

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 18, nr 1

6 januari 1984

FARMACA TER PROFYLAXE VAN MIGRAINE*

Migraine is een aandoening die in zijn meest typische vorm wordt gekenmerkt door aanvallen van aan één zijde gelokaliseerde hoofdpijn met misselijkheid en braken, al dan niet voorafgegaan door focale neurologische symptomen van visuele en/of somatosensorische aard en verder door een familiair voorkomen. De wijze van ontstaan van de aanvallen is nog grotendeels onbekend.

Een relatie van het optreden van aanvallen met stress is vaak aanwezig; kenmerkend is daarbij het zich voordoen van een aanval nadat de stress over is, zoals na het werk of in het weekeinde. Verder worden ook bepaalde voedings- en genotmiddelen (zoals oude kaas, bittere chocolade, rode wijn) wel met het ontstaan van aanvallen in verband gebracht.

De oorzaak hiervan zou zijn dat deze produkten veel tyramine en/of fenylethylamine bevatten. Bij vrouwen is verder een relatie met de menstruele cyclus vaak evident en, terwijl zwangerschap niet zelden het migrainelijden verlicht, kunnen orale anticonceptiva er een nadelige invloed op hebben.

Wat betreft de medicamenteuze behandeling van migraine wordt onderscheid gemaakt in behandeling van de aanvallen en intervalbehandeling ('profylaxe'). De intervalbehandeling is gericht op het verminderen van de frequentie, ernst en duur van de aanvallen. In dit artikel zullen voornamelijk de farmaca ter profylaxe van migraine worden besproken.

WANNEER MIGRAINEPROFYLAXE?

De vraag of bij de behandeling van een migrainepatiënt een indicatie bestaat voor het voorschrijven van een migraineprofylacticum, doet zich over het algemeen pas voor wanneer verscheidene aanvallen per maand optreden. De frequentie van de aanvallen is dan echter niet de enige factor waar het om gaat; andere factoren zijn de intensiteit en behandelbaarheid van de afzonderlijke aanvallen.

Aan de andere kant is het zeker niet nodig een

migraineprofylacticum voor te schrijven als de aanvallen - ook al treden ze verscheidene keren per week op - op afdoende wijze kunnen worden behandeld met bijvoorbeeld de combinatie van metoclopramide* en een analgeticum zoals het calciumzout van acetylsalicylzuur**.^{1 2} Adequate behandeling van de afzonderlijke aanvallen leidt namelijk al vaak spontaan tot een vermindering van de aanvalsfrequentie. Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt, is mogelijk de vermindering van het spanningsniveau doordat de angst voor een nieuwe aanval wegvalt nu de patiënt de beschikking heeft over toereikende middelen om de aanvallen te bestrijden en er niet meer aan is overgeleverd.

Alhoewel ergotamine bevattende preparaten*** bij incidenteel optredende migraine-aanvallen over het algemeen van veel nut zijn (max. 6 mg/dag resp. 10 mg/week), is het van belang dat ze bij een hoge aanvalsfrequentie, dat wil zeggen bij meer dan één aanval per week, niet worden voorgeschreven. Frequent gebruik van dergelijke preparaten leidt namelijk tot het ontstaan van een ergotamine-afhankelijke hoofdpijn,^{3 4} onder welke omstandigheid van een migraineprofylacticum ook niet veel kan worden verwacht tenzij tegelijkertijd het gebruik van ergotamine volledig wordt gestaakt.

HOOFDPIJNKALENDER

Wanneer wordt overgegaan tot het voorschrijven van een migraineprofylacticum is het belangrijk te zorgen voor een accurate wijze om de effectiviteit van een dergelijke behandeling te kunnen beoordelen. Dit om enerzijds de patiënt bij wie het farmacon weinig of niet werkt het langdurig gebruik ervan te besparen en anderzijds een farmacon niet ten onrechte als onwerkzaam af te doen, aangezien andere goed werkende profylactische farmaca relatief schaars

* Primperan®

** Ascal®

*** Bv. Cafergot®, Cranimal®, Exmigra®, Gynergeen®, Migril® en de ergotaminepreparaten die in het FNA worden vermeld

zijn. Een redelijk goede methode is om de patiënt op een maandkalender het optreden van een aanval en de duur ervan te laten noteren alsook de ernst van de hoofdpijn, de aanwezigheid van misselijkheid en braken en de ingenomen geneesmiddelen, ook die welke zonder recept kunnen worden verkregen (pijnstillers!).

Hierbij kan de ernst van de hoofdpijn worden weergegeven op een driepuntenschaal waarbij I de hoofdpijn is die het normaal functioneren niet of weinig belemmert, II de hoofdpijn is die weliswaar het normaal functioneren onmogelijk maakt maar waarvoor bedrust niet noodzakelijk is en III de hoofdpijn is die de patiënt geen andere keus laat dan het bed op te zoeken. Met behulp van zo'n kalender kan met zekere mate van objectiviteit de werking van een farmacon worden beoordeeld. Ook kan het effect van dosisveranderingen beter worden geëvalueerd zodat gemakkelijker de voor de patiënt optimale dosering kan worden gevonden.

ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN BIJ MIGRAINE

Bovengenoemde kalender kan ook worden gebruikt om leefgewoonten aan te tekenen die mogelijk in relatie staan met het optreden van aanvallen, zoals psychische spanningen, alcohol en voeding.

Met betrekking tot dit laatste is het voorschrijven van uitgebreide dieetmaatregelen echter niet voldoende wetenschappelijk gefundeerd.

Met betrekking tot de orale anticonceptiva moet men er zich van bewust zijn dat hoofdpijn een frequente bijwerking van deze farmaca is. Alleen al om die reden lijkt het onverstandig ze voor te schrijven bij vrouwen die al veel aan hoofdpijn lijden.

Dit geldt echter des te meer wanneer het migrainelijden sterk is gekoppeld aan de menstruele cyclus omdat vooral dan een verhoogde gevoeligheid lijkt te bestaan voor de hoofdpijn-aggraverende werking van 'de pil'.⁵

ZES FARMACA

Voor de profylaxe van migraine-aanvallen staat ons een zestal farmaca ter beschikking waarvan de werkzaamheid door middel van 'dubbelblind' (placebo-)gecontroleerd onderzoek is aangetoond. Deze farmaca, waarvan de structuurformules zijn weergegeven in de figuur, zullen in een volgorde die historisch en niet therapeutisch is bepaald in het navolgende worden besproken.

Methysergide (Deseril®)

Van methysergide, een potent antiserotoninergicum, werd de profylactische werking bij migraine voor het eerst beschreven in 1959.⁶ Het is een afgeleide van lysergeenzuur en bovendien een ergotalkaloïd en dus verwant aan ergotamine. De gedachte die heeft geleid tot toepassing ervan bij migraine, was dat ook zogenaamde vasoneuro-

actieve stoffen (serotonine, histamine, bradykinine) bij de pathogenese hiervan een rol spelen.

Toen bleek dat methysergide een effectief migraine-profylacticum was, nam dan ook het onderzoek naar de mogelijke rol van serotonine een hoge vlucht. Zo werd aangetoond dat tijdens de migraine-aanval een verhoogde hoeveelheid van de metaboliet van serotonine (5-hydroxy-indolazijnzuur) in de urine wordt uitgescheiden⁷ en dat het serotoninegehalte van bloedplaatjes dan significant lager is dan in de aanvalsvrije periode.^{8,9} Of het hier echter gaat om de oorzaak van de migraine-aanval dan wel om een gevolg ervan is tot op heden een controversieel onderwerp gebleven.

In de met methysergide uitgevoerde 'dubbelblinde' crossover onderzoeken bleek het farmacon als migraineproylacticum significant werkzaam te zijn dan placebo.¹⁰⁻¹² Daarbij werd, in een dosering van 6 mg per dag in twee of drie giften, bij ongeveer 60% van de patiënten een meer dan 50% reductie in het migrainelijden verkregen.¹²

Methysergide heeft een relatief korte plasmahalfwaardetijd van enkele uren;¹³ daarom wordt geadviseerd het meermalen per dag toe te dienen. Aangezien gastrointestinale klachten (zie onder) de meest frequente bijwerkingen vormen van het farmacon,¹⁴ kan dan ook toediening het beste geschieden tijdens de maaltijden. Echter wanneer men eerst laag wil doseren en vervolgens naar behoefte wil verhogen en aldus met 1 mg methysergide (d.w.z. met 1 dragee Deseril) wil beginnen, dan verdient het de voorkeur deze te laten innemen voor de nacht. Dit in verband met het feit dat de meeste migraine-aanvallen 's-nachts ontstaan (en de hoofdpijn aanwezig is bij het ontwaken) of in het begin van de ochtend.¹⁵ Daarna kan de dosering geleidelijk met één dragee per keer worden verhoogd waarbij de tweede dragee wordt gegeven bij het ontbijt, de derde bij de lunch etc. op geleide van het effect op de hoofdpijn enerzijds en het eventueel ontstaan van bijwerkingen anderzijds. Over het algemeen wordt aangeraden niet hoger te doseren dan 6 mg per dag.

Behalve klachten van gastrointestinale aard (misselijkheid, indigestie en buikpijn) kunnen bij gebruik van methysergide de volgende bijwerkingen ontstaan: slaperigheid, duizeligheid, perifeer oedeem en koude extremiteiten, met of zonder verminderde vaatpulsaties.¹⁴ De laatste bijwerking berust op het feit dat het farmacon een lichte vasoconstrictieve werking heeft,¹⁶ waarop waarschijnlijk mede het goede profylactische antimigraine-effect berust. Deze vasoconstrictieve werking is oorzaak van de vaatafsluitingen zoals die bijvoorbeeld in de retina, een enkele keer met het farmacon worden gezien. Een bijwerking die meer na langdurig gebruik van methysergide kan optreden, is de retroperitoneale, pleuropulmonale of endocardiale fibrose. Deze bijwerking is echter eveneens relatief zeldzaam en betreft in meer dan de helft van de gevallen de retroperitoneale vorm.¹⁷ De symptomen hiervan kunnen zowel van algemene (koorts, algemene malaise, anemie) als van lokale aard zijn (rugpijn,

buikpijn) maar kunnen ook het gevolg zijn van obstructie van onder andere de vena cava inferior (oedeem van de benen) of de ureteren (hydronefrose, uremie). Welk mechanisme aan het ontstaan van de fibrose ten grondslag ligt, is echter niet bekend en omdat men het effect tot nu toe niet in dierexperimenten heeft kunnen reproduceren wordt wel gedacht aan een overgevoeligheidsreactie.¹⁸ Het heeft desalniettemin geleid tot toevoeging van een aantal contra-indicaties voor het gebruik van methysergide, namelijk klepziekten van het hart, chronische respiratoire aandoeningen, collageenziekten en fibrotische aandoeningen (b.v. idiopathische retroperitoneale en endomyocardiale fibrose).¹⁹ Andere, reeds opgenomen contra-indicaties zijn: hypertensie, vaataandoeningen van zowel veneuze als arteriële aard, zwangerschap, lever- en nierziekten, ziekten van de urinewegen, cellulitis van de onderste ledematen, septische condities en cachexie. Om het ontstaan van klinisch relevante fibrose zoveel mogelijk tegen te gaan wordt verder geadviseerd methysergide voor niet langer dan vier tot zes maanden achtereen voor te schrijven, waarna het gebruik ervan na een interval van twee tot vier weken zonodig kan worden hervat.

Propranolol (Inderal®)

De profylactische antimigrainewerking van propranolol, een β -adrenerge blokkerende stof, was een toevalsbevinding bij de behandeling van een patiënt met angina pectoris en werd in 1966 beschreven.²⁰ In 11 van de 12 sindsdien verrichte 'dubbelblinde' onderzoeken bleek het farmacon (meestal in doses van 80-160 mg/dag) als migraineprofylacticum significant werkzaam te zijn dan placebo.²¹ Verder werd propranolol (3 x daags 40 mg) in een 'dubbelblinde' crossover vergelijking even werkzaam bevonden als methysergide (3 x daags 1 mg).²²

Daarbij rapporteerden bijna tweemaal zoveel patiënten bijwerkingen tijdens gebruik van methysergide als bij dat van propranolol. Dit geeft aan dat propranolol als geneesmiddel veel beter wordt verdragen dan methysergide terwijl het mogelijk in werking voor dat farmacon niet onderdoet.

Ook andere β -blokkerende stoffen zoals pindolol, alprenolol, oxprenolol, acebutolol en timolol zijn op een mogelijke profylactische werking bij migraine onderzocht. Daarbij bleek alleen timolol significant beter te zijn dan placebo.²¹ Opmerkelijk is dat ook de rechtsdraaiende isomeer van propranolol, d-propranolol, dat slechts weinig β -blokkerende werking heeft,²³ in een 'dubbelblind' onderzoek effectiever was dan placebo en in werkzaamheid niet significant verschilde van het gewoonlijk toegepaste dl-propranolol.²¹ Het is dus heel goed mogelijk dat de profylactische antimigrainewerking van propranolol berust op een ander mechanisme dan blokkade van β -adrenoreceptoren. De belangrijkste bijwerkingen die bij gebruik van propranolol kunnen optreden zijn: snelle en overmatige vermoeidheid, depressie, droge ogen en koude extremiteiten. De laatste

bijwerking van het farmacon berust op een vasoconstrictie die het indirecte gevolg is van blokkade van de β_2 -adrenoreceptoren van de vaatwand. Het gelijktijdig gebruik van propranolol met ergotalkaloïden met vasoconstrictieve eigenschappen (ergotamine, methysergide!) is daarom ongewenst.

De contra-indicaties van propranolol hangen eveneens samen met blokkade van β -adrenoreceptoren en zijn: slechte myocardfunctie met gevaar voor decompensatio cordis, obstructieve longziekten, een tweede of derde graads atrio-ventriculair block en insuline-afhankelijke diabetes (maskering hypoglykemie!).²⁴

Uit veiligheidsoverwegingen is het aan te bevelen de toepassing niet plotseling te staken maar de dosis in de loop van een aantal dagen geleidelijk te verminderen.

Ondanks de relatief korte halfwaardetijd (ongeveer 4 uur²⁴) behoeft propranolol, evenals bij de behandeling van hypertensie, bij migraine slechts tweemaal daags te worden ingenomen om een goed profylactisch effect te verkrijgen. In het algemeen is een dosis van tweemaal per dag 20 of 40 mg redelijk om mee te beginnen, waarna deze geleidelijk kan worden verhoogd op geleide van het effect op de hoofdpijn enerzijds en het eventueel optreden van bijwerkingen anderszijds. Het is meestal niet nodig hoger te doseren dan tweemaal per dag 80 mg, waarbij dan ook kan worden overgegaan op eenmaal daagse toediening van een retardcapsule van 160 mg.

Pizotifeen (Sandomigran®)

In verband met de bijwerkingen van methysergide bij langdurig gebruik zijn verschillende antiserotonergica onderzocht op mogelijke profylactische werking bij migraine. Hierbij bleek pizotifeen, dat naast antiserotonerge ook antihistaminerge en anticholinerge eigenschappen bezit, een antimigraine werking te hebben hetgeen voor het eerst werd beschreven in 1967.²⁵

Vervolgens is er een aantal 'dubbelblinde' onderzoeken verricht versus placebo met overwegend positief resultaat.²⁶⁻³¹ Ook is pizotifeen (1,5-3 mg/dag) in drie 'dubbelblinde' crossover onderzoeken als migraineprofylacticum even effectief gebleken als methysergide (3-6 mg/dag).^{26 32 33} Gezien de relatief lange plasmahalfwaardetijd van pizotifeen (23 uur),¹³ is voorschrijven van het farmacon in meer dan één gift niet noodzakelijk. Dit is ook gebleken in een onderzoek waarin een eenmalige gift van 1,5 mg voor de nacht even effectief werd bevonden als driemaal daags 0,5 mg.³⁴ Het geven van het farmacon voor de nacht is verder gemakkelijker voor de patiënt (therapietrouw!). Bovendien geeft de sedatie, die met name in het begin van de behandeling kan optreden, dan minder problemen. De kans op optreden hiervan kan nog verder worden vermindert door met een lage dosis (0,5-1 mg) te beginnen, deze in één week op te voeren tot 1,5 mg en daarna geleidelijk te verhogen op geleide van het effect op de hoofdpijn enerzijds en het eventueel optreden van bijwerkingen anderzijds. Als belangrijkste bijwerking geldt hier de stimu-

latie van de eetlust met de kans dat het lichaamsgewicht toeneemt. Deze bijwerking berust waarschijnlijk op een verhoogde afgifte van insuline uit het pancreas.³⁵ Van de mate waarin de patiënt dit als bezwaar ondervindt, hangt vaak af hoe hoog het farmacon kan worden gedoseerd.

Amitriptyline (Sarotex®, Tryptizol®)*

Amitriptyline is een farmacon uit de groep van de tricyclische antidepressiva. Het wordt farmacologisch gekenmerkt als remmer van de heropname in de zenuwcellen (= inactivering) van met name serotonine en is dus een proserotoninerg farmacon. Of de profylactische werking van het farmacon bij migraine hierop berust, is echter niet bekend. Deze werking is tegengesteld aan die van bijvoorbeeld methysergide en pizotifeen, alhoewel van deze twee farmaca is aangetoond dat ze in lage concentraties de effecten van serotonine niet zo zeer antagoniseren als wel versterken!³⁶

In eerste instantie werd, in 1964, gevonden dat amitriptyline effectief is bij de behandeling van patiënten met chronische spierspanningshoofdpijn en hoofdpijn van het gemengde vasculaire spanningstype.³⁷ In 1969 werd de profylactische werking ervan beschreven bij migraine,³⁸ hetgeen sindsdien in twee 'dubbelblinde' placebogecontroleerde studies is bevestigd.³⁹ 40 De dosering van amitriptyline bedroeg in deze onderzoeken 10-100 mg per dag (in verdeelde doses of in 1 x voor de nacht). In een 'open' onderzoek is amitriptyline echter significant minder effectief gebleken dan propranolol.⁴¹

Gezien de relatief lange plasmahalfwaardetijd van amitriptyline (15 uur),²⁴ kan met een eenmalige toediening worden volstaan. Deze kan dan het beste voor de nacht worden gegeven, gezien de sedatie die ook met dit farmacon in het begin van de behandeling kan optreden. Begonnen kan worden met 25 mg waarna de dosering geleidelijk kan worden verhoogd. Over het algemeen is het niet nodig hoger te doseren dan 50-100 mg per dag.

De bijwerkingen berusten merendeels op de uitgesproken anticholinerge werking van amitriptyline en zijn onder andere een droge mond of een onaangename smaak in de mond, duizeligheid en constipatie.²⁴ Vanwege deze anticholinerge werking is het farmacon gecontraïndiceerd bij een nauwe kamerbocht(-glaucoom) en prostaathypertrofie.

Verder moet het middel ook worden vermeden bij patiënten die lijden aan epilepsie omdat het de convulsiedrempel kan verlagen en bij patiënten met myocardbeschadiging omdat het dan ritmestoornissen kan veroorzaken.²⁴

Clonidine (Dixarit®)

Bij dierexperimenteel onderzoek, gepubliceerd in 1969, bleek clonidine, een α_2 -adrenergicum, de reactiviteit van de bloedvaten voor zowel vasoconstrictoire als vasodilatatoire agentia te verminderen.⁴² Deze bevindingen hebben geleid tot studies naar de mogelijke effectiviteit van het

farmacon bij deprofylaxe van migraine. Vasoconstrictie en vasodilatatie zijn ook de vaatveranderingen die, volgens de nog vrij algemeen geaccepteerde theorie van Harold Wolff over de pathogenese van migraine, ten grondslag liggen aan respectievelijk de auraverschijnselen en de migrainehoofdpijn.

In sommige 'dubbelblinde' crossover onderzoeken waarin clonidine als migraineprofylacticum werd vergeleken met placebo werd een statistisch significant verschil gevonden,⁴³⁻⁴⁶ in andere echter niet.⁴⁷⁻⁵⁰ De toegepaste doses liepen in deze onderzoeken weinig uiteen, zodat het verschil in bevindingen niet door een verschil in dosering kan worden verklaard. Niettemin werd het farmacon (100 microg/dag) in een 'dubbelblinde' crossover studie als migraineprofylacticum even effectief bevonden als propranolol (160 mg/dag)!⁵¹ De plasmahalfwaardetijd van clonidine bedraagt ongeveer 8,5 uur zodat met tweemaal daags innemen kan worden volstaan.²⁴

De belangrijkste bijwerkingen die bij gebruik van het farmacon kunnen optreden zijn (passagère) sedatie en droge mond. In verband met de sedatie is het verstandig te beginnen met een lage dosis, zoals tweemaal per dag 25 microg (2 x 1 dragee). De dosering kan daarna geleidelijk worden verhoogd met twee dragees per keer op geleide van het effect op de hoofdpijn. De hoogste in genoemde onderzoeken toegepaste dosering bedroeg 150 microg per dag (= 2 x daags 3 dragees).

Uit veiligheidsoverwegingen is het, evenals bij propranolol, aan te bevelen het gebruik van clonidine niet plotseling te staken maar de dosis in de loop van een aantal dagen geleidelijk te verminderen.²⁴

Flunarizine (Sibelium®)

Flunarizine is de meest recente aanwinst in de groep van de profylactisch werkende middelen tegen migraine. Het is afgeleid van cinnarizine* en werd in de profylactische behandeling van migraine geïntroduceerd op basis van een algemene antivasoconstrictieve werking die berust op een calciumantagonisme. Passagère vernauwing van cerebrale vaten, resulterend in weefselhypoxie ligt volgens de reeds genoemde theorie van Wolff ten grondslag aan de focale neurologische symptomen, die bij aanvallen van klassieke migraine aan de hoofdpijn voorafgaan.

Als reactie op de door vasoconstrictie veroorzaakte cerebrale hypoxie zou volgens deze theorie een vasodilatatie ontstaan. Hierbij zou ook een verwijding optreden van craniële niet-cerebrale bloedvaten die dan uiteindelijk de migrainehoofdpijn tot gevolg zou hebben. Geopperd is dat ook wanneer de migrainehoofdpijn niet wordt voorafgegaan door focale neurologische symptomen (de niet-klassieke migraine⁵²) er toch een fase van cerebrale vasoconstrictie aan voorafgaat. Deze zou zich dan echter afspelen in een 'klistille' zone van de hersenschors. Flunarizine zou door interferentie met de influx van

*Genoemde preparaten zijn voor de indicatie migraineprofylaxe niet geregistreerd

*Cinnipirine®, Stugerol®

calcium in de gladde spiercellen van de vaatwand de cerebrale vasoconstrictie en de daarvan het gevolg zijnde cerebrale hypoxie tegengaan. Ook zou het door beperking van de influx van calcium in de zenuwcellen de schadelijke gevolgen van hypoxie voor het cerebrum beperken.

Dat flunarizine effectief is als migraineprofylacticum werd voor het eerst gesuggereerd in een 'dubbelblind' niet-crossover onderzoek waarbij het farmacon werd vergeleken met cinnarizine.

Hierbij bleken beide farmaca op statistisch significante wijze de frequentie alsook de duur en de ernst van de aanvallen te verminderen.⁵³

De profylactische werking van flunarizine (10 mg/dag) werd vervolgens bevestigd in een 'dubbelblind' niet-crossover onderzoek versus placebo.⁵⁴ Een vergelijking van flunarizine (10 mg/dag) met pizotifeen (2-3 mg/dag) in een 'dubbelblinde' niet-crossover studie onthulde een even grote effectiviteit van beide geneesmiddelen.⁵⁵

Flunarizine heeft een plasmahalfwaardetijd van enkele dagen; de toediening kan dus, evenals bij pizotifeen en amitriptyline, worden beperkt tot eenmaal per dag.

Ook flunarizine wordt bij voorkeur voor de nacht toegediend; dit in verband met de lichte sedatie die in het begin van de behandeling kan optreden. Wat betreft de verdere bijwerkingen zijn tot nu toe maagbezwaren en ook een enkele maal gewichtstoename vermeld.

Flunarizine wordt geleverd in capsules van 5 mg. Men kan met één capsule beginnen en zonodig de dosering na enkele weken verhogen met één capsule. Het effect treedt niet altijd onmiddellijk op,⁵⁴ een afname van het hoofdpijnlijden kan zich nog tot vier maanden na het begin van de behandeling voordoen.⁵⁵

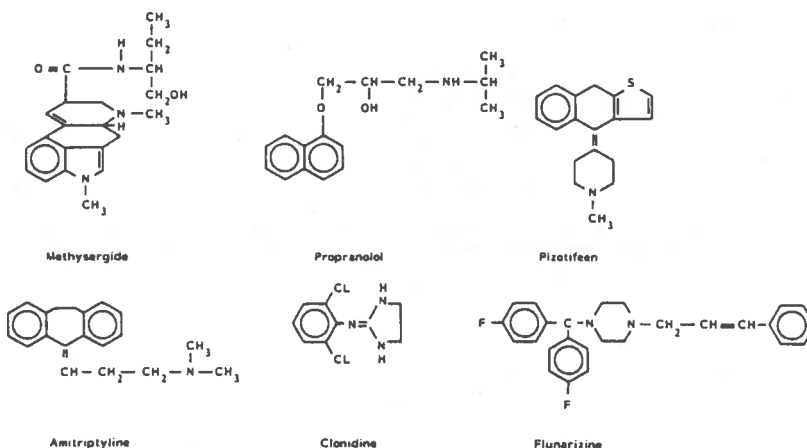
van het migrainelijden en de respons op één van deze farmaca is (nog) niet voorhanden. Verder zijn er, zoals uit het bovenstaande blijkt, tussen de farmaca onderling vrijwel nooit verschillen gevonden in effectiviteit. Het rangschikken van farmaca in een volgorde van opklimmende potentie is dus op grond van de beschikbare gegevens niet mogelijk. In de praktijk spelen secundaire omstandigheden daarom vaak een bepalende rol bij de keuze van het geneesmiddel dat uiteindelijk wordt voorgeschreven. Uit het oogpunt van bijwerkingen kan men ongetwijfeld stellen dat methysergide de meeste en potentieel gevaarlijkste bijwerkingen heeft en dat het dus, alhoewel het eerst beschreven, waarschijnlijk tot het laatst moet worden bewaard. Van de andere farmaca zou men kunnen stellen dat ze ook in dit opzicht vrijwel naast elkaar staan, alhoewel amitriptyline en clonidine, wat betreft de effectiviteit, waarschijnlijk toch wat meer naar achteren dienen te worden geplaatst. Daarbij heeft amitriptyline echter weer het pluspunt dat het ook bewezen effectiviteit bezit in de behandeling van spierspanningshoofdpijn³⁷ en migrainepatiënten vaak ook in aanzienlijke mate aan deze vorm van hoofdpijn lijden. Verder ziet men bij migrainepatiënten niet zelden een depressieve gemoedstoestand van reactieve aard waarop amitriptyline, aangezien het antidepressivum is, eveneens een gunstige invloed kan hebben. Onder dergelijke omstandigheden is propranolol juist relatief gecontraïndiceerd omdat dit een depressie kan versterken. Bij obesitas is het verder raadzaam pizotifeen te vermijden vanwege de stimulering van de eetlust door dit farmacon. Gezien het feit dat obesitas vaak gepaard gaat met (een neiging tot) hypertensie, zou men hier juist propranolol of clonidine kunnen voorschrijven waarbij het mes dan aan twee kanten snijdt. Uiteraard kan de toepassing van deze middelen ook worden overwogen bij patiënten met migraine en manifeste hypertensie.

Verder geldt propranolol in lage doseringen (2 x daags 10-20 mg) alsook pizotifeen (0,5-1 mg voor de nacht) als middelen der keuze bij de migraineprofylaxe bij kinderen. Van flunarizine - de meest recente aanwinst onder de migraineprofylaxe - is de plaats, gezien de betrekkelijk korte ervaring, nog niet te bepalen.

WELKE MIGRAINEPROFYLAXE?

Voor de profylaxe van migraine staat ons een aantal farmaca ter beschikking. Wanneer eenmaal tot toepassing ervan wordt besloten, is de vraag welk farmacon de voorkeur verdient, niet zonder meer te beantwoorden. Kennis over de samenhang tussen de verschillende kenmerken

Farmaca ter profylaxe van migraine



FARMACA TER PROFYLAXE VAN MIGRAINE

<i>generische naam</i>	<i>handelsnaam</i>	<i>dosering/dag</i>	<i>bijzonderheden</i>
methysergide	Deseril®	1 x 1 mg (voor het slapen); zonodig geleidelijk verhogen verdeeld over 4 giften; max. 6 mg	<i>cave</i> : perifere circulatiestoornissen, retroperitoneale fibrose; <i>niet</i> combineren met ergotamine en propranolol
propranolol	Inderal®	2 x 10-20 mg; zonodig geleidelijk verhogen tot 2 x 80 mg (of 1 x 160 mg van een preparaat met vertraagde afgifte)	<i>cave</i> : slechte myocardfunctie, CARA, diabetes mellitus, depressie; <i>niet</i> combineren met ergotamine en methysergide
pizotifeen	Sandomigran®	0,5-1 mg (voor het slapen); zonodig geleidelijk verhogen tot 1 x 3 mg	<i>cave</i> : toename lichaamsgewicht
amitriptyline	Sarotex® Tryptizol®	1 x 25 mg (voor het slapen); zonodig geleidelijk verhogen tot 1 x 50-100 mg	<i>cave</i> : nauwe kamerhoek(glaucoom), prostaathypertrofie, epilepsie, hartritmestoornissen
clonidine	Dixarit®	2 x 25 microg; zonodig geleidelijk verhogen tot 2 x 75 microg	<i>cave</i> : depressie? <i>niet</i> plotseling staken
flunarizine	Sibelium®	1 x 5 mg (voor het slapen); zonodig verhogen tot 1 x 10 mg	

Gebu® 1 '84

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr T. Huizinga, Groningen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Prof. dr G.J. Kloosterman, Amsterdam
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Voorschoten
Prof. dr H.K.A. Visser, Rotterdam
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur