

Effect van een lage dosis acenocoumarol op frequentie en ernst van de aanvallen

De zoektocht naar een migraineproylacticum

Er zijn verschillende rapportages waarin migrainepatiënten worden beschreven bij wie tijdens de behandeling met fenprocoumon, acenocoumarol of warfarine de aanvalsfrequentie van migraine daalde of de aanvallen zelfs verdwenen. De auteurs deden nader onderzoek.

E.A. van der Heijden, ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Tilburg (thans werkzaam in Apotheek St. Anna Zorggroep, Geldrop)

M. Smidt, arts-assistent neurologie, Afdeling Neurologie, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg

C.C. Tijssen, neuroloog, Afdeling Neurologie, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg

A.R. van't Hoff, internist, Trombosedienst Midden-Brabant Tilburg

A.W. Lenderink, ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Tilburg

A.C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Tilburg;

Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht

De trombosedienst aan het werk.

Migraine is een vaak voorkomende chronische aandoening met een negatieve invloed op de kwaliteit van leven [1]. De huidige farmacotherapeutische behandelmogelijkheden voor migraine zijn niet voor iedere patiënt toereikend. Voor migraineproylaxe zijn verschillende middelen geregistreerd. Het therapeutische effect van deze middelen verschilt echter sterk per patiënt. Daarbij kan een aantal van deze middelen belastende, soms ernstige, bijwerkingen veroorzaken die een belangrijke oorzaak van therapieontrouw zijn.

De pathofysiologie van migraine is niet exact bekend. Naast de klassieke vasculaire hypothese en de hypothese van het neurogene ontstekingsproces, komen er steeds meer aanwijzingen dat ook de bloedstolling een rol speelt [2]. Migrainepatiënten vertonen onder andere hyperaggregeerbaarheid van de trombocyten en een verhoogde coagulatie-eigenschap. Dit verklaart mogelijk de verhoogde kans van migrainepatiënten op een ischemisch CVA [3]. Ondanks de aanwijzingen voor de mogelijke rol van de hemostase bij migraine is er weinig

onderzoek gedaan naar de toepassing van anticoagulantia bij migrainepatiënten.

Sinds 1979 zijn er vijf 'case reports' gepubliceerd waarin migrainepatiënten werden beschreven bij wie tijdens behandeling met fenprocoumon [4], acenocoumarol [5] of warfarine [6-8], de aanvalsfrequentie van migraine sterk daalde of de aanvallen zelfs verdwenen. Een enquête onder gebruikers van acenocoumarol liet bij 63% van de migrainepatiënten een verbetering van de hoofdpijn zien versus 38% van de patiënten met een andere vorm van hoofdpijn [9]. Onlangs liet een observationeel, retrospectief, follow-up-onderzoek zien dat het gebruik van sumatriptan en ergotamine gemiddeld met 44% daalde tijdens het gebruik van acenocoumarol [10].

Bovenstaande observationele waarnemingen duiden erop dat orale anticoagulantia effectief zouden kunnen zijn als migraineproylaxe. Gecontroleerde onderzoeken ontbreken echter. Het doel van het hier beschreven onderzoek – "Lage dosis acenocoumarol voor migraine proylaxe" (LAMP) – is het effect van een

lage dosis acenocoumarol op de frequentie en de ernst van migraineaanvallen bestuderen. Het onderzoek loopt nog. Hieronder worden de opzet en de voorlopige resultaten weergegeven.

Patiënten en methoden

Het onderzoek is in maart 2001 gestart op de polikliniek neurologie van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg. De patiënten worden op de hoogte gesteld van het onderzoek door de neuroloog tijdens een bezoek aan de polikliniek neurologie van de Tilburgse ziekenhuizen, via de huisarts of de openbare apotheker in de regio Midden-Brabant, of via een oproep in het blad *Hoofdzaken* van de Nederlandse Vereniging van Hoofdpijn Patiënten.

Inclusiecriteria zijn migraine met en zonder aura volgens de criteria van de International Headache Society, leeftijd 18-59 jaar, ≥ 3 en ≤ 8 migraine-aanvallen per maand gedurende het laatste jaar, onvoldoende effect van de aanvalsmedicatie, in het verleden ten minste één vorm van profylaxe gebruikt hebbend met onvoldoende effect en optreden van de eerste migraine-aanval voor het 50e levensjaar. Belangrijke exclusiecriteria zijn onder andere verhoogde kans op bloedingen door comorbiditeit of comediatie (bijvoorbeeld eerder een CVA of een maagbloeding, gebruik van plaatjesaggregatieremmers), medicatie-afhankelijke hoofdpijn en het niet goed kunnen onderscheiden van migraine en andere vormen van hoofdpijn.

Het onderzoeksprotocol is conform de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg. Alleen patiënten die schriftelijk toestemming voor deelname aan het onderzoek geven, worden in het onderzoek opgenomen.

ONDERZOEKSOPZET

Het betreft een gerandomiseerd, open, cross-over-onderzoek. Gedurende het gehele onderzoek houden de patiënten een hoofdpijndagboek bij waarin de hoofdpijnkarakteristieken genoteerd worden. Na inclusie en randomisatie starten de patiënten met een basislijnperiode van acht weken. Hierna volgt de eerste behandelperiode van twaalf weken gedurende welke acenocoumarol (streefwaarde INR 1,5-2,0) of propranolol wordt gebruikt. Propranolol wordt gestart in een dosering van eenmaal daags 80 mg (retard), deze dosering wordt zo mogelijk na twee weken verhoogd tot tweemaal daags 80 mg (retard). Na een wash-out-periode van twee weken begint de tweede behandelperiode van twaalf weken. Gemiddeld wordt eenmaal per maand een bezoek gebracht aan de neuroloog en de apotheker of de onderzoeksverpleegkundige. Tijdens het gebruik van acenocoumarol wordt de INR eenmaal per 1-2 weken gecontroleerd door de Trombosedienst Midden-Brabant. Tijdens het gehele onderzoek mogen de patiënten geen NSAID's gebruiken ter coupering van de migraine-aanval. Het gebruik van paracetamol en triptanen is wel toegestaan.

Primair eindpunt is de intra-individuele verandering van de aanvalsfrequentie ten opzichte van de basislijnperiode. Een reductie van de aanvalsfrequentie van

$\geq 50\%$ wordt klinisch relevant beschouwd, rekening houdend met een placebo-effect van ten minste 25%.

Secundaire eindpunten zijn de intra-individuele verandering van de aanvalsfrequentie ten opzichte van propranolol, de intra-individuele veranderingen van het aantal dagen en het aantal uren met migraine, het gebruik van aanvalsmedicatie ten opzichte van de basislijnperiode en ten opzichte van propranolol, bijwerkingen (met name bloedingen) en voorkeur van de patiënt.

Uitgaande van ten minste drie aanvallen per maand tijdens de basislijnperiode ($SD = 2$), werd berekend dat 21 evalueerbare patiënten nodig zijn om de beschreven reductie van de aanvalsfrequentie aan te tonen, met een bewijskracht van 90% en $\alpha = 0,05$. Met inachtneming van de kans op uitval zullen 30 patiënten worden geïncludeerd.

ANALYSE

De analyse zal plaatsvinden volgens het 'intention to treat'-principe. Er zal worden gebruikgemaakt van de geschikte statistische toetsen voor gegevensanalyse, rekening houdend met de aard van de variabelen (categorisch, ordinaal, continu) en de cross-over-opzet. Een verschil met een p-waarde $< 0,05$ wordt als statistisch significant beschouwd.

Voorlopige resultaten

Sinds maart 2001 werden 42 patiënten gezien op de polikliniek neurologie (figuur 1). Tot 25 juni 2002 zijn 15 vrouwen en 1 man in het onderzoek opgenomen. De gemiddelde leeftijd was 38,9 jaar (tabel 1).

Slechts 12 patiënten voldeden reeds tijdens het eerste bezoek aan alle criteria. Van deze patiënten zag 1 patiënt af van deelname, de overige 11 patiënten werden direct in het onderzoek opgenomen. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn was de belangrijkste reden voor uitsluiting. Inmiddels hebben 3 patiënten het onderzoek geheel afgerond. Bij deze 3 patiënten was geen verschil waarneembaar tussen de aanvalsfrequentie tijdens de basislijnperiode en de behandelperiode met acenocoumarol (figuur 2). Geen van de patiënten wilde het acenocoumarolgebruik continueren. De behandeling met propranolol liet bij deze patiënten wel een daling van het aantal aanvallen zien (figuur 3). ➔

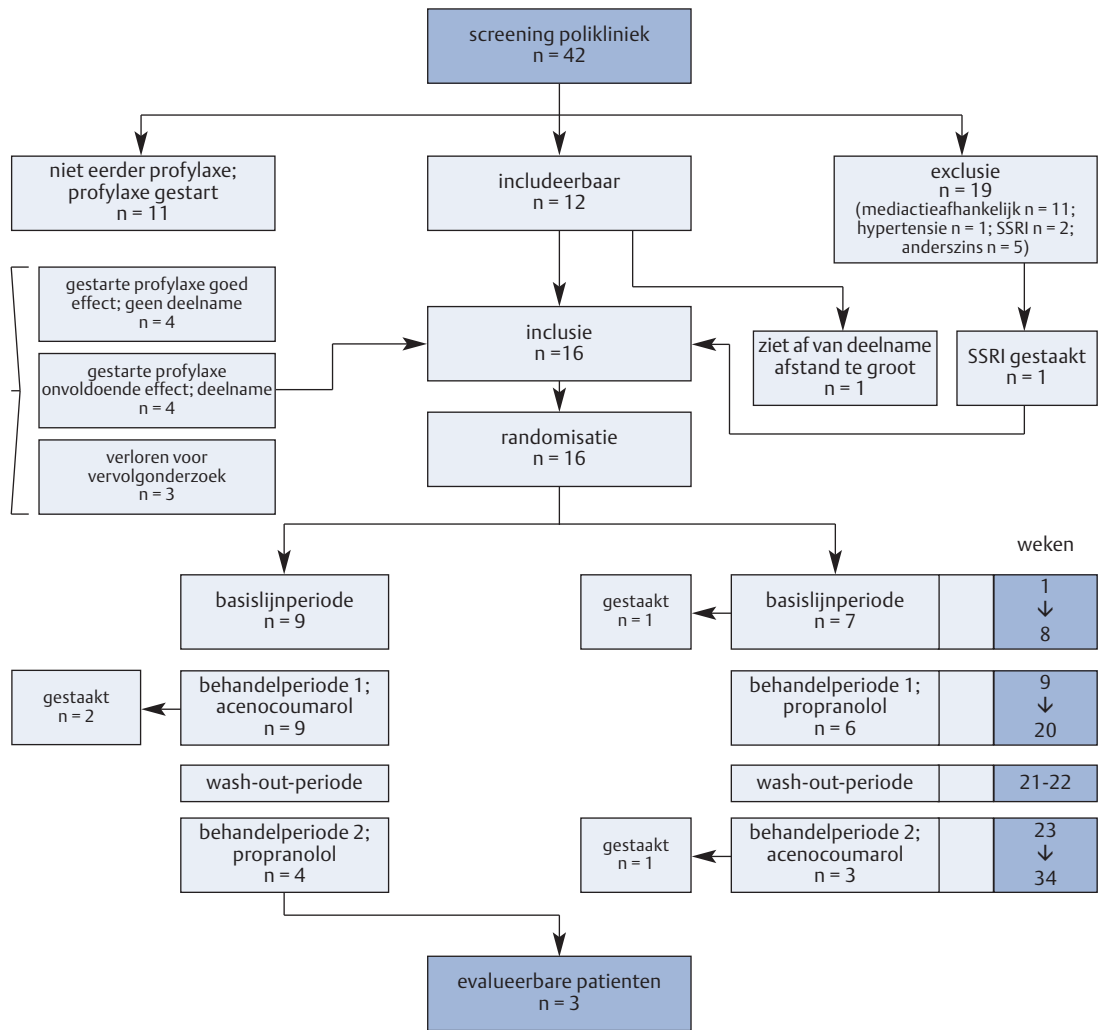
Tabel 1

PATIËNTENKARAKTERISTIEKEN (n = 16)

Karakteristiek	Aantal (spreiding)
Gemiddelde leeftijd in jaren	38,9 (24-52)
Geslacht	
• man	1
• vrouw	15
Migraine met aura	4
Migraine zonder aura	12
Gemiddelde leeftijd eerste migraineaanval	17,4 (4-33)
Gemiddelde migraaineduur in jaren	21,5 (6-44)

Figuur 1

TRIALPROFIEL



3 patiënten hebben de eerste behandelperiode met acenocoumarol afgerond. Ook bij deze patiënten is tijdens deze behandelperiode geen verbetering van de migraine waargenomen.

Wegens tijdgebrek heeft 1 patiënt het onderzoek gestaakt tijdens de basislijnperiode. Tijdens de eerste behandelperiode met acenocoumarol zijn 3 patiënten gestopt met het onderzoek. De reden hiervoor was dat er geen verbetering van de migraine optrad na gebruik van respectievelijk drie, acht en tien weken acenocoumarol.

Tot op heden zijn geen ernstige bijwerkingen opgetreden.

Beschouwing

Voor het opzetten van het onderzoek werden de onderzoekers geconfronteerd met een ethisch dilemma. Te beantwoorden was de vraag of een betere ‘health-related quality of life’ (HRQoL) en nieuwe kennis over de pathofysiologie van migraine enerzijds, opwegen tegen het risico op een ernstige bloeding bij patiënten met een invaliderende, maar geen levensbedreigende aandoening anderzijds (onder ernstige bloeding wordt

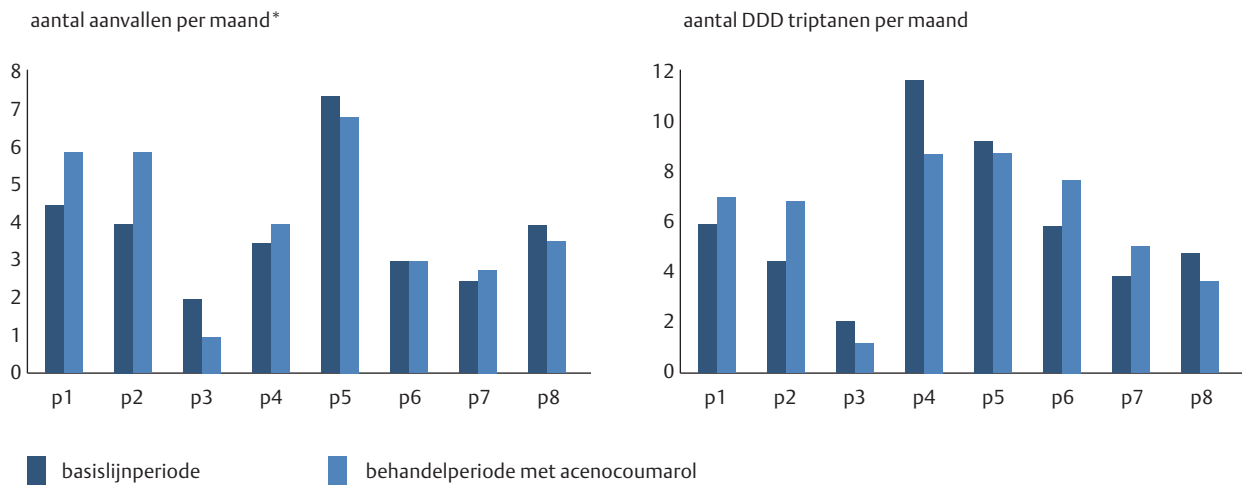
verstaan een hersenbloeding, een fatale bloeding, bloedingen waarvoor verwijzing naar het ziekenhuis, chirurgie of transfusie noodzakelijk is en alle spier- en gewrichtsbloedingen).

Verschillende onderzoeken maken het mogelijk een schatting te maken van het risico op bloedingscomplicaties tijdens het gebruik van orale anticoagulantia. Gebruikmakend van de resultaten van een onderzoek naar bloedingscomplicaties bij patiënten die onder behandeling waren bij de trombosedienst in Leiden [11], werd berekend dat tijdens het LAMP-onderzoek de kans op het optreden van één ernstige bloeding maximaal 0,06% is. Het risico wordt verder verlaagd door de uitsluiting van patiënten met een hoog bloedingsrisico en door strikte controle van de INR. Er worden geen ernstige bijwerkingen anders dan bloedingen verwacht. Gezien bovenstaande overwegingen en de ernst van de migraine van de geïncludeerde patiënten, zijn de onderzoekers van mening dat het onderzoek ethisch verantwoord is.

De onderzoekers zijn zich ervan bewust dat in het geval van onderzoek naar een nieuw migraine-profylacticum, idealiter gekozen wordt voor een ➔

Figuur 2

EFFECTIVITEITSPARAMETERS VOOR 8 PATIËNTEN TIJDENS DE BASISLIJNPERIODE (VAN 8 WEKEN HET GEMIDDELDE PER MAAND) VERGELEKEN MET DE LAATSTE 4 WEKEN VAN DE BEHANDELPERIODE MET ACENOCOUMAROL



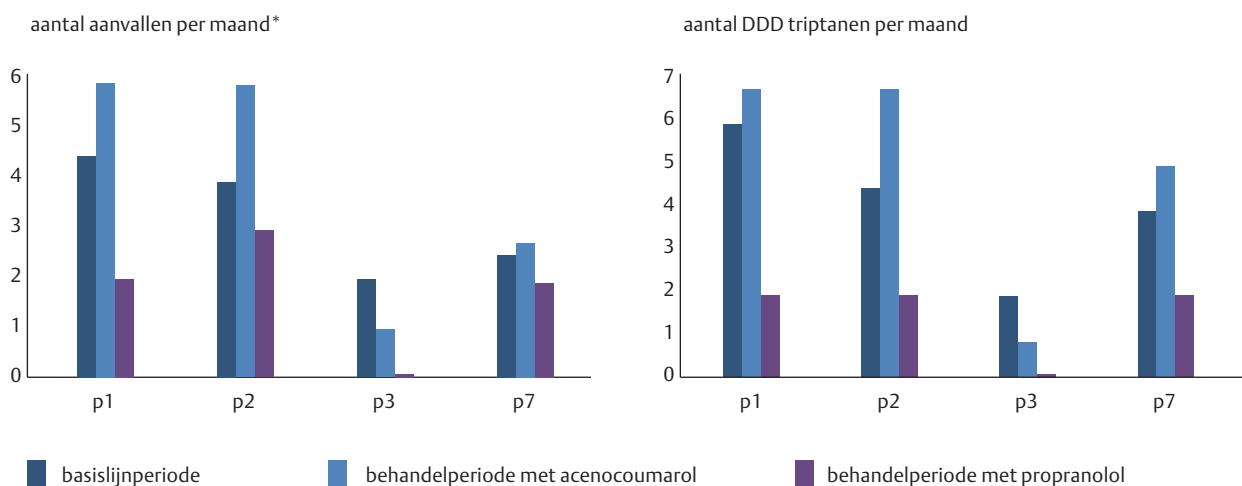
de patiënten 1 t/m 6 hebben 12 weken acenocoumarol gebruikt

de patiënten 7 en 8 hebben het onderzoek gestaakt na respectievelijk 10 en 8 weken acenocoumarolgebruik; voor de behandelperiode met acenocoumarol is van respectievelijk 10 en 8 weken het gemiddelde per maand weergegeven

* een aanval die succesvol behandeld is maar binnen 24 uur terugkeert, wordt als 1 aanval beschouwd

Figuur 3

EFFECTIVITEITSPARAMETERS VOOR 4 PATIËNTEN TIJDENS DE BASISLIJNPERIODE (VAN 8 WEKEN HET GEMIDDELDE PER MAAND) VERGELEKEN MET DE LAATSTE 4 WEKEN VAN DE BEHANDELPERIODE MET ACENOCOUMAROL EN PROPRANOLOL



de patiënten 1 t/m 3 hebben het gehele onderzoek afgerond

patiënt 7 heeft het onderzoek gestaakt na 10 weken acenocoumarolgebruik; voor de behandelperiode met acenocoumarol is van 10 weken het gemiddelde per maand weergegeven

* een aanval die succesvol behandeld is maar binnen 24 uur terugkeert, wordt als 1 aanval beschouwd

KIJK OP MEDISCHE FOUTEN

In het rapport "To err is human" van het Institute of Medicine is beschreven dat medische fouten (waaronder medicatiefouten) in belangrijke mate bijdragen aan morbiditeit en mortaliteit in het ziekenhuis. Het rapport doet tevens een aantal aanbevelingen om fouten te voorkomen. In hoeverre deze aanbevelingen gesteund worden door artsen en publiek was onderwerp van een enquête. De resultaten van deze enquête werden onlangs gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine* [2002;347:1933-40].

Schriftelijke enquêtes werden beantwoord door 831 praktiserende artsen, terwijl 1207 mensen uit de algemene bevolking telefonisch geënquêteerd werden. Zowel artsen (35%) als publiek (42%) melden ervaring met medische fouten in hun eigen omgeving, maar geen van beide groepen beschouwt medische fouten als een van de belangrijkste problemen van de moderne gezondheidszorg. Een meerderheid van beide groepen denkt dat het werkelijke aantal sterfgevallen als gevolg van medische fouten lager ligt dan vermeld in het rapport "To err is human". De artsen geven als belangrijkste oorzaak voor fouten de schuld aan onderbezetting bij de verpleging en vermoeidheid/stress bij werkers in de gezondheidszorg. Het publiek zoekt de oorzaken vooral in onvoldoende tijd nemen voor patiënten, vermoeidheid/stress, samenwerking/communicatie tussen werkers in de gezondheidszorg en onderbezetting bij de verpleging. Beide groepen vinden dat personen individueel sancties opgelegd moeten kunnen krijgen voor hun fouten. Geconcludeerd kan worden dat er nog hard gewerkt moet worden aan het duidelijk maken van de ernst van dit probleem, alsmede van de effectiviteit van mogelijke maatregelen. Ook lijkt een 'blame-free' ziekenhuis in de Verenigde Staten nog ver weg.



ZELFVERGIFTIGING

Een psychosociale beoordeling kan helpen voorkomen dat iemand die zichzelf heeft proberen te vergiftigen, dit herhaalt, schrijven onderzoekers in het *BMJ* [2002;325:866-7].

Ze bestudeerden de gegevens van 604 patiënten die in zes Britse ziekenhuizen werden opgenomen na een vergiftigingspoging. 88 van hen probeerden zich binnen 12 weken opnieuw te vergiftigen (15%). 246 ondergingen na de opname een psychosociale beoordeling, van wie 24 de poging herhaalden (10%). Van 358 patiënten zonder beoordeling vergiftigden 64 zich opnieuw (18%). Zonder behandeling is het risico dus bijna twee keer zo groot. Patiënten die eerder een poging gedaan hadden, een psychiatrisch verleden hadden of drugs gebruikten, kregen vaker een psychosociale beoordeling. Het verschil bleef echter bestaan als men voor deze risicofactoren corrigeerde. Volgens de onderzoekers kan men duizenden herhalingen van vergiftigingen voorkomen door alle patiënten standaard te beoordelen. Zij pleiten voor verder onderzoek om te bepalen welke elementen van een psychosociale beoordeling het risico op een tweede vergiftiging verminderen.



dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet [12]. Daar er slechts sprake is van observationele bewijsvoering en een dubbelblinde opzet enkele praktische bezwaren heeft, zoals drie maanden extra controle bij de trombosedienst, is gekozen voor het starten van een open onderzoek.

De eerste 6 patiënten die de behandelperiode met acenocoumarol hebben afgerond, hadden geen baat bij het gebruik van acenocoumarol (streefwaarde 1,5-2,0). Het is onduidelijk of de mate van ontstolling (INR) hierbij een rol speelt.

Het is goed mogelijk dat bij slechts een selecte groep migrainepatiënten het aantal migraineaanvallen daalt tijdens acenocoumarolgebruik. Momenteel heeft het verschijnsel 'patent foramen ovale' (PFO; opening tussen beide hartboezems die normaliter na de geboorte sluit) onze bijzondere belangstelling. Bij migrainepatiënten komt een PFO, een risicofactor voor het krijgen van een ischemisch CVA, vaker voor dan bij personen zonder migraine [3]. Er zijn beschrijvingen over vermindering van de migraine bij migrainepatiënten met een PFO na behandeling met anticoagulantia of na het sluiten van het PFO [13].

Ondanks de introductie van de triptanen blijft de behoefte bestaan aan een goed migraineprofylicticum. Het LAMP-onderzoek tracht een middel toe te voegen aan het huidige arsenaal van profylactica voor (een selecte groep) migrainepatiënten en een bijdrage te leveren aan de kennis omtrent de onderliggende pathofysiologie van migraine ●

LITERATUUR

- 1 Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, et al. The impact of migraine on quality of life in the general population. The Gem study. *Neurology* 2000;55(5):624-9.
- 2 Crassard I, Conard J, Bousser MG. Migraine and haemostasis. *Cephalalgia* 2001;21:630-6.
- 3 Milhaud D, Bogousslavsky J, Van Melle G, et al. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001;57:1805-11.
- 4 Behnen HJ. Migräne und Marcumar. *Dtsch Med Wochenschr* 1979;104:32-3.
- 5 Van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Trooster JFG, et al. Reduction of migrainous headaches during the use of acenocoumarol. *Headache* 1996;36:48.
- 6 Fragoso YD. Reduction of migraine attacks during the use of warfarin. *Headache* 1997;37:667-8.
- 7 Suresh CG, Neal D, Coupe MO. Warfarin treatment and migraine. *Postgrad Med J* 1994;0:37-8.
- 8 Anderson G. Migrän och warfarinnatrium. *Lakartidningen* 1981;78(21):2147.
- 9 Moralis-Asin F, Iniguez C, Cornudella R, et al. Patients with acenocoumarol treatment and migraine. *Headache* 2000;40(1):45-7.
- 10 Rahimtoola H, Egberts AC, Buurma H, et al. Reduction in the intensity of abortive migraine drug use during coumarin therapy. *Headache* 2001;41(8):768-73.
- 11 Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Assessment of a bleeding risk index in two cohort of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996;76:12-6.
- 12 International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalalgia* 2000;20:765-86.
- 13 Sztajzel R, Genoud D, Roth S, et al. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(2):102-6.

Dit artikel is een voor publicatie aangepaste versie van een registratielezing die werd gehouden door E.A. van der Heijden, juni 2002 te Utrecht.