



Gemberwortel werkzaam bij migraine?

Referentie

Chen L, Cai Z. The efficacy of ginger for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med* 2021;46:567-71.
DOI: 10.1016/j.ajem.2020.11.030

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven; Tom Poelman Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenconflict met dit onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het nut van gember bij de behandeling van migraine?

Achtergrond

Het effect van diverse curatieve en preventieve behandelingen van migraine kwam geregeld aan bod in Minerva. Behalve conventionele geneesmiddelen bespraken we ook groot hoefblad [*Petasites hybridus* (L.) Gaertn.] voor de preventie van migraine-aanvallen. Deze studie toonde aan dat 150 mg extract van groot hoefblad gedurende een periode van 4 maanden het aantal migraineaanvallen met 45% kan reduceren bij patiënten met minstens 2 tot 6 aanvallen van migraine per maand (1,2). We besloten echter ook dat er meer garanties voor de veiligheid op lange termijn nodig zijn, alsook grootschaliger studies op langere termijn om de doeltreffendheid van dit extract in de dagelijkse praktijk te evalueren. Ook de waarde en de veiligheid van andere plantengeneesmiddelen, zoals gemberwortel, als alternatief voor de standaardzorg bij migraine vragen om degelijk onderzoek.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBase, Web of science, EBSCO, Cochrane library; tot september 2020
- referentielijsten van gevonden studies en relevante reviews.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies die gember vergeleken met placebo bij patiënten met migraine
- geen exclusiecriteria
- uiteindelijk includeerde men 3 RCT's die een oraal preparaat van gember vergeleken met placebo op een spoedgevallendienst (3) en gedurende 3 maanden in een hoofdpijnkliniek (4); en 1 RCT die sublinguaal gember in combinatie met feverfew vergeleek met placebo gedurende 1 maand te gebruiken bij aanvallen van migraine (5).

Bestudeerde populatie

- 227 patiënten, leeftijd mediaan 31,5 (range 19 tot 54) tot gemiddeld 40,6 (SD 1,6) jaar, meer dan 80% vrouwen, met migraine sinds gemiddeld 10 (SD 9,6) tot mediaan 13 (range 3 tot 41) jaar, waarbij het in meer dan 50% ging om migraine met aura.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: het verschil in pijnscore na twee uur (continue variabele) en het aantal patiënten dat pijnvrij was na 2 uur (discontinue variabele)
- secundaire uitkomstmaten: therapierespons (vermindering van het aantal migraine-aanvallen met 50% of pijnintensiteit 0 of 1 op een schaal tot 4 na de behandeling)
- analyse volgens **random effects model**.

Resultaten

- na 2 uur zag men met gember versus placebo een statistisch significante reductie in de gemiddelde pijnscore (gemiddeld verschil $-1,27$ met 95% BI van $-1,46$ tot $-1,07$; $p < 0,00001$; $N=2$ studies; $I^2=0\%$) en waren er statistisch significant meer patiënten pijnvrij (RR 1,79 met 95% BI van 1,04 tot 3,09; $p=0,04$; $N=2$ studies; $I^2=0\%$)
- met gember versus placebo zag men geen verschil in therapierespons ($N=2$ studies; $I^2=64\%$) en optreden van ongewenste effecten ($N=3$ studies; $I^2=66\%$) maar er was wel een daling in nausea en braken (RR 0,48 met 95% BI van 0,30 tot 0,77; $p=0,002$; $N=3$ studies; $I^2=0\%$).

Besluit van de auteurs

Gember is veilig en werkzaam voor de behandeling van pijn, binnen een tijdsinterval van twee uur gemeten, bij patiënten met migraine.

Financiering van de studie

Financiering niet vermeld.

Belangenvermenging van de auteurs

Geen belangenconflicten aangegeven.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Ondanks een voldoende ruime literatuurzoektocht werden er slechts 3 RCT's teruggevonden die voldeden aan de tevens ruim gekozen inclusiecriteria. Door het kleine aantal studies was het niet mogelijk om publicatiebias op te sporen. De **Jadad score** van deze kleinschalige studies varieerde tussen 3 en 4. Deze score heeft als voordeel een gemakkelijk reproduceerbaar scoregetal weer te geven. Zo definieert men een score ≥ 3 als methodologisch kwaliteitsvol. Maar, tegelijk wordt deze score als vrij onvolledig beschouwd (6). In tegenstelling tot de Jadad Score zoekt de Cochrane Collaboration op zes domeinen naar het risico van bias wat een transparanter beeld van de methodologische kwaliteit van een RCT oplevert (6). Bovendien is het niet duidelijk hoeveel onderzoekers betrokken waren bij de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de studies. Wat de data-extractie betreft, is wel duidelijk beschreven dat die werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers, met een derde als arbiter wanneer er zich discussies voordeden. Studies met gelijke uitkomstmaten werden gepoold. Voor twee studies worden acute (primaire) uitkomsten gegeven, voor twee wordt het verminderen van het aantal aanvallen geëvalueerd, voor alle drie wordt de invloed op nausea en braken bestudeerd. Niettegenstaande de lage statistische heterogeniteit van de gepoolde resultaten zijn de studies op heel wat vlakken klinisch sterk heterogeen. Zo gebruikte men verschillende dosissen, samenstellingen, toedieningsvormen. Ook de behandelingsduur was sterk verschillend: eenmalig op spoedgevallen, gedurende 1 maand te starten indien nodig, dagelijks in te nemen gedurende 3 maanden.

Interpretatie van de resultaten

De onderzoekers van deze meta-analyse stelden vast dat gember een statistisch significant effect had op pijnreductie binnen een tijdsinterval van twee uur na de start van de behandeling. Op basis van de gegevens van de meta-analyses kunnen we echter niet bepalen in hoeverre het effect op de pijn ook klinisch relevant was. De gemiddelde verschillen op de pijnschalen die men in de **forest plot** opneemt, vinden we niet terug in de oorspronkelijke publicaties (3,5). Vermoedelijk gaat het eerder om gestandaardiseerde gemiddelde verschillen, die moeilijk te extrapoleren zijn naar een klinische context. Een van de RCT's was ook **open-label** uitgevoerd wat voor de meting van subjectieve uitkomsten, zoals pijn, weinig betrouwbaar is (5). De absolute verschillen tussen gember en placebo qua aantal patiënten dat pijnvrij is binnen een tijdsinterval van twee uur kunnen we wel terugvinden in de oorspronkelijke studies: 32% versus 15% (5) en 60% versus 30% (3). Merk hierbij een belangrijke placeborespons op voor beide studies.

Bovendien zijn de resultaten van deze meta-analyse niet extrapoleerbaar naar de praktijk. We komen weinig te weten over de gebruikte preparaten. De auteurs gebruikten gember als zoekterm, zonder zich verder te bekommeren over welk deel van gember gebruikt werd (vermoedelijk steeds de wortel). De auteurs hebben het over '(dry) extracts of ginger'. Ze laten ons in het ongewisse over de wijze waarop de extracten bereid zijn. De gegeven doses (400 tot 600 mg per dag) laten vermoeden dat het eerder gaat om poeder van de gedroogde wortelstok dan om geconcentreerde extracten. In één studie werd gember sublinguaal toegediend in plaats van oraal, en gecombineerd met 'feverfew', zijnde *Tanacetum parthenium* of moederkruid. We krijgen geen informatie over de toegediende dosis in deze studie. Er zijn bovendien (nog) geen geneesmiddelen op basis van gemberwortel beschikbaar in België. Zowel arts, apotheker als patiënt zijn aangewezen op voedingssupplementen die niet dezelfde garanties moeten bieden wat kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid betreft (7). Poeder van gedroogde gemberwortel kan wel magistraal voorgeschreven worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de Belgische richtlijn voor de aanpak van een acute aanval van migraine en de preventie van aanvallen komt gember niet voor. Voor een acute aanval worden enkelvoudige analgetica voorgesteld. Bij onvoldoende resultaat wordt overgeschakeld naar triptanen. Beta-blokkers zoals metoprolol en propranolol worden aanbevolen in de preventieve aanpak. Indien beta-blokkers tegenaangewezen zijn, kan topiramaat overwogen worden (8).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van slechts drie kleinschalige klinisch heterogene studies van onduidelijke methodologische kwaliteit toont aan dat gember de pijn binnen een tijdsinterval van twee uur statistisch significant vermindert ten opzichte van placebo bij patiënten met een aanval van migraine. De klinische relevantie van dit verschil is echter onduidelijk. Er is geen statistisch significant verschil tussen gember en placebo voor wat betreft de frequentie van migraineaanvallen. De gemberpreparaten zijn bovendien te weinig concreet gedefinieerd, wat extrapolatie naar de praktijk bemoeilijkt.

Referenties

1. Laekeman G. Groot hoefblad extract (Petasites) voor migraine? *Minerva* 2005;4(8):123-4.
2. Lipton RB, Göbel H, Einhäupt KM, et al. Petasites hybridis root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63:2240-4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000147290.68260.11
3. Martins LB, Dos Santos Rodrigues AM, Rodrigues DF, et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) addition in migraine acute treatment. *Cephalalgia* 2019;39:68-76. DOI: 10.1177/0333102418776016

4. Martins LB, Dos Santos Rodrigues AM, Monteze NM, et AL. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2020;40:88-95. DOI: 10.1177/0333102419869319
5. Cady RK, Goldstein J, Nett R, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of sublingual feverfew and ginger (LipiGesic™ M) in the treatment of migraine. *Headache* 2011;51:1078-86. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01910.x
6. Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. *Minerva* 2010;9(5):60.
7. De redactie. Planten als geneesmiddelen en als voedingssupplementen. *Minerva* 2021; 20(6):66-8.
8. Migraine. Belgische richtlijn. *Domus Medica* 2010; update 2012. Ebpracticenet, bijgewerkt: 17/04/2013.