

# Migraine: dexamethason voor de preventie van recidieven?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van parenteraal toegediende corticosteroiden voor de behandeling van een ernstige migraine-aanval en voor de preventie van recidieven bij volwassenen?
- **Achtergrond** Recidiverende hoofdpijn komt frequent voor tijdens de 24 tot 72 uur na de behandeling van een ernstige migraine-aanval<sup>1</sup>. Over de werkzaamheid van corticosteroiden, in associatie met de klassieke behandeling van migraine, om recidieven te voorkomen zijn de gegevens tegenstrijdig. Het is evenmin aangetoond dat dexamethason onmiddellijke pijnverlichting geeft bij migraine.

**Analyse**  
A. Vanwelde

**Referentie**  
Colman I, Friedman BW, Brown MD, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008;336:1359-61.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS en CINAHL
- raadplegen van congresverslagen (tien laatste jaren), richtlijnen, referentielijsten
- contact met firma's, auteurs, experts.

### Geselecteerde studies

- RCT's bij volwassenen met een ernstige migraine-aanval; vergelijking van parenterale toediening van corticosteroiden (alleen of in associatie met een klassieke antimigraineuze behandeling) met placebo of een andere referentiebehandeling voor migraine-aanvallen
- inclusie van studies met acute en ernstige aanval, met criteria die toelaten migraine te onderscheiden van andere vormen van hoofdpijn, op een spoeddienst of dienst voor de behandeling van hoofdpijn, met parenterale toediening, met toegang via de oorspronkelijke auteurs tot de gegevens van de originele studies voor de evaluatie van het primaire eindpunt
- geen taalrestrictie
- van de 666 mogelijk relevante abstracts voldeden 7 RCT's aan de inclusiecriteria (vijf gepubliceerde studies en twee studies gepubliceerd in abstractvorm; de studiegegevens werden opgevraagd bij de auteurs); vergelijking van een eenmalige dosis dexamethason via parenterale weg + klassieke migrainebehandeling met placebo + klassieke behandeling voor het verminderen van hoofdpijn en recidieven binnen de 72 uur.

### Bestudeerde populatie

- 738 patiënten (55 tot 205 per studie),  $\leq 18$  jaar; spoeddiensten (multicenter in vijf studies)
- behandeling met parenterale corticosteroiden in associatie met klassieke antimigrainemiddelen (zes studies) of met metoclopramide + difenhydramine (antihistaminicum) i.v.

(één studie, n=205); dexamethason i.v. in zes studies, i.v. of i.m. in één studie; dosis varieerde van 10 mg tot 24 mg

- opvolging van 24 tot 72 uur
- **Jadad-score:** varieerde van 4 tot 5.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van migraine binnen 24 tot 72 uur na behandeling en na initieel zeer goede pijnverlichting
- secundaire uitkomstmaten: pijnreductie na behandeling op een visueel analoge schaal (10 cm) (vier studies, n=455), ongewenste effecten
- testen van heterogeniteit met  $\chi^2$ - en  $I^2$ -test
- groeperen van de gegevens met het fixed effects model
- effectmeting: **gewogen gemiddelde verschil** (WMD, weighted mean difference) en relatief risico (RR).

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: minder recidieven met dexamethason dan met placebo binnen de 24 tot 72 uur: RR 0,74; 95% BI van 0,60 tot 0,90;  $I^2=3,4\%$
- geen verschil voor pijnreductie: WMD 0,37; 95% BI van -0,20 tot 0,94;  $I^2=46,2\%$
- ongewenste effecten: geen verschil voor rusteloosheid, slapeloosheid, tintelingen, gevoelloosheid of oedeem; meer duizeligheid en minder nausea met corticosteroiden.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij een migraine-aanval een eenmalige dosis dexamethason parenteraal in combinatie met een standaardbehandeling het aantal recidieven van hoofdpijn binnen de 72 uur relatief vermindert met 26% (NNT 9).

**Financiering:** The Canadian Association of Emergency Physicians Research Consortium

**Belangenconflict:** drie auteurs zijn hoofdauteur en twee auteurs medeauteur van sommige geïncludeerde studies; één auteur ontving ondersteuning van de 21st century Canada research chairs programme.

1. Ducharme J, Beveridge RC, Lee JS, Beaulieu S. Emergency management of migraine: is the headache really over? *Acad Emerg Med* 1998;5:899-905.
2. Kelly AM, Kerr D, Clooney M. Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2008;25:26-9.
3. Fessler F, Shih R, Silverman M, et al. Prednisone for migraine headaches: an emergency department randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acad Emerg Med* 2007;14(suppl 1):S71.
4. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-54.

5. Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med* 2008;15:1223-33.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The diagnosis and management of headache in adults. *SIGN, Clinical Guideline N° 107*, November 2008.
7. Geneesmiddelen bij migraine. *Transparantiefiche BCFI, juli 2008*.

## Methodologische beschouwingen

De zoektocht in de literatuur gebeurde systematisch met strikte inclusiecriteria en het opsporen van niet-gepubliceerde gegevens. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde RCT's was goed. Vijf studies haalden de maximale Jadad-score (5) door correcte uitvoering en rapportering van dubbelblindering, studie-uitval en randomisatieprocedure. De toedieningsweg van de geneesmiddelen was vergelijkbaar in de verschillende studies. De auteurs onderzochten de heterogeniteit. Twee onderzoekers evalueerden onafhankelijk van elkaar de relevantie, de inclusie en de methodologische kwaliteit van de studies. Vijf auteurs van deze meta-analyse zijn eveneens (mede-)auteur van vier geïncludeerde studies. De auteurs vermelden geen funnel plot of een andere test om eventuele publicatiebias op te sporen.

## Resultaten in perspectief

Het primaire eindpunt is vanuit klinisch oogpunt relevant omdat corticosteroiden door hun mogelijke anti-inflammatoire werking het aantal vroeg optredende recidieven van migraine zouden kunnen doen verminderen. Niettegenstaande er in de studies waarschijnlijk patiënten zijn opgenomen met niet-migrainehoofdpijn (wat de reële praktijk weerspiegelt), zijn de resultaten toch niet extrapolbaar naar de eerstelijnsgezondheidszorg of naar de ambulante praktijk, ondermeer omwille van de twijfel over de haalbaarheid van ambulante intraveneuze toediening van dexamethason. Verder onderzoek is nodig naar mogelijke interacties met de gangbare antimigrainebehandeling, de optimale dosis, het eventuele effect van orale toediening en de subgroep van patiënten die het meeste baat zouden hebben van corticosteroiden.

De auteurs berekenen een NNT van negen (95% BI van 6 tot 25) voor de preventie van één recidief van migraine (berekeningswijze niet vermeld). We dienen deze NNT echter voorzichtig te interpreteren omdat er niet is gestratificeerd voor co-interventies (de diverse antimigrainebehandelingen, waaronder opioïden vormen een belangrijke verstoring factor en kunnen mogelijks interageren met dexamethason). Verder moeten we rekening houden met de variabele dosis, opvolgingsduur van 24 tot 72 uur, geen vermelding van patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis, co-morbiditeit, type migraine) en dus ook geen informatie over het initiële individuele risico van recidief.

In twee vroegere placebogecontroleerde RCT's werd het effect geëvalueerd van dexamethason<sup>2</sup> oraal 8 mg en van prednisolon<sup>3</sup> voor de behandeling van een ernstige mi-

graine-aanval. De toevoeging van corticosteroiden aan de migrainebehandeling toonde geen winst aan op het vlak van de preventie van recidieven. In een derde studie<sup>4</sup> waren NSAID's (naproxen 500 mg) effectiever voor de preventie van recidieven van migraine bij ambulante patiënten.

In 2008 is een meta-analyse gepubliceerd<sup>5</sup> waarin zes van de zeven studies uit de hier besproken meta-analyse zijn opgenomen plus één studie met oraal dexamethason. De resultaten bevestigen de werkzaamheid van dexamethason voor de preventie van vroegtijdige recidieven van matige tot ernstige migraine binnen de 24 tot 72 uur (RR 0,87; 95% BI van 0,80 tot 0,95; RAR 9,7%).

## Ongewenste effecten

Een nauwgezette toediening van dexamethason leidt in deze meta-analyse slechts tot enkele verschillen met placebo op het vlak van ongewenste effecten. De opvolgingsduur is echter beperkt tot 72 uur, waardoor er geen uitspraak mogelijk is op middellange of lange termijn. De mogelijkheid van frequente aanvallen met herhaalde toedieningen van corticosteroiden vereist verdere studies die de mogelijke ongewenste effecten evalueren, ofwel de meer zeldzame (aseptische botnecrose van heup- en kniegewricht) ofwel de ongewenste langetermijneffecten (vermindering van de botdensiteit en risico van fracturen). We willen overigens de aandacht vestigen op voorzichtigheid bij diabetici omwille van het risico van langdurige hyperglykemie (dexamethason heeft een halfwaardetijd van 72 uur) en op de bekende ongewenste effecten zoals stemmingswisselingen, cataract en verhoogde intra-oculaire druk.

## Voor de praktijk

De resultaten van deze meta-analyse zijn niet extrapolbaar naar de eerstelijnszorg. Voor de aanvalsbehandeling van ernstige migraine brengt deze meta-analyse geen andere elementen aan dan wat reeds in recente richtlijnen aanbevolen wordt. Voor migraine van eender welke intensiteit blijven bij het begin van de klachten aspirine 1 g en ibuprofen 400 mg (of een ander NSAID) de voorkeursbehandeling. Bij milde tot matige migraine kan paracetamol ook effectief zijn<sup>6</sup>. Wanneer eenvoudige pijnstillers geen soelaas bieden bij vorige aanvallen, kan gekozen worden voor een triptaan<sup>6</sup>, niettegenstaande enkele nadelen (terughoudendheid bij gebruik in het geval van cardiovasculaire aandoeningen, kostprijs). De werkzaamheid en ongewenste effecten van triptanen zijn dosisafhankelijk<sup>7</sup>. In functie van het aantal recidieven kunnen we opteren voor een preventieve behandeling.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse met een beperkt aantal studies toont aan dat parenteraal toegediend dexamethason als toevoeging aan de klassieke aanvalsbehandeling bij volwassenen een matig preventief effect heeft op recidieven van ernstige migraine binnen de 24 tot 72 uur, in vergelijking met placebo. Deze resultaten veranderen de huidige aanbevelingen voor de aanvalsbehandeling van ernstige migraine niet.

