

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. Jan van der Meer, Amsterdam; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: Dr. M. N. G. Dukes, H. Olthuis, N. J. Westerman-van der Horst, Leidschendam

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 7, nr. 11,12

29 juni 1973.

FARMACA BIJ MIGRAINE

Bij migraine werden en worden geneesmiddelen van zeer verschillende aard toegepast: analgetica, antihistaminica, antiparkinsonstoffen, betablokkeerders, coffeine, moederkoornalkaloiden en hun derivaten, fenothiazinen, hormonen, MAO-remmers, sympathicusantagonisten, sedativa, tranquilizers en tricyclische antidepressiva. Dit is niet zo verwonderlijk, gezien het complexe karakter van het ziektebeeld migraine.

'Migraine' is gekenmerkt door recidiverend optredende aanvallen van eenzijdige hoofdpijn, die vaak gepaard gaan met misselijkheid of braken en worden voorafgegaan of begeleid door sensorische, motorische, vegetatieve en psychische verschijnselen; het patroon van verschijnselen vertoont talloze variaties.

Een veelheid van exogene en endogene factoren kan een migraine-aanval provoceren; ondanks de vele hypothesen over de pathogenese van migraine is de oorsprong van de hoofdpijn bij de migraine-aanval nog geenszins duidelijk.

Het voortschrijden van de kennis omtrent het werkingsmechanisme en aangrijpingspunten van de verschillende farmaca heeft ook wat inzicht verschaft in de pathogenese van migraine, doch tot op heden heeft al het speurwerk nog geen selectief geneesmiddel bij migraine opgeleverd. De farmacotherapie van migraine berust dus voornamelijk op empirie.

MIGRAINE EN DE MIGRAINE-PATIENT

Voor de migraine-patient staat de hoofdpijn centraal; doch de therapie dient zich ook te richten op de andere verschijnselen van het complex van corticale, vasomotorische, vegetatieve en psychische functiestoornissen. De stoornissen zijn als regel 'functioneel'; een enkele maal zijn blijvende afwijkingen gevonden, b.v. hemianopsie.

Hoofdpijn gelijkend op die bij migraine komt onder meer voor bij hypertensie, glaucoom, intracranieel angioom of aneurisma en bij tumoren van de occipitaalkwab. Een weken tot maandenlang aanhoudende migraineuze hoofdpijn is meestal geen 'echte' migraine, maar een meer rechtstreekse uiting van depressie of angst.

Tot de aandoeningen die sterk op migraine gelijken - maar minder vaak

voorkomen - behoort de 'cluster headache'. Op die atypische ziektebeelden wordt hier niet nader ingegaan; evenmin op de 'chronische spanningshoofdpijn' ('tension headache') die door de patient ook vaak als migraine wordt aangeduid.

De typische migraine is gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende heftige hoofdpijn, meestal halfzijdig ('schele' hoofdpijn), die enige uren - bij uitzondering enige dagen - aanhoudt. Kenmerkend zijn ook de prodromen: flikkerscotomen, fotofobie en sonofobie ('stil in het donker gaan liggen'), anorexie, tintelingen rond de mond en in de vingers, bleekheid van het gelaat ('bleek wegtrekken'), koude acra, veelvuldig gapen en spraakstoornissen. In de loop van de aanval treden vaak misselijkheid en braken op, en gezichtsstoornissen zoals echte scotomen, hemianopsie of dubbelzien; ook komen temperatuurverhoging en voorbijgaande verlamingsverschijnselen voor. De aanval gaat veelal gepaard met psychische stoornissen zoals stemmingswisselingen (hypomanie, depressiviteit) of apathie en soms zelfs met stupor.

Migraine is een multiconditionele aandoening; de aanvallen worden nogal eens uitgelokt door *omstandigheden* die voor de patient een specifieke psychische belasting betekenen, of treden juist op bij ontspanning na 'stress'.

Sommige patienten hebben migraine vooral rond de menses ('catameniale migraine') of tijdens het weekeinde. Een aantal 'trigger'-factoren, zoals schel licht of het nuttigen van bepaald voedsel, kunnen direct een aanval oproepen.

Soms worden aanvallen met typische hoofdpijn afgewisseld door aanvallen waarbij de hoofdpijn ontbreekt, maar wel enkele van de andere verschijnselen ('migraine-equivalenten') optreden; equivalenten zijn b.v. braken en diarree ('abdominale migraine'), koorts, tachycardie, verwardheid, ontstemming of slaapstoornissen.

Migraine komt voor bij 5-6% van de totale bevolking en bij 15% van de vrouwen; de aandoening is vaak familiair.

MIGRAINE			
	'klassieke'	'gewone'	'cluster headache' (Kunkle, 1952)
prodromen	omschreven, ½ - 2 uur vooraf	vaag, uren tot dagen vooraf	geen, abrupt begin
stoornissen	lokaal; visueel, sensorisch, motorisch	uitgebreid; psychisch, vegetatief	zelden uitgebreide stoornissen
frequentie	onregelmatig, langdurige intervallen	periodiek of onregelmatig* 1 - 4 maal per maand	(vrijwel) dagelijks gedurende periode van 1 - 3 maanden ('clusters'), onderbroken door interval van maanden tot jaren
aanval	meestal eenzijdig beginnend, later soms bilateraal, frontaal, occipitaal; variëties in aanvallen; hevige hoofdpijn misselijkheid, braken; vaak ook andere neurologische en vegetatieve verschijnselen; veelal overdag op wisselende tijden; patient ligt stil in het donker		strikt eenzijdig stereotype aanvallen, steeds zelfde zijde; ondragelijke pijn achter en rond oog, in kaak en nek; tranenvloed, rinorrhoe en transpiratie gelaat aan zelfde zijde; misselijkheid, braken, buikklachten; zelden uitgebreide verschijnselen; veelal 's nachts op dezelfde tijd; patient loopt rusteloos rond;
na aanval	vaak vermoeidheid en slaperigheid		vaak lang aanhoudende roodheid en tranen van één oog
geslacht	vooral bij vrouwen		vooral bij mannen
provocatie	aanval treedt op onder bepaalde omstandigheden en wordt geprovoceerd door 'triggers'*		geen 'trigger'-factoren
* schel of flikkerend licht; grote hoogte, meteorologische veranderingen; vasten (ketose, hypoglykemie); voedsel met veel tyramine, histamine, natriumglutamaat (stilton-kaas, chocolade, sherry, chianti); menstruatie (bij 1/5 van de vrouwen)		vermoeidheid; ontspanning na inspanning; depressie, angst; specifieke 'stress'-factoren; cervicale arthrose; 'stiff neck' (migraine cervicale) farmaca: reserpine, histamine, vasodilatoren (alcohol, nitrieten)	

Bij onderzoeken in de veertiger jaren is naar voren gekomen dat de extra-craniale arteriën tijdens de migraine-aanval zijn gedilateerd; na dien vond men aanwijzingen dat het optreden van migraine ook samengaat met een zich geleidelijk uitbreidende intracraniale vasoconstrictie.

Aan migraine zou een stoornis van de centrale vasomotorische regulatie ten grondslag liggen, waarbij de arteriën, de venen en de kleine vaten van de microcirculatie zijn betrokken. De migraine-aanval zou berusten op een in drie fasen verlopend *vasculair proces*: initiële vasoconstrictie - vasodilatatie - oedeemvorming van de vaatwand van arteriolen en capillairen. De vasodilatatie zou tot stand komen, en de pijndrempel zou worden verlaagd, onder de invloed van polypeptiden (bradykinine, neurokinine) en vaso-actieve aminen (histamine).

Rond 1960 is men meer aandacht gaan besteden aan de invloed van vaso-actieve stoffen; het optreden van de migraine-aanval wordt voornamelijk toegeschreven aan de *biochemische processen*. De belangstelling is sedertdien gericht op de rol van lichaams-eigenstoffen die de regulatie van de vaattonus beïnvloeden: histamine, tyramine, catecholaminen zoals noradrenaline en serotonine, polypeptiden zoals angiotensine en bradykinine, lipiden (prostaglandines) en hormonen (oestrogenen, gestagenen).

Bij patienten die aan migraine lijden zijn tijdens de aanval of gedurende de interval-periode enkele van deze stoffen in uitzonderlijk hoge concentraties, andere juist in abnormaal geringe hoeveelheden in het bloed gevonden. De betekenis hiervan voor de pathogenese is nog onduidelijk; niettemin wordt de werking van farmaca bij migraine thans graag toegeschreven aan de invloed die zij hebben op een overmatige vorming of een depletie van vaso-actieve stoffen.

LICHAMSEIGEN STOFFEN EN MIGRAINE			
stoffen	effect	concentratie in bloed	wordt een rol toegekend
<i>aminen:</i>			
serotonine	constrictie arteriën en venen, dilatatie arteriolen en capillairen	tijdens aanval verlaagd	ja
noradrenaline	constrictie extra-craniale arteriën	geen veranderingen voor, tijdens of na aanval	neen
histamine	sterke vasodilatatie (geringe hoeveelheden histamine)	na migraine-aanval geringe stijging; tijdens 'cluster headache' sterk verhoogd	neen ja
<i>polypeptiden:</i>			
bradykinine	vasodilatatie	tijdens aanval verhoogd	alleen lokaal
neurokinine	vasodilatatie	tijdens aanval verhoogd	
angiotensine	stimulering van alle vaten van de microcirculatie	afhankelijk van renin-productie in de nierschors	neen
<i>lipiden:</i>			
prostaglandines	i.v. toediening geeft migraineuze hoofdpijn en hyperemie van de huid	onbekend	onbekend
<i>hormonen:</i>			
oestriol	bij dalen van de bloedspiegel veranderingen in microcirculatie(?)	periodieke daling	ja
progesteron	wisselende bloedspiegels niet van invloed	periodieke daling	neen

FARMACOTHERAPIE BIJ MIGRAINE

De therapie van migraine vereist een nauwkeurige, op grondig onderzoek steunende diagnose. Daar het hier nooit alleen om het symptoom hoofdpijn gaat, maar om een multiconditionele aandoening, dienen zowel de psychische en lichamelijke eigenschappen van de patienten als de individuele gevoeligheid voor exogene invloeden in aanmerking te worden genomen. De toepassing van farmaca is dan ook niet meer dan één aspect van de behandeling, waartoe zeker ook het zo mogelijk elimineren van 'trigger'-factoren en psychotherapeutische bemoeiing bij conflictsituaties behoren.

FARMACA DIE BIJ MIGRAINE WORDEN (OF WERDEN) TOEGEPAST	
<i>stoffen</i>	<i>werkzaamheid toegeschreven aan:</i>
moederkoorn(ergot)-alkaloiden en -derivaten: ergotamine, dihydro-ergotamine, methysergide en Hydergine® (ergot-alkaloid-derivatenmengsel). anti-aminica: cyproheptadine, pizotifeen (dimethothiazine, PCPA) clonidine	vernauwen extra-craniele arteriën: correctie van de micro-circulatie; serotonine-antagonisme. serotonine-antagonisme, 'nabootsen' van bepaalde serotonine-effecten, potentiëring van vasoconstrictoren. blokkeren van centrale vasomotoren-reflexen, remming van vaatreacties.
tricyclische antidepressiva sedativa, anti-emetica, tranquillizers analgetica coffeine oestrogenen	antidepressief, antagoneren van serotonine remming centraal zenuwstelsel pijnstilling (centrale en perifere werking) synergisme met ergotamine 'stabilisatie' van de oestrogeen-spiegel in het bloed
propranolol, prinodolol levo-dopa, amantadine fenelzine	blokkeren van beta-adrenerge receptoren, remming van vaatreacties invloed op mono-aminen in cerebro MAO-remming waardoor de afbraak van vaso-actieve aminen zoals serotonine en noradrenaline wordt belet.

gebu © 56 '73

De farmacotherapie is gericht op het couperen van de aanval of op het voorkómen van aanvallen (interval-behandeling). Indien per maand vier of meer aanvallen optreden, verdient de interval-behandeling de voorkeur; bij een geringere frequentie is behandeling van de aanvallen meer geëigend. Voor de *behandeling van de aanval* komen vooral farmaca in aanmerking die een snel intredende werking hebben en die - omdat patienten de geneesmiddelen vaak uitbraken - parenteraal of per suppositorium kunnen worden toegediend, dan wel kunnen worden geïnhaleerd. Alvorens een medicamenteuze behandeling te kiezen is het noodzakelijk na te gaan of de (toegenomen) frequentie van de aanvallen samenhangt met spanning, angst of depressie, hypertensie of het gebruik van orale anticonceptiva; ook een veelvuldig gebruiken van ergotaminepreparaten kan in het geding zijn. Bij de vaak langdurige toepassing van farmaca bij de interval-behandeling dient vooral te worden gewaakt voor het optreden van irreversibele bijwerkingen.

FARMACA TER BEHANDELING VAN DE MIGRAINE-AANVAL

Moederkoorn(ergot)-alkaloiden en -derivaten

Met *ergotamine-tartraat* kan in verreweg de meeste gevallen de migraine-aanval worden afgebroken. Ergotamine wordt ook wel gecombineerd met andere farmaca, zoals analgetica, anti-emetica, coffeine en sedativa. Ergotamine dient te worden ingenomen of toegediend zodra de aanval zich aankondigt ('zo vroeg mogelijk') en zo nodig na een half uur opnieuw. Het braken bij de migraine-aanval kan door ergotamine worden opgewekt of worden versterkt; door de farmaca parenteraal te geven of te doen inhaleren, kan dit veelal worden voorkomen. Dit is ook bij rectale toediening het geval, maar door de wisselende mate van resorptie van ergotamine komt het therapeutisch effect niet altijd tot zijn recht.

Sommige patiënten reageren ook bij parenterale toediening met braken; dan dient gelijktijdig een anti-emeticum te worden gegeven.

Bijwerkingen: bij de gebruikelijke dosering treedt soms (voorbijgaande) constrictie van perifere arteriën met cyanose van acra (neus, handen) op. Een overmatig gebruik - b.v. maandenlang vrijwel dagelijks - kan leiden tot ergotisme en gangreen; op een beperkt gebruik dient dan ook steeds te worden aangedrongen, zeker wanneer aerosol ('inhaler') wordt gebruikt. Sufheid en slaperigheid bij het gebruik van combinaties die anti-emetica en barbituraten bevatten; reactie- en oordeelsvermogen kunnen geruime tijd zijn verminderd (risico bij deelname aan het verkeer).

Contra-indicaties: alle aandoeningen van perifere vaten of coronair arteriën (arteriosclerose, tromboflebitis, Raynaud-syndroom, ziekte van Bürger); graviditeit; lever- en nierinsufficiëntie; sepsis.

Analgetica

Wanneer de migraine-aanval een licht verloop lijkt te hebben, dan wel de aanval niet met ergotamine kan worden bedwongen, komt de toepassing van analgetica in aanmerking. Vaak hebben de zogenaamde antipyretische analgetica (samen met coffeine) voldoende effect, maar soms is de toediening van centraal aangrijpende analgetica onvermijdelijk.

Indometacine (Indocid®) heeft niet alleen een analgetische werking, maar zou ook de druk van de liquor cerebrospinalis doen dalen en constrictie van de intracraniële bloedvaten geven. Ondanks het feit dat indometacine ongeveer vier uren na de toediening een ondragelijke hoofdpijn kan veroorzaken, heeft dit preparaat bij migraine-hoofdpijn soms een gunstige uitwerking; dit wordt toegeschreven aan de invloed op de intracraniële circulatie. Een effect treedt echter pas na een half tot anderhalf uur in. Gezien het relatief vaak optreden van bijwerkingen, waaronder gastro-intestinale, neurologische (retinopathie, hoofdpijn) en hematologische, valt de toepassing bij migraine-aanvallen slechts te overwegen wanneer andere farmaca hebben gefaald.

FARMACA BIJ DE BEHANDELING VAN DE MIGRAINE-AANVAL			
	per doseringseenheid		dosering en maximale dosis
ergotaminepoeders	2-3 mg ergotaminetartraat	eventueel + analgetica en/ of sedativa	1-3 mg ergotaminetartraat per keer zo nodig met een tussenpoos van een half uur herhalen; maximaal 6 mg per 24 uur, nooit meer dan 10 mg per week
Cafergot®-dragees	1 mg ergotaminetartraat	100 mg coffeine	
Cafergot PB®-dragees	1 mg ergotaminetartraat	+ 100 mg coffeine + 0,125 mg belladonna-alkaloiden + 50 mg butalbital	
Cranimal®-tabl.	1 mg ergotaminetartraat	+ 100 mg coffeine + 10 mg fenobarbital + 10 mg meclo- zine-HCl (anti-emeticum)	
Migril®-tabl.	2 mg ergotaminetartraat	+ 100 mg coffeine + 50 mg cyclizine (anti-emeticum)	
Exmigran®-sublinguaal tabl.	2 mg ergotaminetartraat		
Medihaler-Ergotamine®	9 mg ergotaminetartraat/ml		1-2 inhal. om de 5 min.; maximaal per 24 uur 6 inhalaties. maximaal per week 15 inhalaties
ergotamine-zetpillen	1-1,5 mg ergotaminetartraat	eventueel + analgetica en/ of sedativa	1-3 mg ergotaminetartraat per keer, zo nodig met tussenpoos van een half uur herhalen; maximaal 6 mg per 24 uur; nooit meer dan 10 mg per week
Cafergot PB®-suppositoria	2 mg ergotaminetartraat	+ 100 mg coffeine + 0,25 mg belladonna-alkaloiden + 100 mg butalbital	
Gynergeen®-ampullen	0,5 mg ergotaminetartraat (en isomeren)/ml		1 ml intramusculair per keer; maximaal 3 ml per 24 uur
Dihyergot®-ampullen	1 mg dihydro-ergotamine (-methaansulfonaat)/ml		1-2 ml i.m., s.c. of i.v. per keer; maximaal 6 ml per 24 uur

gebu © 57 '73

FARMACA BIJ DE INTERVAL-BEHANDELING

Moederkoorn(ergot)-alkaloiden en -derivaten

Het dagelijks gebruik van *kleine doses ergotaminetartraat* (eventueel in combinatie met belladonna-alkaloiden en sedativa), van *dihydro-ergotamine* of *gehydrogeneerde ergot-alkaloiden* (Hydergine®), gedurende 4-6 weken leidt vaak tot het afnemen in hevigheid van de migraine-aanvallen of tot het verder uitblijven daarvan.

Bijwerkingen: in de gebruikelijke dosering treden zelden ongewenste verschijnselen op. De combinaties die sedativa bevatten kunnen sufheid of slaperigheid veroorzaken (risico bij deelname aan het verkeer).

Contra-indicaties: hypertensie, zwangerschap.

Met *methysergide* kan eengunstig resultaat worden bereikt bij ongeveer tweederde van de migrainepatienten; bij 'cluster headache' is het resultaat nog iets gunstiger.

Bijwerkingen: methysergide dient niet langer dan drie maanden achtereen te worden toegepast; na een onderbreking van enkele maanden kan het gebruik soms worden hervat. Ook bij een kortdurend gebruik komen misselijkheid en braken, paresthesiën en pijn of krampen in de benen voor, soms nopend tot het beëindigen van de therapie. Wanneer methysergide langdurig (langer dan vier maanden achtereen) en/of in hoge dosering (méér dan driemaal 2 mg per 24 uur) wordt toegepast, kunnen ernstige bijwerkingen optreden, nl.: retroperitoneale fibrose, fibrose van longen, pleura, endocard en van de grote vaten. De fibrose verdwijnt soms gedeeltelijk wanneer de behandeling wordt gestaakt bij het optreden van de eerste verschijnselen: obstructie van de urinewegen, perifere circulatie-insufficiëntie in de benen, pleurawrijven, abnormale hart- en vaatgeruisen, dyspnoe, dysurie, pijn in de lendenen en in de borst. Van de tot 1966 in de literatuur vermelde 150 gevallen van retroperitoneale fibrose, konden 27 in verband worden gebracht met het gebruik van methysergide; de duur van het gebruik varieerde van korter dan 5 maanden tot

langer dan een jaar.

Contra-indicaties: alle cardio-vasculaire aandoeningen; collageenziekten; lever- of nierziekten; aandoeningen van de urinewegen; zwangerschap.

Anti-aminica

Pizotifeen en *cyproheptadine* zijn antihistaminica waarvan de structuur gelijk is op die van de tricyclische antidepressiva. Deze stoffen 'antagoniseren' de werking van histamine en serotonine en - in geringe mate - die van noradrenaline en acetylcholine; daarnaast hebben zij een sederend effect en waarschijnlijk een antidepressieve werking. Het serotonine-'antagonisme' zou inhouden dat het anti-aminicum het lichaams-eigen serotonine blokkeert, maar zelf bepaalde serotonine-effecten teweegbrengt, zoals het handhaven van extra-craniële vasoconstrictie.

Bij een toepassing van deze stoffen gedurende vier weken werd bij ongeveer de helft van de patienten een gunstig effect waargenomen.

Pizotifeen en *cyproheptadine* zijn ongeveer even werkzaam als *methysergiide* (zowel bij migraine als bij 'cluster headache'). Bij sommige patienten neemt de werkzaamheid na één of meer maanden af; dit kan door verhoging van de dosering niet worden gecompenseerd. Na een behandeling gedurende een half jaar bleven sommige patienten voor lange tijd van verdere aanvallen verschoond; anderen vertoonden echter na het beëindigen van de behandeling een toename in frequentie en hevigheid van de migraine-aanvallen.

Bijwerkingen: bij ongeveer éénvierde van de patienten treden sufheid en slaperigheid op (die soms noodzaken tot het staken van het gebruik). Bij sommige patienten neemt de eetlust gedurende de behandeling toe en stijgt het lichaamsgewicht. Centrale verschijnselen zoals paresthesiën, hoofdpijn, depressie of prikkelbaarheid komen weinig voor; soms treden gastro-intestinale of vegetatieve (anticholinergische) stoornissen, erytheem en vochtretentie op.

Contra-indicaties: bepaalde vormen van glaucoom; aandoeningen die urine-retentie geven. Het gebruik van antihistaminica samen met alcohol, morfinomimetica, sedativa of tranquillizers, kan een lang aanhoudende, sterke sedering tengevolge hebben. Tijdens de behandeling kunnen het oordeels- en het coördinatievermogen zijn verminderd.

Vooralsnog is de toepassing in de eerste drie zwangerschapsmaanden te ontraden.

Dimethothiazine, een antihistaminicum uit de fenothiazinegroep, zou evenals de hierboven genoemde tricyclische anti-aminica een antiserotonine-werking uitoefenen en daardoor een gunstig effect hebben bij de interval-behandeling van migraine.

Uitgaande van de belangrijke rol van serotonine bij migraine, is het effect van *parachloorfenylnalanine* (PCPA) onderzocht. Deze stof remt het enzym dat onontbeerlijk is bij de omzetting van tryptofaan; deze omzetting is de eerste stap in de biosynthese van serotonine. PCPA heeft dus een 'selectieve' antiserotonine-werking; het bleek zowel bij de migraine-aanval als bij de interval-behandeling werkzaam te zijn.

Dimethothiazine en *PCPA* zijn nog niet voldoende onderzocht om hun plaats bij de behandeling van migraine te kunnen beoordelen; overigens zijn deze stoffen in Nederland niet in de handel.

Clonidine

Clonidine is een imidazolinederivaat dat een uitgesproken α -sympathicomimetische werking op het centraal zenuwstelsel uitoefent en een geringe invloed heeft op de perifere bloedvaten. De werking resulteert in een bloeddrukdaling; het wordt dan ook als anti-hypertensivum toegepast.

Het effect van *clonidine* bij migraine wordt toegeschreven aan een afne-

men van de reactie van de intra- en extracraniele bloedvaten op circulerende vaso-actieve aminen.

Onderzoekingen waarbij clonidine 2-12 maanden werd toegepast, maken het aannemelijk dat clonidine bij migraine-patienten werkzaam is; bij ongeveer de helft van de patienten werd een gunstig effect waargenomen.

Bijwerkingen en contra-indicaties: droge mond; ook sufheid en depressie komen voor. Clonidine veroorzaakt in de dosering die bij de interval-behandeling van migraine-patienten wordt toegepast, als regel geen noemenswaardige daling van de bloeddruk; bij hypertensiepatienten die reeds met bloeddrukverlagende stoffen worden behandeld kan de toepassing van clonidine echter tot ongewenste bloeddrukdaling leiden. Na het beëindigen van de behandeling van *hypertensie*-patienten met clonidine werden bloeddrukstijging, opwinding en slapeloosheid waargenomen. De uitwerking van clonidine op de foetus is niet bekend; vooralsnog moet de toediening tijdens de zwangerschap worden ontraden.

Andere bij de interval-behandeling beproefde farmaca

' β -blokkerende' stoffen. Op grond van de redenering dat blokkering van beta-adrenerge receptoren in de vaatwanden het vaatverwijdend effect van lichaams-eigen stoffen zoals adrenaline teniet kan doen, zijn β -receptoren-blokkerende stoffen zoals propranolol en prinodolol bij migraine toegepast. De uitkomsten van de onderzoekingen zijn echter volkomen met elkaar in tegenspraak; zowel een belangrijke verbetering als een volslagen onwerkzaamheid, zijn gemeld.

Levodopa en *amantadine*. Uitgaande van de waarneming dat de migraine-aanvallen uitbleven bij patienten met de ziekte van Parkinson die met levodopa werden behandeld, is levodopa - dat invloed heeft op de biogene aminen in cerebro - bij de intervalbehandeling met migraine-patienten beproefd. Het is echter niet gebleken dat deze stof bij migraine werkzaam is. Hetzelfde geldt voor het anti-parkinsonpreparaat amantadine.

Mono-amino-oxydase remmers. Omdat MAO-remmers de afbraak van onder meer serotonine beletten en dus de kenmerkende daling van het serotoninegehalte van het bloed bij de migraine-aanval zouden voorkómen, is het effect van de MAO-remmer fenelzine onderzocht. Uit een onderzoek bleek dat bij de toepassing van fenelzine gedurende ongeveer twee jaar, de frequentie van migraine-aanvallen verminderde. De vaak ernstige bijwerkingen van MAO-remmers, het optreden van interacties met andere farmaca (ook belladonna-alkaloiden!) en met voedingsmiddelen, maken deze stoffen echter ongeschikt voor de intervalbehandeling van migraine.

Farmaca bij bepaalde condities

Geslachtshormonen. Migraine-aanvallen treden vaak op rond de menses, maar blijven veelal uit tijdens de graviditeit. Bij vrouwen die combinatie-*anticonceptiva* gebruiken, nemen - met name wanneer zij lijden aan catameniale migraine - de migraine-aanvallen toe en zijn deze bovendien vaak heviger. De (pre)menstruele migraine-aanvallen treden op bij daling van de concentratie van oestradiol (of metabolieten) in het bloed, niet bij daling van de progesteronspiegel. Bij vrouwen met catameniale migraine spelen zowel de individuele gevoeligheid voor oestrogenen als het gehalte aan oestrogenen van het anticonceptivum een rol. Bij catameniale migraine tijdens het gebruik van orale anticonceptiva, verdient het gebruik van een combinatie-anticonceptivum met een laag oestrogeengehalte de voorkeur; het overgaan op een preparaat dat uitsluitend een progestagene stof bevat, heeft niet meer effect dan de toepassing van een placebo, nog afgezien van het risico van irregulaire bloedingen. De spontane fluctuaties in de oestrogeenspiegels, die ook bij anovulatie blijven bestaan, kunnen evenwel door het wijzigen van oestrogeentoevoer niet geheel wor-

den weggenomen.

Tricyclische antidepressiva, zoals amitriptyline, antagoneren in zekere mate serotonine; het is echter niet duidelijk of dit 'serotonine-antagonisme' bijdraagt tot het effect van deze stoffen bij de intervalbehandeling van migraine-patienten. De tricyclische antidepressiva zijn natuurlijk van invloed op de conditionerende psychische factoren bij migraine, zoals depressie of angst; dit geldt uiteraard ook voor andere psychofarmaca.

FARMACA BIJ DE INTERVAL-BEHANDELING VAN MIGRAINE		
	per doseringseenheid	dosering en maximale dosis
ergotamine-poeders	0,3 mg ergotaminetartraat	3 dd. 0,3-0,6 mg; 3-7 mg per 24 uur
Bellergal® dragees	0,3 mg ergotaminetartraat + 0,1 mg belladonna-alkaloiden + 20 mg fenobarbital	3 dd. 1-2 dragees; 3-7 mg per 24 uur
Bellergal Retard® dragees	0,6 mg ergotaminetartraat + 0,2 mg belladonna-alkaloiden + 40 mg fenobarbital	2 dd. 1 tablet; 2 tabl. per 24 uur
Deseril® dragees	1 mg methysergide	2-4 dd. 1 mg; maximaal 6 mg per 24 uur
Dihyergot® tabletten	1 of 2,5 mg dihydro-ergotamine(-methaansulf.)	3 dd. 1 tablet; 3-7,5 mg per 24 uur
druppels	2 mg dihydro-ergotamine(-methaansulf.)/ml	3 dd. 10-20 drupp.; 60 drupp. per 24 uur
Hydergine® tabletten	1,5 mg gehydrogen. ergotalkaloiden	1-3 dd. 1 tablet; 6 tabl. per 24 uur
subling. tabl.	0,25 mg gehydrogen. ergotalkaloiden	1-3 dd. 1-2 subling.tabl.; 8 tabl. per 24 uur
oplossing	1 mg gehydrogen. ergotalkaloiden/ml	3 dd. 10-30 drupp.; 100 drupp. per 24 uur
Periactin® tabletten	4 mg cyproheptadine	3 dd. 1 tablet; 32 mg per 24 uur
Sandomigran® dragees	0,5 mg pizotifeen	3 dd. 1 dragee; 3 mg per 24 uur
Dixarit® dragees *	25 microgram clonidine	2 dd. 1-3 dragees; 6 dragees per 24 uur

*In Nederland niet in de handel

gebu® 58 73

Literatuur

Anselmi, B. et al. Schweiz. med. Wschr. 102 (1972) 487
 Anthony, M. Med. J. Australia Special Suppl. 59/II (1972) 11
 Anthony, M. & J.W. Lance. Med. J. Australia 55/I (1968) 56
 Anthony, M. & J.W. Lance. Drugs 3 (1972) 153
 Antunes, J.L. et al. Lancet II (1970) 928
 Barrie, M.A. et al. Int. Headache Symp. Elsinore Denmark 1971
 Baxter, R.C.H. et al. Lancet II (1972) 429
 Berde, B. Med. J. Australia Special Suppl. 59/II (1972) 15
 Dalton, K. Practitioner 209 (1972) 835
 Delbrück von, O. Arzneim.-Forsch. 16 (1966) 1053
 Drug Therap. Bull. 10 (1972) 57
 Duvoisin, R.C. JAMA 222 (1972) 1403
 Eadie, M.J. Med. J. Australia Special Suppl. 59/II (1972) 26
 Foldes, E.G. Int. J. clin. Pharmacol. 6 (1972) 60
 Forsman, B. et al. Acta Neurol. Scandinav. 48 (1972) 204
 Friedman, A.P. JAMA 222 (1972) 1399
 Geneesmiddelenbulletin 5 (1971) 86
 Geneesmiddelenbulletin 7 (1973) 15
 Hansen, H.J. & E. Dupont. Lancet I (1972) 97
 Hoefke, W. & W. Kobinger. Arzneim.-Forsch. 16 (1966) 1038
 Hunyor, S.N. et al. Brit. Med. J. 2 (1973) 209
 Johnston, C.I. & D.R. Aickin. Med. J. Australia 58/II (1971) 132
 Lance, J.W. Med. J. Australia Special Suppl. 59/II (1972) 3
 Lance, J.W. Med. J. Australia Special Suppl. 59/II (1972) 29
 Lance, J.W. & M. Anthony. Med. J. Australia 59/II (1972) 1409
 Lubsen, N. Ned. T. Geneesk. 111 (1967) 2147
 Macdougall, A.I. et al. Brit. Med. J. 3 (1970) 440
 Nelemans, F. Huisarts en Wetenschap 14 (1971) 337
 Nurick, S. Lancet I (1972) 901
 Pollard, P.A. et al. Lancet I (1972) 1242
 Presthus, J. Acta Neurol. Scandinav. 47 (1971) 514
 Rx Bulletin 3 (1972) 22
 Sandler, M. Lancet I (1972) 618
 Sandok, B.A. JAMA 222 (1972) 1405
 Selby, G. Med. J. Australia Special Suppl. 59/II (1972) 33
 Shafar, J. & E.R. Tallett. Lancet I (1972) 403
 Sicuteri, F. et al. Clin. Pharmacol. Therap. 6 (1964) 336
 Sicuteri, F. et al. Headache 10 (1970) 124
 Sjaastad, O. & P. Stensrud. Acta Neurol. Scandinav. 47 (1971) 120
 Somerville, B.W. & H.M. Carey. Med. J. Australia 57/I (1970) 1043
 Somerville, B.W. Med. J. Australia Special Suppl. 59/II (1972) 6
 Speight, T.M. & G.S. Avery. Drugs 3 (1972) 159
 Sutherland, J.M. New Ethicals and Med. Progress 10 (1973) 33
 Wilkinson, M. Res. clin. Stud. Headache 3 (1972) 315
 Zaimis, E. & E. Hanington. Lancet II (1969) 298
 Zwieter van, P.A. Ned. T. Geneesk. 117 (1973) 193