

# De plaats van sumatriptan bij de aanvalsbehandeling van migraine

N.P. VAN DUIJN  
A. KNUISTINGH NEVEN

**Van Duijn NP, Knuistingh Neven A. De plaats van sumatriptan bij de aanvalsbehandeling van migraine. Huisarts Wet 1993; 36(9): 281-4.**

**Samenvatting** De behandeling van eerste keus voor migraine-aanvallen is de combinatie van een analgeticum met metoclopramide. De vraag is of ergotamine nog steeds als behandeling van tweede keus aanbevolen moet worden en sumatriptan als derde keus, of dat de volgorde al omgedraaid kan worden. Een literatuuronderzoek levert zes studies op bij geselecteerde patiënten. Het relatief effect van sumatriptan ten opzichte van ergotamine is 1,4 tot 2,6. Ernstige bijwerkingen van sumatriptan – coronairspasmen en hartinfarct – zijn casuïstisch beschreven, evenals voor ergotamine. Sumatriptan heeft minder vaak niet-ernstige bijwerkingen. Sumatriptan heeft dus voordelen boven ergotamine. Het ontbreekt echter nog aan gegevens over minder geselecteerde populaties, over patiënten met verschillende hoofdpijn-diagnosen en over patiënten met comorbiditeit. Tevens zijn meer gegevens nodig over chronisch misbruik van sumatriptan, overdosering en het eventuele vóórkomen van sumatriptan-afhankelijke hoofdpijn. Voorlopig lijkt het verstandig sumatriptan te beschouwen als middel van derde keus.

Dr. N.P. van Duijn, huisarts, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam; A. Knuistingh Neven, huisarts, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden.  
Correspondentie: Dr. N.P. van Duijn.

## Inleiding

Sumatriptan is geïntroduceerd in de zomer van 1991 als veelbelovend geneesmiddel bij migraine-aanvallen, voordat belangrijk patiënt-gebonden onderzoek gepubliceerd was. In de NHG-Standaard Migraine, die op hetzelfde moment werd gepubliceerd, is daarom geen standpunt ingenomen over de plaats van sumatriptan: 'In hoeverre de balans van werking en bijwerkingen (van sumatriptan) in de open bevolking en bij herhaald gebruik gunstiger zal zijn dan die van ergotamine valt op dit moment nog niet te zeggen'.<sup>1</sup> Het in de standaard aanbevolen middel van eerste keus is een combinatie van een analgeticum met metoclopramide; het middel van tweede keus is ergotamine. De nadelen van ergotamine hebben tot een verlaging van de geadviseerde maximum-dosering geleid. Dit standpunt is overgenomen door het Farmacotherapeutisch Kompas.

Sindsdien zijn enkele vergelijkende studies en veel commentaren gepubliceerd. De vraag is of de plaats van sumatriptan in de behandeling van migraine nu wél vastgesteld kan worden. Deze discussie is vertroebeld door een bestuurlijke discussie over de opname van sumatriptan in het te vergoeden pakket geneesmiddelen, omdat sumatriptan erg duur is. Het verweer hier tegen bestaat uit drie groepen argumenten: – gegevens uit basale research en case series (fase-I- en fase-II-studies); – een discussie over de toepassing van de regelgeving voor de vergoeding van medicijnen; – de werkzaamheid in clinical trials.<sup>2,3</sup> Voor de plaatsbepaling van een nieuw geneesmiddel in de huisartspraktijk is echter alleen de derde groep argumenten van belang.

De vraag is of sumatriptan, alle argumenten bijeen genomen, inmiddels kan worden beschouwd als een middel van tweede keus, en ergotamine als een middel van derde keus of andersom. Met andere woorden: kan het advies van de NHG-Standaard Migraine al aangevuld worden?

In dit overzicht geven wij een samenvatting van de resultaten van de beschik-

bare clinical trials en bespreken wij de bijwerkingen van sumatriptan. Op basis hiervan formuleren wij een standpunt over de plaats van sumatriptan bij migraine-aanvallen. Dit standpunt is voor rekening van de auteurs; het is niet het standpunt van het NHG.

## Methode

De literatuur vanaf 1991 over migraine en sumatriptan is verzameld uit het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en uit de vier grote internationale tijdschriften, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *British Medical Journal* en *Journal of the American Medical Association*. De referenties bij de gevonden reviews zijn nagetrokken. Bij de fabrikant zijn alle publicaties van clinical trials met sumatriptan opgevraagd. Tot slot is met Grateful Med een Medline-search gedaan op het tekstwoord sumatriptan in titel of trefwoorden.

## Resultaten

Er zijn zes clinical trials gevonden. In vier trials is sumatriptan vergeleken met een placebo en in twee trials met de gebruikelijke behandeling.<sup>4-9</sup> Er zijn geen studies gevonden bij patiënten die niet reageerden op medicatie van eerste keus (combinatie van een analgeticum met metoclopramide) en vervolgens werden behandeld met ergotamine dan wel sumatriptan. Evenmin zijn er vergelijkende studies met patiënten uit de huisartspraktijk, of met patiënten die naast migraine ook andere hoofdpijn hadden.

In de gevonden artikelen is de absolute grootte van het effect weergegeven met de percentages succes per behandeling en een p-waarde voor de statistische significantie van het verschil. Deze wijze van weergeven is omslachtig en weinig inzichtelijk. De p-waarde is al gauw lager dan 0,05 bij studies met honderden patiënten. Daarom is voor dit overzicht het effect van sumatriptan weergegeven met het 'relatief effect'\* (met 95%-betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van respectievelijk placebo en gebruikelijke therapie.<sup>10</sup> Interpretaties van de resultaten van de zes trials

zijn zoveel mogelijk ondersteund met verwijzingen naar gezaghebbende reviews.

### Sumatriptan vergeleken met placebo

De werkzaamheid van sumatriptan in vergelijking met placebo-behandeling is afdoende aangetoond bij geselecteerde en gecontroleerde groepen patiënten met migraine-aanvallen uit neurologische klinieken (tabel 1). Dit geldt zowel voor orale toediening, als voor klinische subcutane toediening, als voor subcutane toediening met een auto-injector door de patiënt thuis. Na een paar uur kan de migraine terugkomen (bij 20-40 procent van de patiënten binnen 24 uur), waardoor een tweede injectie nodig is.<sup>4,6,11,12</sup> Bij placebo-gebruik komt de hoofdpijn bij 50 procent van de patiënten procent binnen 24 uur terug.

### Sumatriptan versus de gebruikelijke medicatie

Sumatriptan is werkzamer dan de combinatie aspirine/metoclopramide, en werkzamer dan de combinatie ergotamine/cofeïne (tabel 2). Het is niet duidelijk of het hierbij gaat om een verschil in gevoeligheid van individuele patiënten of om een wisselend verschil in werkzaamheid van de medicatie per patiënt. Het 'relatief effect' na twee uur is 1,2 tot 1,6. Dat betekent dat bij behandeling met sumatriptan ten opzichte van de gebruikelijke behandeling 20 tot 60 procent meer mensen aanzienlijke of volledige verlichting ervaren. Sumatriptan is vooral beter in het snel couperen van een migraine-aanval. Bovendien kan sumatriptan op elk moment van de aanval ingenomen worden, in tegenstelling tot de andere twee middelen.

Hier staat tegenover dat bij sumatriptan de hoofdpijn vaker (bij meer patiënten) binnen korte tijd weer terugkomt, zodat een tweede dosis moet worden genomen.<sup>4</sup> Het voordeel van sumatriptan wordt kleiner als gekeken wordt naar de percentages patiënten die uiteindelijk effect ervaren

\* Het 'relatief effect' geeft de relatieve grootte van het effect weer, het betrouwbaarheidsinterval de onnauwkeurigheid. Het gaat dus in feite om een 'relatief risico', maar deze term is inhoudelijk zo sterk verbonden met etiologisch onderzoek, dat een andere benaming hier de voorkeur verdient.

van de medicatie. Men zou kunnen zeggen dat het effect van sumatriptan voor een deel bestaat uit het uitstellen van de aanval en voor een deel uit het werkelijk couperen van de aanval.

In de studie met aspirine/metoclopramide hebben de proefpersonen beide middelen tegelijk ingenomen.<sup>5</sup> In Nederland is het gebruikelijk metoclopramide een half uur voor het analgeticum in te nemen, maar of dit beter werkt is niet bekend.

### Bijwerkingen

Sumatriptan heeft minder *niet-ernstige* bijwerkingen dan ergotamine.<sup>2,3,5,6</sup> Chronisch gebruik gedurende maanden bij *cluster headache* leidt niet per se tot bijwerkingen op lange termijn, noch tot afhankelijkheid.<sup>13-15</sup> Medicatie-geïnduceerde hoofdpijn is beschreven bij alle soorten pijnstillers en met name bij ergotamine.<sup>16</sup> Patiënten die hiertoe neigen, wijken af van het gemiddelde wat betreft allerlei psychometrische indicatoren.<sup>17-19</sup> Wellicht

worden in de toekomst ook sumatriptan-afhankelijke patiënten beschreven.

Sumatriptan is onderzocht in gecontroleerde groepen patiënten, maar nog niet in populaties met comorbiditeit, andere medicatie, of een somatiserings- of depressieve stoornis. Juist in die populaties zijn problemen met chronisch of onjuist gebruik te verwachten, gelet op de overeenkomsten met ergotamine. Het is nog te vroeg om uitspraken te doen over sumatriptan-geïnduceerde hoofdpijn bij chronisch gebruik door grote groepen patiënten, inclusief patiënten die neigen tot overgebruik van medicatie.

De *ernstige* bijwerkingen van sumatriptan en van ergotamine – coronair spasmen – zijn zeldzaam. Clinical trials zijn niet geschikt om uitspraken te doen over zeldzame bijwerkingen. Op grond van casuïstische mededelingen en systematische gegevensverzameling door de fabrikant (fase-IV-onderzoek, 'post-marketing surveillance') lijkt sumatriptan veel veiliger

**Tabel 1** Aanvalsbehandeling van migraine met placebo (subcutaan en oraal) en sumatriptan (subcutaan en oraal 100 mg). Percentages aanzienlijke verbetering (inclusief volledig herstel), relatief effect (RE) en 95%-betrouwbaarheidsinterval

	Placebo		Sumatriptan		RE	(95%-BI)	Ref.
	subc.	oraal	subc.	oraal			
Verbetering 1 uur	11		84		7.6	(2.6 – 22.5)	7
	26		77		2.9	(1.9 – 4.5)	8
	25		72		2.9	(2.1 – 4.1)	9
Verbetering 2 uur	30		83		2.8	(1.9 – 4.3)	8
	37		90		2.5	(1.9 – 3.2)	9
		19		50	2.7	(1.6 – 4.4)	4
Verbetering 4 uur		32		77	2.5	(1.7 – 3.6)	4
Pijnvrij 1 uur	8		42		5.5	(2.8 – 10.8)	9
Pijnvrij 2 uur	18		70		3.8	(2.5 – 5.8)	9
	0		65		(17	(2.4 – 120))*	7
		5		26	4.8	(1.8 – 13.2)	4
Pijnvrij 4 uur		13		48	3.6	(1.9 – 6.8)	4

\* Omdat een relatief effect niet te berekenen is bij 0 patiënten in één van de velden van de kruistabel, is ter illustratie het RE berekend voor het geval 1 patiënt (4%, n=27) pijnvrij zou zijn na 2 uur.

te zijn dan ergotamine.<sup>2 3 17 18 20-26</sup> Coronair vasospasme bij gezonde patiënten en het eerste hartinfarct door sumatriptan zijn beschreven. Dit betekent dat coronair afwijkingen en angina pectoris absolute contra-indicaties zijn voor sumatriptan. Het is niet duidelijk of patiënten die 'drukgevoel op de borst' als bijwerking van sumatriptan opgeven, risico lopen voor het optreden van coronair spasmen. Voorlopig moet pijn of druk op de borst als absolute contra-indicatie worden beschouwd. Coronarialijden geldt al als absolute contra-indicatie voor ergotamine.

## Beschouwing

Er is bijzonder veel literatuur over sumatriptan. Het beschikbaar komen van sumatriptan heeft het onderzoek naar de aard van migraine een flinke impuls gegeven, maar voor het opnemen van sumatriptan in 'de routine' is extrapoleren van pathofysiologische kennis niet voldoende. Een advies voor de huisartspraktijk kan slechts gebaseerd zijn op patiëntgebonden onderzoek waarin sumatriptan wordt vergeleken met de gebruikelijke behandeling van eerste keus, aspirine/metoclopramine, of de behandeling van tweede keus, ergotamine. Hiertoe zijn twee clinical trials beschikbaar, uitgevoerd bij geselecteerde en gecontroleerde patiënten op neurologische poliklinieken. Het verschil in werkzaamheid is duidelijk, maar niet uitzonderlijk groot. Behandeling met aspiri-

ne/metoclopramine of ergotamine/coffeïne leidt bij 45 tot 50 procent van de migrainepatiënten binnen twee uur tot aanzienlijk of volledige reductie van de pijn. Bij behandeling met sumatriptan geldt dit voor 55 tot 65 procent van de patiënten. Bij een derde tot de helft van de migrainepatiënten is het effect van sumatriptan matig tot afwezig.<sup>27</sup> Een deel van het effect van sumatriptan bestaat uit het uitstellen van de aanvallen. Dit betekent onzes inziens dat er onvoldoende basis is voor sumatriptan als behandeling van eerste keus in de huisartspraktijk. Het veilige aspirine/metoclopramine blijft de behandeling van eerste keus.

De vraag is nu of sumatriptan de aanbevolen behandeling van tweede keus moet worden, of de behandeling van derde keus, na ergotamine.

Van ergotamine ondervinden waarschijnlijk meer patiënten bijwerkingen. De bijwerkingen van chronisch misbruik van ergotamine, waaronder de ergotamine-afhankelijke hoofdpijn, zijn ernstig. Het is echter nog te vroeg voor verslagen van chronisch gebruik, misbruik en overdosering van sumatriptan in de dagelijkse praktijk, zodat sumatriptan in dit opzicht nog niet met ergotamine kan worden vergeleken.

De hoge prevalentie van migraine, de veelvoorkomende mengvormen van migraine en andere hoofdpijn, en de dientengevolge potentieel grote groep sumatriptan-gebruikers dwingen eveneens tot te-

rughoudendheid bij de opname van dit nieuwe, krachtige geneesmiddel in het routinepakket van de huisarts. De aanbevolen terughoudendheid bij het voorschrijven van ergotamines geldt daarom evenzeer voor sumatriptan.<sup>1</sup>

## Advies voor de aanvalsbehandeling van migraine

Alles bij elkaar lijkt het het beste sumatriptan voorlopig te blijven beschouwen als de behandeling van derde keus bij migraine aanvallen. In aanvulling op de NHG-Standaard Migraine stellen we daarom het volgende protocol voor.

Uitgaande van een goede medicatiebewaking kan sumatriptan worden beschouwd als alternatief voor ergotamines. Een regelmatige controle op het spreekuur is noodzakelijk, zoals met elke nieuwe therapie waar ervaring mee moet worden opgedaan.

We stellen voor de volgende *indicaties* voor sumatriptan te hanteren:

- voldoen aan de diagnostische criteria voor migraine;
- niet reageren op het middel van eerste keus: 'analgeticum, al of niet met metoclopramine';
- niet reageren op het middel van tweede keus - ergotamine - of aangeven van bijwerkingen van ergotamine;
- de voorkeur geven aan sumatriptan na vergelijken van beide vormen van medicatie.

Met name voor de laatste groep patiënten gelden de eerste en de tweede contra-indicatie.

Bij de *contra-indicaties* voor zowel ergotamine als sumatriptan gaat het om de patiënt, de huisarts en de comorbiditeit:

- bij de patiënt een voorgeschiedenis van irrationeel chronisch gebruik van met name pijnstillers of ergotamine.
- bij de huisarts een gebrek aan doeltreffende medicatiebewaking bij ergotamine gebruikende patiënten;
- cardiovasculaire aandoeningen en pijn op de borst bij sumatriptan of ergotamine.

Deze indicaties en contra-indicaties gelden onzes inziens ook als sumatriptan even goedkoop zou worden als ergotami-

**Tabel 2** Aanvalsbehandeling van migraine met aspirine/metoclopramine, ergotamine/coffeïne 2/200 mg en sumatriptan 100mg oraal. Percentages sterke verbetering (inclusief volledig herstel), relatief effect (RE) en 95%-betrouwbaarheidsinterval

	aspirine/ metocl.	ergot. coffeïne	sumatriptan	RE	(95%-BI)	Ref.
Verbetering 2 uur	45		56	1.2	(1.0 - 1.6)	5
		48	66	1.4	(1.2 - 1.6)	6
Verbetering 2 uur, 2e aanval	36		58	1.6	(1.2 - 2.1)	5
Pijnvrij 2 uur		13	33	2.6	(1.8 - 3.7)	6
Begin verbetering 1 uur		23	33	1.5	(1.1 - 1.9)	6
Geen recidief 48 uur		70	59	0.8	(0.7 - 0.95)	6

ne, in afwachting van onderzoek dat meer gericht is op de patiënten van de huisarts.

### Dankbetuiging

Met dank aan L.J.M.M. Mulder, neuroloog, Ikaziaziekenhuis te Rotterdam, voor zijn commentaar.

### Literatuur

- 1 Bartelink MEL, Van Duijn NP, Knuistingh Neven A, et al. NHG-Standaard Migraine. Huisarts Wet 1991; 34: 504-8.
- 2 Ferrari MD, Haan J, Bax WA, et al. Onterechte gelijkschakeling van sumatriptan met ergotamine en dihydroergotamine in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 846-50.
- 3 Ferrari MD, Haan J, Visser WH, et al. Sumatriptan in de klinische praktijk. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 850-5.
- 4 The Oral Sumatriptan International Multiple-dose Study Group. Evaluation of multiple-dose regimen of oral Sumatriptan for the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1991; 31: 306-13.
- 5 The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1992; 32: 177-84.
- 6 The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of Sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1991; 31: 314-22.
- 7 Dahlöf C, Edwards C, Toth AL. Sumatriptan injection is superior to placebo in the acute treatment of migraine - with regard to both efficacy and general well-being. Cephalalgia 1992; 12: 214-20.
- 8 The Sumatriptan Auto-injector Study Group. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous Sumatriptan using an auto-injector device. Eur Neurol 1991; 31: 323-31.
- 9 The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. N Engl J Med 1991; 325: 316-25.
- 10 Tijssen JGP. Methodologie van klinisch onderzoek in de cardiologie. Utrecht: Bunge, 1992.
- 11 Goadsby PJ, Zagami AS, Donnan GA, et al. Oral sumatriptan in acute migraine. Lancet 1991; 338: 782-3.
- 12 Dahlöf C. Headache recurrence after subcutaneous sumatriptan. Lancet 1992; 339: 425-6.
- 13 The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. N Engl J Med 1991; 325: 322-6.
- 14 Ferrari MD. Sumatriptan bij migraine en 'cluster'-hoofdpijn. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 1573-5.
- 15 Ekbom K, Waldenlind E, Cole J, Pilgrim A, Kirkham A. Sumatriptan in chronic cluster headache: results of continuous treatment for eleven months. Cephalalgia 1992; 12: 254-6.
- 16 Mathew NT. Drug-induced headache. Neurol Clin 1990; 8: 903-12.
- 17 Mathew NT. Drug-induced headache. Headache 1990; 30: 903-12.
- 18 Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache; clinical features and management. Headache 1990; 30: 634-8.
- 19 Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. Lancet 1991; 337: 1442-3.
- 20 Anonymous. Coronary vasospasm induced by subcutaneous sumatriptan. Br Med J 1992; 304: 1415.
- 21 Armitage M, Curzen N, Willett F. Coronary vasospasm and sumatriptan. Br Med J 1992; 305: 118.
- 22 Stricker BH. Coronary vasospasm and sumatriptan. Br Med J 1992; 305: 118.
- 23 Stricker BHCH, Ottervanger JP. Pijn op de borst door sumatriptan. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1774-6.
- 24 Stricker BHCH, Ottervanger JP. Hartinfarct na gebruik van sumatriptan. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 141.
- 25 Slob J, Burgersdijk C, Ruiters JH. Ergotamine; van hoofdpijn naar hartpijn. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 927-30.
- 26 Ferrari MD, Mulder LJMM. 'Alleen ergotamine helpt nog maar'. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 1209-11.
- 27 Bateman DN. Sumatriptan. Lancet 1993; 341: 221-4.