

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29646> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Dekker, François (Frans)

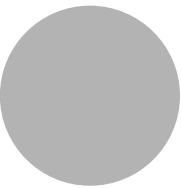
Title: Patients' preference in migraine

Issue Date: 2014-11-05

CHAPTER

12

Samenvatting



SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 bevat de algemene introductie van dit proefschrift. Hoofdpijn is een probleem waarvoor patiënten af en toe een huisarts raadplegen. Slechts een klein deel van de mensen met hoofdpijn bezoekt de huisarts, maar vaak is er een hoge ziektelast.

Dit proefschrift gaat vooral over migraine, een invaliderende hoofdpijnsoort, gekenmerkt door eenzijdige locatie, bonzend, matige of ernstige intensiteit, verergering door fysieke activiteit en waarbij misselijkheid en / of fotofobie en fonofobie voorkomt.

In dit proefschrift komen drie elementen van migraine aan bod. Als eerste de preventieve behandeling van migraine, die vaak wordt ondergewaardeerd en weinig gebruikt. Als tweede aanvalsbehandeling van migraine. In het derde en laatste deel volgt aandacht voor medicatieovergebruikshoofdpijn.

Deel 1 Preventieve therapie voor migraine

In **hoofdstuk 2** presenteren we een narratieve ‘paraplu’ review over de preventieve behandeling van migraine, op basis van een zoekacties in Medline en Embase. Er wordt ook een overzicht gegeven van de aanbevelingen in richtlijnen ten aanzien van preventieve behandeling.

Volgens de meeste richtlijnen komen patiënten met een gemiddelde van twee of meer aanvallen per maand in aanmerking voor preventieve behandeling. De beslissing om te starten met preventieve behandeling wordt af en toe ook gebaseerd op de (gemiddelde) duur van de aanval, de ernst van de aanvallen, en de respons op de behandeling. In deze richtlijnen is er slechts beperkte betrokkenheid van de patiënten, terwijl dit een essentiële voorwaarde voor de continuïteit en van de behandeling en daarmee het succes er van.

Voordat preventie medicatie wordt gestart, dient de gemiddelde aanval frequentie te worden bepaald, bij voorkeur met een hoofdpijndagboek gedurende 2-3 maanden, vanwege de zeer variabele frequentie van migraineaanvallen. Geen van de momenteel beschikbare preventieve medicijnen (zoals bètablokkers, natriumvalproaat, topiramaat en candesartan) zijn specifiek voor migraine. Om een goed resultaat te krijgen, moet preventieve behandeling stap voor stap worden getitreerd tot aan de hoogst mogelijke dosis zonder bijwerkingen.

Volgens de literatuur wordt bij ongeveer 50% van de patiënten door preventieve behandeling een vermindering van 50% in de aanval frequentie bereikt en worden de resterende aanvallen meestal minder ernstig.

Concluderend is de preventieve behandeling van migraine een waardevolle interventie in de eerste lijn, waarbij bètablokkers en anti-epileptica worden gebruikt. Voor veel patiënten kan preventieve behandeling bijdragen aan een grotere vermindering van ziektelast dan kunnen alleen met aanval behandeling bereikt kan worden.

In **hoofdstuk 3** presenteren we een inzage in de feitelijk toegepaste preventieve behandeling van migraine in de huisartsenpraktijk in Nederland. We presenteren in een observationele studie het huidige gebruik, eerder gebruik, duur en het verloop van de preventieve behandeling van migraine in de Nederlandse huisartsenpraktijk, zoals het heeft plaats gevonden tussen 1997 en 2007. We gebruikten de Interdisciplinary Processing of Clinical Information (IPCI)-database, een huisarts research database. Alle prevalentie en incidentie migrainepatiënten (N = 7367) werden opgenomen.

Ongeveer 13% van alle migrainepatiënten maakt op enig moment gebruik van preventieve therapie. 44% van alle migrainepatiënten zijn in de onderzoeksperiode gestart met preventieve therapie. Uit deze grote eerstelijns database blijkt dat er op enig moment maar een beperkt aantal patiënten actieve gebruikers zijn, maar veel patiënten er wel ervaring mee hebben.

Diegene die starten met preventieve behandeling gebruikt 56% het nog steeds na 9 maanden, wat betekent dat wanneer preventieve therapie wordt gestart de therapietrouw is meestal goed is.

Er was een lang tijdsverloop tussen de migrainediagnose en de start van de preventieve behandeling. Het blijkt dus vaak lang te duren voordat een patiënt bereid is om tot preventieve behandeling.

Als preventieve behandeling wordt toegepast, wordt er meestal slechts één poging met één soort medicatie uitgevoerd. Het verdient aanbeveling om vaker profylaxe te proberen met verschillende medicijnen.

In **hoofdstuk 4** presenteren we een focusgroepstudie in de Nederlandse huisartspraktijk over de preventieve behandeling van migraine door onderzoek naar de meningen van huisartsen. Vier focusgroepen (elk 6 huisartsen) werden gevormd. Bij de huisartsen werd een brede steekproef genomen met een diversiteit aan deelnemers, met als doel een goede weergave van meningen onder huisartsen in het algemeen.

Zes thema's kwamen naar voren: algemene opvattingen van huisartsen over migraine, terughoudendheid om preventieve therapie te starten, het nemen van het initiatief voor preventieve therapie door patiënt of huisarts, het starten en uitvoeren van preventieve therapie, en de verwachtingen over van het nut van preventieve therapie. Huisartsen waren goed op de hoogte van de functionele impact van migraine en de voordelen van preventieve therapie. Echter, sommige waren terughoudend om te beginnen met het voorschrijven van preventie vanwege twijfels over de effectiviteit, de mogelijke bijwerkingen en het risico op het ontwikkelen afhankelijkheid. Beslissingen van huisartsen werden vaak op basis van andere overwegingen genomen, dan die welke in de nationale richtlijnen staan. Bijvoorbeeld zoals in welke mate patiënten voor zich op kunnen komen. Soms vinden huisartsen dat de verantwoordelijkheid voor het initiëren van preventieve therapie bij de patiënt ligt.

We concluderen dat verschillende overwegingen de huisartsen belemmeren om migraine middels preventieve medicatie aan te pakken, en diverse patiënt-gerelateerde aspecten zorgen er voor dat de huisarts afwijkt van de landelijke richtlijnen.

In **hoofdstuk 5** wordt een kwalitatieve studie gepresenteerd over de meningen van patiënten over de preventieve behandeling van migraine. Deze studie verkent de meningen, motieven en verwachtingen van patiënten ten aanzien van preventieve behandeling van migraine. Drie focusgroepbijeenkomsten vonden plaats met 6-7 migrainepatiënten per groep (twee vrouwen- en een mannengroep, totaal 20 patiënten) gerekruteerd uit stedelijke en landelijke Nederlandse huisartspraktijken. Alle deelnemers waren migrainepatiënten volgens de IHS-criteria (International Headache Society); negen hadden ervaring met preventieve medicatie. De focusgroepen werden geanalyseerd met behulp van thematische analyse.

Voor patiënten tellen verschillende factoren mee bij het maken van een beslissing over preventieve behandeling. De beslissing van een patiënt over preventieve medicatie is afhankelijk van eerdere ervaringen en vooruitzichten, gegroepeerd in vijf categorieën: het actief of passief zijn in het nemen van het initiatief om preventie te beginnen, het beoordelen van de voor- en nadelen van preventie, de tevredenheid met de huidige aanvalsbehandeling van migraine, de relatie met de arts en het gevoel te worden gehoord, en voorafgaande stappen om migraine te voorkomen.

Naast de functionele gevolgen van migraine is de beslissing om profylaxe te beginnen op basis van een complex van overwegingen vanuit de patiënt (bijv. ervaren last van migraine, verwachte voordelen en nadelen, interactie met familieleden, collega's en arts).

Naast de functionele impact van migraine wordt de beslissing om met preventie te beginnen genomen op basis van een complex aan overwegingen vanuit de patiënt (bijv. ervaren last van migraine, verwachte voor- en nadelen en interactie met familieleden, collega's en huisarts).

Daarom moet bij het adviseren van migrainepatiënten over preventie rekening worden gehouden met hun mening. Patiënten moeten openstaan voor advies en informatie en preventie moet worden aangeboden op het juiste moment in het beloop van migraine.

In **hoofdstuk 6** wordt een vragenlijststudie over aanvaarding of verwerping van preventieve behandeling van migraine onder een dwarsdoorsnede van patiënten in de huisartspraktijk gepresenteerd. De meeste patiënten met twee of meer migraineaanvallen per maand (indicatie voor profylaxe) gebruiken geen preventieve medicatie. We hebben onderzocht hoeveel patiënten preventieve medicatie gebruiken of deze willen gaan gebruiken, en welke aspecten van migraine bijdragen aan de keuze voor preventieve behandeling.

In drie huisartspraktijken werden patiënten geselecteerd, met de diagnose migraine of die recepten voor migrainemedicatie hadden gekregen. Er werd een vragenlijst gestuurd naar 283 patiënten en ingevuld door 166 patiënten (58,7%), van wie er 15 werden uitgesloten. In totaal 129 vrouwen en 22 mannen antwoordden (gemiddelde leeftijd 41 jaar). De meeste patiënten hadden twee of meer aanvallen per maand (66,2%). Vijfenvijftig procent van de patiënten met twee of meer aanvallen per maand wilde preventieve behandeling, slechts 8% gebruikte daadwerkelijk deze behandeling. De

migrainefrequentie draagt het meest bij aan de acceptatie van preventieve therapie. In mindere mate speelt de gemeten impact van migraine een rol in de acceptatie van preventieve therapie (gemeten met de HIT-6-score, een gevalideerde impactscore). Patiënten die de huisarts in het voorgaande jaar hadden bezocht, rapporteerden vaker belangstelling voor preventieve behandeling.

Concluderend: interesse in preventieve therapie kan worden verklaard door een toegenomen bezorgdheid over migraine symptomen en de bevindingen suggereren dat artsen een meer actieve rol in het optimaliseren van migraine therapie kunnen spelen.

Deel 2 Aanvalsbehandeling van migraine

In **hoofdstuk 7** presenteren we een 'patient preferentie' studie. In deze gerandomiseerde, cross-over, geblindeerde rizatriptan-ibuprofen multi-migraineaanval studie gebruikten we een nieuwe patiëntgerichte eindmaat, de 'voorkeur van de patiënt'. Na eerst drie aanvallen met of een triptaan of NSAID te hebben behandeld werden de patiënten gevraagd nog eens drie aanvallen met het andere medicament te behandelen. De dubbel-dummy techniek zorgde ervoor dat noch de patiënt noch onderzoeker de verum kon onderscheiden van de placebo en elke patiënt nog steeds (gedeeltelijk) actieve behandeling kreeg.

29 triptaan-naïeve patiënten uitten een kwantitatieve voorkeur (0-5) na de behandeling van drie aanvallen met rizatriptan 10 mg en drie aanvallen met ibuprofen 400 mg. Tien (35%) van de patiënten hadden een sterke voorkeur voor rizatriptan en zes (21%) voor ibuprofen, hetgeen geen significant verschil was. Dertien (45%) hadden geen of slechts een matige voorkeur. De gemiddelde algemene voorkeur (op een 10-puntsschaal in cm) was 0,62 cm in het voordeel van rizatriptan. Patiënten met hoge MIDAS-score (grotere impact van migraine) hadden een sterkere voorkeur voor rizatriptan.

De meeste patiënten hadden een duidelijke voorkeur voor een van beide behandelingen. De voorkeur correleerde slechts matig met de meestal gebruikte "2-uur pijnvrij score".

Multi-aanval, cross-over, 'patient-preferentie' studies zijn zeer goed in staat om klinisch relevante verschillen tussen bestaande behandelingen te detecteren.

Het design van de studie in **hoofdstuk 8** was vergelijkbaar met de studie in hoofdstuk 7. We voerden een gerandomiseerde, geblindeerde, cross-over studie met dubbel-dummy medicatie uit tussen een triptaan en een pijnstiller. Primaire uitkomstmaat was de richting en de sterkte van voorkeur van de patiënt (10 puntenschaal).

31 triptaan-naïeve deelnemers werden gerandomiseerd in een groep die drie aanvallen behandelde met 2,5 mg naratriptan en een groep die drie aanvallen behandelde met paracetamol 1000 mg, met daarna een cross-over. 28 deelnemers waren in staat om een voorkeur uit te spreken. De voorkeur score was 0.17 in het voordeel van naratriptan. Negen (32%) deelnemers hadden een sterke voorkeur naratriptan en ook

negen (32%) voor paracetamol. Wanneer we kijken naar alle voorkeuren toonden 16 (57%) deelnemers de voorkeur voor naratriptan en 11 (42,1%) de voorkeur voor paracetamol. De 2-uur pijnvrij aanval ratio's waren 15/76 (20%; naratriptan) en 9/74 (12%; paracetamol) voor alle aanvallen ($p = 0.25$). Bij de behandeling van de eerste aanval resulteerde gebruik van naratriptan in een hogere mate van pijnvrij na 2 uur. Correlatie van 2-uur pijnvrij respons met 'patient-preference' was slecht ($r = 0,27$).

De voorkeur van patiënten als groep voor naratriptan of paracetamol bij de behandeling van de acute migraineaanval is even groot, maar de individuele patiënt heeft een sterke voorkeur voor het ene of het andere. Deze voorkeur wordt niet bepaald door de ernst van de migraineaanval of de impact van migraine. Ook hier is de multi-aanval, cross-over, 'patient-preferentie' trial beter in staat om klinisch relevante verschillen tussen bestaande behandelingen te detecteren.

Deel 3 Medicatieovergebruikshoofdpijn

In **hoofdstuk 9** is een grote observationele analyse uitgevoerd met gebruik van de GIPdatabank van het College voor Zorgverzekeringen, met gegevens uit het jaar 2005. De databank bevat voorschriften van 6,7 miljoen mensen (46% van de totale Nederlandse bevolking). Wij hebben de prevalentie, demografie, risicofactoren, en de kosten van triptaan overgebruik, gedefinieerd als meer dan 30 ('IHS'-criteria) of 54 ('strikte'-criteria) "defined daily doses" (DDD) per 3 maanden.

Triptanen werden gebruikt door 85.172 (1,3%) mensen, 8.844 (10,4%) waren 'IHS'-overgebruikers en 2787 (3,3%) waren 'strikte'-overgebruikers.

De triptaan-specifieke odds ratio's gecorrigeerd voor duur van beschikbaarheid, voor de mate van 'IHS'-overgebruik, vergeleken met sumatriptan, waren: 0.26 (95% BI 0,19-0,36) voor frovatriptan, 0.34 (95% BI 0,32-0,37) voor rizatriptan, 0.76 (95% BI 0,68-0,85) voor naratriptan, 0,86 (95% CI 0,72-1,02) voor eletriptan, 0.97 (95% BI 0,88-1,06) voor zolmitriptan en 1.49 (95% BI 1,31-1,72) voor almotriptan (een OR <1 betekent een lagere kans op overgebruik en een OR > 1 geeft een hogere waarschijnlijkheid van overgebruik). Kosten voor overmatig gebruik waren 29,7 miljoen euro per jaar voor Nederland. De 'IHS'-criteria overgebruikers gebruikten 46% van de totale uitgaven voor triptanen en voor 'strikte' overgebruikers was dit 23% van de totale uitgaven. Gebruikers van frovatriptan, rizatriptan en naratriptan hadden een lager overgebruik.

We concluderen dat overgebruik van triptanen, wat resulteert in chronische hoofdpijn, vaak voorkomt en onnodig hoge kosten veroorzaakt.

In de algemene discussie in **hoofdstuk 10** worden de bevindingen en conclusies uit de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift besproken.

De rode draad door alle onderdelen van dit proefschrift is wat patiënten willen bij migraine en welke interventies hun voorkeur hebben: 'patient preference in migraine'.