

Amitriptyline en topiramaat: geen meerwaarde boven placebo voor de preventie van migraine bij kinderen en adolescenten

Referentie

Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017;376:115-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1610384

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke zijn de relatieve werkzaamheid en veiligheid van topiramaat, amitriptyline en placebo voor de preventie van migraine bij kinderen en adolescenten (van 8 tot 17 jaar) met migraine met of zonder aura?

Achtergrond

De medicamenteuze aanpak voor de behandeling en preventie van migraine bij volwassenen is veel beter onderbouwd dan de medicamenteuze aanpak bij kinderen en adolescenten.

Voor de profylactische behandeling van migraine bij volwassenen vermelden de richtlijnen van de European Federation of Neurological Societies (EFNS) als eerste stap metoprolol, propranolol, flunarizine, valproïnezuur of topiramaat, en als tweede stap amitriptyline, naproxen of bisoprolol (1). Bij kinderen is veel minder onderzoek verricht. Voor de profylactische behandeling van migraine bij kinderen zijn alleen flunarizine, propranolol, topiramaat (2) en pizotifeen (3) onderzocht. Volgens Clinical Evidence is de werkzaamheid van deze 4 geneesmiddelen niet bekend (beperkt, niet eensluitend of niet onderzocht). Amitriptyline is een veel gebruikt geneesmiddel voor de preventie van migraine bij kinderen, maar de werkzaamheid van dit geneesmiddel is amper onderzocht bij deze populatie (4,5). De hier besproken studie vergelijkt de werkzaamheid en de veiligheid van topiramaat, amitriptyline en placebo als preventieve behandeling van migraine bij kinderen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- kinderen en adolescenten met migraine met of zonder aura, of met chronische migraine zonder chronische hoofdpijn volgens de International Classification of Headache Disorders (second edition); score op de **Pediatric Migraine Disability Assessment Scale** (PedMIDAS) van 11 tot 139; minstens 4 dagen hoofdpijn over een aanvangsperiode van 28 dagen
- geen vooropgestelde exclusiecriteria
- inclusie van 361 kinderen en adolescenten van 8 tot 17 jaar; gemiddelde leeftijd van 14,2 jaar (SD 2,4 jaar); 68% meisjes en 70% blank; gemiddelde PedMIDAS-score van 41,9 (SD 26,8) die overeenkomt met matige beperkingen; gemiddeld 11,4 dagen (SD 6,1) hoofdpijn tijdens de aanvangsperiode van 28 dagen.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter (31 centra in de V.S.) parallelgroepen (2:2:1) studie
- 3 onderzoeksgroepen:
 - amitriptyline (streefdosis van 1 mg per kg lichaamsgewicht in 2 capsules per dag) (n=144)

- topiramaat (streefdosis van 2 mg per kg lichaamsgewicht in 2 capsules per dag) (n=145)
- placebo (1 capsule tweemaal per dag) (n=72)
- dosiswijziging op basis van de ongewenste effecten om de 15 dagen over een periode van 8 weken, nadien stabiele dosis gedurende 16 weken
- studieduur: aanvangsperiode van 28 dagen met registratie in een dagboek van het aantal dagen met hoofdpijn; vervolgens randomisatie en 24 weken behandeling naargelang de toegewezen onderzoeksgroep; evaluatie van de primaire uitkomstmaat tijdens de laatste 28 dagen van de behandeling; 2 weken progressieve afbouw van de interventie, gevolgd door 4 weken follow-up
- stratificatie van de randomisatie in functie van de leeftijd (8 tot 12 jaar versus 13 tot 17 jaar) en volgens het aantal dagen met hoofdpijn (4 tot 14 dagen versus 15 dagen of meer).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal kinderen en adolescenten met minstens 50% reductie van het aantal dagen met hoofdpijn
- secundaire uitkomstmaten: evolutie van de PedMIDAS-score; absolute reductie van het aantal dagen met hoofdpijn (aanvangsperiode van 28 dagen versus de laatste 4 weken van de behandeling); ernstige ongewenste effecten; aantal kinderen en adolescenten dat de behandeling van 24 weken voltooide
- veiligheid: ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse met wijziging van het significantieniveau van 0,005 naar 0,017 op basis van de **Bonferroni-correctie** voor de subgroepanalyses in functie van de stratificatie (leeftijd en aantal dagen met hoofdpijn).

Resultaten

- na de vooraf geplande interimanalyse werd de studie **vroegtijdig beëindigd voor futiliteit**; 328 van de 361 kinderen en adolescenten zijn opgenomen in de intention-to-treat-analyse (91%); 9% is niet opgenomen door vroegtijdige beëindiging van de studie
- primaire uitkomstmaat (minstens 50% reductie in aantal dagen met hoofdpijn): 52% van de kinderen in de amitriptylinegroep, 55% in de topiramaatgroep en 61% in de placebogroep, zonder statistisch significant verschil tussen amitriptyline of topiramaat versus placebo, of tussen amitriptyline en topiramaat
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen voor de PedMIDAS-score noch in absolute vermindering van het aantal dagen met hoofdpijn over een periode van 28 dagen
- ernstige ongewenste effecten: gemoedsverandering in de amitriptylinegroep (n=3), zelfmoordpoging in de topiramaatgroep (n=1) en syncope in de amitriptylinegroep (n=1)
- tolerantie/veiligheid: statistisch significant meer ongewenste effecten in de amitriptylinegroep dan in de placebogroep: vermoeidheid (30% versus 14%; p=0,01), droge mond (25% versus 12%; p=0,03); statistisch significant meer ongewenste effecten in de topiramaatgroep dan in de placebogroep: paresthesieën (31% versus 8%; p<0,001) en gewichtsverlies (8% versus 0%; p=0,02).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er over een periode van 24 weken geen statistisch significant verschil is tussen amitriptyline, topiramaat en placebo in reductie van het aantal dagen met hoofdpijn of in beperkingen door hoofdpijn bij kinderen en adolescenten met migraine. De actieve geneesmiddelen veroorzaken meer ongewenste effecten.

Financiering van de studie

National Institutes of Health.

Belangenconflicten van de auteurs

9 van de 10 auteurs verklaren voor deze publicatie vergoedingen te hebben ontvangen van het National Institute of Neurological Disorders and Stroke, het NIH of het National Institute of Child Health and Human Development; 1 auteur ontving daarnaast vergoedingen voor consultancy van 4 farmaceutische firma's voor prestaties die geen betrekking hadden op deze publicatie; 1 auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie is correct opgezet en uitgevoerd. Voor de randomisatie **stratificeerden** de auteurs de populatie in functie van de leeftijd (kinderen tot 12 jaar versus adolescenten van 13 tot 17 jaar) en van het aantal dagen met hoofdpijn tijdens de aanvangsperiode van 28 dagen (4 tot 14 dagen versus 15 dagen of meer), om op die manier correcte subgroep analyses te kunnen uitvoeren.

De power is berekend op basis van 50% respons in de placebogroep en 70% respons bij de kinderen en adolescenten die amitriptyline of topiramaat toegediend kregen. Door een studie-uitval van 15% moesten de auteurs 675 patiënten includeren om met minstens 85% power alle verschillen tussen de actieve medicatie en placebo te kunnen opsporen.

Het protocol voorzag interimanalyses op het ogenblik dat 225 patiënten geïnccludeerd waren en wanneer 450 patiënten hun behandeling van 24 weken voltooid hadden. Na de eerste interimanalyse beëindigden de auteurs de studie vroegtijdig wegens futiliteit: het verschil in werkzaamheid was te klein, vooral in verhouding tot de incidentie van de ongewenste effecten van de behandelingen.

Ze **imputeerden** op een correcte manier de ontbrekende gegevens van patiënten die om eender welke reden niet verder deelnamen aan de studie of van patiënten zonder informatie over hoofdpijn na 24 weken; multiële imputatie leidde telkens tot dezelfde resultaten (geen statistisch significant verschil).

De financiering van de studie door een overheidsinstantie laat geen twijfel toe over mogelijke belangenconflicten.

Resultaten in perspectief

Op advies van de stuurgroep van de studie besloot de onderzoeksinstantie om de studie vroegtijdig te beëindigen omdat men geen verschil kon vaststellen in werkzaamheid en omdat er problemen waren met de veiligheid van de actieve medicatie.

Net zoals in vroegere studies bij patiënten met hoofdpijn is ook in deze studie de placeborespons zeer hoog. Vroegere studies rapporteerden een placeborespons van 50 tot 60% (6,7) en in de hier besproken studie is er een placeborespons vastgesteld van 61%. Is het voorschrijven van een placebo verantwoord als er geen andere werkzame of veilige behandeling beschikbaar is?

In Minerva kwamen al verschillende standpunten naar voor over het voorschrijven van een placebo. Zo schreven we in 2009 dat niet de placebobehandeling op zich, maar de contextuele suggestie en de conditionering via een optimale arts-patiëntrelatie bepalend kunnen zijn voor de effectiviteit van een placebobehandeling (8). In 2016 besloten we dat placebo in de literatuur soms nog aanzien wordt als een vergissing van de patiënt, maar dat andere publicaties de mogelijkheden van placebo benadrukken. Hierbij gaat het dan om artsen die zich bewust zijn van de context, van de suggestie en van relationele factoren, alsook om patiënten die in placebo een hulpmiddel zien om hun gezondheid beter te controleren. Door placebo worden ze meer bewust van de lichamelijke mechanismen die een rol spelen bij ziekte of gezondheid (9).

Voor de onderhoudsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten zou het, op basis van de huidige kennis, ethisch verantwoord zijn om het effect van placebo te evalueren versus geen behandeling, maar dan op langere termijn (bijvoorbeeld minstens 6 maanden) en rekening houdend met de inbreng van een derde (een ouder), zeker bij kinderen.

Besluit van Minerva

Deze correct opgezette RCT evalueert de werkzaamheid van amitriptyline en topiramaat versus placebo voor de onderhoudsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten. De studie is vroegtijdig beëindigd voor futiliteit. Amitriptyline of topiramaat hebben geen meerwaarde boven placebo op het vlak van een vermindering van het aantal dagen met hoofdpijn en van de beperkingen in het dagelijkse leven als gevolg van migraine. Amitriptyline en topiramaat verhogen wel het risico van (soms ernstige) ongewenste effecten.

Voor de praktijk

Voor de onderhoudsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten worden verschillende geneesmiddelen gebruikt, meestal op basis van consensus van experts en op basis van evaluaties bij volwassenen (1). Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van een medicamenteuze, preventieve behandeling voor migraine bij kinderen. Niet-medicamenteuze preventie zoals slaaphygiëne en stressmanagement zouden volgens de Transparantiefiche over migraine effectiever kunnen zijn (10). Op basis van een literatuuronderzoek (tot 2014) besluit Clinical Evidence dat de werkzaamheid niet bekend is van 4 geneesmiddelen waarvan het profylactische effect onderzocht is bij kinderen (flunarizine, propranolol, topiramaat en pizotifeen) (3). Amitriptyline wordt veel gebruikt voor de preventie van migraine bij kinderen, maar is voor deze indicatie en bij deze populatie onvoldoende geëvalueerd (4,5).

De hier besproken RCT geeft harde argumenten aan om amitriptyline en topiramaat niet voor te schrijven als onderhoudsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten.

Merkmamen

- amitriptyline: Redomex®
- topiramaat: Topamax®, Topiramate EG®, Topiramate Sandoz®

Referenties

1. Evers S, Afra J, Frese A, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
2. RIZIV. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Consensusvergadering van 26-11-2009. Juryrapport - Lange tekst.
3. Migraine headache in children. Clinical Evidence. Web publication date: 05 June 2015 (based on June 2014 search).
4. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:959-66. DOI: 10.1517/14656566.2012.677434
5. Rizzoli P. Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache* 2014;54:364-9. DOI: 10.1111/head.12273
6. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache* 2005;45:232-9. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05050.x
7. Faria V, Linnman C, Lebel A, Borsook D. Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *J Pediatr* 2014;165:659-65. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.040
8. Michiels B. Krachtige of nutteloze placebo's? Believers of non-believers? [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(8):101.
9. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming. *Minerva* 2016;15(7):184-6.
10. Migraine: Profylaxe van de migraine-aanval. Transparantiefiche. BCFI, 2017.