde) ergotderivaten.

- Alle medicatie gebruikt bij de acute migraineaanval blijkt werkzaam dan placebo op het eindpunt 'pijnvrij na 2 uur' (odds ratio's variërend van 1,73 voor naratriptan tot 5,19 voor eletriptan). De meeste medicatie, behalve paracetamol en naratriptan, is ook werkzaam op het eindpunt 'pijnvrij tussen 2 en 24u'.
- Medicatie vergeleken onderling:
 - De resultaten van de netwerkmeta-analyse zijn hoofdzakelijk gebaseerd op **indirecte vergelijking** van placebogecontroleerde studies.
 - De **triptanen** zijn het meest werkzaam en werkzaam dan de nieuwere antimigrainemiddelen (gepants en lasmiditan). De werkzaamheid van de nieuwe antimigrainemiddelen is vergelijkbaar met die van paracetamol en (de meeste) NSAID's.
 - Eletriptan, rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan tonen de beste werkzaamheid.
 - Eletriptan geeft meer pijnvrije patiënten na 2 uur vergeleken met alle andere middelen gebruikt bij de acute migraineaanval, behalve vergeleken met rizatriptan. Sumatriptan scoort op zijn beurt beter op het eindpunt 'pijnvrij na 2 uur' dan de meeste andere triptanen (behalve eletriptan en rizatriptan), de meeste NSAID's (behalve diclofenac), de gepants, paracetamol en lasmiditan.
 - Voor het eindpunt 'pijnvrij tussen 2 en 24u' zijn eletriptan en ibuprofen de best presterende migrainemiddelen.
 - De netwerkmeta-analyse kan geen verschillen aantonen op het eindpunt 'pijnvrij na 2 uur' binnen de groep van de **NSAID's**. Ibuprofen scoort beter op het eindpunt 'pijnvrij tussen 2 en 24u' dan naproxen en celecoxib. Voor al deze vergelijkingen geldt echter zeer lage zekerheid van bewijs.
 - Het **percentage patiënten dat pijnvrij is** na 2 uur varieert van 17% (naratriptan en celecoxib) tot 37% (eletriptan). Het percentage patiënten dat pijnvrij is tussen 2 en 24 uur varieert van 12% (paracetamol, celecoxib en naratriptan) tot 38% (ibuprofen). Met placebo bedraagt het absolute risico respectievelijk 10% en 8%.
 - Sensitiviteitsanalyses (o.a. volgens risico van bias, dosering, grootte van placeborespons en ernst van de migraine) bevestigen de bevindingen van de hoofdanalyses.
- Voor het **risico op ongewenste effecten versus placebo** stellen de onderzoekers het volgende vast op basis van de frequenties vermeld in de oorspronkelijke studies:
 - Duizeligheid: vaker met eletriptan, sumatriptan, zolmitriptan en lasmiditan.
 - Vermoeidheid: vaker met eletriptan, sumatriptan en lasmiditan.
 - Sedatie: vaker met eletriptan en lasmiditan.
 - Paresthesie: vaker met sumatriptan, zolmitriptan en lasmiditan.
 - Nausea: vaker met sumatriptan, zolmitriptan, lasmiditan en ubrogepant; minder vaak met paracetamol.
 - Levertoxiciteit: vaker met paracetamol maar grote imprecisie voor dit eindpunt en dosis niet gekend. [NB BCFI: levertoxiciteit is goed bekend bij overdosering van paracetamol. Bij bestaan van risicofactoren kan reeds toxiciteit worden gezien vanaf lagere hoeveelheden. Zie Repertorium 8.2.]
 - Pijn op de borst: vaker met eletriptan.

Direct vergelijkende studies

- Wat betreft het eindpunt '**pijnvrij na 2 uur**' komen de resultaten van de meta-analyse van direct vergelijkende studies tussen **triptanen onderling** overeen met die van de netwerkmeta-analyse:
 - Eletriptan is werkzaam dan de andere triptanen waarmee het vergeleken is.
 - Sumatriptan is werkzaam dan de meeste andere triptanen waarmee het vergeleken is, behalve rizatriptan en eletriptan.
 - Rizatriptan is werkzaam dan naratriptan.
- Er zijn maar weinig direct vergelijkende studies tussen **medicatieklassen onderling** voor het eindpunt pijnvrij na 2 uur.
 - De enige vergelijkende studie tussen een **triptaan en paracetamol** kan geen verschil aantonen tussen rizatriptan en paracetamol.
 - Alle vergelijkende studies tussen een **triptaan** en een **NSAID** onderzoeken sumatriptan versus naproxen. De meta-analyse van deze studies toont een betere werkzaamheid aan met sumatriptan.
 - De enige studie die een **triptaan** vergelijkt met **acetylsalicylzuur** vindt geen verschil tussen sumatriptan en acetylsalicylzuur.
 - De enige studie die een **triptaan** vergelijkt met een **gepant**, vindt geen verschil tussen sumatriptan en rimegepant.
 - Geen enkele studie vergelijkt een **NSAID of paracetamol** met een **gepant**.
- Voor het eindpunt '**pijnvrij tussen 2 en 24 uur**' zijn er nog minder gegevens. De resultaten liggen in lijn met die voor het eindpunt pijnvrij na 2 uur, behalve dat sumatriptan niet werkzaam is dan almotriptan, zolmitriptan, of naproxen, en dat

rizatriptan werkzamer is dan zolmitriptan.

Beperkingen van de studie

- Voor de meeste vergelijkingen is de zekerheid van het beschikbare bewijs (*certainty of evidence*) laag tot zeer laag.
- Omdat er maar weinig vergelijkende studies zijn tussen de verschillende klassen van medicatie gebruikt bij de acute migraineaanval, is de netwerkmeta-analyse vooral gebaseerd op indirecte vergelijking van placebogecontroleerde studies. De placebogecontroleerde studies liggen vaak decennia uit elkaar, zodat de studiepopulaties mogelijk niet vergelijkbaar zijn (duur en ernst van de migraine, behandelingshistoriek...). Dit kan mogelijk verklaren waarom de triptanen beter presteren dan de gepants volgens de netwerkmeta-analyse, terwijl de enige directe vergelijkende studie geen verschil vindt tussen rimegepant en sumatriptan. Meer direct vergelijkende studies zijn nodig om definitieve conclusies te trekken over de plaats van de verschillende middelen bij acute migraine.²
- Studies over medicatie gebruikt bij de acute migraineaanval beoordelen doorgaans het effect na één aanval. Ze geven bijgevolg geen inzicht in het effect bij herhaaldelijk gebruik of het risico op medicatiegerelateerde hoofdpijn, een gekend risico bij gebruik van triptanen en analgetica. Voor de nieuwe antimigrainemiddelen (gepants en ditans) zijn er voorlopig geen aanwijzingen dat ze het risico op medicatiegerelateerde hoofdpijn verhogen, maar dit dient bevestigd te worden in langetermijnstudies.
- De meta-analyse beperkt zich tot orale toedieningsvormen, omdat die het meest worden voorgeschreven bij de acute migraineaanval. De onderzoekers erkennen dat andere toedieningsvormen mogelijk een betere keuze zijn voor sommige patiënten, vooral wanneer de aanval gepaard gaat met misselijkheid en braken.
- De veiligheidsgerelateerde eindpunten zijn geen primair eindpunt in deze meta-analyse en dienen met nog meer voorzichtigheid bekeken te worden dan de werkzaamheidsgerelateerde eindpunten. RCT's zijn immers niet het meest geschikte onderzoeksdesign om de veiligheid te beoordelen (kleine aantallen en geselecteerde populatie).

Commentaar van het BCFI

- De auteurs van deze netwerkmeta-analyse concluderen, hoofdzakelijk op basis van indirecte vergelijking van placebogecontroleerd onderzoek, dat de triptanen eletriptan, rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan (in die volgorde) het meest werkzaam zijn bij de acute migraineaanval. Ze zouden ook werkzamer zijn dan de nieuwe antimigrainemiddelen (rimegepant, ubrogepant en lasmiditan). De nieuwe antimigrainemiddelen lijken op hun beurt niet beter te werken dan paracetamol of NSAID's.
- Het effect van gelijk welk middel gebruikt bij de acute migraineaanval is bescheiden; in het beste geval is ongeveer één op drie patiënten pijnvrij na twee uur.
- De auteurs erkennen dat triptanen vaak ongewenste effecten veroorzaken zoals duizeligheid, sedatie en nausea, maar stellen dat het effect van de medicatie op de pijn meer doorweegt voor patiënten dan ongewenste effecten, wat bevestigd wordt in een recente review.³
- Eletriptan komt in deze netwerkmeta-analyse als meest werkzame triptaan uit de bus, maar voor de meeste vergelijkingen gaat het over lage tot zeer lage zekerheid van bewijs. Eletriptan geeft vaker duizeligheid, vermoeidheid, sedatie en pijn op de borst vergeleken met placebo.
- Een recent gepubliceerde netwerkmeta-analyse^{4,5} in opdracht van de *American College of Physicians* concludeert eveneens dat triptanen over het algemeen beter presteren op pijngerelateerde eindpunten dan NSAID's en paracetamol, maar ze geven ook meer kans op ongewenste effecten. De auteurs van die netwerkmeta-analyse wijzen nogmaals op de nood aan meer vergelijkend onderzoek tussen de oude en nieuwe migrainemiddelen, en aan meer onderzoek bij patiënten met falen van eerdere behandelingen.
- De CGRP-receptor antagonist (gepants) zijn relatief nieuw en worden zowel ter behandeling als ter preventie van migraine voorgeschreven. In België is alleen rimegepant gecommercialiseerd voor de acute migraineaanval (zie 10.9.1.3 CGRP-receptorantagonisten). De hierboven besproken meta-analyse bevestigt wat wij al schreven over rimegepant [zie Folia april 2023]: het effect is eerder bescheiden en de werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van andere aanvalsmedicatie dient verder onderzocht te worden. Van de triptanen en analgetica is geweten dat ze na verloop van tijd medicatiegerelateerde hoofdpijn kunnen geven. Over de gepants zijn er voorlopig te weinig gegevens om zo'n risico definitief uit te sluiten.
- De Belgische richtlijn migraine⁶ beveelt een enkelvoudig analgeticum (NSAID) aan als eerste keuze bij de acute migraineaanval, en paracetamol bij een contra-indicatie voor NSAID's of wanneer de patiënt nog geen andere medicatie geprobeerd heeft. Een behandeling met een oraal triptaan wordt aanbevolen na drie aanvallen zonder gunstig resultaat. Volgens *BMJ Best Practice*⁷ zijn NSAID's en acetylsalicylzuur werkzaam als eerste stap bij milde migraine. Bij matige tot ernstige migraine zijn triptanen de eerste keuze, tenzij ze gecontra-indiceerd zijn zoals bij patiënten met hoog

cardiovasculair risico (bv. coronairlijden) [zie Folia augustus 2025].

Bronnen

- 1 Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2024;386:e080107 doi:10.1136/bmj-2024-080107
- 2 <https://www.bmj.com/content/386/bmj-2024-080107/rapid-responses>
- 3 Thaler K, Neubaure-Bruckner C, Feyertag J, et al. Patients' values and preferences regarding the pharmacologic treatment of acute episodic migraine. *Ann Intern Med* 2025;178:525-32. doi:10.7326/ANNALS-24-02203
- 4 Gartlehner G, Dobrescu A, Wagner G, et al. Pharmacologic treatment of acute attacks of episodic migraine: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2025;178:507-524. doi:10.7326/ANNALS-24-02034
- 5 ACP Journal Club Editorial Team. In acute episodic migraine attacks, triptans, with and without NSAID's, vs. NSAID's alone reduce pain at 2 h and up to 48 h. *Ann Intern Med* 2025, July 1. doi:10.7326/ANNALS-25-02421-JC
- 6 EBPracticenet. Belgische richtlijn migraine. <https://ebpnet.be/nl/ebsources/458> (laatst bijgewerkt op 16/05/2012)
- 7 BMJ Best Practice. Migraine headache in adults>Management (geraadpleegd op 25/08/2025)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.