

Patienter med KOL har lav adhærens til inhalationsmedicin

Sandra Tøttenborg¹, Marie Topp², Truls Ingebrigtsen² & Peter Lange¹

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en kronisk sygdom, der ofte skyldes en kombination af lungeemfysem og kronisk obstruktiv bronkitis [1]. KOL, hvis primære årsag er rygning, giver almindeligvis dyspnø, daglige hosteanfald og øget slimdannelse [1]. KOL kan ikke helbredes, men optimal behandling og fornuftig livsstil kan reducere symptomerne, bremse progressionen, mindske antallet af eksacerbationer og hospitaliseringer og forbedre overlevelsen og livskvaliteten [2].

I dag er ca. 120.000 danskere i medicinsk behandling for KOL [3]. Medicinadhærens beskriver, om en patient tager den ordinerede medicin som aftalt med lægen [4]. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) vurderer, at mindre end 50% af patienter med kroniske sygdomme tager deres medicin, som de bør, og at andelen er endnu lavere for patienter i længerevarende behandling med inhalationsmedicin [4]. WHO vurderer også, at øget medicinadhærens kan have en større indvirkning på folkesundheden end enhver forbedring i den specifikke medicinske behandling [4].

I denne artikel beskrives medicinadhærens blandt patienter med KOL, og der skitseres faktorer, der er fundet at have betydning for graden af adhærens. Artiklen omhandler ikke patienternes tekniske færdigheder i forbindelse med selve inhalationen af medicinen, da dette emne behandles selvstændigt flere steder [5-7]. Afslutningsvist diskuteres strategier til forbedring af adhærens.

PRÆVALENS AF MEDICINADHÆRENS

Adhærens måles og defineres på mange måder, og der findes ingen guldstandard herfor. I dette nummer af Ugeskrift for Læger gennemgår vi i [8] specifikke metoder, hvormed graden af adhærens kan bedømmes. I det følgende gennemgås originalstudier, hvor man har målt prævalensen af adhærens blandt patienter med KOL (Tabel 1). Hvor intet andet er anført, er god adhærens defineret som, at patienten tager $\geq 80\%$ af de ordinerede doser medicin.

Yu et al sammenlignede adhærens blandt 11.747 patienter, der havde KOL og kun brugte én inhalator, og 11.747 patienter, der brugte flere inhalatorer, og fandt, at hhv. 39% og 32% var adhærente [11].

Toy et al fandt ligeledes lav adhærens i et studie med 55.076 patienter med KOL. Her var 43%, 37%, 30% og 23% adhærente til hhv. én, to, tre og fire daglige doser [12]. I en undersøgelse af 376 amerikanske krigsveteraner med spirometrisk bekræftet KOL, fandt *Cecere et al*, at hhv. 54% og 40% var adhærente til inhalerede langtidsvirkende β_2 -agonister (LABA) og inhalerbare kortikosteroider [9]. I et randomiseret klinisk studie brugte *Vestbo et al* elektronisk monitorering til at bestemme graden af adhærens blandt 6.112 patienter med moderat til svær KOL. De fandt, at 80% af de deltagere, der afleverede inhalatoren tilbage, var adhærente over tre år [15]. I medicin-afprøvningsforsøg må der dog forventes højere adhærens end blandt sammenlignelige patienter i populationsbaserede studier, da der er mere fokus på den medicinske behandling. I et ungarsk tvær-snitstudie med 170 ambulante patienter med moderat til meget svær KOL, rapporterede 58% at tage medicinen som ordineret (Morisky Medication Adherence Scale = 3-4) [16]. Blandt 179 franskmænd med moderat til meget svær KOL, svarede 45%, at de havde glemt deres inhalationsmedicin mindst én gang i løbet af de seneste tre måneder, mens 30% havde afbrudt behandlingen med vilje pga. manglende selvoplevet behandlingsgevinst [17]. I et australsk studie med 276 patienter, som havde KOL (sværhedsgrad ikke nærmere beskrevet) og deltog i et rehabiliteringsprogram, var kun 37% adhærente (Medication Adherence Report Scale = 25) til behandlingen [19].

STATUSARTIKEL

1) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
2) Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V05130288



TABEL 1

Oversigt over og resultater fra adhærensstudier blandt patienter med KOL.

Reference	Land	Patienter, n	Studieperiode, mdr.	Metode ^a	God adhærensdefinition	God adhærens/persistens ^b , %
<i>Cecere et al</i> [9]	USA	376	6	Register – MPR	≥ 80%	LABA/LAMA: 54 ICS: 40
<i>Simoni-Wastila et al</i> [10]	USA	33.816	6	Register – PDC	≥ 80%	39
<i>Yu et al</i> [11]	USA	23.949	12	Register – PDC	≥ 80%	32-39
<i>Toy et al</i> [12]	USA	55.076	12	Register – PDC	≥ 80%	23-43
<i>Penning-van Beest et al</i> [13]	Holland	548	12, 24 og 36	Registerpersistens	»Huller« af < 60 dages varighed	36, 32 og 17
<i>Jung et al</i> [14]	USA	5.913	12	Afbrydelse	»Huller« af < 30 dages varighed	LABA: 79 MTX: 56 AC: 69 ICS: 63
<i>Vestbo et al</i> [15]	England	6.112	36	Elektronisk monitorering	≥ 80%	80
<i>Agh et al</i> [16]	Ungarn	170	–	Selvrapport – MMAS	3-4%	58
<i>Laforest et al</i> [17]	Frankrig	179	3	Selvrapport	–	25
<i>George et al</i> [18]	Australien	276	–	Selvrapport – MARS	25%	37

AC = antikolinergika; ICS = inhalerede kortikosteroider; KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom; LABA = langtidsvirkende β_2 -agonister;

LAMA = langtidsvirkende antikolinergika; MAQ = Morisky Adherence Questionnaire; MARS = Medication Adherence Report Scale;

MMAS = Morisky Medication Adherence Scale; MPR = *medical possession ratio*; MTX = methylxanthiner; PDC = *proportion of days covered*.

a) Gennemgang af de forskellige metoder samt fordele og ulemper er beskrevet i [8].

b) Medicinrupperne gennemgås i Tabel 2.

TABEL 2

Forkortelser og forklaringer [1].

Forkortelse	Fuldt navn	Type	Beskrivelse
LABA	Langtidsvirkende β_2 -agonister	Bronkodilatatorer	Kan forbedre lungefunktionen i op til 24 timer. Foruden at lette vejtrækningen kan medikamenterne til en vis grad formindske risikoen for pludselige forværringer af KOL.
LAMA	Inhalerede langtidsvirkende antikolinergika	Bronkodilatatorer	Adskiller sig ikke væsentligt fra virkningen af β_2 -agonister. Har gavnlige effekt på livskvaliteten og nedsætter frekvensen af eksacerbationer.
ICS	Inhalerede kortikosteroider	Antiinflammatorisk behandling	Ved KOL anvendes inhalationssteroiderne primært til at forebygge eksacerbationer. ICS anbefales stort set altid sammen med en langtidsvirkende inhaleret bronkodilatator.
MTX	Methylxanthiner	Bronkodilatatorer	Disse stoffer er ikke førstevalgspræparater til behandling af KOL. Øger lungefunktion og reducerer symptomer, men effekten er ringere end for inhalerede bronkodilatatorer.

KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom.

ikke havde »huller« (defineret som perioder på ≥ 60 dage fra forrige recepts udløb til genindløsning af ny recept) [13]. *Jung et al* så på adhærens til monoterapi i sidste leveår blandt 3.436 patienter med KOL, og fandt, at 79%, 56%, 69% og 63% afbrød (defineret som »hul« på ≥ 30 dage) behandlingen med hhv. LABA, methylxanthiner, LAMA og inhalerede kortikosteroider [14].

PRÆDIKTORER FOR GRADEN AF ADHÆRENS

Relativt få faktorer er videnskabeligt påvist at prædiktere graden af adhærens hos patienter med KOL (Tabel 3). Overordnet kan den nuværende evidens inddeles i patient-, sygdoms- og behandlingsrelaterede samt socialt relaterede faktorer.

Patientrelaterede faktorer

Adhærente patienter er fundet at have en større viden om sygdommen og behandlingsstrategien sammenlignet med nonadhærente patienter. De er også mere tilfredse med behandlingen og deres læge [19]. F.eks. fandt *Cecere et al*, at patienter, der opfattede lægen som »ekspert«, var hhv. 20% og 8% mere tilbøjelige til at adhærere til LABA og inhalerede kortikosteroider, end patienter, der ikke delte denne opfattelse af lægen [9]. Samme studie viste, at patienter med tillid til selvforvaltning af sygdommen i »det meste af tiden« til »hele tiden«, var tre til seks gange mere tilbøjelige til at adhærere til LABA end dem, der »aldrig«

I to studier undersøgte man patienternes evne til at fastholde behandlingen ved at se på frekvensen af receptindløsning. I studiet af *Penning-van Beest et al* fulgte man adherens i ét, to og tre år efter påbegyndt behandling med LABA og langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA), og fandt, at hhv. 36%, 23% og 17%

havde tillid [9]. Højere score i selvrapporeret livskvalitet (målt ved EuroQol 5-dimension Questionnaire) er ligeledes fundet at være associeret med god adhærens [16]. *Turner et al* fandt, at adhærente patienter udeblev fra signifikant færre lægeaftaler og havde højere selvurderet virkning af behandlingen, herunder hurtig symptomlindring, end nonadhærente patienter med KOL havde [20].

Sygdomsrelaterede faktorer

Depression er en velkendt prædiktor for nonadhærens [22]. Denne relation gør sig også gældende blandt patienter med KOL [17]. Nedsat lungfunktion er i flere studier påvist at være associeret med god adhærens [9, 17, 20]. F.eks. fandt *Cecere et al* 14% lavere odds for god adhærens for hver 10% stigning i forceret eksspiratorisk volumen i første sekund (FEV1)% [9]. I andre studier har man dog ikke fundet denne sammenhæng [15, 16]. Skønt komorbiditet er tæt associeret med polyfarmaci, en kendt risikofaktor for nonadhærens, er en sikker sammenhæng mellem antal komorbiditeter og adhærens ikke påvist blandt patienter med KOL [9, 14, 17].

Behandlingsrelaterede faktorer

Selvopfattet behandlingskompleksitet er fundet at være associeret med dårlig adhærens [17], mens det overordnede antal af daglige inhalationsmedikamenter ikke viser nogen relation [16, 17]. *Yu et al* fandt, at patienter med multiple inhalatorer var 40% mere tilbøjelige til at afbryde deres behandling, end patienter med én inhalator var [11]. Samme år fandt *Agh et al*, at også antallet af daglige doser var relateret til nonadhærens [16]. F.eks. var patienter, der fik 5-8 daglige doser, 90% mindre tilbøjelige til at adhærere til deres behandlingsregime end patienter, der fik en til fire daglige doser [16]. Manglende erfaring med KOL-medicin er fundet at være associeret med lav adhærens [21]. Endvidere viste et nyere studie, at adhærens til LABA var højere end til inhalerbare kortikosteroider [9, 23]. *Slatore et al* vurderede, at det kunne skyldes, at LABA giver hurtig symptomlindring [23].

Sociale faktorer

Indkomst og egenomkostninger til KOL-medicin er urelateret til adhærens [9, 16]. Det stemmer dog ikke overens med studier med andre patientgrupper, hvor man har påvist, at omkostningerne er en af de største barrierer [24, 25]. Studier af relationen mellem økonomi og adhærens er imidlertid stærkt påvirkede af det pågældende lands tilskudsordning og kan derfor være svære at sammenligne. I to studier var høj uddannelse forbundet med god adhærens [9, 20]. Der er overvejende evidens for, at køn ikke spiller en rolle



TABEL 3

Faktorer relateret til adhærens niveau.

God adhærens

Viden om sygdom [19]
 Viden om behandlingsstrategi [19]
 Tilfredshed med læge [19]
 Få bekymringer ved behandlingen [19]
 Læge opfattes som ekspert [9, 16]
 Tillid til selvforvaltning [9, 16]
 Høj selvrapporeret livskvalitet [9, 16]
 God til at overholde aftaler med læge [20]
 Selvurderet god virkning af behandlingen [20]
 LABA (vs. inhalerede kortikosteroider) [21]
 Høj uddannelse [9, 20]
 Højere alder [9, 16, 20]
 Rygestop [9, 16, 17, 20]
 Nedsat lungfunktion [9, 20]

Nonadhærens

Depression [17]
 Højere dyspnøscore [15]
 Selvopfattet behandlingskompleksitet [17]
 Multiple inhalatorer [11]
 Højt antal daglige doser [16]
 Manglende erfaring med KOL-medicin [22]
 Afroamerikaner (vs. hvid) [9, 14, 20]
 Ugift [20]
 Højt alkoholforbrug [20]

Ingen association

Komorbiditet [9, 14]
 Indkomst [9, 16]
 Egenomkostninger til medicin [16]
 Antal medikamenter [17]
 Køn [9, 14, 16, 20]
 Ugift [9]
 Højt alkoholforbrug [9]
 Nedsat lungfunktion [15, 16]

KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom; LABA = langtidsvirkende β_2 -agonister.

for adhærens blandt patienter med KOL [9, 14, 16, 20, 21]. I tre amerikanske studier fandt man, at afroamerikanere havde lavere medicinadhærens end hvide [9, 14, 20]. *Jung et al* vurderede, at forskelle i etnicitet dækker over faktorer som socioøkonomisk status, forsikringsstatus og uddannelsesniveau [14].

I et studie var højt alkoholforbrug og det at være ugift relateret til nonadhærens [20], mens man i et andet hverken fandt effekt af alkoholindtag eller ægteskabelig status [9]. Generelt var højere alder [9, 16, 20] og rygestop [9, 16, 17, 20] associeret med bedre medicinadhærens. F.eks. fandt *Cecere et al*, at rygere var 68% mindre tilbøjelige til at adhærere til LABA, sammenlignet med aldrig- og eksrygere [9]. *George et*



FAKTABOKS

Lav adhærens til den medicinske behandling er udbredt blandt patienter med KOL og bør have sin mening ved manglende effekt af medicinen.

Patienter, der ryger, har en depression og udebliver fra aftalte lægebesøg, bør ydes særlig opmærksomhed, da prævalensen af nonadhærens er høj i disse grupper. Medicinadhærens kan blandt andet forbedres ved at forenkle behandlingsregimer og reducere antallet af daglige doser.

al vurderede, at alder og rygestop er markører for forståelse af sygdommens kroniske karakter, og at patienter, som har KOL og fortsat ryger, har ringere forståelse for sygdommens årsager end patienter, der ikke ryger, hvorfor de også må formodes at have dårligere medicinadhærens [19].

ADHÆRENSFREMMENDE STRATEGIER

Litteraturen om strategier, der kan fremme adhærens til inhalationsmedicin hos patienter med KOL, er begrænset. Der kan dog trækkes væsentlige pointer fra den bredere adhærenslitteratur.

Da antallet af daglige doser er omvendt relateret til adhærens, kan lægen med fordel stræbe efter at tilrettelægge behandlingsregimet mere hensigtsmæssigt. Tiotropium, et lægemiddel, der skal inhaleres en gang dagligt, er påvist at øge graden af adhærens sammenlignet med andre inhalerbare lægemidler, der doseres flere gange dagligt [26]. Skønt det for patienter med moderat til svær KOL, som oftest behandles med kombinationsterapi, vil være svært at reducere antallet af medikamenter [16], kan det være en god strategi at ordinere lægemidler i en fast kombination og/eller en lav doseringsfrekvens for at øge medicinadhærens [16]. *Bourbeau & Bartlett* argumenterer desuden for, at medicinregimer koordineres, således at doserne kun skal tages på et eller to tidspunkter i løbet af dagen [27]. Lægen bør hjælpe med at identificere regelmæssige aktiviteter i patientens liv, såsom tandbørstning morgen og aften eller morgen- og aftensmad, hvilket kan anspore patienterne til at huske deres medicin [27].

Kommunikation er også et væsentligt værktøj til øget adhærens, og sundhedsprofessionelle bør hjælpe patienterne med at forstå sygdommens kroniske karakter, så patienterne ikke springer medicinen over på dage med få symptomer. F.eks. fandt *Worth & Dhein* i et randomiseret kontrolleret studie med et struktureret 4 × 2 timers uddannelsesprogram for patienter med mild til moderat KOL en forbedring af egenomsorg og korrekt tilpasning af medicin under eksacerbationer i undervisningsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen [28]. Læger og sygeplejersker er dog ikke eneansvarlige for at forbedre kommunikationen. Vurdering af adhærens og strategier

til at optimere denne bør foruden at inddrages i rutinekontrollerne ved ambulante besøg inkluderes i rehabiliteringsprogrammer, hvor andre medlemmer af behandlingsteamet indgår for at sikre gentagelser og styrkelse af hovedbudskaberne [27]. De mange studier, hvor man har undersøgt prædiktorer for adhærens, kan også vejlede lægen i at identificere grupper, som er i højere risiko for nonadhærens. Læger bør være særligt opmærksomme på patienter, der ryger, har en depression og udebliver fra aftalte lægebesøg, da prævalensen af suboptimal adhærens er høj i disse grupper [9, 16, 17, 20]. Lægen bør dog gøre det til vane at spørge om medicinforbruget ved hver konsultation, da fravær af de ovennævnte faktorer på ingen måde er en garanti for god adhærens, eftersom nonadhærens til medicin er udbredt og går på tværs af patientgrupper, kulturer og sociale lag.

KONKLUSION

I udenlandske studier er der påvist lav adhærens til inhalationsmedicin blandt patienter med KOL. Problemstillingen er endnu ikke kortlagt blandt danske patienter. Adhærens påvirkes af en række patient-, sygdoms- og behandlingsrelaterede samt socialt relaterede faktorer. Læger og sundhedsprofessionelle kan forbedre patienternes adhærens ved at reducere antallet af daglige doser, tilpasse behandlingsregimet til den enkelte patients vaner og ved at være særligt opmærksomme på grupper med forhøjet risiko for nonadhærens. Givet at forbedret adhærens vurderes at have et stort potentiale for at forbedre behandlingseffekten, vil det være et oplagt fokusområde for arbejdet med patienter med KOL.

KORRESPONDANCE: Peter Lange, Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Øster Farimagsgade 5, 1014 København K. E-mail: peter.lange@sund.ku.dk

ANTAGET: 8. oktober 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTE.TD.K: 3. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriften.dk

LITTERATUR

- Lange P, Moll L, Dahl H. KOL- sygdom, behandling og organisation. København: Munksgaard, 2011.
- Sin DD, McAlister FA, Man SF et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301-12.
- Lange P, Marott JL, Dahl M et al. Substantial need for early diagnosis, rehabilitation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dan Med J* 2012; 59(4):A4396.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies – evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
- Hesselink AE, Penninx BW, Wijnhoven HA et al. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scand J Prim Health Care* 2001;19:255-60.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008;102: 593-604.
- Melani AS. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *Acta Biomed* 2007;78:233-45.
- Tøttenborg SS, Topp M, Ingebrigtsen TS et al. Læger bør øge fokus på medicinadhærens blandt kronisk syge. *Ugeskr Læger* 2014;176:V05130287.
- Cecere LM, Slatore CG, Uman JE et al. Adherence to long-acting inhaled therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD* 2012;9:251-8.

10. Simoni-Wastila L, Wei YJ, Qian J et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a Medicare population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:201-10.
11. Yu AP, Guerin A, Ponce de Leon D et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ* 2011;14:486-96.
12. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011;105:435-41.
13. Penning-van Beest F, van Herk-Sukel M, Gale R et al. Three-year dispensing patterns with long-acting inhaled drugs in COPD: a database analysis. *Respir Med* 2011;105:259-65.
14. Jung E, Pickard AS, Salmon JW et al. Medication adherence and persistence in the last year of life in COPD patients. *Respir Med* 2009;103:525-34.
15. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64:939-43.
16. Agh T, Inotai A, Meszaros A. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011;82:328-34.
17. Laforest L, Denis F, Van Ganse E et al. Correlates of adherence to respiratory drugs in COPD patients. *Prim Care Respir J* 2010;19:148-54.
18. George J, Kong DC, Stewart K. Adherence to disease management programs in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:253-62.
19. George J, Kong DC, Thoman R et al. Factors associated with medication non-adherence in patients with COPD. *Chest* 2005;128:3198-204.
20. Turner J, Wright E, Mendella L et al. Predictors of patient adherence to long-term home nebulizer therapy for COPD. The IPPB Study Group. *Intermittent Positive Pressure Breathing*. *Chest* 1995;108:394-400.
21. Corden ZM, Bosley CM, Rees PJ et al. Home nebulized therapy for patients with COPD: patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest* 1997;112:1278-82.
22. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
23. Slatore CG, Cecere LM, Reinke LF et al. Patient-clinician communication: associations with important health outcomes among veterans with COPD. *Chest* 2010;138:628-34.
24. Soumerai SB, Ross-Degnan D, Avorn J et al. Effects of Medicaid drug-payment limits on admission to hospitals and nursing homes. *N Engl J Med* 1991;325:1072-7.
25. Hughes CM. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs Aging* 2004;21:793-811.
26. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA et al. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med* 2007;101:1398-405.
27. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008;63:831-8.
28. Worth H, Dhein Y. Does patient education modify behaviour in the management of COPD? *Patient Educ Couns* 2004;52:267-70.

Sumatriptan plus naproxen i behandlingen af akutte migræneanfald – en gennemgang af et Cochranereview

Henrik W. Schytz & Lars Bendtsen

Migræne er en yderst hyppig sygdom, som kan medføre betydelig nedsat livskvalitet [1]. Dansk Hovedpine Selskab udgav i 2010 et nationalt referenceprogram for diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter [1], heriblandt migræne. Referenceprogrammet anbefaler som førstevalg i den medicinske behandling af akutte migræneanfald simple analgetika (paracetamol, nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og acetylsalicylsyre). Såfremt der er utilstrækkelig effekt af simple analgetika anbefales som andetvalg triptaner, der er en gruppe af syv specifikke 5-hydroxytryptamin_{1B/1D}-receptoragonister. De syv triptaner kan generelt betragtes som ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger (Tabel 1).

Den præcise årsag til triptanernes effekt ved migræne er endnu ukendt, men i eksperimentelle studier har man påvist, at sumatriptan blandt andet kan medføre ekstrakranial vasokonstriktion [2] (Figur 1) og blokere for neurogen inflammation omkring dura maters kar [3]. På trods af at mange patienter med migræne har gavn af triptaner, er kun ca. en tredjedel smertefri efter to timer [4]. Mekanismerne bag naproxen og andre NSAID's effekt ved migræneanfald er endnu ikke kendt, men i eksperimentelle studier har man fundet at, naproxen kan hæmme sensibiliseringen af perifere [5] og centrale nociceptorer [6] i

nervus trigeminus, hvilket kan skyldes COX-hæmning. Ved behandling af migræneanfald med naproxen er kun 17% smertefri efter to timer, hvilket svarer til *number needed to treat* (NNT) på 11,0 [7], og kun 12% er smertefri efter 24 timer (NNT: 19,0) [7], hvilket indikerer, at naproxen ikke er særligt effektiv i monoterapi ved migræneanfald. Andre NSAID såsom ibuprofen har muligvis en større effekt til behandling af migræneanfald [8], men muligvis en dårligere bivirkningsprofil end naproxen ved alvorlige vaskulære hændelser [9]. Det sidste er dog kun ved dagligt indtag af 2.400 mg ibuprofen, men ved behandling af migræne anbefales der ikke et så stort og dagligt indtag, hvorfor det ikke har nogen sikker klinisk relevans for migrænebehandling.

KOMBINATIONSBEHANDLING VED MIGRÆNEANFALD

Spørgsmålet er, om der kan opnås en større effekt ved at kombinere et triptan med et simpelt analgetika, da disse medikamenter har forskellige virkningsmekanismer. Kombinationen sumatriptan/naproxen, der er baggrunden for metaanalysen af Law *et al* [10], har siden 2008 været markedsført i USA som et receptpligtigt lægemiddel, Treximet (GlaxoSmith-Kline), der indeholder sumatriptan (85 mg) og naproxen (500 mg). I Danmark er Treximet ikke mar-

EVIDENSBASERET MEDICIN

Dansk Hovedpinecenter,
Glostrup Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V03140155