

SICUREZZA ED EFFICACIA DEL TOPIRAMATO NELLA PREVENZIONE DELL'EMICRANIA IN ETÀ PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Maria Eugenia Gallo Cantafio

TAKE HOME MESSAGES

- Gli studi epidemiologici hanno riscontrato un'incidenza di emicrania del 3-5% nei bambini, che aumenta al 10-20% negli adolescenti
- L'emicrania pediatrica può influire sulle prestazioni scolastiche e sulla qualità della vita
- Il topiramato è il primo ed unico farmaco approvato dalla FDA per la prevenzione dell'emicrania negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
- L'attuale evidenza dimostra che il topiramato ha effetti benefici maggiori per la profilassi dell'emicrania pediatrica e può ridurre significativamente i giorni mensili di emicrania
- Tuttavia, il topiramato non è riuscito ad aumentare il tasso di risposta sopra il 50% ed ulteriori studi si rendono necessari.

INTRODUZIONE

L'emicrania è la terza causa di assenza da scuola tra la popolazione pediatrica (1) ed è la forma più comune di cefalea nei bambini e negli adolescenti (2). Gli studi epidemiologici hanno riportato un'incidenza di emicrania del 3-5% nei bambini, che aumenta al 10-20% negli adolescenti (3-5), con una leggera prevalenza nel sesso maschile prima della pubertà, che tuttavia si inverte dopo la pubertà (5). A differenza degli adulti, l'emicrania pediatrica tende a manifestare sintomi clinici atipici come nausea episodica, vomito, nistagmo, vertigini (6). Sebbene nel 20% dei bambini l'emicrania possa effettivamente essere alleviata prima dei 25 anni, la maggior parte di loro continua a soffrire di attacchi emicranici anche durante l'età avanzata (7). L'emicrania pediatrica, che può influire sulle prestazioni scolastiche e sulla qualità della vita dei bambini (8, 9), è diventata quindi un problema importante. La maggior parte dei ricercatori (10) ritiene che se l'emicrania ha più di 3-4 episodi al mese o l'attacco provoca una disabilità significativa, che può essere misurata con la scala pediatrica di valutazione della disabilità dell'emicrania (PedMIDAS) (11, 12), allora deve essere avviato il trattamento preventivo dell'emicrania (13). La gestione dell'emicrania in età pediatrica comprende il trattamento dell'attacco acuto ed il trattamento preventivo. Quest'ultimo può essere suddiviso in interventi farmacologici e non farmacologici (14). Il topiramato è un farmaco antiepilettico, ampiamente utilizzato nella prevenzione dell'emicrania negli adulti, ed è stato il primo farmaco approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per la prevenzione dell'emicrania negli adolescenti in età compresa tra 12 e 18 anni

(15), tuttavia l'esatto meccanismo sulla sintomatologia nell'emicrania non è ancora chiaro. Diversi studi randomizzati in doppio cieco hanno riportato risultati discordanti sull'efficacia del topiramato nella prevenzione dell'emicrania pediatrica ed hanno prodotto risultati contrastanti (17, 18). Per esempio, nel 2017, una meta-analisi (19) ha mostrato che il topiramato non è riuscito a ridurre la frequenza mensile degli attacchi nè a diminuire la percentuale di pazienti che manifestassero meno del 50% di episodi mensili di emicrania. Pertanto, per valutare l'efficacia del topiramato rispetto al placebo nella prevenzione dell'emicrania, è stata condotta una meta-analisi di studi randomizzati controllati, includendo quattro studi per un totale di 531 pazienti.

METODI

La ricerca è stata condotta sui database PubMed, EMBASE, Libreria Cochrane e Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), includendo gli studi pubblicati fino a giugno 2019 senza restrizioni linguistiche, secondo le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (20). Gli studi sono stati considerati ammissibili se soddisfacevano i seguenti criteri: (i) se gli studi in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo, hanno valutato il topiramato nella prevenzione dell'emicrania; (ii) se i partecipanti avevano meno di 18 anni con diagnosi clinica di emicrania secondo la *International Classification of Headache Disorders II* (ICHD-II); e (iii) se gli studi hanno riportato l'outcome di efficacia. I criteri di esclusione includevano revisioni, sperimentazioni su animali, duplicati di analisi secondarie, studi comparativi tra due o più interventi e studi con esiti incompleti o non disponibili. Secondo le raccomandazioni della *International Headache Society* (IHS) (21), la valutazione dei giorni di emicrania o dei giorni con episodi di emicrania è stata considerata come stima di efficacia primaria in questa analisi; l'intensità e la durata dell'emicrania e i tassi di risposta sono stati usati come criteri di valutazione secondaria di efficacia. In questo studio, i giorni medi di emicrania al mese post-trattamento, il tasso di riduzione del 50% e i punteggi secondo la scala "Pediatric Migraine Disability Assessment Scale" (PedMIDAS) sono stati estrapolati dagli studi inclusi nell'analisi per stimare l'efficacia del trattamento con topiramato. Per l'analisi di fattibilità, è stata valutata sia la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi motivo, sia la percentuale dei pazienti che hanno abbandonato il trattamento a causa degli effetti avversi. Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando il software RevMan5.3 (Cochrane Information Management System).

RISULTATI

Inizialmente sono stati identificati 710 articoli pertinenti, di questi 230 essendo duplicati sono stati esclusi. Dopo aver selezionato i titoli e gli abstract rimanenti, sono stati esclusi altri 437 articoli. Quindi, sono stati

considerati 43 articoli potenzialmente rilevanti, dei quali sono stati ulteriormente esclusi 24 recensioni, 6 studi non randomizzati, 2 *letters* e 1 caso clinico (Figura 1). Alla fine, una ulteriore selezione ha permesso di identificare quattro studi che includevano cinque studi randomizzati (Figura1).

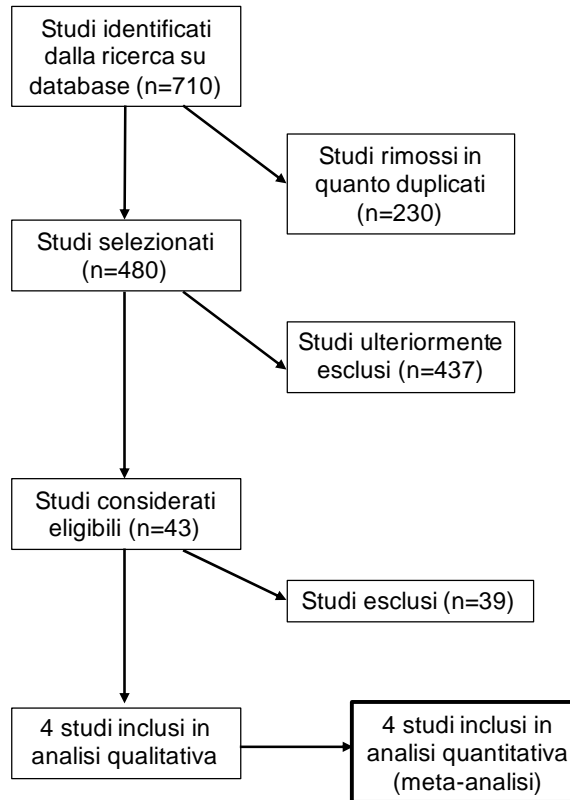


Figura 1. Diagramma di flusso dello studio

Nello specifico, sono stati inclusi quattro articoli che includevano 5 studi (22–25) per un totale di 531 pazienti (Tabella 1). La dimensione del campione in ogni studio variava da 46 a 217 pazienti (solo con i gruppi topiramato e placebo), ed uno studio che reclutava meno di 50 pazienti (23). L'età media della popolazione in studio aveva 12,5 anni e il 57,9% dei partecipanti era costituito dal sesso femminile. I gruppi etnici predominanti erano rappresentati da caucasici, africani e asiatici. Uno studio (22) includeva tre bracci di trattamento: topiramato, placebo e amitriptilina. Uno degli studi comprendeva due diverse dosi di trattamento con topiramato (50 e 100 mg/die) e, pertanto, è stato considerato come due studi separati. Tutti gli studi inclusi hanno riportato la durata del trattamento con topiramato tra le 16 e le 31 settimane, la dose di topiramato è stata gradualmente aumentata in tutti gli studi inclusi.

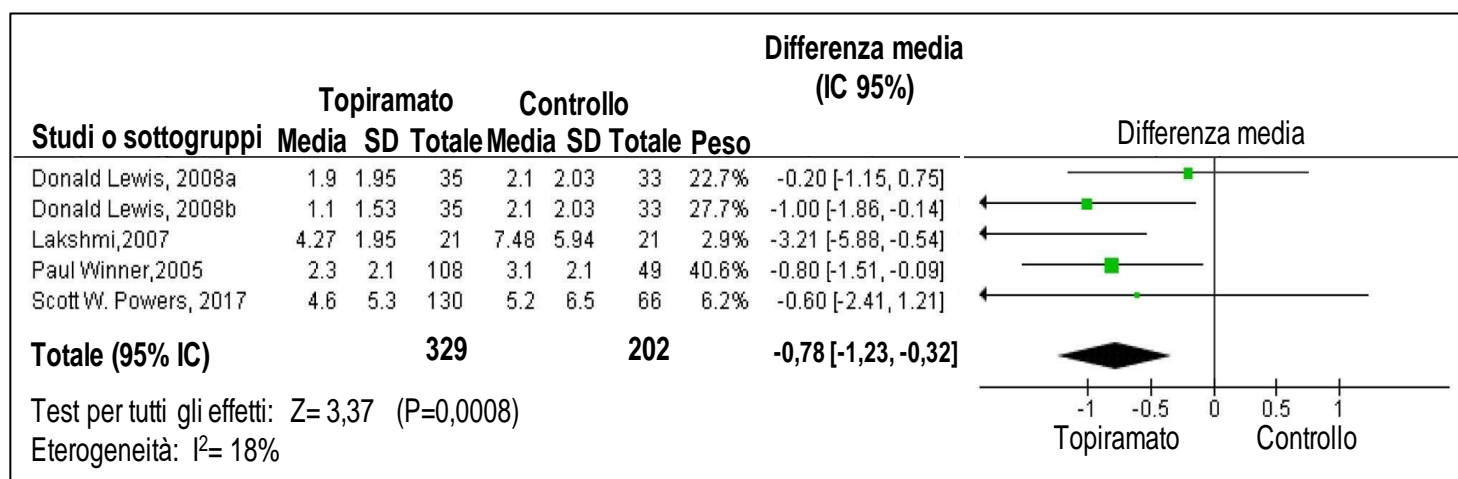
TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI INCLUSI

Studio	N° pazienti	Età media (anni)	Percentuale femmine (%)	Gruppi di trattamento	Dosaggio usato (mg/die)
Powers et al. (22)	217	14,2 ±2,4	69,1	Topiramato vs placebo	2 mg/kg
Lakshmi et al. (23)	46	10,6 ±1,4	31	Topiramato vs placebo	100
Winner et al. (24)	162	11,1 ±2,5	48,4	Topiramato vs placebo	2-3 mg/kg
Lewis et al. (25)	106	14,2 ±1,6	61	Topiramato vs placebo	50, 100

Outcomes di efficacia

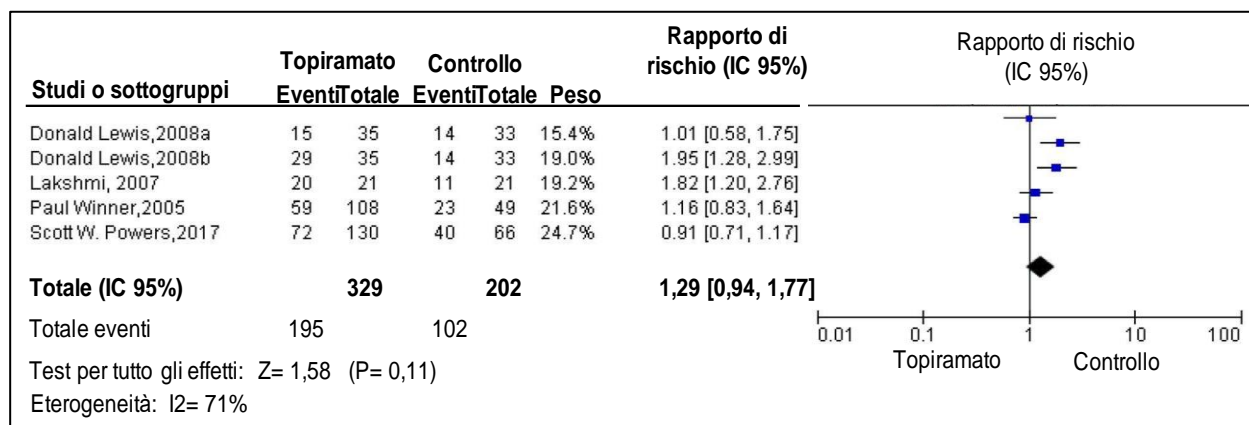
Tutti e cinque gli studi selezionati hanno riportato una significativa riduzione dei giorni mensili di emicrania rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo, con una differenza media (MD) di -0,78 (n=531; IC al 95%, da -1,23 a -0,32; Z=3,37; P=0,0008) (Figura 2).

FIGURA 2. CONFRONTO DEI GIORNI MENSILI DI EMICRANIA TRA TOPIRAMATO E PLACEBO



Tutti e cinque gli studi inclusi hanno riportato la percentuale di pazienti con una riduzione inferiore al 50% del numero di giorni di mal di testa, ma non vi è stata alcuna differenza significativa nella percentuale di pazienti che presentavano una riduzione del 50% nei giorni mensili di cefalea tra i gruppi topiramato e placebo (n=531; IC al 95%, 0,94-1,77; Z=1,58; P=0,11). È stato utilizzato il modello ad effetti casuali poiché i dati mostravano eterogeneità ($I^2=71\%$; P=0,003). Inoltre, due studi hanno riportato come risultato la disabilità correlata al mal di testa con una differenza significativa tra i due gruppi nei punteggi medi PedMIDAS (n=238; IC al 95%, da -16,53 a -0,49; Z=2,43; P=0,04). Anche in questo caso, i dati selezionati nell'analisi hanno mostrato eterogeneità ($I^2=59\%$; P=0,12) ed è stato utilizzato il modello ad effetti casuali (Figura 3).

FIGURA 3. CONFRONTO TRA I GIORNI DI EMICRANIA MENSILI CON TASSO DI RISPOSTA INFERIORE AL 50% TRA I GRUPPI TOPIRAMATO E PLACEBO



Reazioni avverse

Tutti gli studi hanno riportato reazioni avverse, la cui incidenza complessiva è stata più frequente nel gruppo trattato con topiramato rispetto al gruppo placebo. Eventi avversi gravi come il tentativo di suicidio sono stati riportati solo in una incidenza trattata con topiramato. Gli eventi avversi, verificatisi più frequentemente includevano parestesia, perdita di peso, infezione delle vie respiratorie superiori, anoressia, affaticamento. Come mostrato nella Tabella 2, la riduzione del peso (n=395; IC al 95%, 2,73-22,98; Z=3,81, P <0,01) e la parestesia (n=531; IC al 95%, 3,05-13,18; Z=4,94; P<0,01) sono stati gli eventi avversi maggiormente riportati nei pazienti trattati con topiramato.

TABELLA 2. EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE DEL TOPIRAMATO VS PLACEBO

Effetti collaterali	Topiramato	Placebo	Rischio relativo (95% CI)	Z	P	Eterogeneità	
	N° di eventi/N° di partecipanti					Z	I ² (%)
Perdita di peso	39/259	5/136	7,92	3,81	<0,01	3,97	50
Parestesia	71/329	8/202	6,34	4,94	<0,01	0,79	0
Infezioni tratto respiratorio superiore	54/308	24/181	1,37	1,19	0,23	2,81	0
Dolore addominale	22/199	12/136	1,24	0,58	0,56	2,35	0
Stanchezza	48/308	20/181	1,37	1,09	0,28	4,43	32
Anoressia	26/199	9/136	2,12	1,82	0,07	0,60	0
Lesioni	17/308	16/181	0,62	1,31	0,19	5,26	43

CONCLUSIONI

In conclusione, l'attuale evidenza dimostra che il topiramato mostra effetti benefici maggiori rispetto al placebo per la profilassi dell'emicrania pediatrica e che può ridurre significativamente i giorni mensili di emicrania nei pazienti di età inferiore ai 18 anni. Tuttavia, il topiramato non è riuscito ad aumentare il tasso di risposta sopra il 50%. Gli eventi avversi, da lievi a gravi, sembrano essere più frequenti nei pazienti trattati con topiramato. Per migliorare i dati ottenuti sono necessari studi randomizzati più controllati verso placebo.

BIBLIOGRAFIA

1. Newacheck PW, Taylor WR. Childhood chronic illness: prevalence, severity, and impact. *Am J Public Health.* (1992)
2. Camarda R, Monastero R, Santangelo G, Raimondo D, Puma D, Pipia C, et al. Migraine headaches in adolescents: a five-year follow-up study. *Headache.* (2002) 42:1000–5.
3. Hamalainen ML. Migraine in children and adolescents: a guide to drug treatment. *CNS Drugs.* (2006) 20:813.
4. Bugdayci R, Ozge A, Sasmaz T, Kurt AO, Kalegasi H, Karakelle A, et al. Prevalence and factors affecting headache in Turkish schoolchildren. *Pediatr Int.* (2005) 47:316–22.
5. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia.* (2004) 24:380–8.
6. Landy S. Migraine throughout the life cycle: treatment through the ages. *Neurology.* (2004) 62:S2–8.
7. Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. *Cephalalgia.* (1998)
8. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in paediatric migraine: characterization of age-related effects using PedsQL 4.0. *Cephalalgia.* (2004) 24:120–7.
9. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol.* (2010)
10. Lewis DW, Scott D, Rendin V. Treatment of paediatric headache. *Expert Opin Pharmacother.* (2002) 3:1433–42.
11. Hershey AD, Winner PK. Pediatric migraine: recognition and treatment. *J Am Osteopath Assoc.* (2005) 105:2S–8S.
12. Topcu Y, Hiz KS, Bayram E, Sozmen K, Yis U. The Paediatric migraine disability assessment score is a useful tool for evaluating prophylactic migraine treatment. *Acta Paediatr.* (2014) 103: e484–9.
13. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric migraine variants: a review of epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* (2015) 15:34.
14. Gelfand AA, Qubty W, Goadsby PJ. Pediatric migraine prevention-first do no harm. *JAMA Neurol.* (2017) 74:893–4.
15. FDA approves Topamax for migraine prevention in adolescents. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* (2014) 28:191.
16. Sakulchit T, Meckler GD, Goldman RD. Topiramate for pediatric migraine prevention. *Can Fam Physician.* (2017)
17. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: a 2016 perspective. *Headache.* (2017) 57:165–78.
18. Ferraro D, Di Trapani G. Topiramate in the prevention of pediatric migraine: literature review. *J Headache Pain.* (2008) 9:147–50.
19. Le K, Yu D, Wang J, Ali AI, Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* (2017) 18:69.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* (2010) 8:336–41.
21. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia.* (2008) 28:484–95.
22. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med.* (2017) 376:115–24.
23. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* (2007) 22:829–35.
24. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* (2005) 45:1304–12.

25. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. (2009) 123:924–34.
26. Lewis D, Paradiso E. A double-blind, dose comparison study of topiramate for prophylaxis of basilar-type migraine in children: a pilot study. *Headache*. (2007) 47:1409–17.
27. Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache*. (2006) 46:1503–10. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. (2013) 167:250–8.
28. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache*. (2005)
29. Faria V, Linnman C, Lebel A, Borsook D. Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *J Pediatr*. (2014)
30. Luykx J, Mason M, Ferrari MD, Carpay J. Are migraineurs at increased risk of adverse drug responses? A meta-analytic comparison of topiramate-related adverse drug reactions in epilepsy and migraine. *Clin Pharmacol Ther*. (2009)
31. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology*. (2012) 78:976– 84.
32. Kanner AM. Are antiepileptic drugs used in the treatment of migraine associated with an increased risk of suicidality? *Curr Pain Headache Rep*. (2011) 15:164–9.
33. Ashrafi MR, Najafi Z, Shafiei M, Heidari K, Togha M. Cinnarizine versus topiramate in prophylaxis of migraines among children and adolescents: a randomized, double-blind clinical trial. *Iran J Child Neurol*. (2014) 8:18–27.
34. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low- dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. (2008) 118:301–5.