

Een technisch gelukt onderzoek met indomethacine bij patiënten lijdende aan migraine*. Een dubbelblind onderzoek versus placebo

VERSLAG UITGEBRACHT DOOR DR. F. NELEMANS**

Reeds tijdens de eerste onderzoeken met indomethacine (Indocid) bleek, dat deze stof bij een aantal patiënten hoofdpijn veroorzaakte. De kans op hoofdpijn was groter naarmate hogere doses werden toegepast. Zo rees de vraag of deze bijwerking op een farmacologische werking beruiste.

Bij het ontstaan van farmacogene hoofdpijn spelen twee factoren een rol, namelijk vasodilatatie en verlaging van de prikeldrempel voor pijngevoelens. Sommige agentia, zoals serotonine en bradykinine, zouden via deze beide mechanismen werkzaam zijn.

In 1964 werd door Sicuteri en enkele collega's een onderzoek ingesteld naar de farmacodynamische achtergronden van hoofdpijn veroorzaakt door indomethacine. Zij ontdekten dat indomethacine bij de meeste patiënten een daling van de liquordruk en een intracraniale vasoconstrictie te weegbrengt. Deze verschijnselen traden bij intraveneuze toediening binnen een minuut na toediening op, zij duurden gewoonlijk enkele minuten.

Bij orale toediening werd hetzelfde beeld waargenomen, maar nu ontwikkelde het zich meer geleidelijk en het hield langer aan. De waargenomen reacties gelijken in vele opzichten op de reacties die na toediening van ergotamine worden gezien, met dit verschil dat de daling in liquordruk veroor-

* De Commissie voor Klinisch Geneesmiddelenonderzoek T.N.O. vermeldt gaarne de volgende aan dit onderzoek verleende medewerking:

Merck Sharp & Dohme die het materiaal verschaftte, de huisartsen activeerde en de formulieren verzamelde.

De heer H. de Jonge, lector in de medische statistiek aan de Rijksuniversiteit te Leiden, die de statistische bewerkingen verrichtte.

De huisartsen, wier patiënten aan het onderzoek deelnamen: J. M. Abarbanel, Voorschoten; Q. G. A. van Beek Jr., Bodegraven; J. Boetes, Hoogkerk; J. C. Bol, Hoogvliet; H. J. Bos, Amsterdam; H. Brouwer, Hoogeveen; P. R. de Bruin, Overveen; J. R. Bruinsma, Noord-Scharwoude; C. E. M. Dinkla, Nieuwe Pekela; E. van der Does, Rotterdam; M. C. van Duin, Utrecht; C. Fransen, Hoogvliet; L. van der Giesen, Rotterdam; J. H. Groenewegen, Hoogeveen; M. T. de Haan, Voorburg; J. A. van der Hoeden, Dinxperlo; K. Jochems, Amsterdam; J. F. M. van Kimmenade, Elst (Gld.); J. D. de Lange, Zuidland; J. Mokkenstorm, Schiedam; J. M. C. Nuyt, Rotterdam; K. S. Ong, Amsterdam; J. H. Pleiter, Leiden; G. B. Rubingh, Zuidwolde; R. van Silfhout, Ochten; G. H. M. Smeets, Uitgeest; M. H. van Tolingen, Wassenaar; W. A. Treurniet, Rotterdam; D. C. Verhagen, Maasdijk; P. A. Versluys, Driebergen; A. Chr. de Vlieger, Heinenoord; A. de Vries, Rozenburg; Z. v. d. Weg, Naaldwijk; F. G. Weverling, Kerkrade; J. J. Wieringa, Middeharnis en P. J. Zwaan, Zuidland.

** Gezondheidsorganisatie TNO.

Samenvatting. Beschreven worden de resultaten van een vergelijkend onderzoek met indomethacine versus placebo bij de behandeling van migraine-aanvallen. Als criterium voor de beoordeling gold de snelheid waarmee de migraine verschijnselen verdwenen.

Het effect van indomethacine was significant beter dan van het placebo. De meeste patiënten reageerden identiek op herhaling van de proefmedicatie bij een latere aanval. Als bijwerkingen werden gemeld gastrointestinale klachten en verschijnselen van de kant van het centrale zenuwstelsel.

Gezien de betrekkelijk hoge frequentie van nevenwerkingen, moet het gebruik van indomethacine als antimigraine middel worden beperkt tot die patiënten, bij wie andere middelen hebben gefaald of zijn gecontraïndiceerd.

zaakt door indomethacine, groter is en de vasoconstrictie van de arteria temporalis superficialis geringer, hetgeen erop zou wijzen dat de vasoconstrictoire werking van indomethacine zich meer richt op de arteria carotis interna dan op de carotis externa.

Ook de geringe of veelal ontbrekende algemene bloeddrukstijging suggereert, dat het vasoconstrictoire effect van indomethacine vrij selectief op de intracraniale vaten aangrijpt. De vasoconstrictoire fase na gebruik van indomethacine zou kunnen corresponderen met enkele bijwerkingen van de kant van het centrale zenuwstelsel, met name duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd.

Sicuteri neemt aan, dat de hoofdpijn die vrij laat — namelijk een tot vier uur na het innemen van indomethacine — kan optreden, wordt veroorzaakt door een reactieve intracraniale vasodilatatie. Als indirect bewijs hiervoor wordt aangevoerd, dat de hoofdpijn gewoonlijk goed reageert op ergotamine of op herhaalde toediening van indomethacine.

Op grond van de specifieke werking op de intracraniale circulatie, werd de hypothese gesteld dat indomethacine werkzaam zou kunnen zijn bij die vorm van hoofdpijn die wordt veroorzaakt door intracraniale vasodilatatie, zoals de gewone en klassieke migraine. Inderdaad zag Sicuteri bij 37 van de 46 patiënten, behandeld met 50 mg indomethacine om de vier uur, een volledige verlichting van de hoofdpijn. De verbetering trad gewoonlijk na 30 tot 90 minuten in. Wanneer de toediening spoer-

dig na het intreden van de verbetering werd gestaakt, keerde de hoofdpijn echter in vele gevallen terug, maar reageerde vervolgens weer goed op voortgezette toediening.

Anthony en Lame konden bij een dagelijkse dosis van 75 mg geen verschil tussen indomethacine en placebo vinden bij patiënten met frequente, ernstige aanvallen van migraine. Met een dubbelblinde sequente proefopzet vonden Hay en Grayson, dat met indomethacine premenstruele aanvallen van migraine beter worden geattaqueerd dan met een placebo. Bevestiging van de resultaten van Sicuteri bij „normale” migraine-patiënten in een dubbelblind onderzoek was noodzakelijk.

In 1967 vond een eerste onderzoek plaats door huisartsen onder auspiciën van de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek T.N.O. De patiënten ontvingen in aselechte volgorde eenmaal een dosis van 100 mg indomethacine of een placebo in zetpilvorm. In de serie van 45 patiënten (negentien vrouwen en vijf mannen gebruikten een zetpil met indomethacine, achttien vrouwen en drie mannen een placebo-zetpil), van wie de gegevens statistisch werden bewerkt, bleek het percentage patiënten dat een duidelijke verlichting ondervond twee uur na toediening van de zetpil, in de indomethacinegroep significant hoger te zijn dan in de groep die het placebo ontving ($p < 0,01$). In de indomethacinegroep gaven zeventien patiënten aan dat de zetpil hielp, zeven patiënten dat deze niet hielp; in de placebogroep werd zesmaal aangegeven dat de zetpil hielp en vijftienmaal dat deze niet hielp.

Uit het verdere verloop van de symptomen bleek, dat voortzetten van de behandeling ter voorkoming van terugkeer van de symptomen wenselijk was. Immers, in de indomethacinegroep namen twaalf, in de placebogroep dertien patiënten binnen 24 uur een ander geneesmiddel. Deze bevinding stemde overeen met de ervaringen van Sicuteri.

Het eerste onderzoek verschaftte bovendien geen gegevens over het effect van indomethacine in vergelijking met het placebo bij individuele patiënten, noch over de resultaten bij herhaling van de behandeling bij volgende aanvallen. Besloten werd een volgend onderzoek op te zetten om informatie te verkrijgen over deze aspecten voor een optimale, dat wil zeggen enige tijd voortgezette behandeling.

Opzet van het onderzoek. Evenals bij het eerste onderzoek werd aan een aantal huisartsen gevraagd patiënten in de leeftijdsgroep van 18 tot 65 jaar te selecteren, die voldeden aan ten minste drie van de volgende vijf criteria: sensorische prodromen, lichtschuwheid, familiair voorkomen van migraine, misselijkheid of braken, vochtretentie vóór of versnelde diurese tijdens de aanval. Uitsloten werden patiënten die op een doeltreffende preventieve medicatie stonden. De voorkeur ging uit naar patiënten die niet geheel tevreden waren over de tot dusver gebruikte medicamenten.

De geselecteerde patiënten namen in principe met drie opeenvolgende aanvallen aan het onderzoek

deel. De volgorde van de medicatie was: indomethacine-placebo-indomethacine (A) of placebo-indomethacine-placebo (B). De verdeling van de medicatiesets A en B over de patiënten vond aselekt plaats, terwijl de presentatie der geneesmiddelen op een dubbelblinde basis geschiedde, dat wil zeggen werkzaam produkt en placebo waren niet van elkander te onderscheiden.

Voor elke aanval ontving de patiënt een verpakking bevattende een zetpil en elf capsules, met de instructie de zetpil in te brengen zodra de aanval begon en vervolgens elke vier uur een capsule te nemen tot dat de hoofdpijn geheel was verdwenen. Indien twee uur na gebruik van het suppositorium geen enkele verlichting werd geconstateerd, mocht de patiënt op andere medicatie overgaan. De ernst van de hoofdpijn, de gebruikte proefmedicatie en eventuele bijwerkingen werden door de patiënt op een formulier genoteerd op het uur 0; verder op 2, 4, 8, 12, 16, 20 uur en zo nodig tot 44 uur na het begin van de aanval.

De werkzaamheid van de proefmedicatie werd door de arts beoordeeld op grond van de snelheid en de volledigheid waarmee de migraineverschijnselen verdwenen. Bij de beoordeling van het resultaat kon worden gekozen uit vijf mogelijkheden, namelijk uitstekend, goed, matig, gering, geen.

Resultaten van het onderzoek. Bij het afsluiten van het onderzoek waren gegevens over 45 patiënten beschikbaar. Tien patiënten konden niet in de statistische bewerking worden betrokken. De redenen voor uitsluiting zijn weergegeven in *Tabel 1*. Buiten deze patiënten werden nog enkele behandeld; helaas konden de gegevens van deze patiënten niet worden achterhaald. Er zijn geen redenen te veronderstellen dat deze patiënten anders hebben gereageerd dan degenen van wie wel gegevens beschikbaar waren. Een hoog percentage uitvallers bij onderzoekingen door een groot aantal artsen is moeilijk te vermijden.

Van de 35 patiënten die het onderzoek volgens het protocol voltooiden, bleken achttien volgens schema A (indomethacine-placebo-indomethacine) te zijn behandeld en zeventien volgens schema B (placebo-indomethacine-placebo). Bij vergelijking van de reactie op placebo en indomethacine in samenhang met de volgorde van de medicatie, bleek de waardering van indomethacine in beide volgor-

Tabel 1. Redenen voor uitsluiting van statistische evaluatie.

Redenen	Aantal patiënten (totaal 10)
Patiënt staakte medewerking	2
Onderzoek gesloten voor derde aanval . . .	2
Patiënt volgde instructies niet juist op . . .	2
Patiënt verloor formulier	1
In ziekenhuis opgenomen na eerste aanval	1
Zetpil kon niet worden ingehouden	2

Tabel 2. Vergelijking resultaten volgens schema A en schema B. Evaluatie omgezet in scores volgens: uitstekend = 3; goed = 2; matig = 1; weinig of geen = 0.

Totaal score groep A	Eerste aanval	Tweede aanval	Derde aanval
Medicatie	Indomethacine	Placebo	Indomethacine
Totaal score	25	5	25
Aantal patiënten	18	18	18
Totaal score groep B	Eerste aanval	Tweede aanval	Derde aanval
Medicatie	Placebo	Indomethacine	Placebo
Totaal score	11	27	13
Aantal patiënten	17	17	17

den nagenoeg gelijk, het placebo daarentegen werd aanzienlijk gunstiger beoordeeld in groep B, waar de eerste aanval met placebo werd behandeld. Niettemin bleek ook in deze laatste groep het gemiddelde resultaat van indomethacine beter dan van placebo (tabel 2). Met behulp van een variantie-analyse voor „switchback”-proefopzet kon inderdaad een significant verschil worden aangetoond tussen de evaluatiescores voor indomethacine en placebo (tabel 3).

De eerste vraagstelling, namelijk of indomethacine in adequate dosering significant betere resultaten geeft dan een placebo, kan dus positief worden beantwoord, uitgaande van de veronderstelling dat de uitgevallen patiënten geen volkomen ander reactiepatroon hebben vertoond. Analyse van de beschikbare gegevens van deze patiënten geeft echter geen aanleiding om te veronderstellen dat de resultaten bij deze patiënten geheel afwijkend zouden zijn.

Ten einde een antwoord te vinden op de vraag hoe individuele patiënten reageren op indomethacine respectievelijk placebo, werd het volgende schema samengesteld:

Vergelijking van de gemiddelde reactie op indomethacine en placebo	Aantal patiënten
Beter op indomethacine dan op placebo . .	22
Even goed op indomethacine als op placebo	2
Beter op placebo dan op indomethacine . .	4
Geen reactie op indomethacine, noch op placebo	7

De vier patiënten die beter reageerden op placebo dan op indomethacine, klaagden erover dat de hoofdpijn na gebruik van indomethacine, hoewel minder ernstig, langer bleef hangen dan anders of dat de pijn na een tot twee dagen in volle hevigheid terugkeerde.

Tenslotte de vraag in hoeverre het effect van de proefmedicatie bij individuele patiënten constant is.

De totale score van de evaluaties, zowel voor indomethacine in groep B als voor placebo in groep A, bleek vrijwel identiek voor de eerste en de derde aanval (tabel 2). Dit deed vermoeden dat de patiënten vrij constant reageerden op herhaling van de behandeling bij volgende aanvallen.

Tabel 3. Variantie-analyse op de evaluatiescores voor indomethacine en placebo.*

	Kwadraten-som	Vrijheidsgraden	Schatting variantie
Tussen de steekproeven	134,45	1	$134,45 = S_t^2$
Binnen de steekproeven	236,07	33	$7,15 = S_b^2$
F	18,80		
p	< 0,001		

* Hoewel het materiaal niet geheel voldoet aan de criteria voor een variantie-analyse, is de gevonden F-waarde zo groot, dat aan significantie niet behoefte te worden getwijfeld.

Nadere analyse van de individuele patiënten bracht aan het licht, dat 27 van de 35 patiënten inderdaad identiek reageerden bij herhaalde toediening van de proefmedicatie, casu quo dat de resultaten bij de eerste en de derde aanval gelijk of nagenoeg gelijk werden beoordeeld. Er waren echter acht patiënten die inconsequent reageerden, vier op placebo en vier op indomethacine. Merkwaardig is, dat in beide groepen inconsequent reagerende patiënten voor drie van de vier betere resultaten werden genoteerd bij herhaalde toediening.

Op grond van deze gegevens kan dus worden geconcludeerd, dat de meeste patiënten wel constant reageren en dat er geen reden is aan te nemen dat het effect van de medicatie snel afneemt bij herhaalde toediening.

Bijwerkingen. In de beoordeling van de bijwerkingen werden alle patiënten betrokken die ten minste eenmaal indomethacine en eenmaal placebo hadden gebruikt. Uit deze groep van 42 patiënten klaagden veertien over een of meer bijwerkingen van indomethacine en vijf over een of meer bijwerkingen van het placebo. In tabel 4 wordt een overzicht van de aard van de bijwerkingen gegeven.

Gastroïntestinale verschijnselen vormen duidelijk de meest frequent voorkomende klacht. Waarschijnlijk behoren misselijkheid en braken echter tot de migrainesymptomen in plaats van tot de bijwerkingen. De overige gastroïntestinale klachten zijn te herleiden tot een voornamelijk lokale irrita-

Tabel 4. Aard der bijwerkingen na indomethacine of placebo.

Bijwerkingen	Aantal patiënten met deze bijwerkingen op	
	Indo- methacine	placebo
Defaecatiedrang	6	0
Brandend of irriterend gevoel in het rectum	2	1
Anuskramp	0	1
Buikkrampt	2	0
Diarree	0	1
Misselijkheid of braken	1	2
Duizeligheid	3	0
Hoofdpijn, zwaar gevoel of gevoel van stuwing in het hoofd	3	0
Totaal aantal patiënten met een of meer bijwerkingen	14	5
Totaal aantal behandelde patiënten	42	42
Percentage patiënten met bijwerkingen	33	12

tie, veroorzaakt door de zetpillen. Dergelijke klachten komen duidelijk vaker voor bij gebruik van indomethacine dan van het placebo. Hoewel deze bijwerking ook wordt gezien bij voor andere aandoeningen behandelde patiënten, doet de hoge frequentie in dit onderzoek (20 procent) vermoeden, dat migraine-patiënten bijzonder gevoelig zijn voor de lokaal irriterende werking van de indomethacine-zetpillen. Dit zou kunnen samenhangen met de omstandigheden dat sommige patiënten tijdens een migraine-aanval niet alleen neiging tot braken hebben, maar tevens klagen over versterkte darmmotiliteit en diarree.

Hoewel de waargenomen bijwerkingen niet ernstig van aard zijn, kunnen deze in de praktijk toch

een bezwaar vormen. Sommige patiënten zullen echter het door de zetpillen veroorzaakte ongerief gaarne op de koop toenemen, wanneer hun migraine goed op indomethacine reageert.

Dosering. Om een indruk te verkrijgen van de voor het couperen van de aanval benodigde dosering, werd van alle aanvallen die matig tot uitstekend reageerden op indomethacine nagegaan, hoeveel capsules van 25 mg, naast de obligate zetpil van 100 mg, waren ingenomen.

Bij de 38 aldus geanalyseerde aanvallen werden in het totaal 74 capsules ingenomen, hetgeen overeenkomt met gemiddeld twee capsules per aanval. Na elf aanvallen werden in het geheel geen capsules meer gebruikt, omdat de patiënten zich vier uur na het inbrengen van de zetpil zo goed voelden, dat verdere medicatie overbodig werd geacht. Op basis van deze ervaringen lijkt het beste doseringsschema: een zetpil van 100 mg, in te brengen zodra de aanval begint, gevolgd door een tot vier capsules van 25 mg, in te nemen met tussenpozen van vier uur.

Over de toepassing van indomethacine ter preventie van migraine-aanvallen is nog weinig bekend. Gezien de aard van dit geneesmiddel en de bijwerkingen, komt indomethacine niet direct in aanmerking voor een onderhoudstherapie bij migraine.

Summary. A technically successful trial with indometacin in patients suffering from migraine. A description is given of the results of a study comparing indometacin with a placebo in the treatment of attacks of migraine. The criterion of evaluation was the speed of disappearance of the migrainous symptoms. The effect of indometacin was significantly superior to that of the placebo. Most patients showed an identical response to reduplication of the test medication upon a subsequent attack. Side effects reported were gastrointestinal symptoms and symptoms originating from the central nervous system. In view of the relatively high frequency of side effects, the use of indometacin against migraine should be restricted to patients in whose treatment other agents have failed or are contraindicated.