



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 25 mei 2023

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine



Juryrapport
Korte tekst

Promotor

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

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

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, T. CHRISTIAENS, C. de GALOCSY, T. DE GROOTE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, T. DUJARDIN, A. DUPONT, N. ECHEMENT, S. GEURTS, L. HERRY, C. HUYGHEBAERT, G.-A. MAFTEI, S. MARIEN, J. NORTIER, J. PEN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, J. SAEVELS, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, K. VALGAEREN, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Experten: K. PAEMELEIRE, J. SCHOENEN

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

Voorzitter van de jury: I. LEUNCKENS

Lid CEG: K. VAN HAECHT

RIZIV: L. GRYPDONCK, E. SOETE

Bibliografiegroep

BCFI/CBIP (sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER)

Experten (sprekers)

C. ANDREE, G. HANS, K. PAEMELEIRE, J. SCHOENEN, G. TERWINDT, M. VALERIANI, M. VAN DE CASTEELE, M. VANDENHEEDE, A. VAN DYCKE, J. VERSIJPT

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: B. COLLIN, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel

Consensusvergadering

25 mei 2023

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine

Juryrapport Korte tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de experts en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Kwaliteitszorg geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)).
Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail consensus@riziv-inami.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Virginie Bedoret (huisarts)
Souraya El Sankari (neuroloog) Vicevoorzitter
Jean Jacquy (neuroloog)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Marie-Anne van Bogaert (huisarts)
Sophie Wouters (kinderarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Céline De Spiegeleire
Ruud Saerens

Vertegenwoordigers van de apothekers

Jan Saevels
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

Haya Boshart (psychologe)
Willem De Hertogh (kinesitherapeut)

Vertegenwoordigers van het publiek

Claire Vanderick
Monique Ver Berne

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN AFKORTINGEN	1
INLEIDING	2
i.1. Methodologie van de consensusvergadering.....	3
i.2. GRADE.....	4
i.3. Overzicht van de specialiteiten	5
BESLUITEN	6
1. Algemene inleiding over migraine	6
1.1. <i>Wat is migraine? Hoe te diagnosticeren? Hoe te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn? Welke zijn de verschillende vormen van migraine?</i>	6
1.2. <i>Wat zijn de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van (deze verschillende vormen van) migraine en migraineaanvallen?</i>	10
2. Preventieve en acute behandeling	12
2.1. <i>Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen?</i>	12
2.2. <i>Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)?</i>	14
2.3. <i>Welke zijn mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn) van de behandelingen?</i>	16
2.4. <i>Welke zijn de mogelijke contra-indicaties van de behandelingen?</i>	18
3. Aanpak van migraine in verschillende populaties	20
3.1. <i>Volwassenen</i>	20
3.1.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij volwassenen)?	20
3.1.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij volwassenen)?.....	21
3.1.2.1. Indicaties en doelstellingen van preventieve behandeling	21
3.1.2.2. Episodische migraine.....	21
3.1.2.2.1. Eerstelijnsbehandelingen.....	22
3.1.2.2.2. Tweedelijnsbehandelingen	22
3.1.2.2.3. Derdelijnsbehandelingen	23
3.1.2.3. Chronische migraine.....	24
3.1.2.3.1. Topiramaat.....	24
3.1.2.3.2. Onabotulinetoxine A.....	24
3.1.2.3.3. Monoklonale antilichamen CGRP-remmers.....	24
3.1.2.4. Combineren van preventieve behandelingen	24
3.1.2.5. Nutraceutische producten	24
3.2. <i>Kinderen en adolescenten</i>	25
3.2.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij kinderen en adolescenten)?.....	25
3.2.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij kinderen en adolescenten)?	26
3.3. <i>Ouderen</i>	28
3.3.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij ouderen)?.....	28
3.3.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij ouderen)?.....	28
3.4. <i>Menstruatiegebonden migraine</i>	30
3.4.1. Welke is de aanbevolen aanpak van menstruele migraineaanvallen?	30
3.4.2. Welke is de aanbevolen aanpak om menstruele aanvallen te voorkomen?	32
3.4.3. Wat met hormonale contraceptie?	32
3.5. <i>Zwangerschap en lactatie</i>	34
3.5.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij zwangerschap en lactatie)?.....	34
3.5.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij zwangerschap en lactatie)?.....	35
4. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen?	37

4.1. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, ...)?	37
4.2. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeiten)?	39
4.3. Rolverdeling/samenwerking 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn?.....	40
5. De rol van andere gezondheidszorgberoepen.....	42
5.1. Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, ...) bij de hulp aan migrainepatiënten?	42
6. Terugbetalingsregels	45
6.1. Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?	45
6.1.1. Behandeling van een migraine aanval	45
6.1.2. Basisbehandelingen voor episodische en chronische migraine.....	45
ALGEMEEN BESLUIT.....	47

Lijst van afkortingen

ASA	Acetylsalicylzuur (acetylsalicylic acid)
AV	Atrioventriculair
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CBT	Cognitieve gedragstherapie (Cognitive behavioral therapy)
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CVA	Cerebrovasculair accident
EBM	Evidence Based Medicine
EHF	European Headache Federation
EMA	European Medicines Agency
HAS	Haute Autorité de Santé
IE	Internationale eenheid
kg	Kilogram
mg	Milligram
µg	Microgram
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MOH	Medicatieovergebruikshoofdpijn
NSAID	Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (non-steroidal anti-inflammatory drug)
OTC	Over the counter
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized Controlled Trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RMA	Risk Minimisation activities
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SSRI	Serotonine-heropname remmers (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)

Inleiding

Op donderdag 25 mei 2023 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine.

Deze consensusvergadering is de 44^e in de reeks.

Met dit onderwerp keren we overigens terug op een onderwerp dat voorheen al aan bod kwam, namelijk op 26/11/2006. Maar gezien de evolutie in behandeling van migraine in de afgelopen jaren achtte het CEG het aangewezen om een update rond de rationele aanpak van migraine te verschaffen.

Ook dit keer hebben we een aantal beperkingen moeten doorvoeren in het aantal onderwerpen dat tijdens de consensusmeeting aan bod zal komen. Ondanks deze beperking zijn we er toch van overtuigd dat alle belangrijke aspecten, zowel farmacologisch als niet-farmacologisch, en over alle leeftijdsgroepen heen, voldoende belicht zullen worden. We zijn blij hiervoor een beroep te kunnen doen op zeer hoogwaardige binnenlandse en buitenlandse sprekers. Ik wil hierbij ook een oprecht woord van dank richten aan de experten die meewerkten in het Organisatiecomité, Prof. Paemeleire en Prof. Schoenen, voor hun grote inzet en enthousiasme tijdens de voorbereidingen van dit complex onderwerp.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals o.a. neurologen en gynaecologen. De problematiek van migraine is echter dermate verspreid dat in feite elke arts baat kan hebben bij de bevindingen van het juryrapport. We kijken dus nu al uit naar de bevindingen van de jury.

Zoals al voorheen aangehaald zullen de sprekers tijdens hun respectievelijke uiteenzettingen sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun eigen beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de allerrecentste publicaties mogelijk niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

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 de Minister van Sociale Zaken.

De [volledige \(lange\) tekst](#) van de besluiten, het literatuuroverzicht ([volledige \(Engelse\) versie, samenvatting](#)), de [teksten van de experten](#) en de [methodologie](#) kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>).

Die [volledige tekst](#) bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of experten.

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galilleelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail consensus@riziv-inami.fgov.be).

i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De [methodologie](#) gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De [promotor](#) is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het [organisatiecomité](#) is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep experts en de jury.
3. De [bibliografiegroep](#) heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (Literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De [experten](#) hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 25 mei 2023. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De [jury](#) heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensusstekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de experts, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Expert advies/expert opinion

Sommige aanbevelingen uit Richtlijnen zijn gebaseerd op "expert advies/expert opinion". Voor bepaalde punten of aanbevelingen in de tekst zijn de juryleden overeengekomen om het advies van de voor de vraag gevraagde expert te volgen. In dat geval wordt de aanbeveling ook gevolgd door de vermelding "expert advies/expert opinion".

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.



i.3. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de experts op de consensusvergadering van 25 mei 2023 en na beraadslaging, tot de hiernavolgende besluiten.

1. Algemene inleiding over migraine

1.1. Wat is migraine? Hoe te diagnosticeren? Hoe te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn? Welke zijn de verschillende vormen van migraine?

Volgens de expert die voor dit onderwerp werd geraadpleegd, is migraine *de meest voorkomende neurologische aandoening*. Migraine treft gemiddeld 15% van de wereldbevolking, met een opvallend verschil in prevalentie volgens geslacht: 20-25% van de vrouwen, 5-10% van de mannen (Global Burden of Disease Study 2020).

Migraine is het meest prevalent tussen 25 en 50 jaar.

Migraine kan een invaliderende ziekte zijn: ze veroorzaakt soms grote gezondheidsproblemen en psychologische en sociaaleconomische problemen: de aanvallen zijn invaliderend en leiden tot moeilijke tijdelijke werkomstandigheden waarop soms met onbegrip wordt gereageerd op de werkvloer.

Migraine heeft een belangrijke economische impact: de kosten voor geneesmiddelen zijn hoog en het aantal onderzoeken met beeldvorming om mensen gerust te stellen, is buitensporig. Zelfs bij behandelde migraine blijft de professionele impact door absentieisme aanzienlijk (1.650.000 ziektedagen in 2007, in België).

Met name voor vrouwen onder 50 jaar is migraine met aura geassocieerd aan een verhoogd risico op trombo-embolische events.

Ondanks de hoge prevalentie is onderdiagnose een reëel probleem. Het breder bekendmaken van een tool zoals de ID-migraine bij verschillende actoren, waaronder zeker ook de patiënten zelf, kan helpen in een betere vroegdetectie en dus ook aanpak van migraine.



Figuur 1. Voorbeeld van een screeningsinstrument voor migrainehoofdpijn: vragenlijst "ID-Migraine" (Streel 2014).

(Gezien een gevalideerde Nederlandstalige versie van de ID Migraine Screener niet voorgelegd werd, vindt de lezer hierbij een letterlijke vertaling van de Franse versie)

1. Hebt u gedurende de 12 laatste maanden hoofdpijn gehad die u belette normaal te functioneren?
 - ja
 - neen --> Dank u, u bent klaar met het beantwoorden van de vragenlijst
2. Ging deze hoofdpijn gepaard met misselijkheid (of braken)?
 - ja
 - neen
3. Ging deze hoofdpijn gepaard met een overdreven gevoeligheid voor licht (zon, neon, ...)?
 - ja
 - neen

Als u "ja" antwoordt op de 3 vragen, is het risico dat u aan migraine lijdt, 93 %!

Aangezien hoofdpijn een veelvoorkomende klacht is, is een correcte differentiaaldiagnose van groot belang. Er wordt hierbij een onderscheid gemaakt tussen de ernstige, vaak secundaire, en minder prevalentie oorzaken van hoofdpijn die nooit mogen gemist worden, en de meer voorkomende primaire hoofdpijnvormen.

Migraine is een primaire hoofdpijn, het eerste dat men moet doen is een differentiatie maken met een TIA, een partiële epileptische aanval en een andere secundaire hoofdpijn uitsluiten.

Bij 10% van de aanmeldingen met hoofdpijn gaat het om een secundaire hoofdpijn, maar dit kan oplopen tot 30% voor de oudere populatie:

A priori is een hoofdpijn die al een jaar of langer (chronisch) aanhoudt, primair en dus ongevaarlijk, terwijl een recente hoofdpijn (acuut) voorzichtigheid en vaak bijkomende onderzoeken vereist.

Abnormale symptomen bij klinisch onderzoek, verandering in een al bestaande hoofdpijn, progressieve verslechtering, nieuw opgetreden hoofdpijn, nachtelijke verergering, explosieve vorm van hoofdpijn en niet aanslaan van een doorgaans effectieve behandeling zijn anamnestiche en klinische alarmsignalen die oriënteren richting secundaire hoofdpijn.

(In het Frans vormen de eerste letters van deze symptomen, in deze volgorde: **S**ignes anormaux à l'examen clinique, **C**hangement d'une céphalée préexistante, **A**ggravation progressive, **N**ouvelle apparition d'une céphalée, aggravation **N**octurne, **E**xplosivité d'une céphalée, **R**ésistance au traitement habituellement efficace, het letterwoord « scanner » als mnemotechnisch hulpmiddel.)

Bij een normaal klinisch neurologisch onderzoek kan men

- Andere primaire hoofdpijnen onderscheiden:
 - Tension headache (zie definities in de [volledige \(lange\) tekst](#))
 - Trigemineusneuralgie (zie definities in de [volledige \(lange\) tekst](#))
 - Clusterhoofdpijn
- Verder gaan op de typische karakteristieken van migraine.

Tot de meest voorkomende secundaire hoofdpijn behoort *hoofdpijn, die chronisch wordt, veroorzaakt door overmatig gebruik van gecombineerde pijnstillers* (met cafeïne of/en codeïne), enkelvoudige pijnstillers, ontstekingsremmers, triptanen of ergotaminetartraat. (Medicatieovergebruikshoofdpijn, MOH)

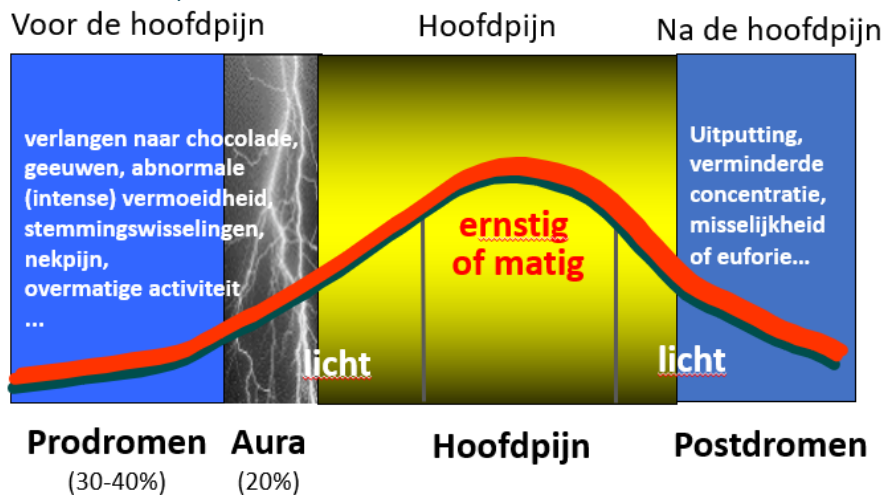


Allereerst is er de migraineaanval (transitoire cerebrale dysfunctie):

Deze bestaat uit 3 of 4 fases, afhankelijk van het type migraine (met of zonder aura).

1. Prodromen
Kunnen 24 uur op voorhand beginnen, gekenmerkt door o.a. verlangen naar chocolade, geeuwen, abnormale (intense) vermoeidheid, stemmingswisselingen, nekpijn, overmatige activiteit.
2. Aura
3. Hoofdpijn
 - a. Duur: 4-72 uur
 - b. Moet minstens 2 van de 4 karakteristieken hebben
 - i. Ze is unilateraal ("hemicrania");
 - ii. Het gaat om een bonzende of kloppende pijn;
 - iii. Ze is matig of ernstig genoeg om normale activiteiten te beperken of te verhinderen (bedrust, absenteïsme, enz.);
 - iv. Ze wordt erger bij beweging.
 - c. Moet minstens 1 van volgende kenmerken hebben
 - i. Overgevoeligheid voor licht en/of geluid;
 - ii. Misselijkheid of braken.
4. Postdromale fase, gekenmerkt door uitputting, verminderde concentratie, misselijkheid, maar ook euforie.

Figuur 2. Samenvattend schema van de fasen van een migraineaanval (uit de presentatie van Prof. Schoenen 2023)



Men spreekt van migraine als neurologische aandoening als men verschillende aanvallen heeft. Om de definitieve diagnose - tenzij voor migraine met aura - te stellen moet men minstens 5 aanvallen gehad hebben.

De frequentie en de ernst van deze aanvallen verschillen van persoon tot persoon en kan wijzigen doorheen de levensloop.

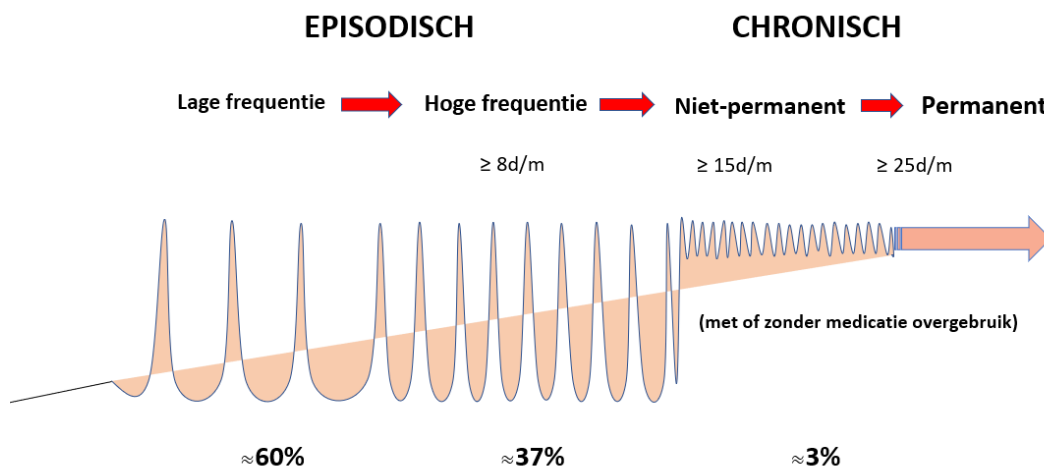
60% van de migraine is episodisch met lage frequentie

35% episodisch met hoge frequentie (vanaf 8 dagen per maand)

5% is chronisch >15 dagen wordt niet permanent chronisch genoemd, >25 dagen wordt permanent chronisch genoemd. Belangrijk is te weten dat dit reversibel kan zijn.



Figuur 3. Het spectrum van ernst van migraine en het geschatte aandeel migrainepatiënten in elke groep



De verschillende soorten migraine:

- Migraine zonder aura (meest frequent)
- Migraine met aura (20 tot 30%)
 - Een aura duurt in regel niet langer dan 60 minuten en is reversibel
 - Soorten aura
 - o Meest frequent: visuele en/of sensitieve aura
 - o Minder frequente vormen
 - Aura van de hersenstam (kan zich ook uiten in duizeligheid en evenwichtsstoornissen, oorsuizen, hypoacusis, diplopie of een staat van verwardheid)
 - Hemiplegische migraine: is genetisch
 - Vestibulaire migraine: indien enkel evenwichtsstoornissen

Voor kinderen gelden meer specifieke symptomen, zie vraag [3.2](#).



1.2. Wat zijn de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van (deze verschillende vormen van) migraine en migraineaanvallen?

De oorzaken van de migraineaanval

Om de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van migraineaanvallen te kunnen duiden is het belangrijk om de pathofysiologie van migraine te begrijpen. De jury verwijst de geïnteresseerde lezer naar de tekst van de expert.

Een migraineaanval ontstaat wanneer de migrainedrempel bereikt wordt. Elkeen heeft een eigen migrainedrempel. Er zijn factoren die een aanval kunnen uitlokken en verzwarende factoren die de drempel voor een aanval kunnen verlagen.

In de praktijk is het onderscheid tussen uitlokkende en verzwarende factoren soms vaag.

Er bestaan talrijke factoren die in 4 grote categorieën ingedeeld kunnen worden: emotionele stimuli, sensorische stimuli, energetisch onevenwicht en vrouwelijke hormonen.

Ze verschillen van individu tot individu, zoals ook de migrainedrempel (drempel die aanval triggert als 1 of meerdere factoren aanwezig zijn) verschillend is per migrainepatiënt. Een voorspelling op individueel niveau is dus moeilijk te maken.

De factoren die een migraineaanval kunnen uitlokken zijn multiple (niet exhaustief): stress, de menstruatie/hormonale factoren, vasten, weersomstandigheden, slaapstoornissen, hevig licht, alcohol,

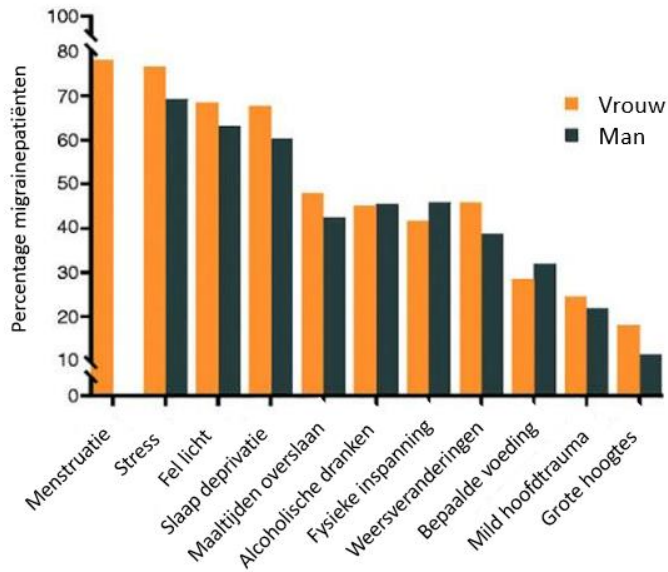
De verzwarende factoren, die de gevoeligheid voor deze uitlokkende factoren verhogen zijn eveneens zeer variabel (ook niet exhaustief): oestrogenen, opstapeling van stress of decompressie en vermoeidheid, overgebruik van koffie, onregelmatige levensstijl (zie vraag 4 en 5).

De jury merkt ook op dat chocolade op zich geen uitlokkende factor van een migraineaanval is. Meer 'zin in chocolade' is wel een gekend prodroom.

De jury meent dat onderstaande "Cross-sectional questionnaire study in migraine patients: ♀ 5725 ♂ 1061" (van Casteren 2021a), aangehaald door expert Terwindt (Terwindt 2023) goed deze factoren weergeeft.



Figuur 4. Meest voorkomende zelf-gerapporteerde triggers voor migraine



Oorzaken en pathofysiologie

De etiopathogenese van migraine is complex. Het zich herhalen van migraineaanvallen is genetisch bepaald, in de meeste gevallen door een complex samenspel van polygenetische factoren. Enkel de hemiplege vorm van migraine is monogenetisch bepaald (een enkelvoudige mutatie).

Pathofysiologisch wordt in de prodromale fase de hypothalamus geactiveerd. Nadien, tijdens de aura vindt er een corticale depressie plaats. Deze fase wordt gevolgd door hoofdpijn ten gevolge een activatie van het trigemino-vasculaire systeem en van de hersenstam.



2. Preventieve en acute behandeling

2.1. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen?

Een aantal farmacologische behandelingen hebben een aangetoond effect in de behandeling van migraineaanvallen.

Het primaire doel van acute behandeling is volledige verlichting van de hoofdpijn twee uur na inname van medicatie met 24 uur aanhoudende respons zonder ongewenste effecten (FR 2021).

Studies keken onder meer naar:

1. afwezigheid of vermindering van pijn na 2 u
2. afwezigheid of vermindering van pijn na 24 u
3. afwezigheid of vermindering van fonofobie
4. afwezigheid of vermindering van fotofobie
5. afwezigheid of vermindering van misselijkheid en braken

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen **specifieke en niet-specifieke** migrainebehandelingen.

De **niet-specifieke geneesmiddelen** met een aangetoond effect op migraineaanvallen zijn:

- Paracetamol 1.000 mg (*GRADE B*)
- Acetylsalicylzuur 900 mg (in België 1.000 mg beschikbaar) (*GRADE B*)
- NSAID's
 - o ibuprofen 200 mg - 600 mg (*GRADE C voor 200 mg tot B voor 600 mg*)
 - o diclofenac 50 - 100 mg (*GRADE B*)
 - o naproxen 500 mg (*GRADE B*)

Daarnaast hebben ook combinaties van de bovenstaande geneesmiddelen, met of zonder cafeïne in associatie, een aangetoond effect op migraineaanvallen.

- Paracetamol - acetylsalicylzuur - cafeïne 500/500/130 mg (*GRADE B tot A*)

De combinatie van triptanen en NSAID is ook effectief gebleken (*GRADE C voor milde migraine, en GRADE B voor matige tot ernstige migraine*).

Voor het gebruik van metoclopramide en domperidon alleen is onvoldoende bewijs bij de behandeling van pijn, het kan wel in associatie gebruikt worden als de migraine gepaard gaat met braken. (*GRADE A (voor misselijkheid/braken)*)

Noch ergotamine, noch opioïden hebben een plaats in de behandeling van acute migraine. De jury gaat akkoord met de expert, die stelt dat ergotaminepreparaten geen rol meer spelen vanwege de onvoorspelbare biologische beschikbaarheid, de variabele klinische effecten en de hoge kans op (vasculaire) ongewenste effecten. Opioïden worden, wegens hun gekende ongewenste effecten, in geen enkele richtlijn en door geen enkele expert aanbevolen.



Wat betreft de **specifieke** migrainebehandelingen hebben de volgende moleculen een aangetoond effect op migraineaanvallen:

- alle triptanen (*tenzij anders aangegeven, GRADE B, d.w.z. matige evidentie van werkzaamheid ten opzichte van placebo voor de meeste outcome parameters*). Het werkings- en ongewenste effecten-patroon verschilt enigszins per molecule en per patiënt (NHG).
 - Almotriptan 12,5 mg
 - Eletriptan 40-80 mg: langwerkend (*GRADE A wat betreft pijnvrij zijn na 1 uur + recurrence migraine (zich herhalen van migraineaanvallen)*)
 - Frovatriptan 2,5 mg: langwerkend
 - Naratriptan 2,5 mg (*GRADE A wat betreft pijnvrij zijn/pijnverlichting na 2 uur en na 4 uur – meer duurzame pijnverlichting na 24 uur*)
 - Rizatriptan 10 mg: kortwerkend (*GRADE-beoordeling onmogelijk*)
 - Sumatriptan 50 mg (*GRADE A wat betreft pijnvrij zijn na 1 uur (bij een migraineaanval van lichte intensiteit) + meer ongewenste effecten gedurende 24 uur*)
 - Sumatriptan 100 mg (*GRADE A wat betreft pijnvrij zijn na 1 uur en na 2 uur (bij een migraineaanval van lichte intensiteit) + meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur + verlichting van fonofobie na 2 uur bij meer patiënten + meer ongewenste effecten gedurende 24 uur*)
 - Sumatriptan neusspray 20 mg/dosis (*GRADE C voor alle outcome parameters, behalve GRADE B voor meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 24 uur*)
 - Sumatriptan 6 mg sc (*GRADE A wat betreft fotofobie + fonofobie na 2 uur; GRADE B of C voor alle andere outcome parameters*)
 - Zolmitriptan 2,5-5 mg (*GRADE C wat betreft fotofobie en fonofobie na 2 uur*)
 - Zolmitriptan neusspray 5 mg (*GRADE C voor alle outcome parameters, behalve GRADE B wat betreft aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur + meer ongewenste effecten*)

Beschikbare vergelijkende studies tussen triptanen

- Eletriptan versus zolmitriptan (*GRADE A in het voordeel van eletriptan voor meer pijnverlichting na 1 uur en meer afwezigheid van pijn na 2 uur en geen verschil voor de andere outcome parameters*)
- Naratriptan versus rizatriptan (*GRADE A in het voordeel van rizatriptan voor meer afwezigheid van pijn na 1 uur en na 2 uur, meer pijnverlichting na 2 uur, geen verschil in afwezigheid van misselijkheid na 2 uur, GRADE A in het nadeel van rizatriptan betreffende recurrence van de migraineaanval, GRADE A voor ‘geen verschil in ongewenste effecten’*)
- Naratriptan versus sumatriptan (*GRADE A in het voordeel van naratriptan betreffende pijn na 2 uur en na 4 uur, verlichting van pijn na 4 uur, minder ongewenste effecten. GRADE A voor ‘geen verschil’ betreffende de andere parameters*)
- ditans (niet beschikbaar in België)
- gepants
 - rimegepant 75 mg (*GRADE C voor alle parameters*)
 - ubrogepant (*GRADE A voor alle parameters, behalve GRADE B voor ‘meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 1 week’, voor ‘geen verschil’ voor ‘cardiovasculaire ongewenste effecten’ en voor ‘ernstige ongewenste effecten’*) **niet verkrijgbaar in België**



2.2. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)?

Als antwoord op deze vraag beperkt de jury zich tot het oplist van alle geneesmiddelen die een effect hebben in de preventieve behandeling van migraine. Verderop zal hij zijn besluiten weergeven over de beste behandeling afhankelijk van leeftijd, geslacht en comorbiditeiten.

Het primaire doel van preventieve behandeling is volgens FR 2021 het aantal maandelijkse migrainedagen met 50% te verminderen bij episodische migraine en met 30% bij chronische migraine. Preventie heeft ook tot secundair doel de consumptie van acute behandelingen, de intensiteit en de duur van de aanvallen te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren.

Studies keken onder meer naar:

- aantal hoofdpijndagen per maand
- duur van de hoofdpijn
- ernst van de hoofdpijn
- gebruik van acute medicatie

Verschillende geneesmiddelenklassen hebben hun effectiviteit bewezen in het voorkomen van migraineaanvallen. We onderscheiden niet-specifieke behandelingen, specifieke geneesmiddelen, en het gebruik van supplementen:

Niet-specifieke behandelingen

- Bèta-blokkers: de kwaliteit van evidentie is laag (*GRADE C*) maar ze hebben een redelijk goed veiligheidsprofiel, en zijn goed bekend bij de voorschrijvers.
 - o Atenolol 25 - 100 mg tweemaal daags
 - o Bisoprolol 5 - 10 mg
 - o Metoprolol 50 - 100 mg tweemaal daags of 200 mg gewijzigde afgifte eenmaal daags
 - o Propranolol 80 - 160 mg een- of tweemaal daags
 - o Timolol (oraal niet beschikbaar)Geen verschillen tussen de verschillende bèta-blokkers
- Sartanen: de kwaliteit van evidentie is laag (*GRADE C*) maar ze hebben een redelijk goed veiligheidsprofiel, en zijn goed bekend bij de voorschrijvers.
 - o Candesartan 16 - 32 mg
 - o Telmisartan: 80 mg
- Calciumantagonisten
 - o Flunarizine: (*GRADE C*) 5 - 10 mg
 - o Verapamil: te weinig info om de effectiviteit te beoordelen
- Anti-epileptica
 - o Topiramaat (*GRADE C*) 50 - 100 mg
 - o Valproaat (*GRADE C*) 600 – 1.500 mg
 - o Lamotrigine: te weinig info om de effectiviteit te beoordelen



- Antidepressiva
 - Amitriptyline (*GRADE C*) 10 - 100 mg
 - Venlafaxine: te weinig info om de effectiviteit te beoordelen
- Botulinetoxine A: niet onderzocht in de literatuurstudie

Er zijn geen verschillen aangetoond tussen de verschillende bèta-blokkers (*GRADE C*) en ook niet tussen

- Flunarizine en bèta-blokkers (*GRADE C*)
- Topiramaat en bèta-blokkers (*GRADE C*)

Migraine-specifieke behandelingen

Het voorschrijven van deze medicatie is voorbehouden aan neurologen. Huisartsen e.a. specialisten komen er uiteraard mee in contact in het geval deze medicaties door hun patiënten genomen worden. Bij de opvolging van migrainepatiënten is kennis van (de effecten van) deze medicaties sowieso belangrijk.

- anti CGRP monoklonale antilichamen (geen niveau van evidentie toegekend omdat ze niet in de literatuurstudie opgenomen waren)
 - Erenumab 70 tot 140 mg sc 1x/maand
 - Fremanezumab 225 mg sc 1x/maand of 675 mg sc 1x/trimester
 - Galcanezumab 240 mg sc, daarna 120 mg sc 1x/maand
- Gepants:
 - Rimegepant (*GRADE B*) 75 mg om de 2 dagen
 - Atogepant (*GRADE A*, maar niet beschikbaar in België)

Supplementen

Voor melatonine is er een lage evidentie van werkzaamheid ten opzichte van placebo (*GRADE C*). Ten opzichte van amitriptyline vertoonde melatonine geen verschil in aantal migrainedagen (*GRADE C*).

Voor magnesium, co-enzym Q10, riboflavine en andere vitamines van de B-groep, is er geen duidelijke evidentie van werkzaamheid ten opzichte van placebo.

Voor riboflavine werden wel resultaten gezien die vergelijkbaar waren met valproaat en propranolol (*GRADE C*).



2.3. Welke zijn mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn) van de behandelingen?

Voor een volledige lijst van mogelijke ongewenste effecten van elk geneesmiddel, verwijst de jury naar de gegevens uit *BCFI: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium, BCFI: Folia Pharmacotherapeutica en Martindale: The complete drug reference, 40th edition* (Brayfield 2020) aangehaald in de literatuurstudie en naar de bijsluiters van de respectievelijke geneesmiddelen.

De jury behoudt hier enkel

- de belangrijkste ongewenste effecten
- waarvoor een medische handeling noodzakelijk kan zijn en/of die een belangrijke impact kunnen hebben op het goed gebruik door de patiënt
- van geneesmiddelen met aangetoonde werkzaamheid (cfr. vraag [2.1.](#) en [2.2.](#))
- beschikbaar op de Belgische markt

Geneesmiddelen gebruikt bij migraineaanvallen:

- Paracetamol: leverfalen, zelfs bij normale dosissen in aanwezigheid van risicofactoren (kinderen, ouderen, ondervoeding, alcoholmisbruik, leverinsufficiëntie)
- Acetylsalicylzuur en NSAID's: maagulcus en nierfalen
- Cafeïne: hartkloppingen, gewenning, verslaving
- Anti-emetica: extrapiramidaal syndroom, QT-intervalverlenging voor domperidon
- Triptanen: drukkend gevoel in de borst (voorbijgaand), duizeligheid en slaperigheid, nausea.²
- Rimegepant: zie preventieve geneesmiddelen

Een niet te onderschatten ongewenst effect op lange termijn is de medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).

Geneesmiddelen gebruikt voor migraine-preventie:

- Bèta-blokkers: bradycardie en hypotensie, erectiestoornissen. Relatieve contra-indicatie bij orthostatische hypotensie.
- Candesartan: hypotensie, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie.
- Flunarizine: extrapiramidale ongewenste effecten, gewichtstoename en depressie.
- Amitriptyline: verhoging van de intra-oculaire druk, anticholinerge ongewenste effecten, vooral bij oudere personen (droge mond, nausea/obstipatie, accommodatie stoornissen, hartkloppingen/tachycardie), (orthostatische) hypotensie, hartgeleidingsstoornissen, gewichtstoename. Tricyclische antidepressiva worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar. (Brayfield 2020) Ontwenningverschijnselen komen vaker voor en zijn ernstiger bij kinderen. (Brayfield 2020)
- Topiramaat: onschuldige paresthesieën en verhoogde kans op niersteenvorming, gewichtsreductie/eetlustdaling, reële kans op cognitieve en emotionele ongewenste effecten, nausea/diarree, duizeligheid, vermoeidheid. Daarenboven zijn er aanwijzingen dat topiramaat teratogeen zou kunnen zijn. Vooral bij kinderen is er een risico op uitdroging en hitteberoerte.

² Bij vrouwen hebben triptanen meer ongewenste effecten dan bij mannen (zie [3.4.1.](#)). Bij zwangerschap en lactatie raadt de jury aan ze enkel in overleg met een specialist (neuroloog en/of gynaecoloog) voor te schrijven. Enkel sumatriptan werd voldoende onderzocht en wordt in verschillende richtlijnen aanbevolen (SIGN 2021, NHG 2021 en FR-non-med 2021) (zie [3.5.1.](#)).



(BCFI 2023a) Verminderd zweten met hyperthermie is vooral bij kinderen voorgekomen. (Brayfield 2020)

- Valproaat: teratogeniciteit, gewichtstoename, misselijkheid, trillen. Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en de eerste 6 maanden maandelijks bij kinderen. (BCFI 2023a) Er zijn rapporten over het voorkomen van enuresis nocturna bij kinderen, (BCFI 2015c) van onregelmatige menstruatie bij adolescenten. (BCFI 2023a) Valproaat is dus te vermijden bij jonge meisjes in vruchtbare leeftijd.
- De monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway hebben een zeer gunstig ongewenste effecten-profiel
 - Injectieplaatsreacties komen voor (te onderscheiden van overgevoelighedsreacties)
 - constipatie (meer voorkomend met erenumab dan met de andere monoclonale antilichamen uit deze klasse); doorgaans vlot te managen; bij ernstige constipatie moet erenumab vermeden worden.
 - Ontwikkeling of verslechtering van hypertensie (erenumab). (effect gerapporteerd door de expert volgens zijn lokale, nog niet gepubliceerde gegevens)
- Onabotulinetoxine A: reversibele wenkbrauwptose.
- Rimegepant: goed verdragen, nausea werd gerapporteerd.

De jury verwijst eveneens naar de overzichtstabellen [6. Behandeling van acute migraineaanval](#), [7. Behandeling om aanvallen te voorkomen](#), [8. Specifieke aandachtspunten voor een oudere populatie](#), toegevoegd aan de 'Algemene besluiten'.



2.4. Welke zijn de mogelijke contra-indicaties van de behandelingen?

Voor specifieke doelpopulaties verwijst de jury naar de antwoorden op vraag 3.

De jury noteert als belangrijkste contra-indicaties:

Voor de geneesmiddelen gebruikt bij aanvallen

- Paracetamol: ernstige lever- of nierinsufficiëntie
- Acetylsalicylzuur: ernstige lever- of nierinsufficiëntie, actieve bloedingen of bloedingsrisico, ulcus
- NSAID's: ernstige lever- of nierinsufficiëntie, actieve bloedingen of bloedingsrisico, ulcus, inflammatoire darmziekten (IBD)
- Triptanen: Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie, migraine met hersenstam-aura, hemiplegische migraine en *recurrent painful ophtalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd), ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (voor eletriptan en rizatriptan), hartritme stoornissen (voor zolmitriptan)
- Anti-emetica: gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (domperidon), levercirrose (domperidon), antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica (metoclopramide), feochromocytoom (metoclopramide)
- Rimegepant: ernstige leverinsufficiëntie³

Voor de preventieve geneesmiddelen

- Eerstelijnsmedicatie
 - o Bèta-blokkers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol): astma, hartfalen, Raynaud, atrio-ventriculaire blok, depressie
 - o Angiotensine II-receptor blokker (candesartan): co-administratie aliskiren
 - o Anti-epileptica (topiramaat): nefrolithiasis, zwangerschap, lactatie, glaucoom
- Tweedelijnsmedicatie
 - o Tricyclische antidepressiva (amitriptyline): jonger dan 6 jaar, hartfalen, co-administratie MAO-remmers en SSRI, glaucoom
 - o Calciumantagonist (flunarizine): parkinsonisme, depressie
 - o Anti-epileptica (valproaat): leverlijden, trombocytopenie, vrouwen met kans op zwangerschap
- Derdelijnsmedicatie
 - o Botulinetoxine (onabotulinetoxine A): infectie op plaats van inspuiting
 - o CGRP-receptorantagonisten (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab): overgevoeligheid, niet aanbevolen bij patiënten met voorgeschiedenis van CVA, subarachnoïdale bloeding, coronaire hartaandoening, IBD, COPD, slechte wondgenezing

³ De jury merkt op dat de studies de populatie met cardiovasculaire risicofactoren geëxcludeerd hebben. Hij gaat ervan uit dat er dan ook bij deze populatie opgepast moet worden met het gebruik van rimegepant.



De jury verwijst eveneens naar de overzichtstabellen [6. Behandeling van acute migraineaanval](#), [7. Behandeling om aanvallen te voorkomen](#), [8. Specifieke aandachtspunten voor een oudere populatie](#), toegevoegd aan de 'Algemene besluiten'.



3. Aanpak van migraine in verschillende populaties

3.1. Volwassenen

3.1.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij volwassenen)?

De jury volgt de expert die stelt dat vanuit het standpunt van de zorgverlener en op populatieniveau een 'stepped care' benadering te verkiezen is waarbij er steeds gestart wordt met een acute behandeling die het minst ongewenste effecten oplevert (paracetamol --> paracetamol (al dan niet in combinatie met acetylsalicylzuur) met cafeïne --> NSAID --> triptanen --> triptanen in combinatie met een NSAID). *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Vanuit het standpunt van de patiënt is voor de behandeling van een aanval van migraine een 'stratified care' benadering te verkiezen waarbij de patiënt opteert voor die behandeling die hem op dat moment het meest geschikt lijkt (Lipton 2000c) *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*.

Als de aanvalsmedicatie **bij de eerste tekenen van hoofdpijn** ingenomen wordt, is de kans op succes het hoogst (*act when mild*, Goadsby 2008). Men moet evenwel rekening houden met het feit dat de evidentie hiervoor eerder beperkt is en anderzijds de meeste trials slechts behandeling toelieten bij matig tot ernstige pijn. *(GRADE A voor de vroegtijdige behandeling, sterke aanbeveling)*

Behandeling **tijdens de aurafase** heeft geen toegevoegde waarde en wordt afgeraden. *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

Om MOH te voorkomen wordt aangeraden om de inname van analgetica te beperken tot gemiddeld 2 dagen per week of < 10 dagen per maand.

Omdat niet alle aanvallen even goed op een behandeling reageren, kan het effect pas na drie aanvallen beoordeeld worden (zeker voor triptanen, cf. ook Sacco 2022). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Als een triptaan geen effect heeft, heeft het geen zin om een tweede dosis van hetzelfde of een ander triptaan in te nemen tijdens dezelfde aanval, aangezien er al sensitisatie zal opgetreden zijn. Als er slechts gedeeltelijk effect is opgetreden, kan wel een tweede dosis genomen worden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*



3.1.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij volwassenen)?

3.1.2.1. Indicaties en doelstellingen van preventieve behandeling

Zoals de sprekers aangaven in de klinische definitie van migraine en de indicatie voor preventieve behandelingen, is het noodzakelijk om vooraf de 2 belangrijkste soorten migraine te definiëren waarvoor preventieve behandelingen beschikbaar zijn: episodische migraine en chronische migraine.

De jury benadrukt het belang van tools voor de follow-up van de ontwikkeling en de doeltreffendheid van die behandelingen. In de aanbevelingen is men het eens over het gebruik van migrainekalenders voor ten minste 1 maand (op papier of digitaal) met melding door de patiënt (voor en na het starten van de behandeling) van ten minste het aantal migrainedagen/ de intensiteit en duur van de aanval/ het gebruik van aanvalsbehandelingen.

Voorbeelden hiervan zijn te vinden o.m. bij [Domus Medica](#) of bij [APB](#) (zie ook punt [4.1.](#)).

De doelstellingen van de preventieve behandelingen zoals vastgesteld in de aanbevelingen van de European Headache Federation (EHF) bestaan in een beperking met 50% van het aantal migrainedagen voor episodische migraine en met 30% voor chronische migraine (hoewel de vergoeding van onabotulinetoxine A voor chronische migraine in België een vermindering met 50% van de hoofdpijn vereist).

Veel preventieve behandelingen zijn oude, bekende moleculen die bij andere niet-neurologische indicaties worden gebruikt (vandaar hun potentiële belang voor comorbiditeit bij bepaalde migrainepatiënten). Hoewel ze ongewenste effecten hebben die langdurig gebruik kunnen beperken, zijn ze over het algemeen via huisartsen verkrijgbaar op voorschrift.

De recentere moleculen (antilichamen CGRP-remmers, botulinetoxine of gepants), onderzocht in RCT's, hebben een beter tolerantieprofiel, maar het voorschrijven en de vergoeding ervan is voorbehouden aan de neurologen. Ze worden in dit rapport vermeld omdat ze een specifieke follow-up door huisartsen in de eerste lijn zouden kunnen vereisen.

De aanbevolen doses en de belangrijkste ongewenste effecten van de preventieve behandelingen zijn terug te vinden in de [overzichtstabel 7](#) die zich aan het einde van dit rapport bevindt.

Om de compliance te verbeteren, beveelt de jury aan voor deze behandelingen te opteren voor een eenvoudig doseringsschema: een monodosis, de effectieve minimumdosis, minder innamemomenten (HEPP-studie). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

3.1.2.2. Episodische migraine

Vanaf 2 invaliderende migrainedagen per maand ondanks een optimale aanvalsbehandeling, is er een indicatie voor preventieve behandeling.

De doelstelling van de behandeling is een vermindering met 50% van het aantal migrainedagen.

Het effect is te evalueren na 3 maanden innemen van de aanbevolen dosis of van de maximaal verdragen dosis.



3.1.2.2.1. Eerstelijnsbehandelingen

Als er geen contra-indicaties zijn, kunnen deze geneesmiddelen worden opgestart door de huisarts, voor zover de criteria qua optimalisering van de aanvalsbehandeling vervuld zijn.

In geval van falen of slecht verdragen worden van een van deze geneesmiddelenklassen kan de huisarts een andere eerstelijnsmoleculen uitproberen voor zover deze criteria vervuld zijn en er geen contra-indicatie is.

In geval van falen van een derde eerstelijnsmoleculen is de raadpleging van een neuroloog/hoofdpijnexpert absoluut noodzakelijk.

1. Bèta-blokkers

Atenolol / Bisoprolol / Metoprolol / Propranolol

Hun voordelen bestaan in een brede kennis, in het bijzonder door de huisartsen, van die moleculen in het kader van cardiologische indicaties / arteriële hypertensie.

Het is aanbevolen om in die klasse de voorkeur te geven aan de moleculen zonder intrinsieke sympathicomimetische en/of cardioselectieve activiteit. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De enige moleculen met de indicatie 'preventie van migraine' in België zijn propranolol (met het grootste aantal gedocumenteerde RCT's) en metoprolol (cardioselectief, dus ook met een beter tolerantieprofiel).

Opmerking van de jury: Hoewel ze off-label gebruikt worden, is het mogelijk om de andere voormelde bèta-blokkers voor te schrijven, beoordeeld zoals beschreven in deel 2.

Er moet worden opgemerkt dat bèta-blokkers bij vrouwen minder doeltreffend blijken te zijn en dat ze meer ongewenste effecten hebben. (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*)

2. Sartanen

De moleculen uit deze klasse zijn over het algemeen goed bekend bij huisartsen en kunnen dus gemakkelijk als eerstelijnsbehandeling worden voorgeschreven, mits controle van nierfunctie en kaliëmie alvorens de behandeling op te starten of op te drijven.

3. Amitriptyline

Hoewel is aangetoond dat amitriptyline doeltreffend is in het verminderen van het aantal migrainedagen, is er een risico op slechte tolerantie en anticholinerge ongewenste effecten die het gebruik ervan kunnen beperken, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik.

3.1.2.2.2. Tweedelijnsbehandelingen

Die moleculen kunnen (ook door de huisarts) worden voorgeschreven na raadpleging bij een neuroloog of bij falen of niet verdragen van de 3 eerstelijnsbehandelingen.

1. Calciumantagonisten

De doeltreffendheid van flunarizine is aangetoond, maar het middel heeft veel ongewenste effecten, zoals een risico op depressie, gewichtstoename of extrapiramidaal syndroom, wat het gebruik ervan kan beperken, in het bijzonder bij ouderen.



2. Topiramaat

Topiramaat kan worden vergoed voor de indicatie migraine en de vergoedingsaanvraag mag door de huisarts worden ingediend.

Om de tolerantie te verbeteren en de ongewenste effecten, in het bijzonder de psychocognitieve, te voorkomen is het aanbevolen om een zeer geleidelijke titratie toe te passen.

De jury beveelt aan de dosisverhoging stop te zetten bij een maximum van 100 mg, of bij de maximale dosis die wordt verdragen. (Er bestaat een risico op verminderde doeltreffendheid van orale anticonceptie boven 200 mg/dag)

De jury beveelt aan om het gebruik van deze molecule als eerstelijnsbehandeling te beperken tot mannelijke patiënten of tot vrouwen boven de vruchtbare leeftijd. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijdsklasse beveelt de jury aan om topiramaat voor te behouden als tweedelijnsbehandeling nadat duidelijk en op gedocumenteerde wijze aan de patiënte is meegedeeld dat een zwangerschap absoluut gecontra-indiceerd is en dat doeltreffende anticonceptie noodzakelijk is (risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap aan het middel werden blootgesteld).

3. Natriumvalproaat

De jury sluit zich aan bij de RMA-aanbevelingen, versie 7/2022, alsook bij de aanbevelingen van het EMA en van de European Headache Federation die de contra-indicatie van valproaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd voorop stellen (risico op misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen).

Voor mannelijke patiënten of vrouwen die geen risico lopen om zwanger te worden, zou valproaat kunnen worden gebruikt op voorwaarde dat de vele ongewenste effecten (lever / risico op bloedingen) worden gemonitord.

3.1.2.2.3. Derdelijnsbehandelingen

De jury meent dat die behandelingen voorbehouden moeten worden aan neurologen die gespecialiseerd zijn in hoofdpijn na falen van (of contra-indicatie voor) de eerste- en tweedelijnsbehandelingen.

1. CGRP-remmers/antilichamen

De CGRP-remmers/monoklonale antilichamen werden in de literatuurstudie niet besproken omdat het voorschrijven ervan aan de neurologen is voorbehouden.

Hun doeltreffendheid t.o.v. placebo is nochtans aangetoond in studies en hun tolerantieprofiel is vrij geruststellend, met lichte ongewenste effecten (constipatie, lokale reacties).

De jury raadt neurologen aan om bij het voorschrijven ervan, voor verschillende aspecten, samen te werken met de huisarts: follow-up van de inspuitingen (zie toediening) bij sommige patiënten, follow-up en behandeling van eventuele ongewenste effecten.

2. Gepants

De jury merkt op dat het belangrijk zal zijn om de plaats van de gepants in het arsenaal aan preventieve behandelingen vast te leggen (waarschijnlijk in de derde lijn), vanwege hun vele voordelen: dubbele doeltreffendheid (in de acute en de preventieve behandeling van migraine) / geruststellend veiligheidsprofiel / lager risico op MOH.⁴

⁴ De jury stelt vast dat de populatie met cardiovasculaire risicofactoren van de studie was uitgesloten. Hij veronderstelt dus dat ook bij het gebruik van rimegepant in die populatie voorzichtigheid is geboden.



3.1.2.3. Chronische migraine

De jury herinnert eraan dat de diagnose (en behandeling) van chronische migraine tot het domein van de neuroloog behoort. Desalniettemin zou de huisarts, in afwachting van de afspraak met de specialist, bij deze patiënten een basisbehandeling van 1^e of 2^e intentie, geïndiceerd bij episodische migraine, kunnen proberen.

3.1.2.3.1. Topiramaat

Hoewel het niet in de werkzaamheden van de bibliografiegroep was opgenomen, hebben 2 RCT's ter beoordeling van topiramaat versus placebo aangetoond dat topiramaat doeltreffender is in de behandeling van chronische migraine. Het zou dus verstandig lijken om het, afgezien van de contra-indicaties, als eerstelijnsbehandeling voor chronische migraine te verkiezen.

3.1.2.3.2. Onabotulinetoxine A

De doeltreffendheid ervan is aangetoond aan de hand van duidelijk gedefinieerde injectieprotocollen en het tolerantieprofiel is vrij geruststellend.

Het middel is op voorschrift en als het door de neuroloog wordt toegediend, vergoedbaar voor chronische migraine in geval van falen van 2 andere preventieve behandelingen (zonder te verduidelijken welke behandelingen).

3.1.2.3.3. Monoklonale antilichamen CGRP-remmers

Cfr. supra

3.1.2.4. Combineren van preventieve behandelingen

Er is in de literatuur geen bewijs dat die combinatie gunstig is en het risico bestaat dat het aantal ongewenste effecten toeneemt.

Niet cumuleerbaar voor de vergoeding.

3.1.2.5. Nutraceutische producten

De jury beveelt het systematische gebruik van riboflavine of melatonine ter preventie van migraineaanvallen niet aan, maar erkent dat ze kunnen voldoen aan de verwachtingen / aspiraties / angsten van veel patiënten wanneer de indicaties van basisbehandelingen worden besproken.

Ze lijken interessant, om verschillende redenen:

- weinig ongewenste effecten voor het gebruik in deze context
- mogelijk placebo-effect (met name beschreven bij kinderen)
- ze kunnen patiënten sensibiliseren over de verschillende aspecten van de aanpak van migraine: de aanvalsbehandelingen optimaliseren, de levensstijl verbeteren, het belang van een migrainekalender benadrukken
- via die aspecten tot de mogelijkheid komen om later een preventieve behandeling te overwegen waarvan de doeltreffendheid beter gedocumenteerd is.



3.2. Kinderen en adolescenten

3.2.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij kinderen en adolescenten)?

De jury beslist om kort de verschillen in diagnostische criteria voor migraine bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen te herhalen (voor meer uitgebreide verschillen in presentatie verwijst de jury naar de genoemde richtlijnen zoals NHG en de teksten van de experts prof. Valeriani en prof. Schoenen):

Het klinisch beeld is vaak minder duidelijk bij kinderen. Er zijn zelfs vormen waarbij er geen hoofdpijn aanwezig is zoals abdominale migraine en cyclisch braken. Bij deze vormen is het risico op migraine met hoofdpijn op oudere leeftijd groter. Enkele verschillen in presentatie van migraine bij kinderen t.o.v. volwassenen zijn:

- Duurtijd: kortere duur van de aanval bij kinderen, namelijk 2-72 uur (volwassenen: 4-72 uur)
- Lokalisatie: bilateraal frontotemporale (volwassenen: unilateraal)
- Foto- en fonofobie: vaak uit gedrag op te maken i.p.v. uit anamnese van een kind
- Aura: bijvoorbeeld type Alice in Wonderland Syndroom met abnormale visuele percepties waarbij de afmetingen van lichaamsdelen of objecten afwijken: dysmorphoses, macropsies en micropsies (Schoenen 2023)

Als overgang van kind naar adolescent wordt een leeftijdsgrens van 12 jaar gehanteerd, naar analogie met de literatuurstudie voor deze consensusvergadering. De auteurs van de literatuurstudie stelden vast dat kinderen in klinische studies gedefinieerd werden als 'jonger dan 12 jaar' en adolescenten 'vanaf 12 tot 17 jaar'.

Aanbevelingen van de jury voor aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten:

- Bij kinderen en adolescenten zijn paracetamol en ibuprofen eerste intentie aanvalsbehandelingen voor migraine, met een voorkeur voor ibuprofen. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)
- Voor adolescenten vanaf 12 jaar kunnen triptanen aan de keuzemogelijkheid voor aanvalsbehandeling toegevoegd worden, naar analogie met behandeling van volwassenen. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
 - Gezien het verschil in duurtijd van migraineaanvallen bij kinderen worden kortwerkende triptanen verkozen.
 - Binnen de beschikbare preparaten in België zijn er slechts 2 geregistreerd (met gegevens in de SKP) vanaf 12 jaar, namelijk sumatriptan en zolmitriptan intranasaal (zie vraag 6).
 - Een dosisaanpassing is nodig afhankelijk van gewicht.
 - Als eerste alternatieve triptanen moeten orale rizatriptan en eletriptan overwogen worden, ondanks kostprijs en off-label gebruik bij adolescenten. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)
- Over het algemeen wordt het gebruik van anti-emetica
 - bij kinderen <12 jaar of <35 kg best vermeden omwille van de ongewenste effecten. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Niet-perorale toedieningsvormen (zoals rectaal en nasaal) van de aanvalsbehandeling kunnen verkozen worden bij misselijkheid en braken. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)



- Voor adolescenten vanaf 12 jaar is domperidon te verkiezen als anti-emeticum boven metoclopramide in tegenstelling tot de volwassen populatie.

Voor aanvullende veiligheidsinformatie van bovenstaande middelen verwijst de jury naar punt 2.3.1.2. in de [volledige \(lange\) tekst](#).

Paracetamol: Het risico van ernstige toxiciteit na een acute overdosis paracetamol lijkt bij kinderen kleiner te zijn dan bij volwassenen bij vergelijkbare doses; chronisch gebruik van suprathérapeutische doses bij kinderen heeft echter geleid tot onbedoelde overdoses en ernstige hepatotoxiciteit. (Brayfield 2020)

Acetylsalicylzuur: Kinderen onder de 12 jaar: **gecontra-indiceerd**. Bij kinderen is het gebruik van aspirine in verband gebracht met sommige gevallen van het syndroom van Reye, hetgeen heeft geleid tot strenge beperkingen van de indicaties voor de behandeling met aspirine bij kinderen. (Brayfield 2020) Hoewel een causaal verband nog moet worden vastgesteld, wordt het gebruik van aspirine en andere geacetyleerde salicylaten als pijnstiller of koortswerende middel over het algemeen als contra-indicatief beschouwd bij kinderen jonger dan 12 jaar. (Brayfield 2020)

Intoxicatie: Bij kinderen komen slaperigheid en metabole acidose vaak voor; hypoglykemie kan ernstig zijn. (Brayfield 2020)

NSAID: Acuut nierfalen, vooral bij uitdroging (koorts of diarree) of bij hoge doses. Bij kinderen met uitdroging (bijvoorbeeld bij diarree) mogen ontstekingsremmers zoals ibuprofen niet worden toegediend vanwege het risico op acuut nierfalen. Anderzijds moet bij gebruik van ibuprofen bij een kind met koorts of pijn altijd extra aandacht worden besteed aan een goede hydratatie. (BCFI 2023a) Uit een analyse van het resultaat van de behandeling van 83.915 kinderen bleek dat het risico van ziekenhuisopname wegens gastro-intestinale bloeding, nierinsufficiëntie of anafylaxie niet groter was bij kinderen die ibuprofen kregen dan bij kinderen die paracetamol kregen. (Brayfield 2020)

Gastroprokinetica : Risico op extrapiramidale stoornissen (vooral bij kinderen en adolescenten). (BCFI 2023a)

Domperidon: Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg. (BCFI 2023a)

Metoclopramide: Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten. (BCFI 2023a) Mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten vanwege het verhoogde risico op extrapiramidale stoornissen in deze leeftijdsgroepen. (BCFI 2023a)

In de EU is het gebruik van metoclopramide bij kinderen en jongvolwassenen beperkt tot een tweedelijnsoplossing voor de preventie van door chemotherapie veroorzaakte uitgestelde misselijkheid en braken en de behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken. (Brayfield 2020)

3.2.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij kinderen en adolescenten)?

De jury besluit dat er voor jonge kinderen, **onder de leeftijd van 12 jaar**, gezien de beperkte evidentie uit de literatuur, geen aanbevelingen kunnen worden gedaan met betrekking tot een farmacologische preventieve therapie voor migraine. De jury besluit daarom dat verwijzing naar gespecialiseerde zorg voor deze populatie noodzakelijk is. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)



Gezien de eerder zeldzame indicatie voor preventieve behandeling voor migraine ook bij **adolescenten vanaf 12 jaar** en het gebrek aan kwalitatieve studies in deze populatie, raadt de jury aan om door te verwijzen naar de tweede lijn voor de farmacologische preventieve behandeling.

Vanaf de leeftijd van 12 jaar en een duidelijke diagnose van migraine kunnen adolescenten behandeld worden zoals in de richtlijn voor volwassenen, mits in acht nemen van de productspecifieke veiligheidsinformatie met betrekking tot deze jonge populatie. Deze zijn voor:

1. Bètablokkers

Relatieve contra-indicatie bij orthostatische hypotensie.

2. Sartanen

Geen gegevens voor deze populatie

3. Verapamil

Speciale zorg is vereist bij het gebruik van verapamil bij zuigelingen in het kader van verhoogde gevoeligheid voor aritmie. (Brayfield 2020)

4. Flunarizine

- Er wordt een verhoogde gevoeligheid voor ongewenste effecten vermeld bij kinderen, langzame titratie is aanbevolen (cfr. Tabel 8 Valeriani 2023 in de [volledige \(lange\) tekst](#))

5. Amitriptyline

- Tricyclische antidepressiva worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar. (Brayfield 2020)
- Ontwenningssverschijnselen komen vaker voor en zijn ernstiger bij kinderen. (Brayfield 2020)

6. Anti-epileptica

a. Topiramaat

- Vooral bij kinderen is er een risico op uitdroging en hitteberoerte. (BCFI 2023a)
- Verminderd zweten met hyperthermie is vooral bij kinderen voorgekomen. (Brayfield 2020)

b. Valproaat

Te vermijden bij jonge meisjes in vruchtbare leeftijd.

- Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en de eerste 6 maanden maandelijks bij kinderen. (BCFI 2023a)
- Rapporten van enuresis nocturna bij kinderen. (BCFI 2015c)
- Onregelmatige menstruatie bij adolescenten. (BCFI 2023a)

Gezien het veiligheidsprofiel, kunnen niet-farmacologische behandelingen aangeraden worden (cfr. Vraag 5). Voor deze jonge populatie is een interdisciplinaire aanpak aanbevolen met de meeste evidentie voor cognitieve gedragstherapie (CBT). (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

De jury wil benadrukken dat migraine bij adolescenten niet het stigma van een psychosomatische aandoening mag krijgen en dat medicatie zijn plaats heeft in de behandeling van ernstige migraine bij deze doelgroep.

Op basis van expert opinie kunnen nutraceuticals overwogen worden gezien het veilige ongewenste effecten-profiel (cfr. [3.1.2.5.](#)). (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*)



3.3. Ouderen

3.3.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij ouderen)?

De jury besluit dat de aanpassingen voor de oudere populatie ten opzichte van de bovenstaande richtlijnen voor volwassenen eerder gebaseerd zijn op comorbiditeiten en interacties met medicatie dan op basis van leeftijd. Gezien het hogere risico op ongewenste effecten en contra-indicaties moeten niet-farmacologische behandelingen in eerste instantie overwogen worden in deze oudere populatie (cfr. Vraag 5). Waakzaamheid is geboden bij de hogere prevalentie van secundaire hoofdpijn in deze populatie (30% in vergelijking met 10% in de volwassen populatie) en voor MOH.

Wat de aanbevolen medicatie betreft, kan dezelfde aanpak worden gehanteerd als in de volwassen populatie, met extra aandacht voor contra-indicaties, ongewenste effecten, comorbiditeiten en het traag opbouwen van medicatie. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury wil benadrukken dat acetylsalicylzuur niet behouden wordt in deze populatie gezien het veiligheidsprofiel. Onder de anti-emetica wordt domperidon verkozen gezien het verhoogde risico van andere anti-emetica op extrapiramidale stoornis in de oudere populatie. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

3.3.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij ouderen)?

De keuze voor het starten van een preventieve behandeling is patiënt-afhankelijk. De jury volgt de aanbeveling van de expert om bij de oudere populatie langzaam op te hogen en de kliniek nauwkeurig op te volgen. Denk bij deze populatie ook aan de verhoogde gevoeligheid voor ongewenste effecten en mogelijke contra-indicaties bij comorbiditeiten. Zie vraag 2.

De jury geeft in tabel 1 een samenvatting van enkele preparaten met hun voorgestelde dosering en opbouwschema bij de oudere populatie, rekening houdend met de ongewenste effecten en de contra-indicaties (cfr. vraag [3.1.2.](#)).

**Tabel 1.** Enkele preparaten met hun voorgestelde dosering en opbouwschema bij de oudere populatie, ongewenste effecten en contra-indicaties

Oudere populatie	Ongewenste effecten	Bijzondere voorzorgen	Contra-indicatie	Dosis	Aanbeveling
Bèta-blokker		Orthostatische hypotensie	Bradycardie, AV-blok, hypotensie en COPD met hyperreactieve luchtwegen	Metoprolol 95 mg (1/2 tot 1 comprimé) Propranolol 40 mg (1/2 tot 1 comprimé)	Lage evidentie – sterke aanbeveling
Candesartan		Starten met lage dosis. Opvolging nierfunctie en kaliëmie.	Arterie renalisstenose	Start met 4 mg 's morgens voor 2 weken, dan 8 mg. Verder volgens tolerantie.	<i>Expert advies/expert opinion</i>
Valproate	Cognitieve ongewenste effecten	Opvolging bloeddruk + levertesten	Leverlijden, trombocytopenie		<i>Expert advies/expert opinion</i>
Topiramaat	Cognitieve ongewenste effecten		Nefrolithiasis, nierinsufficiëntie, depressie		<i>Expert advies/expert opinion</i>
Amitriptyline	Cognitieve ongewenste effecten en hallucinaties	Starten met lage dosis Bloeddruk opvolgen	Gesloten hoek glaucoom, prostatisme, hartritme stoornissen	Start met 5 tot 10 mg 's avonds	<i>Expert advies/expert opinion</i>
Flunarizine	Depressie, gewichtstoename	Risico op extrapiramidale stoornis bij langdurig gebruik			<i>Expert advies/expert opinion</i>
CGRP-Mab	Arteriële hypertensie constipatie	Geen gegevens bij 65-plussers			<i>Expert advies/expert opinion</i>
Gepants (Rimegepant)		Geen terugbetaling. Geen langetermijn gegevens.			<i>Expert advies/expert opinion</i>



3.4. Menstruatiegebonden migraine

3.4.1. Welke is de aanbevolen aanpak van menstruele migraineaanvallen?

Het is belangrijk om voor de diagnose van perimenstruele migraine een hoofdpijndagboek bij te houden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Het bijhouden van een hoofdpijndagboek gebeurt normalerwijze minstens 1 maand; om de diagnose van perimenstruele migraine te kunnen stellen zijn uiteraard verschillende cycli nodig. Menstruele migraineaanvallen worden gedefinieerd als aanvallen die 2 dagen voor en tot 3 dagen na de start van de menstruatie voorkomen. De specificiteit van deze aanvallen is dat ze hoger in intensiteit en langer in duur zijn.

Daarom is het belangrijk om een lange halfwaardetijd medicatie (zie tabel 2) te kiezen om recurrences te vermijden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Recurrence is als de behandeling initieel aanslaat maar dat een aanval binnen de 24 uur opnieuw start.

- Zoals voor aanvallen buiten de menstruatie moet er eerst worden geprobeerd met paracetamol en/of NSAID. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- NSAID's verdienen de voorkeur aangezien deze ook effectief zijn op andere menstruele symptomen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- NSAID met een lange halfwaardetijd is daarom een goede keuze als na een eerste behandeling er een recurrence optreedt. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Triptanen hebben meer ongewenste effecten bij vrouwen dan bij mannen en zijn niet meer effectief. Daarom worden ze in tweede intentie gebruikt in de behandeling na paracetamol en/of NSAID. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Belangrijk is dat het geen nut heeft om een lagere dosis triptaan toe te dienen bij vrouwen. Er kan wel gestart worden met een lagere dosis vooral bij milde aanvallen maar indien dit niet genoeg soelaas geeft moet een hoge dosis worden geprobeerd alvorens deze behandeling als niet effectief te bestempelen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Triptanen kunnen in combinatie met long acting NSAID worden gecombineerd om recurrences te voorkomen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Langwerkende triptanen kunnen hier wel de voorkeur hebben indien gebleken is dat de perimenstruele aanvallen langer in duurtijd zijn. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

**Tabel 2.** Overzicht halfwaardetijd medicatie gebruikt bij migraineaanval

Therapeutische klasse	Molecule	Halfwaardetijd
	Paracetamol	ca. 2,5 (1–4) uur bij volwassenen; bij kinderen 1,5–2 uur; bij neonaten ca. 3,5 uur. Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10–30 mL/minuut) bij volwassenen: 2–5,3 uur.
	Acetylsalicylzuur	door capaciteitsbeperkende eliminatie is deze dosisafhankelijk en bedraagt bij 1–3 g per dag: 2–3 uur en bij 3–8 g per dag: 15–30 uur.
NSAID	Ibuprofen	ca. 2 (1,8–3,5) uur, ca. 2× langer bij een verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 6–10).
	Naproxen	10–17 uur
	Diclofenac	1–2 uur (diclofenac), 1–3 uur (actieve metabolieten), uit de synoviale vloeistof 3–6 uur.
Associaties	Paracetamol/ASA/caffeïne	Geen gecombineerde info
Triptanen	Almotriptan	ca. 3,5 uur, tot bij ernstige nierfunctiestoornis maximum 7 uur.
	Eletriptan	ca. 4 uur, bij ouderen 5–6 uur.
	Frovatriptan	ca. 26 uur.
	Naratriptan	gemiddeld 6 uur.
	Rizatriptan	ca. 2–3 uur.
	Sumatriptan	ca. 2 uur.
	Zolmitriptan	2,5–3 uur. Bij ernstige leverziekte is de halfwaardetijd verlengd tot 12 uur.



3.4.2. Welke is de aanbevolen aanpak om menstruele aanvallen te voorkomen?

De literatuurstudie maakt een onderscheid tussen menstratiegerelateerde migraine en pure menstruele migraine. Bij pure menstruele migraine treden de aanvallen uitsluitend op tijdens de menstruatie, met aanvallen vanaf 2 dagen voor tot 3 dagen na de start van de menstruatie. Deze aanvallen duren typisch ook langer (4 dagen of meer). Bij menstratiegerelateerde migraine komt de migraine ook buiten de menstruatie voor.

Volgens de expert is pure menstruele migraine zeer weinig voorkomend en is het dus ook niet pertinent om dit onderscheid te maken. Dit heeft vooral een impact op de aanpak van een preventieve behandeling aangezien in de richtlijnen wordt voorgesteld om bij pure menstruele migraine een langwerkend triptaan te geven 2 dagen voor de start van de menstruatie tot 3 dagen erna. Dit kan enkel bij vrouwen met een zeer regelmatige menstruatie en waarbij de migraine enkel puur menstratiegerelateerd is. Het brengt ook een hoog risico mee van medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH). Bovendien rapporteren veel vrouwen uitstel maar geen afstel van deze aanval. Om al die redenen raadt de jury deze aanpak af. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Preventieve behandeling van perimenstruele migraine moet aangepakt worden zoals migraine bij de algemene populatie.

3.4.3. Wat met hormonale contraceptie?

Het bewijs voor de effectiviteit van orale anticonceptiva als preventieve behandeling voor migraine is tot op heden onvoldoende, terwijl er wel mogelijke risico's aan verbonden zijn, met name voor vrouwen met migraine. De jury raadt dan ook af, in navolging van de experten, om dit voor die indicatie te geven. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Er wordt in de literatuurstudie een verschil gemaakt tussen migraine met aura en migraine zonder aura. Patiënten met aura hebben intrinsiek een hoger risico op beroerte. Dit risico neemt toe bij het nemen van de anticonceptiepil (zie tabel 3).

Daarom raadt de jury aan, in navolging van de richtlijnen, om bij vrouwen met migraine met aura die geen kinderwens hebben, anticonceptiemiddelen zonder oestrogeen de voorkeur te geven. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Roken wordt nog sterker dan in de algemene populatie afgeraden omwille van het extra risico op beroerte indien combinatie met migraine met aura en het nemen van anticonceptie. (zie tabel 3)

Bij patiënten zonder aura kan hormonale anticonceptie worden gebruikt als er geen andere arteriële risicofactoren zijn. Bij >1 arteriële risicofactor raadt de jury, net zoals bij migraine met aura, anticonceptiva zonder oestrogeen sterk aan. Arteriële risicofactoren zijn: leeftijd >35 jaar; roken; familiale voorgeschiedenis van beroerte of myocardinfarct; arteriële hypertensie; dyslipidemie; diabetes; obesitas. Combinatiepreparaten met oestrogeen worden zeer sterk afgeraden.

In beide gevallen is duidelijke voorlichting met uitleg over de risico's belangrijk.

Indien anticonceptie wordt gebruikt, moet de patiënte worden aangeraden geen stopweek in te lassen, aangezien dit de drempel om migraine te krijgen kan verlagen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*



Tabel 3. Risico van gebruik van orale anticonceptiva bij migraine (presentatie Prof. Terwindt)

	Relatief risico op beroerte (ongeveer)
Migraine zonder aura	1-1,5
Migraine met aura	2-2,5
Vrouwen (<50 jaar) + aura	6
Vrouwen (<50 jaar) + aura + roken	10
Vrouwen (<50 jaar) + aura + gebruik orale anticonceptiva	15
Vrouwen (<50 jaar) + aura + roken + gebruik orale anticonceptiva	34

(Tzourio 1995, Chang 1999, Etmnan 2005, Kurth 2005, Bousser 2005, Stang 2005, MacClellan 2007)



3.5. Zwangerschap en lactatie

3.5.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij zwangerschap en lactatie)?

De jury volgt de aanbeveling van de richtlijnen en de expert en verwijst naar tabel 4, waarbij paracetamol als eerste intentie wordt voorgesteld. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) NSAID's zijn te vermijden en contra-geïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury raadt ook aan om alle triptanen enkel in overleg met een specialist (neuroloog en/of gynaecoloog) voor te schrijven. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Wat betreft de triptanen werd enkel sumatriptan voldoende onderzocht en in verschillende richtlijnen aanbevolen (SIGN 2021, NHG 2021 en FR-non-med 2021). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

In geval van misselijkheid door migraine tijdens de zwangerschap wordt metoclopramide aanbevolen (NHG 21, Eigenbrodt 21), maar te vermijden tijdens het derde trimester van de zwangerschap. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Domperidon is tegenaangewezen tijdens zwangerschap (NHG 21). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Tabel 4. Acute medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie. Gebaseerd op van Casteren 2020

	1 ^{ste} trimester	2 ^{de} trimester	3 ^{de} trimester	Lactatie
Paracetamol	√	√	√	√
NSAID's*	Vermijden	Vermijden	Contra-indicatie	√
COX-2 inhibitors**	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Vermijden	?(√)
Ergotamine	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie
Sumatriptan	?(√)	?(√)	?(√)	√
Andere triptanen**	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	?(√)
Metoclopramide (max 5 dagen)	√	√	Vermijden	(√)
Domperidon (max 7 dagen)	?(√)	?(√)	?(√)	(√)

√: geen bewijs voor gevaar; (√): data suggereert dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(√): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.

*Omvat diclofenac, ibuprofen en naproxen. Bij voorkeur ibuprofen en géén naproxen.

**Omvat celecoxib en etoricoxib.

***Omvat almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan en zolmitriptan.



3.5.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij zwangerschap en lactatie)?

De jury volgt de expert dat bij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd een gesprek moet gevoerd worden over eventuele zwangerschapswens en het gebruik van medicatie en eventuele contra-indicaties. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Voorlichting over eventuele afname van migraineklachten tijdens een zwangerschap moet gegeven worden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury volgt de aanbeveling uit de richtlijnen en van de expert en verwijst naar tabel 5, waarbij aangeraden wordt om alle preventieve medicatie te stoppen voor de zwangerschap (SIGN 21, NHG 21) of te vermijden bij een zwangerschapswens (Eigenbrodt 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

In geval van ernstige klachten en onvoldoende effect van de acute behandeling wordt aangeraden advies in te winnen van een specialist/neuroloog/gynaecoloog (NICE 2021, NHG 2021, FR-non-med 21). Eerste keuze is dan, indien echt nodig, propranolol (Eigenbrodt 21, FR-non-med 21), alternatieven zijn dan metoprolol (FR-non-med 21) en amitriptyline (niet in het derde trimester) (FR-non-med 21) indien propranolol gecontra-indiceerd is (Eigenbrodt 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Zijn gecontra-indiceerd: topiramaat, valproïnezuur (Eigenbrodt 21, FR-non-med 21), candesartan (Eigenbrodt 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

CGRP-antagonisten worden afgeraden wegens te weinig gegevens (SIGN 21, FR-non-med 21, EUR 22). *(Geen gegevens, sterke aanbeveling)*

De jury volgt de mening van de expert die stelt dat de washout periode 5x de halfwaardetijd bedraagt, wat in geval van de CGRP-antagonisten een periode van 6 maanden inhoudt. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Hierbij moet rekening gehouden worden met een geneesmiddelen specifieke trage afbouw. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Tijdens de lactatie wordt aangeraden om preventie te vermijden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*. Eventueel kan propranolol voorgeschreven worden (Eigenbrodt 21). *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)* De CGRP monoklonale antilichamen, topiramaat en valproaat worden afgeraden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* De jury volgt de aanbeveling om paracetamol (NHG 21, Eigenbrodt 21) en NSAID's (NHG 21, Eigenbrodt 21) en in geval van misselijkheid domperidon en eventueel metoclopramide te gebruiken (NHG 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Sumatriptan kan overwogen worden als de voorgaande middelen onvoldoende werkzaam zijn. *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)* De jury volgt eveneens de richtlijnen om patiënten met ernstige symptomen tijdens de lactatie door te verwijzen naar een neuroloog (NHG 21, Eigenbrodt 21). Cfr. 3.5.2.1.1. in de [volledige \(lange\) tekst](#). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

**Tabel 5.** Preventieve medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie. Gebaseerd op van Casteren 2020

	1^{ste} trimester	2^{de} trimester	3^{de} trimester	Lactatie
Propranolol	Vermijden	?(v)	?(v)	(v)
Metoprolol	Vermijden	?(v)	?(v)	(v)
Candesartan	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	?(v)
Topiramaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Onvoldoende data
Valproaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Vermijden
Amitriptyline	(v)	(v)	Vermijden	(v)
Botulinetoxine A	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data
CGRP(receptor) antilichamen	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data

(v): data suggereren dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(v): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.



4. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen?

4.1. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, ...)?

De jury besluit dat een optimale opvolging inhoudt dat voor patiënten een aanvals- en/of preventieve behandeling gegeven wordt, rekening houdend met de frequentie, ernst en het invaliderend karakter van de migraine. De doelstellingen van deze behandeling werden gespecificeerd onder vraag 3.

Een goede communicatie met de patiënt is essentieel. Een belangrijk onderdeel hiervan is educatie over de aandoening en het doel en de correcte inname van de behandeling. De jury wenst niet alleen te benadrukken dat er informatie moet gegeven worden, maar dat er ook geluisterd moet worden naar de ervaringen van de patiënt en de al ondernomen stappen en ervaren successen of mislukte therapie. De experts benadrukken dat aandacht nodig is voor levensstijl. Dit houdt in lichaamsbeweging, voldoende slaap, op regelmatige tijdstippen eten, voldoende hydratatie en het vermijden van alcohol, cafeïne en tabak. Het is belangrijk te noteren dat obesitas een risicofactor is voor de evolutie naar chronische migraine en dat voor deze patiënten advies rond gewichtsdeling belangrijk is. De jury is van mening dat een folder zou kunnen helpen.

De jury benadrukt het belang van tools voor de follow-up van de evolutie en de doeltreffendheid van die behandelingen. De aanbevelingen zijn het eens over het gebruik van migrainekalenders (op papier of digitaal) met een voorkeur voor digitaal: de patiënt vermeldt ten minste het aantal migrainedagen / de intensiteit en de duur van de aanval / het gebruik van aanvalsbehandelingen, inclusief OTC-producten. Afhankelijk van de situatie kan de patiënt ook informatie vermelden over eventuele uitlokkende factoren: menstruatieperiode, voeding, weersomstandigheden, stress, enz. Hieraan kunnen ook eventuele triggers toegevoegd worden. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)
bijv.

- <http://www.belgianheadachesociety.be/bhs/download/headache-calendar-NL.pdf>

- [Week-van-de-Migraine dagboek NL.pdf \(apb.be\)](#)

- [P Ptn-G Hoofdpijn 10.pdf \(domusmedica.be\)](#)

De jury vestigt de aandacht op het belang van een wetenschappelijke validatie van al deze (en andere) tools.

De jury wil hier herhalen dat bij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd een gesprek gevoerd moet worden over eventuele zwangerschapswens en het gebruik van medicatie en eventuele contra-indicaties. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Ook voorlichting over eventuele afname



van klachten tijdens de zwangerschap moet verstrekt worden zodat de patiënte een geïnformeerde beslissing kan nemen over de behandeling tijdens haar zwangerschap.

Opvolging aanvalsbehandeling

Een nieuwe **aanvalsbehandeling** wordt best geëvalueerd na 3 aanvallen. Het is hierbij belangrijk om oog te hebben voor ongewenste effecten, therapietrouw, correcte inname en preventie van medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Bij de opsporing hiervan is duidelijk een rol weggelegd voor de apotheker, die de aflevering van OTC-producten op naam registreert en de patiënt ook kan sensibiliseren.

Het falen van een aanvalsbehandeling met NSAID of triptanen wordt gedefinieerd als: geen doeltreffendheid van de maximaal getolereerde dosis op minstens 2 van de 3 aanvallen.

Er bestaan verschillende strategieën om de effectiviteit en/of tolerantie te optimaliseren: dosisverhogingen van NSAID en/of triptanen indien van toepassing, combinatietherapieën, overschakeling op een niet-orale farmaceutische vorm (met inbegrip van de rectale vorm), overschakeling van het NSAID naar een ander NSAID, en overschakeling van het triptaan naar een ander triptaan. (*Zwakke aanbeveling*)

Preventieve behandeling

Een **preventieve behandeling**, niet eerder gebruikt door de patiënt, wordt van nabij opgevolgd

- 2 weken na de opstart (vooral in het kader van ongewenste effecten, therapietrouw). Als de preventieve behandeling wordt opgestart door de neuroloog, kan de huisarts deze eerste opvolging op zich nemen.
- 3 maanden (voor oudere personen: 1,5 maand) na de opstart voor de evaluatie van het effect, waarbij de doelstelling is om een reductie van het aantal aanvallen met 50% te bekomen en bij chronische migraine met 30%, maar ook vermindering van de ernst en de duur van de acute aanvallen, en verbetering van de levenskwaliteit kunnen effecten zijn.
 - o Voor sommige behandelingen ligt het evaluatiemoment later. Voor de CGRP monoklonale antilichamen na 3 tot 6 maanden, voor onabotulinetoxine A na 6 tot 9 maanden.
- Als op dat moment onvoldoende effectief, mits maximaal getolereerde dosis, wordt deze preventieve behandeling afgebouwd en eventueel een alternatief geprobeerd.
- Indien wel effectief wordt de preventieve behandeling voortgezet gedurende 6 tot 12 maanden na de opstart. De keuze om al dan niet en wanneer af te bouwen, ligt bij de behandelend arts en patiënt, met uitzondering van anti-CGRP en onabotulinetoxine A, waarvoor alleen de neuroloog terugbetalingsaanvragen en voorschriften kan hernieuwen, volgens wettelijke officiële procedures.
- Een voortgezette behandeling (>12 maand) kan bijvoorbeeld geïndiceerd zijn voor patiënten met een voorgeschiedenis van hoogfrequentie episodische migraine of chronische migraine.

Concrete afbouwmodaliteiten worden voor sommige preventieve behandelingen overlopen

- Bèta-blokkers en candesartan kunnen op 2 weken afgebouwd worden (1 week halve dosis, 1 week kwart dosis)
- Amitriptyline wordt afgebouwd op 2-4 weken, met een halvering van de dosis per 1-2 weken. Voor ouderen wordt een tragere afbouw aangeraden (zie vraag [3.3.](#))

Als na het stopzetten van de preventieve behandeling een hervat optreedt, kan de laatst werkzame behandeling herstart worden.



4.2. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeiten)?

De jury besluit dat het, bij de opvolging van patiënten met migraine, belangrijk is rekening te houden met comorbiditeiten. Deze kunnen een invloed hebben op de keuze van de onderhoudsbehandeling.

Voor de aanvalsbehandeling refereert de jury naar 2.3. en 2.4. en benadrukt hij nog eens dat ook voor de eenvoudige analgetica zoals paracetamol en NSAID, zeker als deze vaker gebruikt worden, het belangrijk is om de contra-indicaties goed na te gaan en de patiënt duidelijk te informeren over de (meest voorkomende) ongewenste effecten.

Daarnaast wil de jury nogmaals benadrukken dat het cardiovasculair risicoprofiel opgevolgd moet worden in het bijzonder bij gebruik van triptanen bij de oudere populatie en bij vrouwen met migraine met aura en andere risicofactoren. Een verhoogde farmacovigilantie op cardiovasculair niveau is altijd aangewezen bij migrainepatiënten.

Om de kans op ongewenste effecten te verminderen worden sommige preventieve behandelingen zoals amitriptyline en topiramaat langzaam opgebouwd. Zeker bij ouderen is hier extra aandacht nodig. Wat de concrete dosering betreft verwijst de jury naar punten [2.2.](#) (algemeen) [3.1.2.](#) (volwassenen), [3.2.2.](#) (kinderen en adolescenten), [3.3.2.](#) (ouderen) en de overzichtstabellen [6. Behandeling van acute migraineaanval](#), [7. Behandeling om aanvallen te voorkomen](#), [8. Specifieke aandachtspunten voor een oudere populatie](#), toegevoegd aan de 'Algemene besluiten' aan het einde van dit rapport.

Bij elk opvolgingsmoment wordt best navraag gedaan naar ongewenste effecten. Een specifiek moment hiervoor wordt best voorzien twee weken na de opstart van de behandeling. In de tabellen [6](#), [7](#) en [8](#) aan het einde van dit rapport wordt een overzicht gegeven van aanbevelingen uit de verschillende bronnen wat betreft contra-indicaties/comorbiditeiten en aandachtspunten betreffende ongewenste effecten en opvolgingsmodaliteiten.

Qua specifieke aspecten van de opvolging van kinderen, ouderen en zwangeren verwijst de jury respectievelijk naar punt [3.2.](#), [3.3.](#) en [3.5.](#)



4.3. Rolverdeling/samenwerking 1^e, 2^e en 3^e lijn?

Een **aanvalsbehandeling** kan opgestart worden in de 1^e lijn, voor alle doelgroepen.

Elke betrokken zorgverlener, in het bijzonder de apotheker, de arts en de verpleegkundige, moet aandacht hebben voor de zelfmedicatie van de patiënt en er navraag naar doen om hem/haar bij te staan deze oordeelkundig te gebruiken. De patiënt de nodige informatie bezorgen, is hierbij essentieel.

Wat de **preventieve behandeling** betreft moet de huisarts beter vertrouwd zijn met meerdere (preventieve) behandelingsopties, aangezien uit Amerikaans en Belgisch onderzoek blijkt dat preventieve behandelingen nog te weinig gebruikt worden. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Er is dus ook een plaats voor de huisarts bij de opstart van (meerdere) preventieve behandelingen, zoals vermeld in punt [3.1.2.3](#). Bij falen van maximaal 3 behandelingen wordt de patiënt in elk geval doorverwezen naar de 2^e lijn. Een snellere doorverwijzing is aangewezen bij twijfel over de diagnose en een plotse wijziging in de aanvalsfrequentie.

Als een patiënt naar een specialist wordt doorverwezen voor het **optimaliseren van een aanvalsbehandeling** kan deze na evaluatie en aanpassen van de aanvalsbehandeling snel terugverwezen worden naar de 1^e lijn. Uiteraard zijn goede instructies van de neuroloog in de terugverwijsbrief en overleg tussen 1^e en 2^e lijn hierbij zeer belangrijk.

Indien een patiënt wordt opgevolgd door de neuroloog in het kader van een preventieve behandeling, gebeurt dit best in overleg met de huisarts zeker als hij stabiel is onder de preventieve therapie en/of na het initiëren van de afbouw van deze therapie. Het is belangrijk dat hierbij een behandelplan voor de huisarts wordt meegegeven/opgesteld. Bij een voortgezette preventieve behandeling (>1 jaar) wordt de patiënt minstens 1 maal per jaar gezien door de neuroloog. Tussentijdse opvolging, o.a. in het kader van acute hoofdpijnklachten, wordt voorzien door de huisarts.

Patiënten met een moeilijke hoofdpijnproblematiek op het vlak van diagnose, chronische migraine en in geval van refractaire migraine, worden best gezien door een neuroloog gespecialiseerd in hoofdpijnproblematiek.

De indicatiestelling, de opstart en de opvolging van gespecialiseerde behandelingen zoals CGRP monoklonale antilichamen en van onabotulinetoxine A gebeuren door de neuroloog.

Zoals beschreven onder deel 5 is in bepaalde situaties samenwerking met andere disciplines aangewezen.

Opvolging tijdens de zwangerschap gebeurt best in een samenwerking tussen neuroloog, gynaecoloog, vroedvrouw, huisarts en andere betrokken hulpverleners.

De opvolging van **kinderen** valt toch als een apart gegeven te zien.

Voor de aanvalsbehandeling zijn de aanbevelingen vrij gelijkaardig aan die voor volwassenen (controle na 2-3 aanvallen) (NHG 2021). Bij adolescenten kan een triptaan opgestart worden, ook door de huisarts.

Kinderen en adolescenten worden echter sneller verwezen naar de 2^e lijn: onder de 12 jaar al bij het falen van een paracetamol- en/of NSAID-behandeling, bij alle kinderen en adolescenten wanneer twijfel bestaat over de diagnose, wanneer preventieve therapie overwogen wordt, en bij frequent schoolverzuim. Ook voor kinderen en adolescenten meent de jury dat goede instructies in de terugverwijsbrief en overleg/samenwerking tussen 1^e en 2^e lijn uitermate belangrijk zijn.



Ouderen moeten nauwer opgevolgd worden (hogere frequentie) met meer aandacht voor het optreden van ongewenste effecten, medicatieovergebruik en aanwezigheid van comorbiditeiten.

Het staat uiteraard vast dat een goede samenwerking essentieel is voor de opvolging van patiënten met migraine. Het is de verantwoordelijkheid van alle actoren om op regelmatige basis patiënteneducatie te herhalen, inclusief de aandachtspunten rond levensstijl en aandachtig te blijven voor medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).

(Expert advies/expert opinion, sterke aanbevelingen)



5. De rol van andere gezondheidszorgberoepen

5.1. Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, ...) bij de hulp aan migrainepatiënten?

Op basis van de richtlijnen, de aangeleverde literatuur en de mening van de expert, besluit de jury dat de niet-farmacologische therapieën overwogen kunnen worden als aanvullende behandeling of als behandeling op zich wanneer er contra-indicaties zijn voor farmacologische behandeling of wanneer deze onvoldoende effectief is. *(Sterke aanbeveling)* Dit geldt voor de volgende behandelingen: acupunctuur (NICE 2021, Eigenbrodt 2021, FR-non-med 2021, Andrée 2023), manuele therapieën, psychologische therapieën (FR-non-med 2021, Andrée 2023) en ontspanningstherapieën (Andrée 2023). De keuze is te maken in overleg met de patiënt, rekening houdend met de individuele situatie, de voorkeur of eerdere ervaringen van de patiënt en de beschikbaarheid van de therapie.

Wat betreft de manuele therapieën wil de jury nog een kanttekening maken over cervicale manipulaties (*high velocity thrust* technieken). Ook al is het risico op (ernstige) ongewenste effecten klein, is het toch bij patiënten met migraine van belang om rekening te houden met het inherent verhoogd risico op *stroke*. De odds ratio's voor een *stroke* variëren: bij migraine zonder aura zijn deze 1-1,5. Bij vrouwen onder 50 jaar, met aura is de odds ratio 6. Bij vrouwen onder 50 jaar, met aura, die roken en orale contraceptiva nemen, loopt de odds ratio op tot 34! Met het oog op patiëntveiligheid raadt de jury dan ook sterk af om cervicale manipulaties uit te voeren bij patiënten met migraine. *(GRADE B, sterke aanbeveling)*

Voor kinderen volgt de jury de aanbeveling van de NHG 2021 om ontspanningstherapieën te overwegen met of zonder medicamenteuze behandeling; bijv. cognitieve gedragstherapie heeft een aangetoond effect. *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

Lichaamsbeweging wordt sterk aanbevolen (FR-non-med 2021, Andrée 2023) als aanvulling op preventieve behandeling of als behandeling op zich om de frequentie en ernst van migraineaanvallen te verminderen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Wanneer het opstarten en volhouden van lichaamsbeweging moeilijk is, kan een verwijzing naar een beweegcoach⁵ of naar een kinesitherapeut zinvol zijn.

Wat betreft diëten volgt de jury de aanbevelingen van FR non-med_2021 dat specifieke diëten (glutenvrij, lactosevrij, ketogeen, ...) niet moeten worden aanbevolen. De jury beveelt uiteraard wel

⁵ <https://www.vlaanderen.be/bewegen-op-verwijzing>



het streven naar een algemeen gezond voedingspatroon aan, met zeker een focus op voldoende hydrateren, vermijden van alcohol en regelmatige maaltijdmomenten.

Wat neuromodulatie-apparaten betreft, volgt de jury de aanbeveling van de richtlijn van Eigenbrodt 2021 en FR-non-med-21 en de expert (Andrée 2023) dat zulke apparaten aanbevolen kunnen worden wanneer farmacologische behandelingen onvoldoende effectief blijken. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury ondersteunt de aanbeveling van de expert om hoofdpijnspecifieke opleiding aan te bieden aan alle belanghebbenden, waaronder patiënten, zorgverstrekkers en beleidsmakers. Dit om de niet-farmacologische therapeutische opties verder te onderbouwen en zo correct mogelijk te gebruiken.

Sommigen van bovenvermelde therapieën zijn volgens de jury te weinig toegankelijk, bijvoorbeeld door lange wachtlijsten en financiële drempels.

Apothekers hebben een belangrijke rol te vervullen in de doelmatige aanpak van migraine, zowel bij het oriënteren van patiënten, het verantwoord afleveren van voorschriftvrije geneesmiddelen, als het afleveren en begeleiden bij aflevering van geneesmiddelen op voorschrift.

- Patiënten die zich regelmatig met hoofdpijnklachten in de apotheek aanbieden, hebben er baat bij als de apotheker met enkele gerichte vragen kan uitmaken of de persoon risico op migraine of een ander type hoofdpijn heeft, en doorverwijzing naar een arts aangewezen is. Apothekers zouden moeten opgeleid worden in het gebruik van screeningstools zoals de ID-3.
- Een deel van de doeltreffende medicatie gebruikt als aanvalsbehandeling (paracetamol, acetylsalicylzuur, ibuprofen, en combinaties met cafeïne) is verkrijgbaar zonder voorschrift. Het is zeker positief dat de apotheek als gezondheidscentrum met een lage toegangsdrempel beschikbaar is voor de hele bevolking, maar dit brengt voor de apotheker verplichtingen met zich mee: steeds toepassen van de principes van de basis farmaceutische zorg zoals beschreven in het KB houdende onderrichtingen voor apothekers. In het bijzonder denkt de jury aan
 - o Het noteren van alle afleveringen in het Farmaceutisch Dossier, en de geneesmiddelen desgevallend opnemen in het medicatieschema van de patiënt
 - o Extra waakzaam zijn op het respecteren van de maximale dosering
 - o Bedacht zijn op langdurig en herhaaldelijk gebruik, wegens het reële risico op MOHGezien het potentieel gebrek aan deskundige begeleiding en opvolging, vindt de jury de online verkoop, of in supermarkten zoals in andere landen, van deze voorschriftvrije medicatie dan ook geen goede optie.
- Ook bij het uitvoeren van geneesmiddelenvoorschriften wordt farmaceutische zorg geleverd, of het nu gaat over triptanen of andere geneesmiddelen voor de behandeling van migraineaanvallen, of over preventieve medicatie die on-label of off-label wordt voorschreven. Voor elke categorie van preventieve medicatie is therapietrouw van groot belang wil de behandeling effectief zijn. Apothekers kunnen hier een cruciale rol in spelen, mede door off-label gebruik te kaderen en de patiënt te informeren over de verwachte (ongewenste) effecten van de geneesmiddelen.

Multidisciplinaire aanpak, gericht op patiënt en gezondheidseducatie

Naast de farmacologische aanpak moeten migrainepatiënten vanuit een holistische visie op gezondheid aangepakt worden.

Naast de huisarts en de neuroloog komen er verschillende disciplines en specialismen in aanmerking.

Tegelijkertijd is het belangrijk om de criteria voor de aanpak van de patiënt af te stemmen op de ernst van de ziekte, de comorbiditeit van de patiënt en de mate waarin de ziekte het dagelijks leven beïnvloedt. Voor sommige patiënten in complexere situaties en die zwaarder zijn getroffen, is het



nodig om een multidisciplinaire aanpak te garanderen die gericht is op de patiënt, met een interprofessionele samenwerking tussen de verschillende zorgverleners.

De educatie van de patiënt lijkt naast het therapeutische arsenaal een relevante aanvullende aanpak. Therapeutische educatie is een wijze om de patiënt te ondersteunen bij het aanvaarden en leren kennen van zijn ziekte, het versterken van zijn vermogen actie te nemen, het ondersteunen van de therapietrouw en de follow-up van de behandelingen als onderdeel van een proces van empowerment waarbij rekening wordt gehouden met de omgeving en met leefgewoonten.

De patiëntenverenigingen: Patiëntenverenigingen zijn belangrijke actoren in de zorg voor migraine. Hoofd-stuk en de 'Ligue Belge contre les céphalées' vertegenwoordigen en ondersteunen de patiënten in België. De rol van die verenigingen bestaat erin patiënten en hun naasten te ondersteunen door te luisteren, informatie te verstrekken, goede gewoontes uit te wisselen en ervaringen te delen rond vragen over de ziekte, de oorzaken, de therapeutische mogelijkheden, gefaalde behandelingen en ondervonden moeilijkheden, met inachtneming van bepaalde actiegrenzen. Deze verenigingen zijn een toegankelijk en strategisch aanspreekpunt voor bepaalde patiënten die radeloos zijn of die "verdwaald" zijn in de medische wereld, en zien erop toe dat zij in het gezondheidszorgsysteem worden verwezen naar een huisarts of een neuroloog die gespecialiseerd is in de aanpak van hoofdpijn. Tot slot staan patiëntenverenigingen in voor de verdediging van patiëntenrechten. Op basis van de behoeften, vaststellingen, tekortkomingen en eisen zetten patiëntenverenigingen zich in voor een betere erkenning van de ziekte in het beleid, voor een betere toegang tot de zorg en tot de behandelingen en voor de best mogelijke levenskwaliteit.



6. Terugbetalingsregels

6.1. Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?

In navolging van de experts suggereert de jury een aanpassing van de terugbetaling voor bepaalde geneesmiddelen.

6.1.1. Behandeling van een migraine aanval

Triptanen

Vanwege hun verschillende en mogelijk relevante farmacokinetiek bij sommige patiënten, zou de jury graag zien dat de mogelijkheid van vergoeding wordt uitgebreid tot alle triptanen en hun doseringsvormen.

De toelating tot terugbetaling zou ook door de huisarts moeten kunnen aangevraagd worden zonder tussenkomst van de specialist. Uiteraard mits er voldaan is aan welbepaalde, duidelijk omschreven criteria. De jury denkt hierbij bv. aan de verplichting voor de aanvragende arts een (kopie van) het hoofdpijndagboek in het patiëntendossier te bewaren (met mogelijkheid tot een a posteriori controle). Bovendien vindt de jury ook dat het aantal vergoedbare verpakkingen per jaar vermeerderd moet worden.

Ditans et gepants

De jury meent ook dat de nieuwere moleculen (ditans en gepants) terugbetaald zouden moeten kunnen worden bij contra-indicaties voor of bij gebrek aan effectiviteit van de andere behandelingsmogelijkheden.

6.1.2. Basisbehandelingen voor episodische en chronische migraine

De jury stelt vast dat een aantal geneesmiddelen zoals candesartan, de bèta-blokkers atenolol en bisoprolol, valproaat **off-label** worden voorgeschreven bij deze indicatie. Migraine benoemen als mogelijke indicatie voor deze producten zou niet meer dan logisch zijn.

Momenteel is terugbetaling van topiramaat alleen mogelijk bij ineffectiviteit van of contra-indicatie voor propranolol. Het zou logisch zijn om terugbetaling mogelijk te maken in geval van inefficiëntie of contra-indicatie voor andere **bèta-blokkers**. Er kunnen verschillende redenen zijn om voor een andere bèta-blokker te kiezen dan propranolol.

Voor de **anti-CGRP** zou de duur van de 'washout' periode verkort moeten worden tot "minimaal 1 maand" (een voldoende lange periode als patiënten opnieuw last hebben van hun episodische migraine met een frequentie van > of = 8 aanvallen / 4 weken)

Daarnaast stelt de jury een verlengingsperiode van 12 maanden voor in plaats van de huidige 9+3 maanden 'washout'.



Het is ook nodig de **effectiviteitsdrempel** voor preventieve behandelingen bij **chronische migraine** te definiëren op **30%**, zoals bepaald door de European Headache Federation (EHF), en door de experts.

Om de online toestemming tot terugbetaling te vergemakkelijken als aan de terugbetalingsvoorwaarden is voldaan, is het absoluut nodig het functioneren van het **CIVARS-portaal** te verbeteren (met de bedoeling de starttijd tot de terugbetaling te verkorten en de opvolging van de patiënt te optimaliseren).



Algemeen besluit

Terugbetalingsvoorwaarden

De jury stelt een aantal inconsequenties vast in de terugbetalingsvoorwaarden:

- topiramaat wordt vergoed en de vergoedingsaanvraag kan worden ondertekend zowel door een neuroloog als door een huisarts, indien propranolol niet aanslaat / niet effectief is. Dit geldt niet voor de andere bèta-blokkers.
- candesartan, valproaat en venlafaxine zijn allen off-label voor migraine, maar zijn niettegenstaande opgenomen in de vergoedingscriteria voor anti-CGRP. Bovendien is er voor venlafaxine zelfs onzekerheid over de werkzaamheid bij migraine.
- momenteel worden slechts 3 triptanen terugbetaald; volgens de literatuurstudie zou het interessant kunnen zijn meer triptanen terug te betalen om de behandelingsmogelijkheden voor sommige migrainepatiënten te verbeteren
- De terugbetalingsregels voor triptanen waarbij een specialist de aanpak moet herzien in geval van onvoldoende therapeutische respons of als 12 tabletten per 6 maand niet volstaan, is niet in lijn met de besluiten van de jury. De huisarts krijgt een belangrijke plaats in de opstart van (tot 3 verschillende) preventieve behandelingen. In dat opzicht is een vroegtijdige verwijzing voor enkel aanvraag triptanen naar neuroloog niet medisch noodzakelijk, is dit duurder, en draagt dit niet bij aan een oplossing voor reeds lange wachtlijsten in de specialistische zorg.

De jury volgt de experten en stelt voor dat de bevoegde overheid

- deze inconsequenties, zo snel mogelijk aanpakt en oplost.
- terugbetaling met alle triptanen, ook intranasaal bij misselijkheid en braken,
- en van de gepants, waarvoor in klinische studies effect aangetoond werd, bij contra-indicatie voor (of mislukken van) triptanen, zeker voor de oudere populatie, voorziet
- bij de preventieve behandeling met CGRP-Mab het mogelijk maakt om sneller dan na de verplichte 3 maanden drug holiday te herstarten als het gaat om een snelle verslechtering van de migraine. (bijvoorbeeld na 1 maand als aan het criterium van minstens 8 aanvallen/maand is voldaan)
- de aanvraag tot terugbetaling van triptanen aanpast en mogelijk maakt voor huisartsen: De jury ziet een belangrijke plaats voor de huisarts in de opstart van tot 3 preventieve behandelingen. In dat opzicht is een vroegtijdige verwijzing voor enkel aanvraag triptanen naar neuroloog niet medisch noodzakelijk, is dit duurder, en draagt dit niet bij aan een oplossing voor reeds lange wachtlijsten in de specialistische zorg.

De jury hoopt dat de farmaceutische bedrijven een inspanning zullen doen i.v.m. een prijsbeheersing met het oog op de kwaliteit van zorgverlening aan migrainepatiënten en het vrijwaren van de Belgische sociale zekerheid, gezien het beperkte budget,

De jury wijst ook op de nood aan studies, o.m.

- bij kinderen: In het algemeen is er een grote nood aan studies bij kinderen en adolescenten i.v.m. werkzaamheid en veiligheidsaspecten en om aan terugbetalingsvoorwaarden van meer preventieve migraine medicatie te kunnen voldoen. Toekomstige studies met Anti-CGRP-Mab, gepants en depants en lange termijneffecten zijn nodig voor er een aanbeveling voor kinderen kunnen gebeuren.
- Ook bij de oudere populatie is er nood aan meer studies.
- Toekomstgerichte studies met depants



Wat de hulpverlening zelf betreft

- Wenst de jury te benadrukken dat de betrokken hulpverleners niet alleen informatie moeten geven maar ook aandachtig luisteren naar de ervaringen van de patiënt, ook met zijn zelfmedicatie (OTC), ondernomen stappen, ervaren successen en mislukte therapieën
- De jury concludeert dat onder bepaalde omstandigheden **bepaalde niet-medicamenteuze behandelingen** worden aanbevolen in de richtlijnen en door de experts. Het betreft, psychotherapie, relaxatietherapie, acupunctuur en kinesithérapie. Deze therapieën zijn echter niet steeds financieel toegankelijk voor migrainepatiënten.
Het gaat dan veelal over ernstig getroffen patiënten (bv. Chronische migraine) die – al dan niet partieel – arbeidsongeschikt zijn en hierdoor vaak over minder financiële middelen beschikken. Een reflectie over hoe deze subgroep van migrainepatiënten ook kunnen ondersteund worden in de toegang tot deze therapieën dringt zich op. Zo voldoen deze patiënten momenteel meestal niet aan de criteria voor een statuut ‘chronische aandoening’⁶ en/of het forfait voor chronische zieken⁷, noch bestaan er specifieke revalidatieovereenkomsten waarin multidisciplinaire zorg geboden wordt zoals die er wel zijn voor andere chronische aandoeningen.⁸ (De wettelijk vastgelegde maximumfactuur daarentegen biedt wel in zekere mate de mogelijkheid om medische kosten binnen de perken te houden (hoewel dan weer niet van toepassing op niet-terugbetaalde medicatie zoals sommige triptanen, op psychologen buiten conventie, op supplementen bij niet-geconventioneerde zorgverstrekkers (artsen, kinesitherapeuten, ...); [De maximumfactuur \(MAF\) houdt medische kosten binnen de perken - RIZIV \(fgov.be\)](#))
- Betreffende de **farmacologische zorg** beklemtoont de jury de rol die alle gezondheidswerkers moeten spelen. Naast de huisarts en de neuroloog zijn er nog andere artsen zoals de gynaecoloog, de kinderarts, de geriater, ... de verpleegkundige en de apotheker.
- Mits informed consent van de patiënt zou ook de behandelend arts toegang moeten hebben tot de voorgeschiedenis van afgeleverde OTC-medicatie, of zou een digitale informatieoverdracht tussen apotheker en behandelend arts makkelijker moeten zijn. Dit kan helpen bij een snellere oppuntstelling van behandeling, vermijden van nodeloze analgetica-inname en dus MOH, en zo finaal een betere levenskwaliteit voor de patiënt
- Natuurlijk is de rol van de patiënt zelf essentieel: bij migraine geldt het principe van de patiënt-actor in de zorg, waarin hij centraal staat. Therapeutische voorlichting is pertinent bij deze patiënten, om te begrijpen wat migraine is, wat de uitlokkende of bevorderende factoren zijn, hoe de hulpmiddelen (voornamelijk migrainekalenders) moeten worden gebruikt, hoe crisisbehandeling moeten worden beheerd, hoe het risico op overmatig gebruik van medicaties (MOH) kan worden vermeden.
- Evenzo benadrukt de jury het belang van patiëntenverenigingen: om patiënten te helpen in hun zoektocht naar erkenning en begrip, maar ook om algemene medische informatie door te geven, te waarschuwen voor de risico's van medicatie overgebruik en hen door te verwijzen naar zorgverleners (huisartsen of gespecialiseerde neurologen).
- De jury is ook van mening dat deze patiëntenverenigingen een rol hebben in het vertegenwoordigen van deze patiënten naar de samenleving en de overheid.
- Tot slot beveelt de jury de productie en verspreiding aan van folders die bestemd zijn voor patiënten en hun families. Idealiter worden deze folders op wetenschappelijke basis opgemaakt in onderling overleg tussen alle betrokken organisaties. De verspreiding kan gebeuren via artsen, apothekers en hun (wetenschappelijke) verenigingen, ziekenfondsen, patiëntenorganisaties, en dit zowel op papier als via websites en sociale media.

⁶ [Het statuut van persoon met een chronische aandoening verbetert de toegang tot de zorgen - RIZIV \(fgov.be\)](#)

⁷ [Forfait voor chronisch zieken - RIZIV \(fgov.be\)](#)

⁸ [Persoonlijk aandeel te betalen voor de zorg verstrekt door een centrum dat een revalidatieovereenkomst sloot - RIZIV \(fgov.be\)](#)



Op beleidsniveau

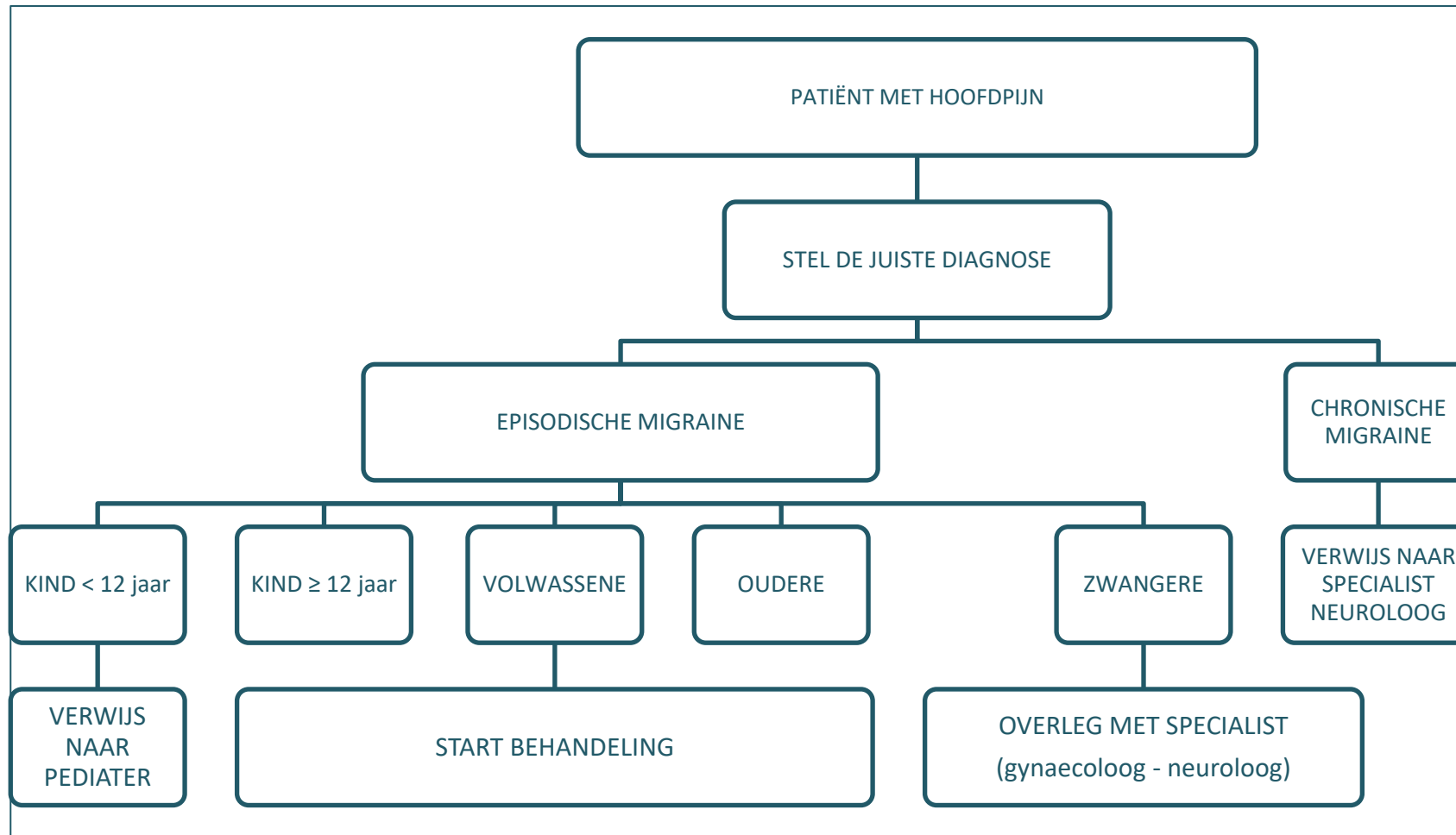
Migraine vormt een aanzienlijke belasting voor de samenleving en vormt een reëel probleem voor de volksgezondheid. Het is belangrijk om de politieke erkenning van de ziekte te ondersteunen. Een betere erkenning van de ziekte zou het mogelijk maken om:

- De toegang tot zorg voor patiënten verbeteren en optimaliseren (het tegengaan van medische zoektochten, stellen van een juiste diagnose - adequate behandeling en opvolging in een holistische benadering waarbij de patiënt centraal staat)
- Stereotypen te bestrijden, destigmatisering te ondersteunen, hoop op een beter begrip van het probleem in de school- en professionele omgeving te bieden.
- Aanmoediging en ondersteuning van onderzoeksactiviteiten rond de ziekte, de ontwikkeling van behandelingen die specifiek zijn voor de ziekte, methoden voor opvolging van patiënten, het belang van therapeutische patiënteneducatie.
- Aanmoedigen en ondersteunen van informatie-, sensibiliserings- en vormingsactiviteiten met verschillende stakeholders, met name de betrokken zorgactoren, patiënten en besluitvormers. Gezien de evolutie van de kennis over de ziekte, is het belangrijk om permanente educatie over de ziekte, management en follow-up, farmacologische en niet-farmacologische therapeutische opties voor optimalisatie van zorg en preventie te ondersteunen.

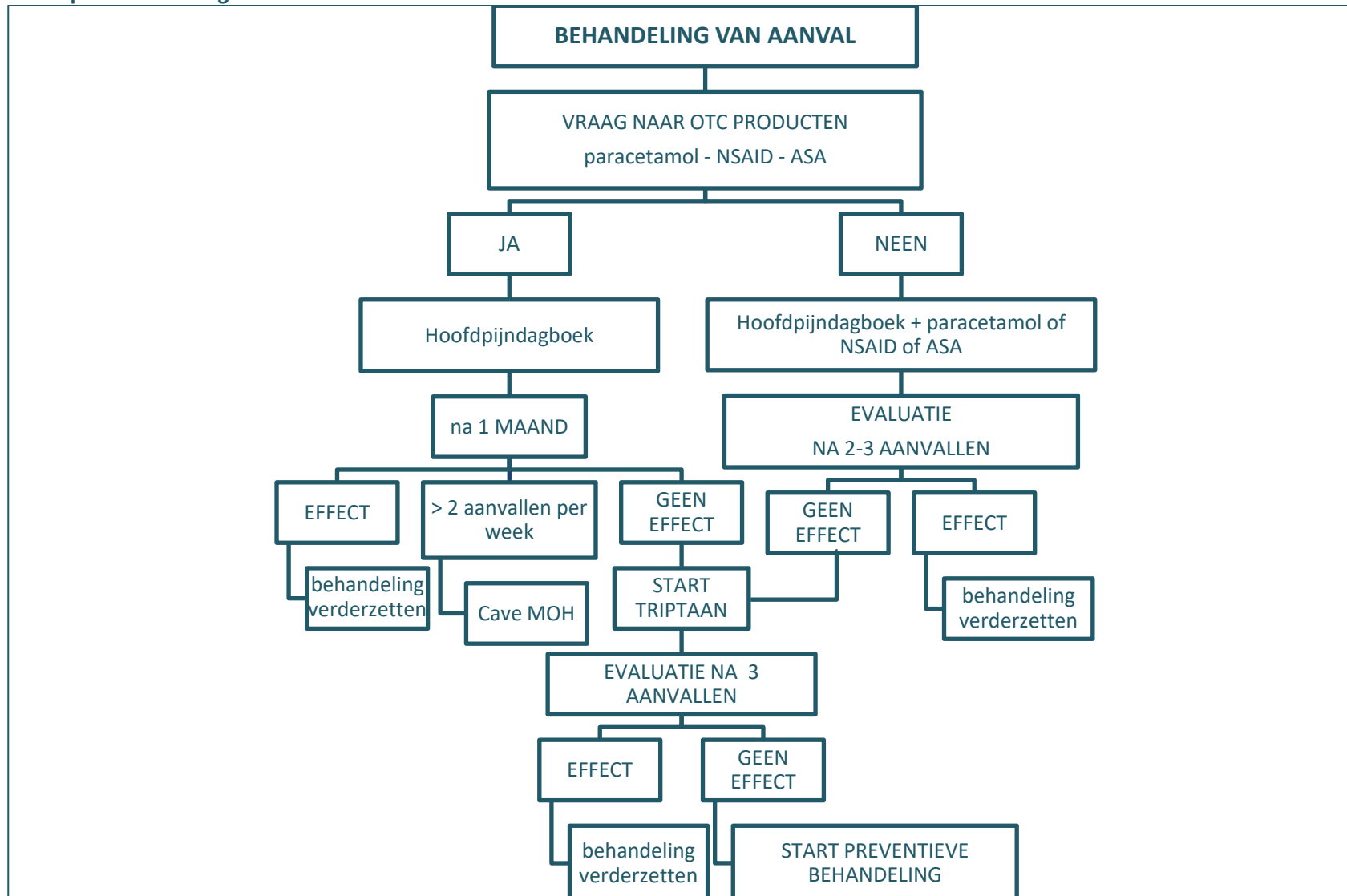
FLOWCHARTS

(De jury poogt hiermee de aanpak van migraine **door de huisarts** te stroomlijnen)

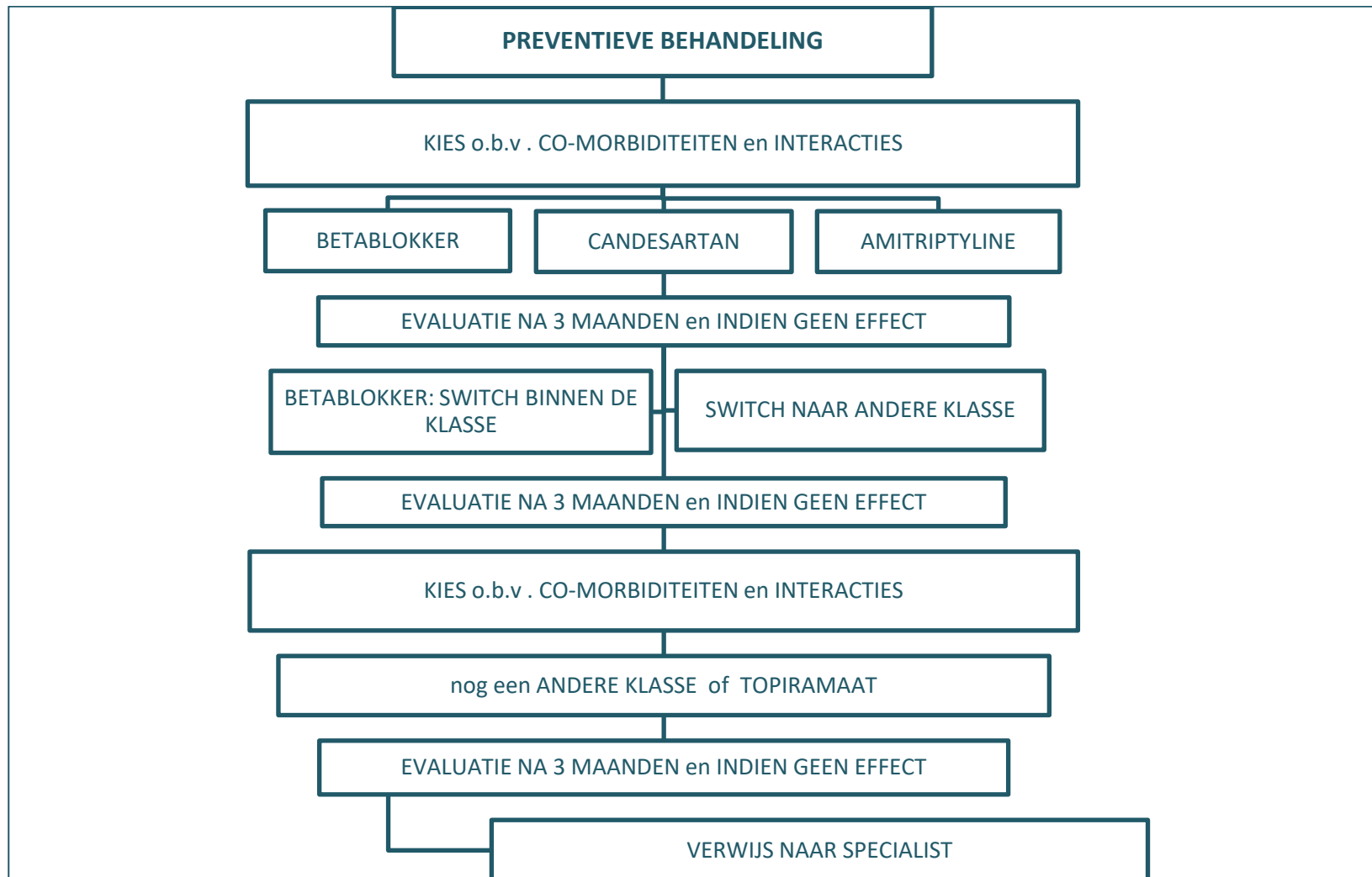
1. Aanpak in de eerste lijn naargelang het type migraine en de specifieke populatie



2. Aanpak van een migraineaanval



3. Preventie van migraineaanvallen



Deze tabellen en cijfers zijn alleen bedoeld als leidraad voor voorschrijvers. Patiënten worden verzocht het advies van hun zorgverstrekkers op te volgen.

Tabel 6. Behandeling van acute migraineaanval

Therapeutische klasse	Molecule	Aanbevolen dosis per inname	Maximale dosis per dag	Ongewenste effecten	Contra-indicaties
	Paracetamol	500 – 1.000 mg	Max. – dag: 4.000 mg		Ernstige nierinsufficiëntie, leverfalen
	Acetylsalicylzuur (ASA)	1.000 mg	Max. – dag: 3.000 mg	Bloedingen, ook digestieve, syndroom van Reye	Actieve bloeding, gastro-duodenaal ulcus, ernstige nier- of leverinsufficiëntie
NSAID	Ibuprofen	200-600 mg	Max. – dag: 1.200 mg	Gastro-intestinale problemen, acute nierinsufficiëntie, Diclofenac : bijzondere waakzaamheid wegens risico op myocardiinfarct en effect op lever	Gastro-duodenaal ulcus, actieve bloeding, ziekte van Crohn, nier- of leverinsufficiëntie
	Naproxen	500-550 mg	Max. – dag: 1.100 mg		
	Diclofenac	50-100 mg	Max. – dag: 150 mg		
Associaties	Paracetamol/ASA/cafeïne	500/400/100 mg Preparaten bevatten verschillende doseringen. Cfr. BCFI Paracetamol + acetylsalicylzuur + cafeïne	Max. – dag: 6 comprimés		Cfr. Paracetamol, ASA, cafeïne
Triptanen	Almotriptan	12,5 mg	Max. – dag: 25 mg	Zwaar of beklemmend gevoel op de borst, misselijkheid, braken, slaperigheid, duizeligheid	Cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, ongecontroleerde hypertensie, hemiplegische migraine of migraine met langdurige of met hersenstam-aura.
	Eletriptan	40 mg	Max. – dag: 80 mg		
	Naratriptan	2,5 mg	Max. – dag: 5 mg		
	Rizatriptan	10 mg	Max. – dag: 20 mg		
	Sumatriptan	PO: 50-100 mg Intranasaal: 10-20 mg SC: 6 mg	Max. – dag: 200 mg		
			Max. – dag: 40 mg		
			Max. – dag: 12 mg		
Zolmitriptan	PO: 2,5 mg Intranasaal: 5 mg	Max. – dag: 10 mg			
CGRP-antagonist	Rimegepant	PO: 75 mg	Max. – dag: 75 mg	Misselijkheid, overgevoeligheidsreacties	Leverfalen Voorzichtigheid wordt aangeraden bij cardiovasculaire antecedenten

PO: per os; SC: subcutaan. Bron contra-indicaties en ongewenste effecten: BCFI. Cave risico op medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH), vooral met de combinatiepreparaten: cf. definities

Tabel 7. Behandeling om aanvallen te voorkomen

Therapeutische klasse	Molecule	Aanbevolen dosis	Ongewenste effecten	Contra-indicaties
Eerste instantie				
Bèta-blokkers	Propranolol	PO: 80-160 mg (2x/dag of 1x 's morgens indien verlengde afgifte)	Vermoeidheid, bradycardie, erectiestoornissen, slaapstoornissen, nachtmerries, depressie, verergering van de syndroom van Raynaud	Astma, 2 ^e of 3 ^e graads AV-blok, acuut of slecht gecontroleerd hartfalen
	Metoprolol	PO: 100-200 mg (2x/dag of 1x 's morgens indien verlengde afgifte)		
Sartanen	Candesartan	PO: 16-32 mg/dag in 1 x 's morgens	Hypotensie, verslechtering van de nierfunctie, hyperkaliëmie, gastro-intestinale stoornissen	Bilaterale stenose arteria renalis, hyperkaliëmie, ernstig leverfalen
Tricyclische antidepressiva	Amitriptyline	PO: 10- 75 mg/dag in 1x bij het slapen gaan	Hypotensie, sedatie, gewichtstoename, droge mond, obstipatie, urineretentie	Recent myocardinfarct, gelijktijdige toediening van MAOI of SSRI, gesloten hoek-glaucoom, prostaathypertrofie
Tweede instantie				
Calciumantagonisten	Flunarizine	PO: 5-10 mg/dag in 1x, 's avonds	Sedatie, gewichtstoename, depressie, extrapiramidale symptomen	Depressie
Anti-epileptica	Topiramaat	PO: 50-100 mg/dag in 1 tot 2 x	Cognitieve vertraging, slaperigheid, vermoeidheid, paresthesieën, depressie, tremor, ataxie, gewichtsverlies	Nefrolithiasis, zwangerschap,
	Natriumvalproaat	PO: 600 mg/dag in 1 tot 2 x (naargelang tablet met verlengde of met standaard afgifte)	Misselijkheid, braken, gewichtstoename, cognitieve stoornissen, tremor, leverfalen, trombocytopenie, encefalopathie	Leverfalen, risico op bloedingen, mitochondriale ziekten, zwangerschap
Derde instantie				
CGRP monoclonale antilichamen	Erenumab	SC: 70 of 140 mg / 4 weken	Reacties op de injectieplaats, obstipatie, hypertensie *	Voorgeschiedenis van CVA of coronaire hartziekte
	Fremanezumab	SC: 225 mg/ maand of 675 mg/3 maanden		
	Galcanezumab	SC: 240 mg de 1 ^e maal daarna 120 mg/maand		
CGRP-antagonist	Rimegepant	PO: 75 mg 1 dag op 2	Misselijkheid, overgevoelighedsreacties	Leverinsufficiëntie Voorzichtigheid is geboden in geval van een cardiovasculaire voorgeschiedenis

PO: per os; SC: subcutaan; AV-blok: Atrioventriculair block; MAOI: monoamine oxydase inhibitor; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

Voor alle medicaties wordt progressieve titratie aanbevolen, met het doel de ondergrens van de doseringsaanbevelingen te bereiken, aan te passen naargelang tolerantie en effectiviteit.

Contra-indicaties en ongewenste effecten worden aangehaald uit het BCFI behalve * Hypertensie: ongewenst effect van anti-CGRP, gerapporteerd door experts en voorgeschiedenis van CVA of coronaire hartziekte, uitsluitingscriteria voor onderzoeken waarin deze moleculen worden geëvalueerd.

Tabel 8. Specifieke aandachtspunten voor een oudere populatie

Therapeutische klasse	Aanbeveling	Dosis	Ongewenste effecten	Bijzondere voorzorgen	Contra-indicatie
Acetylsalicylzuur	Niet aanbevolen				
NSAID's	1 ^e lijn – GRADE A – sterke aanbeveling		Risico op maagdarmbloedingen		Matig tot ernstige hypertensie, nierinsufficiëntie, ulceratief maaglijden, ernstige leverinsufficiëntie
Paracetamol	Bij contra-indicaties voor NSAID's – sterke aanbeveling	500-1.000 mg per dosis maximaal 2 g per dag			
Triptanen	2 ^e lijn GRADE C (oudere populatie geëxcludeerd) – sterke aanbeveling			Bloeddruk opvolgen. Start met terugbetaalde triptanen: naratriptan 2,5 mg, sumatriptan 50-100 mg, zolmitriptan 2,5 mg	Coronaire aandoening, ongecontroleerde hypertensie
Domperidon	Voorkeur boven metoclopramide bij ouderen – GRADE C – zwakke aanbeveling		Tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik	Risico op QT-intervalverlening	
Metoclopramide			Extrapyramidale stoornissen Tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik		
Gepants (rimegepant)	Alternatief voor triptanen bij contra-indicaties of bij falen van andere aanvalsbehandelingen – GRADE C – sterke aanbeveling			Geen studieresultaten over langdurig gebruik (kostprijs – niet terugbetaald)	

