

# **Juryrapport van de consensusvergadering “Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine” – 26 november 2009**

**Lange versie: op RIZIV-website**

**Korte versie: Bijlage aan de “Folia Pharmacotherapeutica”  
Volume 37 – Nummer 10 – oktober 2010**

## **ERRATUM**

In het hoofdstuk “Behandeling van migraine tijdens de zwangerschap” (juryrapport: Korte versie pag. 27, Lange versie pag. 61) moet de tekst “Anti-emetica, vooral domperidone, kunnen zonder probleem tijdens de zwangerschap en de borstvoeding worden gebruikt.”

vervangen worden door:

“Als anti-emeticum kan tijdens de zwangerschap metoclopramide gebruikt worden, tijdens de borstvoeding is domperidone eerste keuze.”

Afgiftekantoor:  
8400 Oostende Mail  
P209156

Bijlage aan de "Folia Pharmacotherapeutica"  
Volume 37 - Nummer 10 - oktober 2010

# **CONSENSUS VERGADERING**

**26 november 2009**

## **Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine**

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

## ***Promotor***

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter* : M. VERMEYLEN

*Vice-voorzitter* : G. VERPOOTEN

*Secretaris* : H. BEYERS

*Leden* : M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER,  
A. BOURDA, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET,  
Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD,  
F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, C. LUCET, G. NIESTEN, F. PROFILI,  
G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN,  
N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT,  
R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME,  
P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

## ***Organisatiecomité***

*Voorzitter* : G. VERPOOTEN

*Secretaris* : H. BEYERS (RIZIV)

*Deskundige* : P. LOUIS

*Vertegenwoordigers Bibliografiegroep* : D. BOUDRY, T. CHRISTIAENS,  
K. D'HOLLANDER, K. PAEMELEIRE

*Leden CEG* : P. CHEVALIER, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

*RIZIV* : A. DE SWAEF

## ***Bibliografiegroep***

vzw Farmaka asbl

## ***Praktische voorbereiding***

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET DOELMATIG GEBRUIK VAN  
GENEESMIDDELEN  
BIJ DE BEHANDELING  
VAN MIGRAINE**

**JURYRAPPORT**

Brussel, 26 november 2009



## I. VOORWOORD

Op donderdag 26 november 2009 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de tweeëntwintigste van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**) . Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

## II. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

CVA	Cerebrovasculair accident
FHM	Familiale hemiplegische migraines
HST	Hormonale substitutietherapie
µg	Microgram
mg	Milligram
MM	Menstruatiegerelateerde migraine
mmol	Millimol
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen)
Pg	Picogram
PMM	Pure menstruele migraine
PO	Per os
TIA	Transient ischemic attack

### III. SAMENSTELLING VAN DE JURY

#### *Vertegenwoordigers van de artsen*

Georges Bauherz (specialist)  
Arnaud Fumal (specialist)  
Luc Herroelen (specialist)  
Michel Vanhalewyn (huisarts) Vice-voorzitter  
Esther van Leeuwen (huisarts)  
Michel Van Zandijcke (specialist) Voorzitter

#### *Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen*

Patrik Baeyens  
Luc Hutsebaut

#### *Vertegenwoordigers van de apothekers*

Michel Evrard  
Chantal Leirs

#### *Vertegenwoordiger van de paramedici*

Tinne Dilles  
Micheline Gobert

#### *Vertegenwoordiger van het publiek*

Françoise Brassine-Lefebvre

#### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Herman Beyers (RIZIV)

## IV. INLEIDING

Migraine is een neurovasculaire aandoening. De betere kennis van de migrainekliniek, de epidemiologische studies en het onderzoek naar de fysiopathologie van migraine hebben geleid tot nieuwe inzichten. Door de betere kennis van de migraineaanval heeft men in de loop van de jaren ook efficiëntere behandelingen hiervoor kunnen ontwikkelen.

De diagnose van migraine is een zuiver klinische diagnose en wordt gebaseerd op de criteria die in 1988 opgesteld werden door de International Headache Society (IHS) en die in 2004 grondig werden herzien. Deze classificatie, “the International Classification of Headache Disorders - 2nd edition (ICHD-II)”<sup>1</sup>, geldt niet alleen voor klinische studies, maar ook voor alle publicaties over migraine en hoofdpijn. In april 2006 werd een belangrijke aanpassing doorgevoerd betreffende chronische migraine en hoofdpijn door overmatig gebruik van medicatie.

De diagnose van migraine wordt gesteld aan de hand van de typische symptomen. Het is van groot belang de patiënt grondig te ondervragen en te onderzoeken teneinde secundaire vormen van hoofdpijn uit te sluiten. Alarmtekens die daarop kunnen wijzen, zijn:

*Alarmsymptomen (Domus Medica):*

### Aanbeveling

De huisarts is beducht op volgende alarmtekens (niet-limitatieve lijst):

- Nieuwe hoofdpijn boven 50 jaar (kan bijv. duiden op hersentumor of arteriitis temporalis);
- Nieuwe hoofdpijn in de zwangerschap (kan bijv. duiden op pre-eclampsie);
- Ouderen met pijn temporaal (kan bijv. duiden op arteriitis temporalis);
- Toename van hoofdpijn na een ongeval (kan bijv. duiden op sub/epiduraal hematoom);
- Hevige hoofdpijn met een zeer hoge bloeddruk (kan bijv. duiden op maligne hypertensie);
- Acuut ontstane, zeer hevige pijn (kan bijv. duiden op meningitis, cerebrovasculair accident (CVA) of subarachnoïdale bloeding);
- Hoofdpijn met koorts en gedaald bewustzijn of nekstijfheid (kan bijv. duiden op meningitis);
- Focale neurologische afwijkingen (kan bijv. duiden op hersentumor);
- Ochtendbraken; braken niet gerelateerd aan hoofdpijn (kan bijv. duiden op hersentumor);

<sup>1</sup> The International classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> ed. Cephalalgia 2004;24 (suppl 1):1-232

- Persoonlijkheidsveranderingen/ achteruitgang werkprestaties (kan bijv. duiden op hersentumor);
- Hoofdpijn met atypische aura die langer duurt dan 1 uur en die gepaard gaat met motorische zwakte (kan bijv. duiden op Transient Ischemic Attack (TIA)/beroerte);
- Aura zonder hoofdpijn en zonder voorgeschiedenis van aura met hoofdpijn (kan bijv. duiden op TIA/beroerte);
- Aura die voor eerst optreedt bij mensen die recent gestart zijn met orale anticonceptie.
- Progressieve hoofdpijn verergerend over weken (kan duiden op een intracranieële ruimte innemende laesie, hersentumor);
- Hoofdpijn die verergert bij verandering van houding (kan bijv. duiden op hersentumor);
- Hoofdpijn bij patiënt met voorgeschiedenis van kanker, hiv, immunodeficiëntie.

Verwijs steeds naar de neuroloog bij aanwezigheid van alarmtekens voor secundaire hoofdpijn.

Migraine op kinderleeftijd verschilt van volwassen migraine door een veelal kortere aanvalsduur (minimum één uur) en een bilaterale lokalisatie.

Migraineaanvallen kunnen spontaan optreden maar worden vaak ook uitgelokt door specifieke triggers. Stress, emoties, relaxatie na stress, slaapttekort en/of te lang slapen, verstoring van het dag-nachtritme, dieetfouten, nitraten, fosfodiësterase-5-inhibitoren en de premenstruele en menstruele perioden bij de vrouw zijn klassieke uitlokkers. Ook hevig licht, hevig lawaai en sterke geuren kunnen migraine uitlokken.

Zowel klinische studies als populatiestudies hebben aangetoond dat migrainelijders meer lijden onder diverse pathologieën dan leeftijds- en geslachtsgenoten. In de eerste plaats zijn psychiatrische ziektebeelden veel frequenter. Er is ook een toename van andere neurologische ziektebeelden, cardiovasculaire aandoeningen en andere pijnsyndromen.

De fysiopathologie van migrainelijders wordt gekenmerkt door de herhaalde activering van het trigeminovasculaire systeem zonder duidelijk uitlokkende factoren of door onbeduidende stimuli. Deze «overgevoeligheid» wordt bepaald door wat we de «migrainedrempel» zouden kunnen noemen. Deze drempel wordt bepaald door het genotype, maar wordt gewijzigd door een reeks exo- en endogene factoren. De familiale hemiplegische migraines (FHM), die zeldzaam zijn, zijn monogenetisch. De meest voorkomende vormen van migraine daarentegen, met of zonder aura, zijn polygenetische vormen, m.a.w. waarbij meerdere predisponerende genen en exogene en endogene factoren elkaar wederzijds beïnvloeden. Hoewel men nog niet weet welk het « innerlijk » mechanisme is van het optreden

van migraineaanvallen, weet men wel welke drie factoren deze aanvallen het meest uitlokken: een daling van het oestrogeengehalte in het plasma op het einde van de luteale fase en bij de menstruatie, alcohol en stress (meer bepaald de periode die daarop volgt).

De prognose van episodische migraine wordt in de AMPP studie opgevolgd. Hieruit blijkt dat na verloop van één jaar 3 % van de patiënten met episodische migraine evolueren naar chronische dagelijkse hoofdpijn met nog steeds migrainekenmerken. Een andere 6 % van de patiënten heeft een verhoging van de migrainefrequentie van laagfrequent naar hoogfrequent, waarbij zij van minder dan 8 hoofdpijndagen per maand evolueren naar 10 tot 14 hoofdpijndagen per maand. 10 % van de patiënten was één jaar aanvalsvrij en de grote meerderheid (81 %) behield na één jaar hetzelfde episodische migrainepatroon.

De behandeling van migraine is tweedelig. Enerzijds dient men de acute pijnaanval te behandelen. Anderzijds kan men bij frequente migraineaanvallen een profylactische behandeling starten.

Meerdere grote gerandomiseerde placebogecontroleerde studies werden uitgevoerd ten einde de beste geneesmiddelen voor de acute behandeling van migraine te bepalen. In de meeste van deze studies werd de doeltreffendheid van de behandeling geëvalueerd aan de hand van de volgende eindpunten:

- pijnvrij na twee uur,
- verbetering van de hoofdpijn van 'matig tot ernstig' naar 'licht of geen' na twee uur,
- geen recidief hoofdpijn en geen verdere inname van medicatie binnen de 24 uur na een succesvolle behandeling.

De indicatie tot het starten van een profylactische behandeling dient met de patiënt te worden overlegd. De belangrijkste criteria om een profylactische behandeling te overwegen zijn: de frequentie van de migraineaanvallen (minstens drie per maand) of het functioneel impact van de migraineaanvallen. Men moet echter ook rekening houden met de wensen van de patiënt: soms kan een migrainefrequentie van één of twee aanvallen per maand een dusdanige invloed hebben op de levenskwaliteit, dat de patiënt bereid blijkt dagelijks profylactische medicatie te gebruiken. Ook patiënten met een risico van overmatig gebruik van analgetica zijn goede kandidaten voor een profylactische behandeling. Deze aanbevelingen zijn niet gebaseerd op evidentie, maar berusten op consensus van deskundigen.

Men moet met de patiënt ook een realistische doelstelling van de profylactische behandeling bespreken. In de wetenschappelijke literatuur wordt een profylactisch geneesmiddel als doeltreffend beschouwd, als er een vermindering is van de aanvalsfrequentie met minstens 50 % binnen de drie maand. Dit doel wordt bereikt bij 60 % van de patiënten. Hieruit blijkt dat men de patiënt niet mag beloven dat hij vrij van migraine zal worden. Echter, als één profylactisch geneesmiddel ineffectief blijkt bij een patiënt, betekent dit niet dat

alle profylactische middelen bij deze patiënt zullen falen. Soms is het nodig verschillende geneesmiddelen na elkaar te beproeven, vooraleer men de werkzame onderhoudsbehandeling vindt voor een bepaalde patiënt.

De toediening van profylactische geneesmiddelen moet bepaalde principes volgen. De aanvankelijke dosis moet laag zijn, de dosisverhoging moet gebeuren met kleine stappen, dit ten einde mogelijke bijwerkingen te beperken. Vele profylactische geneesmiddelen kunnen duizeligheid en moeheid veroorzaken; het verdient dus aanbeveling deze middelen 's avonds in te nemen. Ten einde de therapietrouw te bevorderen, is het ook nuttig de patiënt de mogelijke bijwerkingen te melden en te wijzen op de betrouwbaarheid op lange termijn van de toegediende geneesmiddelen. In het bijzonder dient men erop te wijzen dat deze middelen geen tolerantie of verslaving veroorzaken. Het therapeutisch effect van de profylactische behandeling kan slechts beoordeeld worden na drie maanden. Dit betekent dat de enige reden om een dergelijke behandeling voor drie maanden te stoppen is, het optreden van hinderlijke bijwerkingen. In principe moet een werkzame onderhoudsbehandeling tenminste zes maanden worden aangehouden. In de praktijk wacht men vaak één jaar vooraleer men een poging onderneemt om de profylactische behandeling af te bouwen.

## V. BESLUITEN

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 26 november 2009 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

### 1. WAT IS EEN DOELTREFFENDE EERSTE-STAPSBEHANDELING BIJ EEN ACUTE MIGRAINEAANVAL?

**Welke geneesmiddelen of geneesmiddelencombinaties kunnen we gebruiken?**

**Welke geneesmiddelen kunnen gebruikt worden voor de behandeling van een acute migraineaanval?**

Er zijn diverse grote gerandomiseerde placebogecontroleerde studies gedaan om uit te zoeken welke de beste behandeling is voor een acute migraineaanval in de ambulante praktijk.

Hierbij werden diverse medicamenten onderzocht en vergeleken met placebo en met elkaar. Ook diverse combinaties van medicatie werden onder de loep gelegd. Enkel de medicamenten die beschikbaar zijn in België werden als studiecriteriën opgenomen.

**Welke behandelingsstrategie geeft het beste resultaat?**

Een grote gerandomiseerde open-label studie waarin patiënten met een gediagnosticeerde migraine werden ingedeeld in de mate van de ernst van hun migraineaanval, laat zien dat een gestratificeerde zorg de beste resultaten geeft in de behandeling van acute migraine. Zo wordt in de gestratificeerde zorgmethode een onderscheid gemaakt in de behandeling van enerzijds milde tot matige aanvallen en anderzijds ernstige migraineaanvallen.

*Gestratificeerde zorg behandelingsschema:*

STAP	MEDICATIE
1 <sup>e</sup> stap: milde tot matige aanval	Paracetamol, aspirine, ibuprofen, (kalium) diclofenac, (natrium)naproxen Zo nodig aangevuld met een anti-emeticum
2 <sup>e</sup> stap: zware aanval	Triptaan Zo nodig aangevuld met een anti-emeticum

### ***Welke behandeling geven we bij een milde tot matige migraineaanval?***

Als eerste optie wordt gekozen voor een enkelvoudig analgeticum met name een NSAID of paracetamol. De keuze wordt bepaald door het individuele patiëntenprofiel. Hierbij wordt rekening gehouden met de gastro-intestinale bijwerkingen van de NSAID's.

In de groep van NSAID's is de evidentie het grootst voor gebruik van acetylsalicylzuur, ibuprofen en diclofenac. Voor naproxen is er iets minder evidentie. De keuze voor kaliumdiclofenac en natriumnaproxen is gebaseerd op hun iets sneller werkingsprofiel.

Een preparaat met slechts één bestanddeel geniet de voorkeur boven een combinatiepreparaat. Een overgebruik van combinatiepreparaten geeft een hogere kans op hoofdpijn door medicatie overgebruik.

Per medicamenteuze optie worden steeds drie aanvallen behandeld. Het is immers mogelijk dat de eerste migraineaanval niet reageert op het toegediende analgeticum en de volgende migraineaanval wel. Als er geen effect wordt genoteerd in drie opeenvolgende migraineaanvallen (gedefinieerd als "hoofdpijnvrij 2 u na inname") gaat men over naar de volgende stap.

Indien een NSAID of paracetamol niet voldoende of onvoldoende lang werkt, wordt er overgegaan naar de volgende stap.

### ***Welke behandeling geven we bij een ernstige aanval?***

Bij migrainepatiënten die niet konden worden geholpen met medicatie van de eerste stap, wordt aanbevolen een behandeling met triptanen op te starten, al of niet gecombineerd met een anti-emeticum. Hierbij wordt verwezen naar volgend hoofdstuk.

#### **Behandeling met anti-emetica**

De jury raadt het gebruik van anti-emetica aan als supporterende medicatie in geval van misselijkheid en braken bij een migraineaanval. Hierbij zijn domperidone 20 mg en metoclopramide 10 mg evenwaardig. Het anti-emeticum wordt het best ingenomen tien tot vijftien minuten voor de inname van het analgeticum.

#### **Behandeling met ergotaminederivaten**

Er is weinig evidentie betreffende de ergotderivaten; gezien hun potentieel ernstige bijwerkingen worden deze producten niet aangeraden om nieuw op te starten.

Enkel patiënten die adequaat met ergotderivaten behandeld worden, laten we deze verder innemen.

## Moet men hierbij rekening houden met de ernst van de migraine of met het type (met of zonder aura)?

Zoals al eerder is vermeld, is het van belang om rekening te houden met de ernst van de migraineaanval. Een zogenaamde gestratificeerde zorg geeft de grootste effectiviteit, waarbij dus een onderscheid wordt gemaakt tussen milde – matige aanvallen en ernstige aanvallen van migraine. De behandeling verandert niet als men migraine met aura heeft. Het is niet aangewezen om de triptanen al te starten als de patiënt zich in de aura-fase bevindt.

## Welke dosering?

Medicatie	Dosering
Acetylsalicylzuur	900 -1000 mg
Ibuprofen	200 -1200 mg
Diclofenac	50 -100 mg
Paracetamol	1000 mg
Naproxen	750 -1250 mg
Paracetamol 400 mg + acetylsalicylzuur 500 mg	
Paracetamol 400-500 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + coffeïne 100-130 mg	
Paracetamol 400 mg + codeïne 25 mg	

## Welke veiligheidsmaatregelen?

### Contra-indicaties voor het gebruik van NSAID's

Gastroduodenaal ulcus  
Antecedenten van astma of urticaria  
Zwangerschap

### Belangrijkste ongewenste effecten van NSAID's (Meyler's side effects of drugs 2000)

- NSAID's remmen de synthese van prostaglandines, die een beschermend effect hebben op de gastro-intestinale mucosa. Schade aan de maagdarmmucosa kan hiervan het gevolg zijn. Voorts is ook een rechtstreekse invloed van NSAID's op de maagmucosa mogelijk.

De symptomen van gastro-intestinale bijwerkingen van NSAID's variëren van reflux en dyspepsie tot gastro-intestinale erosie of ulcus. Maagdarmbloedingen en perforatie zijn eveneens vastgesteld.

Parenterale of rectale toediening van NSAID's sluiten het optreden van gastro-intestinale neveneffecten niet uit.

- Beïnvloeding van de vocht- en elektrolytenhomeostase door NSAID's is mogelijk, met oedeem, hyperkaliëmie of hyponatriëmie als gevolg. Ook nierinsufficiënte is beschreven. Beide neveneffecten treden vaker op als de nierdoorbloeding in hogere mate afhankelijk is van prostaglandines, bijv. bij hypovolemie ten gevolge van zoutbeperking of bij een vooraf bestaande verminderde nierfunctie ten gevolge van leeftijd of hypertensie.
- Volgende cardiovasculaire effecten zijn in verband gebracht met het gebruik van NSAID's: oedeem, ontstaan of verergeren van hypertensie of congestief hartfalen.
- Huidreacties zijn vaak gesignaleerd bij NSAID's; zowel urticariële als papulaire, vesiculaire en (in zeldzame gevallen) exfoliatieve rashes komen voor.
- NSAID's kunnen bronchoconstrictie uitlokken, in het bijzonder bij astmapatiënten met overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur. Kruisovergevoeligheid tussen NSAID's is mogelijk.
- Hoofdpijn en verwardheid zijn beschreven.
- Hepatotoxiciteit is mogelijk, maar zeldzaam en daarenboven niet voorspelbaar.
- NSAID's zouden de vruchtbaarheid van vrouwen negatief beïnvloeden.
- Overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk.

### **Belangrijkste ongewenste effecten bij gebruik van paracetamol (BCFI 2009)**

Bij zeer hoge dosissen: hepatotoxiciteit met icterus en soms fatale necrose.

### **Belangrijkste voorzorgen bij gebruik van paracetamol**

De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend.

Het natriumgehalte in bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op een streng zoutarm dieet.

De maximale dagdosis is 4 gram.

### **Belangrijkste ongewenste effecten bij gebruik van metoclopramide (Meyler's side effects)**

Slaperigheid en risico op extrapiramidale verschijnselen (extrapiramidaal syndroom = acute voorbijgaande dystonie), zeldzaam hyperprolactinemie, abdominale krampen, diarree.

### **Belangrijkste ongewenste effecten bij gebruik van ergotderivaten (Meyler's side effects of drugs 2006)**

- Ergotderivaten zijn sterke vasoconstrictoren. Vasoconstrictie kan acuut optreden, zelfs na kortdurend gebruik. Arterieel spasme door ergotamine kan te wijten zijn aan overdosering, maar sommige patiënten hebben een overdreven respons op een therapeutische dosis.

- Behandeling van migraine met ergotderivaten kan leiden tot langdurig subklinisch ergotisme en zo tot occlusief perifeer arterieel lijden. Perifere systolische bloeddruk (en leverfunctietesten) moeten gecontroleerd worden bij personen die regelmatig ergotamine nemen. Er zijn gevallen van myocardinfarct gemeld.
- Bij nasale toediening kan neuscongestie, irritatie en niezen optreden.
- Analgetica-geïnduceerde hoofdpijn kan optreden met ergotamine. In een overzicht bij meer dan 2.000 patiënten, bleek analgetica-geïnduceerde hoofdpijn veel vaker voor te komen bij overmatig gebruik van ergotamine dan bij overmatig gebruik van sumatriptan (68 % versus 32 %).
- Na toediening van ergotaminetartraat kan bilaterale ischemische optische neuropathie ontstaan.
- Nausea en braken komen vaak voor bij therapeutische doses ergotamine. Rectale stenose met noodzaak tot behandeling, werd meermaals beschreven na langdurig of overmatig gebruik van ergotamine suppos.
- Portale hypertensie, waarschijnlijk door vasoconstrictie, werd gemeld.
- Retroperitoneale fibrose, zoals klassiek beschreven met methysergide, werd gemeld na toediening van ergotamine en dihydro-ergotamine. Ook andere fibrotische reacties werden gerapporteerd.
- Ergotamine mag in geen enkel geval gebruikt worden tijdens de zwangerschap omwille van het oxytocisch effect.
- Aangezien ergotamine grotendeels in de lever wordt gemetaboliseerd, zijn er speciale risico's bij toediening aan personen met leverlijden.
- Vrouwen die orale contraceptiva innemen, zijn vatbaarder voor de vasospastische effecten van de ergotderivaten.

## 2. WAT IS EEN DOELTREFFENDE BEHANDELING ALS DE EERSTESTAPSBEHANDELING ONVOLDOENDE IS?

- In ongeveer 60 % van de gevallen waarbij patiënten niet reageerden op NSAID's zijn triptanen werkzaam.
- De werkzaamheid van alle triptanen werd aangetoond in grote placebogecontroleerde onderzoeken.
- Wat betreft werkzaamheid, farmacologie en veiligheid zijn de triptanen een erg homogene groep geneesmiddelen voor acute migraine. Er bestaan echter kleine verschillen die de keuze voor gebruik van een bepaald triptaan bij een individuele patiënt kunnen beïnvloeden.
- Als migraine terugkeert na een succesvolle behandeling met een triptaan, kan een tweede dosis van dat triptaan worden gegeven.
- Indien recurrence vaak optreedt, wordt aangeraden sumatriptan met naproxen te combineren.
- Almotriptan 12,5 mg, eletriptan 40 mg of rizatriptan 10 mg, zijn de orale triptanen die de voorkeur genieten bij de behandeling van acute migraine. Eletriptan 80 mg is zeer efficiënt, echter ten koste van veel bijwerkingen; deze dosis van eletriptan wordt niet aanbevolen in de bijsluiter.
- Er is evidentie dat een vroege toediening van triptanen gepaard gaat met een betere werkzaamheid dan een late toediening.
- Triptanen moeten worden genomen bij, of kort na, de eerste symptomen van de hoofdpijnfase van een migraineaanval.
- Gelet op de specifieke terugbetalingsmodaliteiten in België is het verdedigbaar sumatriptan als eerste triptaan voor te schrijven. Wanneer een snelle werking gewenst is, verdient sumatriptan s.c. de voorkeur.

### Belangrijkste ongewenste effecten van triptanen (Meyler's side effects of drugs 2006)

De meeste informatie over deze geneesmiddelengroep heeft betrekking op sumatriptan.

- Injectie van sumatriptan kan toename van de bloeddruk veroorzaken; orale doses, die meestal hoger zijn, hebben dit effect minder.
- Coronaire vasoconstrictie is een mogelijk risico van alle triptanen, maar het risico is minimaal in de afwezigheid van coronair lijden of ongecontroleerde hypertensie. Een gevoel van zwaarte en pijn in de borststreek worden gerapporteerd bij tot 15 % van de patiënten. Er wordt verondersteld dat dit het gevolg is van coronaire vasoconstrictie. Myocardinfarct werd gerapporteerd en bijgevolg mag sumatriptan niet gebruikt worden bij patiënten met cardiovasculair lijden.

- Vasoconstrictie met als gevolg orgaanischemie werd meermaals gerapporteerd met triptanen. Het risico is zeer laag in afwezigheid van voorafbestaand arterieel lijden. Toch zijn gevallen van myocardinfarct, mesenterische ischemie en ischemische colitis, alsook multinfarct beschreven.
- Analgetica-geïnduceerde hoofdpijn kan zowel met sumatriptan als met de nieuwere triptanen optreden.
- Nasale toediening van sumatriptan kan smaakstoornissen veroorzaken.
- Nausea en braken treden vaker op met sumatriptan dan met placebo.
- De beschikbare data suggereren dat sumatriptan niet teratogeen is.
- Wegens onvoldoende gegevens wordt sumatriptan best vermeden bij kinderen en ouderen.

**Indien een eerstestapsbehandeling tijdens een aanval onvoldoende doeltreffend bleek te zijn, wat is dan het beste beleid bij een volgende aanval: zal men starten met dezelfde behandeling of wanneer gaat men direct over naar een tweedestapsgeneesmiddel?**

- Men moet er zich van vergewissen dat de eerstestapsbehandeling in een voldoende werkzame dosis werd toegepast.
- Het verdient aanbeveling om een correcte eerstestapsbehandeling bij minstens 2 aanvallen te gebruiken vooraleer te besluiten tot onvoldoende werkzaamheid.
- Indien de aanval niet reageert op een NSAID kan binnen dezelfde aanval nog een triptaan worden gebruikt.
- In functie van de ernst van de aanval kan de patiënt kiezen tussen een triptaan en een NSAID.

**Wat is de juiste plaats van nasale of subcutane preparaten?**

- Subcutane toediening van sumatriptan is aanbevolen als snelle actie gewenst is.
- In geval van braken zijn rectale, subcutane en nasale preparaten nuttig.
- Nadeel bij subcutane toediening van sumatriptan is het frequenter optreden van heropflakking.
- Voor zolmitriptan zijn nasale en orale toediening op vlak van werkzaamheid gelijk.
- De werkingssnelheid van zolmitriptan spray is hoger.

**Wat is de plaats voor ergotderivaten (peroraal, nasaal, rectaal en/of subcutaan/intramusculair)?**

- Ergotaminepreparaten hebben geen plaats meer in de huidige eerste en tweede stapshandeling van migraine.
- Patiënten die al ingesteld zijn op ergotamine, in een correcte dosis (maximum 10 mg per maand), kunnen dit middel verder gebruiken mits goede opvolging.

- Bij patiënten met aanvallen gekenmerkt door regelmatige heropflakking (recurrence) geniet de combinatie van sumatriptan met naproxen de voorkeur.
- Ergotaminepreparaten moeten strikt voorbehouden worden voor patiënten met langdurige therapieresistente migraineaanvallen. In deze indicatie biedt de literatuur enkel evidentie voor subcutaan gebruik van dihydro-ergotamine.
- Indien men bij wijze van uitzondering toch nog een ergotaminederivaat gebruikt, dan moet men extra bedacht zijn op de mogelijke bijwerkingen.

### 3. WAT IS EEN DOELTREFFENDE PREVENTIEVE BEHANDELING VAN MIGRAINE?

#### Welke zijn de criteria om iemand preventief te behandelen?

De beslissing om een profylactische behandeling in te stellen moet zorgvuldig met de patiënt worden besproken. Er bestaan geen uniforme aanvaarde criteria die kunnen helpen om te beslissen wanneer met een profylactische behandeling moet worden gestart. Indien men verwijst naar de aanbevelingen die recent werden gepubliceerd door een werkgroep van de Europese Federatie van Neurologische Verenigingen (EFNS), moet een medicamenteuze behandeling worden overwogen en besproken met de patiënten als minstens één van volgende voorwaarden wordt vervuld: (i) de levenskwaliteit, het beroepsleven of het schoolleven worden verstoord; (ii) bij 2 of meer migraineaanvallen per maand; (iii) de migraineaanvallen reageren niet op behandeling; en (iv) er treden frequente, langdurige of hinderlijke aura's op.

Het is interessant om weten dat deze criteria voor het instellen van een profylactische behandeling niet het resultaat zijn van epidemiologische onderzoeken maar wel van consensus tussen de deskundigen, die kunnen verschillen van aanbeveling tot aanbeveling.

Deze preventieve behandeling moet individueel voor elke patiënt worden opgesteld. Hierbij moet rekening worden gehouden met zijn/haar handicap, zijn/haar vraag, zijn/haar verwachtingen, zijn/haar medische voorgeschiedenis, evenals het type migraine (met of zonder aura) en comorbiditeitsfactoren. Bovendien is het ten eerste aan te raden om een kalender met migraineaanvallen bij te houden voor de aanvang van de behandeling en die ook nog bij te houden na het instellen van de preventieve behandeling. Die kalender is nuttig voor een evaluatie van de behandeling en van de therapietrouw van de patiënt evenals voor het opsporen van het misbruik van analgetica.

## Welke geneesmiddelen, welke geneesmiddelcombinaties?

Hierna volgen de aanbevelingen uit de EFNS-richtlijnen.

*Eerstestapsgeneesmiddelen voor de profylactische behandeling van migraine:*

<b>Bestanddelen</b>	<b>Dagelijkse dosis</b>	<b>Niveau</b>
<b>Bèta-blokkers</b>		
Metoprolol	50–200 mg	A
Propranolol	40–240 mg	A
<b>Calciumkanaalblokkers</b>		
Flunarizine	5–10 mg	A
<b>Anti-epileptica</b>		
Valproïnezuur	500–1800 mg	A
Topiramaat	25–100 mg	A

*Tweedestapsgeneesmiddelen voor de profylaxe van migraine:*

<b>Bestanddelen</b>	<b>Dagelijkse dosis</b>	<b>Niveau</b>
Amitriptyline	50–150 mg	B
Naproxen	2 x 250–500 mg	B
Petasites	2 x 75 mg	B
Bisoprolol	5–10 mg	B

*Derdestapsgeneesmiddelen voor profylaxe bij migraine:*

<b>Bestanddelen</b>	<b>Dagelijkse dosis</b>	<b>Niveau</b>
Acetylsalicylzuur	300 mg	C
Gabapentine	1200–1600 mg	C
Magnesium	24 mmol	C
Tanacetum parthenium	3 x 6,25 mg	C
Riboflavine	400 mg	C
Coenzyme Q10	300 mg	C
Candesartan	16 mg	C
Lisinopril	20 mg	C
Methysergide	4–12 mg	C

## Besluit van de jury

De criteria van de evidence-based geneeskunde kunnen moeilijk worden toegepast op de preventieve farmacotherapie van migraine, ofwel omdat er geen grote gerandomiseerde kwaliteitsvolle onderzoeken in meerdere centra zijn uitgevoerd (dit is het geval voor oude producten zoals amitriptyline of voor niet-rendabele producten zoals riboflavine), ofwel omdat er geen vergelijkende onderzoeken tussen producten beschikbaar zijn. Bovendien dateren verschillende onderzoeken van vóór de opstelling van de diagnostische classificatie van hoofdpijn waarvan de eerste versie teruggaat tot 1988.

De preventieve migrainebehandeling heeft tot doel het aantal, de intensiteit en de duur van de aanvallen, het gebruik van pijnstillers, evenals de psychosociale gevolgen van migraineaanvallen, te verminderen.

De meeste preventieve migrainebehandelingen werden niet specifiek voor deze pathologie ontwikkeld en hun werkzaamheid is dus gebaseerd op empirische gegevens. Deze behandelingen behoren tot sterk uiteenlopende farmacologische klassen en de manier waarop ze bij migraine werken kan onafhankelijk zijn van hun oorspronkelijk farmacologisch doel. Dit kan verklaren waarom alle geneesmiddelen uit eenzelfde farmacologische klasse niet noodzakelijk een antimigrainewerking hebben (bijv. bèta-blokkers).

De jury sluit zich aan bij de recente aanbevelingen van de EFNS. De voornaamste antimigrainemiddelen zijn: bepaalde bèta-blokkers, bepaalde anti-epileptica (zoals valproaat en topiramaat), de serotoninereceptor-antagonisten (voornamelijk methysergide), een calciumantagonist (uitsluitend flunarizine), en in mindere mate, de tricyclische antidepressiva. Bepaalde neutraceuticals zouden ook antimigraine-eigenschappen hebben.

In placebogecontroleerde studies werd aangetoond dat volgende middelen niet werkzaam en dus niet aan te bevelen zijn: acetazolamide, clomipramine, clonidine, cyclandelat, lantopitant, montelukast, oxcarbazepine en de selectieve serotonine-heropnameremmers.

De combinatie van verschillende geneesmiddelen voor de profylaxe van migraine is tot op heden nog niet nagegaan. Daarom kunnen dergelijke combinaties (bijv. een bèta-blokker gecombineerd met een anticonvulsivum) niet worden aanbevolen. Wij benadrukken echter dat in theorie de combinatie van verschillende profylactische behandelingen stoelt op een wetenschappelijke basis (gebruik van stoffen met verschillende werkingsmechanismen). Er is ook geen algemene reden tot bezorgdheid bij het uitproberen van dergelijke combinaties.

## Bestaat er een verschil op gebied van preventieve behandeling volgens het type migraine?

Er blijkt geen groot verschil te bestaan tussen de werkzaamheid van de preventieve behandeling naargelang het gaat om migraine met of zonder aura.

Lamotrigine lijkt echter bijzonder werkzaam bij het verminderen van het aantal migraine-aura's, terwijl dit middel niet werkzaam is bij de vermindering van het aantal migraineaanvallen zonder aura. Dit besluit is echter uitsluitend gebaseerd op open-label onderzoeken.

## Bestaat er een stappenplan?

De jury uit bezwaren over het feit dat de bèta-blokkers met antimigrainewerking niet allemaal in dezelfde therapeutische groep zitten, terwijl er geen enkele evidentie is die wijst op enig verschil in werkzaamheid tussen metoprolol, propranolol en bisoprolol. Bovendien pleiten het effect van ongewenste bronchoconstrictie (gekoppeld aan de activiteit van de bèta-2-adrenerge antagonisten) en de effecten op het centrale zenuwstelsel niet in het voordeel van propranolol, dat nochtans wordt geklasseerd als eerstestapsgeneesmiddel. Er is ook geen enkele objectieve reden om petasites te verkiezen boven riboflavine of tanacetum parthenium of candesartan. Amitriptyline vormt ook een probleem want in geen enkele studie die beantwoordt aan moderne methodologische eisen is het nut van dit middel bij de profylaxe van migraine bewezen.

Er moet ook rekening worden gehouden met evidente comorbiditeitsfactoren. Bijvoorbeeld een bètablokker verkiezen bij een patiënt met hypertensie of essentiële tremor, een anti-epilepticum bij een epilepticus, valproïnezuur als stemmingsregulator,... Ook moet men rekening houden met de bijwerkingen van deze middelen. Zo moet valproïnezuur bijvoorbeeld omzichtig worden gebruikt bij een obese persoon gezien het mogelijke effect op de eetlust, en moet men op zijn hoede zijn voor de deprimerende invloed van bètablokkers of van topiramaat,... Amitriptyline is een goed alternatief bij personen die zowel een migrainepathologie vertonen als hoofdpijn van het spanningstype, of een begeleidende depressieve pathologie.

De jury deelt de mening van de experts dat een behandeling van migraine start met een niet-medicamenteuze behandeling die focust op het beperken van uitlokkende factoren (stress, voeding, hormonale cyclus, emoties, fysieke activiteit).

## Hoe optimaliseer je de respons op een preventieve behandeling?

De respons op een profylactische behandeling moet objectief worden geëvalueerd door een evaluatie van de hoofdpijnkalendar die door de patiënt werd ingevuld over een periode van minimum 3 maanden, evenals door het subjectieve klinische oordeel van de patiënt. Een redelijke doelstelling voor therapeutisch succes is een verbetering met minstens 50 % van de frequentie van de migraineaanvallen. Indien deze doelstelling niet wordt gehaald, kan men overwegen de dosis van de preventieve behandeling te verhogen indien dit nog mogelijk is en volgens de tolerantie. Indien dit niet mogelijk is, geniet het de voorkeur om van therapeutische klasse te veranderen. Actueel is er geen enkel duidelijk gegeven dat ons toelaat om combinaties van preventieve behandelingen te overwegen, maar dit wordt op dit moment onderzocht. Het is gegrond te denken dat een combinatie van geneesmiddelen met verschillende werkingsmechanismen fysiopathologisch zin heeft (bijvoorbeeld een combinatie van een bèta-blokker en topiramaat, of een combinatie van een neutraceutical met een bèta-blokker of een anti-epilepticum).

## Hoe lang moet een preventieve behandeling duren?

De werkzaamheid van de behandeling kan slechts worden beoordeeld na drie maanden. Dit betekent dat de enige reden om een dergelijke behandeling voor drie maanden te stoppen het optreden van hinderlijke bijwerkingen is. Het niet werkzaam zijn is geen rechtvaardiging voor het stopzetten van de behandeling tijdens de eerste 3 maanden. Het is aanbevolen de behandeling minstens zes maanden aan te houden. Meestal wordt de behandeling gedurende 12 maanden toegediend vooraleer wordt overwogen om ze geleidelijk af te bouwen indien ze succesvol is. Indien de migraine terugkeert tijdens het afbouwen van de behandeling (of na het stopzetten ervan) wordt aanbevolen om de patiënten opnieuw de behandeling te geven aan de correcte doses. Zelfs bij migrainepatiënten die een langdurige profylactische behandeling ondergaan, is het aan te raden om eens af en toe een therapeutisch venster in te bouwen om na te gaan of deze behandeling nog steeds nodig is.

Een realistische doelstelling voor therapeutisch succes is een vermindering van de aanvalsfrequentie met minstens 50 % binnen de eerste drie maand. Dit doel wordt bereikt bij +/-60 % van de patiënten. Het betreft hier een willekeurig, maar wel redelijk, criterium. In het evaluatiecriterium voor de werkzaamheid van de behandeling moet ook de mate van tevredenheid van de patiënt vervat zitten.

Deze gegevens illustreren dat het een illusie is de patiënt te beloven dat hij vrij van migraine zal worden. De patiënten moeten zich ervan bewust zijn dat een preventieve behandeling meerdere maanden in beslag neemt en dat het enkele weken, tot zelfs enkele maanden, kan duren voor het verwachte gunstige effect optreedt. Men moet de patiënt ook uitleggen dat de eerste voorgeschreven behandeling niet noodzakelijkerwijze de goede is en dat soms moet worden «afgetast» om een voor hem gepaste behandeling te vinden.

## Welke veiligheidsmaatregelen zijn nodig?

Om het risico van bijwerkingen zo klein mogelijk te houden en de tolerantie optimaal, moet elke behandeling, met uitzondering van de behandeling met neutraceuticals, gestart worden aan een lage dosis die dan geleidelijk wordt verhoogd tot de minimaal werkzame dosis.

De bijwerkingen van antimigrainemiddelen werden hiervoor al beschreven. Wij voegen er nog aan toe dat topiramaat een enzyminducerende werking heeft en dat daarmee rekening moet worden gehouden en dat dit moet worden gemeld aan vrouwen die orale anticonceptiva nemen.

De therapietrouw van de patiënt is een complexe equatie die afhangt van de verhouding werkzaamheid/tolerantie, wat een fundamentele en meetbare variabele is, maar ook van irrationele factoren zoals het geduld van de patiënt, zijn kennis en eventuele ongemakken ten aanzien van de behandeling. Nochtans werd aangetoond dat de patiënt de werkzaamheid van de behandeling als primordiaal beschouwt en een doeltreffende behandeling verkiest zelfs al wordt die ontsierd door matige bijwerkingen of door een complex doseringsschema.

## Bestaat er een klasse-effect bij de bèta-blokkers en/of bij de anti-epileptica?

Er bestaat geen klasse-effect bij de bèta-blokkers en bij de anti-epileptica.

## 4. WAT ZIJN DE SPECIFIEKE MAATREGELEN IN DE BEHANDLING VAN MIGRAINE BIJ DE VROUW?

Tijdens het leven van een vrouw wijzigt de voorbeschiktheid om hoofdpijn te ontwikkelen naargelang de hormonale status. Terwijl de prevalentie van migraine gelijk is in prepubertale jongens en meisjes, is deze prevalentie driemaal hoger bij vrouwen.

Menstruatiegerelateerde migraine (hierna afgekort als “MM”) is een frequent voorkomend probleem dat geassocieerd is aan belangrijke invaliditeit. In vergelijking met niet-menstruele migraine, zijn aanvallen van MM ernstiger, langer in duur en resistenter aan analgetica. De internationale classificatie van hoofdpijn aandoeningen definieert MM als migraineaanvallen die optreden dag - 2 tot dag +3 van de menstruatie in ten minste twee van de drie menstruele cycli; bovendien zijn er ook aanvallen op andere momenten in de cyclus. De eerste dag van de menstruele cyclus wordt gedefinieerd als “dag 1”, de dag voorafgaande aan de menstruatie is “dag - 1”. Pure menstruele migraine (hierna afgekort als “PMM”) wordt gedefinieerd als migraineaanvallen welke exclusief op dag -2 tot dag +3 van de

menstruatie optreden in minstens twee van de drie menstruele cycli, maar op geen ander moment van de maand. Per definitie betreft het - zowel wat betreft MM als wat betreft PMM - migraine zonder aura. MM is een frequent voorkomende aandoening: meer dan 50 % van de migrainepatiënten op vruchtbare leeftijd beschouwen menstruaties als een uitlokkende factor voor hun aanvallen. PMM komt voor bij ongeveer 10 % van de vrouwen. Het hoogste risico om een migraineaanval te ontwikkelen, doet zich voor tijdens de eerste drie dagen van de cyclus. De luteale fase speelt een sleutelrol in het uitlokken van migraine, wanneer er een abrupte daling is van zowel oestrogenen als progesteron plasmaspiegels. Sinds het werk van DeLignieres in de jaren 80 wordt de daling van de plasmaspiegel van oestrogenen beschouwd als de belangrijkste uitlokkende factor voor MM. Het bijhouden van een hoofdpijndagboek gedurende drie maanden is een belangrijk instrument om na te gaan of er inderdaad een relatie bestaat tussen de migraineaanvallen en de menstruatie.

### **Wat is een doeltreffende behandeling van menstruele migraine?**

Eenvoudige analgetica en niet-steroïdale ontstekingsremmers kunnen in combinatie met anti-emetica worden gebruikt als eerstestapsbehandeling. In geval deze niet doeltreffend zijn wordt aangeraden om gebruik te maken van triptanen. In geval de migraineaanval binnen de 24 uur recidiveert, kan een tweede dosis van de gebruikte triptaan worden gegeven.

Bij frequent recidief wordt aangeraden sumatriptan met naproxen te combineren.

Ergotaminepreparaten hebben geen plaats meer in de huidige eerste- en tweedestapsbehandeling van migraine. Patiënten die al ingesteld zijn op ergotamine, in een correcte dosis (maximum 10 mg per maand), kunnen dit middel verder gebruiken mits goede opvolging. Bij patiënten met aanvallen gekenmerkt door regelmatige heropflakking geniet de combinatie van sumatriptan met naproxen de voorkeur.

Ergotaminepreparaten dienen strikt voorbehouden te worden voor patiënten met langdurige therapieresistente migraineaanvallen; de literatuur biedt enkel evidentie voor gebruik van dihydro-ergotamine subcutaan in deze indicatie. Indien men bij wijze van uitzondering toch nog een ergotaminederivaat gebruikt, moet men extra bedacht zijn op de mogelijke bijwerkingen.

### **Preventie van MM**

Preventieve behandeling van MM kan worden ingedeeld in korte termijn preventieve therapie («miniprofylaxe») en lange termijn preventieve therapie.

## Miniprofylaxe

Het doel van de miniprofylaxe is de preventie van MM vooraleer ze optreedt. Deze korte termijn preventie wordt enkel toegediend in de periode dat de patiënt een verhoogd risico heeft op MM. Deze strategie reduceert het risico op neveneffecten welke kunnen geassocieerd zijn aan een lange termijn preventie. Ze kan echter enkel worden toegepast bij vrouwen met een regelmatige cyclus.

Verskillende producten werden in miniprofylaxe uitgetest: natriumnaproxen, ergotamine, dihydro-ergotamine, triptanen en magnesium.

### **Besluit van de jury**

- Hoewel er geen wetenschappelijke evidentie bestaat, wordt in de praktijk natriumnaproxen 550 mg tweemaal daags als miniprofylaxe gebruikt. Dit wordt gestart 2 à 4 dagen voor de MM en voortgezet tot dag 3 van de menses.
- Het gebruik van triptanen als miniprofylaxe wordt om verschillende redenen afgeraden. In de eerste plaats mag volgens geen enkele Belgische bijsluiter een triptaan worden gebruikt als preventie van migraineaanvallen. Verder is de therapeutische winst tegenover placebo eerder laag en is er een verhoogd risico op hoofdpijn door overgebruik van medicatie wanneer triptanen ook buiten de menstruatie worden gebruikt. Tot slot moet men - in het licht van de Belgische situatie - rekening houden met de hoge kostprijs van deze behandeling.

## Lange termijn preventie

Lange termijn preventie wordt dagelijks ingenomen om zowel MM als niet-menstruele migraine te voorkomen. Prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblind placebo-gecontroleerde studies zijn hier noodzakelijk. In de afwezigheid van deze studies worden de gevestigde producten gebruikt in migrainepreventie aangeraden.

## Hormonale therapie als preventie van menstruele migraine

Het gebruik van hormonen moet worden afgewogen tegenover het risico op de ontwikkeling van bepaalde kankers en tegenover het cerebrovasculair risico. Er kan worden voorgesteld om een contraceptieve pil met laaggedoseerde oestrogenen continu te nemen eerder dan intermitterend. Tot op heden heeft echter geen enkele hormonale behandeling een FDA goedkeuring voor de behandeling van migraine. Ook in Europa is dit een off-label-toepassing. Dit type behandeling wordt niet aangeraden bij patiënten die aan migraine met aura lijden.

Het vaakst gebruikt zijn producten op basis van ethinyloestradiol 0,02 à 0,03 mg in combinatie met een progestageen (drospirenone 3 mg, desogestrel 0,15 mg, gestodeen 0,075 mg, levonorgestrel 0,1-0,150 mg). Deze producten worden continu ingenomen gedurende 3 maanden; in ideale omstandigheden ontwikkelt de patiënte 1 MM om de 3 à 6 maanden.

Een alternatief is het transdermaal toedienen van oestrogenen. Een oestradiolpleister (100 µg/24 uur) kan worden aangebracht op dag 20 van de cyclus. Deze wordt tweemaal om de 3 dagen vervangen (totaal 3 pleisters). Men moet er echter rekening mee houden dat een migraineaanval zich kan voordoen na het verwijderen van de laatste pleister.

Een betrouwbaarder manier lijkt echter het dagelijks gebruik van 1,5 mg oestradiol in gel. Dit laat toe om een gemiddelde estradiolconcentratie van 80 pg/ml te bereiken. MacGregor (2006) vond het beste effect door de applicatie te starten dag -5/-6 tot dag 2 van de menses. Tijdens de vijf dagen na het stoppen van de gel, was er verergering van migraine in 40 % van de gevallen. Een alternatief is het continu toedienen van oestradiolgel gedurende 84 dagen.

### Hormonale substitutietherapie en migraine

De perimenopauze is een periode waarin de circulerende geslachtshormonen op een onregelmatige manier fluctueren. Dit is vaak geassocieerd met een wijziging - verergering - in het hoofdpijnpatroon. Na de fysiologische menopauze, wanneer de plasmaconcentraties van de geslachtshormonen stabiliseren, verbetert de migraine bij de meeste vrouwen.

In vergelijking met gemenopauzeerde vrouwen die nooit een hormonale substitutietherapie (HST) hadden gebruikt, was er een verhoogd risico op migraine bij vrouwen die dit wel hadden gebruikt (zowel voor oestrogenen in monotherapie als voor de combinatie oestrogenen/progestagenen).

Verder kan op een individueel niveau migraine met aura worden verergerd. Het starten van HST kan hoofdpijn verergeren en visuele aura induceren. Volledige stopzetting van de HST is waarschijnlijk niet noodzakelijk, gezien een reductie in oestrogenendosis of een wijziging in de toedieningsmodaliteit de aura kunnen doen verdwijnen. Bij een patiënte tot dan toe vrij van migraine met aura moet men er zich van vergewissen dat er zich geen ischemisch CVA heeft voorgedaan (volgens het principe van “first or worst headache”).

### Aanbeveling

Vrouwen met migraine met of zonder aura die menopauzale symptomen ontwikkelen, moet worden aangeraden om lage-dosis, niet-orale oestradiolpreparaten te gebruiken. Migraine met aura is geen absolute contra-indicatie om niet-orale HST te gebruiken op basis van het feit dat fysiologische dosissen van natuurlijke oestrogenen worden gebruikt. Dit is in tegenstelling tot het gebruik van hoge dosissen van synthetische contraceptieve oestrogenen die ovulatie inhiberen.

Indien er zich een aura voor het eerst voordoet, moet een secundaire oorzaak type TIA/CVA worden uitgesloten.

## Behandeling van migraine tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap ondervindt de meerderheid van de vrouwen een verbetering van hun migraine tijdens het tweede en het derde trimester. De aanvallen kunnen echter recidiveren na de bevalling of na de lactatie.

Toch kan migraine zich voor het eerst manifesteren of verergeren tijdens de zwangerschap.

Er bestaan echter geen RCT's op het vlak van aanvalsbehandeling noch op het vlak van preventieve therapie van migraine tijdens de zwangerschap. Volgens het GRADE-systeem heeft de evidentie zodoende een zeer lage kwaliteit, doch de aanbevelingen zijn sterk.

### Behandeling van een acute migraineaanval

Wat betreft aanvalstherapie is de inname van paracetamol eerste keuze. Acetylsalicylzuur en NSAID kunnen worden gebruikt in het eerste en tweede trimester maar moeten in een later stadium worden vermeden (risico op premature sluiting van de ductus arteriosus, risico op oligohydramnios).

Tijdens de borstvoeding kunnen NSAID worden gebruikt doch acetylsalicylzuur moet worden vermeden (risico op syndroom van Reye, risico op metabole acidose).

Morfinehoudende producten worden niet aanbevolen maar kunnen in welbepaalde gevallen worden gebruikt bij bijzonder hevige aanvallen. Anti-emetica, vooral domperidone, kunnen zonder probleem tijdens de zwangerschap en de borstvoeding worden gebruikt. Ergotderivaten zijn gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding. Triptanen worden niet aangeraden tijdens de zwangerschap maar de opvolgingsgegevens waarover we beschikken door het ongewild gebruik van sumatriptan, naratriptan en rizatriptan tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn geruststellend (geen specifiek teratogeen effect, identiek percentage van perinatale problemen bij migrainelijdsters die triptanen gebruikten tijdens de zwangerschap in vergelijking met andere migrainelijdsters).

### Preventieve behandeling

Bij profylactische behandelingen wordt propranolol door de meeste deskundigen beschouwd als de eerstestapsbehandeling; aanbevolen wordt echter om lage doses te gebruiken (10 tot 20 mg 2x/dag). Bèta-blokkers kunnen gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Anti-epileptica (valproïnezuur, topiramaat, gabapentine) zijn uitgesloten tijdens de zwangerschap omwille van hun bekende (valproïnezuur) of vermoedelijke (topiramaat) teratogene werking ofwel omdat er geen gegevens bekend zijn (gabapentine). Sommige deskundigen stellen dat valproïnezuur kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding rekening houdend met het feit dat dit slechts in geringe mate in de moedermelk terecht komt. Lage doses amitriptyline worden eveneens voorgesteld, tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, ondanks tegenstrijdige gegevens wat betreft het gebruik ervan tijdens de

zwangerschap (misvormingen van de ledematen geassocieerd met het nemen van hoge doses tijdens de zwangerschap). Voor zover wij weten zijn er geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van het gebruik van riboflavine tijdens de zwangerschap.

## 5. WAT ZIJN DE SPECIFIEKE AANDACHTSPUNTEN VOOR MIGRAINE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN?

De aanpak van migraine bij het kind bestaat erin zich ervan te vergewissen dat het kind ziek is en de juiste oorzaak te vinden van zijn/haar herhaalde klachten. Ernstige aanvallen kunnen samen voorkomen met lichtere, draaglijke klachten die gemakkelijk kunnen worden opgelost zonder medicamenteuze interventie.

In de tweede plaats wordt vaak door de ouders gevreesd voor een “ernstig” hersenprobleem en dit moet worden ontkracht.

Zodra de diagnose gesteld is en de eventueel uitlokkende factoren geanalyseerd zijn, wordt een gesprek gevoerd over de anamnese, waarbij zowel ouders als kind betrokken zijn. Het doel hiervan is:

1- Geruststellen: het gaat om een goedaardige, maar mogelijk invaliderende aandoening.

2- Met eenvoudige, gepaste bewoordingen uitleggen dat het gaat om een genetische aandoening en niet om een psychologische stoornis en ook niet om simulatie. Men moet ervoor zorgen dat het lijden van het kind niet wordt gebanaliseerd.

*Behandeling bij het kind en bij de adolescent:*

	<b>Middel</b>	<b>Toedieningswijze</b>	<b>Dosering/inname</b>	<b>Max dosis/dag</b>
1 <sup>ste</sup> keuze	Ibuprofen	PO	7,5-10 mg/kg	3-4 innames indien nodig
2 <sup>de</sup> keuze	Paracetamol	PO	15 mg/kg	4 innames indien nodig

Deze behandelingen zijn doeltreffend en hebben een goed veiligheidsprofiel.

Men raadt aan om vaak af te wisselen tussen deze twee geneesmiddelen, indien nodig elke 3-4 uur. Enerzijds voorkomt dit inderdaad misbruik van eenzelfde analgeticum en anderzijds reageren sommige kinderen beter op de ene pijnstiller dan op de andere.

Bij de adolescent (> 12 jaar): in geval van een migraineaanval die niet reageert op ibuprofen of op paracetamol, beveelt de deskundige het gebruik van sumatriptan neusspray aan (10-20 mg).

## Noodbehandeling van migraine bij het kind

- Als het kind niet braakt: oraal ibuprofen 10 mg/kg
- Als het kind braakt: rectaal paracetamol (15 mg/kg)
- Als geen resultaat (geen verlichting in 30-40 minuten): nasaal sumatriptan: 10 mg (na de leeftijd van 12 jaar)

## Preventieve basisbehandeling

Middel	Dosering	Duur	Bron
Flunarizine	5-10 mg	Niet vermeld	Sorge 1988
Propranolol	2-4 mg/kg/dag	Niet vermeld	Forsythe 1984
Topiramaat	50-100 mg/dag	Niet vermeld	Lewis 2009

De duur van de preventieve behandeling bedraagt 6-12 maanden maar er wordt op gewezen dat dit niet vastgelegd is.

De bijwerkingen zijn:

- flunarizine: slaperigheid, gewichtstoename, risico van extrapiramidaal syndroom
- propranolol: risico van hypotensie
- topiramaat: gewichtsverlies door anorexigeen effect

Propranolol is gecontra-indiceerd is bij diabetes of astma.

## 6. ALGEMEEN BESLUIT

Dit rapport tracht een antwoord te bieden op de vraag wat de meest geschikte medicamenteuze behandeling van migraine is. Hiervoor werd een uitgebreide literatuurstudie gedaan met aandacht voor het niveau van evidentie volgens strikte criteria. Ook werden Belgische en buitenlandse deskundigen gehoord.

De behandeling van migraine is dubbel. Enerzijds dient men de acute pijnaanval te behandelen. Anderzijds kan men bij frequente migraineaanvallen een profylactische behandeling starten.

Bij de behandeling van de acute migraineaanval is het van belang om rekening te houden met de ernst van de hoofdpijn. Een zogenaamde getrapte zorg geeft de grootste effectiviteit, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen milde of matige aanvallen van migraine enerzijds en ernstige aanvallen anderzijds. Bij de milde en matige migraineaanvallen gaat de voorkeur uit naar paracetamol, acetylsalicylzuur of een ontstekingsremmer (ibuprofen, diclofenac of naproxen). Bij een ernstige migraineaanval gebruikt men best onmiddellijk een triptaan. De behandeling verandert niet als men migraine met aura heeft. Het is niet aangewezen dat de patiënt al een triptaan inneemt als hij zich in de aurafase bevindt.

Als de eerste stapsbehandeling met een analgeticum of een ontstekingsremmer niet werkzaam is, dient men over te schakelen op een triptaan. Het verdient aanbeveling om een correcte eerste stapsbehandeling bij minstens twee aanvallen te gebruiken vooraleer te besluiten tot onvoldoende werkzaamheid. Een triptaan blijkt het meest effectief als hij vroeg tijdens de hoofdpijnaanval wordt ingenomen. Subcutane toediening van sumatriptan is aanbevolen als snelle actie gewenst is. In geval van braken zijn rectale, subcutane en nasale preparaten nuttig. Ergotaminepreparaten hebben geen plaats meer in de huidige eerste- en tweedestapsbehandeling van migraine. Patiënten die al ingesteld zijn op ergotamine in een correcte dosis (maximum 10 mg per maand) kunnen dit middel verder gebruiken mits goede opvolging.

Voor wat de profylactische behandeling betreft, heeft men thans de keuze uit verschillende farmacologische klassen: bèta-blokkers, anti-epileptica, calciumblokkers, serotonine-antagonisten, ... Bij de individuele keuze van een preparaat zal men rekening houden met de ernst van de migraine, met eventuele comorbiditeit en met de mogelijke bijwerkingen van de diverse preparaten.

Menstruatiegerelateerde migraine is een frequent voorkomend probleem dat geassocieerd is aan belangrijke invaliditeit. In vergelijking met niet-menstruele migraine, zijn aanvallen van menstruele migraine ernstiger, langer in duur en resistenter aan analgetica. Eenvoudige analgetica en niet-steroïdale ontstekingsremmers kunnen in combinatie met anti-emetica worden gebruikt als eerstestapsbehandeling. In geval deze niet doeltreffend zijn, wordt aangeraden om gebruik te maken van triptanen. In geval de migraineaanval binnen de 24 uur recidiveert, kan een tweede dosis van de gebruikte triptaan worden gegeven. Er zijn geen specifieke richtlijnen voor de profylaxis van menstruele migraine.

Tijdens de zwangerschap is paracetamol het eerste keuze preparaat voor acute migrainebehandeling en is propranolol het voorkeurreparaat voor profylactische behandeling.

Migraine op kinderleeftijd verschilt van volwassen migraine door een veelal kortere aanvalsduur (minimum één uur) en een bilaterale lokalisatie. De evidentie voor het voorschrijven van bepaalde medicijnen is mager. Als aanvalsbehandeling worden paracetamol en ibuprofen voorgesteld, als profylactische behandeling flunarizine, propranolol en topiramaat. Triptanen kunnen niet bij kinderen worden gebruikt, eventueel wel bij adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar.





