

Melatonine voor de preventie van migraineaanvallen?

Referentie

Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptylin 25 mg and placebo for migraine prevention. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1127-32. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313458

Duiding

Louise Joly, assistante en Médecine Générale, Université de Liège

Klinische vraag

Wat is de relatieve werkzaamheid van 3 mg melatonine versus 25 mg amitriptyline en versus placebo voor de preventie van migraineaanvallen bij volwassenen?

Achtergrond

Wereldwijd heeft 15% van de bevolking last van migraine en bij 1 op de 4 betrokken patiënten leidt de ernst van de aanvallen tot beperkingen op het sociale en professionele vlak (1). Een profylactische behandeling met topiramaat, valproïnezuur, propranolol of metoprolol kan de ernst en de frequentie van de aanvallen verminderen (2). Ongeveer de helft van de patiënten zet deze behandeling echter stop wegens slechte tolerantie en te veel ongewenste effecten (3). Patiënten met migraine hebben een gedaalde melatoninespiegel. De resultaten van studies die het preventieve effect van melatonine op migraine onderzochten, waren niet eensluidend (4-6). De hier besproken Braziliaanse studie vergelijkt de werkzaamheid en de veiligheid van melatonine met amitriptyline als actieve comparator en met placebo voor de preventie van migraine.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen van 18 tot 65 jaar met migraine volgens de criteria van de International Headache Society (IHS) (7): migraine met of zonder aura sinds minstens 1 jaar, ontstaan vóór de leeftijd van 50 jaar, minstens 4 dagen met migraine of meer dan 3 migraineaanvallen per maand (= migraine gedurende minstens 30 minuten onder acute pijnstilling); vrouwen kwamen in aanmerking als ze niet zwanger waren, niet zwanger konden worden of adequate anticonceptie gebruikten
- exclusiecriteria: psychiatrische problemen (actueel of in de voorgeschiedenis); ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >160 mm Hg en/of diastolische bloeddruk >90 mmHg) bij het screeningsonderzoek of bij randomisatie; vroeger gebruik van melatonine, amitriptyline of agomelatine; inname van opioïden, ergotamines of triptanen of een combinatie gedurende meer dan 10 dagen per maand; inname van eenvoudige pijnstillers gedurende meer dan 15 dagen per maand en sinds meer dan 3 maanden; inname van preventieve geneesmiddelen zoals bèta-blokkers, anti-epileptica, tricyclische antidepressiva, calciumantagonisten, bupropion of noradrenaline- en serotonine-heropnameremmers
- inclusie van 178 Braziliaanse patiënten met migraine; gerekruteerd in de algemene bevolking, de eerstelijnszorg, via sociale media en via advertenties; 74,7% vrouwen; gemiddelde leeftijd in de 3 onderzoeksgroepen van 36,6 tot 37,2 jaar; bij aanvang: migraine sinds 20,2 tot 24,1 jaar, 7,2 tot 7,3 migraineaanvallen per maand en inname van 4,2 tot 4,6 doses pijnstilling per week.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter **parallelgroepenstudie**
- conform met de richtlijnen van de IHS is een actieve comparator (amitriptyline) opgenomen in de studie om een betere dubbele blindering van de behandeling te verzekeren

- 2 onderzoeksfases:
 - fase 1 (observatieperiode van 1 maand): verzameling van alle gegevens over migraine (aantal dagen met migraine, intensiteit en duur van de aanvallen) en gebruikte pijnstilling (soort, aantal, dosis)
 - fase 2 (interventie gedurende 12 weken): randomisatie over 3 onderzoeksgroepen met dezelfde gegevensverzameling als in fase 1, maar ook met rapportering van de ongewenste effecten: melatonine 3 mg (n=60), amitriptyline 25 mg (n=59) en placebo (n=59)
- bij een migraineaanval was acute pijnstilling toegelaten
- gegevens over hoofdpijn of migraine, intensiteit van de migraineaanval en inname van pijnstillers werden door de patiënt bijgehouden in een dagboek en nadien gegroepeerd per maand
- na de randomisatie werden 18 patiënten geëxcludeerd; 51 patiënten beëindigden de studie niet (19 in de amitriptylinegroep, 15 in de melatoninegroep en 17 in de placebogroep).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal dagen met migraine in de weken 9 tot 12 versus aanvang (een dag met migraine was gedefinieerd als aanwezigheid van migraine gedurende minstens 30 minuten)
- secundaire uitkomstmaten: vermindering in intensiteit van migraine, duur van de migraineaanval en gebruik van pijnstilling; ongewenste effecten; aantal patiënten met meer dan 50% vermindering in aantal dagen met migraine in de weken 9 tot 12 versus de beginsituatie
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde vermindering in aantal dagen met migraine versus beginmeting: -2,7 dagen met migraine in de melatoninegroep, -2,1 dagen met migraine in de amitriptylinegroep en -1,1 dag met migraine in de placebogroep; de vermindering in aantal dagen met migraine was statistisch significant sterker voor melatonine versus placebo ($p=0,009$), maar niet voor amitriptyline versus placebo ($p=0,199$)
- secundaire uitkomstmaten: alle secundaire uitkomstmaten waren in vergelijking met de aanvangsmeting statistisch significant beter met melatonine en amitriptyline dan met placebo ($p<0,05$); melatonine en amitriptyline verminderden vooral de duur van de migraineaanvallen (RR van respectievelijk -4,8 uren met 95% BI van -5,7 tot -3,9 en -4,4 uren met 95% BI van -5,1 tot -3,9); het aantal patiënten met meer dan 50% vermindering in aantal dagen met migraine was significant hoger in de melatoninegroep (54,4%) dan in de amitriptylinegroep (39,1%; $p<0,05$ voor het verschil) en de placebogroep (20,4%; $p<0,01$ voor het verschil); ongewenste effecten traden meer op in de amitriptylinegroep dan in de melatonine- en de placebogroep ($p<0,03$); het meest frequent gerapporteerde ongewenst effect in de 3 onderzoeksgroepen was slaperigheid, maar patiënten rapporteerden ook droge mond, maagpijn en obstipatie
- a posteriori is een statistisch significant gewichtsverlies vastgesteld in de melatoninegroep versus de placebogroep, terwijl in de amitriptylinegroep het gewicht significant was toegenomen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat melatonine 3 mg significant beter is dan placebo voor de preventie van migraine bij volwassenen, even effectief is als amitriptyline 25 mg, maar beter verdragen wordt dan amitriptyline 25 mg.

Financiering van de studie

FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo), een Braziliaans overheidsfonds dat niet tussengekomen is in de voorbereiding van het manuscript.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De uitkomstmaten zijn duidelijk gedefinieerd en in overeenstemming met de internationale standaarden. De auteurs konden voldoende patiënten includeren. De procedure van de blokrandomisatie is niet duidelijk beschreven, ook al lijken de demografische gegevens na de randomisatie niet te verschillen in de 3 onderzoeksgroepen. De studie is dubbelblind uitgevoerd. Melatonine en placebo worden vergeleken met 25 mg amitriptyline, wat een lage dosis is. Volgens de auteurs is dit de best getolereerde dosis, met het beste kosten-batenprofiel en het is ook de gebruikelijke dosis in Brazilië. Hogere doses zouden volgens hen geleid hebben tot meer ongewenste effecten en tot meer studie-uitval, met het risico van **informatiebias**. Bij de evaluatie van het preventieve effect op migraine van amitriptyline versus placebo werden in andere onderzoeken doses van 30 tot 150 mg gebruikt (8-10). Een meta-analyse van deze studies toonde bovendien aan dat de studie-uitval niet hoger was in de amitriptylinegroepen (9). De dosis van 30 mg is alleen in 1 oudere studie onderzocht (8). In de hier besproken studie zou het veel relevanter geweest zijn om melatonine en placebo te vergelijken met propranolol, de eerste keuze voor de preventie van migraine (10,11) of met een valide dosis van amitriptyline. De respons die de auteurs vaststelden op amitriptyline, was dus te verwachten (10) en hetzelfde geldt voor de respons op placebo.

De primaire uitkomstmaat van de hier besproken studie is een van de meest gebruikte eindpunten voor de evaluatie van een profylactische behandeling van patiënten met migraine (10). De auteurs hebben spijtig genoeg vooraf geen drempel bepaald voor het minimale klinisch relevante verschil. Nochtans stelt de IHS als afkappunt een vermindering voor van 50% in aantal dagen met migraine om de werkzaamheid van een interventie te kunnen evalueren. In de hier besproken studie berekenden de auteurs de power van hun onderzoek op basis van 20% reductie! In iedere onderzoeksgroep konden ze het vooropgestelde aantal patiënten includeren. We vinden in de publicatie geen informatie terug over de evaluatie van de therapietrouw. De secundaire uitkomstmaten zijn adequaat en we vinden deze ook terug in studies met dezelfde klinische vraag (4,5,10,12).

De studie-uitval in de 3 groepen was vrij gelijklopend. 69 tot 75% van de patiënten heeft de studie voltooid. De meeste studie-uitval was te wijten aan ongewenste effecten. Voor de analyse van deze patiënten gebruikten de auteurs 3 geschikte statistische methodes.

Interpretatie van de resultaten

Deze RCT toont aan dat melatonine 3 mg effectiever is dan placebo om het aantal migraineaanvallen te verminderen. Over de vergelijking tussen melatonine en amitriptyline kunnen we geen uitspraak doen omdat 25 mg amitriptyline niet overeenkomt met de valide doses (30 tot 150 mg) voor deze indicatie. De omgeving, vooral lichtsterkte en zon, heeft een belangrijke invloed op de melatonineproductie (13). De hier besproken studie vond plaats in Brazilië en het is niet aangetoond dat de dosis van 3 mg even effectief is in de Belgische context, waar de klimatologische omstandigheden heel anders zijn (14,15).

Melatonine lijkt in de hier besproken studie geen gewichtstoename te veroorzaken. Dat is een relevante bevinding want gewichtstoename kan verband houden met een toename van het aantal migraineaanvallen en van de intensiteit, maar kan ook aanleiding geven tot minder therapietrouw (16). In de melatoninegroep is er zelfs een afname van het gewicht vastgesteld. Gewichtsverlies was echter geen vooraf vastgelegd eindpunt. De auteurs vonden in de literatuur wel een fysiologische verklaring voor dit effect van melatonine, ... maar gebaseerd op onderzoek bij dieren.

In 2 pilootstudies zonder controlegroep was er een positief effect vastgesteld van melatonine voor de preventie van migraine (5,12). Een van de auteurs van de hier besproken studie nam ook deel aan de eerste pilootstudie met 40 patiënten (2004) (5). 78% van de patiënten had na 3 maanden meer dan 50% vermindering in het aantal dagen met migraine per maand, een gunstiger resultaat dan in de hier besproken studie (54%). De vermindering van het aantal migraineaanvallen op het einde van de behandeling versus de beginsituatie (secundaire uitkomstmaat) was ook groter ($p < 0,001$) dan in de

hier besproken studie. Een tweede pilootstudie, gepubliceerd in 2016, evalueerde de frequentie van hoofdpijn na 6 maanden behandeling met melatonine 4 mg bij 49 Griekse patiënten van wie 37 met migraine (12). De frequentie van hoofdpijn was significant lager na 6 maanden ($p < 0,001$). Het verschil in resultaten tussen deze 2 pilootstudies en de hier besproken studie kan te wijten zijn aan het ontbreken van een controlegroep, aan het kleine aantal patiënten en aan het feit dat de deelnemers wisten dat ze een actieve behandeling kregen. De resultaten voor de duur en de intensiteit van de migraineaanvallen en het gebruik van pijnstillers in de pilootstudies kwamen dan wel weer overeen met de resultaten van de hier besproken RCT.

In 2010 publiceerden Alstadhaug et al. een RCT die plaatsvond in Noorwegen (4). Deze auteurs vergeleken het effect van melatonine 2 mg in vertraagde vrijstelling met placebo gedurende 8 weken bij 48 volwassenen met migraine. Het aantal migraineaanvallen was na 8 weken niet significant verschillend in vergelijking met de aanvangsmeting. Perez, een van de auteurs van de hier besproken studie, merkt op dat de duur van de Noorse studie veel te kort was en dat de studie onvoldoende power had (6). De dosis melatonine (2 mg) zou ook te laag zijn voor een Noorse context met een specifiek circadiaan ritme.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit in een Braziliaanse context toont aan dat melatonine 3 mg na 3 maanden bij volwassenen significant het aantal migraineaanvallen vermindert in vergelijking met placebo. Melatonine werd ook vergeleken met amitriptyline 25 mg, maar deze dosis is lager dan de gebruikelijke dosis voor deze indicatie (30 tot 150 mg per dag) en over deze vergelijking kunnen we dus geen uitspraak doen. Melatonine heeft als voordeel dat het goed getolereerd wordt en geen gewichtstoename veroorzaakt, in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva. Dat zou de therapietrouw kunnen verbeteren en de vicieuze cirkel van gewichtstoename/migraine kunnen vermijden. De werkzaamheid van melatonine 3 mg moet nog onderzocht worden in een Europese context.

Voor de praktijk

Zowel in de richtlijnen van Domus Medica (2010) en SSMG (2012) (11) als in de Transparantiefiche van het BCFI (2017) (17) gaat de eerste keuze voor een preventieve behandeling van migraine bij patiënten met minstens 2 dagen migraine per maand of met minstens 4 aanvallen per maand naar propranolol (40 tot 240 mg per dag) of metoprolol (50 tot 200 mg per dag) (GRADE 1A) in combinatie met een aangepaste leefstijl. De werkzaamheid van deze moleculen is immers het best onderbouwd en deze aanbevolen behandeling heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven (11). Propranolol aan een dosis van 120 tot 240 mg per dag is blijkbaar het meest werkzaam, maar het is aan te raden om te starten met een lage dosis en deze, indien nodig, progressief te verhogen op voorwaarde dat er geen ongewenste effecten optreden (18). Het meten van bloeddruk en pols is een voorwaarde voor het opstarten van bèta-blokkers. De profylactische behandeling is effectief als het aantal migraineaanvallen over een periode van 3 maanden vermindert met minstens 50%. Bij contra-indicatie voor bèta-blokkers is topiramaat (25 tot 100 mg per dag) een mogelijk alternatief (GRADE 2A). De richtlijnen waarschuwen voor de teratogene effecten van topiramaat en voor interacties bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken. De Transparantiefiche vermeldt ook amitriptyline (50 tot 150 mg per dag) en flunarizine (5 tot 10 mg per dag) als mogelijke alternatieve therapeutische opties (17). De jury van de consensusconferentie van het RIZIV (2009) voegt aan deze geneesmiddelenlijst ook valproïnezuur (500 tot 1 800 mg per dag) toe (19). Deze aanbevelingen zijn in 2016 nog eens bevestigd door La Revue Prescrire die wijst op de contra-indicatie voor valproïnezuur bij zwangere vrouwen (10,18).

De hier besproken studie laat op zichzelf niet toe om deze aanbevelingen in vraag te stellen, maar zet aan om in verder onderzoek de werkzaamheid van melatonine te vergelijken met de huidige aanbevolen therapeutische opties.

Referenties zie website