

Effectiviteit van interventies bij kinderen met migraine

Arienne Verhagen, Leonie Damen, Jacques Bruijn, Marjolein Berger, Jan Passchier, Bart Koes

Inleiding

Voor kinderen in de schoolleeftijd is migraine een omvangrijk klinisch probleem met een prevalentie variërend van 2,8/1000 bij meisjes van 5-9 jaar tot 12,6/1000 bij meisjes van 15-17 jaar (Tweede Nationale Studie). De migraine wordt gekarakteriseerd door aanvallen van intense, drukkende, unilaterale of bilaterale hoofdpijn, vaak gecombineerd met misselijkheid, braken en licht- of geluidsgevoeligheid.^{1,2} Kenmerkend voor migraineaanvallen bij kinderen en volwassenen is het kloppende karakter van de hoofdpijn en verergering van klachten door routinematige lichamelijke activiteiten zoals wandelen of traplopen. Bij een deel van de kinderen met migraine kan er ook sprake zijn van auraverschijnselen. Migraineuze hoofdpijn wordt vaak voorafgegaan door of gaat gepaard met voorbijgaande visuele of sensibele verschijnselen of reversibele dysfasie.

Migraine kan met behulp van medicatie behandeld worden (symptomatisch of profylactisch) of met allerlei vormen van gedragsmatige interventies en leefstijladviezen. Meestal wordt voor medicatie gekozen;³ huisartsen schrijven voor deze aandoening diverse middelen voor. Onlangs zijn andere behandelingen zoals gedragsmatige interventies en biofeedback nieuwe behandelopties geworden. Zij zijn vooral aantrekkelijk vanwege het ontbreken van mogelijke ongewenste effecten zoals die bij medicatie op kunnen treden.⁴ Over het algemeen is de effectiviteit van deze verschillende behandelopties onbekend.

Er bestaat één systematische review over de effectiviteit van triptanen bij kinderen met migraine;⁵ hieruit blijkt dat alleen sumatriptan neusspray mogelijk effectief is. In ons artikel vatten wij het bewijs samen over de effectiviteit van gangbare behandelvormen van migraine bij kinderen.

Samenvatting

Verhagen AP, Damen L, Bruijn JKJ, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Effectiviteit van interventies bij kinderen met migraine. Huisarts Wet 2005;49(3):123-9.

Doelstelling Vaststellen van de effectiviteit en verdraagzaamheid van gangbare behandelingen van migraine bij kinderen.

Method Een systematische review. Wij zochten in PubMed, EMBASE, PsychInfo en de Cochrane Library (Issue 2, 2004) tot juni 2004 naar gecontroleerde onderzoeken over behandeling van kinderen (tot 18 jaar) met migraine. De methodologische kwaliteit is bepaald met behulp van de Delphi-lijst. De analyses zijn uitgevoerd binnen subgroepen op basis van het type interventie. We hebben drie subgroepen gedefinieerd: acute-pijnmedicatie, preventieve medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies.

Resultaten In totaal hebben we 49 onderzoeken (3301 patiënten) geïncludeerd, waarvan er 16 (32,7%) van hoge kwaliteit waren. Bij 10 onderzoeken ging het om een vorm van medicatie bij acute pijn. De hoofdpijnklachten waren significant minder bij paracetamol, ibuprofen en sumatriptan neusspray vergeleken met placebo en voor prochlorperazine vergeleken met ketorolac. Alle middelen werden goed verdragen, maar sumatriptan neusspray gaf meer bijwerkingen dan placebo. Twintig onderzoeken gingen de effectiviteit na van preventieve medicatie. De hoofdpijnklachten waren significant minder na behandeling met flunarizine vergeleken met placebo. Twee RCT's gaven strijdige

resultaten over het effect van propranolol. Alle middelen werden goed verdragen en gaven verder geen significante verschillen. Negentien onderzoeken gingen de effectiviteit na van niet-medicamenteuze behandelingen. Ontspanningstherapie, ontspanningstherapie + biofeedback, ontspanningstherapie + biofeedback + cognitieve gedragstherapie bleken effectief vergeleken met wachtlijstconditie. Ontspanningstherapie in combinatie met gedragstherapie bleek effectief vergeleken met placebo. Er is tegenstrijdig bewijs voor het gebruik van speciale diëten.

Conclusies Paracetamol, ibuprofen en sumatriptan neusspray blijken effectief bij de symptomatische behandeling van migraineaanvallen bij kinderen. Enkele behandelingen zoals ontspanningstherapie en flunarizine zijn effectief als preventieve behandeling. Gezien het kleine aantal onderzoeken en de methodologische tekortkomingen in veel onderzoeken moeten de conclusies met enige voorzichtigheid worden getrokken.

ErasmusMC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam: mw. dr. A.P. Verhagen en mw. dr. L. Damen, epidemiologen; mw. dr. M.Y. Berger, huisarts; prof.dr. B.W. Koes, hoogleraar; afdeling Medische Psychologie en Psychotherapie: prof.dr. J. Paschier, hoogleraar; Sofia Kinderziekenhuis, afdeling Kinderneurologie Rotterdam: J.K.J. Bruijn, kinderneuroloog.

Correspondentie: a.verhagen@erasmusmc.nl

Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven.

Method

Opzet. Een systematische review van (gerandomiseerde) gecontroleerde onderzoeken. Dit artikel is een samenvatting van drie Engelstalige publicaties; voor een uitgebreide beschrijving van de methode verwijzen wij dan ook naar deze artikelen.⁶⁻⁸

Zoekstrategie. We deden een uitgebreide zoekactie in PubMed, EMBASE, het Cochrane Controlled Trials Register, PsycInfo, Web of Science en Cinahl tot juni 2004. Daarnaast hebben wij referentielijsten doorzocht van reviews en geïnccludeerde onderzoeken.

Selectie. We selecteerden zowel gerandomiseerde (RCT's) als gecontroleerde (CCT's) onderzoeken over behandelingen van kinderen (tot 18 jaar) met migraine. Twee auteurs hebben onafhankelijk van elkaar eerst op basis van titel en abstract de onderzoeken geselecteerd, en vervolgens na lezing van de volledige publicatie definitief besloten over de inclusie van de onderzoeken.

Methodologische kwaliteit. Twee auteurs beoordeelden onafhankelijk van elkaar elk onderzoek op methodologische kwaliteit met behulp van de Delphi-lijst.⁹ Voor deze review voegden we 1 item toe.

Gegevensextractie. Wij verzamelden met behulp van een standaardformulier gegevens over de patiëntenpopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten. De primaire uitkomstmaat was hoofdpijn, herstel, intensiteit, frequentie en/of duur van hoofdpijnaanvallen.

Analyse. Allereerst berekenden we van elk onderzoek scores voor de methodologische kwaliteit, waarbij we de items met positieve score optelden (schaal 0-10). Een onderzoek had een hoge kwaliteit als 6 of meer items een positieve score hadden. Vervolgens gaven wij de resultaten per onderzoek weer in relatieve risico's (RR) bij dichotome gegevens of *standardised mean differences* (SMD) bij continue uitkomstmaten. Alleen in geval van klinische homogeniteit wat betreft patiëntenpopulatie, interventie en uitkomstmaten hebben we de resultaten statistisch samengevat (gepooled). Bij klinische heterogeniteit hebben we de resultaten samengevat op basis van niveau van bewijskracht (tabel).¹⁰

Tabel Niveaus van bewijskracht

Niveau	Omschrijving
Sterk bewijs	consistente* bevindingen in meerdere (2 of meer) RCT's van hoge kwaliteit
Matig bewijs	consistente* bevindingen in 1 RCT van hoge kwaliteit en/of meerdere (2 of meer) RCT's of CCT's van lage kwaliteit
Beperkt bewijs	een RCT
Conflicterend bewijs	inconsistente bevindingen in meerdere RCT's of CCT's
Geen bewijs	geen RCT's gevonden of slechts 1 CCT

CCT: controlled clinical trial

* Bevindingen zijn consistent wanneer meer dan 75% van de onderzoeken tot dezelfde conclusie komt.

Resultaten

Zoekactie. In totaal hebben wij 3492 titels en abstracts gevonden. Hiervan bleken 140 onderzoeken mogelijk relevant. Na selectie bleken 49 onderzoeken geschikt voor deze review, waarvan 19 onderzoeken met een cross-overopzet (figuur).

Methodologische kwaliteit. De gemiddelde kwaliteitsscore was 4,7

Wat is bekend?

▶ Sumatriptan neusspray is mogelijk effectief bij kinderen met migraine.

Wat is nieuw?

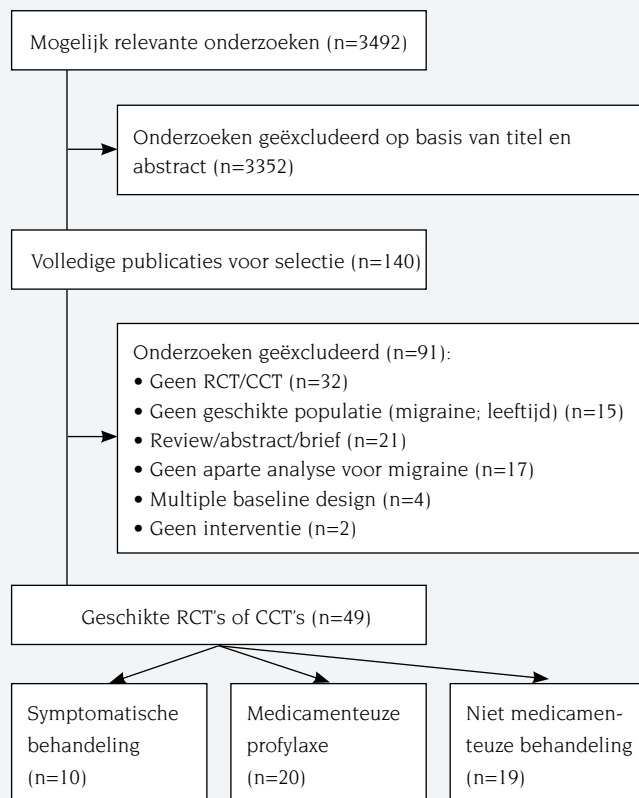
- ▶ Paracetamol en ibuprofen blijken beide even effectief in de vermindering van hoofdpijn in vergelijking met placebo en geven minder bijwerkingen dan sumatriptan neusspray.
- ▶ Er is beperkt bewijs voor de effectiviteit van flunarizine als profylaxe en strijdig bewijs voor het gebruik van propranolol.
- ▶ Er is vooralsnog geen duidelijk effect van biofeedback aangetoond.
- ▶ Veel voorgeschreven geneesmiddelen zijn niet of nauwelijks onderzocht in gecontroleerde onderzoeken.

(mediaan: 4, bereik: 1-9). Er bleken 16 onderzoeken (32,7%) van hoge kwaliteit. De meest voorkomende methodologische problemen zijn geen *concealed* randomisatie, geen blinding en geen adequate (intention-to-treat)analyse.

Onderzoekskenmerken

Patiënten. In totaal ging het bij deze review om 3301 patiënten; het aantal patiënten per onderzoek varieerde van 14-653 (gemiddeld 67 ± 101). Het uitvalpercentage was 19,5 (0-43,9); de gemiddelde leeftijd was $11,4 \pm 1,7$ jaar (3-18 jaar) en gemiddeld waren net zo veel jongens als meisjes geïnccludeerd. In 18 onderzoeken zijn

Figuur Stroomschema



Wat is ...?

Concealment

In een RCT kunnen onderzoekers op verschillende manieren randomiseren. De procedure moet zodanig zijn dat degene die de patiënt insluit op geen enkele manier de toewijzing van de patiënt aan de interventiegroep of controlegroep kan beïnvloeden: de randomisatie moet 'verborgen' zijn. Goede manieren zijn centraal beheerde schema's (includende dokter belt een centraal nummer), schema's die door de apotheek beheerd worden, ondoorzichtige enveloppen, geheel identieke genummerde doosjes en pillen.

Concealment is dus iets anders dan blinding van de effectmeting. De zinsnede 'dubbelblinde placebogecontroleerde trial' wil niet zeggen dat de randomisatie ook adequaat is gedaan.

Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. Inleiding in evidence-based medicine. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2003.

de criteria van de International Headache Society gebruikt om migraine te definiëren, in 3 onderzoeken de Ad Hoc-criteria¹¹ en in 7 onderzoeken de criteria van Valhquist.¹²

Uitkomstmaten. De meeste onderzoeken gebruikten een hoofdpijndagboek om verschillende uitkomstmaten mee te berekenen. In het dagboek gaven de patiënten onder andere de frequentie, intensiteit en duur van de hoofdpijn weer met behulp van een Likertschaal. Op basis van dit dagboek werd in veel onderzoeken een index, of een maat van herstel berekend. Herstel werd vaak gedefinieerd als meer dan 50% verbetering.

Interventies. We hebben de verschillende typen interventies in drie groepen verdeeld.

- 1 **Acute-pijnmedicatie** (symptomatisch). Hierbij maakten wij een onderscheid in pijnstillers (paracetamol, ibuprofen en nimesulide) en andere medicatie (sumatriptan, rizatriptan, dihydroergotamine, intraveneus prochlorperazine en ketorolac).
- 2 **Profylactische medicatie** (propranolol, flunarizine, clonidine, L-5-hydroxytryptofaan (L-5HTP), nimodipine, timolol, pizotifeen, trazodon, magnesiumoxide en papaverine).
- 3 **Niet-medicamenteuze behandeling.** Deze interventies kunnen worden verdeeld in gedragsmatige interventies (relaxatie, biofeedback, cognitief gedragsmatige behandeling) en leefstijlinterventies (slaapgedrag, kleuring brillenglazen en voedingsadviezen). Er is een onderzoek naar de effectiviteit van acupunctuur.

Voor een uitgebreide beschrijving van de onderzoekskenmerken verwijzen we naar de originele publicaties.⁶⁻⁸

Symptomatische behandeling

Vergelijkingen met placebo

Paracetamol. Er is één cross-overonderzoek van hoge kwaliteit met 106 kinderen waarin paracetamol wordt vergeleken met placebo.¹³ De paracetamolgroep bleek 2 uur na inname significant minder hoofdpijn te hebben dan de placebogroep (RR=1,5; 95%-BI 1,0-2,1) en er bleek geen verschil in bijwerkingen.

Ibuprofen. Er zijn 2 onderzoeken gevonden, waarvan één van hoge

kwaliteit.^{13,14} Twee uur na inname had de ibuprofengroep significant minder hoofdpijn (gepoolde RR 1,5; 95%-BI 1,2-1,9) en minder behoefte aan rescue-medicatie. Er was geen verschil in bijwerkingen.

Sumatriptan. Drie onderzoeken, waarvan twee van hoge kwaliteit, gingen het effect van sumatriptan na.¹⁵⁻¹⁷ Eén en twee uur na gebruik bleek sumatriptan neusspray hoofdpijnklachten te verminderen (gepoolde RR 1,4; 95%-BI 1,2-1,7). Er was wel meer rescue-medicatie nodig en er waren meer bijwerkingen dan in de placebogroep. In één onderzoek van lage kwaliteit (n=31) naar sumatriptan tabletten werden er geen significante verschillen ten opzichte van placebo gevonden.¹⁸

Rizatriptan. Eén onderzoek van lage kwaliteit (n=360) naar rizatriptan tabletten vergeleken met placebo leverde geen significante verschillen op.¹⁹

Dihydro-ergotamine. Uit één klein cross-overonderzoek van hoge kwaliteit met 16 kinderen waarin dihydro-ergotamine werd vergeleken met placebo, bleken geen significante verschillen.²⁰

Vergelijkingen tussen verschillende typen medicatie

Eén onderzoek vergeleek de effectiviteit van ibuprofen met paracetamol,¹³ en één niet-gerandomiseerd cross-overonderzoek (n=66) de effectiviteit van paracetamol met nimesulide.²¹ Beide onderzoeken vonden geen significante verschillen tussen de groepen.

Ook werd in één onderzoek van hoge kwaliteit (n=62) prochlorperazine vergeleken met ketorolac.²² Eén uur na toediening bleek prochlorperazine significant beter dan ketorolac de hoofdpijn te reduceren met nauwelijks bijwerkingen (RR=1,54; 95%-BI 1,07; 2,20).

Wat betreft de effectiviteit van symptomatische behandelingen concluderen we dat er matig bewijs is dat paracetamol en ibuprofen beide effectief zijn in vergelijking met placebo, met geringe bijwerkingen. Tevens is er matig bewijs voor het effect van sumatriptan neusspray vergeleken met placebo en voor de effectiviteit van prochlorperazine in vergelijking met ketorolac.

Medicamenteuze profylactische behandeling

Vergelijkingen met placebo

Calciumantagonisten. In 2 onderzoeken van Sorge et al.^{23,24} wordt flunarizine vergeleken met placebo. Eén onderzoek van lage kwaliteit (n=48) ging de grootte van het effect na en daaruit bleek dat flunarizine significant effectiever was na 3 maanden (RR 4,00; 95%-BI 1,60-9,97).²³

Eén cross-overonderzoek van hoge kwaliteit (n=40) vergeleek nimodipine met placebo; aan het einde van de behandeling bleken er geen verschillen te zijn.²⁵

Antihypertensiva. Drie onderzoeken van goede kwaliteit vergeleken propranolol met placebo.²⁶⁻²⁸ Twee onderzoeken lieten inconsistente resultaten zien wat betreft herstel^{27,28} en twee onderzoeken gaven informatie over bijwerkingen, overigens zonder verschillen tussen de groepen.^{26,27}

Eén klein onderzoek van lage kwaliteit (n=19) vergeleek timolol met placebo, maar gaf geen gegevens over de grootte van het effect.²⁹

Twee onderzoeken,^{30,31} waarvan één van hoge kwaliteit, vergeleken clonidine met placebo, maar alleen het onderzoek van lage kwaliteit (n=83) verschaftte gegevens over de grootte van het effect en vond geen significant verschil tussen de groepen.³¹

Serotonerge medicatie. In één onderzoek van hoge kwaliteit (n=47) werd pizotifeen vergeleken met placebo, maar dit onderzoek leverde geen gegevens over de grootte van het effect.³²

In twee onderzoeken werd L-5HTP (L-5-hydroxytryptofaan) vergeleken met placebo,^{33,34} en in één cross-overonderzoek van hoge kwaliteit (n=40) ging het om trazodon versus placebo. In beide onderzoeken werden geen significante verschillen gevonden.³⁵

Andere medicatie. Eén onderzoek van hoge kwaliteit (n=150) vergeleek magnesiumoxide met placebo, maar leverde geen relevante gegevens op.³⁶ Uit één onderzoek van lage kwaliteit (n=42) bleken geen significante verschillen tussen behandeling met papaverine en placebo.³⁷

Vergelijkingen tussen verschillende typen medicatie

Alle vergelijkingen tussen verschillende medicijnen onderling zijn uitgevoerd in kleine onderzoeken van lage kwaliteit en geen ervan vond statistisch significante verschillen tussen de groepen wat betreft vermindering van hoofdpijn, frequentie van hoofdpijnaanvallen of bijwerkingen.³⁸⁻⁴²

We concluderen dat er beperkt bewijs is voor de effectiviteit van flunarizine en tegenstrijdig bewijs voor het gebruik van propranolol.

Niet-medicamenteuze behandeling

Relaxatie. Drie kleine onderzoeken van lage kwaliteit vergeleken relaxatie met placebo (aandacht, maar zonder relaxatieoefeningen) of een wachtlijstcontrolegroep, waarvan er twee relevante gegevens presenteerden.⁴³⁻⁴⁵ Autogene relaxatie bleek effectiever dan wachtlijstconditie (n=46),⁴³ maar er werden geen significante verschillen gevonden tussen progressieve relaxatie en placebo (n=51).⁴⁵

Biofeedback. In één onderzoek (n=40) werd biofeedback vergeleken met placebo.⁴⁶ Twee andere onderzoeken vergeleken het aanvullende effect van biofeedback op relaxatie⁴³ of op relaxatie in combinatie met een gedragsmatige interventie (n=18).⁴⁷ Er bleken geen significante verschillen tussen de groepen (gepoolde RR 2,07; 95%-BI 0,17-25,65).

In twee onderzoeken werd biofeedback vergeleken met een wachtlijstconditie, maar ook daar bleken er geen significante verschillen tussen de groepen.^{46,48}

In één onderzoek (n=18) werd biofeedback vanuit een ziekenhuis vergeleken met feedback thuis en ook hier werden geen verschillen gevonden.⁴⁹

Cognitieve gedragstherapie (CGT). Richter et al. (n=51) vergeleken een cognitieve copingstrategie met placebo (aandacht)⁴⁵ en in een ander onderzoek (n=33) ging het om het effect van aanvullende gedragstherapie bovenop feedback.⁵⁰ Er bleken geen verschillen tussen de groepen. Richter et al. vergeleken tevens CGT met progressieve relaxatie en ook hier waren er geen verschillen.⁴⁵

Gecombineerde gedragsmatige interventies. Twee kleine onderzoeken van lage kwaliteit vergeleken relaxatie + biofeedback met een wachtlijstconditie.^{43,51} In de gepoolde analyse bleek relaxatie + biofeedback significant effectiever direct na behandeling, na één maand (gepoolde RR 4,20; 95%-BI 1,79-9,83) en 6 maanden na de behandeling (gepoolde RR 9,00; 95%-BI 1,39-58,44).

In een onderzoek (n=18) bleek de groep die relaxatiebehandeling met CGT kreeg significant minder hoofdpijnklasten te rapporteren dan de wachtlijstcontrolegroep.⁴⁷

Uit het kwalitatief maar matige onderzoek van McGrath et al. bleek (n=101) dat relaxatie + CGT effectiever was dan placebo (RR 2,27; 95%-BI 1,08-4,79).⁵²

In twee onderzoeken bleek relaxatie + CGT + biofeedback significant effectiever (gepoolde RR 2,84; 95%-BI 1,04-7,77) dan een wachtlijstconditie.^{47,53}

McGrath et al. vergeleken ook klinische relaxatie + CGT met relaxatie thuis + CGT;⁵² in een ander onderzoek (n=59) werd relaxatie + stressmanagement vergeleken met metoprolol of feedback + stressmanagement.⁵⁴ In beide onderzoeken werden geen significante verschillen gevonden.

Overige interventies. Wat betreft leefstijladviezen werd één onderzoek van lage kwaliteit (n=70) gevonden. Hierin werd de effectiviteit van instructies voor slaaphygiëne vergeleken met geen interventie. De hoofdpijnfrequentie was significant lager in de interventiegroep.⁵⁵

Good et al. vergeleken de effectiviteit van het gebruik van rode met die van blauwe brillenglazen: er bleek geen verschil.⁵⁶

Wat betreft dieetadviezen bleek in een onderzoek van lage kwaliteit (n=61) dat het weglaten van vasoactieve aminen in een dieet met veel vezels geen invloed had op herstel.⁵⁷

In twee andere onderzoeken daarentegen bleek dat een 'oligoantigeen' dieet (waarin bijvoorbeeld melk, eieren en vasoactieve aminen bevattende voedingsstoffen uit waren gehaald) effectiever was dan placebo.^{58,59}

Harel et al. vergeleken in een onderzoek van hoge kwaliteit (n=27) het nuttigen van visolie met een placebo (olijfolie); Zij vonden geen verschil.⁶⁰

Als laatste werd in één onderzoek van hoge kwaliteit (n=12) acupunctuur vergeleken met placebo acupunctuur. De acupunctuurgroep rapporteerde een significant lagere hoofdpijnfrequentie.⁶¹

Het bewijs voor de effectiviteit van relaxatie + feedback vergeleken met een wachtlijstconditie is maar dun en hetzelfde geldt voor de effectiviteit van relaxatie + CGT vergeleken met placebo, tussen combinaties van gedragstherapie vergeleken met een wachtlijstconditie, voor de effectiviteit van autogene relaxatie vergeleken met een wachtlijstconditie en voor de effectiviteit van slaapinstructies.

We concluderen dat er vooralsnog geen duidelijk effect van biofeedback kan worden aangetoond en ook niet van CGT. CGT en progressieve relaxatie blijken even (weinig) effectief. Er is conflicterend bewijs voor het effect van dieetaanpassingen.

Discussie

De meest effectieve behandelingen van een acute migraineaanval zijn die interventies die snel ingesteld kunnen worden bij het begin van een aanval en ook snel resultaat geven. Uit deze review blijkt dat pijnstillers zoals paracetamol en ibuprofen relatief veilig en effectief zijn.

De behandeling met triptanen maakt snel opgang. Uit deze review bleek dat sumatriptan neusspray effectief is, maar wel vaker bijwerkingen geeft, alhoewel over het algemeen geen ernstige. Het is mogelijk dat orale triptanen minder effectief zijn vanwege de misselijkheid en het overgeven gedurende de migraineaanval. Bij volwassenen bleek dat de opname van orale triptanen vertraagd was vanwege misselijkheid en overgeven; dit kan ook bij kinderen spelen.⁶² Het toedienen via een neusspray heeft als voordeel boven orale toediening dat het middel sneller wordt opgenomen en waarschijnlijk sneller resultaten geeft.

Een migraineaanval bij kinderen duurt veelal korter dan bij volwassenen en verdwijnt vaak spontaan binnen 2 uur. Kinderen gaan vaak slapen bij een migraineaanval en worden dan hersteld weer wakker. Omdat geneesmiddelen meestal ongeveer 2 uur na inname hun optimale effect bereiken, zou dit kunnen verklaren waarom ze bij kinderen zo weinig effectief zijn. Een mogelijk andere verklaring is de keuze van de uitkomstmaat herstel. Dit werd in de onderzoeken veelal gedefinieerd als meer dan 50% herstel. Het blijkt moeilijk, met name voor preventieve interventies, om statistisch significante verschillen aan te tonen; 50% verbetering lijkt een grote verbetering. In veel onderzoeken worden verbeteringen van 20% al als klinisch relevant beschouwd.⁶³

Hoofdpijnverbetering en bijwerkingen zijn de twee meest gebruikte uitkomstmaten in de gevonden onderzoeken. Alhoewel de meeste bijwerkingen licht blijken te zijn, geeft alleen een beschrijving van de gevonden bijwerkingen weinig inzicht in de ernst en waardering van de bijwerkingen voor een kind. Om deze reden zouden ook uitkomsten zoals kwaliteit van leven, tevredenheid en gemiste dagen op school in deze onderzoeken moeten worden meegenomen.

Beperkingen

De resultaten van deze review moeten met enige reserve worden geïnterpreteerd vanwege de veelal lage power – met name bij de niet-medicamenteuze interventies – en lage methodologische kwaliteit van de onderzoeken. Veel onderzoeken hadden een cross-overopzet en gaven geen inzicht in de effectiviteit van de verschillende behandelingen per behandelingsperiode en ook geen informatie over een mogelijk *carry-over*-effect. Veel interventies zijn ook maar in één of twee onderzoeken onderzocht waardoor we het behandelingseffect niet goed kunnen generaliseren. Veel voorgeschreven medicatie zoals pizotifeen en anti-epileptica is zelfs niet of nauwelijks onderzocht in gecontroleerde onderzoeken.

Onze wat magere conclusies zijn waarschijnlijk het meest beïnvloed door de grote variatie aan onderzochte interventies, de lage

Abstract

Verhagen AP, Damen L, Bruijn JKJ, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Effectiveness of interventions in children with migraine. *Huisarts Wet* 2006;49(3):123-9.

Objective To assess the effectiveness and tolerance of treatment methods for episodes of migraine in children.

Methods We performed a systematic review. Databases were searched from inception to June 2004, and references were checked. We selected randomised and controlled trials reporting the effects of symptomatic and prophylactic treatment methods in children with migraine, using headache features as outcome measure. Two independent reviewers assessed trial quality and extracted data. Quantitative and qualitative analyses were carried out according to type of intervention.

Results A total of 49 trials (total 3296 patients) were included in this review, of which 16 studies (32.7%) were considered to be of high quality. Ten studies evaluated the effectiveness of acute medication. Compared to placebo, headache improved significantly for acetaminophen, ibuprofen, and nasal sumatriptan. No significant differences were found between acetaminophen and ibuprofen or nimesulide, and between oral sumatriptan, rizatriptan and dihydroergotamine compared to placebo. All medications were well tolerated, but significantly more adverse events were reported for nasal sumatriptan. Nineteen studies evaluated the effectiveness of non-pharmacological prophylactic treatments. When compared to waiting list control, headache improved significantly for relaxation, relaxation plus biofeedback, and relaxation plus biofeedback plus cognitive behavioural treatment. There is conflicting evidence regarding the use of oligoantigenic diets. Lastly, 20 studies evaluated the effectiveness of pharmacological prophylactic treatments. Compared to placebo, headache improved significantly for flunarizine medication. There is conflicting evidence for the use of propranolol. Nimodipine, clonidine, L-5HTP, trazodone and papaverine showed no efficacy when compared to placebo.

Conclusions Acetaminophen and ibuprofen are effective symptomatic pharmacological treatments of episodes of migraine in children. Nasal spray sumatriptan is also effective, but more side effects are reported. A few treatments, such as relaxation and flunarizine, may be effective as prophylactic treatment for migraine in children.

power en de methodologische tekortkomingen in de gevonden onderzoeken. Wij vinden dan ook dat de meest gebruikte interventies bij kinderen met migraine onderzocht zouden moeten worden met andere – lagere – afkappunten voor herstel en dan ook nog in grotere onderzoeken van hoge methodologische kwaliteit. Dergelijk onderzoek zou zich daarbij volgens ons vooral moeten richten op triptanen in vergelijking met gewone pijnstillers. In onderzoeken naar preventie zou het met name moeten gaan om een vergelijking tussen medicamenteuze met niet-medicamenteuze interventies zoals relaxatie, cognitieve gedragstherapie en mogelijk leefstijlinterventies.

Conclusie

Het bewijs voor de effectiviteit van paracetamol, ibuprofen en sumatriptan neusspray blijkt dus maar dun en dit geldt ook voor de effectiviteit van de profylactische medicatie – flunarizine en relaxatie al of niet in combinatie met biofeedback of gedragstherapie. Over de effectiviteit van biofeedback en cognitieve gedragstherapie alleen en ook over alle andere profylactische interventies die wij hebben onderzocht kunnen wij niets met enige zekerheid concluderen. Deze review laat duidelijk zien dat er grote behoefte is aan grotere, methodologisch betere onderzoeken naar behandelings bij kinderen met migraine.

Literatuur

- 1 Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.
- 2 Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-152.
- 3 Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-9.
- 4 D'Amico D, Grazi L, Leone M, Moschianp F, Bussone G. A review of the treatment of primary headaches. Part II: tension-type headache. *Ital J Neurol Sci* 1998;19:2-9.
- 5 Major PW, Grubisa HIS, Thie NMR. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2003;29:425-9.
- 6 Damen L, Bruijn JKJ, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005;116:e295-302.
- 7 Damen L, Bruijn JKJ, Koes BW, Berger MY, Passchier J, Verhagen AP. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of non-pharmacological trials. *Cephalalgia* 2005, epub DOI:10.1111/j.1468-2982.2005.01046.x.
- 8 Damen L, Bruijn JKJ, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2005, epub DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.01047.x
- 9 Verhagen AP, De Vet HCW, De Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epid* 1998;51:1235-41.
- 10 Van Tulder MW, Furlan A, Bombardier C, Bouter L, Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back review Group. *Spine* 2003;28:1290-9.
- 11 Ad Hoc Committee on the Classification of Headache of the National Institute of Neurological Diseases and Blindness. Classification of headache. *JAMA* 1962;179:717-8.
- 12 Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1095-101.
- 13 Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-7.
- 14 Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache* 2002;42:780-6.
- 15 Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: a randomized trial. *Neurology* 2004;62:883-7.
- 16 Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-10.
- 17 Winner P, Rothner AD, Saper J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106:989-97.
- 18 Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology* 1997b;48:1100-3.
- 19 Winner P, Lewis D, Visser WH, Jiang K, Ahrens S, Evans JK. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55.
- 20 Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori PR. Oral dihydroergotamine for therapy-resistant migraine attacks in children. *Pediatr Neurol* 1997c;16:114-7.
- 21 Soriani S, Battistella PA, Naccarella C, Tozzi E, Fiumana E, Fanaro S. Nimesulide and acetaminophen for the treatment of juvenile migraine: A study for comparison of efficacy, safety, and tolerability. *Headache Quarterly* 2001;12:233-6.
- 22 Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, Linakis JG. Treatment of pediatric migraine headaches: A randomised, double-blind trial of prochlorperazine versus ketorolac. *Ann Emerg Med* 2004;43:256-62.
- 23 Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1985;5 suppl 2:145-8.
- 24 Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1-6.
- 25 Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, Fabiani M, Bertoli S, Antolini A, et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990;30:264-8.
- 26 Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:737-41.
- 27 Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974;50:109-15.
- 28 Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Paediatrics* 1987;79:593-7.
- 29 Noronha MJ. Double blind randomised cross-over trial of timolol in migraine in children. *Cephalalgia* 1985;5(suppl 3):174-5.
- 30 Sills M, Congdon P, Forsythe I. Clonidine and childhood migraine: a pilot and double-blind study. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:837-41.
- 31 Sillanpaa M. Clonidine prophylaxis of childhood migraine and other vascular headache. A double blind study of 57 children. *Headache* 1977;17:28-31.
- 32 Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. *Eur Neurol* 1986;25:32-5.
- 33 Longo G, Rudoj I, Iannuccelli M, Strinati R, Panizon F. L-5-HTP treatment of primary headache in children. Double-blind cross-over vs. placebo. *Ped Med Chir (Med Surg Ped)* 1984;6:241-6.
- 34 Santucci M, Cortelli P, Rossi PG, Baruzzi A, Sacquegna T. L-5-hydroxytryptophan versus placebo in childhood migraine prophylaxis: a double-blind crossover study. *Cephalalgia* 1986;6:155-7.
- 35 Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, Pettenazzo A, Baldin L, Bertoli S, et al. A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. *Headache* 1993;33:36-9.
- 36 Wang F, Van den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003;43:601-10.
- 37 Sillanpaa M, Koponen M. Papaverine in the prophylaxis of migraine and other vascular headache in children. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:209-12.
- 38 Lutschg J, Vassella F. The treatment of juvenile migraine using flunarizine or propranolol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1731-6.
- 39 Pothmann R. Calcium-antagonist flunarizine vs. low-dose acetylsalicylic acid in childhood migraine: a double-blind study. *Cephalalgia* 1987;7(suppl 6):385-6.
- 40 Lastra-Martinez, L, Herranz, J, Arteaga, R. Flunarizine or dihydroergotamine in the treatment of migraine in childhood. A randomised study of 50 patients. *Anales Españoles de Pediatría* 1990;32:213-8.
- 41 Behan PO. Pizotifen in the treatment of severe recurrent headache single and divided dose therapy compared. *Br J Clin Pract* 1982;36:13-7.

- 42 Del Bene E, Poggioni M, Michelacci S. Lisuride as a migraine prophylactic in children: an open clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983;3:137-41.
- 43 Labbe EE. Treatment of childhood migraine with autogenic training and skin temperature biofeedback: a component analysis. *Headache* 1995;35:10-3.
- 44 McGrath PJ, Humphreys P, Goodman JT, Keene D, Firestone P, Jacob P, et al. Relaxation prophylaxis for childhood migraine: a randomized placebo-controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:626-31.
- 45 Richter IL, McGrath PJ, Humphreys PJ, Goodman JT, Firestone P, Keene D. Cognitive and relaxation treatment of pediatric migraine. *Pain* 1986;25:195-203.
- 46 Scharff L, Marcus DA, Masek BJ. A controlled study of minimal-contact thermal biofeedback treatment in children with migraine. *J Pediatr Psychol* 2002;27:109-19.
- 47 Fentress DW, Masek BJ, Mehegan JE, Benson H. Biofeedback and relaxation-response training in the treatment of pediatric migraine. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:139-46.
- 48 Siniatchkin M, Hierundar A, Kropp P, Kuhnert R, Gerber WD, Stephani U. Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: an exploratory study. *Applied Psychophysiology & Biofeedback* 2000;25:13-32.
- 49 Guarnieri P, Blanchard EB. Evaluation of home-based thermal biofeedback treatment of pediatric migraine headache. *Biofeedback Self-Regul* 1990;15:179-84.
- 50 Allen KD, Shriver MD. Role of parent-mediated pain behavior management strategies in biofeedback treatment of childhood migraines. *Behavior Therapy* 1998;29:477-90.
- 51 Labbe EL, Williamson DA. Treatment of childhood migraine using autogenic feedback training. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:968-76.
- 52 McGrath PJ, Humphreys P, Keene D, Goodman JT, Lascelles MA, Cunningham SJ, et al. The efficacy and efficiency of a self-administered treatment for adolescent migraine. *Pain* 1992;49:321-24.
- 53 Osterhaus SO, Passchier J, Van der Helm-Hylkema H, De Jong KT, Orlebeke JF, De Grauw AJ, et al. Effects of behavioral psychophysiological treatment on schoolchildren with migraine in a nonclinical setting: predictors and process variables. *J Pediatr Psychol* 1993;18:697-715.
- 54 Sartory G, Müller B, Metsch J, Pothmann R. A comparison of psychological and pharmacological treatment of pediatric migraine. *Behav Res Ther* 1998;36:1155-70.
- 55 Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. *Cephalalgia* 1999;19 Suppl 25:57-9.
- 56 Good PA, Taylor RH, Mortimer MJ. The use of tinted glasses in childhood migraine. *Headache* 1991;31:533-6.
- 57 Salfeld SA, Wardley BL, Houlby WT, Turner SL, Spalton AP, Beckles-Wilson NR, et al. Controlled study of exclusion of dietary vasoactive amines in migraine. *Arch Dis Child* 1987;62:458-60.
- 58 Egger J, Carter CM, Wilson J, Turner MW, Soothill JF. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet* 1983;2:865-9.
- 59 Guariso G, Bertolli S, Cernetti R, Battistella PA, Setari M, Zachello F. Migraine and food intolerance: a controlled trial in pediatric patients [Italian]. *Ped Med Chir (Med Surg Ped)* 193;15:57-61.
- 60 Harel Z, Gascon G, Riggs S, Vaz R, Brown W, Exil G. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. *J Adolesc Health* 2002;31:154-61.
- 61 Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr Neurol* 1997;17:129-33.
- 62 Culter NR, Hussey EK, Sramek JJ. Pharmacokinetics of oral sumatriptan in migraine patients during an attack and while pain free. *Biol Psychiatry* 1992;31:180A.
- 63 Philadelphia panel. Philadelphia panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for shoulder pain. *Phys Ther* 2001;81:1719-30.

Terminale sedatie met midazolam bij patiënten in de huisartsenpraktijk

Een exploratief onderzoek

Marco Blanker, Mischa Thiele, Paul van der Velden

Inleiding

Terminale sedatie, of palliatieve sedatie, kan nodig zijn wanneer de behandeling van symptomen in de terminale fase van een patiënt (zoals pijn, dyspnoe, agitatie en angst) niet effectief is. Sedativa worden dan gebruikt om de patiënt de symptomen niet bewust te laten meemaken.¹ Midazolam is het meest gebruikte sedativum.¹⁻³ De korte halfwaardetijd maakt frequente bolusinjecties of continue infusie noodzakelijk. De beschikbaarheid van pompjes voor continue infusie maakt het mogelijk deze behandeling ook in de thuissituatie te geven. Terminale sedatie wordt soms gezien als een verkapt vorm van euthanasie.^{4,5} Er zijn echter duidelijke verschillen tussen terminale

sedatie en euthanasie, zowel praktisch als ethisch. Zo vindt euthanasie per definitie plaats op nadrukkelijk verzoek van de patiënt en worden er middelen toegediend met de intentie de dood te bespoedigen.⁶ Terminale sedatie komt niet noodzakelijkerwijs voort uit een verzoek van de patiënt. Wanneer terminale sedatie wordt toegepast overlijden patiënten als gevolg van hun ziekte – wanneer de dood volgt binnen enkele dagen – of ten gevolge van de onthouding van voedsel en vocht. Hierbij is het overlijden een voorspelbare uitkomst, terwijl symptoomverlichting de intentie is. Er zijn geen aanwijzingen dat sedatie het leven bekort: in een recent literatuuroverzicht werd geen verschil in overleving gevonden tussen gesedeerde en niet-gesedeerde patiënten.⁷