

Het effect van midazolam neusspray en diazepam rectiole op de kwaliteit van leven van epilepsiepatiënten

C.R. Noll ^{a*}, S.L. Verweij ^b en R.T.M. van der Hoeven ^b

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen; thans ziekenhuisapotheker, Rode Kruis Ziekenhuis te Beverwijk.

^b Ziekenhuisapotheker, Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen.

* Correspondentie: cnoll@rkz.nl.

KERNPUNTEN

- Intranasaal midazolam is een alternatief voor rectaal diazepam bij het couperen van een epileptische aanval.
- We vonden bij midazolam neusspray een hogere kwaliteit van leven dan bij diazepam rectiole, maar het verschil is niet significant.
- De toedieningswijze van midazolam neusspray wordt significant beter gewaardeerd, terwijl het optreden van bijwerkingen vergelijkbaar is.
- Verbetering van de formulering van midazolam neusspray kan de kwaliteit van leven van epilepsiepatiënten verder verhogen.

Inleiding

Om snel en adequaat aanhoudende epileptische aanvallen en aanvalsclusters te couperen, blijkt intranasaal toegediend midazolam minstens zo effectief als het middel van eerste keuze, rectaal diazepam [1-4]. De effectiviteit van de door de Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen (SAHZ) ontwikkelde, geconcentreerde neusspray met midazolam (27,8 mg/ml) is recent vergeleken met diazepam rectioles bij opgenomen epilepsiepatiënten [5].

Sinds de introductie in 2002 zijn echter weinig gegevens vastgelegd over de ervaringen van patiënten en voorschrijvers. Het primaire doel van deze studie was het vaststellen van de invloed van midazolam neusspray en diazepam rectiole op de kwaliteit van leven van epilepsiepatiënten. Secundair onderzochten wij de plaats van midazolam neusspray in het coupeerbeleid bij specialisten, de informatievoorziening rondom het product en de gebruikerspopulatie.

Methoden

Het onderzoeksprotocol is goedgekeurd door de METC Noord-Holland en door de METC van de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN).

Onderzoekspopulatie en patiëntselectie

De onderzoekspopulatie bestond uit epilepsiepatiënten die voor het couperen van een epileptische aanval gebruikmaken van

ABSTRACT

Effect of midazolam nasal spray and rectal diazepam on quality of life of epilepsy patients

OBJECTIVE

To determine the effect of midazolam nasal spray and rectal diazepam on the quality of life of epilepsy patients.

DESIGN

Retrospective explorative cohort study in epilepsy patients who were prescribed concentrated midazolam nasal spray (27.8 mg/ml; 2.5 mg per spray) or rectal diazepam for the treatment of acute seizures.

METHODS

Quality of life (QoL) was studied with a validated questionnaire, which was partially based on the QOLIE-31 (quality of life in epilepsy), and contained questions concerning administration form, adverse effects after use of rescue medication and daily life. QoL was determined by calculating the sum scores of these items.

RESULTS

Midazolam nasal spray obtained higher scores for QoL than rectal diazepam (48 vs 43%), but this difference was not significant. Midazolam nasal spray and rectal diazepam obtained similar scores for adverse effects. Both drugs cause drowsiness and uncontrollable sleep. Users of midazolam nasal spray suffered from acute local adverse effects, such as tears (54%), irritating feeling in the nose (68%) and rhinorrhoea (57%). These adverse effects were no reason to quit the use of midazolam nasal spray. The administration form of midazolam obtained significantly higher scores than the administration form of diazepam. The main objection to diazepam is the rectal administration.

CONCLUSION

Midazolam nasal spray is a useful addition to the therapeutic arsenal in the treatment of acute seizures. By optimizing the formulation of the spray, QoL of epilepsy patients can be further improved.

Noll CR, Verweij SL, van der Hoeven RTM. Het effect van midazolam neusspray en diazepam rectiole op de kwaliteit van leven van epilepsiepatiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1115.

midazolam neusspray (SAHZ-formulering) of diazepam rectiole. Exclusiecriteria waren psychogene pseudo-epileptische aanvallen (PPEA's) of symptomatische epilepsie als gevolg van tumor cerebri, comorbiditeit die de kwaliteit van leven beïnvloedt, neussprayfor-

mulering die afwijkt van de SAHZ-formulering en het ontbreken van *informed consent*.

Patiënten zijn van 1 juni t/m 10 juli 2010 geselecteerd en benaderd via SEIN of via de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN). Patiënten-toewijzing vond plaats aan een midazolamgroep, een diazepamgroep of een 'historische gebruikersgroep'. In deze laatste groep (een van beide coupeermiddelen was langer dan een half jaar geleden gebruikt) is nagegaan of het slechts op zak hebben daarvan bijdraagt aan de kwaliteit van leven.

Vragenlijsten

Voor dit retrospectieve, exploratieve cohortonderzoek is, op basis van de QOLIE-31 (*quality of life in epilepsy*) [6], een vragenlijst ontwikkeld die specifiek is gericht op de kwaliteit van leven na gebruik van coupeermedicatie. Validatie vond plaats door de correlatie tussen mondelinge en schriftelijke afname te bepalen. De kwaliteit van leven kon worden berekend uit de somscores van vragen over toedieningswijze en bijwerkingen van het coupeermiddel en over het dagelijks leven. Maximaal haalbare somscores per onderwerp zijn weergegeven in tabel 1.

Met een algemene sectie in de vragenlijst en een tweede vragenlijst voor voorschrijvers zijn de secundaire eindpunten onderzocht. Medische basisgegevens zijn, na het verkrijgen van *informed consent*, opgevraagd bij de behandelend specialist.

Gegevensanalyse

Met variantieanalyse (ANOVA) en de onafhankelijke t-toets zijn de gemiddelde somscores van de drie patiëntengroepen respectievelijk de twee actuele gebruikersgroepen geanalyseerd. De algemene kenmerken zijn univariaat geanalyseerd met de Kruskal-Wallis-test en de Mann-Whitney-U-test. Met een multivariate lineaire regressieanalyse zijn mogelijk versturende factoren nagegaan. Eventuele selectiebias bij midazolamgebruikers door eerder diazepamgebruik is onderzocht met een gestratificeerde analyse.

Resultaten

In totaal zijn 165 patiënten geselecteerd, van wie 86 zijn geïncludeerd. Exclusies betroffen 44 personen die geen *informed consent* gaven, 24 personen zonder actueel voorschrift, 8 personen die beide coupeermiddelen gebruikten, 1 niet-SAHZ-formulering, 1 persoon met comorbiditeit en 1 PPEA. Het aandeel door proxy's ingevulde vragenlijsten is groot, maar voor de drie groepen vergelijkbaar. Met uitzondering van de aanvalsfrequentie van de historische gebruikersgroep waren er tussen de groepen geen significante verschillen in algemene kenmerken. De helft van de onderzoekspopulatie had een leeftijd onder 18 jaar. Daarnaast had bijna tweederde een verstandelijke handicap. In de onderzoeksgroep kwamen uiteenlopende epilepsiesyndromen voor, waaronder de syndromen van Lennox-Gastaut, West en Dravet. De historische gebruikersgroep heeft de hoogste somscore voor kwaliteit van leven. Het verschil met beide actuele gebruikersgroepen is significant. Uit de multivariate analyse blijkt dat alleen de aanvalsfrequentie een significante invloed heeft op de somscore. De midazolamgroep heeft een hogere somscore voor kwaliteit van leven dan de diazepamgroep, maar dit verschil is niet significant. Midazolam en diazepam scoren vergelijkbaar op bijwerkingen.

Beide coupeermiddelen geven aanleiding tot sufheid en onbedwingbare slaap. In de diazepamgroep is een groter aandeel patiënten dan in de midazolamgroep langer dan een halve dag suf: 72 tegen 54% (niet significant). Midazolam neusspray geeft een aantal lokale bijwerkingen: tranende ogen (54%), prikkelend tot stekend gevoel in de neus direct na toediening (68%) en loopneus (57%). De laatste twee bijwerkingen worden als het vervelendst ervaren. Verder houdt bij 21% de pijn in de neus aan. Bijwerkingen vormen geen reden om met midazolam neusspray te stoppen. De toedieningsvorm van midazolam scoort qua waardering significant hoger dan die van diazepam: 38 tegen 27%. Het grootste bezwaar tegen de diazepam rectiole is de toediening via het rectum. Nadelen van de neusspray zijn: het rechtop moeten houden van de flacon tijdens toediening, het in de lucht moeten spuiten voor toediening en de korte houdbaarheid na opening. Ondervraagde specialisten beschouwen midazolam neusspray als een waardevol coupeermiddel. Het is met name geïndiceerd bij patiënten bij wie rectale toediening van coupeermedicatie om sociale redenen of vanwege een verstandelijke handicap onacceptabel is en bij patiënten die hun epileptische aanval voelen aankomen en daardoor mogelijk kunnen voorkomen. De meerderheid van de patiënten waardeert de mondeling verstrekte informatie over midazolam neusspray van de neuroloog het meest. Het advies over toedienfrequentie in relatie tot ciliaire toxiciteit en stapeling verschilt per neuroloog. Voor de correlatiestudie zijn 20 mondelinge interviews afgenomen. De correlatiecoëfficiënt van de schriftelijke en mondelinge antwoorden bedroeg 0,94. Bij afzonderlijke evaluatie van de variabelen was de gemiddelde correlatiecoëfficiënt 0,92 (0,690-1,000). Drie variabelen met een correlatiecoëfficiënt kleiner dan 0,8 zijn niet meegenomen in de berekening van de somscores.

Beschouwing en conclusie

Deze exploratieve studie onderzocht als eerste het effect van midazolam neusspray en diazepam rectiole op de kwaliteit van leven bij epilepsiepatiënten.

De gemeten kwaliteit van leven is laag: elke patiëntengroep behaalt ongeveer 50% van de maximaal haalbare score. De QOLIE-31-score in de algemene epilepsiepopulatie is gemiddeld 67 en bedraagt bij patiënten met refractaire epilepsie 53-62 (maximaal 100) [7-9]. Een verklaring voor het verschil kan zijn dat 85% van de geïncludeerde patiënten lid is van de EVN.

Om selectiebias te voorkomen is een prospectieve, gerandomiseerde opzet overwogen. Het zou echter erg lastig zijn om voldoende patiënten te includeren die niet eerder een diazepam rectiole hebben gebruikt (70% van de midazolamgebruikers in dit onderzoek heeft in het verleden een diazepam rectiole gebruikt). Bovendien is het onethisch om epilepsiepatiënten effectieve en door hen gewaardeerde coupeermedicatie te onthouden omwille van randomisatie. Uit de gestratificeerde analyse op eerder gebruik van diazepam in de midazolamgroep blijkt dat er geen invloed is van eerder diazepamgebruik. Ook bij de somscore voor de toedieningsvorm is geen verschil gevonden, terwijl die wel significant verschilde tussen de diazepam- en de midazolamgroep. Mogelijk was de statistische bewijskracht voor deze analyse te klein.

TABEL 1

Algemene kenmerken en somscores

Onderzoeksgroep	Midazolam	Diazepam	Historische gebruikers	Totaal	P _{geneesmiddel}	P _{totaal}
Aantal patiënten	28	29	29	86		
Demografische gegevens						
• vrouw	18	18	16	52	0,86	0,77
• mediane leeftijd (jaren)	17	18	14	16	0,74	0,64
• leeftijd (spreiding)	3-62	4-63	3-68	3-68		
• leeftijd onder 18 jaar	14	15	19	44	0,90	0,43
• verstandelijke handicap	16	19	19	54	0,52	0,76
Aantal anti-epileptica					0,42	0,47
• 1	2	1	2	5		
• 2	5	6	6	17		
• 3	9	13	14	36		
• 4	4	0	1	5		
Soort epilepsie *					0,82	0,15
• absences	3	4	4	11		
• tonisch-klonisch	4	4	10	18		
• myoclonisch	2	2	1	5		
• elementair partieel	2	2	3	7		
• complex partieel	3	4	10	17		
• secundair gegeneraliseerd	2	4	3	9		
• epilepsiesyndroom	14	10	4	28		
• overig	1	5	3	9		
• niet bekend	2	–	2	4		
Aanvalsfrequentie					0,20	0,005
• dagelijks	7	12	6	25		
• wekelijks	7	7	2	16		
• maandelijks	9	6	8	23		
• jaarlijks	5	4	4	13		
• minder dan jaarlijks	0	0	1	1		
• geen aanvallen	0	0	8	8		
Dosering						
• 2,5 mg intranasaal	4	–	–	–		
• 5 mg intranasaal	17	–	–	–		
• 10 mg intranasaal	7	–	–	–		
• 5 mg rectaal	–	3	–	–		
• 10 mg rectaal	–	26	–	–		
Vragenlijst ingevuld door proxy	22	25	25	72	0,45	0,67
Somscores						
• kwaliteit van leven (maximaal 250 punten)	120 (48%)	108 (43%)	157 (63%)	128 (51%)	0,067	< 0,01
• dagelijks leven (maximaal 130 punten)	65 (50%)	63 (49%)	71 (55%)	67 (51%)	0,68	0,30
• bijwerkingen (maximaal 40 punten)	24 (60%)	24 (60%)	–	24 (60%)	0,89	–
• toedieningswijze (maximaal 80 punten)	30 (38%)	21 (27%)	–	27 (34%)	< 0,01	–

* Bij een aantal patiënten is er sprake van meerdere soorten epilepsie en/of syndromen.

Midazolam neusspray en diazepam rectiole veroorzaken met vergelijkbare frequentie sufheid als bijwerking. Sufheid kan ook het gevolg zijn van diverse soorten epileptische aanvallen. Beoogd was om hiervoor te corrigeren. Bij analyse bleek de mate van sufheid niet enkel te correleren met het soort epilepsie.

Midazolam neusspray scoort op bijwerkingen niet lager dan diazepam rectiole, ondanks een groter aantal lokale bijwerkingen. Bijwerkingen blijken evenmin een reden om te stoppen met midazolam neusspray. Bij 21% van de patiënten houdt de pijn in de neus aan, ondanks dat toediening langer geleden plaatsvond. Dit

is een aanwijzing voor ciliaire toxiciteit. Bij hoge toedienfrequentie blijkt de kans hierop groter, maar net niet significant. Om de omvang van ciliaire toxiciteit beter te duiden, had in de vragenlijst geïnformeerd moeten worden naar het optreden van verkoudheid en sinusitis bij midazolam neusspray.

De patiënten waarden de toedieningsvorm van midazolam meer dan die van diazepam. Daarbij kan de neusspray nog worden verbeterd wat betreft houdbaarheid, rechtop houden van de flacon en toediengemak bij peuters.

Uit de resultaten van de historische gebruikersgroep blijkt dat het aantal epileptische aanvallen een significante invloed heeft op de kwaliteit van leven: hoe lager de aanvalsfrequentie, hoe hoger de kwaliteit van leven. Indien de aanvalsfrequentie dusdanig hoog is dat regelmatig couperen noodzakelijk is, scoort midazolam neusspray hoger dan de diazepam rectiole wat betreft de toedieningsvorm. De frequentie van bijwerkingen is vergelijkbaar bij beide middelen. Midazolam neusspray lijkt een waardevolle toevoeging aan het therapeutisch arsenaal. Met de hier gerapporteerde onderzoeksresultaten is door verbetering van de formulering de kwaliteit van leven bij epilepsiepatiënten te verhogen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van C.R. Noll. De auteurs danken mevrouw C. Caron (Epilepsie Vereniging Nederland) en dr. G.J. de Haan (neuroloog, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland) voor hun waardevolle bijdragen.

LITERATUUR

- 1 O'Regan ME, Brown JK, Clarke M. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(11):1037-45.
- 2 Fişgin T, Gurer Y, Teziç T, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol.* 2002;17(2):123-6.
- 3 Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol.* 2006;34(5):355-9.
- 4 Knoester PD, Jonker DM, van der Hoeven RT, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(5):501-7.
- 5 de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia.* 2010;51(3):478-82.
- 6 Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia.* 1998;39(1):81-8.
- 7 McLaughlin DP, Pachana NA, McFarland K. The impact of depression, seizure variables and locus of control on health related quality of life in a community dwelling sample of older adults. *Seizure.* 2010;19(4):232-6.
- 8 Canuet L, Ishii R, Iwase M, et al. Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009;83(1):58-65.
- 9 Park SP, Song HS, Hwang YH, et al. Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010;18(4):455-9.

Schriftelijke informatie over therapieontrouw aan reumatologen sorteert geen effect

Adrianne Faber

Geneesmiddelen vormen de hoeksteen van de behandeling van reumatoïde artritis (RA). Voorwaarde voor therapeutisch succes is wel dat de patiënt de voorgeschreven geneesmiddelen goed gebruikt. Verschillende onderzoeken laten echter zien dat het percentage therapietrouwe RA-patiënten laag is, variërend van 30 tot 80%. Een bijkomend probleem is dat artsen therapieontrouw bij patiënten nauwelijks blijken te onderkennen.

Van den Bemt e.a. ontwikkelden een interventie waarbij reumatologen voorafgaand aan het spreekuur op de hoogte werden gesteld van de mate van therapietrouw van hun patiënten, in de hoop daarmee de therapietrouw te verbeteren. Het effect van deze interventie werd bij een cohort van 50 therapieontrouwe RA-patiënten onderzocht tijdens drie achtereenvolgende polikliniekbezoeken. Middels een zogenaamd farmacotherapeutisch preconsult werd een actueel geneesmiddeloverzicht verkregen. Met gevalideerde patiëntenvragenlijsten werd bovendien informatie verzameld over therapietrouw, opvattingen over de noodzaak en zorgen over het geneesmiddelgebruik, tevredenheid over de voorlichting en het functioneren van de patiënt. Deze informatie

werd bij het tweede polikliniekbezoek vlak voor het spreekuur aan de reumatoloog uitgereikt. Tijdens het derde polikliniekbezoek werd het effect geëvalueerd.

Uit het onderzoek bleek dat het verstrekken van een actueel overzicht van de therapietrouw aan de arts geen invloed had op de therapietrouw van de patiënt. De interventie beïnvloedde evenmin de opvattingen over de noodzaak van en zorgen over het geneesmiddelgebruik, de tevredenheid over de voorlichting en het functioneren van de patiënt. Het verstrekken van schriftelijke informatie over de mate van therapietrouw aan reumatologen blijkt onvoldoende om de therapietrouw bij RA-patiënten te kunnen verbeteren.

van den Bemt B, den Broeder A, van den Hoogen F, Benraad B, Hekster Y, van Riel P, van Lankveld W. Making the rheumatologist aware of patients' non-adherence does not improve medication adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2010 Oct 26. [Epub ahead of print]

Faber A. Schriftelijke informatie over therapieontrouw aan reumatologen sorteert geen effect. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2011;5:e1105.