

Acute behandeling van migraine:

de toegevoegde waarde van anti-emetica

T R E F W O O R D E N

MIGRAINE; ANTI-EMETICA; PROKINETICA;
METOCLOPRAMIDE; DOMPERIDON;
ANALGETICA; NSAID'S.

door J.J.H.M. Lohman

Samenvatting

De orale absorptie van geneesmiddelen is tijdens een migraine-aanval veelal gestoord. De absorptie kan worden verbeterd door anti-emetica met motiliteitsbevorderende werking (prokinetica). Metoclopramide is het best onderzocht, maar domperidon geeft minder kans op ernstige bijwerkingen. Het is aangetoond dat deze middelen de orale absorptie van analgetica en NSAID's bij migraine verbeteren en de werkzaamheid ervan verhogen. Een combinatie van een anti-emeticum en een analgeticum of NSAID is een effectieve therapie voor de aanvalsbehandeling van migraine en wordt goed verdragen. Er is geen wetenschappelijke basis voor het hanteren van een pauze tussen *orale toediening* van een anti-emeticum en een migraine-middel. Een pauze lijkt alleen zinvol bij *rectale toediening* van het anti-emeticum en *orale toediening* van het migrainemiddel bij patiënten die tijdens de migraine-aanval braakneiging vertonen.

Inleiding

Ruim 25 jaar geleden werd aangetoond dat vertraging van de maaglediging leidt tot een vertraging van de absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen, en omgekeerd, dat stimulering hiervan leidt tot een versnelde absorptie.¹ Intraveneuze toediening van het anticholinerg werkende propantheline gaf een toename van het tijdstip waarop de maximale plasmaspiegel van paracetamol werd bereikt (T_{max}) van 70 tot 160 minuten na inname.

Bij een andere groep proefpersonen leidde intraveneuze toediening van metoclopramide, dat de maaglediging stimuleert, tot een afname in de T_{max} van 120 naar

48 minuten na orale inname van paracetamol. In dezelfde tijd stelde Volans vast dat de absorptie van acetylsalicylzuur tijdens een migraine-aanval was gestoord in vergelijking met de absorptie bij dezelfde patiënten buiten een aanval.² Latere studies bevestigden deze waarneming voor verschillende andere geneesmiddelen, zoals paracetamol, tolfenaminezuur en metoclopramide.³⁻⁶

Gastro-intestinale symptomen zijn veelvoorkomende begeleidende verschijnselen bij een migraine-aanval. Lance en Anthony rapporteerden van een serie van 500 migrainepatiënten dat 16% last had van misselijkheid, braken en diarree, 59% van misselijkheid en braken, en 18% van alleen misselijkheid. Ook uit recenter onderzoek blijken misselijkheid en braken veelvuldig voor te komen.⁸ Niet alleen zijn gastro-intestinale symptomen van migraine veelal zeer belastend voor de patiënt, ook interfereren deze verschijnselen met de therapeutische mogelijkheden. De absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen kan worden vertraagd of zelfs volledig verhinderd. Om deze reden dient aan dit aspect bijzondere aandacht te worden geschonken bij de behandeling van migrainepatiënten.

Misselijkheid gaat gepaard met een afname van de motiliteit van de maag en retroperistaltiek van de twaalfvingerige darm. Bij de migraine-aanval treedt in veel gevallen gastrostase op, wellicht samenhangend met de misselijkheid, waardoor het transport van de maaginhoud naar de dunne darm wordt verstoord. Aangezien de opname van oraal toegediende geneesmiddelen in het bloed in de meeste gevallen grotendeels in de dunne darm plaatsvindt, leidt dit tot een verstoorde absorptie.⁹

Anti-emetica worden toegepast bij de behandeling van migraine-aanvallen om drie redenen. Zij worden gebruikt ter bestrijding van de misselijkheid en het braken bij de aanval. Een andere belangrijke reden voor toepassing is het motiliteitsbevorderende effect van sommige van deze middelen, waardoor de absorptie van oraal toegediende migraine-middelen wordt verbeterd. Bovendien worden sommige anti-emetica gebruikt als monotherapie bij migraine, dus als migrainemiddel. Dit artikel beschrijft de klinische studies waarbij anti-emetica zijn gebruikt in combinatie met analgetica, NSAID's en andere migrainemiddelen.

De anti-emetica die daarbij vooral worden belicht zijn metoclopramide en domperidon.

Tabel 1. Enkele farmaceutische en farmacokinetische gegevens van metoclopramide en domperidon.^{14,15}

	Toedienings- vorm	Toedienings- weg	Dosering	Biologische beschikbaar- heid	t _{1/2}	T _{max}
metoclopramide	tablet 10 mg	oraal	10 mg	50-80%	2,5-5 uur	60-160 min
	drank 1 mg/ml	oraal	10 mg			
	zetspil 10 en 20 mg	rectaal	20 mg	30-86%		60-180 min
	ampul 10mg=2ml	i.m./i.v.	10 mg			
domperidon	tablet 10 mg	oraal	10-20 mg	13-17%	7,5 uur	30-110 min
	drank 1 mg/ml	oraal	10-20 mg			0,6 uur
	zetspil 10, 30 en 60 mg	rectaal	60 mg	12%		60 min

Farmacologie van anti-emetica

In farmacologisch opzicht vormen de anti-emetica een heterogene groep geneesmiddelen. Men onderscheidt de dopamine-antagonisten, de serotonine-antagonisten en een restgroep, bestaande uit diverse groepen, waaronder corticosteroïden, benzodiazepinen, cannabinoïden, antihistaminica en anticholinergica. Diverse dopamine-antagonisten, zoals metoclopramide, domperidon, chloorpromazine, prochlorperazine, haloperidol en droperidol, zijn gebruikt als monotherapie bij een ernstige migraineaanval, veelal parenteraal toegediend. Voor een overzicht van deze studies wordt verwezen naar enkele recente overzichtsartikelen.¹⁰⁻¹²

Serotonine-antagonisten, in het bijzonder 5HT₃-antagonisten, zijn in enkele studies getest op hun werkzaamheid bij migraine.^{12,13} Hoewel sommige studies veelbelovende resultaten vertonen, wordt verder onderzoek belemmerd vanwege het kanker-
verwekkende effect bij proefdieren na langdurige toepassing.¹³ De anti-emetica die worden gecombineerd met migrainemiddelen zijn vooral meto-

clopramide en domperidon, stoffen met motiliteitsbevorderende werking ('prokinetica'). *Tabel 1* vermeldt enkele farmaceutische en farmacokinetische gegevens van beide stoffen.

Metoclopramide

Metoclopramide is sinds 1964 beschikbaar en wordt toegepast bij maagledigingsstoornissen, bij diagnostische ingrepen, en bij misselijkheid en braken door diverse oorzaken, waaronder migraine. Als middel tegen misselijkheid en braken bij cytostatica is metoclopramide verdrongen door de 5HT₃-antagonisten zoals ondansetron, granisetron en tropisetron.¹⁵

Metoclopramide passeert de bloed-liquorbarrière en heeft centrale en perifere antidopaminerge eigenschappen. In hogere doseringen blokkeert het ook 5HT₃-receptoren. Gesuggereerd is dat blokkering van de 5HT₃-receptoren een verklaring vormt voor de werkzaamheid van intraveneus toegediend metoclopramide bij migraine.¹⁶ Het me-

chanisme van de motiliteitsbevorderende werking is nog niet duidelijk. Stimulering van de acetylcholine-vrijzetting lijkt daarbij een rol te spelen want de werking kan worden geblokkeerd door antagogenisten van de muscarine-receptoren. Mogelijk verloopt de acetylcholine-vrijzetting via stimulering van 5HT₄-receptoren.¹²

De effecten van metoclopramide op het maag-darmkanaal omvatten:¹⁴

- verhoogde rustonus van de oesophagus-sphincter
- verbeterde tonus en peristaltiek van de maag
- verslapping van de pylorus-sphincter
- toename van de peristaltiek van het duodenum

Metoclopramide heeft geen effect op de maagsap-, pancreassap-, of galsecretie, en slechts een gering effect op de motiliteit van de dikke darm.

Na intraveneuze toediening treedt de werking na 1-3 minuten in, na intramusculaire toediening na 10-15 minuten en na orale toediening na 15-60 minuten.¹⁴ Na rectale toediening is de absorptie traag. De maximale plasmaspiegel treedt na 1-3 uur op, maar na 4 tot 8 uur verschijnt een tweede maximum.¹⁴

De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid en moeheid, maar de bijwerkingen die de meeste aandacht behoeven, berusten op blokkering van centrale D2-receptoren en komen tot uiting als acute dystonie, acathisie, Parkinsonachtige symptomen en tardieve dyskinesie. De kans op deze bijwerkingen is dosis-afhankelijk en is groter bij kinderen en adolescenten.¹² Zij zijn vooral gerapporteerd bij toepassing als anti-emeticum bij cytostatische therapie waarbij hogere doseringen (0,5 tot 2 mg per kg lichaamsgewicht) metoclopramide werden gebruikt.¹⁴ Hyperprolactinemie kan worden veroorzaakt door blokkering van D2-receptoren in de hypofyse. Dit kan resulteren in galactorroe en amenorroe.^{12,14,15}

Metoclopramide is gecontraïndiceerd bij de ziekte van Parkinson, darmobstructie, darmperforatie en feochromocytoom.¹⁵

Domperidon

Domperidon kwam in 1978 in de handel. Het is geregistreerd voor toepassing bij misselijkheid en braken door diverse oorzaken en bij maagledigingsstoornissen ten gevolge van vertraagde motiliteit, bijvoorbeeld bij migraine.¹⁵

Domperidon is een dopamine-antagonist die D1- en D2-receptoren blokkeert. Het passeert de bloed-liquorbarrière niet. Het gastrokinetische effect lijkt

op dat van metoclopramide. Domperidon faciliteert de activiteit van het gladde spierweefsel van het maag-darmkanaal door blokkering van D1-receptoren en remming van de acetylcholine-vrijzetting door blokkering van D2-receptoren.¹⁴ Het heeft geen effect op de 5HT₄-receptoren.¹²

Vanwege de slechte penetratie door de bloed-liquorbarrière zijn extrapiramidale bijwerkingen zeldzaam. Toch kunnen zij voorkomen, met name bij jonge kinderen, omdat bij hen de bloed-liquorbarrière nog niet volledig ontwikkeld is.¹⁵ De intraveneuze vorm van domperidon is in 1985 wereldwijd teruggetrokken vanwege bijwerkingen zoals acute extrapiramidale spierdystonieën, acathisie, convulsies en ernstige ventriculaire aritmieën.^{14,15}

Net als metoclopramide kan domperidon hyperprolactinemie veroorzaken. Domperidon is niet gecontraïndiceerd bij de ziekte van Parkinson, maar wel bij prolactinoom, maag-darmbloedingen, obstructie en perforatie.¹⁵

Beschreven is dat als domperidon als monotherapie wordt toegediend bij de eerste prodromen voorafgaand aan een migraine-aanval, de aanval voor een deel voorkomen kan worden. In de range van 20, 30 en 40 mg oraal werd een dosisafhankelijk effect gezien.¹⁷ Deze toepassing lijkt echter weinig ingang gevonden te hebben in de klinische praktijk.¹¹

De toegevoegde waarde van anti-emetica in combinatie met migrainemiddelen

De gestoorde absorptie van oraal toegediende migrainemiddelen tijdens een migraine-aanval kan worden verbeterd door een prokineticum. In diverse studies is de toegevoegde waarde van een prokineticum bij de toepassing van een migrainemiddel aangetoond. *Tabel 2* op pagina 272/273 geeft een chronologisch overzicht van het klinisch onderzoek. In de tabel zijn alleen de gegevens vermeld waaruit de waarde van het anti-emeticum blijkt. Sommige klinische studies omvatten ook andere groepen. Deze zijn niet in de tabel opgenomen. De migrainemiddelen in deze studies betroffen uitsluitend analgetica en NSAID's. Als prokineticum werd in de meeste gevallen metoclopramide gebruikt. In vier studies werd 10 mg metoclopramide intramusculair toegediend, in de meeste gevallen kort vóór het analgeticum of NSAID. Rectale toediening van 20 mg metoclopramide werd in drie studies toegepast, tegelijk met of 30 minuten vóór het migrainemiddel. In de studies

Tabel 2. Studies naar het effect van een anti-emetikum als adjuvans bij een migraineemiddel.

Referentie (1e auteur)	Studie-opzet	Aantal aanvallen	Anti-emetikum	Migrainemiddel	Tijds-interval	Resultaten	
Volans 1975 ¹⁸	O-P-L	20	–	ASA oplossing 900 mg oraal in 150 ml water	–	SA-plasmaspiegel 30 min 60 min ASA-groep 47,7 66,2 mg/l	
		20	metoclopramide 10 mg i.m.	ASA oplossing 900 mg oraal in 150 ml water	10 min.	MTC+ASA-groep 75,0\$ 85,4mg/l\$	
Tfelt-Hansen 1980 ¹⁹	DB-P	50	placebo	paracetamol 1 g + diazepam 5 mg oraal	0-30 min	Vermindering misselijkheid: PLB+PAR+DZP-groep 71% MTC+PAR+DZP-groepen 86%* Vermindering pijn niet significant (p=0,06)	
		50	metoclopramide 10 mg i.m.	paracetamol 1 g + diazepam 5 mg oraal	0-30 min		
		50	metoclopramide 20 mg rectaal	paracetamol 1 g + diazepam 5 mg oraal	0-30 min		
Ross-Lee 1982 ²⁰	O-P	10	–	ASA oplossing 900 mg oraal in 20-50 ml water		Snellere afname pijn in MTC+ASA-groepen (p<0,01)	
		10	metoclopramide 10 mg tablet	ASA oplossing 900 mg oraal in 20-50 ml water	2-3 min		C _{max} ASA ASA-groep 12,6 mg/l
		10	metoclopramide 10 mg i.m.	ASA oplossing 900 mg oraal in 20-50 ml water	2-3 min		MTC _{oraal} +ASA-groep 17,2 mg/l MTC _{i.m.} +ASA-groep 24,0 mg/l\$ (t.o.v. ASA-groep)
Ross-Lee 1983 ³	O-P	11	–	ASA oplossing 900 mg oraal in 150 ml water		C _{max} ASA ASA-groep 12,6 mg/l MTC _{oraal} +ASA-groep 19,1 mg/l MTC _{i.m.} +ASA-groep 25,8 mg/l MTC+ASA-groepen 23,5 mg/l*	
		11	metoclopramide 10 mg tablet	ASA oplossing 900 mg oraal in 150 ml water	2-3 min		
		10	metoclopramide 10 mg i.m.	ASA oplossing 900 mg oraal in 150 ml water	2-3 min		
Tfelt-Hansen 1984 ²¹	DB-R-C	88	placebo bruistabletten	ASA 650 mg bruistabletten	0 min¶	Geen significant verschil voor analgetisch effect, wel minder rescue-medicatie na 2 uur in de MTC+ASA-groep (p<0,01).	
		94	metoclopramide 10 mg bruistabletten	ASA 650 mg bruistabletten	0 min¶		

Referentie (1e auteur)	Studie-opzet	Aantal aan-vallen	Anti-emeticum	Migrainemiddel	Tijds-interval	Resultaten
Tokola 1984 ⁵	DB-R-C	7	placebo zetpil	tolfenaminezuur 300 mg capsules met 150 ml water	30 min	Vermindering pijnintensiteit na 1 uur beter voor MTC+TFZ dan voor TFZ-groep (p<0,01) Geen verschil in C _{max} TFZ. TFZ-plasmaspiegel na 1,5 u hoger en na 4 u lager in de MTC+TFZ-groep (p<0,02).
		7	metoclopramide 20 mg zetpil	tolfenaminezuur 300 mg capsules met 150 ml water	30 min.	
Tokola 1984 ²²	DB-R-C	85	placebo oraal, eventueel na 1,5 uur herhaald	tolfenaminezuur 200 mg capsule, eventueel na 1,5 uur herhaald	0 min [¶]	MTC+TFZ-groep scoorde beter op de intensiteit van aanval (p<0,05) en gebruikte minder een 2e dosis: 56% vs 66%.*
		80	metoclopramide 10 mg oraal, eventueel na 1,5 uur herhaald	tolfenaminezuur 200 mg capsule, eventueel na 1,5 uur herhaald	0 min [¶]	
Tokola 1988 ⁶	DB-R-P/C-L	10	placebo zetpil	paracetamol 1 g oplossing oraal in 200 ml water	30 min	Geen significante verschillen in overall-respons. Prochlorperazine vertraagde enigszins de absorptie van paracetamol.
		10	metoclopramide 20 mg zetpil	paracetamol 1 g oplossing oraal in 200 ml water	30 min	
		10	prochlorperazinemaleaat 25 mg zetpil	paracetamol 1 g oplossing oraal in 200 ml water	30 min	
Bauvignet 1992 ²³	DB-R-P	80	placebo oraal	paracetamol 1 g tabletten	0 min [¶]	Goed tot uitstekend resultaat bij 44% in de domperidon/paracetamol-groep, versus 25% in de paracetamol-groep. Bijwerkingen ongeveer gelijk.
		81	domperidon 20 mg oraal	paracetamol 1 g tabletten	0 min [¶]	
MacGregor 1993 ²⁴	DB-R-C	46	placebo oraal	paracetamol 1 g oraal	0 min	Verschillen reductie pijn en misselijkheid bereikte geen significantie. Mediane duur van de aanval: PLB+PAR 17,5 u DOM20mg+PAR 12,0 u** DOM30mg+PAR 12,0 u***
		46	domperidon 20 mg oraal	paracetamol 1 g oraal	0 min	
		46	domperidon 30 mg oraal	paracetamol 1 g oraal	0 min	

Studieopzet: O= open; DB=dubbelblind; R= gerandomiseerd; P=parallele groepen; C= cross-over; P/C= deels cross-over, deels parallel; L=lege maag; ¶= beide middelen in 1 toedieningsvorm als combinatiepreparaat; ASA= acetylsalicylzuur; SA=salicylaat; MTC= metoclopramide; PLB= placebo; PAR= paracetamol; DZP= diazepam; TFZ= tolfenaminezuur; DOM=domperidon; IBU= ibuprofen; *p<0,05; **p<0,02; ***p<0,01; §p<0,005

Tabel 3. Studies waarin een combinatie van een anti-emetikum en een migraine-middel werd vergeleken met placebo en/of een ander behandelingsschema.

Referentie (1e auteur)	Studie-opzet	Aantal aanvallen	Behandelingsschema's	Werkzaamheid	Bijwerkingen
Tokola 1984 ²²	DB-R-C	80	tolfenaminezuur 200 mg + metoclopramide 10 mg capsule oraal, eventueel na 1,5 uur herhaald (1)	1 > 2	1 = 2
		85	placebocapsule, eventueel na 1,5 uur herhaald (2)		
Dexter 1985 ²⁶	DB-R-P	72	paracetamol 1000 mg + metoclopramide 10 mg tabletten oraal	1 > 2	1 = 2
		96	placebotabletten (2)		
Osam study group 1992 ²⁷	DB-R-P	1e:173 2e:153 3e:142	sumatriptan 100 mg oplostablet oraal (1)	1e: 1=2 2e: 1>2 3e: 1>2	1e, 2e en 3e: 1 > 2
		1e:183 2e:172 3e:156	acetylsalicylzuur oplostabletten 900 mg + metoclopramide-tablet 10 mg oraal (2)		
Bauvignet 1992 ²³	DB-R-P	81	paracetamol 1000 mg + domperidon 20 mg tabletten oraal (1)	1 > 2	1 = 2
		78	placebo-tabletten oraal (2)		
Chabriat 1994 ²⁸	DB-R-P	1e:126 2e:111	lysine-acetylsalicylaat (overeenkomend met 900 mg acetylsalicylzuur) + metoclopramide 10 mg sachet oraal (1)	1 > 2	1 = 2
		1e:124 2e:114	placebosachet oraal (2)		
Tfelt-Hansen 1995 ²⁹	DB-R-P	1e:122 2e:105	sumatriptantablet 100 mg oraal (1)	1 = 2 > 3	1 > 2 = 3
		1e:137 2e:120	lysine-acetylsalicylaat (overeenkomend met 900 mg acetylsalicylzuur) + metoclopramide 10 mg sachet oraal (2)		
		1e:126 2e:102	placebo's oraal (3)		
Pradalier 1995 ³⁰	DB-R-C	155	carbasalaatcalcium (overeenkomend met 900 mg acetylsalicylzuur) + metoclopramide 10 mg sachet oraal (1)	1 > 2	1 = 2
		155	dihydroergotaminemesilaat 5 mg capsule oraal (2)		
Henry 1995 ³¹	DB-R-P	152	acetylsalicylzuur 900 mg + metoclopramide 10 mg bruistabletten oraal (1)	1 > 2	1 = 2
		151	placebo bruistabletten oraal (2)		
Le Junne 1999 ³²	DB-R-P	1e: 136 2e: 115	carbasalaatcalcium (overeenkomend met 900 mg acetylsalicylzuur) + metoclopramide 10 mg sachet oraal (1)	1 > 2	1 < 2 (n.s.)
		1e: 132 2e: 117	ergotaminetartraat 1 mg + coffeïne 100 mg tablet oraal (2)		
Titus 1999 ³³	DB-R-P	235 (totaal)	lysine-acetylsalicylaat (overeenkomend met 900 mg acetylsalicylzuur) + metoclopramide 10 mg oraal (1)	1 > 2	1 < 2
			ergotamine 2 mg + coffeïne 200 mg oraal (2)		

Studieopzet: DB=dubbelblind; R= gerandomiseerd; P=parallele groepen; C= cross-over.

waarbij metoclopramide oraal in een dosering van 10 mg werd toegepast, werd het middel steeds tegelijk met of 2-3 minuten vóór het analgeticum of NSAID ingenomen. Het effect van het al of niet hanteren van een pauze tussen de toediening van het prokineticum en het migraine-middel is niet systematisch onderzocht.

Metoclopramide zorgde in de meeste studies voor hogere plasmaspiegels van het migraine-middel. Een gunstig effect op de hoofdpijn werd aangetoond in drie studies. In de andere studies werd het klinisch effect niet onderzocht of was de combinatie niet statistisch significant beter.

Domperidon is in twee studies getest. In een niet-gepubliceerd rapport wordt een studie beschreven waarbij 20 mg domperidon oraal, gecombineerd met 1000 mg paracetamol, werd vergeleken met alleen paracetamol, met alleen domperidon, en met placebo.²³ In de groep die met de combinatie werd behandeld, was het resultaat bij een significant hoger percentage van de patiënten goed tot uitstekend in vergelijking met de andere groepen. In een ander onderzoek verminderde de duur van de migraine-aanval van 17,5 uur tot 12 uur wanneer 20 of 30 mg domperidon gelijktijdig oraal werd gegeven met 1000 mg paracetamol.²⁴ Verbetering van de absorptie van het migraine-middel door domperidon tijdens een aanval is niet onderzocht. Het anti-emetikum prochlorperazine, dat geen motiliteitsbevorderende werking heeft, bleek bij rectale toediening de absorptie van oraal toegediend paracetamol zelfs enigszins te verslechteren.⁶ Hoewel het merendeel van deze studies zijn uitgevoerd in de tachtiger jaren of daarvoor, en de methodologie van de studies veelal niet voldoet aan de huidige hiervoor geldende richtlijnen, kan toch de conclusie worden getrokken dat de effectiviteit van het toevoegen van een prokineticum aan een migraine-middel is aangetoond.

Er zijn geen direct vergelijkende studies met domperidon en metoclopramide bij migraine. Wel is het effect van beide middelen op de maaglediging en de dunne darmassage röntgenologisch vergeleken. Metoclopramide intraveneus toegediend in een dosering van 10 mg gaf een snellere maaglediging bij orale toediening van bariumsulfaat dan 8 mg intraveneus domperidon.²⁵

Cisapride is een prokineticum zonder anti-emetische werking. Het werd onlangs beschreven in een overzichtsartikel over de plaats van anti-emetica bij de behandeling van migraine in de toekomst.¹² Op dit moment zijn echter geen studies gepubliceerd

van cisapride in combinatie met migraine-middelen. Hoewel prokinetica ook worden gebruikt in combinatie met specifieke migraine-middelen zoals ergotamine, dihydroergotamine of één van de triptanen, is niet aangetoond dat het prokineticum het absorptiepatroon van het migraine-middel tijdens een aanval verbetert of de werkzaamheid van het middel gunstig beïnvloedt.

Combinaties van anti-emetica en migraine-middelen

In verschillende studies zijn de effectiviteit en verdraagbaarheid van een combinatie van een anti-emetikum en een migraine-middel vergeleken met die van een placebo en/of andere behandelings-schema's. *Tabel 3* geeft een overzicht van deze studies. Hierin werden alle geneesmiddelen oraal toegediend. Studies waarbij een combinatie van een anti-emetikum en een migraine-middel intramusculair of intraveneus werd toegediend zijn niet in de tabel opgenomen. Steeds werd metoclopramide in een dosering van 10 mg toegediend tegelijk met een analgeticum of een NSAID. In een, eerder genoemd, niet-gepubliceerd rapport werd domperidon 20 mg onderzocht.²³ De analgetica/NSAID's waren paracetamol, acetylsalicylzuur (als bruis-tablet, als lysineverbinding of als calciumzout) en tolfenaminezuur. In alle studies waarbij een placebo-groep werd meegenomen, bleek de combinatie werkzamer dan placebo terwijl de bijwerkingen niet significant verschilden.

In een vijftal studies werd de combinatie vergeleken met een behandelingsschema met een specifiek migraine-middel. Twee Franse studies vergeleken carbasalaatcalcium - een goed in water oplosbare vorm van acetylsalicylzuur - plus metoclopramide met 5 mg dihydroergotaminemesilaat, respectievelijk met 1 mg ergotaminetartraat plus 100 mg coffeïne.^{30,32} Uit beide studies bleek de combinatie van carbasalaatcalcium en metoclopramide effectiever te zijn, terwijl de bijwerkingen niet significant verschilden.

Hierbij moet worden aangetekend dat een orale dosering van 5 mg dihydro-ergotamine onvoldoende lijkt voor de behandeling van migraine vanwege de uiterst beperkte biologische beschikbaarheid na orale toediening. Ook de ergotamine-dosering van 1 mg met 100 mg coffeïne oraal is waarschijnlijk niet optimaal.

De biologische beschikbaarheid van ergotamine is na rectale toediening iets beter dan na orale toedie-

ning en de gebruikelijke dosering is veelal een ergotamine-coffeïne-zetpil met 2 mg ergotamine-tartraat en 100 mg coffeïne.¹⁵ Een recent onderzoek dat alleen nog als abstract is gepubliceerd, vergeleek de combinatie lysine-acetylsalicylaat (overeenkomend met 900 mg acetylsalicylzuur) plus metoclopramide 10 mg met ergotamine 2 mg plus coffeïne 200 mg. Lysine-acetylsalicylaat is een goed in water oplosbare verbinding van acetylsalicylzuur.

De lysine-acetylsalicylaat/metoclopramide combinatie bleek significant beter werkzaam met minder bijwerkingen.³³

Sumatriptan werd in twee studies vergeleken met acetylsalicylzuurpreparaten, gecombineerd met metoclopramide.^{27,29} De werkzaamheid van acetylsalicylzuur, als bruistabletten, met metoclopramide, bleek bij de eerste aanval niet significant verschillend van die van sumatriptan. De hoofdpijn verminderde van matig-ernstig of ernstig (graad 2 of 3) tot geen of matig (graad 0 of 1) twee uur na inname bij 45% van de patiënten, versus 56% voor sumatriptan (niet significant verschillend). Bij de tweede en derde aanval die de patiënten behandelden, zakte de werkzaamheid van de acetylsalicylzuur/metoclopramide combinatie tot 36% en 34%, terwijl die voor sumatriptan enigszins steeg tot 58% en 65%, een statistisch significant verschil. De betere werkzaamheid van sumatriptan ging wel ten koste van meer bijwerkingen.²⁷

Een tweede studie vergeleek de lysine-verbinding van acetylsalicylzuur, gecombineerd met metoclopramide, met sumatriptan.²⁹ De werkzaamheid van de combinatie lysine-acetylsalicylaat/metoclopramide, op dezelfde manier gedefinieerd als in de eerstgenoemde studie, was niet significant verschillend van die van sumatriptan, en van beide significant beter dan van placebo. De combinatie vertoonde minder bijwerkingen. Ook in deze studie nam de werkzaamheid van de combinatie bij de tweede aanval af van 57% naar 43%, terwijl de werkzaamheid van sumatriptan gelijk bleef: 53% bij de eerste aanval, respectievelijk 55% bij de tweede aanval. De verschillen tussen beide middelen waren echter statistisch niet significant. Een derde aanval werd in deze studie niet behandeld.

Conclusie

De effectiviteit van het toevoegen van een antiemeticum met motiliteitsbevorderende werking aan een analgeticum of NSAID bij de acute behandeling van een migraine-aanval is voldoende aan-

getoond. Mits op de juiste wijze gebruikt en in voldoende hoge dosering vormt een dergelijke combinatie een werkzame therapie voor de aanvalsbehandeling van migraine en wordt goed verdragen. Metoclopramide is het best onderzochte antiemeticum, maar domperidon geeft minder kans op ernstige bijwerkingen.* Het effect van het toevoegen van een antiemeticum aan specifieke migrainemiddelen, zoals ergotamine en de triptanen, is niet onderzocht.

In verschillende behandelingsadviezen vormen deze antiemetica, gecombineerd met analgetica zoals paracetamol of acetylsalicylzuurpreparaten, de eerste stap. De eerste stap in de standaard van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie is orale of rectale toediening van paracetamol of acetylsalicylzuur, met eventueel 30 minuten tevoren rectaal 20 mg metoclopramide of 60 mg domperidon.³⁴ De NHG-standaard, waarvan binnenkort een herziene versie wordt verwacht, adviseert om metoclopramide 10 mg of domperidon 10 mg (eventueel 20 mg) oraal te geven, na een half uur gevolgd door een analgeticum. Bij misselijkheid adviseert de NHG-standaard rectale toediening van de antiemetica.³⁵ Er is echter geen wetenschappelijke basis voor het hanteren van een pauze van 30 minuten tussen de *orale toediening* van een antiemeticum en een migrainemiddel, zoals in de NHG-standaard wordt gehanteerd. Het nut van de pauze is niet aangetoond (zie *Tabel 2*) en de pauze is bovendien niet logisch. Immers, een patiënt die gewoonlijk niet braakt tijdens de migraine-aanval kan beide middelen tegelijk innemen. Een pauze zorgt dan slechts voor onnodig uitstel van het therapeutisch effect.³⁶ Het hanteren van een pauze van 30 minuten tussen *rectale toediening* van het antiemeticum en *rectale toediening* van een migrainemiddel, een mogelijkheid die in de standaard van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie wordt genoemd, leidt eveneens slechts tot onnodig uitstel van het therapeutisch effect. Dit advies kan daarom ook niet worden onderschreven.

Wanneer een patiënt braakneiging vertoont tijdens een migraine-aanval, verdient *rectale toediening* van het antiemeticum de voorkeur. Een oraal migrainemiddel kan dan 30 minuten later worden ingenomen. Het nut van een pauze is ook in dit geval niet bewezen, toch lijkt het logisch om met de orale toediening van een migrainemiddel te wachten om het risico van uitbraken van het middel te beperken.

- 1 Metoclopramide of domperidon samen met analgetica of NSAID's zijn combinaties met een goede werkzaamheid als aanvalsbehandeling van migraine.
- 2 Het hanteren van een pauze tussen een oraal toegediend anti-emetikum en een oraal migraine-middel is onnodig.
- 3 Alleen bij rectale toediening van een anti-emetikum en orale toediening van een migraine-middel lijkt een pauze zinvol om de kans op uitbraken van het migrainemiddel te verkleinen. Het migrainemiddel kan dan 30 minuten na de toediening van het anti-emetikum worden ingenomen.

* Onlangs heeft het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangekondigd dat domperidonpreparaten vanaf 1 september 1999 niet meer worden vergoed door de ziektekostenverzekeraar. Analgetica zoals carbasalaatcalcium en paracetamol worden slechts vergoed bij chronisch gebruik. Het chronisch intermitterend gebruik zoals bij migraine wordt toegepast, valt daar ook onder.

Referenties

1. Nimmo J, Heading RC, Tothill P, Prescott LF. Pharmacological modifications of gastric emptying: Effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. *Br Med J* 1973;1:587-9.
2. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *Br Med J* 1974;4:265-9.
3. Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:777-85.
4. Tokola RA, Neuvonen PJ. Effect of migraine attacks on paracetamol absorption. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:867-71.
5. Tokola RA, Neuvonen PJ. Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:67-75.
6. Tokola RA. The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. *Cephalalgia* 1988;8:139-47.
7. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine: a prospective survey of 500 patients. *Arch Neurol* 1966;15:356-61.
8. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996;16:239-45.
9. Merkus FWHM, de Smet PAGM. Geneesmiddelen vóór, tijdens of na de maaltijd. In: De Smet PAGM, van Loenen AC, Offerhaus L, van der Does E, red. *Medicatiebegeleiding. Houten/Deurne: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990;382-97.*
10. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997;49:650-6.
11. Mascia A, Afra J, Schoenen J. Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological, and therapeutic data. *Cephalalgia* 1998;18:174-82.
12. Dahlöf CGH, Hargreaves RJ. Pathophysiology and pharmacology of migraine. Is there a place for antiemetics in future treatment strategies? *Cephalalgia* 1998;18:593-604.
13. Ferrari MD. 5HT₃ receptor antagonists and migraine therapy. *J Neurol* 1991;238:S53-6.
14. *Drugdex, Micromedex, 1999; Volume 100, exp. 30/06/99.*
15. *Informatorium Medicamentorum. 's-Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij der bevordering der Pharmacie, 1999.*
16. Schwarzberg MN. Application of metoclopramide specificity in migraine attacks therapy. *Headache* 1994;34: 439-41.
17. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984;4:85-90.
18. Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2:57-63.
19. Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, Melgaard B, Veilis B. A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:369-71.
20. Ross-Lee L, Heazlewood V, Tyrer JH, Eadie MJ. Aspirin treatment of migraine attacks: plasma drug level data. *Cephalalgia* 1982;2:9-14.
21. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double blind study. *Cephalalgia* 1984;4:107-11.
22. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in

- the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984;4:253-63.
23. Bauwigniet B, et al. Clinical trial of domperamol in the treatment of migraine. Unpublished Report on R33812 + Paracetamol, Belgium: July 1992.
24. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:124-7.
25. Morewood DJ, Whitehouse GH. A comparison of three methods for performing barium follow-through studies of the small intestine. *Br J Radiol* 1986;59:971-3.
26. Dexter SL, Graham AN, Johnston ES, Ratcliffe DM, Wilkinson MIP, Rose AJ. Double-blind controlled study of Paramax in the acute treatment of common and classical migraine. *Br J Clin Pract* 1985;39:388-92.
27. The oral sumatriptan and aspirin plus metoclopramide comparative study group. A study to compare oral sumatriptan with aspirin plus metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-84.
28. Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*; 1994;14:297-300.
29. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-6.
30. Pradalier A, Gujrard des Lauriers A, Scheck F, Peraudeau P, Lacoste JP, Cajfinger F. Association carbasalate calcique-métoclopramide versus di-hydroergotamine dans le traitement de la crise de migraine. *Path Biol* 1995;43:806-13.
31. Henry P, Hiesse-Provost O, Dillenschneider A, Ganry H, Insuasty J. Efficacité et tolérance de l'association effervescente aspirine-métoclopramide dans le traitement de la crise de migraine sans aura. *Presse Med* 1995;24:254-8.
32. Le Jeunne C, Pascual Gómez J, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liano H, et al. Comparative efficacy and safety of calcium carbasalate plus metoclopramide versus ergotamine tartrate plus caffeine in the treatment of acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999;41:37-43.
33. Titus F, Luinez JM, Leira R, DRez E, Montiero P, Dexeus I, et al. Double-blind, multicentric, comparative study of lysine acetylsalicylate (1620 mg equivalent to 900 mg aspirin)+metoclopramide (10 mg) versus ergotamine (2 mg)+caffeine (200 mg) in the treatment of migraine (Abstract). *Cephalalgia* 1999;19:371-2.
34. Koehler PJ. Chronische recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. Richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:295-300.
35. Bartelink MEL, van Duijn NP, Knuistingh Neven A, Ongerling JEP, Oosterhuis WW, Post D. NHG-standaard Migraine. *Huisarts Wet* 1991;34:504-8.
36. Lohman JJHM, van der Kuy P-HM. Lysineacetylsalicylaat met metoclopramide (Migrifin®). *Pharm Weekbl* 1997; 132:964-7.

Correspondentie-adres auteur:

**Dr. J.J.H.M. Lohman, ziekenhuis-
apotheker/klinisch farmacoloog**

Maaslandziekenhuis
Afdeling Klinische Farmacie
Postbus 5500
6130 MB Sittard
Tel: 046-4597709
Fax: 046-4597971