

Verschuivingen in de behandeling van migraine: barrières en kansen

Promotie van H. Rahimtoola

Samenvatting

Op 7 april 2003 promoveerde drs. H. Rahimtoola aan de Universiteit van Utrecht op zijn promotie-onderzoek getiteld 'Transitions in migraine treatment: barriers and opportunities' onder begeleiding van de promotoren prof. dr. H.G.M. Leufkens en prof. dr. A.C.G. Egberts en de co-promoter dr. C.C. Tijssen. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van het onderzoek.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2003;104(5):332-334)

Inleiding

De farmacotherapeutische behandeling van patiënten met migraine is de laatste tien jaar sterk geëvolueerd. De introductie van sumatriptan in 1991 katalyseerde het klinisch onderzoek naar migraine en de behandeling daarvan. Dit manifesteerde zich onder andere door een toename van nieuwe specifieke migraine-analgetica en klinisch onderzoek omtrent de potentiële profylactische effecten van andere geneesmiddelen, die formeel gezien niet geregistreerd waren voor de preventie van migraine.

Voor de dagelijkse praktijk is er behoefte aan informatie die de mogelijkheid biedt om specifieke segmenten van de migrainepopulatie te identificeren waarbij de kans op geneesmiddel gerelateerde complicaties verhoogd is.^{1,2} Door farmaco-epidemiologisch onderzoek kunnen de gebruikspatronen en effecten van geneesmiddelen in de praktijk van alledag in kaart gebracht worden, wat kan helpen bij de evaluatie van de baten en risico's van een specifiek geneesmiddel in het algemeen en bij specifieke patiënten.

Voor het volgende onderzoek is gebruik gemaakt van prescriptiegegevens afkomstig van een groot aantal Nederlandse openbare apotheken, beschikbaar via de PHARMO-database.

Karakteristieken van gebruik en effecten van specifieke migrainemiddelen

Tussen een periode van 1991 tot en met 1997 ging 1,3% van de totale geregistreerde populatie (n=450.000) in de PHARMO-omgeving ergotamine of sumatriptan gebruiken, de 'starters'. Van alle starters (n=5.699) begon gemiddeld 63,5% per jaar met ergotamine tot 1996. In 1997 nam het eerste gebruik van sumatriptan (55,0%) toe ten koste van ergotamine (45,0%). Hoogst waarschijnlijk werd dit veroorzaakt door het feit dat vanaf dat moment de kosten van de orale toedieningsvorm volledig vergoed werden. Opvallend was bovendien dat de helft van de ergotaminestarters en meer dan eenderde van de sumatriptanstarters in 1991-1993 slechts één recept ('incidenteel gebruikers') inleverden bij de apotheek tijdens de totale vervolperiode (1991-1997).

Om het fenomeen van incidenteel gebruik verder te analyseren werden in elf openbare apotheken 102 patiënten geïnterviewd die slechts éénmalig een recept van sumatriptan inleverden gedurende een periode van één à twee jaar. De belangrijkste redenen voor het incidenteel gebruik van sumatriptan bleken ineffectiviteit en/of bijwerkingen (78%), onjuiste diagnose van migraine (39%), milde vorm van migraine (33%) en angst om het middel te gebruiken vanwege bijwerkingen (9%). Tijdens het interview vermeldde meer dan tweederde van de patiënten dat ze min of meer ontevreden waren met de medische en therapeutische behandeling van hun migraine; primair wegens onvoldoende aandacht van de arts of apotheker alsook door gebrek aan medische en geneesmiddeleninformatie.

Overgebruik en risico op ernstige vasoconstrictieve bijwerkingen

De kans op medicatie-afhankelijke hoofdpijn (MAH) en op vasoconstrictieve complicaties van ergotamine ('ergotism') neemt toe bij chronisch en toenemend gebruik van dit middel. Ook sumatriptan kan op basis van zijn farmacologische

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Verhoogd bewustzijn voor de problematiek die vaak tijdens de behandeling kan optreden, zoals overgebruik en de mogelijke complicaties daarvan of therapie-ontrouw.
- 2 Verbetering van de voorlichting aan de migrainepatiënt wat betreft ziekte en medicijnen.
- 3 Het formuleren en gebruik van zorgprotocollen door huisartsen en apothekers om het effect van het middel en ervaringen van patiënten te meten, voornamelijk tijdens de eerste en tweede uitgifte.
- 4 Gebruikspatronen van specifieke migrainemiddelen analyseren in bepaalde patiëntengroepen (co-morbiditeit, poly-analgetica) door de apotheker ten behoeve van de huisarts.

eigenschappen leiden tot MAH en vasoconstrictie.³ Een patiëntcontrole-onderzoek werd uitgevoerd waarbij de relatie tussen gebruikspatronen van ergotamine en sumatriptan en het optreden van ernstige geneesmiddel gerelateerde vasoconstrictieve (cerebraal, cardiovasculair en perifeer) bijwerkingen leidend tot een ziekenhuisopname werd onderzocht. Een viermaal verhoogd risico op ernstige geneesmiddel gerelateerde vasoconstrictieve complicaties bij patiënten met een verhoogd gebruikspatroon (≥ 150 DDD's per jaar) werd vervolgens geconstateerd. Een verhoogd risico werd ook berekend voor patiënten (zowel ergotamine- als sumatriptangebruikers) die in één jaar tijd voor hospitalisatie geleidelijk steeds meer ergotamine en/of sumatriptan gingen gebruiken. Dit onderzoek suggereert dat er een sterke relatie bestaat tussen overmatig en een toenemend gebruik van zowel ergotamine als sumatriptan en hospitalisatie wegens mogelijke ernstige vasoconstrictieve bijwerkingen. Het verdient aanbeveling om migrainepatiënten, voornamelijk met cardiovasculaire co-morbiditeit, met dergelijke gebruikspatronen tijdig te signaleren en vervolgens frequenter te begeleiden.

Gebruikspatronen van migraine profylactische geneesmiddelen

De incidentie en determinanten van migraineproylaxe (β -blokkers, flunarizine, pizotifeen, clonidine, methysergide, amitriptyline en valproïnezuur) werden in 3.999 gebruikers van ergotamine en sumatriptan bestudeerd. In totaal kregen 479

(12,0%) patiënten voor het eerst een migraine-profylacticum voorgeschreven na het starten van een specifiek migraine-analgeticum gedurende vijf jaar. Opvallend was de geleidelijke daling in de incidentie van het starten van de profylaxe van 12,0% in 1994 naar 5,1% in 1998. Dit werd wellicht veroorzaakt door de toenemende beschikbaarheid van triptanen. In vergelijking met patiënten die geen profylacticum gebruikten tijdens het onderzoek, was het gebruik van antidepressiva ('Odds ratio' (OR) 1,9; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,1-3,0), en benzodiazepinen (OR 1,7; 95% BI: 1,3-2,4) verhoogd.

Als vervolgonderzoek werd een retrospectief onderzoek uitgevoerd naar de gebruikspatronen van de geneesmiddelen voor migraineproylaxe tijdens een vervolperiode van 7 jaar bij 729 patiënten, die deze middelen zijn gaan gebruiken na het starten met ergotamine of sumatriptan. Ongeveer 60% van de onderzoekspopulatie stopte of switchte binnen 3 maanden na starten van de therapie. Leeftijd ≤ 40 jaar (relatief risico (RR) 1,9; 95% BI: 1,2-3,2), gebruik van NSAID's (RR 3,2; 95% BI: 1,2-5,5) en ergotamine/sumatriptan tijdens behandeling (RR 1,8; 95% BI: 1,1-3,0) waren geassocieerd met een vervroegde modificatie (switch) van de eerste profylactische behandeling.

Evaluatie van de potentiële kansen ter preventie van migraine

Sporadische 'case reports' en een patiëntinterview-onderzoek hebben laten zien dat coumarinderivaten

de frequentie en ernst van de migraine bij sommige patiënten kunnen verbeteren.⁴

Een 'cross-over' studie werd uitgevoerd om de impact van de coumarinederivaten op de frequentie van migraine-aanvallen te bestuderen. Hiervoor werd het gebruik van ergotamine en sumatriptan tijdens de behandeling met coumarinederivaten vergeleken met het gebruik van ergotamine en sumatriptan vóór de behandeling met coumarinederivaten. Deze gebruiksmeting werd de 'therapeutic intensity fluctuation estimate' (TIF) genoemd. In vergelijking met migrainepatiënten die laag gedoseerd aspirine gebruikten, de referentiegroep, vertoonde de coumarinegroep een vermindering in de TIF-ratio van circa 40% ($p=0,004$). Ondanks de beperkingen van dit onderzoek, hebben deze bevindingen het potentiële effect van de coumarinederivaten in migrainepreventie, dat gesignaleerd werd in eerdere 'case reports', versterkt. Gerandomiseerd klinisch onderzoek naar deze toepassing en het mechanisme daarvan is gewenst, voornamelijk in migrainepatiënten met een verhoogd risico op een beroerte.⁴

Ook RAS-remmers, hebben positieve effecten laten zien in de preventie van migraine, hetzij door incidentele klinische observatie hetzij door placebo-gecontroleerde studies.⁵ Met behulp van dezelfde methode, is het effect van 'angiotensin convertende enzym' (ACE)-remmers en 'angiotensin' (AII)-antagonisten (ACE) op de ernst van migraine onderzocht. Patiënten die diuretica zonder ACE-remmers of AII-antagonisten hebben gebruikt, vormden hierbij de referentiegroep. Bij patiënten die het gebruik van ergotamine of sumatriptan continueerden voor, tijdens en na behandeling met ACE ($n=20$) werd de TIF-ratio gereduceerd met 69% tijdens de behandeling en weer verhoogd met 50% na discontinuering van de behandeling. Voor de groep van diureticagebruikers ($n=27$) was de TIF-ratio verhoogd met 10% tijdens behandeling en daalde met 22% na de behandeling met diuretica te hebben gestaakt.

Daarnaast realiseerden 57% van de patiënten die behandeld zijn met ACE een reductie in de TIF-ratio van $\geq 50\%$ vergeleken met 15% van de patiënten behandeld met diuretica.

Ondanks de kleine populatie laten de bevindingen zien dat ACE-remmers, in vergelijking met diuretica, een mogelijke reductie in de frequentie van migraine-aanvallen geven door een verminderd gebruik van specifieke antimigraine medicatie bij tweederde van de behandelde migrainepatiënten.

Conclusie

Referenties

1. Lipton RB, Amatriek JC, Ferrari MD, Gross M. Migraine - Identifying and removing barriers to care. *Neurology* 1994;44 (Suppl 4):63-8.
2. MacGregor EA. The doctor and the migraine patient: improving compliance. *Neurology* 1997;48(Suppl 3):16-20.
3. Katsavara Z, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache. A focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans. *Drug Safety* 2001;24:921-7.
4. Morales-Asin F, Iniguez C, Cornudella R, Mauri JA, Espada F, Mostacero EE, et al. Patients with acenocoumarol treatment and migraine. *Headache* 2000;40:45-7.
5. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001;322:1-5.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. H. Rahimtoola, apotheker

Apotheek De Notekraker

Wim Kanplein 1

1311 LH Almere

Tel:

E-mail: apo.parkwijk@tip.nl

Belangenconflict:

Financiële vergoeding: