

Consensusvergadering

26 november 2009

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

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

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

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

Organisatiecomité:

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundige: P. LOUIS

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

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

RIZIV: A. DE SWAEF

Bibliografiegroep:

vzw Farmaka asbl

Praktische voorbereiding

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

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

Consensusvergadering

26 november 2009

Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine

Juryrapport Volledige (lange) 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 vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be): "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

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

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Patrik Baeyens
Luc Hutsebaut

Vertegenwoordigers van de apothekers

Michel Evrard
Chantal Leirs

Vertegenwoordiger van de paramedici

Tinne Dilles
Micheline Gobert

Vertegenwoordiger van het publiek

Françoise Brassine-Lefebvre

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inleiding

Op donderdag 26 november 2009 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine.

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

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

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

Tabel 1: Alarmsymptomen (Domus Medica)

Aanbeveling

De huisarts is beducht op volgende alarmtekens (niet-limitatieve lijst) (GRADE 1C):

- Nieuwe hoofdpijn boven 50 jaar (kan bijv. duiden op hersentumor of arteriitis temporalis);
- Nieuwe hoofdpijn in de zwangerschap (kan bijv. duiden op pre-eclampsie);
- Ouderen met pijn temporaal (kan bijv. duiden op arteriitis temporalis);
- Toename van hoofdpijn na een ongeval (kan bijv. duiden op sub/epiduraal hematoom);
- Hevige hoofdpijn met een zeer hoge bloeddruk (kan bijv. duiden op maligne hypertensie);
- Acuut ontstane, zeer hevige pijn (kan bijv. duiden op meningitis, cerebrovasculair accident (CVA) of subarachnoïdale bloeding);
- Hoofdpijn met koorts en gedaald bewustzijn of nekstijfheid (kan bijv. duiden op meningitis);
- Focale neurologische afwijkingen (kan bijv. duiden op hersentumor);
- Ochtendbraken; braken niet gerelateerd aan hoofdpijn (kan bijv. duiden op hersentumor);
- Persoonlijkheidsveranderingen/ achteruitgang werkprestaties (kan bijv. duiden op hersentumor);
- Hoofdpijn met atypische aura die langer duurt dan 1 uur en die gepaard gaat met motorische zwakte (kan bijv. duiden op Transient Ischemic Attack (TIA)/beroerte);
- Aura zonder hoofdpijn en zonder voorgeschiedenis van aura met hoofdpijn (kan bijv. duiden op TIA/beroerte);
- Aura die voor eerst optreedt bij mensen die recent gestart zijn met orale anticonceptie.
- Progressieve hoofdpijn verergerend over weken (kan duiden op een intracranieële ruimte innemende laesie, hersentumor);
- Hoofdpijn die verergert bij verandering van houding (kan bijv. duiden op hersentumor);
- Hoofdpijn bij patiënt met voorgeschiedenis van kanker, hiv, immunodeficiëntie.

Verwijs steeds naar de neuroloog bij aanwezigheid van alarmtekens voor secundaire hoofdpijn (GRADE 1C).

¹ The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004;24 (suppl 1):1-232.

In dit beknopt overzicht worden alleen de diagnostische criteria van migraine met aura en zonder aura gegeven (tabel 2). In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de verschillende types migraine. Migraine op kinderleeftijd verschilt van volwassen migraine door een veelal kortere aanvalsduur (minimum één uur) en een bilaterale lokalisatie.

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

De prevalentie en incidentie van migraine ligt hoog, zoals blijkt uit onderstaande grafieken (grafiek 1 en 2). Zowel klinische studies als populatiestudies hebben daarenboven aangetoond dat migrainelijders meer lijden onder diverse pathologieën dan leeftijds- en geslachtsgenoten. In de eerste plaats zijn psychiatrische ziektebeelden veel frequenter. Er is ook een toename van andere neurologische ziektebeelden, cardiovasculaire aandoeningen en andere pijnsyndromen.

De fysiopathologie van migrainelijders wordt gekenmerkt door de herhaalde activering van het trigeminovasculaire systeem zonder duidelijk uitlokkende factoren of door onbeduidende stimuli. Deze «overgevoeligheid» wordt bepaald door wat we de «migrainedrempel» zouden kunnen noemen. Deze drempel wordt bepaald door het genotype, maar wordt gewijzigd door een reeks exo- en endogene factoren. De familiale hemiplegische migraines (FHM), die zeldzaam zijn, zijn monogenetisch. De meest voorkomende vormen van migraine daarentegen, met of zonder aura, zijn polygenetische vormen, m.a.w. waarbij meerdere predisponerende genen en exogene en endogene factoren elkaar wederzijds beïnvloeden. Hoewel men nog niet weet welk het «innerlijk» mechanisme is van het optreden van migraineaanvallen, weet men wel welke drie factoren deze aanvallen het meest uitlokken: een daling van het oestrogeengehalte in het plasma op het einde van de luteale fase en bij de menstruatie, alcohol en stress (meer bepaald de periode die daarop volgt).

De prognose van episodische migraine wordt in de AMPP studie (Lipton 2007) opgevolgd. Hieruit blijkt dat na verloop van één jaar 3 % van de patiënten met episodische migraine evolueren naar chronische dagelijkse hoofdpijn met nog steeds migrainekenmerken. Een andere 6 % van de patiënten heeft een verhoging van de migraine frequentie van laagfrequent naar hoogfrequent, waarbij zij van minder dan 8 hoofdpijndagen per maand evolueren naar 10 tot 14 hoofdpijndagen per maand. 10 % van de patiënten was één jaar aanvalsvrij en de grote meerderheid (81 %) behield na één jaar hetzelfde episodische migrainepatroon.

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

Meerdere grote gerandomiseerde placebogecontroleerde studies werden uitgevoerd ten einde de beste geneesmiddelen voor de acute behandeling van migraine te bepalen. In de meeste van deze studies werd de doeltreffendheid van de behandeling geëvalueerd aan de hand van de volgende eindpunten (Tfelt-Hansen 2000):

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

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

Men moet met de patiënt ook een realistische doelstelling van de profylactische behandeling bespreken. In de wetenschappelijke literatuur wordt een profylactisch geneesmiddel als doeltreffend beschouwd, als er een vermindering is van de aanvalsfrequentie met minstens 50 % binnen de drie maand. Dit doel wordt bereikt bij 60 % van de patiënten. Hieruit blijkt dat men de patiënt niet mag beloven dat hij vrij van migraine zal worden. Echter, als één profylactisch geneesmiddel ineffectief blijkt bij een patiënt, betekent dit niet dat alle profylactische middelen bij deze patiënt zullen falen. Soms is het nodig verschillende geneesmiddelen na elkaar te beproeven, vooraleer men de werkzame onderhoudsbehandeling vindt voor een bepaalde patiënt.

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

Tabel 2: Migraine overzicht

- 1.1. Migraine zonder aura
- 1.2. Migraine met aura
 - 1.2.1. typische aura met hoofdpijn met migrainekenmerken
 - 1.2.2. typische aura met hoofdpijn zonder migrainekenmerken
 - 1.2.3. typische aura zonder hoofdpijn
 - 1.2.4. familiale hemiplegische migraine
 - 1.2.5. sporadische hemiplegische migraine
 - 1.2.6. basilaire migraine
- 1.3. Periodieke syndromen bij kinderen (migrainevoorlopers)
 - 1.3.1. cyclisch braken
 - 1.3.2. abdominale migraine
 - 1.3.3. benigne paroxysmale vertigo
- 1.4. Retinale migraine
- 1.5. Complicaties van migraine
 - 1.5.1. chronische migraine
 - 1.5.2. status migrainosus
 - 1.5.3. persisterende aura zonder infarct
 - 1.5.4. migraine infarct
 - 1.5.5. door migraine uitgelokte epileptische aanval
- 1.6. Waarschijnlijke migraine
 - 1.6.1. Waarschijnlijke migraine zonder aura
 - 1.6.2. Waarschijnlijke migraine met aura
 - 1.6.3. Waarschijnlijke chronische migraine

Tabel 3: Diagnostische criteria

- 1.1. Migraine zonder aura
 - A. minstens 5 aanvallen die voldoen aan B en C
 - B. hoofdpijn duurt 4 tot 72u (niet behandeld of niet succesvol behandeld)
 - C. de hoofdpijn heeft minstens 2 van volgende karakteristieken:
 - unilateraal gelokaliseerd
 - pulserend karakter
 - matige of ernstige pijnintensiteit
 - verergering door of vermindering van routine fysische activiteit
 - D. Tijdens de hoofdpijn minstens één van volgende begeleidend symptomen aanwezig:
 - misselijkheid en/of braken
 - foto- en fonofobie
 - E. niet toegeschreven aan een andere ziekte

- 1.2. Migraine met aura
 - A. minstens 2 aanvallen die voldoen aan B
 - B. Migraine aura voldoet aan criteria B en C voor een van de subgroepen 1.2.1 tot 1.2.6
 - C. niet toegeschreven aan een andere ziekte

- 1.2.1. Typische aura met hoofdpijn met migrainekenmerken
 - A. minstens 2 aanvallen die voldoen aan B en C
 - B. Aura bestaat uit minstens een van de volgende symptomen, maar geen motorische uitval:
 - volledig omkeerbare visuele symptomen, inclusief positieve verschijnselen (flikkeringen, stippen, zigzaglijnen) en/of negatieve verschijnselen (gezichtsverlies)
 - volledig omkeerbare sensorische symptomen, inclusief positieve verschijnselen (paresthesieën), en/of negatieve symptomen (voosheid)
 - volledig omkeerbare dysfatische spraakstoornis
 - C. Minstens twee van de volgende:
 - homoniem visuele symptomen en/of unilaterale sensorische symptomen
 - minstens 1 aurasymptoom ontwikkelt geleidelijk over ≥ 5 min en/of verschillende aurasymptomen komen voor in sequentie over ≥ 5 min
 - D. Hoofdpijn, die voldoet aan criteria B-D voor 1.1 *migraine zonder aura*, begint tijdens de aurafase of volgt de aura op binnen de 60 minuten
 - E. niet toegeschreven aan een andere ziekte

- 1.2.2. Typische aura met hoofdpijn zonder migrainekenmerken

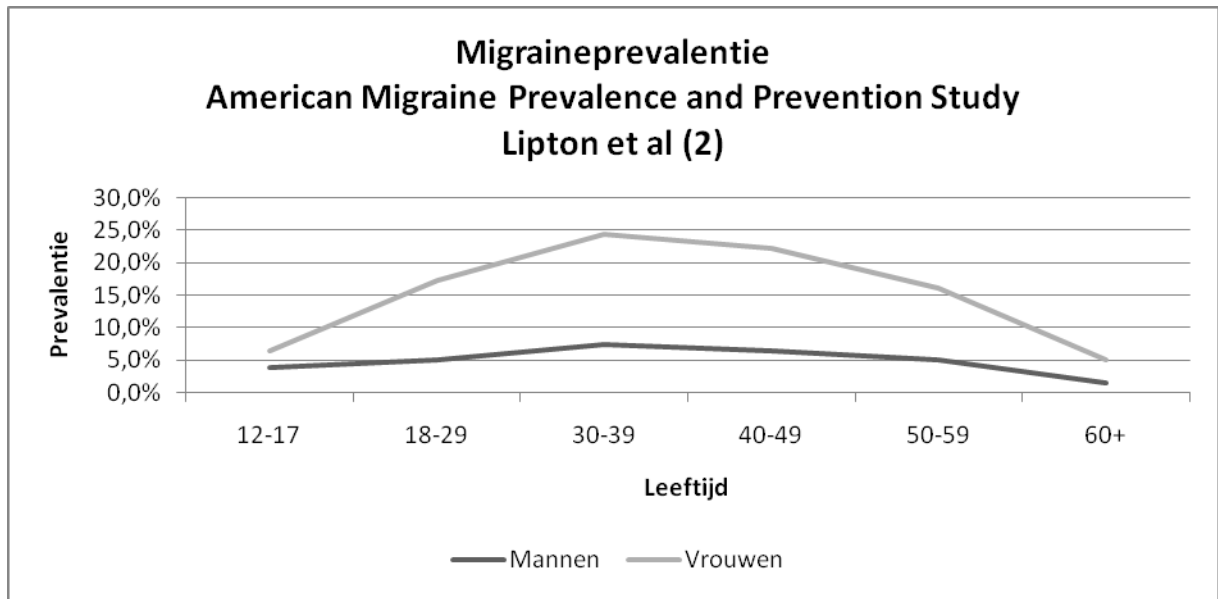
- 1.2.3. Typische aura zonder hoofdpijn

- 1.2.4. Familiale hemiplegische migraine

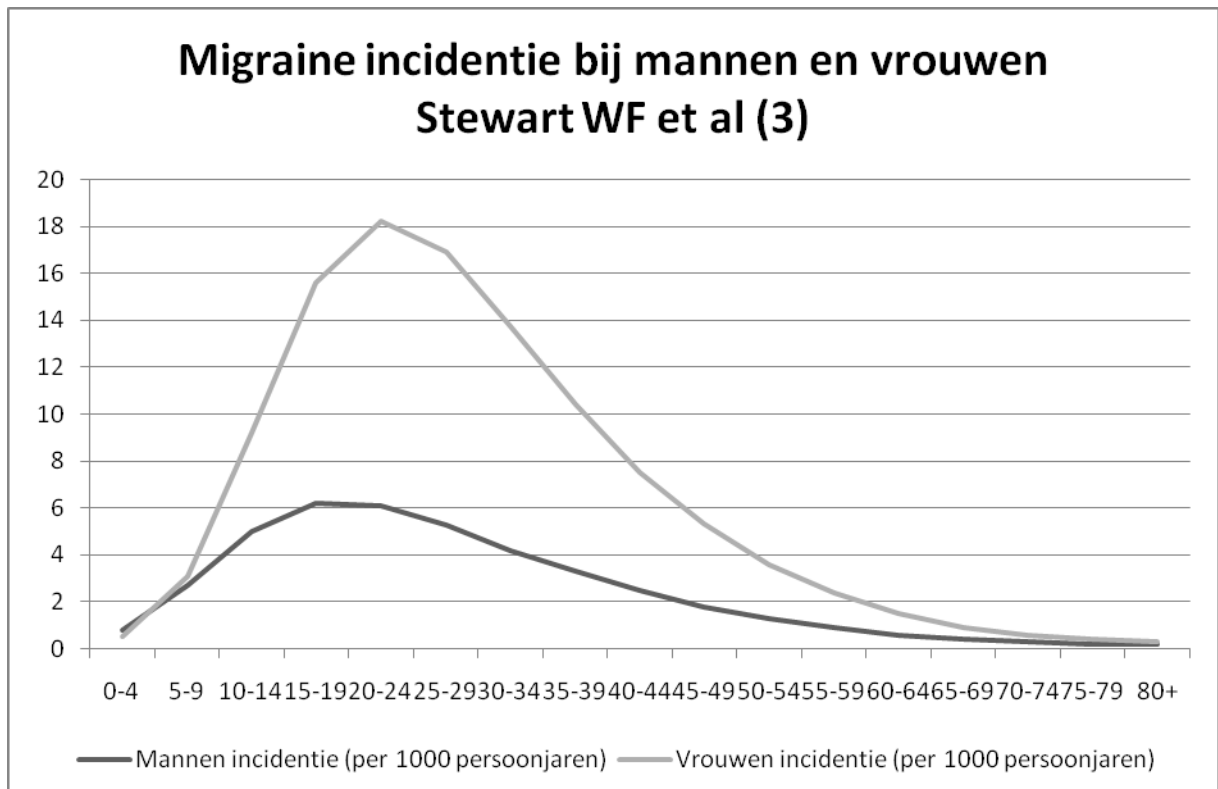
- 1.2.5. Sporadische hemiplegische migraine

- 1.2.6. Basilaristype migraine

Grafiek 1: Prevalentie van migraine (Lipton 2007)



Grafiek 2: Incidentie van migraine (Stewart 2008)



1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie²).

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 deskundigen, 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 EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 26 november 2009. 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 consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

² 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

2. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies**
- Graden van aanbeveling**

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low quality of evidence

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

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

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

2. Zwakke aanbeveling

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

3. RICHTLIJNEN³:

- Niveaus van bewijskracht
- Graden van aanbeveling

EFNS

Classificatieschema van de niveaus van bewijskracht voor een therapeutische interventie

Klasse I	Een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie met voldoende power en met geblindeerde uitkomstenbeoordeling in een representatieve populatie of een systematische review met voldoende power van prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies met geblindeerde uitkomstenbeoordeling in representatieve populaties. Volgende elementen zijn vereist: (a) geheimhouding randomisatie (b) duidelijke definiëring van primaire uitkomst(en) (c) exclusie/inclusiecriteria duidelijk gedefinieerd (d) adequaat rekening houden met drop-outs en cross-overs in voldoende lage aantallen om een minimaal potentieel voor bias op te leveren (e) relevante baseline kenmerken zijn aanwezig en in hoofdzaak gelijkwaardig tussen behandelingsgroepen onderling of er wordt een geëigende statistische aanpassing voor verschillen doorgevoerd.
Klasse II	Prospectieve matched-group cohort studie in een representatieve populatie met geblindeerde uitkomstenbeoordeling die beantwoordt aan bovenvermelde punten a tot e of een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek in een representatieve populatie waarbij een criterium uit de punten a tot e ontbreekt
Klasse III	Alle andere gecontroleerde onderzoeken (waaronder goed gedefinieerde natural history controlestudies of patiënten die dienst doen als eigen controle) in een representatieve populatie, waar de uitkomstenbeoordeling onafhankelijk is van de behandeling van de patiënt
Klasse IV	Evidentie uit ongecontroleerde studies, case series, case reports, of mening van deskundigen

Graden van aanbeveling

Level A	Level A rating (vastgesteld als werkzaam, niet werkzaam of schadelijk) vereist minstens een overtuigende klasse I studie of minstens twee consistente, overtuigende klasse II studies
Level B	Level B rating (waarschijnlijk werkzaam, niet werkzaam of schadelijk) vereist minstens een overtuigende klasse II studie of verpletterende evidentie van klasse III
Level C	Level C (mogelijk werkzaam, niet werkzaam of schadelijk), vereist minstens twee overtuigende klasse III studies

³ Overgenomen uit het literatuuronderzoek uitgevoerd door vzw Farmaka asbl

SIGN

Niveaus van bewijskracht

1++	Meta-analyses, systematische reviews van RCT's van hoge kwaliteit, of RCT's met een erg lage bias
1+	Goed uitgevoerde meta-analyses, systematische reviews, of RCT's met een laag risico van bias
1-	Meta-analyses, systematische reviews, of RCT's met een hoog risico van bias
2++	Systematische reviews van case control of cohort studies van hoge kwaliteit Case control of cohort studies van hoge kwaliteit met een erg laag risico van confounding of bias en een hoge probabiliteit dat het verband causaal is
2+	Goed uitgevoerde case control of cohort studies met een laag risico van confounding of bias en een matige probabiliteit dat het verband causaal is
2-	Case control of cohort studies met een hoog risico van confounding of bias en een significant risico dat het verband niet causaal is
3	Niet analytische studies, bijv. case reports, case series
4	Mening van deskundigen

Graden van aanbeveling

Noot: het niveau van aanbeveling heeft betrekking op de sterkte van de evidentie waarop de aanbeveling wordt gebaseerd. Het weerspiegelt echter niet het klinisch belang van de aanbeveling.

A	Minstens een meta-analyse, systematische review, of RCT, met 1++ rating, en rechtstreeks toepasbaar op de doelpopulatie; <i>of</i> Bewijsmateriaal voornamelijk opgebouwd uit studies die een body of + rating kregen, rechtstreeks kunnen toegepast worden op de doelpopulatie, en met algemeen consistente resultaten
B	Bewijsmateriaal door studies met een 2++ rating, rechtstreeks van toepassing op de doelpopulatie, en met algemeen consistente resultaten; <i>of</i> Evidentie geëxtrapoleerd uit studies met een 1++ of een 1+ rating
C	Bewijsmateriaal uit studies met een 2+ rating, rechtstreeks van toepassing op de doelpopulatie en met algemeen consistente resultaten; <i>of</i> Evidentie geëxtrapoleerd uit studies met een 2++ rating
D	Niveau van evidentie 3 of 4; <i>of</i> Evidentie geëxtrapoleerd uit studies met een 2+ rating

4. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

1. Wat is een doeltreffende eerstestapsbehandeling bij een acute opstoot van migraine?

- Welke geneesmiddelen/geneesmiddelencombinaties?
- Moet men hierbij rekening houden met de ernst van de migraine of met het type (met of zonder aura)?
- Welke dosering?
- Welke veiligheidsmaatregelen?

2. Wat is een doeltreffende behandeling als de eerstestapsbehandeling onvoldoende is?

- Indien een eerstestapsbehandeling tijdens een aanval onvoldoende doeltreffend bleek te zijn, wat is dan het beste beleid bij een volgende aanval: zal men starten met dezelfde behandeling of wanneer gaat men direct over naar een tweedestapsgeneesmiddel?
- Wat is de juiste plaats van nasale of subcutane triptanen?
- Wat is de plaats voor ergotderivaten (per oraal, nasaal, rectaal en/of subcutaan/intramusculair)?

3. Wat is een doeltreffende preventieve behandeling van migraine?

- Welke zijn de criteria om iemand preventief te behandelen?
- Welke geneesmiddelen/geneesmiddelencombinaties?
- Zijn er verschillen in preventieve behandeling naargelang het type van migraine?
- Bestaat er een stappenplan?
- Is er bewijs van superioriteit van bepaalde producten?
- Hoe optimaliseer je de respons op de preventieve behandeling?
- Welke dosering?
- Hoe lang moet een preventieve behandeling duren?
- Welke veiligheidsmaatregelen?
- Bestaat er een klasse-effect bij de bèta-blokkers en/of bij de anti-epileptica?
- Is er nog een plaats voor methysergide, pizotifeen en /of oxetoron?

4. Wat zijn de specifieke maatregelen in de behandeling van migraine bij de vrouw?

- Met betrekking tot menstruatiegebonden migraine?
- Wat zijn de specifieke veiligheidsmaatregelen tijdens de zwangerschap?

5. Wat zijn de specifieke aandachtspunten voor migraine bij kinderen en adolescenten?

5. Lijst van gebruikte afkortingen

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

6. Overzicht van de specialiteiten

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

7. Definities

Incidentie⁴:

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Prevalentie⁵:

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

⁴ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

⁵ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

Besluiten

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

1. Wat is een doeltreffende eerstestapsbehandeling bij een acute migraineaanval?

1.1. Welke geneesmiddelen of geneesmiddelencombinaties kunnen we gebruiken?

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

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

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

In de meeste studies werd de doeltreffendheid van de medicatie bekeken aan de hand van de volgende criteria:

- De patiënt moest pijnvrij zijn binnen de 2 uur na de start van de behandeling.
- Er moest een verbetering van de hoofdpijn zijn opgetreden van "matig of ernstig" naar "mild tot geen hoofdpijn" na 2 uur.
- Er moest consistente effectiviteit zijn in twee van de drie aanvallen, geen terugkerende hoofdpijn en geen verdere medicatie innamen binnen de 24 uur na succesvolle behandeling.

1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen uit het syntheserapport?

In het systematisch literatuuronderzoek werden twee richtlijnen voor de behandeling van een acute migraineaanval bij volwassenen geïncorporeerd.

De EFNS-richtlijn beveelt het gebruik van acetylsalicylzuur, ibuprofen, naproxen, diclofenac, paracetamol en acetylsalicylzuur + paracetamol + cafeïne aan bij de behandeling van de milde tot matige migraineaanval (level A). Ook worden metamizol, phenazon en tolfenaminezuur (level B) aanbevolen, maar wegens hun ongewenste bijwerkingen worden deze laatste niet aanbevolen in ons land.

De SIGN-richtlijn beveelt volgende NSAID's aan: aspirine 900 mg (level A), ibuprofen 400 mg (level A), (diclofenac, naproxen, flurbiprofen, tolfenaminezuur; worden aanbevolen op klinische expertise van de richtlijn groep), paracetamol 1000 mg wordt aanbevolen bij milde tot matige migraineaanvallen (level B).

1.1.1.2. Wat zeggen de studies uit het syntheserapport?

Een samenvatting van de onderzochte geneesmiddelen uit deze studies wordt gegeven in onderstaande tabel.

Uit deze tabel blijkt dat er verschillende geneesmiddelen zijn die een bewezen gunstig effect hebben op de behandeling van acute migraine: paracetamol, acetylsalicylzuur, NSAID's (ibuprofen, diclofenac, naproxen), triptanen (waarvan verder in de tekst een specificering volgt) en diverse combinaties van geneesmiddelen.

Tabel 4: Geneesmiddelen in de behandeling van de acute migraineaanval (Samenvatting studies: K. Paemeleire (bibliografiegroep))

	% 2 uur pijnvrij verum (placebo)	% 2 uur pijnvrij verum min placebo
PARACETAMOL 1000 mg	22 (11)	11
ACETYLSALICYLZUUR		
acetylsalicylzuur 650-1000 mg PO	14-29 (6-17)	8-12
NSAIDS		
ibuprofen 200 - 1200 mg	15-33 (2-13)	13-20
diclofenac 50 -100 mg	24-45 (12-25)	12-20
naproxen 750 -1250 mg	?	?
TRIPTANEN		
oraal	~30-40 (5-10)	~ 25-30
SC sumatriptan	48-57 (18-19)	30-38
ERGOTAMINE + COFFEINE	?	?
DIHYDROERGOTAMINE (Nasaal/PO)	?	?
COMBINATIES		
paracetamol 400 mg + acetylsalicylzuur 500 mg	?	?
paracetamol 400-500 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + coffeïne 100-130 mg	21 (7)	14
sumatriptan 50 mg + naproxen 500 mg	30-34 (6-10)	24

Verklaring geneesmiddelentabel:

Paracetamol

Paracetamol versus placebo:

Paracetamol is werkzaam dan placebo in de behandeling van acute migraineaanvallen. Paracetamol scoort op alle eindpunten significant beter dan placebo. Op het eindpunt pijnvrij na 2 uur scoort paracetamol slechts in beperkte mate beter dan placebo.

(Lipton 2000a, Hoerneck 1993, Diener 2005, Freitag 2008b)

NSAID's

Acetylsalicylzuur versus placebo:

Acetylsalicylzuur scoort beter op bijna alle belangrijke eindpunten (pijnvrij na 2 uur, pijnverlichting na 2 uur, gebruik van noodmedicatie) in vergelijking met placebo. Er lijkt geen verschil te zijn tussen acetylsalicylzuur en placebo in het opnieuw optreden of verergeren van de hoofdpijnklachten. In alle

studies lag de dosis acetylsalicylzuur op 900-1000 mg. Verschillende toedieningsvormen zijn niet met elkaar vergeleken. Er kan dus geen uitspraak over de toedieningsvorm gedaan worden. (Tfelt-Hansen 1984, Lange 2000, MacGregor 2002, Boureau 1994, Diener 2004b, Lipton 2005, Diener 2005, Diener 2004a)

Acetylsalicylzuur intraveneus versus placebo:

Eén studie van hoge kwaliteit toont aan dat intraveneuze toediening van 1000 mg acetylsalicylzuur werkzamer is dan placebo op de belangrijkste eindpunten (pijnvrij na 2 uur, pijnverlichting na 2 uur, gebruik van noodmedicatie). Het gebruik van noodmedicatie is zeer laag in vergelijking met andere studies. Op het vlak van terugkeren van hoofdpijnlachten is er geen verschil met placebo. (Diener 1999)

Acetylsalicylzuur versus paracetamol:

Zeer beperkte gegevens van slechts één studie van slechte kwaliteit tonen op geen enkel eindpunt een belangrijk verschil in werkzaamheid. (Diener 2005)

Coffeïne versus paracetamol:

Wegens de zeer slecht kwaliteit van de studies is het moeilijk uitspraak te doen over de werkzaamheid van coffeïne. De rapporten die beschikbaar zijn tonen op geen enkel eindpunt een significantie. De dosis coffeïne in deze studies lag op 100 mg. (Tokola 1984, Diener 2005)

Ibuprofen versus placebo:

In deze studies werden dosissen van ibuprofen van 200 tot 1200 mg onderzocht. Uit deze studies blijkt dat ibuprofen werkzamer is dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine wat betreft het aantal patiënten die pijnvrij zijn na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur en het aantal dat noodmedicatie nam. Deze studies rapporteren niets over de snelheid van werking en het aantal patiënten dat nog pijnvrij is na 24 uur. (Kellstein 2000, Havanka-Kanniainen 1989, Codispoti 2001, Sandrini 1998, Diener 2004a, Goldstein 2006, Suthisisang 2007, Misra 2007)

Diclofenac versus placebo:

Diclofenac is werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine, zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat nog steeds pijnvrij is na 24 uur, als het aantal dat noodmedicatie nam. Er is geen informatie over snelheid van werking. In deze studies werden dosissen vergeleken van 50 tot 100 mg. (Massiou 1991, Dahlöf 1993a, Diclofenac-K 1999, Diener 2006, Vecsei 2007 (p.o.), Bigal 2002 (IM))

Naproxen versus placebo:

Naproxen is mogelijks meer werkzaam dan placebo (zeer lage kwaliteit van de studies). In twee oudere methodologische zwakke studies werd een significant effect aangetoond. Telkens werden dosissen van 750- 825 mg vergeleken. (Nestvold 1985, Sargent 1988)

Diclofenac 75 mg IM versus paracetamol 500 mg IM:

Een eenmalige intramusculaire dosis diclofenac is werkzamer dan een eenmalige intramusculaire dosis paracetamol. Het percentage patiënten met vermindering van pijn na 35 minuten was lager in de groep behandeld met IM diclofenac. Het aantal patiënten dat volledig pijnvrij was na 2 uur en het gebruik van noodmedicatie werden niet gerapporteerd. (Karachalios 1992)

Ibuprofen 400 mg versus acetylsalicylzuur 1000mg:

Er werd geen verschil in werkzaamheid aangetoond tussen deze twee middelen wat betreft de eindpunten. Ook de frequentie van terugkeren van hoofdpijnklachten is dezelfde in de twee groepen. (Diener 2004a)

Combinaties

Enkel de werkzame combinaties worden hier vermeld.

Acetylsalicylzuur 650 – 900 mg + metoclopramide 10 mg versus placebo:

Op de meeste eindpunten is acetylsalicylzuur gecombineerd met metoclopramide werkzamer dan placebo. (Tfelt-Hansen 1984, Chabriat 1994, Tfelt-Hansen 1995, Henry 1995)

Paracetamol 400 mg + acetylsalicylzuur 500 mg versus placebo:

De combinatie van paracetamol en acetylsalicylzuur in een lagere dosis is meer werkzaam dan placebo. (Diener 2005)

Paracetamol 400-500 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + coffeïne 100-130 mg versus placebo:

Deze combinatie is meer werkzaam dan placebo. (Lipton 1998, Goldstein 2005, Diener 2005, Goldstein 2006)

Paracetamol 500 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + coffeïne 130 mg versus ibuprofen 400 mg:

De combinatie van paracetamol+acetylsalicylzuur+coffeïne blijkt werkzamer te zijn dan ibuprofen. (Goldstein 2006)

Paracetamol 400 mg + codeïne 25 mg versus placebo:

De combinatie van paracetamol+codeïne is meer werkzaam dan placebo op bijna alle onderzochte eindpunten, behalve op het eindpunt "2 uur pijnvrij". (Boureau 1994)

Paracetamol 400 mg + codeïne 25 mg versus acetylsalicylzuur 1000 mg:

Paracetamol + codeïne en acetylsalicylzuur lijken even werkzaam. (Boureau 1994)

1.1.2. Welke behandelingsstrategie geeft het beste resultaat?

Een grote gerandomiseerde open-label studie (zie tabel 5), waarin patiënten met een gediagnosticeerde migraine werden ingedeeld in de mate van de ernst van hun migraineaanval, laat zien dat een gestratificeerde zorg de beste resultaten geeft in de behandeling van acute migraine. Zo wordt in de gestratificeerde zorgmethode een onderscheid gemaakt in de behandeling van enerzijds milde tot matige aanvallen en anderzijds ernstige migraineaanvallen.

Tabel 5: Invaliditeit bij zorgstrategieën (Lipton 2000b)

Strategie	Zorgstappen doorheen aanvallen	Zorgstappen bij aanvallen	Gestratificeerde zorg
% pijnvrij	(n=271): 40,6 %	(n=285): 36,4 %	(n=297): 52,7 %
	Aanvallen 1 tot 3: acetylsalicylzuur	Bij elke aanval: acetylsalicylzuur	Milde aanvallen: acetylsalicylzuur
	Aanvallen 4 tot 6: triptaan (indien nodig)	Indien nodig gevolgd door een triptaan	Ernstige aanvallen: triptaan

Tabel 6: gestratificeerde zorg behandelingschema

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

1.1.2.1. Welke behandeling geven we bij een milde tot matige migraineaanval?

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

In de groep van NSAID's is de evidentie het grootst voor gebruik van:

- acetylsalicylzuur (Tfelt-Hansen 1984, Lange 2000, MacGregor 2002, Boureau 1994, Diener 2004b, Lipton 2005, Diener 2005, Diener 2004a),
- ibuprofen (Kellstein 2000, Havanka-Kanniainen 1989, Codispoti 2001, Sandrini 1998, Diener 2004, Goldstein 2006, Suthisang 2007, Misra 2007)
- diclofenac (Massiou 1991, Dahlöf 1993, Diclofenac-K 1999, Diener, 2005, Vecsei 2007 (p.o.), Bigal 2002 (IM)).

Voor naproxen (Nestvold 1985, Sargent 1988) is er iets minder evidentie.

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

Indien nodig wordt bij het analgeticum een anti-emeticum (domperidone, metoclopramide) toegevoegd. Een anti-emeticum vermijdt maagstase en wordt verondersteld de resorptie van het analgeticum te bevorderen. (niveau B voor metoclopramide en domperidone)

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

De keuze voor kaliumdiclofenac en natriumnaproxen (www.e-compendium.be) is gebaseerd op hun iets sneller werkingsprofiel.

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

1.1.2.2. Welke behandeling geven we bij een ernstige aanval?

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

1.1.3. Behandeling met anti-emetica

1.1.3.1. Wat zeggen de richtlijnen?

EFNS: Anti-emetica worden aanbevolen in geval van misselijkheid en het voorkomen van mogelijk braken bij een migraineaanval. Er wordt ook aangenomen dat deze medicatie de resorptie van andere medicatie zou bevorderen. (level B voor metoclopramide en domperidone)

SIGN:

- Anti-emetica per os en rectaal kunnen gebruikt worden in de behandeling van migraineaanvallen om de symptomen van misselijkheid en braken te verminderen en om de maaglediging te stimuleren (level D).
- Een combinatie van metoclopramide en acetylsalicylzuur kan gebruikt worden bij een aanval (level B).
- Vaste analgetica/anti-emetica combinaties kunnen gebruikt worden bij een aanval (level B).
- Intraveneus metoclopramide kan gebruikt worden in de behandeling van een acute migraineaanval (level B)

1.1.3.2. Wat zeggen de studies?

Metoclopramide versus placebo:

Metoclopramide zou mogelijks een licht analgetisch effect hebben wanneer het intramusculair of intraveneus toegediend wordt. De studies hierover zijn wel van slechte kwaliteit. (Tokola 1984)

1.1.3.3. Wat zegt de jury?

We raden het gebruik van anti-emetica aan als supporterende medicatie in geval van misselijkheid en braken bij een migraineaanval. Hierbij zijn domperidone en metoclopramide evenwaardig. Het anti-emetikum wordt het best ingenomen tien tot vijftien minuten voor de inname van het analgeticum.

Tabel 7: Behandelingsschema met anti-emetica

Anti-emetica	Dosering	Toedieningsvorm
Domperidone	20 mg	Oraal, siroop, suppositorium
Metoclopramide	10 mg	Oraal, siroop, suppositorium

1.1.4. Behandeling met ergotaminederivaten

1.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen?

EFNS: het gebruik van ergotaminederivaten moet beperkt worden tot die patiënten met zeer langdurige migraineaanvallen of patiënten bij wie de migrainehoofdpijn opnieuw opflakkert of doorbreekt enkele uren na inname van een pijnstiller of van een triptaan. Enkel ergotaminetartraat en dihydroergotamine 2 mg (oraal en suppositorium) (geen level vermeld) zouden voldoende efficiënt zijn.

SIGN: Ergotamine wordt niet aanbevolen voor patiënten met een acute migraineaanval (level A)

1.1.4.2. Wat zeggen de studies?

Ergotamine 5 mg PO versus placebo:

Studies over ergotamine zijn van zeer slechte kwaliteit. Slechts één studie werd weerhouden in dit syntheserapport (met slechts zeer weinig data) en hier zou ergotamine significant meer werkzaam zijn dan placebo op het eindpunt "verlichting van de hoofdpijnlachten". (Dahlöf 1993b)

Ergotamine 2-6 mg + coffeïne versus placebo:

Uit een totaal van zeven studies kwamen twee studies waaruit blijkt dat ergotamine met coffeïne significant beter werkzaam is dan placebo op het eindpunt "verlichting van de hoofdpijnlachten". De studies zijn wel van zeer slechte kwaliteit. (Sargent 1988, Dahlöf 1993)

Dihydro-ergotamine 2-3 mg intranasaal versus placebo:

Uit studies blijkt dat de intranasale toediening van dihydro-ergotamine meer werkzaam is dan placebo. De methodologie in deze studies vertoont tekortkomingen, zodat de grootte van het effect moeilijk kan worden ingeschat. (Ziegler 1994, DNSMI 1995, Gallagher 1996)

Dihydro-ergotamine 2-5 mg per os versus verschillende behandelingen:

Wegens de lage kwaliteit van de studies is het onduidelijk welke waarden we aan de resultaten moeten hechten. (Pradalier 1995, Hoernecke 1993)

Ergotamine 0,5 mg (SC) versus acetylsalicylzuur 555 mg (IV):

Er is onvoldoende bewijs wegens de slechte kwaliteit van de studie. (Limmroth 1999)

Ergotamine 2-3 mg + coffeïne versus naproxen:

Er is onvoldoende bewijs wegens de zeer slechte kwaliteit van de studies. (Treves 1992, Sargent 1988, Pradalier 1985)

1.1.4.3. Wat zegt de jury?

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

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

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

Zoals al eerder is vermeld, is het van belang om rekening te houden met de ernst van de migraine-aanval. Een zogenaamde gestratificeerde zorg geeft de grootste effectiviteit, waarbij dus een onderscheid wordt gemaakt tussen milde – matige aanvallen en ernstige aanvallen van migraine. De behandeling verandert niet als men migraine met aura heeft. Het is niet aangewezen om de triptanen al te starten als de patiënt zich in de aura-fase bevindt. (Bates 1994)

1.3. Welke dosering?

Voor referenties verwijzen we naar de studies hierboven uit het systematisch onderzoek.

Tabel 8: Overzicht dosering

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

1.4. Welke veiligheidsmaatregelen?

1.4.1. In verband met het gebruik van NSAID's

Contra-indicaties voor het gebruik van NSAID's

Gastroduodenaal ulcus
Antecedenten van astma of urticaria
Zwangerschap

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

- NSAID's remmen de synthese van prostaglandines, die een beschermend effect hebben op de gastro-intestinale mucosa. Schade aan de maagdarmmucosa kan hiervan het gevolg zijn. Voorts is ook een rechtstreekse invloed van NSAID's op de maagmucosa mogelijk. De symptomen van gastro-intestinale bijwerkingen van NSAID's variëren van reflux en dyspepsie tot gastro-intestinale erosie of ulcus. Maagdarmbloedingen en perforatie zijn eveneens vastgesteld. Parenterale of rectale toediening van NSAID's sluiten het optreden van gastro-intestinale neveneffecten niet uit.
- Beïnvloeding van de vocht- en elektrolytenhomeostase door NSAID's is mogelijk, met oedeem, hyperkaliëmie of hyponatriëmie als gevolg. Ook nierinsufficiënte is beschreven. Beide neveneffecten treden vaker op als de nierdoorbloeding in hogere mate afhankelijk is van prostaglandines, bv. bij hypovolemie ten gevolge van zoutbeperking of bij een vooraf bestaande verminderde nierfunctie ten gevolge van leeftijd of hypertensie.

- Volgende cardiovasculaire effecten zijn in verband gebracht met het gebruik van NSAID's: oedeem, ontstaan of verergeren van hypertensie of congestief hartfalen.
- Huidreacties zijn vaak gesignaleerd bij NSAID's; zowel urticariële als papulaire, vesiculaire en (in zeldzame gevallen) exfoliatieve rashes komen voor.
- NSAID's kunnen bronchoconstrictie uitlokken, in het bijzonder bij astmapatiënten met overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur. Kruisovergevoeligheid tussen NSAID's is mogelijk.
- Hoofdpijn en verwardheid zijn beschreven.
- Hepatotoxiciteit is mogelijk, maar zeldzaam en daarenboven niet voorspelbaar.
- NSAID's zouden de vruchtbaarheid van vrouwen negatief beïnvloeden.
- Overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk.

1.4.2. In verband met het gebruik van paracetamol

Belangrijkste ongewenste effecten bij gebruik van paracetamol (BCFI 2009)

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

Belangrijkste voorzorgen bij gebruik paracetamol

De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend.

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

De maximale dagdosis is 4 gram.

1.4.3. In verband met het gebruik metoclopramide

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

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

1.4.4. In verband met het gebruik van triptanen

Hiervoor verwijzen we naar het volgende hoofdstuk.

1.4.5. In verband met gebruik van coffeïne

Coffeïne werkt stimulerend op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculair stelsel.

1.4.6. In verband met het gebruik van ergotderivaten

Hieronder volgen de belangrijkste ongewenste effecten van ergotderivaten (Meyler's side effects of drugs 2006):

- Ergotderivaten zijn sterke vasoconstrictoren. Vasoconstrictie kan acuut optreden, zelfs na kortdurend gebruik. Arterieel spasme door ergotamine kan te wijten zijn aan overdosering, maar sommige patiënten hebben een overdreven respons op een therapeutische dosis.
- Behandeling van migraine met ergotderivaten kan leiden tot langdurig subklinisch ergotisme en zo tot occlusief perifeer arterieel lijden. Perifere systolische bloeddruk (en leverfunctietesten) moeten gecontroleerd worden bij personen die regelmatig ergotamine nemen. Er zijn gevallen van myocardinfarct gemeld.
- Bij nasale toediening kan neuscongestie, irritatie en niezen optreden.

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

2. Wat is een doeltreffende behandeling als de eerstestapsbehandeling onvoldoende is?

2.1. Wat is een doeltreffende behandeling als de eerstestapsbehandeling onvoldoende is?

2.1.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

- Orale triptanen worden aanbevolen voor de acute behandeling van patiënten in alle ernstige migrainefasen indien vorige aanvallen niet konden worden gecontroleerd met eenvoudige analgetica (SIGN (level A)).
- Als een patiënt niet reageert op het ene triptaan moet een alternatief triptaan worden aangeboden (SIGN (level B)). Het ene triptaan kan werkzaam zijn, zelfs al was een ander (of meer dan een ander) triptaan dit niet (EFNS (geen level)).
- In grote placebogecontroleerde studies werd de werkzaamheid van alle triptanen aangetoond (EFNS (level A)).
- Almotriptan 12,5 mg, eletriptan 40-80 mg of rizatriptan 10 mg, zijn de orale triptanen waaraan de voorkeur wordt gegeven bij acute migraine (SIGN (level A)).
- Er is evidentie dat een vroege toediening van triptanen gepaard gaat met een betere werkzaamheid dan een late toediening (EFNS (geen level)); triptanen moeten worden genomen bij, of kort na, de eerste symptomen van de hoofdpijnfase van een migraineaanval (SIGN (level D)).
- Er is geen evidentie dat verschillende orale formuleringen zoals snel oplopende tabletten, ouwels en vormen met snelle afgifte, sneller zouden werken dan andere (EFNS (geen level)).
- Bij ernstige migraine waar orale inname niet mogelijk is wegen braken of wanneer orale triptanen niet werkzaam waren, moet nasale zolmitriptan of subcutaan sumatriptan worden overwogen ((SIGN (klinische ervaring van de richtlijngroep)).
- Een combinatie van sumatriptan 50-100 mg en naproxen natrium 500 mg kan nuttig zijn bij acute migraine vooral bij langdurige, regelmatig terugkerende aanvallen ((SIGN (level C)).

2.1.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Zijn (alle) triptanen werkzamer dan placebo?

Almotriptan 12,5 mg is werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Pascual 2000, Dahlöf 2001, Dowson 2002, Mathew 2007, Goadsby 2008). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, als het aantal dat noodmedicatie nam, is almotriptan werkzamer dan placebo.
GRADE: high quality of evidence

Superioriteit van **almotriptan** boven placebo voor deze eindpunten werd ook vastgesteld wanneer almotriptan in een **vroege fase** toegediend wordt, binnen het uur na het ontstaan van de migraine (Mathew 2007, Goadsby 2008). Vroege toediening zou bovendien volgens één studie gepaard gaan met een betere werkzaamheid dan latere toediening (Goadsby 2008).
GRADE: high quality of evidence

Eletriptan 40 mg is werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Pascual 2007 (meta-analyse)). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal met heroptreden van de hoofdpijn binnen 24 uur, als het aantal dat noodmedicatie nam, is eletriptan werkzamer dan placebo.
GRADE: moderate quality of evidence

Superioriteit van **eletriptan 40 mg** boven placebo voor deze eindpunten werd ook vastgesteld wanneer eletriptan in een **vroege fase** toegediend wordt, binnen het uur na het ontstaan van de migraine (Brandes 2005).

GRADE: moderate quality of evidence

Uit één studie bleek dat **hooggedoseerd eletriptan (80 mg)**, toegediend tijdens de aurafase van migraine, geen invloed had op het voorkomen van hoofdpijn binnen de zes uur (Olesen 2004).

GRADE: low quality of evidence

Frovatriptan 2,5 mg is werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Pascual 2007 (meta-analyse)). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal met heroptreden van de hoofdpijn binnen 24 uur, is frovatriptan werkzaam dan placebo. Het gebruik van noodmedicatie werd niet gerapporteerd.

GRADE: high quality of evidence

Superioriteit van **frovatriptan** boven placebo wat betreft pijnvrij zijn na 2 uur werd ook vastgesteld wanneer frovatriptan in een **vroege fase** toegediend wordt, wanneer de pijn nog mild is (Cady 2004). Andere eindpunten werden niet gerapporteerd.

GRADE: moderate quality of evidence

Naratriptan 2,5 mg is werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Ashcroft 2004 (meta-analyse), Garcia-Ramos 2003, Stark 2000). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met vermindering van de pijn, als het aantal dat nog steeds pijnvrij is na 24 uur, is naratriptan werkzaam dan placebo. Het gebruik van noodmedicatie wordt niet gerapporteerd.

GRADE: high quality of evidence

Rizatriptan 10 mg compr. is werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Pascual 2007 (meta-analyse)). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur als het aantal met heroptreden van de pijn binnen 24 uur, is rizatriptan werkzaam dan placebo. Het gebruik van noodmedicatie werd niet gerapporteerd.

GRADE: high quality of evidence

Rizatriptan 10 mg smelttabletten zijn werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Pascual 2007 (meta-analyse), Freitag 2008a). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal met heroptreden van de pijn binnen 24 uur, is rizatriptan werkzaam dan placebo. Het gebruik van noodmedicatie werd niet gerapporteerd.

GRADE: moderate quality of evidence

Superioriteit van **rizatriptan compr. en compr. instant** boven placebo werd ook vastgesteld wanneer rizatriptan in een **vroege fase** toegediend wordt, binnen het uur na het ontstaan van de migraine, voor het eindpunt "pijnvrij na 2 uur" (Mathew 2004, Cady 2006, Cady 2009).

GRADE: high quality of evidence

Sumatriptan 50 en 100 mg compr. zijn werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Pascual 2007 (meta-analyse), Ishkanian 2007). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur als het aantal met minder pijn na 2 uur, is sumatriptan werkzaam dan placebo. Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, als het aantal dat noodmedicatie nam, worden geen significante verschillen vastgesteld.

GRADE: moderate quality of evidence

Superioriteit van **sumatriptan 50 en 100 mg** compr. boven placebo werd ook vastgesteld wanneer sumatriptan in een **vroege fase** toegediend wordt, binnen het uur na het ontstaan van de migraine, voor het eindpunt "pijnvrij na 2 uur" (Winner 2005a, Jelinski 2006).

GRADE: moderate quality of evidence

Sumatriptan 50 en 100 mg compr. instant zijn werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Pascual 2007 (meta-analyse)). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal met heroptreden van de pijn binnen 24 uur, is sumatriptan werkzaam dan placebo. Het gebruik van noodmedicatie werd niet gerapporteerd.

GRADE: moderate quality of evidence

Sumatriptan 10 en 20 mg neusspray is werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Tfelt-Hansen 1998 (meta-analyse), Ryan 1997, Diamond 1998, Peikert 1999). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal dat noodmedicatie nam, is sumatriptan neusspray werkzaam dan placebo. Uitkomsten op 24 uur werden niet gerapporteerd.

GRADE: moderate quality of evidence

Subcutane toediening van sumatriptan is werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Tfelt-Hansen 1998 (meta-analyse), Wendt 2006, Winner 2006). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, als het aantal dat noodmedicatie nam, is sumatriptan s.c. werkzaam dan placebo.

GRADE: moderate quality of evidence

Zolmitriptan 2,5 en 5 mg compr. en smelttabletten zijn werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Chen 2008 (meta-analyse)). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, is zolmitriptan werkzaam dan placebo. Het gebruik van noodmedicatie werd niet gerapporteerd.

GRADE: moderate quality of evidence

Zolmitriptan 5 mg neusspray is werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Chen 2008). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, is zolmitriptan werkzaam dan placebo. Het gebruik van noodmedicatie werd niet gerapporteerd.

GRADE: moderate quality of evidence

Welke triptanen zijn meer doeltreffend dan placebo in geval van onvoldoende respons op sumatriptan?

Bij patiënten die eerder een slechte respons vertoonden op sumatriptan, bleek **almotriptan 12,5 mg** werkzaam dan placebo voor het eindpunt "pijnvrij na 2 uur" (Diener 2005).

GRADE: high quality of evidence

Bij patiënten die eerder een slechte respons vertoonden op sumatriptan, bleek **eletriptan** werkzaam dan placebo (Färkkilä 2003). De absolute grootte van het effect neemt af wanneer meerdere aanvallen geanalyseerd worden, vergeleken met de analyse van één aanval.

GRADE: high quality of evidence

Bij patiënten die eerder een slechte respons vertoonden op sumatriptan, bleek **naratriptan** werkzaam dan placebo wat betreft het aantal patiënten met pijnvermindering na 2 en 4 uur (Stark 2000). Voor het verdwijnen van de pijn na 2 uur en het gebruik van noodmedicatie werden geen significante verschillen gevonden.

GRADE: high quality of evidence

Zijn triptanen doeltreffender dan analgetica of NSAID's al dan niet gecombineerd met antiemetica?

Triptanen versus paracetamol

Rizatriptan is mogelijk beter werkzaam dan **paracetamol 1000 mg** (Freitag 2008b). Immers, op alle eindpunten scoorde het beter dan paracetamol. De verschillen tussen rizatriptan en paracetamol zijn niet zo heel groot en de significantie in deze kleine populatie is onduidelijk aangezien enkel voor de vergelijkingen met de combinatie rizatriptan + paracetamol statistische toetsing werd gerapporteerd.

GRADE: moderate quality of evidence

Triptanen versus paracetamol + domperidone

De combinatie van een vrij lage dosis **paracetamol 500 mg met domperidon 10 mg** lijkt even effectief als **sumatriptan** in een dosis van 50 mg (Dowson 2000). Dit blijkt uit de weinige resultaten die deze ene studie van mindere kwaliteit rapporteert.

GRADE: low quality of evidence

Triptanen versus acetylsalicylzuur

Sumatriptan in een dosis van **50 mg** lijkt even werkzaam als **acetylsalicylzuur 1000 mg** in de behandeling van een acute migraineaanval (Diener 2004a, Diener 2004b). Op de eindpunten “verlichting van de hoofdpijnlachten” en “gebruik van noodmedicatie” scoren beide behandelingen gelijkaardig, enkel op het eindpunt “pijnvrij na 2 uur” wordt in één studie een voordeel voor sumatriptan gezien. Voor heel wat eindpunten werden in beide studies geen statistische analyses uitgevoerd of gerapporteerd. Er werden geen vergelijkende studies gevonden die een hogere dosis sumatriptan (100 mg) vergeleken met acetylsalicylzuur.

GRADE: low quality of evidence

In één studie was **sumatriptan 6 mg subcutaan** meer werkzaam dan **acetylsalicylzuur 1000 mg intraveneus** (Diener 1999). Op de belangrijkste eindpunten (pijnvrij na 2 uur, pijnverlichting na 2 uur, gebruik van noodmedicatie) toont sumatriptan een significant betere werkzaamheid dan acetylsalicylzuur. Op het vlak van terugkeren van hoofdpijnlachten na initiële respons wordt er geen verschil gezien tussen beide geneesmiddelen. De snelheid van het effect wordt niet gerapporteerd. In deze studie werd acetylsalicylzuur gegeven als lysine-acetylsalicylzuur. De gebruikte dosis van 1800 mg is equivalent aan 1000 mg acetylsalicylzuur.

GRADE: High quality of evidence

Triptanen versus acetylsalicylzuur + metoclopramide

Het verschil in werkzaamheid tussen **sumatriptan** in een dosis van **100 mg** en **acetylsalicylzuur + metoclopramide** is klein (Tfelt-Hansen 1995, The Oral Sumatriptan and Aspirine plus Metoclopramide Comparative Study Group 1992). Op veel eindpunten worden er geen significante verschillen tussen beide geneesmiddelen gezien en er is geen duidelijke trend in het voordeel van één geneesmiddel. Er worden tegenstrijdige resultaten gezien binnen de studies zelf (tussen uitkomsten op verschillende eindpunten en tussen uitkomsten voor verschillende aanvallen) en tussen de verschillende studies. Eén studie vergelijkt sumatriptan onder de vorm van een snelwerkende smelttablet met acetylsalicylzuur als poeder opgelost in water: heeft een mogelijk verschil in snelheid van werking de resultaten beïnvloed? In één trial werd acetylsalicylzuur gegeven als lysine-acetylsalicylzuur in een dosis equivalent aan 900 mg acetylsalicylzuur. Het is niet bekend of er een verschil van werkzaamheid is tussen beide moleculen.

GRADE: low quality of evidence

Er lijkt weinig verschil te zijn tussen de werkzaamheid van **zolmitriptan** en de combinatie van **acetylsalicylzuur en metoclopramide** in de behandeling van een acute migraineaanval (Geraud 2002). Er werden in één grote studie van goede kwaliteit geen significante verschillen gezien tussen beide geneesmiddelen op alle migraine-specifieke eindpunten. Post-hoc analyse leverde wel een statistisch significant verschil op in het voordeel van zolmitriptan op het eindpunt “2 uur pijnvrij”.

GRADE: high quality of evidence

Triptanen versus ibuprofen 400 mg

Sumatriptan 50 mg en **ibuprofen 400 mg** zijn even werkzaam in de behandeling van een acute migraineaanval (Diener 2004a). Op geen enkel eindpunt worden significante verschillen tussen beide geneesmiddelen waargenomen.

GRADE: high quality of evidence

Rizatriptan 10 mg is in één kleine studie meer werkzaam dan **ibuprofen 400 mg** in de behandeling van een acute migraineaanval (Misra 2007). Op de eindpunten “verlichting van hoofdpijn” en “gebruik van rescuemedicatie” toont het zich significant beter dan ibuprofen. Voor het eindpunt “2 uur pijnvrij” is het verschil niet significant, maar de trend is in het voordeel van rizatriptan.

GRADE: high quality of evidence

Zijn triptanen doeltreffender dan combinaties van analgetica?

De **combinatie van paracetamol 500 mg, acetylsalicylzuur 500 mg en coffeïne 130 mg** is mogelijk meer werkzaam dan **sumatriptan 50 mg** in de behandeling van een acute migraineaanval (Goldstein 2005). In één studie van matige kwaliteit scoort de combinatie beter dan sumatriptan op de eindpunten “verlichting van hoofdpijn” en “gebruik van noodmedicatie”. In deze studie treedt het effect van sumatriptan sneller op, maar na 2 uur is de combinatie significant meer werkzaam dan sumatriptan. Er moet wel worden opgemerkt dat de respons van de hoofdpijnlachten op de combinatiebehandeling zeer hoog ligt, veel hoger dan in andere studies met deze combinatie. Opvallend is ook dat sumatriptan in deze studie nauwelijks beter scoort dan placebo, al moet worden gezegd dat ook de placebo-respons in deze studie zeer hoog is.

GRADE: moderate quality of evidence

Wat is de onderlinge doeltreffendheid van triptanen?

Is almotriptan 12,5 mg werkzamer dan andere triptanen?

De resultaten met betrekking tot het percentage patiënten pijnvrij na 2 uur zijn niet eenduidig. In één studie blijkt **sumatriptan 50 mg** significant beter dan **almotriptan 12,5 mg** (Spierings 2001). In een tweede studie wordt geen significant verschil gevonden tussen sumatriptan 100 mg en almotriptan 12,5 mg (Dowson 2002). Almotriptan 12,5 mg en sumatriptan 50-100 mg blijken even werkzaam wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is; wat betreft werkingssnelheid zijn er geen significante verschillen.

GRADE: moderate quality of evidence

Almotriptan 12,5 mg en **zolmitriptan 2,5 mg** blijken even werkzaam in de symptoomverlichting bij migraine (Goadsby 2007). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, en het aantal dat noodmedicatie nam, worden geen significante verschillen gevonden. Evenmin zijn er significante verschillen met betrekking tot de werkingssnelheid.

GRADE: moderate quality of evidence

Is eletriptan 40 mg – 80 mg werkzamer dan andere triptanen?

Eletriptan 40 mg blijkt werkzamer dan **naratriptan 2,5 mg** in de symptoomverlichting bij migraine (Garcia-Ramos 2003). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, en het aantal dat noodmedicatie nam, is eletriptan werkzamer dan naratriptan. Het effect van eletriptan treedt sneller op dan dat van naratriptan.

GRADE: moderate quality of evidence

Eletriptan 40 mg blijkt werkzamer dan **sumatriptan 100 mg** in de symptoomverlichting bij migraine (Goadsby 2000, Sandrini 2002, Mathew 2003). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, als het aantal patiënten zonder heroptreden van de pijn, is eletriptan werkzamer dan sumatriptan. Het aantal patiënten met minder pijn na 2 uur en het aantal dat noodmedicatie nam, worden niet gerapporteerd. Het effect van eletriptan treedt sneller op dan dat van sumatriptan.

GRADE: moderate quality of evidence

De aanbevolen dosis van **eletriptan**, nl. **40 mg**, blijkt even werkzaam als **zolmitriptan 2,5 mg** wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur en het aantal met minder pijn na 2 uur (Steiner

2003). Eletriptan 40 mg is werkzamer wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is. Er is geen verschil tussen eletriptan 40 mg en zolmitriptan qua werkingssnelheid.

GRADE: moderate quality of evidence

Een dubbele dosis **eletriptan**, nl. **80 mg**, is werkzamer dan **zolmitriptan 2,5 mg** in de symptoomverlichting bij migraine (Steiner 2003). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, is eletriptan 80 mg werkzamer dan zolmitriptan. Eletriptan 80 mg werkt sneller dan zolmitriptan. **Deze dosis van eletriptan wordt niet aanbevolen in de bijsluiter.**

GRADE: moderate quality of evidence

Is naratriptan werkzamer dan andere triptanen?

Naratriptan 2,5 mg is even werkzaam als **sumatriptan 100 mg** in de symptoomverlichting bij migraine (Havanka 2000, Göbel 2000). Zowel wat betreft het aantal patiënten met pijnvermindering na 2 uur, het aantal dat noodmedicatie neemt als het aantal patiënten dat pijnvrij blijft na 24 uur, worden geen significante verschillen gevonden. Voor de uitkomst “pijnvrij na 2 uur” zijn geen gegevens beschikbaar. Uit beperkte gegevens blijkt geen verschil op het vlak van werkingssnelheid.

GRADE: low quality of evidence

Is rizatriptan 10 mg werkzamer dan andere triptanen?

Rizatriptan 10 mg blijkt op een aantal eindpunten werkzamer dan **naratriptan 2,5 mg** in de symptoomverlichting bij migraine (Bomhof 1999). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, als het aantal met minder pijn na 2 uur, is rizatriptan werkzamer dan naratriptan. Er zijn geen significante verschillen tussen beide geneesmiddelen wat betreft het heroptreden van de hoofdpijn binnen de 24 uur of het gebruik van noodmedicatie. Rizatriptan werkt iets sneller dan naratriptan.

GRADE: high quality of evidence

De verschillen qua werkzaamheid tussen **rizatriptan 10 mg** en **sumatriptan 50 en 100 mg** zijn beperkt (Visser 1996, Tfelt-Hansen 1998, Goldstein 1998, Kolodny 2004). Hoewel in één studie rizatriptan werkzamer was dan hooggedoseerd sumatriptan 100 mg voor de uitkomst “pijnvrij na 2 uur”, was er geen significant verschil voor de vergelijking met laaggedoseerd sumatriptan 50 mg voor deze uitkomst. Er is geen significant verschil wat betreft het pijnvrij blijven na 24 uur.

GRADE: moderate quality of evidence

Rizatriptan 10 mg smelttabletten blijken iets werkzamer dan **sumatriptan 50 mg** conventionele tabletten wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur en het aantal dat pijnvrij blijft (Loder 2001, Pascual 2001). Het gebruik van noodmedicatie wordt niet gerapporteerd.

GRADE: high quality of evidence

Rizatriptan 10 mg blijkt iets werkzamer dan **zolmitriptan 2,5 mg** in de symptoomverlichting bij migraine (Pascual 2000). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat na 2 uur pijnvrij is, als het aantal dat noodmedicatie neemt, is rizatriptan werkzamer dan zolmitriptan. Wat betreft het aantal patiënten met minder pijn na 2 uur alsook het heroptreden van de hoofdpijn, zijn er geen significante verschillen tussen beide triptanen. Rizatriptan werkt mogelijk iets sneller dan zolmitriptan.

GRADE: high quality of evidence

Is zolmitriptan 2,5 mg – 5 mg werkzamer dan andere triptanen?

Zolmitriptan 2,5/5 mg en **sumatriptan 50/100 mg** blijken even werkzaam in de symptoomcontrole bij migraine (Geraud 2000, Gallagher 2000, Gruffyd-Jones 2001). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat na 2 uur pijnvrij is, het aantal met minder pijn, het aantal dat pijnvrij blijft, als het aantal dat noodmedicatie nam, worden geen significante verschillen gevonden.

GRADE: moderate quality of evidence

Is zolmitriptan 5 mg nasaal werkzamer dan andere triptanen?

De werkzaamheid van **zolmitriptan 5 mg neusspray** en **zolmitriptan 2,5 mg compr.** is niet significant verschillend wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het heroptreden van de pijn binnen de 24 uur, als het gebruik van noodmedicatie (Charlesworth 2003). Het aantal patiënten met vermindering van de pijn na 2 uur, is wel significant hoger met gebruik van de neusspray. De werkingssnelheid van de spray is hoger.

GRADE: moderate quality of evidence

Meerwaarde van de combinatie triptanen + analgetica of NSAID's?

Is rizatriptan 10 mg + paracetamol 1000 mg superieur?

Toevoegen van **paracetamol 1000 mg** aan **rizatriptan 10 mg** lijkt een meerwaarde te bieden ten opzichte van rizatriptan alleen (Freitag 2008b). De verschillen tussen beide behandelingen waren niet significant in deze kleine studie van matige kwaliteit, maar voor alle eindpunten was er een trend naar meer werkzaamheid met de combinatie.

GRADE: moderate quality of evidence

Is sumatriptan 50 mg + naproxen 500 mg superieur?

De associatie van **sumatriptan 50 mg** en **naproxen 500 mg** is werkzamer dan **naproxen 500 mg** alleen in de symptoombestrijding bij migraine (Smith 2005). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur als het aantal patiënten met vermindering van de pijn, is de associatie werkzamer dan naproxen in monotherapie. Het gebruik van noodmedicatie wordt niet gerapporteerd.

GRADE: high quality of evidence

De associatie van **sumatriptan 50 mg** en **naproxen 500 mg** is werkzamer dan **sumatriptan 50 mg** alleen in de symptoombestrijding bij migraine (Smith 2005). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, als het aantal patiënten met vermindering van de pijn, is de associatie werkzamer dan sumatriptan in monotherapie. Het gebruik van noodmedicatie wordt niet gerapporteerd.

GRADE: high quality of evidence

Is almotriptan 12,5 mg + aceclofenac 100 mg superieur?

Het toevoegen van **aceclofenac 100 mg** aan **almotriptan 12,5 mg** heeft mogelijks een meerwaarde in de behandeling van een acute migraineaanval (Schoenen 2008). Hoewel op geen enkel eindpunt een significant verschil tussen beide groepen aangetoond kon worden, was er toch voor alle eindpunten een trend naar meer werkzaamheid met de combinatie.

GRADE: moderate quality of evidence

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

De meeste informatie over deze geneesmiddelengroep heeft betrekking op sumatriptan.

- Injectie van sumatriptan kan toename van de bloeddruk veroorzaken; orale doses, die meestal hoger zijn, hebben dit effect minder.
- Coronaire vasoconstrictie is een mogelijk risico van alle triptanen, maar het risico is minimaal in de afwezigheid van coronair lijden of ongecontroleerde hypertensie. Een gevoel van zwaarte en pijn in de borststreek worden gerapporteerd bij tot 15 % van de patiënten. Er wordt verondersteld dat dit het gevolg is van coronaire vasoconstrictie. Myocardinfarct werd gerapporteerd en bijgevolg mag sumatriptan niet gebruikt worden bij patiënten met cardiovasculair lijden.
- Vasoconstrictie met als gevolg orgaanischemie werd meermaals gerapporteerd met triptanen. Het risico is zeer laag in afwezigheid van voorafbestaand arterieel lijden. Toch zijn gevallen van myocardinfarct, mesenterische ischemie en ischemische colitis, alsook miltinfarct beschreven.

- Analgetica-geïnduceerde hoofdpijn kan zowel met sumatriptan als met de nieuwere triptanen optreden.
- Nasale toediening van sumatriptan kan smaakstoornissen veroorzaken.
- Nausea en braken treden vaker op met sumatriptan dan met placebo.
- De beschikbare data suggereren dat sumatriptan niet teratogeen is.
- Wegens onvoldoende gegevens wordt sumatriptan best vermeden bij kinderen en ouderen.

2.1.4. Mening van de deskundige

Werkzaamheid van triptanen

- De werkzaamheid van alle triptanen werd aangetoond in grote placebogecontroleerde studies waarvan een meta-analyse werd gepubliceerd.
- Voor sumatriptan en zolmitriptan bestaan vergelijkende studies met acetylsalicylzuur en metoclopramide. In deze vergelijkende studies waren de triptanen niet of slechts weinig meer werkzaam dan acetylsalicylzuur.
- Bij ongeveer 60 % van de personen die niet reageerden op NSAID's zijn triptanen doeltreffend.
- Subcutaan sumatriptan 6 mg is werkzamer dan intraveneus acetylsalicylzuur 1000 mg maar heeft meer bijwerkingen.
- Ergotaminetartraat was minder werkzaam in vergelijkende onderzoeken met sumatriptan, met zolmitriptan, en met almotriptan.
- Subcutaan dihydro-ergotamine is op vlak van werkzaamheid vergelijkbaar met subcutaan sumatriptan.
- Wat betreft het belangrijkste criterium voor werkzaamheid, nl. pijnverlichting na twee uur, scoort subcutaan sumatriptan het best met 80 % responders. Nasaal sumatriptan heeft dezelfde werkzaamheid als oraal sumatriptan 50 mg of 100 mg. Oraal sumatriptan 25 mg is minder werkzaam dan de hogere doses maar heeft minder bijwerkingen. Sumatriptan suppositorium 25 mg is ongeveer even doeltreffend als oraal sumatriptan 50 mg of 100 mg en moet worden gegeven aan patiënten die last hebben van braken.
- Naratriptan en frovatriptan 2,5 mg zijn minder werkzaam dan sumatriptan 50 mg of 100 mg maar hebben minder bijwerkingen. De tijdsduur tot het product werkzaam wordt, is langer bij deze twee triptanen in vergelijking met alle andere. Rizatriptan 10 mg is iets werkzamer dan sumatriptan 100 mg. Oraal zolmitriptan 2,5 of 5 mg, almotriptan 12,5 mg en eletriptan 40 mg hebben een vergelijkbare werkzaamheid en bijwerkingen. Eletriptan 80 mg is het meest werkzame orale triptaan maar heeft ook de meeste bijwerkingen.

Invloed van het tijdstip van inname op de werkzaamheid en het risico op drug overuse

- Triptanen kunnen werkzaam zijn op eender welk moment tijdens een migraineaanval. Er is echter evidentie dat een vroege inname van triptanen hun werkzaamheid verhoogt. Er is nog discussie of triptanen minder, of zelfs helemaal niet, werkzaam zijn als ze worden genomen bij het optreden van de eerste symptomen van allodynie. Gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken wijzen echter niet op een verschil voor patiënten met allodynie. Een strategie van een strikt vroege inname kan echter leiden tot frequent geneesmiddelengebruik bij sommige patiënten.
- Volgens de IHS-criteria moet het gebruik van triptanen worden beperkt tot maximum negen dagen per maand. In epidemiologische studies bleek het risico op het ontwikkelen van chronische migraine significant te worden bij een inname van triptanen gedurende 12 dagen per maand. Het ontstaan van reboundhoofdpijn is eigenlijk mogelijk bij alle triptanen. Daarom moet in de klinische praktijk een redelijk evenwicht worden gevonden tussen vroegtijdige inname en een redelijke innamefrequentie.

Recurrence

- Een typisch probleem van de behandeling van migraineaanvallen is hoofdpijnrecurrence. Dit wordt gedefinieerd als het verergeren van de hoofdpijn nadat een pijnvrije periode of periode met milde pijn werd bereikt met een geneesmiddel binnen de 24 uur. Dit probleem komt vaker voor met het gebruik van triptanen en NSAID's dan met ergotderivaten. Bij ongeveer 15 % tot 40 % (afhankelijk van het primaire en duurzame effect van het geneesmiddel) van de patiënten die een oraal triptaan nemen treedt recurrence op. Een tweede dosis van het triptaan is in de meeste gevallen doeltreffend. Indien de eerste dosis van een triptaan niet werkzaam is, heeft een tweede dosis geen nut.
- Het combineren van een NSAID, zoals naproxen, met sumatriptan in het gepubliceerde werk, vermindert hoofdpijnrecurrence en is werkzamer dan de twee middelen afzonderlijk. Dit is niet het geval bij een combinatie van triptanen en paracetamol. Interessant is dat rizatriptan gecombineerd met dexamethasone aanzienlijk werkzamer lijkt te zijn dan rizatriptan alleen, hoewel deze combinatie gepaard gaat met een hoger percentage bijwerkingen. Als alternatief kan een analgeticum worden gegeven enige tijd na de inname van het triptaan; er zijn echter geen placebocontroleerde onderzoeken voor deze procedure beschikbaar. Zelfs indien het ene triptaan niet werkzaam is bij drie opeenvolgende aanvallen, dan nog kan een ander triptaan wel werkzaam zijn.
- Hoofdpijnrecurrence is een zeer groot probleem in de klinische praktijk. Het percentage recurrence ligt tussen 15 % en 40 %. Het hoogste percentage recurrence is vastgesteld na subcutane toediening van sumatriptan. Naratriptan en frovatriptan hebben de laagste percentages voor recurrence maar hebben slechte percentages voor initiële respons. Frovatriptan werd vergeleken met sumatriptan maar de gegevens over recurrence werden nooit bekend gemaakt, waardoor de bewering dat het een lager percentage recurrence heeft, kan worden betwijfeld.
- Het is mogelijk dat triptanen met een langere halfwaardetijd een lager percentage recurrence hebben; als frovatriptan echter geen lager percentage recurrence heeft, is dit argument echter niet langer verdedigbaar. Als migraine terugkeert na een succesvolle behandeling met een triptaan, kan een tweede dosis van dit triptaan worden gegeven.
- Een ander probleem in de klinische praktijk is inconsistentie bij werkzaamheid. Daarom wordt een werkzaamheid in slechts twee op drie aanvallen als goed beschouwd.

Bijwerkingen

- Wat betreft werkzaamheid, farmacologie en veiligheid zijn de triptanen een erg homogene groep geneesmiddelen voor acute migraine.
- Na toediening van sumatriptan werden ernstige ongewenste voorvallen gemeld, zoals myocardinfarct, hartritmestoornissen en beroerte. De incidentie van deze voorvallen bedroeg ongeveer 1 op 1.000.000. Rapporten over ernstige ongewenste voorvallen bestaan ook voor andere triptanen en voor ergotamine-tartraat. Bij alle gerapporteerde patiënten waren triptanen echter gecontra-indiceerd. In populatie-gebaseerde onderzoeken kon bij gebruikers van triptanen geen verhoogd risico van vasculaire voorvallen worden vastgesteld in vergelijking met een gezonde populatie. Contra-indicaties voor het gebruik van triptanen zijn onbehandelde arteriële hypertensie, coronaire hartaandoeningen, ziekte van Raynaud, een voorgeschiedenis van ischemische beroerte, zwangerschap, lactatie en ernstige lever- of nierinsufficiëntie.
- Om veiligheidsredenen mogen triptanen niet worden genomen tijdens het optreden van de aura, hoewel geen specifieke ernstige ongewenste voorvallen werden gemeld. Het beste ogenblik voor de toepassing zijn de eerste symptomen van de hoofdpijn zelf. Daarnaast zijn triptanen niet werkzaam wanneer ze worden genomen tijdens de aura fase, vooraleer de hoofdpijn zich ontwikkeld heeft.
- Naratriptan en frovatriptan (2,5 mg) zijn minder werkzaam dan sumatriptan 50 mg of 100 mg maar hebben minder bijwerkingen. De duur tot pijnverlichting is langer bij deze twee triptanen in vergelijking met alle andere. Oraal zolmitriptan 2,5 of 5 mg, almotriptan 12,5 mg en eletriptan 40 mg hebben een vergelijkbare werkzaamheid en bijwerkingen. Eletriptan 80 mg is het meest werkzame orale triptaan maar heeft ook de meeste bijwerkingen.

Kinetiek

- Wat betreft werkzaamheid, farmacologie en veiligheid zijn de triptanen een erg homogene groep geneesmiddelen voor acute migraine. Er bestaan echter kleine verschillen die kunnen bepalen welk triptaan best gebruikt kan worden bij een individuele patiënt. Het is belangrijk op te merken dat het ene triptaan werkzaam kan zijn zelfs al was een ander triptaan dat niet.
- Subcutaan sumatriptan is het snelst werkzaam in ongeveer 10 minuten. Oraal rizatriptan en eletriptan hebben ongeveer 30 minuten nodig; oraal sumatriptan, almotriptan en zolmitriptan ongeveer 45 tot 60 minuten; bij naratriptan en frovatriptan duurt het maximum 4 uur vooraleer ze werkzaam worden. Nasaal zolmitriptan heeft een snellere werkzaamheid dan orale zolmitriptan. Er is geen bewijs dat verschillende orale formuleringen zoals snel oplosbare tabletten, ouwels of vormen met snelle afgifte sneller werken dan andere.

2.1.5. Besluit van de jury

- In ongeveer 60 % van de gevallen waarbij patiënten niet reageerden op NSAID's zijn triptanen werkzaam.
- De werkzaamheid van alle triptanen werd aangetoond in grote placebogecontroleerde onderzoeken (EFNS (level A)).
- Wat betreft werkzaamheid, farmacologie en veiligheid zijn de triptanen een erg homogene groep geneesmiddelen voor acute migraine. Er bestaan echter kleine verschillen die de keuze voor gebruik van een bepaald triptaan bij een individuele patiënt kunnen beïnvloeden.
- Als migraine terugkeert na een succesvolle behandeling met een triptaan, kan een tweede dosis van dat triptaan worden gegeven.
- Indien recurrence vaak optreedt, wordt aangeraden sumatriptan met naproxen te combineren (SIGN (level C), Smith 2005).
- Almotriptan 12,5 mg, eletriptan 40 mg of rizatriptan 10 mg, zijn de orale triptanen die de voorkeur genieten bij de behandeling van acute migraine (SIGN (level A)). Eletriptan 80 mg is zeer efficiënt, echter ten koste van veel bijwerkingen; deze dosis van eletriptan wordt niet aanbevolen in de bijsluiter.
- Er is evidentie dat een vroege toediening van triptanen gepaard gaat met een betere werkzaamheid dan een late toediening (EFNS (geen level)).
- Triptanen moeten worden genomen bij, of kort na, de eerste symptomen van de hoofdpijnfase van een migraineaanval. (SIGN (level D)).
- Gelet op de specifieke terugbetalingsmodaliteiten in België is het verdedigbaar sumatriptan als eerste triptaan voor te schrijven. Wanneer een snelle werking gewenst is, verdient sumatriptan s.c. de voorkeur.

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

2.2.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

- Orale triptanen worden aanbevolen voor de acute behandeling van patiënten in alle ernstige migrainefasen indien vorige aanvallen niet konden worden gecontroleerd met eenvoudige analgetica (SIGN (level A)).
- Een triptaan kan werkzaam zijn zelfs als een andere triptaan dat niet was (EFNS (geen level)).
- Als een patiënt niet reageert op een triptaan, moet een ander triptaan worden aangeboden (SIGN (level B)).

2.2.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

- Studies in verband met de acute behandeling van migraine bestuderen vaak slechts één migraineaanval. De werkzaamheid en veiligheid over meerdere aanvallen is weinig bestudeerd (Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep).
- Slechts in één studie werd almotriptan beoordeeld in drie opeenvolgende aanvallen (Pascual 2000).

2.2.3. Mening van de deskundige

- Een ander probleem in de klinische praktijk is inconsistentie van werkzaamheid. Daarom wordt werkzaamheid in slechts twee op drie aanvallen als goed beschouwd.
- Bij ongeveer 60 % van de patiënten die niet op NSAID's reageren, zijn triptanen werkzaam.
- Het combineren van een NSAID, zoals naproxen, met sumatriptan in het gepubliceerde werk, vermindert hoofdpijnrecurrence en is werkzamer dan de twee middelen afzonderlijk.
- Zelfs al is een triptaan niet werkzaam bij drie opeenvolgende aanvallen, dan kan een ander triptaan toch werkzaam zijn.

2.2.4. Besluit van de jury

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

2.3. Wat is de juiste plaats van nasale of subcutane preparaten?

2.3.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Het gebruik van nasaal zolmitriptan of subcutaan sumatriptan moet worden overwogen bij ernstige migraine of wanneer braken optreedt en het gebruik van orale middelen dus niet mogelijk is, of als orale triptanen niet doeltreffend waren (SIGN (klinische ervaring van de richtlijnsgroep)).

2.3.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Is zolmitriptan 5 mg nasaal werkzamer dan zolmitriptan comp.?

De werkzaamheid van **zolmitriptan 5 mg** neusspray en **zolmitriptan 2,5 mg** compr. is niet significant verschillend wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het heroptreden van de pijn binnen de 24 uur, als het gebruik van noodmedicatie (Charlesworth 2003). Het aantal patiënten met vermindering van de pijn na 2 uur, is wel significant hoger met gebruik van de neusspray. De werkingsnelheid van de spray is hoger.

GRADE: moderate quality of evidence

Is sumatriptan nasaal of subcutaan werkzamer dan sumatriptan oraal?

Er werden geen studies weerhouden die rechtstreeks de verschillende toedieningswijzen van sumatriptan vergelijken. De nasale en subcutane vormen werden vergeleken met placebo.

Sumatriptan 10 en 20 mg neusspray is werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Tfelt-Hansen 1998 (meta-analyse), Ryan 1997, Diamond 1998, Peikert 1999). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal dat noodmedicatie nam, is sumatriptan neusspray werkzaam dan placebo. Uitkomsten op 24 uur werden niet gerapporteerd.

GRADE: moderate quality of evidence

Subcutane toediening van sumatriptan is werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine (Tfelt-Hansen 1998, Wendt 2006, Winner 2006). Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, als het aantal dat noodmedicatie nam, is sumatriptan s.c. werkzaam dan placebo.

GRADE: moderate quality of evidence

2.3.3. Mening van de deskundige

- Subcutaan sumatriptan is het snelst werkzaam, al na ongeveer 10 minuten.
- Wat betreft het belangrijkste criterium voor werkzaamheid, nl. pijnverlichting na twee uur, scoort subcutaan sumatriptan het best met 80 % responders.
- Sumatriptan neusspray heeft dezelfde werkzaamheid als oraal sumatriptan 50 mg of 100 mg.
- Sumatriptan suppositoria zijn ongeveer even werkzaam als oraal sumatriptan 50 mg of 100 mg en moeten worden gegeven aan patiënten die last hebben van braken.
- Het hoogste percentage recurrence wordt vastgesteld na subcutaan sumatriptan.
- Zolmitriptan neusspray is sneller werkzaam dan oraal zolmitriptan.
- Er is geen evidentie dat verschillende orale formuleringen zoals snel oplosende tabletten, ouwels en vormen met snelle afgifte, sneller zouden werken dan andere.
- Vooraleer ze beginnen te werken, hebben oraal rizatriptan en eletriptan ongeveer 30 minuten nodig, oraal sumatriptan, almotriptan, en zolmitriptan ongeveer 45 tot 60 minuten, en naratriptan en frovatriptan tot 4 uur.

2.3.4. Besluit van de jury

- Subcutane toediening van sumatriptan is aanbevolen als snelle actie gewenst is.
- In geval van braken zijn rectale, subcutane en nasale preparaten nuttig (Evers 2009).
- Nadeel bij subcutane toediening van sumatriptan is het frequenter optreden van heropflakking (Evers 2009).
- Voor zolmitriptan zijn nasale en orale toediening op vlak van werkzaamheid gelijk (Charlesworth 2003).
- De werkingsnelheid van zolmitriptan spray is hoger (Charlesworth 2003, Evers 2009).

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

2.4.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

- Het gebruik van ergotaminederivaten moet beperkt worden tot patiënten met zeer langdurige migraineaanvallen of patiënten bij wie de migrainehoofdpijn regelmatig opnieuw opflakkt of doorbreekt. Enkel ergotaminetartraat en dihydro-ergotamine 2 mg zouden voldoende efficiënt zijn (EFNS (geen level)).
- Ergotamine wordt niet aangeraden bij patiënten met acute migraine (SIGN (level A)).

2.4.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Is ergotamine 5 mg werkzamer dan placebo?

Over de werkzaamheid van ergotamine per os werd slechts één verhalende systematische review gevonden. Van de 7 geïncludeerde studies vergeleken er slechts 3 ergotamine in monotherapie met placebo. Twee hiervan werden geëxcludeerd omdat ze niet aan de inclusiecriteria voldeden (te klein). Slechts 1 studie uit het jaar 1961 werd behouden (Dahlöf 1993). De auteur van deze review citeert echter slechts weinig data en de oorspronkelijke studie werd niet opgezocht. Ergotamine was in deze studie significant meer werkzaam dan placebo op het eindpunt “verlichting van de hoofdpijnlachten”. Andere eindpunten werden in de review niet gerapporteerd.

GRADE: very low quality of evidence

Is ergotamine 2 - 6 mg + coffeïne (dosis onbekend) werkzamer dan placebo?

Over de werkzaamheid van ergotamine per os werd één verhalende systematische review gevonden. Van de 7 geïncludeerde studies vergeleken er slechts 3 ergotamine in combinatie met coffeïne met placebo (Sargent 1988, Dahlöf 1993). De dosis coffeïne wordt nergens gerapporteerd. Eén van de studies werd ook via de zoekstrategie gevonden en uitvoeriger besproken; deze studie was echter van beperkte kwaliteit en de resultaten werden onvolledig gerapporteerd in de oorspronkelijke studie. De auteur van deze review citeert eveneens weinig data uit de 2 andere studies en de oorspronkelijke studies werden niet opgezocht. Ergotamine in combinatie met coffeïne was in twee studies “significant” meer werkzaam dan placebo op het eindpunt “verlichting van de hoofdpijnlachten”; in een derde studie was het verschil niet significant, doch wel in het voordeel van de actieve behandeling. Andere eindpunten werden in deze review beperkt gerapporteerd en geven eenzelfde beeld.

GRADE: very low quality of evidence

Is dihydro-ergotamine intranasaal 2-3 mg werkzamer dan placebo?

Intranasale toediening van dihydro-ergotamine is meer werkzaam dan placebo in de behandeling van een acute migraineaanval (Ziegler 1994, The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators 1995, Gallagher 1996). De grootte van het effect kan moeilijk geschat worden door onvolledige rapportering van data in één studie en het niet gebruiken van IHS-eindpunten in de twee andere studies. Op basis van de gegevens uit deze 3 oudere studies lijkt het verschil eerder klein, maar in twee van de drie studies is het wel statistisch significant.

GRADE: moderate quality of evidence

Is dihydro-ergotamine peroraal werkzamer dan placebo?

Over de werkzaamheid van dihydro-ergotamine per os in de behandeling van migraine bestaat veel onduidelijkheid. Er zijn twee studies waarin dihydro-ergotamine peroraal werd toegediend. In de ene studie fungeert een arm met dihydro-ergotamine 5 mg in de ogen van de auteurs als een soort van actieve placebo-arm; zij geven immers zelf aan dat dihydro-ergotamine in deze dosis wellicht niet meer werkzaam is dan placebo (Pradalier 1995). Inderdaad blijkt dihydro-ergotamine in deze studie minder werkzaam te zijn dan de combinatie **acetylsalicylzuur-metoclopramide**, een echte placebo-arm ontbreekt echter.

In de andere studie van beperkte kwaliteit wordt een combinatie van **paracetamol met 2 mg dihydro-ergotamine** vergeleken met **beide componenten alleen** en **placebo** (Hoernecke 1993). De combinatie is duidelijk meer werkzaam dan placebo en ook dan beide middelen alleen. Tussen dihydro-ergotamine en paracetamol worden geen statistisch significante verschillen aangetoond. Dihydro-ergotamine was op een aantal eindpunten statistisch significant beter dan placebo. Door de lage kwaliteit van deze studie (hoge uitval, twijfelachtige statistiek) is het onduidelijk welke waarde aan deze resultaten gehecht moet worden.

GRADE: low quality of evidence

Is ergotamine 0,5 mg subcutaan beter dan acetylsalicylzuur intraveneus?

Gemeten op slechts één eindpunt (pijnverlichting na 2 uur) tonen intraveneus **acetylsalicylzuur** en **ergotamine** zich even werkzaam in de behandeling van migraine (Limmroth 1999). Intraveneus acetylsalicylzuur is sneller werkzaam dan ergotamine. Andere eindpunten werden niet onderzocht.

In deze studie werd acetylsalicylzuur gegeven als lysine-acetylsalicylzuur, het is echter niet duidelijk in welke dosis. De vermelde dosis van 1000 mg lysine-acetylsalicylzuur is vrij laag, equivalent aan 555 mg acetylsalicylzuur; het zou kunnen dat een dosis lysine-acetylsalicylzuur equivalent aan 1000 mg acetylsalicylzuur gebruikt werd, doch dit wordt zo nergens vermeld. Ook de gebruikte dosis ergotamine is eerder laag.

GRADE: low quality of evidence

Is ergotamine met of zonder coffeïne werkzamer dan naproxen?

Naproxen is minstens even werkzaam in de behandeling van migraine als **ergotamine** (al dan niet gecombineerd met coffeïne of een anti-emeticum) (Treves 1992, Sargent 1988, Pradalier 1985). De verschillen tussen naproxen en ergotamine waren in deze studies van beperkte kwaliteit niet significant op bijna alle eindpunten. In de meeste gevallen was er wel een trend naar een grotere werkzaamheid met naproxen.

GRADE: very low quality of evidence

Is ergotamine 2 mg + coffeïne 200 mg werkzamer dan triptanen?

Sumatriptan per os is meer werkzaam dan **ergotamine + coffeïne** per os in de behandeling van een acute migraineaanval (The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group 1991). Op alle eindpunten scoorde sumatriptan significant beter. Het verschil tussen beide geneesmiddelen is al significant één uur na inname van het geneesmiddel. Men moet er wel rekening mee houden dat sumatriptan in deze studie als een instant-vorm werd toegediend (smelttablet).

GRADE: moderate quality of evidence

Almotriptan is meer werkzaam dan **ergotamine + coffeïne** in de behandeling van een acute migraineaanval (Láinez 2007). Op alle eindpunten scoorde almotriptan significant beter. Het verschil tussen beide geneesmiddelen is al significant anderhalf uur na inname van het geneesmiddel.

GRADE: moderate quality of evidence

Rizatriptan is meer werkzaam dan **ergotamine + coffeïne** in de behandeling van een acute migraineaanval (Christie 2003). Op alle eindpunten scoorde rizatriptan significant beter. Het verschil tussen beide geneesmiddelen is al significant een half uur na inname van het geneesmiddel.

GRADE: moderate quality of evidence

Is dihydro-ergotamine 1 mg subcutaan werkzamer dan sumatriptan 6 mg subcutaan?

Sumatriptan subcutaan is sneller werkzaam dan **dihydro-ergotamine** subcutaan in de behandeling van een acute migraineaanval (Winner 1996). Op het eindpunt "pijnverlichting na 2 uur" scoort sumatriptan significant beter dan dihydro-ergotamine. Drie en vier uur na toediening worden geen significante verschillen meer gezien tussen beide groepen en bij de evaluatie 24 uur na toediening is dihydro-ergotamine significant beter dan sumatriptan. Er waren ook duidelijk veel minder gevallen van terugkerende hoofdpijnklachten na dihydro-ergotamine. Deze studie was geïncludeerd in een systematische review over parenteraal toegediende ergotderivaten in de behandeling van acute migraineaanvallen. Alle andere studies in deze review beantwoordden niet aan de inclusiecriteria (te kleine populatie, gebruik van geëxcludeerde geneesmiddelen of uitgevoerd op een spoedgevallendienst).

GRADE: moderate quality of evidence

Is dihydro-ergotamine 1 – 2 mg intranasaal werkzamer dan sumatriptan subcutaan of intranasaal?

Sumatriptan 6 mg subcutaan lijkt meer werkzaam te zijn dan **dihydro-ergotamine** in een (lage) startdosis van 1 mg intranasaal (Touchon 1996). Op alle eindpunten toonde sumatriptan zich statistisch significant beter dan dihydro-ergotamine in één studie, maar de grootte van het effect kan niet correct ingeschat worden omdat deze studie voor de primaire eindpunten geen absolute waarden rapporteerde (noch in de tekst, noch bij de figuren).

GRADE: moderate quality of evidence

Sumatriptan intranasaal is meer werkzaam dan **dihydro-ergotamine** intranasaal in de behandeling van een acute migraineaanval (Boureau 2000). Op het eindpunt “2 uur pijnverlichting” scoorde sumatriptan in één studie significant doch beperkt beter dan dihydro-ergotamine. Op andere gerapporteerde eindpunten waren de verschillen minder groot.

GRADE: moderate quality of evidence

2.4.3. Belangrijkste ongewenste effecten van ergotderivaten (Meyler’s side effects of drugs 2006)

Zie punt 1.4.6.

2.4.4. Mening van de deskundige

- Er bestaan maar weinig gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies betreffende de werkzaamheid van ergotalkaloïden bij de behandeling van acute migraine hoewel deze stoffen al erg lang worden gebruikt; er werden ook verschillende zeer ernstige ongewenste bijwerkingen gemeld.
- In vergelijkende studies vertoonden triptanen een betere werkzaamheid dan ergotalkaloïden.
- Het voordeel van ergotalkaloïden is een lager percentage recurrence bij sommige patiënten. Daarom moeten deze producten worden beperkt tot patiënten met zeer langdurige migraineaanvallen of patiënten bij wie de migrainehoofdpijn regelmatig opnieuw opflakert of doorbreekt.
- De enige middelen met voldoende evidentie voor werkzaamheid zijn ergotaminetartraat en dihydro-ergotamine 2 mg.
- Ergotalkaloïden kunnen reboundhoofdpijn (geneesmiddelenafhankelijke hoofdpijn) veroorzaken na een korte periode van gebruik en aan erg lage doses. Daarom moet het gebruik ervan worden beperkt tot 9 dagen per maand.
- Ernstige bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, paresthesieën en ergotisme. Contra-indicaties zijn cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen, ziekte van Raynaud, arteriële hypertensie, nierfalen, en zwangerschap en lactatie.
- Een typisch probleem bij de behandeling van migraineaanvallen is hoofdpijnrecurrence. Dit wordt gedefinieerd als het verergeren van de hoofdpijn binnen de 24 uur nadat een pijnvrije periode of periode met milde pijn werd bereikt met een geneesmiddel. Dit probleem komt vaker voor met het gebruik van triptanen en NSAID’s dan met ergotderivaten.

2.4.5. Besluit van de jury

- Ergotaminepreparaten hebben geen plaats meer in de huidige eerste en tweede stapsbehandeling van migraine.
- Patiënten die al ingesteld zijn op ergotamine, in een correcte dosis (maximum 10 mg per maand), kunnen dit middel verder gebruiken mits goede opvolging.
- Bij patiënten met aanvallen gekenmerkt door regelmatige heropflakking (recurrence) geniet de combinatie van sumatriptan met naproxen de voorkeur.
- Ergotaminepreparaten moeten strikt voorbehouden worden voor patiënten met langdurige therapieresistente migraineaanvallen (Winner 1996). In deze indicatie biedt de literatuur enkel evidentie voor subcutaan gebruik van dihydro-ergotamine (Limmroth 1999, Winner 1996).

- Indien men bij wijze van uitzondering toch nog een ergotaminederivaat gebruikt, dan moet men extra bedacht zijn op de mogelijke bijwerkingen.

3. Wat is een doeltreffende preventieve behandeling van migraine?

3.1. Welke zijn de criteria om iemand preventief te behandelen?

3.1.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

EFNS: Er is geen algemeen aanvaarde indicatie voor het starten van een profylactische behandeling. Volgens de Task Force moet een profylactische behandeling voor migraine worden overwogen en besproken met de patiënt indien:

- de levenskwaliteit, de werkprestaties, of de aanwezigheid op school ernstig worden verstoord
- er twee aanvallen of meer per maand optreden
- migraineaanvallen niet reageren op acute geneesmiddelenbehandeling
- frequente, erg langdurige, of hinderlijke aura's optreden

3.1.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

In het rapport van het systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur over het doelmatige gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine, werden geen resultaten met betrekking tot de criteria voor het starten van een preventieve behandeling opgenomen.

3.1.3. Mening van de deskundige

De indicatie voor migraine profylaxis moet besproken worden met de patiënt. Een profylactische behandeling van migraine is geïndiceerd vanaf 3 aanvallen per maand, bij een vermindering van de levenskwaliteit van de patiënt, wanneer acute behandeling onvoldoende effectief is of bij ernstige comorbiditeiten. De wens van de patiënt is de belangrijkste factor. Bij ernstige aanvallen kan ook bij een frequentie lager dan 3 aanvallen per maand tot profylaxis worden overgegaan. Het is interessant om weten dat deze criteria voor het instellen van een profylactische behandeling niet het resultaat zijn van epidemiologische onderzoeken maar wel van consensus tussen de deskundigen, die kunnen verschillen van aanbeveling tot aanbeveling. (Evers 2009)

3.1.4. Besluit van de jury

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

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

Deze preventieve behandeling moet individueel voor elke patiënt worden opgesteld. Hierbij moet rekening worden gehouden met zijn/haar handicap, zijn/haar vraag, zijn/haar verwachtingen, zijn/haar medische voorgeschiedenis, evenals het type migraine (met of zonder aura) en comorbiditeitsfactoren. Bovendien is het ten zeerste aan te raden om een kalender met migraineaanvallen bij te houden voor

de aanvang van de behandeling en die ook nog bij te houden na het instellen van de preventieve behandeling. Die kalender is nuttig voor een evaluatie van de behandeling en van de therapietrouw van de patiënt evenals voor het opsporen van het misbruik van analgetica.

3.2. Welke geneesmiddelen, welke geneesmiddelcombinaties?

3.2.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Hierna volgen de aanbevelingen uit de EFNS-richtlijnen:

Tabel 9: Aanbevolen substanties (eerstestapsgeneesmiddelen) voor de profylactische behandeling van migraine

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

Tabel 10: Tweedestapsgeneesmiddelen voor de profylaxe van migraine (evidentie van werkzaamheid, maar minder werkzaam of meer bijwerkingen dan de geneesmiddelen uit bovenstaande tabel)

Bestanddelen	Dagelijkse dosis	Niveau
Amitriptyline	50–150	B
Naproxen	2 x 250–500	B
Petasites	2 x 75	B
Bisoprolol	5–10	B

Tabel 11: Derdestapsgeneesmiddelen voor profylaxe bij migraine (slechts waarschijnlijke werkzaamheid)

Bestanddelen	Dagelijkse dosis	Niveau
Acetylsalicylzuur	300 mg	C
Gabapentine	1200–1600 mg	C
Magnesium	24 mmol	C
Tanacetum parthenium	3 x 6.25 mg	C
Riboflavine	400 mg	C
Coenzyme Q10	300 mg	C
Candesartan	16 mg	C
Lisinopril	20 mg	C
Methysergide	4–12 mg	C

3.2.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Bèta-blokkers

Het gebruik van propranolol (50-320 mg/dag) bij de profylaxe van migraine steunt op een groot aantal overtuigende klinische studies (meer dan 50 studies). Slechts 19 daarvan, met betrekking tot 1083 patiënten in een meta-analyse, werden echter weerhouden door het leescomité van deze consensusvergadering. Over het algemeen blijkt uit deze studies dat het aantal responders met propranolol 57 % bedraagt, tegenover 30 % met placebo (Linde 2004).

Ook van bisoprolol (5-10 mg/dag) werd de werkzaamheid op de frequentie van de hoofdpijn aangetoond, maar slechts in één enkele studie die maar betrekking had op 226 proefpersonen (Helfand 2007).

Ook van atenolol (50-100 mg/dag) werd de werkzaamheid op de frequentie van de hoofdpijn aangetoond, hier ook maar in één enkele studie die slechts betrekking had op 72 proefpersonen (Gray 1999).

Bij rechtstreekse vergelijkingen tussen bèta-blokkers werd propranolol met name vergeleken met metoprolol, nadolol, atenolol en timolol. De gegevens uit een meta-analyse van 11 studies met betrekking tot 612 patiënten tonen aan dat er geen verschil lijkt te zijn tussen de werkzaamheid van propranolol en metoprolol op de vermindering van de frequentie van de aanvallen, en evenmin tussen propranolol en timolol. Een vergelijking van propranolol en nadolol tijdens 2 studies gaf tegenstrijdige resultaten (Linde 2004). Er moet trouwens op worden gewezen dat nadolol niet meer in de handel is in België. In een rechtstreekse vergelijking tussen metoprolol en bisoprolol bij een groep van 125 proefpersonen werd tenslotte geen significant verschil aangetoond tussen deze twee substanties voor wat betreft een daling van de frequentie van de aanvallen (Gray 1999).

Acebutolol bleek niet werkzaam te zijn bij de profylaxe van migraine (Gray 1999). Wat de andere bèta-blokkers betreft, zijn er ofwel geen, ofwel slechts kleine, niet-placebogecontroleerde studies.

Calciumkanaalblokkers

In de 2 studies die door het leescomité werden weerhouden en die betrekking hadden op 201 patiënten bleek flunarizine (5-10 mg/dag) de frequentie van migraineaanvallen te verminderen (Gray 1999). Het ACPRH (Agency for Health Care Policy and Research), dat ook studies met een minder goede kwaliteit opnam, weerhield 8 placebogecontroleerde studies die de werkzaamheid van flunarizine aantoonde.

Op basis van 4 studies bij 409 proefpersonen kan worden gesteld dat het gebruik van nimodipine bij migraine nauwelijks nut heeft (Gray 1999). Verapamil, nifedipine en nifedipine werden eveneens bestudeerd in studies waarvan de studie-opzet niet beantwoordde aan de inclusiecriteria van het leescomité. In deze verschillende studies kon de werkzaamheid van deze producten bij de profylaxe van migraine echter niet worden aangetoond.

In een studie bij 149 patiënten werd metoprolol (200 mg/dag) vergeleken met flunarizine (10 mg/dag) zonder dat een verschil kon worden aangetoond tussen deze 2 middelen (Gray 1999). In een vergelijkende studie van flunarizine en nifedipine werd geen verschil gevonden wat betreft hun effect op de hoofdpijn (Gray 1999). Insgelijks slaagde een Cochrane meta-analyse er niet in om een verschil in werkzaamheid aan te tonen tussen propranolol (80-160 mg/dag) en flunarizine (5-10 mg/dag) (Linde 2004).

Anticonvulsiva

In de 6 studies uit een meta-analyse die betrekking hadden op 632 patiënten bleken valproïnezuur (en valproaat) de frequentie van de aanvallen te verminderen (doses tot 1500 mg/dag), met een gemiddeld percentage responders van 42 % t.o.v. 12 % in de placebogroep (Chronicle 2004). Het gebruik van valproïnezuur bij migraine wordt in België als 'off-label use' gezien.

Topiramaat bleek eveneens werkzaam aan doses van 50 tot 100 mg/dag. In 7 studies met 1859 proefpersonen bedroeg het percentage respondenten aan de dosis van 100 mg/dag 48 % t.o.v. 21 % in de placebogroep, en 37 % aan de dosis van 50 mg/dag t.o.v. 23 % in de placebogroep. Doses van 200 mg/dag zijn niet meer werkzaam dan die van 100 mg/dag, met een gemiddeld percentage responders van 43 % (Chronicle 2004, McDonagh 2009). In België wordt Topamax terugbetaald voor de indicatie "migraine" in geval van onvoldoende resultaat (of contra-indicatie) bij een eerdere poging met propranolol.

Gabapentine (1200-2400 mg/dag) bleek ook werkzaam maar slechts in 2 studies bij 170 proefpersonen (46 % respondenten t.o.v. 16 % in de placebogroep). In één studie werd een 'non-intention-to-treat' analyse gebruikt (Chronicle 2004).

In een studie met 77 proefpersonen werd de werkzaamheid van lamotrigine (tot 200 mg/dag) voor het verminderen van het aantal migraineaanvallen niet aangetoond (Chronicle 2004).

In een studie met 568 proefpersonen werd topiramaat (100-200 mg/dag) vergeleken met propranolol (160 mg/dag). Er werd geen enkel verschil op vlak van werkzaamheid aangetoond tussen deze 2 middelen (Chronicle 2004).

Clonidine

Twee studies naar de profylactische werking van Clonidine bij migraine, toonden geen verschil met placebo op vlak van frequentie van hoofdpijn of hoofdpijnindex (Gray 1999).

5-HT-antagonisten

Methysergide werd voornamelijk onderzocht in de jaren '60 in studies die niet voldoen aan de inclusiecriteria van het leescomité. Het originele rapport van het AHCPH besloot dat in 4 placebogecontroleerde studies voor dit middel een matige werkzaamheid op de frequentie van de aanvallen werd aan-

getoond. In een vergelijkende studie tussen methysergide en propranolol werd geen verschil tussen deze 2 producten aangetoond (Linde 2004) en dit was ook het geval tussen methysergide en flunarizine (Gray 1999).

Ook voor oxetoron bestaan er geen onderzoeken van goede kwaliteit. Er wordt niet aanbevolen om dit middel te gebruiken bij migraine aangezien er geen evidentie is voor de werkzaamheid ervan.

Pizotifeen (1,5-3 mg/dag) lijkt in zekere mate de frequentie van de aanvallen te beïnvloeden, maar het gaat hier om relatief oude studies en moderne criteria voor de evaluatie van de werkzaamheid van dit product zijn niet altijd voorhanden (Gray 1999). We wijzen er echter op dat in een studie waarin methysergide werd vergeleken met pizotifeen geen verschil tussen beide producten kon worden aangetoond (Gray 1999). Tenslotte werd pizotifeen ook vergeleken met nimodipine, zonder dat hierbij een verschil aan het licht kwam (Gray 1999).

Pizotifeen en methysergide hebben dus een zekere werkzaamheid bij de profylaxe van migraine. Deze stoffen kunnen echter ernstige bijwerkingen veroorzaken waardoor ze in veel landen uit de handel werden gehaald. Deze producten zijn in België echter nog steeds verkrijgbaar.

Neutraceuticals⁶

Er is nauwelijks evidentie aangaande de werkzaamheid van wortelextract van groot hoefblad (petasites). In erg zeldzame gevallen kan een ernstige verhoging van leverenzymen optreden met dit geneesmiddel. Een meta-analyse over Tanacetum parthenium, een ander kruidenmiddel, toonde geen werkzaamheid aan.

Antidepressiva

Er is geen enkele studie beschikbaar over het gebruik van antidepressiva die beantwoordt aan de inclusiecriteria voor het systematisch onderzoek.

NSAID's

Er is geen enkele studie beschikbaar over het gebruik van NSAID'S die beantwoordt aan de inclusiecriteria voor het systematisch onderzoek.

Ergot-alkaloiden

Er is geen enkele studie beschikbaar over het gebruik van ergotalkaloiden die beantwoordt aan de inclusiecriteria voor het systematisch onderzoek.

ACE-remmers

Er is geen enkele studie beschikbaar over het gebruik van ACE-remmers die beantwoordt aan de inclusiecriteria voor het systematisch onderzoek.

⁶ Neutraceuticum of nutraceuticum: de term 'neutraceuticum' verwijst naar het werkzame bestanddeel dat in natuurlijke toestand aanwezig is in een voedingsmiddel met een gunstig effect op de gezondheid. Het gaat dus om een product dat wordt gefabriceerd op basis van voedingssubstanties, maar dat ter beschikking wordt gesteld in de vorm van tabletten, poeders, drankjes of andere medicinale vormen die gewoonlijk niet met voedingsmiddelen worden geassocieerd, en dat een gunstig lichamenlijk effect blijkt te hebben of dat een bescherming biedt tegen chronische ziekten.

Injecties met botulinum toxine

Er is geen enkele studie beschikbaar over het gebruik van injecties met botulinum toxine die beantwoordt aan de inclusiecriteria voor het systematisch onderzoek.

3.2.3. Mening van de deskundige

Er bestaat geen algemene superioriteit van een bepaald geneesmiddel ter preventie van migraine. De keuze voor een geneesmiddel wordt daarom voornamelijk bepaald door de potentiële nevenwerkingen en de comorbiditeiten van de patiënt. De keuze voor een geneesmiddel gebeurt het beste in samenspraak met een geïnformeerde patiënt. (Evers 2009)

Tabel 12: Classificatie van geneesmiddelen ter preventie van migraine volgens eerste, tweede en derde keuze. (Evers 2009)

Eerste keuze	EFNS	USA
Bèta-blokkers: Propranolol tot 240 mg Metoprolol tot 200 mg	+	(+) -
Flunarizine 5 to 10 mg	+	Niet beschikbaar
Valproaat tot 1800 mg	+	-
Topiramaat tot 100 mg	+	(+)
Amitriptyline tot 75 mg	-	+

Tweede keuze EFNS
Amitriptyline tot 150 mg
Petasites 2 x 75 mg
Naproxen 2 x 250 tot 500 mg
Venlafaxine 75 tot 150 mg
Bisoprolol 5 tot 10 mg

Derde keuze EFNS
Acetylsalicylzuur 300 mg
Gabapentine tot 1600 mg
Magnesium >600 mg
Riboflavine 400 mg
Coenzyme Q10 300 mg
Candesartan 16 mg
Lisinopril 20 mg

Behalve de in de tabel besproken geneesmiddelen, werden door de deskundige, S. Evers, nog bijkomende producten vermeld. Het effect van deze producten wordt toegelicht in onderstaande alinea's, vergezeld van de referentie waarop de deskundige zich baseerde.

Tanacetum Parthenium

In een dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie bij 170 patiënten met meer dan 4 aanvallen per maand zorgde tanacetum parthenium (3 x 6,25mg) voor een significante reductie van het aantal migraineaanvallen. (Diener 2005)

Petasites hybridus (groot hoefblad)

In een dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie bij 245 patiënten trad een significante verbetering van de migraine op bij 49 % in de placebo groep en 69 % in de petasites hybridus groep. (Lipton 2004)

Magnesium

In twee studies werd het effect van magnesium op migraine bestudeerd. Bij toediening van 600 mg magnesium werd een verbetering gezien bij 39 % van de patiënten ten opzichte van 21 % in de placebogroep. Bij toediening van een dosis van 243 mg was het effect gelijk in de magnesium- en de placebogroep. (Pfaffenrath 1996) (Peikert 1996)

Coenzym Q10

Een dubbel blinde studie naar het effect van coenzym Q10 (3 x 100 mg) bij 42 patiënten zorgde voor een daling van de aanvalsfrequentie van 4,3 per maand naar 3,2 per maand, zonder relevante nevenwerkingen. (Sándor 2005)

Riboflavine (vitamine B2)

Een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 55 patiënten toonde een daling van de aanvalsfrequentie van 4 naar 2 per maand bij toediening van riboflavine, zonder relevante nevenwerkingen. (Schoenen 1998) (Boehnke 2004)

Gedragstherapie

Uithoudingstraining, relaxatietherapie met progressieve spierrelaxatie, biofeedback en cognitieve therapie bleken doeltreffend te zijn. Homeopathie en psychofonie waren niet werkzaam.

3.2.4. Besluit van de jury

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

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

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

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

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

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

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

3.3.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er werden geen gepubliceerde richtlijnen gevonden.

3.3.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Het literatuurrapport omvat geen studies betreffende het verschil in profylactische behandeling op basis van het type migraine (chronische migraine, migraine met aura).

3.3.3. Mening van de deskundige

Lamotrigine is alleen werkzaam bij migraine met aura. Het lijkt er ook op dat flunarizine zowel de frequentie van de migraineaanvallen als de frequentie van de migraineaura 's vermindert.

Chronische migraine, die langer dan 15 dagen per maand duurt gedurende meer dan 3 maanden en die niet wordt veroorzaakt door geneesmiddelenovergebruik, heeft een prevalentie van 0,1 % in Europa en 1 % in de Verenigde Staten. Bij de profylaxe van chronische migraine waren topiramaat en injecties met botulinum toxine werkzaam.

3.3.4. Besluit van de jury

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

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

3.4. Bestaat er een stappenplan?

3.4.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

De aanbevelingen raden aan om bij de behandeling van de migrainepatiënt meteen te starten met een eerstestapsmiddel. Een behandeling met een 2^{de} of 3^{de} stapmiddel kan worden overwogen indien een behandeling met een 1^{ste} stapmiddel geen resultaat heeft, of als er bijwerkingen optreden of contra-indicaties zijn, of indien een behandeling met een 2^{de} of 3^{de} stapmiddel aangeraden is omwille van comorbiditeitsfactoren.

De werkgroep van de EFNS stelt het gebruik voor van bèta-blokkers (metoprolol en propranolol), calciumantagonisten (flunarizine) en anti-epileptica (valproïnezuur en topiramaat) als eerstestapsgeneesmiddelen bij de profylaxe van migraine. Bisoprolol, amitriptyline, venlafaxine, petasites en naproxen daarentegen zijn tweedestapsbehandelingen omwille van een minder goed gedocumenteerde werkzaamheid en/of meer uitgesproken bijwerkingen. Deze werkgroep neemt in de groep van de 3^{de} stapsgeneesmiddelen volgende producten op: gabapentine, riboflavine, tanacetum parthenium, coenzym Q10, candesartan, lisinopril, magnesium en methysergide.

3.4.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Op basis van de gegevens uit de literatuur kan de relatieve werkzaamheid van elk hierboven vermeld middel worden ingeschat. Het klasseren van de stoffen in opgaande (of afnemende) volgorde van hun werkzaamheid is echter betwistbaar vooral door het gebrek aan grootschalige vergelijkende studies. Verschillende wetenschappelijke organisaties hebben echter therapeutische aanbevelingen opgesteld door de verschillende onderzochte stoffen in 3 groepen te verdelen: de groep van de eerstestapsgeneesmiddelen (dus aanbevolen), de groep van de tweedestapsmiddelen (waarvan de werkzaamheid werd aangetoond, maar misschien minder duidelijk dan voor de eerstestapsmiddelen), en tenslotte de groep van de derdestapsmiddelen (stoffen waarvan de werkzaamheid onzeker is). Deze klassering berust voornamelijk op de beschikbaarheid van placebogecontroleerde therapeutische studies met een voldoende steekproefgrootte en met een correcte methodologie.

3.4.3. Mening van de deskundige

Tijdens de consensusvergadering wezen de deskundigen erop dat, behalve de medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen, de verzorging van de migrainepatiënt nog een ander fundamenteel basisaspect heeft: nl. informatie en educatie van de patiënt. Dit betekent uitleg geven over de mechanismen die aan de basis van migraine liggen, maar ook over de mogelijke therapeutische opties en hun potentiële bijwerkingen. Men moet aan de patiënt ook duidelijk maken wat het nut is van het bijhouden van een hoofdpijnkalendar, de mogelijkheid om zijn levenswijze aan te passen en factoren die aanvallen uitlokken te vermijden (vermijden van aanvallen). Ook moet aan de patiënt duidelijk worden gemaakt hoe hij zijn behandeling correct moet uitvoeren (doses en innameschema).

Tijdens de consensusvergadering bracht de deskundige Schoenen een andere mogelijke classificatie van preventieve behandelingen bij migraine ter sprake. Hij stelt voor om de medicamenteuze profylactische behandelingen in twee groepen in te delen: een groep met 'krachtige' behandelingen die wordt gekenmerkt door een grote werkzaamheid en snelle werking maar met een hoog risico van bijwerkingen, en een groep met 'lichte' behandelingen, waarvan de werkzaamheid iets minder hoog is en die vooral trager werken, maar die ook praktisch geen bijwerkingen hebben (zie onderstaande tabel).

Tabel 13: Profylactische behandeling – indeling volgens Schoenen

Behandelingen & Doses	Geselecteerde bijwerkingen
'KRACHTIGE' BEHANDELINGEN	
Valproïnezuur 500-1000 mg bij het slapengaan (chrono-vorm)	<i>hepatotoxiciteit, vermoeidheid, misselijkheid, gewichtstoename, tremor, teratogeniciteit, haarverlies, slaperigheid</i>
Bèta-blokkers Propranolol: 40-240 mg Bisoprolol: 5-10 mg Metoprolol: 50-200 mg	<i>Verlies van energie, vermoeidheid, posturale symptomen, gecontra-indiceerd bij astma</i>
Flunarizine 5-10 mg/dag	<i>Draaiduizeligheid, gewichtstoename, depressie, parkinsonisme</i>
Topiramaat 25-100 mg/dag	<i>Paresthesieën, vermoeidheid, misselijkheid, cognitieve stoornissen</i>
Amitriptyline 25-75 mg bij slapengaan	<i>Gewichtstoename, droge mond, vermoeidheid, slaperigheid</i>
Methysergide 1-4 mg/dag	<i>Slaperigheid, krampen in de onderste ledematen, haarverlies, retroperitoneale fibrose (1 maand verplichte stopzetting na 6 maanden behandeling)</i>
'LICHTE' BEHANDELINGEN	
Riboflavine 400 mg/dag	
Coenzyme Q10 100 mg 3x/dag	
Lisinopril 10-20 mg/dag	<i>hoest</i>
Candesartan 16 mg/dag	
Magnesium 24 mmol	
Petasites (groot hoefblad)	
Tanacetum parthenium (moederkruid)	

3.4.4. Besluit van de jury

De jury uit bezwaren over het feit dat de bèta-blokkers met antimigrainewerking niet allemaal in dezelfde therapeutische groep zitten, terwijl er geen enkele evidentie is die wijst op enig verschil in werkzaamheid tussen metoprolol, propranolol en bisoprolol. Bovendien pleiten het effect van ongewenste bronchoconstrictie (gekoppeld aan de activiteit van de β -2-adrenerge antagonisten) en de effecten op het centrale zenuwstelsel niet in het voordeel van propranolol, dat nochtans wordt geklasseerd als 1^{ste} stapsgeneesmiddel. Er is ook geen enkele objectieve reden om petasites te verkiezen boven riboflavine of tanacetum parthenium of candesartan. Amitriptyline vormt ook een probleem want in geen enkele studie die beantwoordt aan moderne methodologische eisen is het nut van dit middel bij de profylaxe van migraine bewezen.

De jury stelt voor om deze verschillende manieren van classificatie van middelen die een rol spelen bij de profylaxis van migraine te integreren waarbij ook rekening wordt gehouden met de Belgische farmaco-economische gegevens. Het lijkt aangewezen om een preventieve behandeling te starten met het «lichtste» middel bij patiënten met een relatief lage aanvallenfrequentie (2 tot 4/maand) of bij wie de aanvallen zeldzaam maar invaliderend zijn. Wij geven de voorkeur aan riboflavine omdat het een uitstekend profiel werkzaamheid/bijwerkingen heeft. De patiënt moet er dan wel op worden gewezen dat het profylactische effect pas ten volle zal optreden na 6-8 weken behandeling. Bij patiënten met

meer frequent optredende aanvallen (>4/maand) is een behandeling met een krachtiger en sneller werkend middel (bèta-blokker of anti-epilepticum in 1^{ste} stap) nuttig. Dit krachtiger middel kan ook een behandeling opvolgen met een neutraceutical die weliswaar goed werd uitgevoerd, maar zonder resultaat gebleven is.

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

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

3.5. Is er bewijs van superioriteit van bepaalde producten?

Zie 3.4.

3.6. Hoe optimaliseer je de respons op een preventieve behandeling?

3.6.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er werden geen gepubliceerde richtlijnen gevonden.

3.6.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Er werden geen studies geïnccludeerd in het literatuurrapport betreffende de optimalisatie van de preventieve behandeling.

3.6.3. Mening van de deskundige

De optimalisatie van de preventieve behandeling werd niet expliciet besproken door de deskundige.

3.6.4. Besluit van de jury

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

3.7. Hoe lang moet een preventieve behandeling duren?

3.7.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er werden geen gepubliceerde richtlijnen gevonden.

3.7.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Er werden geen resultaten vermeld in het literatuurrapport betreffende de duur van de preventieve behandeling.

3.7.3. Mening van de deskundige

Wanneer beslist wordt om een profylactische behandeling aan te vatten, wordt een lage startdosis voorgeschreven. Nevenwerkingen zoals gewichtstoename of duizeligheid verdwijnen meestal na enkele weken. Nevenwerkingen zijn een belangrijk onderwerp waarover met de patiënt gesproken moet worden tijdens de consultatie.

Het effect van de gekozen therapie kan pas na twee maanden worden geëvalueerd. Een therapie van minimum zes maanden is aangewezen. Na ongeveer één jaar kan de profylaxis afgebouwd worden.

3.7.4. Besluit van de jury

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

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

Deze gegevens illustreren dat het een illusie is de patiënt te beloven dat hij vrij van migraine zal worden. De patiënten moeten zich ervan bewust zijn dat een preventieve behandeling meerdere maanden in beslag neemt en dat het enkele weken, tot zelfs enkele maanden, kan duren voor het verwachte gunstige effect optreedt. Men moet de patiënt ook uitleggen dat de eerste voorgeschreven behandeling niet noodzakelijkerwijze de goede is en dat soms moet worden "afgetast" om een voor hem gepaste behandeling te vinden. (Evers 2009)

3.8. Welke veiligheidsmaatregelen zijn nodig?

3.8.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er werden geen gepubliceerde richtlijnen gevonden.

3.8.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Het literatuurrapport bevat geen resultaten met betrekking tot voorzorgsmaatregelen.

3.8.3. Mening van de deskundige

De deskundige ging niet in op de te nemen voorzorgsmaatregelen.

3.8.4. Besluit van de jury

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

De bijwerkingen van antimigrainemiddelen werden samengevat in de tabel bij vraag 3.4. Wij voegen er nog aan toe dat topiramaat een enzyminducerende werking heeft en dat daarmee rekening moet worden gehouden en dat dit moet worden gemeld aan vrouwen die orale anticonceptiva nemen.

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

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

3.9.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er werden geen gepubliceerde richtlijnen gevonden.

3.9.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

De resultaten van het literatuurrapport omvatten geen conclusies betreffende een klasse-effect.

3.9.3. Mening van de deskundige

De deskundige beschreef geen klasse-effect.

3.9.4. Besluit van de jury

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

4. Wat zijn de specifieke maatregelen in de behandeling van migraine bij de vrouw?

4.1. Inleiding

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

Menstruatiegerelateerde migraine (hierna afgekort als “MM”) is een frequent voorkomend probleem dat geassocieerd is aan belangrijke invaliditeit. In vergelijking met niet-menstruele migraine, zijn aanvallen van MM ernstiger, langer in duur en resistenter aan analgetica. De internationale classificatie van hoofdpijn aandoeningen (ICHD, tweede editie) definieert MM als migraineaanvallen die optreden dag - 2 tot dag +3 van de menstruatie in ten minste twee van de drie menstruele cycli; bovendien zijn er ook aanvallen op andere momenten in de cyclus. De eerste dag van de menstruele cyclus wordt gedefinieerd als “dag 1”, de dag voorafgaande aan de menstruatie is “dag – 1”. Pure menstruele migraine (hierna afgekort als “PMM”) wordt gedefinieerd als migraineaanvallen welke exclusief op dag -2 tot dag +3 van de menstruatie optreden in minstens twee van de drie menstruele cycli, maar op geen ander moment van de maand. Per definitie betreft het - zowel wat betreft MM als wat betreft PMM - migraine zonder aura. MM is een frequent voorkomende aandoening: meer dan 50 % van de migrainepatiënten op vruchtbare leeftijd beschouwen menstruaties als een uitlokkende factor voor hun aanvallen. PMM komt voor bij ongeveer 10 % van de vrouwen. Het hoogste risico om een migraineaanval te ontwikkelen, doet zich voor tijdens de eerste drie dagen van de cyclus. De luteale fase speelt een sleutelrol in het uitlokken van migraine, wanneer er een abrupte daling is van zowel oestrogenen als progesteron plasmaspiegels. Sinds het werk van DeLignieres in de jaren 80 wordt de daling van de plasm Spiegel van oestrogenen beschouwd als de belangrijkste uitlokkende factor voor MM. Het bijhouden van een hoofdpijndagboek gedurende drie maanden is een belangrijk instrument om na te gaan of er inderdaad een relatie bestaat tussen de migraineaanvallen en de menstruatie.

4.2. Wat is een doeltreffende behandeling van menstruele migraine?

4.2.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor de acute behandeling van MM uitgevaardigd.

4.2.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

4.2.2.1. Enkelvoudige analgetica

Enkelvoudige analgetica werden niet bestudeerd in het gebruik van de behandeling van PMM en MM. In de praktijk zijn vaak gebruikte producten deze welke gebruikt worden voor niet-menstruele migraine. Best worden deze gebruikt als eerstestapsbehandeling in combinatie met domperidone 20 mg (zie 1.1.1.2.):

- paracetamol 1000 mg
- acetylsalicylzuur 1000 mg.

GRADE (Niveau van bewijskracht): niet van toepassing.

Graad van aanbeveling: niet van toepassing.

4.2.2.2. Combinatiepreparaten

Combinatie analgetica versus placebo (Silberstein, 1999).

Het betreft de combinatie paracetamol 250 mg, acetylsalicylzuur 250 mg en coffeïne 65 mg (AAC). Dit combinatie preparaat werd vergeleken met placebo in drie gerandomiseerde studies waarin één enkele migraineaanval werd behandeld. Op een totaal van 1220 proefpersonen behandelden 185 vrouwen MM, 781 vrouwen behandelden niet-menstruele migraine (NMM), 1 vrouw maakte geen melding van haar menstruele status. De proportie van responders (reductie van matige tot hevige pijn naar milde pijn of geen pijn) was significant hoger voor AAC in vergelijking met placebo. Er was eveneens verbetering van intolerantie voor licht, intolerantie voor lawaai en van functionele status. Misselijkheid verbeterde op een significante manier in de AAC behandelde groep, dit effect trad echter na 2 uur op in de NMM groep versus 6 uur in de MM groep. Na 3 uur maakten significant minder patiënten behandeld met AAC gebruik van rescuemedicatie in vergelijking met placebo.

Opmerking: In de praktijk wordt eerder de combinatie 500 mg paracetamol, 500 mg aspirine, 130 mg coffeïne gebruikt.

GRADE: matige kwaliteit.

Aanbeveling: sterk.

4.2.2.3. Niet-steroïdale ontstekingsremmers

De NSAID werden nauwelijks bestudeerd in de menstruele migraine. Ze worden echter frequent en met succes gebruikt als eerstestapsbehandeling (zie tabel 4, pag. 15). Volgende producten kunnen worden aangeraden:

- diclofenac 50 à 100 mg.
- natriumnaproxen: 550 mg of naproxen 750 à 1250 mg.
- ibuprofen 200 à 800 mg.

4.2.2.4. Specifieke serotonine-agonisten (5-HT_{1B/D}-agonisten, triptanen)

Zowel prospectieve, dubbelblind gerandomiseerde als retrospectieve studies tonen dat triptanen efficiënt zijn in de reductie van hoofdpijn geassocieerd aan MM. Er zijn gegevens welke dit effect bevestigen voor almotriptan, naratriptan, frovatriptan (niet op de Belgische markt), zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan subcutaan en sumatriptan peroraal. De keuze van het te gebruiken triptaan wordt gebaseerd op het voorafgaandelijk succesvol of mislukt gebruik, snelheid van werking, geassocieerd optreden van misselijkheid of braken en persoonlijke voorkeur.

4.2.2.4.1. Sumatriptan

a) Sumatriptan 50 - 100 mg versus placebo (Nett 2003, Landy 2004, Dowson 2005, Pringsheim 2008)
MM werd gedefinieerd als migraine optredend twee dagen voor het begin van de menses tot vier dagen na het begin van de menses (totaal van 6 dagen).

Zowel sumatriptan 50 mg als sumatriptan 100 mg scoren beter dan placebo wat betreft pijnvrijheid na 2 uur en wat betreft aangehouden pijnvrijheid na 24 uur.

De evidentie heeft een matige kwaliteit.

b) Sumatriptan 6 mg subcutaan versus placebo (Facchinetti 1995)

MM werd gedefinieerd als migraine optredend drie dagen voor het begin van de menses tot vijf dagen na het begin van de menses (totaal van 8 dagen).

Sumatriptanbehandeling was beter dan placebo voor wat betreft verschillende variabelen: pijnverbetering na 2 uur, pijnvrijheid na 2 uur, aangehouden pijnvrijheid na 24 uur en gebruik van rescuemedicatie.

De evidentie heeft een lage kwaliteit.

4.2.2.4.2. Naratriptan 2,5 mg versus placebo (Massiou 2005)

MM werd gedefinieerd als migraine optredend 2 dagen voor het begin van de menses tot 4 dagen na het begin van de menses (totaal van 6 dagen).

De studie werd opgezet om aan te tonen dat naratriptan efficiënter is dan placebo wanneer een MM-aanval wordt behandeld in de milde fase. Slechts 30 % van de patiënten slaagde erin om een aanval te behandelen in de milde pijnfase.

Naratriptanbehandeling was beter dan placebo voor wat betreft verschillende variabelen: pijnvrijheid na 2 uur, aangehouden pijnvrijheid na 24 uur en gebruik van rescuemedicatie.

Pijnverbetering na 2 uur werd niet gerapporteerd. Neveneffecten werden even frequent gerapporteerd in beide groepen.

De evidentie heeft een lage tot matige kwaliteit voor wat betreft vroegtijdige behandeling van een MM-aanval.

4.2.2.4.3. Zolmitriptan

a) Zolmitriptan 1,25 – 2,5 – 5 mg versus placebo (Loder 2004, Pringsheim 2008)

MM werd gedefinieerd als migraine optredend drie dagen voor het begin van de menses tot vijf dagen na het begin van de menses (totaal van 8 dagen).

Gelijk welke dosis zolmitriptan scoorde beter dan placebo voor wat betreft pijnverbetering na 2 uur en pijnvrijheid na 2 uur. Aangehouden pijnvrijheid na 24 uur werd niet gerapporteerd. Er was geen verschil tussen zolmitriptan en placebo voor wat betreft recidief van hoofdpijn binnen de 24 uur.

b) Zolmitriptan 2,5 mg versus placebo (Tuchman 2006, Pringsheim 2008)

MM werd gedefinieerd als migraine optredend 2 dagen voor het begin van de menses tot 5 dagen na het begin van de menses (totaal van 7 dagen).

Zolmitriptan 2,5 mg was beter dan placebo voor wat betreft verschillende variabelen: pijnvrijheid na 2 uur, aangehouden pijnvrijheid na 24 uur en gebruik van rescuemedicatie.

De evidentie heeft een lage kwaliteit.

4.2.2.4.4. Rizatriptan 10 mg versus placebo (Mannix 2007a, Pringsheim 2008)

De definitie van MM volgens de ICHD-II werd gebruikt.

Rizatriptan 10 mg scoort beter dan placebo voor wat betreft hoofdpijnverbetering na 2 uur. Aangehouden pijnvrijheid na 24 uur werd niet gerapporteerd, maar rizatriptan 10 mg scoorde beter dan placebo voor wat betreft aangehouden pijnverbetering na 24 uur.

De evidentie heeft een hoge kwaliteit.

4.2.3. Mening van de deskundige

- Er wordt geen melding gemaakt van het gebruik van eenvoudige analgetica in de behandeling van MM.
- Er bestaan enkele studies in de behandeling van MM d.m.v. NSAID doch het niveau van bewijskracht is laag.
- Triptanen werden veelvuldiger en recenter onderzocht in de behandeling van MM. Het niveau van bewijskracht varieert van lage tot hoge kwaliteit.
- Er wordt geen melding gemaakt van het gebruik van ergotalkaloïden in de behandeling van MM.

4.2.4. Besluit van de jury

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

Bij frequent recidief wordt aangeraden sumatriptan met naproxen te combineren (zie 2.1.5.).

Ergotaminepreparaten hebben geen plaats meer in de huidige eerste- en tweedestapsbehandeling van migraine (zie 2.4.5.). Patiënten die al ingesteld zijn op ergotamine, in een correcte dosis (max. 10 mg per maand), kunnen dit middel verder gebruiken mits goede opvolging. Bij patiënten met aanvallen gekenmerkt door regelmatige heropflakking geniet de combinatie van sumatriptan met naproxen de voorkeur.

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

4.3. Preventie van MM

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

4.3.1. Miniprofylaxe

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

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

Er moet echter worden opgemerkt dat volgens de Belgische bijsluiters van alle triptanen deze producten niet mogen worden gebruikt in de preventie van migraineaanvallen.

4.3.1.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor de miniprofylaxe van MM uitgevaardigd.

4.3.1.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

4.3.1.2.1. Naratriptan

a) Naratriptan 1 mg – 2,5 mg versus placebo (Newman 2001).

MM werd gedefinieerd als migraine optredend 2 dagen voor het begin van de menses tot 4 dagen na het begin van de menses (totaal van 6 dagen).

Naratriptan 1 mg of 2,5 mg, of placebo werd tweemaal daags toegediend vanaf 2 dagen voor de verwachte MM gedurende 5 dagen. De mediane aanvalsfrequentie en het aantal dagen met migraine werden significant gereduceerd tegenover placebo door Naramig 1 mg. Er was echter geen statistisch significant verschil tussen Naramig 2,5 mg en placebo.

b) Naratriptan 1 mg versus placebo (Mannix 2007b)

MM werd gedefinieerd als migraine optredend 2 dagen voor het begin van de menses tot 4 dagen na het begin van de menses (totaal van 6 dagen).

Naratriptan 1 mg of placebo werd tweemaal daags toegediend vanaf 3 dagen voor de verwachte MM gedurende 6 dagen. Het gemiddeld percentage van perimenstruele periodes zonder migraine lag significant hoger voor wat betreft naratriptan. Het mediane aantal dagen met migraine lag significant lager in de met naratriptan behandelde groep. Na de behandelingsperiode rapporteerden patiënten die naratriptan hadden gebruikt meer hoofdpijn dan de placebogroep.

GRADE: De evidentie heeft een zeer lage kwaliteit.

Aanbeveling: deze strategie kan niet worden aanbevolen.

4.3.1.2.2. Zolmitriptan 2,5 mg 2 à 3 maal daags versus placebo (Tuchman 2008)

MM werd gedefinieerd als migraine welke exclusief optreedt 2 dagen voor het begin van de menses tot het einde van de menstruele periode.

Zolmitriptan 2,5 mg 2 à 3 maal daags of placebo werd toegediend gedurende 7 dagen, te starten 2 dagen voor het verwachte begin van de menses.

De proportie patiënten welke 50 % reductie bekwamen in de frequentie van de menstruele gerelateerde migraineaanvallen, lag significant hoger voor wat betreft beide zolmitriptan-dosissen in vergelijking met placebo. De intensiteit van de aanvallen was vergelijkbaar in de drie groepen.

GRADE: De evidentie heeft een matige kwaliteit.

Aanbeveling: deze strategie kan niet worden aanbevolen.

4.3.1.2.3. Frovatriptan 2,5 mg 1 à 2 maal daags versus placebo (Silberstein 2004)

MM werd gedefinieerd als migraine die optreedt twee dagen voor het begin van de menses tot vier dagen na het begin van de menses.

Patiënten werden gedurende drie cycli behandeld met frovatriptan 2,5 mg eenmaal daags versus frovatriptan 2,5 mg tweemaal daags versus placebo. De behandeling werd gestart twee dagen voor het verwachte begin van de MM gedurende 6 dagen. Op de eerste dag werd een dubbele ladingsdosis gegeven.

Beide dosissen frovatriptan reduceerden op een statistisch significante manier de incidentie van MM in vergelijking met placebo. Er was eveneens een reductie in de intensiteit van de hoofdpijn. Verder was er een positieve invloed op de duur van de migraineaanval uitgedrukt in uren.

GRADE: De evidentie heeft een hoge kwaliteit.

Aanbeveling: deze strategie kan niet worden aanbevolen.

4.3.1.3. Mening van de deskundige

In geval van refractaire MM kunnen specifieke strategieën worden voorgesteld:

- Miniprofylaxe op basis van NSAID, triptanen of percutaan oestradiol.
- Overschakeling naar een contraceptieve pil welke laag gedoseerd is in oestrogenen en welke continu gedurende 3 à 6 maanden wordt doorgegeven (zie 4.4. hormonale therapie als preventie van menstruele migraine).

4.3.1.4. Besluit van de jury

- Hoewel er geen wetenschappelijke evidentie bestaat, wordt in de praktijk natriumnaproxen 550 mg tweemaal daags als miniprofylaxe gebruikt. Dit wordt gestart 2 à 4 dagen voor de MM, en voortgezet tot dag 3 van de menses.
- Het gebruik van triptanen als miniprofylaxe wordt om verschillende redenen afgeraden. In de eerste plaats mag volgens geen enkele Belgische bijsluiter een triptaan worden gebruikt als preventie van migraineaanvallen. Verder is de therapeutische winst tegenover placebo eerder laag en is er een verhoogd risico op hoofdpijn door overgebruik van medicatie wanneer triptanen ook buiten de menstruatie worden gebruikt. Tot slot moet men - in het licht van de Belgische situatie - rekening houden met de hoge kostprijs van deze behandeling.
- Hormonale therapie: zie 4.4.

4.3.2. Lange termijn preventie

4.3.2.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor de profylaxe van MM uitgevaardigd.

4.3.2.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Niet van toepassing.

4.3.2.3. Mening van de deskundige

Dezelfde profylactica gebruikt in de preventie van niet-menstruele migraine worden gebruikt in het kader van lange termijn preventie van MM. Er wordt melding gemaakt van één studie betreffende het gebruik van fyto-oestrogenen.

4.3.2.4. Besluit van de jury

Lange termijn preventie wordt dagelijks ingenomen om zowel MM als niet-menstruele migraine te voorkomen. Prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde studies zijn hier noodzakelijk. In de afwezigheid van deze studies worden de gevestigde producten gebruikt in migrainepreventie aangeraden (zie 3.2.4.).

4.4. Hormonale therapie als preventie van menstruele migraine

4.4.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor de profylaxe van MM uitgevaardigd.

4.4.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Niet van toepassing.

4.4.3. Mening van de deskundige

Met uitzondering van percutaan oestradiol mag er geen hormonale behandeling worden ingesteld met als uitsluitend doel migraine te behandelen. MM moet in de eerste plaats worden behandeld als niet-menstruele migraine. In het geval van refractaire MM kan worden overgeschakeld naar een contracep-

tieve pil welke laag gedoseerd is in oestrogenen, en welke continu gedurende 3 à 6 maanden wordt doorgegeven.

4.4.4. Besluit van de jury

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

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

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

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

GRADE: de evidentie heeft een zeer lage kwaliteit.
Aanbeveling: zwak.

4.5. Hormonale substitutietherapie en migraine

4.5.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor de profylaxe van MM uitgevaardigd.

4.5.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Niet van toepassing.

4.5.3. Mening van de deskundige

Met uitzondering van percutaan oestradiol mag er geen hormonale behandeling worden ingesteld met als uitsluitend doel migraine te behandelen. Perimenopauzale migraine moet in de eerste plaats worden behandeld als niet-perimenopauzale migraine. In het geval van refractaire migraine kan worden overgeschakeld van een klassieke hormonale substitutietherapie naar een lager gedoseerde behandeling op basis van percutane natuurlijke oestrogenen.

4.5.4. Besluit van de jury

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

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

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

4.5.5. Aanbeveling

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

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

GRADE: de evidentie heeft een zeer lage kwaliteit (afwezigheid van RCT's).
Aanbeveling: sterk.

4.6. Behandeling van migraine tijdens de zwangerschap

4.6.1. Wat zeggen de al gepubliceerde richtlijnen?

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor de profylaxe van migraine tijdens de zwangerschap uitgevaardigd.

4.6.2. Wat zeggen de studies uit het literatuurrapport?

Niet van toepassing.

4.6.3. Mening van de deskundige

Er is vaak een verbetering van de migraine tijdens de zwangerschap, voornamelijk in het tweede en het derde trimester: 80 % van de vrouwelijke migrainelijders noteren een verbetering. Minder frequent is er een persisteren – zelfs een verergeren – van de symptomatologie. Men moet dan beducht zijn op vasculaire pathologie (centraal veneuze trombose).

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

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

Morfinehoudende producten worden niet aanbevolen maar kunnen in welomschreven gevallen worden gebruikt bij bijzonder hevige aanvallen. Anti-emetica, vooral domperidone, kunnen zonder probleem tijdens de zwangerschap en de borstvoeding worden gebruikt. Ergotderivaten zijn gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding. Triptanen worden niet aangeraden tijdens de zwangerschap maar de opvolgingsgegevens waarover we beschikken door het ongewild gebruik van sumatriptan, naratriptan en rizatriptan tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn geruststellend (geen specifiek teratogeen effect, identiek percentage van perinatale problemen bij migrainelijdsters die triptanen gebruikten tijdens de zwangerschap in vergelijking met andere migrainelijdsters) (Evans 2008).

Bij **profylactische behandelingen** (MacGregor 2009, Goadsby 2008) wordt propranolol door de meeste deskundigen beschouwd als de eerstestapsbehandeling; aanbevolen wordt echter om lage doses te gebruiken (10 tot 20 mg 2x/dag). Bèta-blokkers kunnen gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Anti-epileptica (valproïnezuur, topiramaat, gabapentine) zijn uitgesloten tijdens de zwangerschap omwille van hun bekende (valproïnezuur) of vermoedelijke (topiramaat) teratogene werking (Hunt 2008,) ofwel omdat er geen gegevens bekend zijn (gabapentine). Sommige deskundigen stellen dat valproïnezuur kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding rekening houdend met het feit dat dit slechts in geringe mate in de moedermelk terecht komt. Lage doses amitriptyline worden eveneens voorgesteld, tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, ondanks tegenstrijdige gegevens wat betreft het gebruik ervan tijdens de zwangerschap (misvormingen van de ledematen geassocieerd met het nemen van hoge doses tijdens de zwangerschap). Voor zover wij weten zijn er geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van het gebruik van riboflavine tijdens de zwangerschap.

4.6.4. Besluit van de jury

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

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

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

4.6.4.1. Behandeling van een acute migraineaanval

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

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

Morfinehoudende producten worden niet aanbevolen maar kunnen in welbepaalde gevallen worden gebruikt bij bijzonder hevige aanvallen. Anti-emetica, vooral domperidone, kunnen zonder probleem tijdens de zwangerschap en de borstvoeding worden gebruikt. Ergotderivaten zijn gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding. Triptanen worden niet aangeraden tijdens de zwangerschap maar de opvolgingsgegevens waarover we beschikken door het ongewild gebruik van sumatriptan, naratriptan en rizatriptan tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn geruststellend (geen specifiek teratogeen effect, identiek percentage van perinatale problemen bij migrainelijdsters die triptanen gebruikten tijdens de zwangerschap in vergelijking met andere migrainelijdsters) (Evans 2008).

Grade: de evidentie heeft een zeer lage kwaliteit.
Aanbeveling: sterk.

4.6.4.2. Preventieve behandeling

Bij profylactische behandelingen (MacGregor 2009, Goadsby 2008) wordt propranolol door de meeste deskundigen beschouwd als de eerstestapsbehandeling; aanbevolen wordt echter om lage doses te gebruiken (10 tot 20 mg 2x/dag). Bèta-blokkers kunnen gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Anti-epileptica (valproïnezuur, topiramaat, gabapentine) zijn uitgesloten tijdens de zwangerschap omwille van hun bekende (valproïnezuur) of vermoedelijke (topiramaat) teratogene werking (Hunt 2008,) ofwel omdat er geen gegevens bekend zijn (gabapentine). Sommige deskundigen stellen dat valproïnezuur kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding rekening houdend met het feit dat dit slechts in geringe mate in de moedermelk terecht komt. Lage doses amitriptyline worden eveneens voorgesteld, tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, ondanks tegenstrijdige gegevens wat betreft het gebruik ervan tijdens de zwangerschap (misvormingen van de ledematen geassocieerd met het nemen van hoge doses tijdens de zwangerschap). Voor zover wij weten zijn er geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van het gebruik van riboflavine tijdens de zwangerschap.

Grade: de evidentie heeft een zeer lage kwaliteit.

Aanbeveling: sterk.

5. Wat zijn de specifieke aandachtspunten voor migraine bij kinderen en adolescenten?

5.1. Inleiding

Volgens deskundigen is migraine de meest voorkomende hoofdpijn bij kinderen. Het betreft hier een invaliderende aandoening, met een genetische predispositie, waarvan de prevalentie ligt tussen 5 en 10 %, al naargelang leeftijd en geslacht, maar ook naargelang de studies.

Tabel 14: Prevalentie van migraine

Leeftijd	3-7 jaar	7-11jaar	15 jaar
Prevalentie (%)	1,2 – 3,2	4 - 11	8 - 23
Verhouding	M>V	M=V	V>M

(M= man, V= vrouw)

De invloed op de levenskwaliteit en de affectieve, familiale, sociale en schoolse gevolgen kunnen aanzienlijk zijn (Powers 2003).

60 % van de kinderen met migraine tussen 7 en 15 jaar zullen ook aan migraine lijden als ze volwassen zijn (Bille 1997).

5.2. Bijzonderheden bij het kind

De nieuwe classificatie van de International Headache Society (2004) identificeert:

5.2.1. Migraine zonder aura (IHS 1.1)

Migraine zonder aura (vastgesteld in 70-80 % van de gevallen) wordt gedefinieerd door:

Het optreden van minstens 5 hoofdpijnepisodes met volgende kenmerken:

- Hoofdpijn duurt tussen 1 en 72 uur
- Beantwoordt aan minstens 2 van volgende 4 criteria:
 1. Bilaterale of unilaterale lokalisatie (frontaal/temporaal)
 2. Pulserende pijn
 3. Matige tot ernstige pijnintensiteit
 4. Verergering door lichamelijke activiteiten, verlichting door slaap
- Optreden van minstens een van volgende begeleidende criteria:
 1. Misselijkheid en/of braken
 2. Fotofobie en fonofobie
- Niet toegeschreven aan een andere ziekte

Migraine bij kinderen verschilt essentieel van die bij volwassenen door de kortere duur (minimum 1 uur) en de bilaterale lokalisatie.

5.2.2. Migraine met aura (IHS 1.2)

(20-30 %)

Migraine met aura wordt gedefinieerd door:

Het optreden van minstens 2 hoofdpijnepisodes met volgende kenmerken:

- Aura met minstens één van volgende symptomen:

1. Omkeerbare visuele symptomen (heldere vlekken, gebroken lijnen, scotoom (gedeeltelijk uitvallen van het gezichtsveld), ...)
 2. omkeerbare sensorische symptomen (paresthesieën, voosheid)
 3. omkeerbare spraakstoornissen
- Minstens 2 van volgende symptomen:
 1. homoniem visuele symptomen of unilaterale sensorische symptomen
 2. langzame progressie van de aura en duur tussen 5 en 60 minuten
 - Niet toegeschreven aan een andere ziekte

Worden ook gemeld: hallucinaties, gehoorstoornissen (gonzen, fluiten) en vermindering van spierkracht.

Deze aura is vaak voorloper van, gaat samen met of volgt op de hoofdpijn. Ze duurt gewoonlijk tussen 5 en 60 minuten.

5.2.3. Voorloper-syndromen van migraine of migraine-achtige equivalenten (IHS 1.3)

Deze syndromen zijn specifiek voor kinderen en erkend door de classificatie IHS 2004. Het gaat om terugkerende en vaak stereotiepe ziektesymptomen zonder hoofdpijn optredend in de vroege kindjaren. Een gepaste basisbehandeling laat toe om de frequentie en de intensiteit van dit type, vaak spectaculaire, manifestaties te verminderen.

a. Syndroom van cyclisch braken (IHS 1.3.1)

Definitie: terugkerende, vaak stereotiepe, episoden van intens braken en misselijkheid.

Gaat vaak gepaard met bleekheid en lethargie. Tussen de aanvallen is het onderzoek normaal en vertoont het kind geen symptomen. De diagnostische criteria zijn:

- Minstens 5 aanvallen met criteria A en B
 - A- Terugkerende, stereotiepe aanvallen van intense misselijkheid en braken gedurende 1 uur tot 5 dagen.
 - B- Herhaling van het braken minstens 4/uur gedurende minstens 1 uur
- Het kind heeft geen symptomen tussen de aanvallen
- Niet toegeschreven aan een andere (gastro-intestinale) aandoening

b. Abdominale migraine (IHS 1.3.2)

- Aanval gedurende 1 tot 72 uur;
- Matige of ernstige intensiteit;
- Mediane of periumbilicale lokalisatie

Met twee van de vier volgende kenmerken:

- bleekheid;
- verlies van eetlust;
- braken;
- misselijkheid.

Onderzoek tussen de aanvallen normaal. Niet toegeschreven aan een andere ziekte.

c. Benigne recurrenente vertigo (niet positioneel) (IHS 1.3.3)

- acute aanvallen van ernstige draaiduizeligheid (vertigo) met verstoord evenwicht en ataxie gedurende enkele minuten tot enkele uren die spontaan verdwijnen.

Nystagmus, misselijkheid en bleekheid kunnen hiermee gepaard gaan.

- EEG normaal
- Onderzoek tussen aanvallen normaal.

5.3. Comorbiditeit

Volgens deskundigen treden vaak psychologische comorbiditeiten op: angst, depressie. Er bestaat inderdaad een positieve correlatie tussen verergering van migraine en psychologische moeilijkheden (angst = 11 %) (Guidetti 1998).

Op te merken: reisziekte: 49 % van kinderen met migraine (Mortimer 1992) en 54 % van kinderen met hoofdpijn (Aromaa 1998), atopie, bruxisme, somnambulisme hebben last van reisziekte.

5.4. Anamnese

Volgens de deskundige bestaat de verzorging enerzijds uit het zich ervan vergewissen dat het kind ziek is en het vinden van de juiste oorzaak van zijn/haar herhaalde klachten. Ernstige aanvallen kunnen samen voorkomen met lichtere, draaglijke klachten die gemakkelijk kunnen worden opgelost zonder medicamenteuze interventie.

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

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

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

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

5.4.1. Bij heel jonge kinderen

Om zoveel mogelijk informatie te verzamelen, moet de taal van de clinicus aangepast worden aan de leeftijd van het kind. De allerjongste kinderen (<5-6 jaar) kunnen vaak "pulserende" pijn niet omschrijven en nog minder de frequentie of de duur van hun symptomen aangeven. Wanneer ze rechtstreeks ondervraagd worden, kunnen ze een "fonofobie" of een "fotofobie" verbergen, terwijl de ouders erop zullen wijzen dat het kind rust en stilte vraagt.

Het is aan te raden om bijkomende onderzoeken te vragen voor kinderen onder de 5 jaar.

5.4.2. Voor adolescenten

De anamnese zal betrekking hebben op:

- Het aanduiden van het gebied in het hoofd dat meestal pijn doet.
- Gemiddelde frequentie en duur.
- Type en intensiteit van de pijn (gebruik van een pijnvaluatieschaal).
- Gelijktijdig optredende begeleidende symptomen.
- Bleekheid van het gelaat wijst meestal op een ernstige aanval.
- Uitlokkende factoren: stress (met name op school), sterke emoties en ergernissen, gebrek aan slaap, lichte hersenschudding, lichamelijke inspanning (gymtraining), warmte, heldere of lawaaierige omgeving, reis (auto, bus,...), voeding (wordt in de praktijk zelden aangetroffen), vasten (hypoglykemie, overslaan van maaltijden),...
- Gevolgen: affectief, familiaal, sociaal, op school.
- Ontvangen behandelingen: welke? doses? toedieningstermijn? werkzaamheid?

Het algemeen lichamelijk onderzoek voltooit de anamnese.

Een normaal neurologisch onderzoek, samen met de aanwezigheid van diagnostische criteria en bevestigd door familiale antecedenten volstaat meestal om de diagnose van migraine te stellen, op eender welke leeftijd.

5.5. Diagnose

De diagnose is essentieel klinisch.

Medische beeldvorming mag niet systematisch worden toegepast, behalve indien er sprake is van een of meer van deze elementen:

- Leeftijd < 5 jaar
- Abnormaal neurologisch onderzoek
- Verandering of verergering van de aanvallen
- Persoonlijke verandering
- Achteruitgang van de schoolresultaten
- Onderbreken van de groeicurve
- Tekenen van intracranieële hypertensie

5.6. Differentiële diagnose

- NKO pathologie (sinusitis)
- Visuele stoornissen (refractie, convergentie)
- Psychologische moeilijkheden
- Spijsverteringssymptomen ("levercrisis")
- Somatomorfe stoornissen

5.7. Behandeling van migraineaanvallen

5.7.1. Literatuuroverzicht

In studies bij kinderen werd een zeer hoge respons vastgesteld op placebo, zowel bij de acute behandeling als bij de profylactische behandeling. Er zijn te weinig nauwkeurige studies om bewijskracht te hebben.

Vooraf bij kinderen zijn er te weinig rechtstreeks vergelijkende onderzoeken tussen meerdere producten, maar die zijn ook zeldzaam bij volwassenen.

Tabel 15: Eerstestapsbehandeling bij kinderen en adolescenten volgens het literatuuroverzicht (Silver 2008, Hämäläinen 1997)

Middel	Toedieningswijze	Dosering/inname	Max. dosis/dag	Niveau van bewijskracht
Ibuprofen	PO	7,5-10 mg	3-4 innames	Matig
Paracetamol	PO	15 mg/kg	4 innames	Matig

Uit de literatuur blijkt dat **ibuprofen** werkzamer is dan placebo bij de verlichting van de migrainesymptomen zowel wat betreft het aantal patiënten die pijnvrij zijn na twee uur (42 % t.o.v. 21 % met placebo) als het aantal patiënten met minder pijn na twee uur. Er werd niets gerapporteerd over het aantal patiënten dat nog pijnvrij is na 24 uur, het aantal dat noodmedicatie nam en de werkingssnelheid (Silver 2008).

Er werd geen werkzaamheid van **paracetamol** aangetoond in vergelijking met placebo wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na twee uur en het aantal patiënten met minder pijn na twee uur. Er

werd niets gerapporteerd over het aantal patiënten dat nog pijnvrij is na 24 uur of de werkingsnelheid (Hämäläinen 1997).

Tabel 16: Triptanen – Gebruik bij adolescenten

Middel	Toedieningswijze	Dosering/ Inname	Bronnen	Niveau van bewijskracht
Sumatriptan	nasaal	20-50 mg	(Silver 2008)	Matig
Almotriptan	PO	6,25-25 mg	(Linder 2008)	Matig

Tabel 17: Triptanen en registratie bij kinderen

Almogran	Kinderen en adolescenten Kinderen onder de 18 jaar mogen geen Almogran nemen.
Relert	Adolescenten (12-17 jaar) De werkzaamheid van RELERT in deze populatie werd niet vastgesteld en daarom wordt het gebruik ervan voor deze leeftijdsgroep niet aanbevolen. Kinderen (6-11 jaar) De veiligheid en werkzaamheid van RELERT bij kinderen zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik van RELERT voor deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.
Naramig	Niet voor ouderen of kinderen jonger dan 18 jaar. Naramig is niet aanbevolen voor personen ouder dan 65 jaar noch voor kinderen jonger dan 18 jaar.
Maxalt	Gebruik bij kinderen Er zijn geen ervaringen over het gebruik van MAXALT bij kinderen jonger dan 18 jaar. Daarom mag MAXALT niet aan kinderen worden gegeven.
Imitrex	KINDEREN BENEDEN DE 18 JAAR De schadeloosheid en de werkzaamheid van Imitrex bij kinderen werden nog niet vastgesteld.
Sumatriptan EG	Het is niet aangewezen om Sumatriptan EG toe te dienen aan kinderen, adolescenten en patiënten ouder dan 65 jaar.
Sumatriptan Mylan	Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) Sumatriptan Mylan tabletten worden niet aanbevolen. Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) Sumatriptan Mylan tabletten mogen niet worden gegeven aan kinderen en adolescenten.
Sumatriptan Sandoz	Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar): De veiligheid en werkzaamheid van sumatriptan bij kinderen zijn nog niet bekend. Patiënten ouder dan 65 jaar: Er zijn nog niet voldoende klinische gegevens bekend om Sumatriptan Sandoz aan te bevelen voor personen ouder dan 65 jaar.
Sumatriptan Teva	Het gebruik van SUMATRIPTAN TEVA bij kinderen, adolescenten en patiënten boven de 65 jaar is niet aanbevolen

In het onderzoek van Linder (2008) bleek almotriptan werkzamer dan placebo voor wat betreft het aantal patiënten met minder pijn na twee uur (vork van 67-73 % variërend in functie van de dosis t.o.v. 55 % met placebo). Andere pertinente evaluatiecriteria werden niet gerapporteerd.

Evenzo bleek sumatriptan werkzamer dan placebo bij het verlichten van de migrainesymptomen, zowel wat betreft het aantal patiënten, dat pijnvrij is na twee uur (40 % t.o.v. 26 % met placebo) als het aantal patiënten met minder pijn na twee uur. Er werd niets gerapporteerd over het aantal patiënten dat nog pijnvrij is na 24 uur, het aantal dat noodmedicatie nam en de werkingsnelheid. (Silver 2008)

Volgens Rothner (2006) is zolmitriptan niet werkzamer dan placebo bij het verlichten van de migrainesymptomen, zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na twee uur als het aantal patiënten met minder pijn na twee uur. Er werd niets gerapporteerd over het aantal patiënten dat nog pijnvrij is na 24 uur, het aantal dat noodmedicatie nam en de werkingsnelheid.

Twee studies – Winner 2002 en Ahonen 2006 – vermelden tegenstrijdige gegevens. In het ene was rizatriptan werkzamer dan placebo wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na twee uur, het aantal patiënten met minder pijn na twee uur en het aantal dat noodmedicatie nam. In de andere studie werd er geen significant verschil vastgesteld voor deze evaluatiecriteria.

Ergotamine: Geen informatie beschikbaar voor kinderen.

5.7.2. Mening van de deskundige

De behandeling van migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten aanbevolen door de deskundige:

Tabel 18: Behandeling bij het kind en bij de adolescent

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

(Hämäläinen 1997, Lewis 2002)

Deze behandelingen zijn doeltreffend en hebben een goed veiligheidsprofiel (Hämäläinen 1997, Lewis 2002).

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

Bij de adolescent (> 12 jaar): in geval van een migraineaanval die niet reageert op ibuprofen of op paracetamol, beveelt de deskundige het gebruik van sumatriptan neusspray aan (10-20 mg) (Ahonen 2004).

5.8. Noodbehandeling van migraine bij het kind

Deskundige:

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

5.9. Preventieve basisbehandeling

5.9.1. Literatuuroverzicht

Het literatuuroverzicht richt zich uitsluitend op de basisbehandeling met medicatie.

Tabel 19: Basisbehandeling van migraine bij kinderen/adolescenten, volgens het literatuuroverzicht

Middel	Dosering	Duur	Bronnen	Niveau van bewijskracht
Flunarizine	5 mg	12 weken	Sorge 1988	Matig
Propranolol	80-120 mg	12 weken	Forsythe 1984	Zwak
Topiramaat	2-3 mg/kg/dag	20 weken	Winner 2005b	Hoog

Flunarizine

Volgens Sorge (1988) is flunarizine werkzaamere dan placebo, zowel wat betreft de vermindering van de frequentie als van de duur van de hoofdpijn.

De deskundigen benadrukken de werkzaamheid en de betere tolerantie bij kinderen dan bij volwassenen, maar er moet rekening worden gehouden met de waarschuwingen in de bijsluiter.

Gerapporteerde bijwerkingen: gewichtstoename, draaiduizeligheid en slaperigheid.

Propranolol

De werkzaamheid werd aangetoond op het verminderen van de duur van de hoofdpijnepisodes, maar er werd geen verschil vastgesteld wat betreft het aantal en de intensiteit van deze episodes.

Er bestaan slechts beperkte gegevens betreffende het optreden van ongewenste effecten (zonder statistische toetsing). Geen enkel ernstig ongewenst voorval werd vastgesteld, maar men moet rekening houden met het risico op hypotensie. Gecontra-indiceerd in geval van diabetes en astma.

Topiramaat

Volgens Winner (2005) heeft topiramaat slechts een beperkt effect (vermindering met minstens 75 % van het aantal migrainedagen per maand).

Wat betreft ongewenste effecten bestaan er slechts beperkte gegevens (zonder statistische toetsing). Geen enkel ernstig ongewenst voorval werd vastgesteld met uitzondering van gewichtsverlies dat samenhangt met het anorexigene effect.

5.9.2. Mening van de deskundige

Volgens de deskundige moet een preventieve basisbehandeling altijd worden overwogen in geval van te frequente en/of invaliderende aanvallen.

Het is dus belangrijk om de weerslag van de migraine op het functioneren van het kind zowel in het gezin als sociaal en op school goed in te schatten.

De frequentie die een preventieve behandeling wettigt, wordt gewoonlijk bepaald door het optreden van minstens een aanval per week. De "invaliderende" aard moet echter ook worden geëvalueerd. De levenskwaliteit van een kind kan ook zeer sterk worden verstoord door 2 ernstige refractaire aanvallen per maand. Achteruitgang van de schoolprestaties, of absenteïsme, zijn tekenen van een duidelijk invaliderende invloed.

Het doel is het aantal aanvallen aanzienlijk te verminderen, evenals hun duur en hun intensiteit.

De deskundige wijst erop dat deze basisbehandeling ook doeltreffend is bij migrainevormen zonder hoofdpijn.

Tabel 20: Basisbehandeling van migraine bij kinderen/adolescenten volgens de deskundige

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

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

De bijwerkingen gemeld door de deskundige zijn:

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

De deskundige vermeldt dat propranolol gecontra-indiceerd is bij diabetes of astma.

Opmerking van de jury

Op basis van een studie die niet kon worden opgenomen in het systematische literatuuroverzicht omwille van het te kleine aantal patiënten dat eraan deelnam, zou vitamine B2 (riboflavine 400 mg per dag) werkzaam kunnen zijn bij kinderen.

5.10. Aanbevelingen van de jury

- De anamnese is uitermate belangrijk: aanvangsdatum, frequentie, duur, tijdschema, intensiteit, begeleidend tekenen, persoonlijke en familiale antecedenten (erfelijkheid ++), inname van medicatie, traumata...
- Volledig klinisch en neurologisch onderzoek.
- Meting van de arteriële bloeddruk is belangrijk.
- Als de klinische diagnose wordt gesteld, uitleggen en geruststellen.
- Een optimale behandeling van de aanvallen beogen en het nut van een preventieve basisbehandeling bespreken.
- De dosering van de geneesmiddelen nauwkeurig aangeven.
- De hygiëne van het dagelijkse leven verbeteren: stress, slaap, dieet,...
- Een aanvalskalender opstellen waardoor een aangepaste opvolging mogelijk wordt.

Algemeen besluit

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografie

Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in the treatment of migraine attacks in children. *Neurology* 2004;62:883–887

Ahonen K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67:1135-40

Aromaa M, Sillanpää ML, Rautava P, Helenius H. Childhood headache at school entry. *Neurology* 1998;50:1729-1736

Ashcroft DM, Millson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:73-82.

Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 1994 Sep;44(9):1587-92

Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Diclofenaco intramuscular no tratamento agudo da migrânea: um estudo duplo cego placebo controlado. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:410-415.

Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488-91

Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004; 11: 475-477

Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *European Neurology*. 1999;42(3):173-179.

Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination vs aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994;14:156-161.

Boureau F, Kappos L, Schoenen J, Esperanca P, Ashford E. A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 2000;54:281-286.

Brandes JL, Kudrow D, Cady R, Tiseo PJ, Sun W, Sikes CR. Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalalgia*. 2005;25:735-42.

Cady R, Elkind A, Goldstein J, Keywood C. Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1465-72.

Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Efficacy of rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache* 2006;46:914-24.

Cady RK, Martin VT, Géraud G, Rodgers A, Zhang Y, Ho AP, Hustad CM, Ho TP, Connor KM, Ramsey KE. Rizatriptan 10-mg ODT for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. *Headache* 2009;49:687-96.

Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkilla M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs* 2003;17:653-67.

Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis of the efficacy and safety of zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2008;48:236-47.

Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003;49:20-29.

Chronicle EP, Mulleners WM. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003226. DOI: 10.1002/14651858.CD003226.pub2.

Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized controlled trial. *Headache* 2001;41:665-679.

Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:117-23.

Dahlöf C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:166-171.

Dahlöf C, Tfelt-Hansen P, Massiou H, Fazekas A, Almotriptan Study Group. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2001;57:1811-7.

Diamond S, Elkind A, Jackson RT, Ryan R, DeBussey S, Asgharnejad M. Multiple-attack efficacy and tolerability of sumatriptan nasal spray in the treatment of migraine. *Arch Fam Med* 1998;7:234-40.

The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999;19:232-40.

Diener HC for the ASASUMAMIG Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. *Cephalalgia* 1999;19:581-588.

Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004;24:947-954.

Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Göbel H, Haag G et al. Efficacy of 1000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004;52:50-56.

Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005;25:776-787.

Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention. *Cephalalgia* 2005; 25: 1031-1041

Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005;45:874-82.

Diener HC, Montagna P, Gács G, Lyczak P, Schumann G, Zöller B, Mulder LJMM, Siegel J, Edson K. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia*. 2006;26:537-47.

The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. Efficacy, safety and tolerability of dihydroergotamine nasal spray as monotherapy in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995;35:177-184.

Dowson A, Ball K, Haworth D. Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomized UK primary care study. *Curr Res Med Opin* 2000;16:190-197.

Dowson AJ, Massiou H, Láinez JM, Cabarrocas X. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2002;22:453-61.

Dowson AJ, Massiou H, Aurora K. Managing migraine headaches experienced by patients who self-report with menstrually related migraine: a prospective, placebo-controlled study with oral sumatriptan. *J Headache Pain* 2005;6:81-87.

EFNS: Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81.

Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann pharmacother*. 2008 ; 42(4) : 543-9

Evers S., Rahmann A., Kraemer C., et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006;67:497-499

Evers S. Treatment of migraine in adults. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. RIZIV, 26 november 2009; Brussel.

Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 1995;86:911-916.

Färkkilä M, Olesen J, Dahlöf C, Stovner LJ, ter Brugge JP, Rasmussen S, Muirhead N, Sikes C. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003;23:463-71.

Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol ("Inderal") in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:737-41.

Freitag F, Taylor FR, Hamid MA, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Elimination of migraine-associated nausea in patients treated with rizatriptan orally disintegrating tablet (ODT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008;48:368-77.

Freitag F, Diamond M, Diamond S, Janssen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008;48:921-930.

Gallagher RM for the Dihydroergotamine Working Group. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch Neurol* 1996;53:1285-1291.

Gallagher RM, Dennish G, Spierings EL, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000;40:119-28.

Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2003;23:869-76.

Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, et al. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia* 2000;20:30-38.

Geraud G, Compagnon A, Rossi A on behalf of the COZAM Study Group. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomized, three-attack study. *Eur Neurol* 2002;47:88-98.

Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: A double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000;54:156-163.

Goadsby PJ, Massiou H, Pascual J, Diener HC, Dahlöf CG, Mateos V, Dowson AJ, Raets I, Cunha L, Färkkilä M, Manzoni GC. Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 2007;115:34-40.

Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, Cunha L, Ivanoff N, Falgues M, Fortea J. Early vs. non-early intervention in acute migraine-'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008;28:383-91.

Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. *BMJ* 2008;336:1502-4

Göbel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T, Mihout B, Niewold J, Topping J. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. *Clin Ther* 2000;22:981-9.

Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache*. 1998;38:737-747.

Goldstein J, Silberstein S, Saper JR, Elkind AH, Smith TR. Acetaminophen, aspirin and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 2005;45:973-982.

Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Lipton RB. Acetaminophen aspirin and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006;46:444-453.

Gray RN, Goslin RE, McCrory DC et al. Drug treatments for the prevention of migraine headache. Technical review 2.3. February 1999. Prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290-94-2025. Available at: <http://www.ahrq.gov/CLINIC/tp/headachetp.htm> [cited june 06 2009]

Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Rosjo O, Millson DS. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 2001;8:237-45.

Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O, et al. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia* 1998; 18:455-62.

Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-7.

Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989;29:507-509.

Havanka H, Dahlöf C, Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, Hassani H. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. *Clin Ther* 2000;22:970-80.

Helfand M, Peterson K, Dana T. Drug Class Review on Beta Adrenergic Blockers. Oregon Evidence-based Practice Center. Final Report September 2007. Available at: <http://derp.ohsu.edu/about/finalproducts.cfm> [cited june 06 2009]

Henry P, Hiesse-Provost O, Dillenscheider A, Ganry H, Insuasty J. Efficacité et tolérance de l'association effervescente aspirine – métoclopramide dans le traitement de la crise de migraine sans aura. *Essai randomisé en double aveugle contre placebo*. *Presse Med* 1995;24:254-258.

Hoernecke R, Doenicke A. Behandlung des Migränanfalls: die Kombination Dihydroergotaminetartrat und Paracetamol im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und Placebo. *Med Klin* 1993;88:642-648.

Hunt S, Russell A, Smithson WH et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008;71(4):272-6

International Headache Society : Classificatie beschikbaar op het adres URL :
http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/02_teil1/01.03.01_migraine.html

Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ, Richardson MS, Ames M. Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physiandiagnosed as having sinus headache: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Clin Ther* 2007;29:99-109.

Jelinski SE, Becker WJ, Christie SN, Ahmad FE, Pryse-Philips W, Simpson SD. Pain free efficacy of sumatriptan in the early treatment of migraine. *Can J Neurol Sci* 2006;33:73-9.

Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetsos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992;32:98-100.

Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000;20:233-243.

Kolodny A, Polis A, Battisti WP, Johnson-Pratt L, Skobieranda F, Rizatriptan Protocol 052 Study Group. Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia* 2004;24:540-6.

Landy S, Savani N, Shackelford S, Loftus J, Jones M. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets administered during the mild-pain phase of menstrually associated migraine. *Int J Clin Pract* 2004;58:913-919.

Láinez MJA, Galván J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007;14:269-275.

Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000;20:663-667.

Lewis DW, Kellstein D, Burke B, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002;42:780-786.

Lewis D, Winner P, Saper J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects to 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009;123:924-39.

Limmroth V, May A, Diener HC. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999;41:88-93.

Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003225. DOI: 10.1002/14651858.CD003225.pub2.

Linder SL, Mathew NT, Cady RK et al. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2008;48:1326-36.

Lipton R, Stewart WE, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating migraine headache pain. Three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-217.

Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codisotti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based Study. *Arch Intern Med* 2000;160:3486-3492.

- Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine: The disability in strategies of care (DISC) study: a randomized trial. *JAMA* 2000 284: 2599-2605
- Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240-2244
- Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache* 2005;485:283-292.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-439.
- Loder E, Brandes JL, Silberstein S, et al. Preference comparison of rizatriptan ODT 10- mg and sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Headache* 2001;41:745-753.
- Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S, Mueller L, Smith T. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004;44:120-130.
- MacGregor EA, Dowson A, Davies PTG. Mouth-dispersable aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:249-255.
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J et al. *Neurology* 2006 Dec 26; 67 (12): 2159-63.
- MacGregor EA. Management of migraine during pregnancy. *Progress in Neurology and Psychiatry*, October 2009:21-4
- Mannix LK, Loder E, Nett R, Mueller L, Rodgers A et al. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine two prospective randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia* 2007;27:414-421.
- Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S et al. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2007;47:1037-1049.
- Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1991;11:59-63.
- Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C et al. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol* 2005;12:774-781.
- Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43:214-22.
- Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache* 2004;44:669-73.
- Mathew NT, Finlayson G, Smith TR, Cady RK, Adelman J, Mao L, Wright P, Greenberg SJ, AEGIS Investigator Study Group. Early intervention with almotriptan: results of the AEGIS trial (AXERT Early Migraine Intervention Study). *Headache* 2007;47:189-98.
- McDonagh M, Peterson K, Lee N, Thakurta S. Drug Class Review. Antiepileptic drugs for indications other than epilepsy. Final report update 2. October 2008. Available at: <http://derp.ohsu.edu/about/finalproducts.cfm> [cited june 06 2009]
- Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007;8:175-179.

Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:109-101.

The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31:314-322.

Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalgia* 1985;5:115-119.

Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol* 2003;102:835-842.

Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:248-256.

Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004;11:671-7.

The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-184.

Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, Ferrer P, Luria X, Segarra R, Zayas JM. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 2000;20:588-96.

Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. *Cephalgia* 2000;20:455-61.

Pascual J, Bussone G, Hernandez JF, Allen C, Vrijens F, Patel K; Rizatriptan-Sumatriptan Preference Study Group. Comparison of preference for rizatriptan 10-mg wafer versus sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Eur Neurol* 2001;45:275-83.

Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 2007;47:1152-68.

Peikert A, Becker WJ, Ashford EA, Dahlof C, Hassani H, Salonen RJ. Sumatriptan nasal spray: a dose-ranging study in the acute treatment of migraine. *Eur J Neurol* 1999;6:43-9.

Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M. Magnesium in the prophylaxis of migraine - a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 1996; 16: 257-263

Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalgia* 1996; 16: 257-26

Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of Life in Childhood Migraines: Clinical Impact and Comparison to Other Chronic Illnesses. *Pediatrics* 2003; Vol. 112 No. 1 July 2003, pp. e1-e5

Pradalier A, Rancurel G, Dordain G, Verdure L, Rascol A, Dry J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxen sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalgia* 1985;5:107-113.

Pradalier A, Guérard des Lauriers A, Scheck F, Peraudeau P, Lacoste JP, Cajfinger F. Association carbasalate calcique-métoclopramide versus di-hydroergotamine dans le traitement de la crise de migraine. *Path Biol* 1995;43:806-813.

- Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence based review. *Neurology* 2008;70:1555-1563.
- Rothner AD, Wasiewski W, Winner P et al. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache* 2006;46:101-9.
- Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology* 1997;49:1225-30.
- Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713-715)
- Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18:145-50 (Abstract only).
- Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2002;59:1210-7.
- Sargent JD, Baumel B, Peters K, Diamond S, Saper JR et al. Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. *Headache* 1988;28:263-266.
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis : a randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50: 466-470.
- Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, Herroelen L, Jacquy J et al. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalgia* 2008;28:1095-1105.
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Diagnosis and management of headache in adults. November 2008.
- Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD et al. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 1999 Mar;21(3):475-91.
- Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C and Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004;63:261-269.
- Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2008;44:3-9
- Smith TR et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache.* 2005;45:983-91.
- Sorge F, De Simone R, Marano E et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalgia* 1988;8:1-6
- Spierings ELH, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KJ. Oral almotriptan vs oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: A doubleblind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. *Archives of Neurology.* 2001;58(6):944-950.
- Stark S, Spierings EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000;40:513-20.
- Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalgia* 2003;23:942-52.

Stewart WF, et al. AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008 Nov;28(11):1170-8.

Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann pharmacother* 2007;41:1782-91.

Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and apsirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double blind study. *Cephalalgia* 1984;4:107-111.

Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-926.

Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998;18:532-8.

Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache* 1998;38:748-755.

Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, Diener HC, Ferrari MD, Goadsby PJ, Guidetti V, Jones B, Lipton RB, Massiou H, Meinert C, Sandrini G, Steiner T, Winter PB Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. [Cephalalgia](#). 2000;20(9):765-86.

Tokola RT, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984;4:253-263.

Touchon J, Bertin L, Pilgrim AJ, Ashford E, Bès A. A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1996;47:361-365.

Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992;32:280-282.

Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the treatment of menstrual migraine. *CNS Drugs* 2006;20:1019-1026.

Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine. A randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2008;22:877-886.

Vécsei L, Gallacchi G, Sági I, Semjén J, Tajti J, Szok D, Müller M, Vadass P, Kerékgyártó M. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. *Cephalalgia* 2007;27:29-34.

Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Archives of Neurology*. 1996;53:1132-1137.

Wendt J, Cady R, Singer R, Peters K, Webster C, Kori S, Byrd S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and tolerability of a 4-mg dose of subcutaneous sumatriptan for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Clin Ther* 2006;28:517-26.

Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J, Margul B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996;53:180-184.

Winner P. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55.

Winner P, Landy S, Richardson M, Ames M. Early intervention in migraine with sumatriptan tablets 50 mg versus 100 mg: a pooled analysis of data from six clinical trials. *Clin Ther* 2005;27:1785-94.

Winner P, Pearlman EM, Linder SL. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1304-12.

Winner P, Adelman J, Aurora S, Lener ME, Ames M. Efficacy and tolerability of sumatriptan injection for the treatment of morning migraine: two multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled studies in adults. *Clin Ther* 2006;28:1582-91.