

Perifere neurostimulatie voor de preventie van migraine?

Achtergrond

Migraine is een belangrijk probleem in de huisartspraktijk. De prevalentie wordt wereldwijd geschat op 8,4 tot 18%¹ en de incidentie in de huisartspraktijk in Vlaanderen bedroeg tussen 2008 en 2010 6,77 per 1 000 patiëntjaren². Migraine is een zelflimiterende aandoening (mediane duur iets minder dan 24 u) en de prevalentie lijkt af te nemen vanaf 40-45 jaar³. De impact van migraine op het persoonlijke en op het socio-economische leven is echter groot. De actueel beschikbare profylactische behandelingen zijn maar gedeeltelijk werkzaam en de medicamenteuze preventie veroorzaakt ongewenste effecten⁴. In deze context vormt perifere neurostimulatie een alternatief dat het evalueren waard is.

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van stimulatie van de nervus trigeminus door middel van een transcutane supra-orbitale stimulator in vergelijking met shamstimulatie, voor de preventie van migraine bij volwassenen?

Samenvatting

Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie

Schoenen J, Vander-smissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013;80:697-704.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Bestudeerde populatie

- 67 patiënten; rekrutering in 5 Belgische derdelijns hoofdpijncentra; gemiddelde leeftijd 36 jaar; historiek van migraine sedert gemiddeld 16 jaar; gemiddeld 4 migraine-aanvallen per maand; meerderheid vrouwen (91%)
- inclusiecriteria: patiënten tussen 18 en 65 jaar met minstens 2 migraine-aanvallen met of zonder aura per maand (volgens de International Classification of Headache Disorders (ICHD)-II)
- exclusiecriteria: profylactische behandelingen tijdens de 3 maanden voorafgaand aan de studie, falen van 3 goed uitgevoerde preventieve behandelingen, overgebruik van medicatie tegen hoofdpijn, frequente of chronische spanningshoofdpijn, andere ernstige neurologische of psychiatrische aandoeningen.

Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie
- interventie: transcutane supra-orbitale neurostimulatie (gedurende 20 minuten per dag wordt een plakelektrode op het voorhoofd geplaatst die een intensiteit geeft van 16 mA) (n=34) versus shamstimulatie (zelfde toestel maar met een intensiteit van maximum 1 mA) (n=33)
- **inloophase** van 1 maand; nadien randomisatie van de deelnemers die nog steeds voldeden aan de inclusiecriteria en behandeling van 90 dagen
- follow-up na 45 dagen en op het einde van de behandeling
- observatie van de therapietrouw via een ingebouwd elektronisch systeem.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in gemiddeld aantal dagen met migraine, en percentage deelnemers met respons op de behandeling (=minstens een halvering van het aantal dagen met migraine per maand) tussen de maand van de inloophase en de derde maand van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: verschil in aantal dagen met migraine tussen de inloophase en het gemiddelde van de 3 maanden behandeling; verschil in aantal migraine-aanvallen per maand; verschil in frequentie van hoofdpijn per maand; verschil in gemiddelde ernst van hoofdpijn per dag met migraine; verschil in maandelijks gebruik van antimigrainemiddelen en in symptomen gerelateerd aan

migraine tussen de inloophase en de derde maand van de behandeling; percentage patiënten dat zich op het einde van de studie zeer tevreden, matig tevreden of niet tevreden verklaart.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ gemiddeld aantal dagen met migraine: statistisch significante daling in de echte stimulatiegroep (6,94 tijdens de inloophase versus 4,88 in de derde maand van de behandeling; verschil: -2,06 met 95% BI van -0,54 tot -3,58; p=0,023), maar niet in de shamstimulatiegroep (6,54 versus 6,22; verschil: 0,32 met 95% BI van 1,27 tot -0,63; p=0,608); verschil tussen beide groepen niet significant (p=0,054)
 - ~ percentage deelnemers met respons: 38,2% (95% BI van 21,9 tot 54,5) in de echte stimulatiegroep en 12,1% (95% BI van 1 tot 23,2) in de shamstimulatiegroep; significant verschil tussen beide groepen (p=0,023)
- secundaire uitkomstmaten: significant verschil tussen beide groepen voor het aantal migrainedagen per maand, het aantal dagen met alle vormen van hoofdpijn en het gebruik van antimigrainemiddelen (resultaten van alle secundaire uitkomstmaten: zie *tabel website*).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat transcutane supra-orbitale stimulatie met het hulpmiddel in deze studie werkzaam en veilig is voor de preventie van migraine. De therapeutische winst (26%) ligt dicht bij de winst die vastgesteld is voor andere preventieve medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen.

Financiering van de studie Waals gewest; de medische hulpmiddelen werden geleverd door STX-Med; de eerste auteur kreeg financiering van het NTWO België en van de Universiteit van Luik.

Belangenconflicten van de auteurs de eerste auteur doet consultancy voor en kreeg onderzoeksgelden van verschillende firma's die technologieën ontwikkelen voor neurostimulatie, en is ook lid van verschillende adviesraden in de V.S.; één auteur is lid van de wetenschappelijke adviesraad voor de firma Allerganil; de overige auteurs rapporteren geen belangenconflicten.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze studie lijkt globaal gezien goed en correct beschreven in deze publicatie. De auteurs pasten intention to treat- en per protocolanalyses toe. De keuze van de primaire uitkomstmaten doet echter vragen rijzen. Het aantal dagen per maand met migraine is voor de International Headache Society (IHS, richtlijn 2000 waar de auteurs zelf naar verwijzen)⁵ wel een aanvaardbare uitkomstmaat, maar de IHS stelt ook een tweede primair eindpunt voor, namelijk de frequentie van migraine-aanvallen.

De frequentie van de aanvallen is in de hier besproken studie slechts een secundaire uitkomstmaat en de resultaten voor dit eindpunt zijn overigens statistisch niet significant. Het percentage deelnemers met respons is voor de IHS een uitkomstmaat die relatief ongevoelig is voor het effect van een behandeling, maar die wel kan gebruikt worden in post-hoc analyses. Meestal is deze uitkomstmaat alleen nuttig voor de ontwikkeling van hypothesen.

De auteurs van de hier besproken studie bepaalden de steekproefgrootte en de power (80 %) in functie van het aantal deelnemers met respons en baseerden zich hiervoor op hun pilootstudie bij 10 migrainepatiënten. In deze pilootstudie was de frequentie van de migraine-aanvallen verminderd en 55% (5 op 9) van de patiënten was tevreden met de behandeling, maar de auteurs geven geen informatie over het aantal deelnemers met respons. Bij interpellatie van de auteurs stellen deze dat ze een post-hoc analyse uitvoerden, maar dat kunnen we niet verifiëren omdat het protocol van de studie niet vooraf is gepubliceerd.

Een follow-up van 3 maanden is voor de IHS 2000 minimaal en voor de IHS 2012⁶ alleen aangewezen bij fase-2-studies.

De echte en de shamstimulator zijn identiek van uitzicht en maken hetzelfde geluid, maar alleen de echte stimulator veroorzaakt paresthesie, wat een risico van bias inhoudt op het vlak van blindering. Om dit risico te verminderen spraken onderzoekers en stafleden af om niet over deze sensorische perceptie te spreken met de patiënten. De redenen van studie-uitval zijn niet vermeld, wat vragen oproept voor een studie over de aanvaardbaarheid en de veiligheid van een behandeling.

Besluit van Minerva

Transcutane supra-orbitale neurostimulatie kan een aantrekkelijke optie zijn voor de preventie van migraine, maar omwille van de methodologische beperkingen is deze studie alleen hypothesevormend en is verdere bevestiging noodzakelijk.

Voor de praktijk

De Transparantiefiche over geneesmiddelen bij migraine stelt dat bij recidiverende migraine alleen medicamenteuze profylaxe goed onderbouwd is, waarbij bèta-blokkers eerste keuze zijn en natriumvalproaat, topiramaat, amitriptyline en flunarizine andere beschikbare opties zijn, zonder voorkeur voor één specifiek middel⁴. NICE stelt propranolol of topiramaat voor als eerste optie, in functie van de voorkeur van de patiënt, van eventuele co-morbiditeit en van het risico van ongewenste effecten⁸. NICE wijst bij gebruik van topiramaat ook op het risico van de teratogene effecten en interacties met hormonale anticonceptie. De hier besproken studie vormt geen aanleiding om deze aanbevelingen in vraag te stellen.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Het nut van antidepressiva als profylactische behandeling van hoofdpijn, onder meer van migraine, kwam reeds ter sprake in Minerva⁷. De klinische vraag van de auteurs lijkt een relevante aanvulling, waarbij ze de uitdaging van een nieuw onderzoeksterrein niet uit de weg gaan. De klinische relevantie van de statistisch significante resultaten in deze studie blijft weliswaar een vraagteken. Als we, conform aan de IHS 2000 en 2012, de frequentie van migraine-aanvallen per maand als uitkomstmaat nemen, is er in de hier besproken studie een statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen. In deze studie is dat echter een secundaire uitkomst. Voor één van de primaire uitkomstmaten (verschil in aantal dagen met migraine, het tweede aanvaarde eindpunt voor de IHS) is er geen statistisch significant verschil. De power van de studie was niet gebaseerd op deze 2 uitkomstmaten. Met deze bedenkingen in het achterhoofd, namelijk dat het om indirecte vergelijkingen gaat en dat er een tekort is aan statistische power, lijkt de effectgrootte voor het eindpunt 'aantal deelnemers met respons' kleiner (38% met 95% BI van 22 tot 54,5%) met reële stimulatie dan met topiramaat (35 tot 48%) of propranolol (57%)⁴. Zonder directe vergelijking tussen deze behandelingen kunnen we evenwel geen uitspraak doen over een meerwaarde van de ene behandeling boven de andere. De veiligheid en de aanvaardbaarheid scoren dan wel weer goed in de hier besproken studie: 70% van de patiënten is matig of zeer tevreden (ook al zijn de oorzaken voor de studie-uitval van 8 patiënten niet vermeld). De therapietrouw is op zijn minst suboptimaal: 61% in de echte stimulatiegroep en 54% in de shamstimulatiegroep. Dat kan te maken hebben met de relatief lange interventieduur (20 minuten per dag). Over een eventueel dosis-respons effect zijn er geen gegevens beschikbaar. Verder onderzoek is nodig om het effect van deze interventie te evalueren als aanvulling op een medicamenteuze behandeling bij (eerstelijns)patiënten met meer ernstige vormen van migraine, en over een langere periode.

Referenties

1. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21:774-7.
2. Intego. Gegevens op de website (10 juli 2013). <http://www.intego.be/Results/DiagnosesTot.aspx>
3. Morillo LE. Migraine headache in adults. *BMJ Clin Evid* [online] 2011.
4. Transparantiefiches. Geneesmiddelen bij migraine. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Mei 2012.
5. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000;20:765-86.
6. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012;32:6-38.
7. Chevalier P, Vanwelde A. Behandeling van chronische hoofdpijn met antidepressiva. *Minerva* 2011;10(8):93-4.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Headaches. Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Clinical guideline 150, September 2012.

Het dispositief Cefaly dat in deze studie wordt gebruikt, kost 295 euro en de elektrodes (1 elektrode kan 15 tot 30 maal gebruikt worden, soms meer), kosten 19 euro voor een pakje van 3 (<http://www.cefaly.com/en>).