

# Behandeling van menstruele migraine

- **Klinische vraag** Welke behandelingen zijn effectief op korte termijn voor de behandeling of preventie van menstruele migraine?
- **Achtergrond** Menstruele migraine is hoofdpijn die opkomt twee dagen vóór de menstruatie en duurt tot drie dagen erna tijdens minstens 2/3 van de cycli (International Classification of Headache Disorders). Acht procent van de vrouwen zou hier last van hebben. Er bestaan twee behandelingenstrategieën: de symptomatische behandeling op het moment van de aanval en de preventieve behandeling op korte termijn tijdens de menstruatie.

## Analyse

A. Crismer  
P. Chevalier

## Referentie

Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology* 2008;70:1555-63.

## Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (vanaf 1966), EMBASE (vanaf 1980) en de Cochrane Collaboration Library
- abstracts van congressen van internationale neurologische verenigingen van het voorbije jaar.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde RCT's over het effect van gelijk welk geneesmiddel in vergelijking met placebo of met een ander geneesmiddel als aanvals- of preventieve behandeling van menstruele migraine; inclusie van minstens twintig patiënten
- geen enkel exclusiecriteria
- inclusie van acht RCT's (+ een publicatie van 2 RCT's samen) die het effect onderzoeken op migraine-aanvallen van sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan en mefenaminezuur (3 255 vrouwen, 24 tot 579 per studie) en van 10 RCT's die het preventieve effect onderzoeken van oestrogenen, naproxen, nimesulide, magnesium, naratriptan en frovatriptan (1 041 vrouwen, 20 tot 579 per studie).

### Bestudeerde populatie

- vrouwen van 18 tot 65 jaar (postmenopauze, medicamenteuze hormonale cyclus)
- criteria van de International Classification van menstruele migraine
- bij alle studies met triptanen is er exclusie van zwangerschap, borstvoeding, hartproblemen, ongecontroleerde hypertensie, gelijktijdige inname van MAO of ergotamine.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - behandeling van een aanval: verdwijnen of verminderen van de pijn (minstens 2 punten op een schaal van 0=geen pijn tot 3=ernstige pijn) na twee uur
  - preventie: incidentie van migraine, aantal dagen migraine
- ongewenste effecten voor alle behandelingen
- resultaten weergegeven als **Odds Ratio's** en als verschil in respons (therapeutische winst) in vergelijking met placebo.

## Resultaten

- de statistisch significante resultaten zijn samengevat in *tabel 1* voor de aanvalsbehandeling en in *tabel 2* voor de preventieve behandeling op korte termijn.

## Besluit van de auteurs

De auteurs bevelen sumatriptan, rizatriptan of mefenaminezuur aan voor de behandeling van een aanval en transdermale oestrogenen, frovatriptan of naratriptan voor de preventie van migraine op korte termijn. Voor de keuze van de behandeling baseert men zich best op de kliniek van de patiënt.

**Financiering:** niet vermeld

**Belangenvermenging:** een auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen voor 'consultancy' van farmaceutische firma's die de onderzochte geneesmiddelen op de markt brengen.

*Tabel 1. Effectiviteit van geneesmiddelen versus placebo voor de behandeling van een migraine-aanval, therapeutische winst en OR met 95% BI.*

Geneesmiddel	meta-analyse (aantal studies) of studie	therapeutische winst in % (95% BI)	OR (95% BI) of p-waarde
sumatriptan 100 mg	MA (2)	34 (26 - 42)	4,33 (2,96 - 6,32)
sumatriptan 50 mg	MA (2)	25 (17 - 33)	3,02 (2,08 - 4,38)
zolmitriptan 1, 2,5 of 5 mg	MA (2)	26 (15 - 37)	2,97 (1,98 - 4,45)
rizatriptan 10 mg	MA (2)	20 (12 - 27)	2,34 (1,68 - 3,25)
mefenaminezuur 3 x 500 mg	1 studie	58,3	p < 0,05

*Tabel 2. Effectiviteit van geneesmiddelen versus placebo voor de preventie van migraine op korte termijn, therapeutische winst met p-waarde.*

Geneesmiddel	aantal studies	therapeutische winst in %	p-waarde
transdermaal estradiol 1,5 mg	2	44 23	< 0,05 = 0,03
frovatriptan 2 x 2,5 mg	1	26	< 0,0001
naratriptan 1 x 1 of 2,5 mg	1	niet vermeld	< 0,05 voor 1mg

## Merknamen

mefenaminezuur en frovatriptan: niet op de markt in België; naratriptan: Naramig®; rizatriptan: Maxalt®; sumatriptan: Imitrex®; zolmitriptan: Zomig®

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is gebaseerd op een correcte zoektocht in de literatuur. De presentatie van de studie is echter verwarrend. De onderzoekers hebben onafhankelijk van elkaar gezocht in de literatuur, studiegegevens geëxtraheerd en de juistheid van deze gegevens nagekeken. Zij voegden de resultaten samen in een gemeenschappelijk schema. De meningsverschillen losten ze op in consensus. Zij gebruikten de criteria van de US Preventive Services Task Force voor het beoordelen van de kwaliteit van de studies. Om in aanmerking te komen als 'goed', moest de studie voldoen aan verschillende criteria, o.a. vergelijkbare groepen, correcte randomisatie en concealment of allocation, geen grote of (tussen de onderzoeksgroepen) ongelijke studie-uitval, analyse volgens intention to treat. Een studie was 'correct' wanneer ze voor een deel aan deze criteria beantwoordde en geen onherstelbare fout bevatte. Een studie was 'slecht' wanneer ze een onherstelbare fout bevatte zoals bijvoorbeeld geen blinding, geen analyse volgens intention to treat of geen analyse van vertekende factoren. Slechts drie studies (van de achttien) waren volgens de auteurs van goede kwaliteit. In hun analyses (en aanbevelingen) includeerden ze echter studies van onvoldoende kwaliteit. Ze gebruikten talrijke primaire uitkomstmaten. In verschillende studies waaronder de studie met mefenaminezuur en de studies met oestrogenen, was het aantal patiënten zeer beperkt. Alleen voor drie triptanen en alleen voor de aanvalsbehandeling van menstruele migraine is een meta-analyse mogelijk. De therapeutische winst en de betrouwbaarheidsintervallen zijn niet systematisch beschreven, zoals nochtans aangekondigd in de methodologie van de publicatie.

## Interpretatie van de resultaten

De auteurs van deze publicatie willen kost wat kost gedetailleerde aanbevelingen geven over elk van deze geneesmiddelen, onderzocht in één of meerdere studies. Ze vergeten hierbij om hun praktische richtlijnen en behandelingsalgoritme te baseren op de gevonden resultaten. Als illustratie: de auteurs spreken zich niet uit (noch vóór, noch tegen) over zolmitriptan als symptomatische behandeling, wegens te frequent ongewenste effecten. Uit de resultaten blijkt dat er geen significant verschil is in ongewenste effecten tussen placebo en zolmitriptan, net zomin als tussen placebo en de twee doses sumatriptan, dat dan wel door dezelfde auteurs wordt aanbevolen. Het verband tussen de literatuurgegevens en de geformuleerde aanbevelingen getuigt niet van rechtlijnigheid.

In veel studies is de placeborespons hoog. Verschillende geneesmiddelen zijn onderzocht aan variabele doses. Dit bemoeilijkt zowel de samenvatting als het formuleren van conclusies voor de praktijk.

## Andere studies

Een plotse daling van oestrogenen tijdens de luteale fase van de menstruele cyclus wordt gezien als etiologische factor voor menstruele migraine. Een meta-analyse over migraine bij vrouwen<sup>1</sup> trekt echter het belang van de toedoeing van oestrogenen in twijfel, omwille van tegenstrijdige resultaten van studies met weinig patiënten. Dit onderzoek wijst er ook op dat slechts een beperkt aantal patiënten (20 tot 30%) baat heeft bij triptanen. Perimenstruele toedoeing van estradiol had soms een positief effect, maar een meta-analyse is niet mogelijk omwille van de heterogeniteit tussen de studies<sup>2</sup>. Net zoals migraine, zijn orale gecombineerde contraceptiva trouwens een onafhankelijke risicofactor voor een cerebrovasculair accident. Misschien is dit risico groter in het geval van migraine met aura. Het risico van CVA verdubbelt na 35 jaar. Een combinatiepil is dus af te raden voor alle leeftijdsgroepen in het geval van migraine met aura. Na 35 jaar is een combinatiepil af te raden voor elke vorm van migraine<sup>2</sup>. De richtlijnen spreken weinig over het probleem van menstruele hoofdpijn. De transparantiefiche van het BCFI<sup>3</sup> over geneesmiddelen bij migraine raakt het onderwerp niet aan. Eén van de aanbevelingen van de transparantiefiche voor de behandeling van migraine in het algemeen is een stapsgewijze aanpak.

In de recente richtlijn van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>2</sup> komt het probleem van menstruele migraine wel ter sprake. Als aanvalsbehandeling beveelt SIGN mefenaminezuur aan (500 mg 3 maal/dag), een vaste combinatie van aspirine, paracetamol en cafeïne (doses niet vermeld), en triptanen (sumatriptan 50 tot 100 mg oraal, zolmitriptan 2,5 mg, naratriptan 1 mg en rizatriptan 10 mg) (niveau A). Als preventie stelt SIGN voor: frovatriptan 2,5 mg 1 of 2 maal/dag gedurende zes dagen of naratriptan 1 of 2,5 mg 2 maal/dag gedurende vijf tot zes dagen vanaf twee dagen vóór de eerste dag van de menstruele cyclus (niveau A). Het bewijs voor elke aanbeveling berust telkens op één studie (ook geïnccludeerd in de hier besproken systematische review). De aanbevolen doses zijn deze die in de studies gebruikt zijn.

Voor de behandeling van migraine in het algemeen beveelt SIGN de triptanen alleen aan wanneer eerstelijnsbehandelingen falen (aspirine, ibuprofen of een ander NSAID, paracetamol). Stressbeheersing kan ook deel uitmaken van de behandeling.

## Besluit Minerva

Deze systematische review vindt weinig studies over behandeling van of preventie van aanvallen van menstruele hoofdpijn. Alleen voor triptanen zijn meta-analyses mogelijk. De conclusies komen overeen met de aanbevelingen van de meest recente richtlijnen. Ook deze laatste zijn gebaseerd op hetzelfde beperkte aantal studies (één per geneesmiddel) met meestal weinig patiënten.

## Referenties

1. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine, a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824-30.
2. SIGN. The diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2008.
3. BCFI. Transparantiefiche. Geneesmiddelen bij migraine. Juli 2008.