Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de medicamenteuze aanpak van migraine, gevolgd door de Transparantiefiche van mei 2012.

Migraine

Zoekdatum tot 15 maart 2015

Behandeling van de acute migraineaanval

Drie *Cochrane reviews* evalueren sumatriptan comprimés[a], neusspray[b] en subcutane injectie[c] voor de behandeling van de acute migraine-aanval[1-4].

De number needed to treat (NNT) om pijnvrij te zijn na 2 uur bedraagt 6,1 met sumatriptan 50 mg compr., 4,7 met 100mg compr., 2,3 met 6mg s.c. injectie en 4,7 met 20mg neusspray in vergelijking met placebo.

Sumatriptan compr. werd vergeleken met verschillende andere geneesmiddelen. Er zijn weinig verschillen tussen sumatriptan en andere triptanen op gebied van werkzaamheid en frequentie van ongewenste effecten.

a) SUMATRIPTAN 50MG COMPR. VERSUS PLACEBO
In 19 studies met in totaal 8.102 patiënten bleek sumatriptan compr. 50 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij een matige tot ernstige migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (28% met sumatriptan 50mg versus 11% met placebo; NNT=6,1), als het aantal met pijnvermindering na 2 uur (57% vs. 32%, NNT=4,0), is sumatriptan werkzamer dan placebo. Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (17% vs. 7%; NNT=9,5 bij matige tot ernstige pijn en 28% vs. 10% bij milde pijn, NNT=5,5), en het aantal met 24 uur blijvende hoofdpijnvermindering (35% vs. 18%, NNT=6,0) bleek sumatriptan 50 mg compr. werkzamer dan placebo.
7 studies met in totaal 1.514 deelnemers met milde migraine-hoofdpijn toonden vergelijkbare resultaten: 46% was pijnvrij 2 uur na de inname van sumatriptan 50mg, in vergelijking met 23% met placebo (NNT=4,4). Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (28% vs. 10%, NNT=5,5) bleek sumatriptan 50 mg compr. werkzamer dan placebo.
Verlichting van hoofdpijn-geassocieerde symptomen, zoals nausea, fotofobie en fonofobie trad vaker op met sumatriptan 50 mg compr. dan met placebo.
Sumatriptan 50 mg compr. geven vaker ongewenste effecten dan placebo (32% met sumatriptan 50 mg compr. vs. 24% met placebo).[2]

SUMATRIPTAN 100MG COMPR. VERSUS PLACEBO
In 21 studies met in totaal 7.811 patiënten met matige tot ernstige migraine-pijn bleek sumatriptan compr. 100 mg werkzamer dan placebo op vlak van symptoomverlichting na 2 uur. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (32% versus 11%; NNT=4,7), als het aantal met pijnvermindering na 2 uur (61% vs. 32%; NNT=3,5), is sumatriptan 100 mg werkzamer dan placebo. Wat betreft het aantal

patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (24% vs. 8%, NNT=6,5) en het aantal met 24 uur blijvende hoofdpijnvermindering (36% vs. 17%; NNT=6,0) bleek sumatriptan 100 mg compr. werkzamer dan placebo.
5 studies met in totaal 1.240 deelnemers met milde migraine-pijn toonden vergelijkbare resultaten: 58% was pijnvrij 2 uur na de inname van sumatriptan 100 mg compr., in vergelijking met 24% met placebo (NNT=3,0). Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (33% vs. 10%, NNT=4,5) bleek sumatriptan 100 mg compr. werkzamer dan placebo.
Verlichting van hoofdpijn-geassocieerde symptomen, zoals nausea, fotofobie en fonofobie trad vaker op met sumatriptan 100 mg compr. dan met placebo

Sumatriptan 100 mg compr. geven vaker ongewenste effecten dan placebo (43% vs. 23%).[2]

In deze *Cochrane review* werd geen onderscheid gemaakt tussen dispergeerbare comprimés en gewone comprimés.

SUMATRIPTAN 50MG VERSUS 1.000 MG ACETYLSALICYLZUUR
Deze *Cochrane review* vindt geen nieuwe studies. De transparantiefiche is up to date.

SUMATRIPTAN 50/100 MG VERSUS PARACETAMOL + METOCLOPRAMIDE
Deze *Cochrane review* vindt geen nieuwe studies. De transparantiefiche is up to date.[2]

SUMATRIPTAN 100 MG VERSUS ACETYLSALICYLZUUR 900 MG + METOCLOPRAMIDE 10MG
Twee studies met 575 deelnemers met matige tot ernstige migraine-hoofdpijn vinden geen verschil tussen sumatriptan 100 mg compr en acetylsalicylzuur 900 mg + metoclopramide 10mg op vlak van pijnvrij zijn na 2 uur, of op vlak van pijnvermindering na 2 uur. Meer patiënten hebben ongewenste effecten met sumatriptan 100 mg in vergelijking met acetylsalicylzuur + metoclopramide.[2]

SUMATRIPTAN 100 MG COMPR. VERSUS ALMOTRIPTAN 12,5 MG
2 studies met in totaal 754 deelnemers met matige tot ernstige migraine-hoofdpijn vinden geen verschil tussen sumatriptan 100 mg compr. en almotriptan 12,5 mg op vlak van het aantal patiënten die pijnvrij zijn na 2 uur en na 24 uur. De *Cochrane review* rapporteert geen statistische toets voor de totale incidentie van ongewenste effecten.[2]

SUMATRIPTAN 50 MG COMPR. VERSUS ELETRIPTAN 40 MG
Eletriptan 40 mg blijkt in 2 studies met in totaal 721 patiënten werkzamer dan sumatriptan 50mg compr. in de symptoomverlichting bij een matige tot ernstige migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (24 % met eletriptan vs. 18 % met sumatriptan), als wat betreft hoofdpijnvermindering na 2 uur. De *Cochrane review* rapporteert geen statistische toets voor de totale incidentie van ongewenste effecten.[2]

SUMATRIPTAN 100 MG VERSUS ELETRIPTAN 40 MG
Eletriptan 40 mg blijkt in 3 studies met in totaal 2.263 patiënten werkzamer dan sumatriptan in de symptoomverlichting bij een matige tot ernstige migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (32 % met eletriptan vs. 24 % met sumatriptan), als hoofdpijnvermindering na 2 uur. Ook op vlak van

hoofdpijnvermindering gedurende 24 uur bleek eletriptan werkzamer (43% versus 34% met sumatriptan). De Cochrane review rapporteert geen statistische toets voor de totale incidentie van ongewenste effecten.[2]

SUMATRIPTAN 50MG COMPR. VERSUS RIZATRIPTAN 10MG
Twee studies met in totaal 2.230 deelnemers met matige tot ernstige migraine-hoofdpijn vinden geen verschil tussen sumatriptan 50 mg compr. en rizatriptan 10 mg in de proportie patiënten die na 2 uur pijnvrij zijn (randsignificante resultaten). Rizatriptan 10 mg blijkt werkzamer op vlak van hoofdpijnvermindering na 2 uur (70% vs. 64% met sumatriptan 50mg compr.). Men vindt geen verschil in ongewenste effecten.[2]

SUMATRIPTAN 100MG COMPR. VERSUS RIZATRIPTAN 10MG
In twee studies met in totaal 936 deelnemers met matige tot ernstige migraine-hoofdpijn blijkt rizatriptan 10 mg werkzamer dan sumatriptan 100mg in de proportie patiënten die na 2 uur pijnvrij zijn (37% vs. 31%). Men vindt geen verschil in ongewenste effecten.[2]

SUMATRIPTAN 50 MG COMPR. VERSUS ZOLMITRIPTAN 2,5 MG COMPR.
Zolmitriptan 2,5mg en sumatriptan 50 mg blijken even werkzaam in hoofdpijnvermindering na 2 uur bij migraine (twee studies met in totaal 1.609 patiënten). Er is ook geen verschil op vlak van ongewenste effecten.[2]

SUMATRIPTAN 50 MG COMPR. VERSUS ZOLMITRIPTAN 5 MG COMPR.
Zolmitriptan 5mg en sumatriptan 50 mg blijken even werkzaam in hoofdpijnvermindering na 2 uur bij migraine (2 studies, 1.633 patiënten). Er is ook geen verschil op vlak van ongewenste effecten.[2]

b) SUMATRIPTAN 10/20MG NEUSSPRAY VERSUS PLACEBO
In 6 studies met in totaal 1.755 patiënten bleek sumatriptan 10 mg neusspray werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (21-54% met sumatriptan vs. 4-25% met placebo; NNT=7,3), het aantal met minder pijn na 2 uur (NNT=5,5), als het aantal dat rescue-medicatie nam, bleek sumatriptan 10mg neusspray werkzamer dan placebo.
In 7 studies met in totaal 2.020 patiënten bleek sumatriptan 20 mg neusspray werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (25-57% met sumatriptan vs. 4-25% met placebo; NNT=4,7), het aantal met minder pijn na 2 uur (NNT=3,5), als het aantal dat rescue-medicatie nam, bleek sumatriptan 20mg neusspray werkzamer dan placebo. In 1 studie met 104 patiënten was de proportie patiënten die 48 uur blijvend pijnvrij was na sumatriptan 10mg of 20mg respectievelijk 47% en 49% in vergelijking met 22% met placebo. In 1 studie met 763 deelnemers was de proportie van patiënten die gedurende 24 uur pijnvermindering ervaarden 19% met 10 mg sumatriptan en 27% met 20 mg sumatriptan, in vergelijking met 10% met placebo. De totale incidentie van ongewenste effecten was significant hoger met sumatriptan neusspray dan met placebo.[3]

c) SUMATRIPTAN 6 MG SUBCUTAAN VERSUS PLACEBO
In 12 studies met in totaal 2.738 patiënten bleek subcutane toediening van sumatriptan 6 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij

migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij was (NNT= 2,9), het aantal met minder pijn na 2 uur (NNT= 2,1), het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij was (NNT=6,1), als het aantal dat rescue-medicatie nam, was sumatriptan 6mg s.c. werkzamer dan placebo.
Er was geen bewijs van betere hoofdpijnverlichting wanneer een tweede dosis van 6 mg werd toegediend na een onvoldoende respons op een eerste dosis.
Verlichting van hoofdpijn-geassocieerde symptomen, zoals nausea, fotofobie en fonofobie trad vaker op met sumatriptan dan met placebo.
Subcutane toediening van sumatriptan ging gepaard met een hogere totale incidentie van ongewenste effecten, vergeleken met placebo.[4]

Een nieuwe *Cochrane review* is gewijd aan Zolmitriptan voor de acute migraineaanval bij volwassenen[a, 5].

In vergelijking met placebo moeten 5 patiënten behandeld worden met zolmitriptan 2,5 mg tabletten om 1 extra patiënt pijnvrij te maken na 2 uur. Om hoofdpijnvermindering te bekomen na 2 uur met zolmitriptan 2,5 mg tabletten is de NNT 3,2 en om pijnvrij te blijven of pijnvermindering te ervaren gedurende 24 uur is de NNT respectievelijk 7,7 en 4. Voor zolmitriptan 5mg oraal bedraagt de NNT 4,8 om pijnvrij te zijn na 2 uur, 3,5 om pijnvermindering te ervaren na 2 uur en 4,6 om pijnvermindering te ervaren gedurende 24 uur.

De nasale toedieningsvorm werd enkel onrechtstreeks vergeleken met de orale vorm.

Er is geen statistisch significant verschil tussen zolmitriptan 2,5/5mg en sumatriptan 50 mg op vlak van hoofdpijnvermindering na 2 uur of op vlak van ongewenste effecten.

a) ZOLMITRIPTAN 2,5 MG ORAAL VERSUS PLACEBO
In 11 studies (5.223 aanvallen) bleken zolmitriptan 2,5 mg tabletten werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij een migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (30% met zolmitriptan 2,5mg versus 10% met placebo; NNT=5,0), als het aantal met pijnvermindering na 2 uur (60% versus 29 %; NNT = 3,2).
Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (19% versus 6%; NNT= 7,7) en het aantal patiënten met blijvende hoofdpijnvermindering gedurende 24 uur (39% versus 14%; NNT = 4) bleek zolmitriptan 2,5mg werkzamer dan placebo).
Zolmitriptan 2,5 mg compr. geven vaker ongewenste effecten dan placebo (RR=1,7).

ZOLMITRIPTAN 5 MG ORAAL VERSUS PLACEBO
In 8 studies (4.277 aanvallen) bleken zolmitriptan 5 mg tabletten werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij een migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (31% versus 10%; NNT=4,8) als op vlak van hoofdpijnvermindering na 2 uur (59% versus 30%; NNT=3,5).
Wat betreft het aantal patiënten met blijvende hoofdpijnvermindering gedurende 24 uur, bleken zolmitriptan 5 mg tabletten werkzamer dan placebo (37% versus 12%; NNT= 4,6).

Zolmitriptan 5 mg compr. geven vaker ongewenste effecten dan placebo (RR=2,0).

ZOLMITRIPTAN 5 MG NASAAL VERSUS PLACEBO
Op basis van 3 studies (5.144 aanvallen), bedraagt de NNT met 5 mg neusspray in vergelijking met placebo 4,3 om pijnvrij te zijn na 2u, 2,9 om pijnvermindering te bekomen na 2u, 9,6 om pijnvrij te blijven gedurende 24 uur en 3,6 om pijnvermindering te ervaren gedurende 24 uur. Meer patiënten ervaren ongewenste effecten met zolmitriptan 5 mg neusspray in vergelijking met placebo (RR=2,4).

ZOLMITRIPTAN 5 MG ORAAL VERSUS NASAAL
Zolmitriptan 5 mg oraal werd vergeleken met de nasale toedieningsvorm door onrechtstreekse vergelijking van placebogecontroleerde studies van beide toedieningswijzen (z-toets). Neusspray bleek werkzamer dan tabletten om de hoofdpijn na te verminderen na 1 uur (p=0.001), na 2 uur (p=0.006) en na 24 uur (p=0.038), maar er was geen verschil om pijnvrij te zijn na 2 uur.

ZOLMITRITPAN VERSUS SUMATRIPTAN
Deze cijfers werden reeds gerapporteerd in de *Cochrane review* over sumatriptan (orale toediening).
Zolmitriptan 2,5mg en sumatriptan 50 mg blijken even werkzaam in hoofdpijnvermindering na 2 uur bij migraine (twee studies met in totaal 1.609 patiënten). Er is ook geen verschil op vlak van ongewenste effecten.[2]
Zolmitriptan 5mg en sumatriptan 50 mg blijken even werkzaam in hoofdpijnvermindering na 2 uur bij migraine (2 studies, 1.633 patiënten). Er is ook geen verschil op vlak van ongewenste effecten.[2]

Medicamenteuze profylaxe

Op basis van gegevens uit een RCT heeft de Amerikaanse *Food and Drug Agency* de registratie van topiramaat goedgekeurd voor de preventie van migraine bij adolescenten van 12 tot 17 jaar[6]. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie bij een 100-tal adolescenten verminderde de migrainefrequentie met 72% bij gebruik van topiramaat 100 mg in vergelijking met slechts 44% bij gebruik van placebo.

Ongewenste effecten

La Revue Prescrire waarschuwt nogmaals voor de gekende vasoconstrictieve effecten van **triptanen**[7]. Een *case control* studie die werd uitgevoerd op de Amerikaanse famacovigilantiegegevens van 2004 tot 2010, onderzocht het gebruik van triptanen bij patiënten met cardiovasculaire ongewenste effecten versus patiënten met andere ongewenste effecten. Er werd een statistisch significante associatie vastgesteld tussen ischemische aandoeningen en het gebruik van een triptaan (*Odds ratio*= 2,1).

Dit was ook het geval voor cerebrospinale vasculaire aandoeningen (OR=3,6), necroses en vasculaire aandoeningen van het spijsverteringsstelsel (OR=2,8),

aneurysma's en dissecties (OR=3,5) en oculaire bloedingen (OR=2,5). Het betrof voornamelijk meldingen met sumatriptan.

Bij zwangere vrouwen die triptanen gebruikten, zag men ook frequenter zwangerschapshypertensie en hypertensie bij het kind, vasculaire malformaties en verworven afwijkingen (OR=2,4). De associatie tussen triptaangebruik en zwangerschapshypertensie dient met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, gezien hypertensie hoofdpijn kan veroorzaken.

In de praktijk is het dus belangrijk de patiënten te informeren over symptomen die kunnen wijzen op vaatstoornissen bij het gebruik van triptanen. Het lijkt ook verstandig triptanen niet te gebruiken wanneer het risico op cardiovasculaire aandoeningen verhoogd is, zoals bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische aandoeningen.

In de Transparantiefiche wordt acuut glaucoom vermeld als ernstig oogheelkundig ongewenst effect van **topiramaat**. Het Geneesmiddelenbulletin vestigt de aandacht op andere oogaandoeningen die kunnen optreden met het gebruik van topiramaat. Gezichtsveldstoornissen (scotomen), verminderde gezichtsscherpte, myopie, afwijkend gevoel in het oog, droog oog, fotofobie, blefarospasme, fotopsie (perceptie van lichtflitsen), mydriasis en presbyopie (ouderdomsverziendheid) zouden voorkomen bij tussen de 1/100 en 1/1000 patiënten[8].

Patiënten die topiramaat nemen dienen verwittigd te worden om onmiddellijk contact op te nemen met een arts bij visusstoornissen of periorbitale pijn.

Op basis van postmarketingonderzoek en gerandomiseerde studies heeft de Nieuw-Zeelandse registratieautoriteit de informatie over gezichtsveldafwijkingen toegevoegd aan de rubriek "Waarschuwingen en voorzorgen".

In gerandomiseerd onderzoek bleken de meeste ongewenste effecten van topiramaat reversibel te zijn, onafhankelijk van een verhoogde intra-oculaire druk.

Het Britse agentschap voor de regulatie van geneesmiddelen en gezondheidsproducten geeft een waarschuwing over het gekende risico van (retroperitoneale) fibrose bij gebruik van **methysergide**[9]. Ze adviseren methysergide enkel te gebruiken in geval van ernstige hardnekkige migraine (met of zonder aura) die niet reageert op standaardbehandeling. Starten en opvolgen van de behandeling dient te gebeuren door gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van migraine. Patiënten dienen gescreend te worden op fibrose bij de aanvang van de behandeling en dan om de 6 maanden. De noodzaak van het verder zetten van de behandeling met methysergide dient eveneens om de 6 maanden geëvalueerd te worden.

Referenties

1. Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. BMJ editorials 2014.

2. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD008615. DOI: 10.1002/14651858.CD008615.pub2.

3. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD009663. DOI: 10.1002/14651858.CD009663.

4. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD009665. DOI: 10.1002/14651858.CD009665.

5. Bird S, Moore RA, Derry S. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. The Cochrane Collaboration 2014.

6. Orciari Herman A. Topiramate Approved for Migraine Prevention in Adolescents Jwatch 2014.

7. Prescire R. Triptans: gare aux effets vasoconstricteurs. Prescrire 2014.

8. Bijl D. Topiramaat en gezichtsveldstoornissen. Geneesmiddelenbulletin 2014;48.

9. Methysergide : serious fibrotic reactions - restricted use and new monitoring requirements. MHRA 2014.

Aanpak van migraine

Zoekdatum tot 1 maart 2014

Behandeling van de acute migraineaanval

In de Transparantiefiche is diclofenac één van de NSAID's waarvan de werkzaamheid het best onderbouwd is (samen met ibuprofen) en één van de twee NSAID's die in België geregistreerd zijn voor de aanpak van migraine (samen met naproxen). In een *Cochrane Review* werden de werkzaamheid en veiligheid van oraal diclofenac in een dosis van 50 mg, alleen of in associatie met een anti-emeticum, onderzocht bij de migraineaanval bij volwassenen[1, a]. De resultaten tonen dat diclofenac doeltreffender is dan placebo voor het verlichten van de migraineaanval. Twee uur na inname van het geneesmiddel is bij één patiënt op vijf de pijn volledig verdwenen, en bij iets meer dan de helft van de patiënten is er een vermindering van de pijnintensiteit (22% en 55% ; met placebo respectievelijk 11 % en 39 %). In de geïncludeerde studies waren de ongewenste effecten in de meeste gevallen licht en voorbijgaand, en traden ze even frequent op als met placebo.

a. Systematische review met meta-analyse van RCT's. Vijf studies werden geïncludeerd (1.356 deelnemers). Er waren geen studies over de associatie diclofenac + anti-emeticum. Primaire eindpunten waren « pijnvrij 2 uur na inname » en « pijnverlichting 2 uur na inname ». Slechts voor 2 studies konden gegevens voor deze criteria gepoold worden. Twee uur na inname van het geneesmiddel was bij 22 % van de patiënten (versus 11 % met placebo) de pijn volledig verdwenen (NNT = 8,9 ; 95 %-BI 6,7 tot 13) en bij 55 % van de patiënten (versus 39 % met placebo) was er een verminderde pijnintensiteit (NNT= 6,2 ; 95 %-BI 4,7 tot 9,1). De secundaire eindpunten waren «aanhoudend pijnvrij gedurende 24 uur », « aangehouden pijnverlichting gedurende 24 uur » en « ongewenste effecten ». Na 24 uur was met diclofenac 19 % van de patiënten aanhoudend pijnvrij versus 0,8 % met placebo (3 studies, NNT= 9,5 ; 95 %-BI 7,2 tot 14). Het risico om minstens één ongewenst effect te vertonen was niet verschillend tussen de twee groepen (RR= 1,1 (95%-BI 0,86 tot 1,6)) en er traden geen ernstige ongewenste effecten op.

In de Transparantiefiche zijn er weinig gegevens over de werkzaamheid van naproxen. In een *Cochrane Review* werd de werkzaamheid van oraal naproxen in een dosis van 500 mg of 825 mg, alleen of in associatie met een anti-emeticum, onderzocht bij de migraineaanval bij volwassenen[2, a]. Twee uur na de behandeling was bij 17 % van de patiënten de pijn volledig verdwenen, en bij 45 % van de patiënten was er een vermindering van de pijnintensiteit (met placebo 8 % resp. 29 %). De ongewenste effecten traden iets frequenter op met naproxen dan met placebo.

a. Systematische review met meta-analyse van 4 RCT's (2.149 deelnemers). De associatie naproxen + anti-emeticum werd niet onderzocht. De primaire eindpunten waren « pijnvrij » en « pijnverlichting » 2 uur na inname. Bij 17 % van de patiënten (versus 8 % met placebo) was de pijn volledig verdwenen (NNT = 11 ; 95 %-BI 8,7 tot 17) en bij 45 % van de patiënten (versus 29 % met placebo) was er een vermindering van de pijnintensiteit twee uur na inname van het geneesmiddel (NNT = 6,0 ; 95 %-BI 4,8 tot 7,9). De secundaire eindpunten waren « aanhoudend pijnvrij gedurende 24 uur »,

« aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur » en « ongewenste effecten ». Na 24 uur was er met naproxen bij 12 % van de patiënten (versus 7 % met placebo) een aanhoudend pijnvrij effect (NNT = 19 ; 95 %-BI 13 tot 34) en bij 30 % van de patiënten (versus 18 % met placebo) was er een aanhoudend effect van pijnverlichting (NNT = 8,3 ; 95 %-BI 6,4 tot 12). Het risico om minstens één ongewenst effect te vertonen, was hoger met naproxen (15 % versus 12 % met placebo) ; NNH= 28 ; 95 %-BI 15 tot 130). Er waren onvoldoende gegevens om de ernstige ongewenste effecten te onderzoeken.

De associaties van een NSAID met een anti-emeticum of met andere behandelingen werden niet specifiek onderzocht, hoewel men een synergisch en/of additief effect zou kunnen verwachten, zoals aangetoond werd met anti-emetica voor acetylsalicylzuur[3]. Een *Cochrane Review* onderzocht de associatie van sumatriptan met naproxen ten opzichte van placebo of van monotherapie met één van beide middelen bij de behandeling van een migraineaanval[4, a]. De associatie was statistisch significant beter dan placebo en dan elke behandeling afzonderlijk, hoewel er geen belangrijke meerwaarde was van de associatie ten opzichte van sumatriptan alleen. Een grotere verlichting van de symptomen werd gerapporteerd wanneer de geneesmiddelen snel na het begin van de migraineaanval toegediend werden. De ongewenste effecten waren minder frequent met naproxen en placebo dan met sumatriptan en de associatie.

a. Systematische review met meta-analyse van RCT's. Twaalf studies werden geïncludeerd (3.663 deelnemers kregen combinatietherapie, 3.682 kregen placebo, 964 kregen sumatriptan alleen en 982 kregen naproxen alleen). De primaire eindpunten waren « pijnvrij » en « pijnverlichting » 2 uur na inname. Vergeleken met placebo was met de associatie de pijn volledig verdwenen bij 28 % van de patiënten die bij de aanvang een matige tot ernstige aanval hadden doorgemaakt (4 studies, NNT= 4,9 ; 95 %-BI 4,3 tot 5,7) en bij 50 % van de patiënten die bij de aanvang een lichte aanval hadden doorgemaakt (8 studies, NNT= 3,1 ; 95 %-BI 2,9 tot 3,5). Voor placebo bedroegen deze criteria respectievelijk 7,7 % en 18 %. Twee uur na inname van de associatie was er een vermindering van de pijnintensiteit bij 58 % van de patiënten versus bij 27 % met placebo (4 studies, NNT= 3,2 ; 95 %-BI 2,9 tot 3,6). Met sumatriptan alleen was bij 23 % van de patiënten de pijn volledig verdwenen versus bij 32 % van de patiënten die de associatie kregen (3 studies, NNT= 10 ; 95 %-BI 7,4 tot 18, matige tot ernstige pijn bij de aanvang). Met naproxen alleen was bij 16 % van de patiënten de pijn volledig verdwenen versus bij 32 % van de patiënten die de associatie kregen (3 studies, NNT= 6,1 ; 95 %-BI 5,0 tot 7,9, matige tot ernstige pijn bij de aanvang). Ongewenste effecten maakten deel uit van de secundaire eindpunten. Vergeleken met placebo was het risico dat minstens één ongewenst effect optrad hoger met de associatie (RR= 2,0 ; 95 %-BI 1,6 tot 2,4 ; NNH= 9,7 ; 95 %-BI 7,7 tot 13, voor pijn die bij de aanvang matig tot ernstig was). Vergeleken met naproxen alleen, was het risico van ongewenste effecten ook hoger met de associatie (RR= 1,8 ; 95 %-BI 1,5 tot 2,1 ; NNH= 8,9 ; 95 %-BI 6,8 tot 13). Vergeleken met sumatriptan was het risico van ongewenste effecten daarentegen niet verschillend van dat met de associatie (RR= 1,0 ; 95 %-BI 0,9-1,2).

In de Transparantiefiche vormt paracetamol, samen met acetylsalicylzuur, de eerste stap in de aanpak van een migraineaanval. Een update van de *Cochrane Review* over paracetamol bij de behandeling van een migraineaanval vond slechts één bijkomende studie en wijzigt de vroegere conclusies niet[5]. Paracetamol in een dosis van 1 gram is werkzamer dan placebo bij de behandeling van een migraineaanval. Op basis van indirecte vergelijkingen stellen de auteurs dat paracetamol iets minder doeltreffend

is dan sommige NSAID's en acetylsalicylzuur. Gezien paracetamol goed verdragen wordt, kan dit geneesmiddel toch nuttig zijn bij de behandeling van een migraineaanval wanneer NSAID's of acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden.

Een update van de *Cochrane Review* over de werkzaamheid van ibuprofen bij de behandeling van een migraineaanval werd gepubliceerd[6]. Er werden geen nieuwe studies geïncludeerd. De conclusies zijn ongewijzigd : ibuprofen is werkzaam bij de behandeling van een migraineaanval en geeft bij meer dan de helft van de patiënten symptoomverlichting twee uur na de aanval, maar de pijn is slechts bij een minderheid volledig verdwenen (20% met 200mg en 27% met 400mg).

Een update van de *Cochrane Review* over de werkzaamheid van acetylsalicylzuur in een dosis van 1.000 mg bij de migraineaanval werd gepubliceerd[7]. Er werden geen nieuwe studies geïncludeerd. De conclusie is ongewijzigd : acetylsalicylzuur in een dosis van 1.000mg is werkzaam bij de behandeling van een migraineaanval.

Op 28 juni 2013 heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) nieuwe beperkingen gepubliceerd bij het gebruik van geneesmiddelen die ergotderivaten bevatten[8]. Ze vermelden een verhoogd risico van fibrose en ergotisme bij gebruik van deze derivaten. Ze raden aan om deze moleculen niet meer te gebruiken voor de preventie van een migraineaanval omwille van een ongunstige risico-batenverhouding in deze indicatie.

Drie specialiteiten op basis van dihydroergotamine werden uit de markt genomen in de loop van het jaar 2013[9,10]. De eerste twee specialiteiten zijn orale vormen (Dihydergot® en Dystonal®) en de 3de specialiteit is een inspuitbare vorm (Dihydergot® ampullen i.m. – s.c.). Enkel dihydro-ergotamine nasaal blijft op de Belgische markt beschikbaar (Diergo®). Het is ook de enige specialiteit die onderzocht werd in klinische studies bij de behandeling van een migraineaanval met een iets beter effect dan placebo maar ook meer ongewenste effecten. Er blijft nog één specialiteit op basis van ergotamine beschikbaar, maar in vaste associatie met coffeïne (Cafergot®).

Niet-medicamenteuze profylaxe

De werkzaamheid van supraorbitale transcutane neurostimulatie bij de preventie van migraine werd onderzocht in een kleine gecontroleerde en gerandomiseerde klinische studie in 5 Belgische hoofdpijnklinieken[11,a]. Er was geen significant verschil tussen de groep behandeld met echte stimulatie ten opzichte van de groep behandeld met placebo stimulatie wat betreft het eerste primaire eindpunt (verschil in het gemiddeld aantal dagen met migraine). Voor het tweede primaire eindpunt (aantal responders) was er wel een significant verschil in het voordeel van de echte stimulatie. De methodologische beperkingen van deze studie laten geen definitieve conclusie toe.

a. Dubbelblinde RCT bij 67 patiënten gerekruteerd uit 5 Belgische hoofdpijnklinieken. Een kritische analyse van deze studie verscheen in Minerva[12]. De primaire eindpunten waren enerzijds het verschil in gemiddeld aantal dagen met migraine en anderzijds het aantal responders (meer dan 50 % reductie van de aanvalsfrequentie tussen de aanvang en het einde van de studie (3 maanden)). Er

was geen significant verschil tussen de groep behandeld met echte stimulatie (ES) en de groep behandeld met placebo stimulatie (VS) wat betreft het eerste primaire eindpunt (verschil van 1,74 dagen voor het gemiddeld aantal dagen met migraine (p=0,054) tussen de twee groepen). Voor het tweede primaire eindpunt was er wel een significant verschil in het voordeel van echte stimulatie (aantal responders : 38,2 % in de ES-groep en 12,1 % in de VS-groep, p=0,023)[11].

Medicamenteuze profylaxe

In de Transparantiefiche is topiramaat, naast de β-blokkers, één van de andere beschikbare opties in de preventie van een migraineaanval. Een *Cochrane Review* onderzocht de werkzaamheid van topiramaat bij de preventie van een migraineaanval bij volwassenen[13, a]. Topiramaat, in een dosis van 100 mg/dag, vermindert de frequentie van migraineaanvallen maar lijkt niet doeltreffender dan andere behandelingen ter preventie van migraine (amitriptyline, flunarizine, propranolol). De dosis van 200 mg lijkt niet doeltreffender en verhoogt het risico van ongewenste effecten. In twee studies (120 deelnemers) lijkt topiramaat een statistisch significante maar geringe meerwaarde te hebben ten opzichte van valproïnezuur (migraineprofylaxe wordt niet vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van valproïnezuur in België). De ongewenste effecten zijn over het algemeen mild en goedaardig. Paresthesieën zijn de meest frequente ongewenste effecten.

a. Systematische review van 17 RCT's met meta-analyse. De eindpunten waren « aanvalsfrequentie van migraine », « aantal responders » (> 50 % reductie van de aanvalsfrequentie), « levenskwaliteit » en « ongewenste effecten ». Ten opzichte van placebo waren er met topiramaat gemiddeld 1,2 aanvallen minder per 28 dagen (gewogen gemiddeld verschil : -1,2 ; 95 %-BI -1,59 tot -0,80, analyse van 9 RCT's met 1.737 patiënten). Met topiramaat waren er tweemaal meer responders dan met placebo (RR = 2,02 ; 95 %-BI 1,57 tot 2,60 ; NNT = 4 ; 95 %-BI 3 tot 6, analyse van 9 RCT's met 1.190 patiënten). De analyse voor de verschillende doses afzonderlijk (50, 100 en 200 mg) toonde dat er enkel met de doses van 100 en 200 mg een statistisch significante vermindering was van de aanvalsfrequentie, met een vergelijkbaar gewogen gemiddeld verschil (-1,15 met 95%-BI -1,58 tot 0,71 voor de dosis van 100 mg (6 studies, 1.620 patiënten) en -0,94 ; 95 %-BI -1,53 tot -0,36 voor de dosis van 200 mg (5 studies, 804 patiënten)). Volgens een meta-analyse van 3 direct vergelijkende studies was er geen verschil in werkzaamheid tussen de doses van 100 en 200 mg. Er was ook geen verschil in het aantal responders met amitriptyline (OR= 0,68 ; 95 %-BI 0,44 tot 1,05, 1 studie, 330 patiënten), flunarizine (OR= 0,83 ; 95 %-BI 0,34 tot 2,03, 1 studie, 83 patiënten), propranolol (OR= -1,32 ; 95 %-BI 0,82 tot 2,13, 2 studies, 342 patiënten), relaxatie (OR = 0,88 ; 95 %-BI 0,27 tot 2,81, 1 studie, 61 patiënten). Er was een gering voordeel van topiramaat ten opzichte van valproaat voor de aanvalsfrequentie (gemiddeld verschil -0,90 ; 95 %-BI 1,58 tot -0,22; 2 studies, 120 patiënten) en een beter effect van relaxatie ten opzichte van topiramaat op de levenskwaliteit met betrekking tot migraine (gemiddeld verschil -1,50 ; 95 %-BI -2,45 tot 0,55). Ongewenste effecten werden in minstens 3 studies gerapporteerd en waren eerder licht en goedaardig (anorexie, vermoeidheid, geheugenstoornissen, nausea, paresthesieën, smaakstoornissen en gewichtsverlies). Ten opzichte van placebo traden alle ongewenste effecten frequenter op met de dosis van 100 mg (behalve nausea) met NNH's tussen 3 (paresthesieën) en 25 (vermoeidheid en geheugenstoornissen). Met de dosis van 200 mg waren de risicoverschillen nog groter : NNH's tussen 2 (paresthesieën) en 17 (nausea).

Een *Cochrane Review* onderzocht de werkzaamheid van gabapentine en de prodrug gabapentine enacarbil ten opzichte van placebo bij de preventie van een migraineaanval bij volwassenen[14, a]. Deze anti-epileptica lijken niet werkzamer dan placebo, en hun ongewenste effecten zijn frequent (vooral vertigo en slaperigheid). Migraineprofylaxis wordt niet vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van gabapentine in België.

a. Systematische review van zes RCT's (vijf met pregabaline en één met de prodrug gabapentine enacarbil), met meta-analyse. De eindpunten waren « aanvalsfrequentie », « aantal responders » (> 50 % reductie van de aanvalsfrequentie), « levenskwaliteit » en « ongewenste effecten ». Er was geen significant effect op de reductie van de aanvalsfrequentie met gabapentine (4 studies, 351 patiënten, 900-1.800 mg/d). Voor het criterium « aantal responders » toont de gecombineerde analyse van twee studies geen significant effect van gabapentine (235 patiënten, 1.800 tot 2.400 mg/d). De studie (523 patiënten) waarbij de prodrug gabapentine enacarbil vergeleken werd met de getitreerde dosis tussen 1.200 en 3.000 mg, toonde evenmin een verschil ten opzichte van placebo wat betreft het aantal responders. Er was meer slaperigheid (risicoverschil van 0,11 ; 95 %-BI 0,03 tot 0,18 ; analyse bij 293 patiënten) en vertigo (risicoverschil van 0,15 ; 95 %-BI 0,08 tot 0,22 ; analyse bij 382 patiënten) met gabapentine ten opzichte van placebo.

De FDA publiceerde een bericht over de veiligheid van natriumvalproaat en zijn derivaten (valproïnezuur en natrium divalproex)[15]. Natriumvalproaat en zijn derivaten worden gecontra-indiceerd voor de migraineprofylaxe bij de zwangere vrouw. Een recente studie toonde een IQ-vermindering bij kinderen waarvan de moeder deze geneesmiddelen innam tijdens de zwangerschap, in vergelijking met kinderen waarvan de moeder andere anti-epileptica innam (*NEAD Study*). Valproaat voor migraine bij zwangere vrouwen verandert naar categorie « X » (de risico-batenverhouding bij de zwangere vrouw is duidelijk ongunstig).

Profylactische behandeling bij kinderen en de adolescenten

In een studie was de combinatie van amitriptyline en cognitieve gedragstherapie doeltreffender dan de combinatie van amitriptyline en gewone educatiesessies over migraine : het aantal dagen met hoofdpijn was significant verminderd[a, 16] .

a. 135 jongeren tussen 10 en 17 jaar werden in deze studie geïncludeerd. Na 20 weken was in de groep die cognitieve gedragstherapie kreeg, het aantal dagen met hoofdpijn verminderd met 11,5 dagen, en in de groep die migraine-educatie kreeg met 6,8 dagen. Het verschil van 4,7 dagen is significant (95%-BI 1,7 tot 7,7 ;p=0,002) [16].

Referenties :

1. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD008783. DOI: 10.1002/14651858.CD008783.pub3.
2. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009455. DOI: 10.1002/14651858.CD009455.pub2.
3. Chessman AW. ACP Journal Club. Review: Approved and some off-label preventive drugs reduce migraine frequency in episodic migraine. Ann Intern Med 2013;159:Jc11. DOI: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-02011.
4. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD008541. DOI: 10.1002/14651858.CD008541.pub2.
5. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD008040. DOI: 10.1002/14651858.CD008040.pub3.
6. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD008039. DOI: 10.1002/14651858.CD008039.pub3.
7. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub3.
8. EMA. New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. European Medicines Agency 2013, June 28.
9. BCFI. Recente informatie december 2013: ceftarolinefosamil, decitabine, lixisenatide, dihydroergotamine oraal, ketoconazol oraal, ritodrine oraal. Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:5-6.
10. BCFI. Recente informatie april 2013. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:43.
11. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. Neurology 2013;80:697-704, Feb 19. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182825055.
12. Henrard G. Perifere neurostimulatie voor de preventie van migraine? Minerva 2014;13:10-1. Comment on: Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. Neurology 2013;80;697-704.
13. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD010610. DOI: 10.1002/14651858.cd010610.
14. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD010609. DOI: 10.1002/14651858.cd010609.
15. FDA. Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. FDA Drug Safety Communication 2013, 05-06.
16. Joffe A. Cognitive Behavioral Therapy Plus Amitriptyline for Pediatric Chronic Migraine. Journal Watch 2014, January 14. Comment on: Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2622-30. DOI: 10.1001/jama.2013.282533; Connelly M. Cognitive Behavioral Therapy for Treatment of Pediatric Chronic Migraine. JAMA. 2013;310(24):2617-2618. doi:10.1001/jama.2013.282534.

Geneesmiddelen bij migraine

Mei 2012

Kernboodschappen

- Migraine is een vaak voorkomende oorzaak van hoofdpijn, vooral bij vrouwen, maar ook bij kinderen en adolescenten.
- Als eerste stap zal een migraine-aanval aangepakt worden met paracetamol of acetylsalicylzuur, al dan niet in combinatie met een anti-emeticum.
- NSAID's kunnen als tweede optie gebruikt worden.
- Triptanen oraal of nasaal zijn de volgende stap, zonder dat men een specifiek product kan verkiezen. Subcutane toediening van een triptaan kan aangewezen zijn in geval van braken.
- Bij recidiverende migraine is enkel medicamenteuze profylaxe goed onderbouwd, waarbij β-blokkers eerste keuze zijn. Als andere opties zijn natriumvalproaat, topiramaat, amitriptyline en flunarizine beschikbaar, zonder dat men één middel kan verkiezen.

Inhoudstabel

Kernboodschappen
Samenvatting en conclusies 2
1. Definitie en epidemiologie 4
2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling 5
3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de therapie 5
4. Behandeling van de migraine-aanval 5
    4.1. Niet-medicamenteuze behandeling 6
    4.2. Medicamenteuze behandeling 7
5. Profylaxe van de migraine-aanval 18
    5.1. Niet-medicamenteuze profylaxe 18
    5.2. Medicamenteuze profylaxe 19
    5.3. Niet-farmacologische profylaxe versus farmacologische profylaxe 23
6. Menstruele migraine 24
7. Migraine bij kinderen en adolescenten 25
    7.1. Behandeling 25
    7.2. Profylaxe 26
8. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn 27
9. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties van de migrainespecifieke middelen 30
10. Prijsvergelijking 31
Referenties 35

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Samenvatting en conclusies

Migraine is een vaak voorkomend gezondsheidsprobleem bij volwassenen en gaat gepaard met een grote weerslag op sociaal-economisch vlak.
De lifetime-prevalentie van migraine in België bedraagt 20,2 % en is ongeveer 3 maal zo groot bij vrouwen (32 %) als bij mannen (9,5 %).

Behandeling van de migraine-aanval

Niet-medicamenteuze maatregelen in de aanpak van de acute migraine-aanval zijn slechts beperkt onderzocht.
De studies over medicamenteuze behandeling bestuderen vaak slechts één migraine-aanval. De werkzaamheid en veiligheid over meerdere aanvallen is weinig bestudeerd.
De bestaande klinische studies bevestigen de adviezen in diverse richtlijnen: een stapsgewijze benadering van migraine is wenselijk. Een groot aantal migrainepatiënten kan reeds baat hebben bij veilige en goedkope analgetica mits voldoende hoog gedoseerd (acetylsalicylzuur of paracetamol 1000 mg), eventueel samen met een gastroprokineticum. Naast hun anti-emetische werkzaamheid, stimuleren gastroprokinetica ook de maaglediging en versnellen bijgevolg ook de absorptie van peroraal toegediende analgetica. Dit is echter niet onderbouwd door studies van goede kwaliteit. Bepaalde NSAID's (diclofenac, ibuprofen en naproxen) zijn bij deze meestal jonge populatie veilig en doeltreffend als tweede stap.

Pas bij onvoldoende effect van deze analgetica, al dan niet in associatie met een anti-emeticum, zal men overstappen naar de migrainespecifieke middelen. Sumatriptan is het best bestudeerde triptaan en blijkt peroraal even werkzaam als zijn opvolgers (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan). Subcutane toediening van een triptaan kan aangewezen zijn in geval van braken.

De juiste plaats van ergotamine/dihydro-ergotamine is onduidelijk gezien de beschikbare studies van onvoldoende methodologische kwaliteit zijn. Een aantal richtlijnen stelt dat patiënten die met tevredenheid ergotamine in correcte dosis gebruiken, dit kunnen blijven doen.
Parenterale toediening van fenothiazines of glucocorticoïden heeft mogelijk een plaats voor hospitaalgebruik.

Profylaxe van de migraine-aanval

De studies over migraineprofylaxe duren zelden langer dan 6 maanden. Veel studies, vnl. deze met oudere producten, zijn zelfs van veel kortere duur. Over de werkzaamheid en veiligheid van profylactische middelen is dus weinig gekend.
Niet-medicamenteuze behandelingen zijn onvoldoende rigoureus onderzocht om een uitspraak te doen, behalve sommige relaxatietechnieken (bio-feedback) die doeltreffend blijken als profylaxe.
ß-blokkers (geregistreerde indicatie voor propranolol en metoprolol; er zijn ook studies met atenolol, bisoprolol en timolol) zijn het best bestudeerd en minstens even werkzaam als de andere opties; daardoor zijn ze eerstekeuzeproducten. Natriumvalproaat, topiramaat, amitriptyline en flunarizine komen pas in aanmerking bij contra-indicaties, ongewenste effecten of onvoldoende effect van ß-blokkers. Over methysergide, pizotifeen en oxetoron zijn er onvoldoende gegevens om het gebruik te verantwoorden. De studies die profylactische middelen onderling vergelijken zijn vaak klein en vertonen methodologische beperkingen. Er zijn geen studies over de eventuele meerwaarde van associëren van medicamenteuze en niet-medicamenteuze profylaxe, of het associëren van 2 profylactische geneesmiddelen.

Menstruele migraine
Het is onduidelijk of menstruele migraine een specifieke aanpak behoeft: er ontbreken immers studies van goede methodologische kwaliteit met eerstelijnsanalgetica zoals acetylsalicylzuur, paracetamol en NSAID's, zodat over hun werkzaamheid in deze indicatie geen uitspraak kan worden gedaan. Enkel de triptanen werden in deze indicatie uitvoeriger onderzocht en bleken werkzamer dan placebo.
Ook in de preventie op korte termijn van menstruele migraine ontbreken kwaliteitsvolle studies met andere producten dan triptanen. In deze indicatie worden triptanen preventief gedurende enkele dagen gegeven, hoewel preventief gebruik van triptanen expliciet afgeraden wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van de verschillende specialiteiten.

Migraine bij kinderen en adolescenten
De aanpak van migraine in deze leeftijdsgroep is slechts beperkt onderzocht. Er zijn weinig vergelijkende studies. De placeborespons is opvallend hoog.
Algemeen wordt aangeraden kinderen met migraine te behandelen met paracetamol; dit is echter slechts beperkt onderzocht. Ibuprofen is iets beter onderzocht en blijkt werkzamer dan placebo. Van de beschikbare triptanen is enkel een effect gevonden voor sumatriptan nasaal.
Er zijn geen studies die verschillende triptanen onderling vergelijken bij kinderen en adolescenten. Triptanen zijn in België niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen; enkel sumatriptan nasaal 10 mg is geregistreerd voor gebruik bij adolescenten.

Ook met betrekking tot de profylaxe van migraine bij kinderen is de beschikbare evidentie zwak.
Wat betreft niet-medicamenteuze maatregelen werd enkel een effect gevonden van een betere slaaphygiëne; andere niet-medicamenteuze maatregelen werden niet onderzocht. Het is niet duidelijk of propranolol werkzaam is bij kinderen; andere β-blokkers werden onvoldoende onderzocht. Er is beperkte evidentie voor de werkzaamheid van flunarizine en topiramaat, maar deze middelen zijn in België niet geregistreerd voor de profylaxe van migraine bij kinderen. Uit beperkt onderzoek blijkt mogelijk een meerwaarde van niet-medicamenteuze profylaxe zoals slaaphygiëne of stress-management, vergeleken met geneesmiddelen.

Medicatie-afhankelijke hoofdpijn
Overmatig gebruik van analgetica en andere anti-migrainemiddelen zoals triptanen of ergotderivaten, kan een paradoxaal effect hebben en de hoofdpijnklachten verergeren. Het is van belang dat in dat geval de patiënt beseft dat gebruik van geneesmiddelen net de hoofdpijn verergert.
De behandeling van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bestaat uit het staken van de symptomatische medicatie, het behandelen van eventuele ontwenningsverschijnselen en het voorkomen van herval. Als migraine aan de basis lag van het overmatig gebruik, zal profylaxe overwogen worden. Psychologische ondersteuning en follow-up van de patiënt zijn belangrijk.
Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op consensus, er is weinig vergelijkend onderzoek. Uit beperkt onderzoek is gebleken dat een intensieve aanpak, eventueel met ziekenhuisopname, geen meerwaarde biedt boven een minder intensieve, ambulante aanpak.

1. Definitie en epidemiologie

Migraine wordt gedefinieerd als herhaalde aanvallen van matige tot heftige, bonzende hoofdpijn meestal gepaard gaande met misselijkheid en/of braken[1]. De aanvallen worden erger bij fysieke inspanning[1,2]. In 20 % van de gevallen wordt migraine voorafgegaan door een aura. Aanwezigheid van aura, eenzijdige hoofdpijn of intolerantie voor licht, geluid of reuk, maakt de diagnose van migraine nog waarschijnlijker.
De mediane duur van migraine-aanvallen bedraagt iets minder dan één dag. Twintig procent van de patiënten heeft aanvallen die 2 tot 3 dagen duren.

De lifetime-prevalentie van migraine in België bedraagt 20,2 % en is ongeveer 3 maal zo groot bij vrouwen (32 %) dan bij mannen (9,5 %). In de huisartsenpraktijk bedraagt de incidentie van migraine ongeveer 3 per 1.000 patiënten per jaar[3]. De prevalentie daalt na de leeftijd van 45-50 jaar[1]. De eerste aanvallen van migraine kunnen optreden op jonge leeftijd. Zo ligt de piekincidentie van migraine zonder aura op de leeftijd van 10-11 jaar bij jongens en 14-17 jaar bij meisjes. De piekincidentie van migraine met aura ziet men op een nog jongere leeftijd[1,2].

De aanpak van chronische migraine valt buiten het bestek van deze Transparantiefiche.

Uit observationeel onderzoek blijkt bij personen met migraine met aura, er een licht verhoogd risico op cardiovasculaire events (myocardinfarct, beroerte) te bestaan. Wat dit in de praktijk betekent voor het inschatten van cardiovasculaire risico's bij migrainepatiënten met aura is niet duidelijk. Het is ook niet geweten of profylactische medicamenteuze behandeling van migraine, naast een effect op frequentie en ernst van de aanvallen, ook het toegenomen cardiovasculair risico kan doen dalen bij personen met migraine met aura[4]. Migraine zonder aura was in geen enkele analyse vergezeld van een verhoogd risico op myocardinfarct of beroerte[a-c].

a. In dit patiënt-controle onderzoek werden 386 vrouwen tussen 15 en 49 jaar die opgenomen werden voor een eerste ischemische beroerte, en 614 voor leeftijd en etniciteit gematchte vrouwen, zonder voorgeschiedenis van ischemische beroerte, geëvalueerd op het vlak van hoofdpijnklachten. In de groep met vermoedelijke (op basis van zelfrapportage) migraine mét aura was, in vergelijking met de groep zonder migraine, de odds ratio voor stroke 1,5 (95 %-BI 1,1 tot 2,0). Het risico was het sterkst verhoogd bij vrouwen zonder andere risicofactoren voor beroerte (hypertensie, diabetes, cardiovasculaire morbiditeit)[5].

b. 27.519 deelnemers aan de Women's Health Study (hoofdzakelijk blanke vrouwen, ouder dan 45 jaar, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden, kanker of andere majeure ziektebeelden) waarvan bij het begin van de studie voldoende gegevens beschikbaar waren over migrainestatus en Framingham Risk Score werden gedurende 11,9 jaar gevolgd. Vrouwen met migraine mét aura toonden, in vergelijking met vrouwen zonder migraine, een significant verhoogd risico op belangrijk cardiovasculair event (Hazard Ratio 1,93; 95 %-BI 1,45 tot 2,56), ischemische beroerte (HR 1,80; 95 %-BI 1,16 tot 2,79) en acuut myocardinfarct (HR 1,94; 95 %-BI 1,27 tot 2,95). Doordat er bij baseline belangrijke verschillen waren tussen beide groepen en gegevens over medicatiegebruik ontbraken, kunnen de resultaten vertekend zijn. Verder onderzoek is nodig om deze resultaten te bevestigen in deze en andere populaties[6].

c. In een prospectieve cohortstudie uitgevoerd in IJsland werden 18.725 mannen en vrouwen opgevolgd gedurende gemiddeld 26 jaar. Vergeleken met personen zonder migraine, werd bij personen met migraine met aura een verhoogde totale en cardiovasculaire mortaliteit (hazard ratio= 1,3; 95 %-BI 1,1 tot 1,4) vastgesteld. Bij personen met migraine zonder aura werd geen verhoogd risico gevonden[7].

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Migraine is een zelflimiterende aandoening, maar heeft soms een grote weerslag op het dagelijkse leven van de patiënt.
Het doel van de profylaxe en van de behandeling van de migraine-aanval zal er in bestaan het aantal aanvallen te beperken en de intensiteit en de duur ervan te verminderen, dit alles met een minimum aan ongewenste effecten[1,2].

Men kan profylaxe voorstellen bij patiënten met 2 of meer aanvallen per maand, bij patiënten met langdurige en hevige migraine-aanvallen en in geval van onvoldoende effect van de acute therapie.

3. Welke zijn de relevante eindpunten bij de evaluatie van de therapie?

Volgens de International Headache Society (IHS) is afwezigheid van pijn 2 uur na het starten van therapie, het ideaal eindpunt[1,8]. Gastro-intestinale klachten kunnen het dagelijks functioneren van de patiënt aanzienlijk beperken. Daarom is ook de evolutie van deze symptomen een belangrijk eindpunt[9].

In vele, vaak oudere studies vindt men echter vooral volgende eindpunten[1]:
- vermindering van de hoofdpijn binnen specifieke tijdsintervallen, meestal 2 tot 4 uur na inname van de medicatie;
- gebruik van rescue-medicatie (gebruik van andere pijnstillers dan de studiemedicatie);
- recidief van hoofdpijn binnen de 24 tot 48 uur.

Als eindpunten voor de profylaxe hanteert men meestal[9]:
- vermindering van de migrainefrequentie; IHS opteert voor 50% reductie als norm.
- vermindering van de intensiteit en/of duur van de aanvallen.

4. Behandeling van de migraine-aanval

Niet-medicamenteus

↓

- rusten/slapen in donkere, stille kamer
- ijsapplicaties op voorhoofd of slaap
- relaxatietechnieken
- acupunctuur
- transcraniële magnetische stimulatie
- hyperbare zuurstof
- pepermuntolie

Medicamenteus

↓

Niet-migrainespecifieke middelen:
- paracetamol* of acetylsalicylzuur*, al of niet in combinatie met metoclopramide, domperidon of coffeïne
- metoclopramide
- sommige NSAID's: diclofenac, ibuprofen*, naproxen en tolfenaminezuur

Migrainespecifieke middelen:
- triptanen
- ergotderivaten

**Migraine staat niet vermeld als indicatie in de Belgische Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter).*

4.1. Niet-medicamenteuze behandeling

Relaxatie in een donkere, stille kamer en aanbrengen van ijs ter hoogte van het voorhoofd of de slaap zijn maatregelen die vermeld worden, maar waarvan het effect moeilijk onderzoeksmatig te evalueren lijkt[2].

Acupunctuur werd slechts beperkt onderzocht. In 1 gerandomiseerde studie met 180 patiënten werd acupunctuur vergeleken met nep-acupunctuur (sham) in de behandeling van een acute migraine-aanval. De auteurs rapporteren kleine, maar significante verschillen in de afname van de score op een Visueel Analoge Schaal (VAS) 2 uur na de procedure in het voordeel van acupunctuur[a]. De klinische relevantie hiervan is bediscussieerbaar. Klassieke migraine-eindpunten als aantal patiënten pijnvrij na 2 uur of aantal patiënten met minstens 50 % pijnreductie na 2 uur worden niet gerapporteerd. Na 24 uur waren er eveneens significante verschillen in het voordeel van de acupunctuurgroep voor wat betreft het aantal patiënten zonder pijn en het aantal patiënten zonder herval of verergering van de klachten. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd[10,11].

a. In deze enkelblinde studie werden 180 patiënten met migraine (IHS-criteria, met of zonder aura) gerandomiseerd in drie groepen, naar echte acupunctuur of naar 2 verschillende soorten sham-acupunctuur. Na 2 uur bedroeg de VAS-score in de acupunctuurgroep 4,0 en in de beide sham-groepen respectievelijk 4,5 en 5,0 (p = 0,032); de afname van de VAS-score in vergelijking met aanvang van de procedure bedroeg 0,7 in de acupunctuur groep en 0,3 en 0,2 in beide sham-groepen (p = 0,006). Men kan zich vragen stellen bij de klinische relevantie van dergelijke kleine verschillen. Na 24 uur rapporteerden 22 patiënten in de acupunctuurgroep volledig verdwijnen van de pijn t.o.v. 9 patiënten in beide sham-groepen (p = 0,003); 43 patiënten in de acupunctuurgroep rapporteerden geen herval of verergering van de klachten t.o.v. 36 en 26 patiënten in de sham-groepen (p = 0,002)[10].

In 1 gerandomiseerde dubbelblinde studie (n=164) was *transcraniële magnetische stimulatie* met een eenmalige puls afgeleverd door een draagbaar toestelletje, in de behandeling van acute migraine-aanvallen met aura significant meer werkzaam dan nep-stimulatie voor wat betreft de eindpunten 'pijnvrij na 2 uur' en 'aangehouden pijnvrij na 24 uur'. Er waren geen verschillen tussen beide groepen voor nausea, fotofobie, fonofobie of ongewenste effecten[12].

Een Cochrane-review vond enige evidentie voor een gunstig effect van *hyperbare zuurstof* op het verbeteren of afbreken van een acute aanval, maar niet op nausea en braken en ook niet op herval. Gezien de beperkte kwaliteit van de 5 ingesloten studies, de hoge kostprijs en de lage beschikbaarheid van hyperbare zuurstoftherapie blijft de rol ervan in de behandeling van migraine beperkt. Over normobare zuurstoftherapie bij migraine zijn geen onderzoeken gepubliceerd[a].

a. Een meta-analyse van 3 studies met in totaal 43 patiënten toonde een significante toename van aantal patiënten met belangrijke vermindering van de hoofdpijnklachten na toedienen van hyperbare zuurstof (RR op vermindering hoofdpijnklachten: 5,97; 95 %-BI 1,46 tot 24,38 (p=0,01)). Er was een grote heterogeniteit tussen de verschillende studies. De NNT voor één extra geval van verminderde hoofdpijn bedroeg 2 (95 %-BI 1 tot 2). De twee andere ingesloten trials gebruikten andere eindpunten en toonden geen significant verschil aan tussen hyperbare zuurstof en placebo op het vlak van nood aan rescue-medicatie, op het vlak van nausea en braken en op het vlak van pijnscore. In één studie werd met hyperbare zuurstof geen preventief effect op de frequentie van migraine-aanvallen geobserveerd[13].

In een zeer klein (n=35) gerandomiseerd dubbelblind cross-over onderzoek was de applicatie van *pepermuntolie* t.h.v. het voorhoofd en de slapen significant werkzamer dan placebo voor wat betreft de uitkomsten "pijnvrij" en "minstens 50 % pijnverlichting na 2 uur en na 24 uur". De ongewenste effecten waren voornamelijk lokaal: irritatie, tranende ogen[a].

a. De onderzoekers includeerden 44 patiënten met migraine (IHS-criteria) sinds meer dan één jaar en een aanvalsfrequentie van 1 tot 6 aanvallen per maand. Patiënten wiens hoofdpijn niet reageerde op 3 of meer geneesmiddelen werden uitgesloten; inname van andere middelen voor de behandeling of preventie van migraine-aanvallen was niet toegestaan. De patiënten werden gerandomiseerd en in cross-over design gedurende 2 keer 2 opeenvolgende aanvallen behandeld met een 10 % alcoholische oplossing van menthol of met placebo (0,5 % alcoholische oplossing van menthol; identieke geur en uitzicht). Voor zeven patiënten waren onvoldoende gegevens aanwezig voor analyse of was de therapietrouw onvoldoende; zij werden van de analyses uitgesloten. Het percentage behandelde aanvallen waarin de patiënt pijnvrij was na 2 uur (primair eindpunt) bedroeg in de actieve groep 38,3 % en in de placebogroep 12,1 % (p = 0,001). Ook voor de secundaire eindpunten waren er significante verschillen in het voordeel van de actief behandelde groep: minstens 50 % pijnreductie na 2 uur: 58,3 % vs. 17,2 % (p = 0,000); aanhoudend pijnvrij na 24 uur: 33,3 %

vs. 12,1 % (p = 0,008). Twee patiënten stopten de behandeling omwille van ernstige irritatie en toename van de hoofdpijn na het aanbrengen van pepermuntolie[14].

Coffeïne in monotherapie werd slechts beperkt onderzocht; het bleek niet werkzamer dan placebo[15].

4.2. Medicamenteuze behandeling

4.2.1. Werkzaamheid ten opzichte van placebo

De placeborespons blijkt in alle studies hoog (20 tot 40 %). Dit is niet enkel te wijten aan een het placebo-effect, maar ook aan het zelflimiterend verloop van de migraine-aanval[9].

◇ ACETYLSALICYLZUUR (AL DAN NIET + METOCLOPRAMIDE)

Een Cochrane-review bundelde alle gerandomiseerde single-dose studies met acetylsalicylzuur (900 - 1000 mg), al dan niet in associatie met metoclopramide, versus placebo in de behandeling van een acute migraine-aanval. Op alle belangrijke pijneindpunten (pijnvrij na 2 uur, pijnverlichting na 2 uur, 24 uur aangehouden pijnverlichting, gebruik van rescue-medicatie) was acetylsalicylzuur, zowel in monotherapie als in combinatie met metoclopramide, significant meer werkzaam dan placebo. Naargelang het eindpunt bedroeg de Number Needed to Treat (NNT) 6 à 8. Ook voor de behandeling van geassocieerde symptomen (nausea, braken, foto- en fonofobie) was acetylsalicylzuur significant meer werkzaam dan placebo. Vergeleken met placebo, traden met acetylsalicylzuur iets meer ongewenste effecten op. Toevoeging van metoclopramide resulteerde niet in een duidelijk betere pijnbestrijding dan met acetylsalicylzuur alleen, maar leverde wel een significante extra reductie van nausea en braken op[a]. Er is niet onderzocht of het effectiever is om metoclopramide enige tijd vóór de inname van acetylsalicylzuur toe te dienen zoals sommige auteurs voorstellen[17].

a. Deze Cochrane-review includeerde 13 studies bij 4.222 patiënten met migraine (diagnose volgens IHS-criteria), met of zonder aura. Alle patiënten hadden reeds minstens een jaar migraineklachten met een aanvalsfrequentie van 1 tot 6 matig tot ernstige aanvallen per maand. Het betrof allen single-dose studies over de behandeling van één (of meer) acute migraine-aanval(len) (inname van een dosis van de studiemedicatie op het moment dat de hoofdpijn matig of ernstig was).
Aspirine (900-1000 mg) alleen (N= 6; n= 2,027) was meer werkzaam dan placebo op de eindpunten 'pijnvrij na 2 uur' (RR= 2,08; 95 %-BI 1,70 tot 2,55; NNT: 8,1), 'pijnverlichting na 2uur (RR= 1,64; 95 %-BI 1,48 tot 1,83; NNT= 4,9) en '24 uur aangehouden pijnverlichting' (RR= 1,63; 95 %-BI 1,37 tot 1,95; NNT= 6,6). Ook in combinatie met metoclopramide (10 mg) was acetylsalicylzuur (900 mg) meer werkzaam dan placebo (N= 3; n= 765) op de eindpunten 'pijnvrij na 2 uur' (RR= 2,68; 95 %-BI 1,59 tot 4,55; NNT= 8,8), 'pijnverlichting na 2 uur (RR= 2,15; 95 %-BI 1,78 tot 2,60; NNT= 4,9) en '24 uur aangehouden pijnverlichting' (RR= 2,18; 95 %-BI 1,39 tot 3,41; NNT= 6,2). Geen enkele studie vergeleek acetylsalicylzuur in monotherapie met de combinatie van acetylsalicylzuur en metoclopramide. Het gebruik van rescue-medicatie lag met acetylsalicylzuur (al dan niet in combinatie met metoclopramide) significant lager dan met placebo (RR= 0,68; 95 %-BI 0,63 tot 0,72). T.o.v. placebo verminderde acetylsalicylzuur alleen na 2 uur significant het optreden van nausea (RR= 1,26; 95 %-BI 1,10 tot 1,44), fotofobie (RR= 1,37; 95 %-BI 1,20 tot 1,56) en fonofobie (RR 1,44; 95 %-BI 1,27 tot 1,64), maar niet van braken. De combinatie van acetylsalicylzuur en metoclopramide verminderde significant het optreden van nausea en braken t.o.v. placebo (resp. RR= 7,53 (95 %-BI 4,20 tot 13,50) en RR= 16,15 (95 %-BI 2,30 tot 113,05)). De frequentie van ongewenste effecten was significant, maar beperkt hoger met acetylsalicylzuur (al dan niet in combinatie met metoclopramide) dan met placebo (RR= 1,26; 95 %-BI 1,02 tot 1,55; NNH= 34)[16].

◇ PARACETAMOL

Paracetamol (1000 mg) is doeltreffender dan placebo in het verlichten (56 vs. 36 %, NNT= 5) én het opheffen (18 vs. 10 %, NNT= 12) van de hoofdpijn na 2 uur. Ook fotofobie, fonofobie en het gebruik van rescue-medicatie verminderden significant. Patiënten met zwaar invaliderende migraine waren uitgesloten van de studies[a].

a. Meta-analyse van 3 dubbelblinde RCT's met in totaal 717 patiënten. Paracetamol 1000 mg werd vergeleken met placebo. Na 2 uur was 18 % van de patiënten in de paracetamolgroep pijnvrij, vergeleken met 10 % in de placebogroep (RR=1,80 (95 %-BI 1,24-2,62); NNT= 12). Voor de uitkomst 'pijnverlichting na 2 uur' bedroegen deze percentages respectievelijk 56 versus 36 % (RR= 1,55; 95 %-BI 1,32-1,83; NNT= 5). Ook wat betreft nausea, fotofobie en het gebruik van rescue-medicatie was paracetamol significant beter dan placebo. Er werden geen gegevens gerapporteerd over het heroptreden van de migraine binnen de 24 uur. Bij gebruik van paracetamol werden significant minder ongewenste effecten gemeld dan met placebo: 18 vs. 23 %[18].

◇ PARACETAMOL + ACETYLSALICYLZUUR

Uit één grootschalig onderzoek blijkt dat de combinatie van paracetamol (500 mg), acetylsalicylzuur (500 mg) en coffeïne (130 mg) bij méér patiënten de hoofdpijnklachten verlicht dan placebo (59 % versus 33 %, NNT= 4). De nood aan rescue-medicatie is lager. De combinatie blijkt eveneens superieur in het opheffen van de hoofdpijnklachten (51 vs. 23 %, NNT= 8) en het verminderen van misselijkheid, braken en fotofobie[a].

a. In 1 RCT werden 1.357 patiënten met een diagnose van migraine volgens de IHS-criteria opgenomen. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met een associatiepreparaat van paracetamol, acetylsalicylzuur en coffeïne of naar placebo. Na 2 uur was er verlichting van de hoofdpijn opgetreden bij 59 % in de actief behandelde groep versus bij 33 % in de placebogroep (NNT= 4). Voor de uitkomst 'pijnvrij na 2 uur' bedroegen deze percentages respectievelijk 51 vs. 23 % (NNT= 8). In geen van beide groepen traden ernstige ongewenste effecten op[19].

◇ PARACETAMOL + CODEÏNE

Een combinatie van paracetamol en codeïne verlicht eveneens de hoofdpijnklachten (NNT= 5)[a]. Toevoegen van het opiaat verhoogt echter de kans op ongewenste effecten (inclusief het ontstaan van afhankelijkheid en "rebound headache").

a. In een RCT met 198 patiënten bleek de associatie van paracetamol 400 mg en codeïne 25 mg werkzamer dan placebo voor het bereiken van pijnverlichting na 2 uur (50 vs. 30 %). Voor de uitkomst 'pijnvrij na 2 uur' was het verschil niet significant[1,15].

◇ METOCLOPRAMIDE IN MONOTHERAPIE

Metoclopramide wordt vaak parenteraal toegediend om de aan migraine geassocieerde nausea te verlichten. Uit een meta-analyse blijkt dat parenterale toediening van metoclopramide ook werkzaam is in het verlichten van de hoofdpijn zelf: vergeleken met placebo moeten vier patiënten met metoclopramide behandeld worden om bij één extra patiënt verlichting van de pijn te bekomen. Ook nausea en de nood aan rescue-medicatie worden gunstig beïnvloed door metoclopramide parenteraal. Voor volledige verdwijning van de hoofdpijn en voor herval van migraine is er geen verschil tussen beide groepen[a].

a. Vergeleken met placebo, leidt behandeling met metoclopramide intramusculair of intraveneus in 3 RCT's bij 185 patiënten, tot significante verlichting van de hoofdpijn (56 % versus 31 %; OR= 2,84 (95 %-BI 1,05 tot 7,68; NNT= 4 (3-44)). Ook nausea en de nood aan rescue-medicatie worden gunstig beïnvloed door metoclopramide. Voor volledige resolutie van de hoofdpijn en voor herval van migraine is er geen verschil tussen beide groepen[20].

◇ NIET-STEROÏDALE ANTI-INFLAMMATOIRE MIDDELEN (NSAID'S)

Diclofenac[a] (50 tot 100 mg), ibuprofen[b] (400 tot 1200 mg), naproxen[c] (750 tot 1250 mg), en tolfenaminezuur[d] (200-400 mg) blijken bij méér patiënten de hoofdpijnklachten te verlichten dan placebo (27 tot 72 % met de onderzochte NSAID's versus 19 tot 50 % met placebo, NNT= 5 à 10 naargelang het product en de dosis). Ook voor de uitkomst 'pijnvrij na 2 uur' en voor het gebruik van rescue-medicatie waren NSAID's significant beter dan placebo. De meeste studies waren klein, hanteerden niet de standaard inclusie- en eindpuntcriteria aanbevolen door de IHS en de doses waren vrij hoog[1]. De werkzaamheid van ibuprofen en diclofenac is het best onderbouwd[1,15]. Enkel diclofenac en naproxen zijn in België geregistreerd voor de aanpak van migraine. Preparaten met vertraagde vrijstelling worden niet aanbevolen[3].

a. In 6 RCT's met in totaal 938 patiënten werd diclofenac vergeleken met placebo. Vijf van deze studies onderzochten perorale toediening, 1 onderzocht intramusculaire toediening. Na 2 uur waren 25 tot 45 % van de patiënten in de groepen behandeld met diclofenac pijnvrij, vergeleken met 12 tot 25 % in de placebogroepen. Ook voor het eindpunt 'pijnverlichting na 2 uur' en het gebruik van rescue-medicatie was diclofenac significant beter[15].

b. De auteurs van deze Cochrane review bundelden 9 RCT's met in totaal 4.373 patiënten met diagnose van migraine volgens IHS-criteria. Ibuprofen 200-600 werd vergeleken met placebo; de meest onderzochte dosis was 400 mg. In geen enkele studie werden anti-emetica ingenomen. Na 2 uur was 20 % van de patiënten met ibuprofen 200 mg pijnvrij, vergeleken met 10 % met placebo (NNT= 10). Met ibuprofen 400 mg bedroegen deze percentages 26 en 12 % (NNT= 7). Met ibuprofen 600 mg was na 2 uur 29 % pijnvrij vergeleken met 13 % met placebo. Voor de uitkomst 'verlichting van de hoofdpijn na 2 uur' bedroeg de NNT 6 met ibuprofen 200 mg en 3 met ibuprofen 400 mg. Slechts 1 studie rapporteert de uitkomst 'blijvend pijnvrij na 24 uur' en vindt dit eindpunt bereikt bij 18 % van de patiënten met ibuprofen 400 mg en bij 3 % met placebo. Ook wat betreft nausea, braken en het gebruik van rescue-medicatie was ibuprofen telkens significant beter dan placebo. De incidentie van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen ibuprofen en placebo[21].

c. Slechts 2 kleine studies vergelijken naproxen met placebo. Geen van beide studies hanteert de diagnostische criteria en uitkomstmaten aanbevolen door de IHS. De resultaten van de studies zijn niet eenduidig[1].

d. In 1 RCT met 141 patiënten werd tolfenaminezuur 200 mg vergeleken met placebo. Tolfenaminezuur bleek beter dan placebo voor verlichting van de hoofdpijn; wat betreft rescue-medicatie was er geen significant verschil[1].

Bij het gebruik van ibuprofen voor de behandeling van een migraine-aanval, kan best gestart worden met een dosis van 200 mg. Deze blijkt even werkzaam als de dubbele dosis. Indien de lage dosis niet voldoende blijkt, kan deze verhoogd worden[a].

a. Dubbelblinde RCT bij 721 volwassenen met migraine. Bovenop hun bestaande behandeling van de migraine-aanval, werden patiënten gerandomiseerd naar ibuprofen 200 mg of 400 mg of placebo. Verlichting van de pijn na 2 uur trad op bij respectievelijk 41,7 % en 40,8 % van de patiënten in de ibuprofengroepen en bij 28,1 % in de placebogroep, een significant verschil (p=0,006). Het verschil tussen beide doseringen van ibuprofen was niet significant[22].

◇ ERGOTDERIVATEN

In België zijn 2 ergotderivaten beschikbaar nl. ergotamine per os (enkel beschikbaar in associatie met coffeïne) en dihydro-ergotamine voor perorale, intranasale of parenterale toediening. Zoals vaak bij oudere geneesmiddelen, bestaat er weinig goed uitgevoerd onderzoek naar hun effect. De resultaten van deze studies zijn moeilijk te interpreteren gezien men niet de standaard inclusie- en eindpuntcriteria aanbevolen door de IHS hanteerde[1].
Ergotamine per os, al dan niet in associatie met coffeïne, bleek werkzaam op de hoofdpijnklachten, maar leidde vaker tot nausea en braken[a].

Van dihydro-ergotamine werd enkel de intranasale vorm onderzocht in klinische studies. Dihydro-ergotamine intranasaal bleek iets werkzamer dan placebo, maar leidde tot meer ongewenste effecten[b]. In de geraadpleegde literatuur werd niets teruggevonden over perorale en subcutane toediening van dihydro-ergotamine ten opzichte van placebo.

a. In een systematische review werden 7 RCT's met in totaal 588 patiënten opgenomen. In geen enkele studie werden de inclusiecriteria en eindpunten aanbevolen door de IHS, gehanteerd. Enkel perorale toediening, in doses van 1 tot 6 mg werd onderzocht. Drie studies onderzochten ergotamine in monotherapie, in 3 andere werd de associatie met coffeïne onderzocht. Ergotamine bleek werkzamer dan placebo voor verlichting van de hoofdpijn en vermindering van de aanvalsduur. Wat betreft rescue-medicatie werd geen verschil gevonden. Ergotamine zou vaker aanleiding geven tot nausea en braken. In de studies die ergotamine plus coffeïne onderzochten, waren de resultaten niet eenduidig wat betreft verlichting van de hoofdpijn betreft. De associatie was superieur wat betreft rescue-medicatie, maar inferieur wat betreft nausea en braken[1].

b. In 3 RCT's met in totaal 577 patiënten werd dihydro-ergotamine intranasaal vergeleken met placebo. De studies vertonen ernstige methodologische tekortkomingen, zoals onvolledige rapportering en het niet gebruiken van IHS-eindpunten. Mogelijk is dihydro-ergotamine intranasaal werkzamer dan placebo, maar het verschil lijkt klein[15].

◇ TRIPTANEN

Ongeveer 2/3 tot 3/4 van de patiënten behandeld met triptanen (almotriptan[a], eletriptan[b], frovatriptan[c], naratriptan[d], rizatriptan[e], sumatriptan[f-h] en zolmitriptan[i]) meldt een *verlichting* van de hoofdpijnklachten, tegenover ongeveer 1/3 van de patiënten behandeld met placebo. Hoofdpijnklachten treden binnen de 24 tot 48 uur terug op bij 1/3 tot 1/2 van de patiënten behandeld met triptanen (versus 1/5 tot 2/5 bij placebo)[1,15,23].

In die studies die het *opheffen* van de hoofdpijnklachten en het effect op aan migraine geassocieerde symptomen (nausea, braken, fotofobie en fonofobie) bestuderen, zijn de triptanen meestal, maar niet altijd, superieur aan placebo[1,15,23]. De werkzaamheid van triptanen is afhankelijk van de dosis. Ook de ongewenste effecten zijn dosisafhankelijk[24-26]. Er zijn tussen de triptanen verschillen in toedieningswijze, farmacokinetiek, snelheid van werking en prijs[23]. Rectale of intranasale toediening is een alternatief voor patiënten die omwille van misselijkheid geen perorale medicatie kunnen nemen of geen subcutane injectie wensen. In België is niet langer een vorm voor rectale toediening beschikbaar.

a.

- In 3 studies met in totaal 2.584 patiënten bleek almotriptan 12,5 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij was na 2 uur (18-40 % met almotriptan vs. 5-11 % met placebo), het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij was, als het aantal dat rescue-medicatie nam, was almotriptan werkzamer dan placebo.
- Superioriteit van almotriptan boven placebo voor deze eindpunten werd ook vastgesteld wanneer
- almotriptan in een vroege fase toegediend wordt, binnen het uur na het begin van de symptomen (pijnvrij na 2 uur: 37-53 % met almotriptan vs. 24-25 % met placebo). Dit bleek uit 2 studies met in totaal 869 patiënten. Vroege toediening zou, volgens 1 studie, gepaard gaan met een betere werkzaamheid dan latere toediening.
- In 1 studie met 221 patiënten die eerder een slechte respons vertoonden op sumatriptan, bleek almotriptan 40 mg werkzamer dan placebo (2 uur pijnvrij: 33 vs. 14 %).
- Ongewenste effecten werden in slechts de helft van de studies duidelijk gerapporteerd. In deze
- studies bleek de incidentie van ongewenste effecten niet significant te verschillen tussen almotriptan en placebo[1,15,23].

b.

- In 8 studies met in totaal 4.096 patiënten bleek eletriptan 40 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij was na 2 uur (RR= 4,8), het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal met recidief van de hoofdpijn binnen 24 uur, als het aantal dat rescue-medicatie nam, was eletriptan werkzamer dan placebo.
- Superioriteit van eletriptan 40 mg boven placebo voor deze eindpunten werd ook vastgesteld wanneer eletriptan in een vroege fase toegediend werd, binnen het uur na het ontstaan van de migraine (pijnvrij na 2 uur: 47 % met eletriptan vs 22 % met placebo). Dit bleek uit 1 studie met 613 patiënten.
- Uit 1 studie met 123 patiënten bleek dat hooggedoseerd eletriptan (80 mg), toegediend tijdens de aurafase van migraine, geen invloed had op het optreden van de hoofdpijn binnen de 6 uur.

- Bij patiënten die eerder een slechte repons vertoonden op sumatriptan (1 studie met 446 patiënten), bleek eletriptan werkzamer dan placebo (pijnvrij na 2 uur: 35 vs. 7 %)[1,15,23].
- Ongewenste effecten werden in slechts ongeveer de helft van de studies duidelijk gerapporteerd. In deze studies bleek de incidentie van ongewenste effecten niet significant te verschillen tussen eletriptan en placebo[1,15,23].

c.

- In 2 studies met in totaal 662 patiënten bleek frovatriptan 2,5 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (RR= 3,8), als het aantal met minder pijn na 2 uur en het aantal met recidief van de hoofdpijn binnen 24 uur, was frovatriptan werkzamer dan placebo. Het gebruik van rescue-medicatie werd niet gerapporteerd.
- Superioriteit van frovatriptan boven placebo met betrekking tot tot pijnvrij zijn na 2 uur werd ook vastgesteld wanneer frovatriptan in een vroege fase toegediend werd, wanneer de pijn nog mild is (28 % met frovatriptan vs. 20 % met placebo). Andere eindpunten werden niet gerapporteerd in deze studie met 275 patiënten.
- De incidentie van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen frovatriptan en placebo[1,15,23].

d.

- In 8 studies met in totaal 2.906 patiënten bleek naratriptan 2,5 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij was na 2 uur (RR= 2,5), het aantal met vermindering van de pijn, als het aantal dat nog steeds pijnvrij was na 24 uur, was naratriptan werkzamer dan placebo. Het gebruik van rescue-medicatie werd niet gerapporteerd.
- Bij patiënten die eerder een slechte respons vertoonden op sumatriptan, bleek naratriptan werkzamer dan placebo met betrekking tot het aantal patiënten met pijnvermindering na 2 en 4 uur. Voor het verdwijnen van de pijn na 2 uur en het gebruik van rescue-medicatie werden geen significante verschillen gevonden in deze studie met 220 patiënten.

- Naratriptan 2,5 mg en placebo verschilden niet significant met betrekking tot de totale incidentie van ongewenste effecten[1,15,23].

e.
- In 6 studies met in totaal 2.696 patiënten bleken rizatriptan 10 mg comprimés werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (RR= 3,5), het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal met recidief van de pijn binnen de 24 uur, was rizatriptan werkzamer dan placebo. Het gebruik van rescue-medicatie werd niet gerapporteerd.
- Rizatriptan 10 mg smelttabletten bleken in 2 studies met in totaal 719 patiënten werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (RR= 4,3), het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal met recidief van de pijn binnen de 24 uur, was rizatriptan werkzamer dan placebo. Het gebruik van rescue-medicatie werd niet gerapporteerd.
- 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; pijnvrij na 2 uur: 57-70 % met rizatriptan vs. 20-31 % met placebo. Dit bleek uit 4 studies met in totaal 1.479 patiënten.
- Ongewenste effecten werden onvoldoende duidelijk gerapporteerd. Er bleek geen significant verschil tussen rizatriptan compr. en placebo voor de totale incidentie van ongewenste effecten. Voor de smelttabletten werd geen statistische toets gerapporteerd[1,15,23].

f.
- In 11 studies met in totaal 2.917 patiënten bleek sumatriptan compr. 50/100 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (RR= 2,4-3,6 naargelang de dosis), als het aantal met minder pijn na 2 uur, is sumatriptan werkzamer dan placebo. Wat betreft zowel het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, als het aantal dat rescue-medicatie nam, worden geen significante verschillen vastgesteld.
- Superioriteit van sumatriptan 50/100 mg compr. boven placebo werd ook vastgesteld wanneer sumatriptan in een vroege fase toegediend wordt, binnen het uur na het ontstaan van de migraine (7 studies met in totaal 2.661 patiënten; pijnvrij na 2 uur: 40-58 % met sumatriptan vs. 16-24 % met placebo).
- Sumatriptan 50/100 mg compr. Instant bleken werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (RR= 2.6), het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal met recidief van de pijn binnen 24 uur, is sumatriptan werkzamer dan placebo. Het gebruik van rescue-medicatie werd niet gerapporteerd in deze 4 studies met in totaal 4.526 patiënten.
- Sumatriptan 50/100 mg compr. Instant geven meer ongewenste effecten dan placebo[1,15,23].

g.
- In 10 studies met in totaal 4.045 patiënten bleek sumatriptan 10/20 mg neusspray werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (20-32 % met sumatriptan vs. 4-20 % met placebo), het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal dat rescue-medicatie nam, sumatriptan neusspray werkzamer dan placebo. Uitkomsten op 24 uur werden niet gerapporteerd.
- De totale incidentie van ongewenste effecten was significant hoger met sumatriptan neusspray dan met placebo[1,15,23].

h.
- In 8 studies met in totaal 2.128 patiënten bleek subcutane toediening van sumatriptan 6 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij was na 2 uur (48-57 % met sumatriptan vs. 18-19 % met placebo), het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij was, als het aantal dat rescue-medicatie nam, was sumatriptan s.c. werkzamer dan placebo.
- Subcutane toediening van sumatriptan ging gepaard met een hogere totale incidentie van ongewenste effecten, vergeleken met placebo[1,15,23].

i.
- In 19 studies met in totaal 8.501 patiënten bleken zolmitriptan 2,5/5 mg compr. en smelttabletten werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (RR= 2,4-2,8 naargelang toedieningsvorm en dosis), het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij was, was zolmitriptan werkzamer dan placebo. Het gebruik van rescue-medicatie werd niet gerapporteerd.
- Zolmitriptan 2,5/5 mg neusspray bleek werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (RR=1,8-8,6 naargelang de dosis), het aantal met minder pijn na 2 uur, als het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, is zolmitriptan werkzamer dan placebo. Het gebruik van rescue-medicatie werd niet gerapporteerd in deze 3 studies met in totaal 3.691 patiënten.
- Zolmitriptan 2.5/5 mg compr., smelttabletten en de neusspray, waren geassocieerd met een hogere totale incidentie van ongewenste effecten, vergeleken met placebo[1,15,23].

Zoals bij elke behandeling van migraine, wordt aangeraden de triptanen vroeg in de aanval toe te dienen. Toch heeft men in meerdere studies gemerkt dat het toedienen laattijdig in de aanval ook doeltreffend blijkt[27,28]. Toedienen van sumatriptan tijdens de aurafase stopt echter de progressie van de migraine-aanval niet[28]. De studies tonen aan dat triptanen, ook na herhaalde toedieningen, hun effect behouden en dat het falen van triptanen bij een migraine-aanval niet betekent dat ze niet effectief zouden zijn bij volgende migraine-aanvallen[29].
Het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens éénzelfde migraine-aanval die niet reageert op een eerste dosis, wordt afgeraden. Men mag wel een tweede dosis proberen bij recidief van de hoofdpijnklachten, waarbij men een interval van minimaal 2 uur dient te respecteren. Een tweede dosis sumatriptan s.c. mag al na 1 uur toegediend worden; voor naratriptan per os bedraagt het minimaal interval 4 uur.

Triptanen in associatie met analgetica werden beperkt onderzocht. Zowel rizatriptan plus paracetamol als sumatriptan plus naproxen bleken werkzamer dan placebo[15].

◇ GLUCOCORTICOÏDEN

Glucocorticoïden werden uitgetest in de behandeling van de acute migraine-aanval. Toegevoegd aan de klassieke aanvalsmedicatie zouden glucocorticoïden een rol kunnen spelen in de behandeling van de acute migraine-aanval en in het voorkomen van herval kort na een eerste aanval.
Dexamethason per os[a] of parenteraal[b,c], toegevoegd aan een standaard aanvalsbehandeling bleek niet werkzaam op het vlak van onmiddellijke pijnreductie. Dexamethason parenteraal leidde wel tot een significante vermindering van de hervalfrequentie binnen de 72 uur (NNT= 9)[b,c].
Alle studies vonden plaats op spoedgevallendiensten of in gespecialiseerde hoofdpijnklinieken. De populatie die zich daar presenteert verschilt wellicht van die in de huisartsenpraktijk. Er moet ook gewaarschuwd worden voor mogelijke ongewenste effecten van herhaalde (hoge) parenterale doses glucocorticoïden bij personen met frequente migraine-aanvallen.

a. In een RCT met 61 patiënten werd dexamethason 8 mg per os vergeleken met placebo. Als standaard aanvalsbehandeling kregen alle patiënten fenothiazine IV (een behandeling waarvoor weinig evidentie voorhanden is). Hervalpercentages bedroegen 27 % in de dexamethason-groep en 39 % in de placebogroep. Dit verschil was niet significant[30].

b. Meta-analyse van 7 studies van goede kwaliteit (n=738). Naast een sterk uiteenlopende basisbehandeling van de migraine-aanval kregen de patiënten in alle studies dexamethason parenteraal (dosis tussen 10 en 24 mg) of placebo toegediend. Op het vlak van onmiddellijke pijnreductie was er geen significant verschil tussen dexamethason en placebo. Op het vlak van vroeg herval (binnen de 72u) was er wel een significant verschil t.o.v. placebo: RR op herval = 0,74 (95 %-BI 0,60 tot 0,90). NNT om één migraineherval te voorkomen was 9 (95 %- BI 6 tot 25). Er werden geen significante verschillen gezien in frequentie van ongewenste effecten tussen beide groepen. Er werd een trend gezien naar grotere werkzaamheid van hogere doses (> 15 mg), maar dit was niet significant. De heterogeniteit van de gebruikte standaardtherapieën kan een belangrijke verstorende factor zijn in deze meta-analyse[31].

c. In een RCT met 205 patiënten werd dexamethason 10 mg intraveneus vergeleken met placebo. Als standaard aanvalsbehandeling kregen alle patiënten metoclopramide IV. 25 % van de patiënten in de dexamethasongroep en 19 % van de patiënten in de placebogroep werd en bleef pijnvrij in de eerste 24 uur op de spoedgevallendienst (p=0,34). Bij 67 % van de patiënten in de dexamethason-groep en 59 % in de placebogroep traden geen functionele beperkingen op na ontslag uit de spoedgevallendienst (p=0,20). Bij patiënten met hoofdpijnklachten die reeds langer dan 72 uur aanwezig waren op het ogenblik van de opname, waren 38 % in de dexamethasongroep en 13 % in de placebogroep langdurig pijnvrij (p=0,06)[32].

◇ FENOTHIAZINEN

Parenteraal toegediende fenothiazinen (prochloorperazine, chloorpromazine; geen van beiden beschikbaar in België), kunnen een keuze zijn voor het behandelen van een migraine-aanval in de tweede lijn. In een meta-analyse van 5 RCT's waren fenothiazines significant werkzamer dan placebo: volledige verlichting van de hoofdpijn trad op bij 57 % in de actief behandelde groepen en bij 8 % in de placebogroep[a].

a. In een meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 349 patiënten werd behandeling op de spoedafdeling met parenterale fenothiazines vergeleken met placebo. Volledige verlichting van de hoofdpijn trad op bij 57 % in de actief behandelde groepen en bij 8 % in de placebogroep (OR= 15; 95 %-BI 7,6-29,8). Voor 'klinisch succes' zoals gedefinieerd in de individuele studies bedroegen de slaagpercentages 75 vs. 25 % (OR= 8,9;95 %-BI 4,1-19,5)[33,34].

4.2.2. Vergelijkende studies

◇ PARACETAMOL VERSUS NSAID'S

Diclofenac intramusculair blijkt effectiever dan paracetamol intramusculair (één studie)[1]. Twee studies vergeleken paracetamol met ibuprofen. In de ene studie is het NSAID superieur, in de andere studie kan geen verschil aangetoond worden[1,35].

◇ PARACETAMOL VERSUS PARACETAMOL + DOMPERIDON

Het is niet duidelijk of het toevoegen van metoclopramide per os aan een behandeling met paracetamol een meerwaarde heeft. In een studie met 46 patiënten werd een effect gevonden op de duur van de migraine-aanval, maar de pijnintensiteit en de nausea werden niet beïnvloed[36].

◇ ACETYLSALICYLZUUR VERSUS PARACETAMOL + CODEÏNE

Eén studie waarbij de combinatie van paracetamol met codeïne werd vergeleken met acetylsalicylzuur, vindt geen verschil tussen beide middelen[1,35].

◇ ACETYLSALICYLZUUR VERSUS ACETYLSALICYLZUUR + METOCLOPRAMIDE

In 1 studie van slechte methodologische kwaliteit blijkt het toevoegen van metoclopramide 10 mg per os aan een behandeling met acetylsalicylzuur 650 mg geen meerwaarde te bieden boven acetylsalicylzuur in monotherapie wat betreft het verlichten van de hoofdpijnklachten en de nausea[38].

◇ NSAID'S ONDERLING

Volgens de geraadpleegde literatuur bestaan er geen goed uitgevoerde studies die NSAID's onderling vergelijken bij de behandeling van migraine[35].

◇ TRIPTANEN ONDERLING

In RCT's werden almotriptan[a], eletriptan[b], naratriptan[c], rizatriptan[d] en zolmitriptan[e] vergeleken met sumatriptan. Almotriptan[f], eletriptan[g] en rizatriptan[h] werden vergeleken met zolmitriptan; eletriptan[i] en rizatriptan[j] werden ook vergeleken met naratriptan. Het betreft hier telkens perorale preparaten. Wat betreft ongewenste effecten zijn er weinig verschillen. In een aantal RCT's is voor sommige eindpunten een beperkt verschil qua werkzaamheid tussen de verschillende triptanen vastgesteld[1,23]. De klinische relevantie van deze verschillen voor de praktijk is beperkt en de individuele respons is onvoorspelbaar[1,3]. Bijgevolg raden richtlijnen aan bij herhaald falen van een triptaan, een ander uit te proberen. In de praktijk verandert men het middel pas na behandeling van 2 of 3 aanvallen, waarbij de maximale dosering dient te worden gebruikt[23]. Zo nodig moeten meerdere triptanen uitgeprobeerd worden om voor de individuele patiënt het beste resultaat te krijgen[2,3].

a.
- Almotriptan werd vergeleken met sumatriptan in 2 studies met in totaal 1.923 patiënten.
- De resultaten met betrekking tot het percentage patiënten pijnvrij na 2 uur zijn niet eenduidig. In 1 studie blijkt laaggedoseerd sumatriptan significant beter dan almotriptan 12,5 mg(25 vs. 18 %); in een tweede studie wordt geen significant verschil gevonden tussen hooggedoseerd sumatriptan en almotriptan 12,5 mg (33 vs. 28 %). 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 de werkingssnelheid zijn er geen significante verschillen.
- De incidentie van ongewenste effecten verschilt niet significant tussen almotriptan en laaggedoseerd (50 mg) sumatriptan; met hooggedoseerd sumatriptan wordt een hogere incidentie van ongewenste effecten vastgesteld dan met almotriptan (22 vs. 9 %)[1,15].

b.
- Eletriptan blijkt in 3 studies met in totaal 2.139 patiënten werkzamer dan sumatriptan in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (34 % met eletriptan vs. 25 % met sumatriptan), 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 rescue-medicatie nam, worden niet gerapporteerd. Het effect van eletriptan treedt sneller op dan dat van sumatriptan.
- Er wordt geen significant verschil gevonden tussen eletriptan en sumatriptan voor de totale incidentie van ongewenste effecten[1,15].

c.
- In 2 studies met in totaal 907 patiënten blijkt naratriptan 2,5 mg even werkzaam als sumatriptan 100 mg in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten met pijnvermindering na 2 uur, het aantal dat rescue-medicatie 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 qua werkingssnelheid.
- Ongewenste effecten werden onvoldoende gerapporteerd[1,15].

d.
- De verschillen qua werkzaamheid tussen rizatriptan 10 mg en sumatriptan 50/100 mg zijn beperkt. Hoewel in 1 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. E is geen significant verschil met betrekking tot het pijnvrij blijven na 24 uur (4 studies met in totaal 4.580 patiënten).
- Rizatriptan 10 mg smelttabletten blijken in 2 studies met in totaal 865 patiënten iets werkzamer dan sumatriptan 50 mg conventionele tabletten met betrekking tot het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (55-60 % vs. 42-52 %) en het aantal dat pijnvrij blijft. Het gebruik van rescue-medicatie wordt niet gerapporteerd.
- De totale incidentie van ongewenste effecten is niet verschillend tussen rizatriptan conventionele- of smelttablet en sumatriptan[1,15].

e.
- Zolmitriptan 2,5/5 mg en sumatriptan 50/100 mg blijken even werkzaam in de symptoomcontrole bij migraine. 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 rescue-medicatie nam, worden geen significante verschillen gevonden (3 studies met in totaal 4.310 patiënten).
- Geen enkele studie rapporteert een statistische toets voor de totale incidentie van ongewenste effecten[1,15].

f.
- Almotriptan 12,5 mg en zolmitriptan 2,5 mg blijken in 1 studie met 1.298 patiënten even werkzaam 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 na 24 uur nog steeds pijnvrij is, en het aantal dat rescue-medicatie nam, worden geen significante verschillen gevonden. Evenmin zijn er significante verschillen met betrekking tot de werkingssnelheid.
- De totale incidentie van ongewenste effecten verschilt niet significant tussen almotriptan en zolmitriptan[1,15].

g. Eletriptan werd vergeleken met zolmitriptan in 1 studie met 1.587 patiënten.
- De aanbevolen dosis van eletriptan, nl. 40 mg, blijkt even werkzaam als zolmitriptan 2,5 mg mbt. het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur en het aantal met minder pijn na 2 uur. Eletriptan 40 mg is werkzamer met betrekking tot het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is. Er is geen verschil tussen eletriptan 40 mg en zolmitriptan qua werkingssnelheid.
- Een dubbele dosis eletriptan, nl. 80 mg, is werkzamer dan zolmitriptan in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (44 vs. 26 %), 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 wordt niet aanbevolen in de bijsluiter.
- Er wordt geen significant verschil gevonden tussen beide doses eletriptan en zolmitriptan voor de totale incidentie van ongewenste effecten[1,15].

h. Rizatriptan blijkt in 1 studie met 882 patiënten iets werkzamer dan zolmitriptan in de symptoomverlichting bij migraine. Wat betreft het aantal patiënten dat na 2 uur pijnvrij is (43 % met rizatriptan vs. 36 % met zolmitriptan), als het aantal dat rescue-medicatie 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.
- De totale incidentie van ongewenste effecten verschilt niet significant tussen rizatriptan en zolmitriptan[1,15].

i.
- Eletriptan blijkt in 1 studie met 548 patiënten werkzamer dan naratriptan in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (35 % met eletriptan vs. 18 % met naratriptan), het aantal met minder pijn na 2 uur, het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is, en het aantal dat rescue-medicatie nam, is eletriptan werkzamer dan naratriptan. Het effect van eletriptan treedt sneller op dan dat van naratriptan.

- Er wordt geen significant verschil gevonden tussen eletriptan en naratriptan voor de totale incidentie van ongewenste effecten[1,15].

j.
- Rizatriptan blijkt in 1 studie met 618 patiënten op een aantal eindpunten werkzamer dan naratriptan in de symptoomverlichting bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (45 % met rizatriptan vs. 21 % met naratriptan), als het aantal met minder pijn na 2 uur, is rizatriptan werkzamer dan naratriptan. Er zijn geen significante verschillen tussen beide geneesmiddelen met betrekking tot het heroptreden van de hoofdpijn binnen de 24 uur of het gebruik van rescue-medicatie. Rizatriptan werkt iets sneller dan naratriptan.
- Bij de patiënten behandeld met rizatriptan werd een hogere incidentie van ongewenste effecten vastgesteld[1,15].

Er is weinig onderzoek waarin verschillende toedieningsvormen van triptanen vergeleken worden. In de geraadpleegde literatuur werden geen studies teruggevonden waarbij subcutaan of intranasaal sumatriptan vergeleken wordt met perorale toediening van triptanen. In 1 grote studie was de werkzaamheid van zolmitriptan nasale spray en zolmitriptan per os vergelijkbaar[a]. Indien braken aanwezig is, kan sumatriptan parenteraal worden gegeven[23].

a.
- De werkzaamheid van zolmitriptan 5 mg neusspray en zolmitriptan 2,5 mg compr. is niet significant verschillend met betrekking tot het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het heroptreden van de pijn binnen de 24 uur, als het gebruik van rescue-medicatie. 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 (1 studie met 1.547 patiënten).
- De totale incidentie van ongewenste effecten werd niet statistisch getoetst[1,15].

◇ TRIPTANEN VERSUS ACETYLSALICYLZUUR

In een Cochrane review werd geen significant verschil in werkzaamheid gezien tussen acetylsalicylzuur, al dan niet in associatie met metoclopramide, en sumatriptan 50 mg per os voor wat betreft de uitkomst 'pijnvrij na 2 uur'. Sumatriptan 100 mg was wel meer werkzaam dan acetylsalicylzuur in combinatie met metoclopramide[a]. De associatie van acetylsalicylzuur en metoclopramide was werkzamer dan sumatriptan wat betreft braken. Er was geen verschil in de incidentie van ongewenste effecten tussen sumatriptan 50 mg en acetylsalicylzuur[b]; de behandeling met sumatriptan 100 mg ging echter gepaard met significant meer ongewenste effecten dan acetylsalicylzuur.
Eén studie met 666 patiënten vergeleek zolmitriptan 2,5 mg peroraal met acetylsalicylzuur 800-1000 mg peroraal + metoclopramide 10 mg bij patiënten met ernstige migraine. Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen wat betreft verlichting van de hoofdpijn na 2 uur; uit post-hoc analyse bleek wel dat zolmitriptan werkzamer was voor het eindpunt 'pijnvrij na 2 uur': 11 vs. 5 %[1].

a. Deze Cochrane-review includeerde 2 studies (n = 726) waarin acetylsalicylzuur vergeleken werd met sumatriptan 50 mg. Op de eindpunten 'pijnvrij na 2 uur' en 'pijnverlichting na 2 uur' worden geen significante verschillen vastgesteld tussen beide behandelingen. Twee studies (n = 519) vergeleken acetylsalicylzuur in combinatie met metoclopramide met sumatriptan 100 mg; zij vonden wel een significant verschil in het voordeel van sumatriptan voor de uitkomst 'pijnvrij na 2 uur' (RR= 0,63; 95 %-BI 0,45 tot 0,87; NNT= 10), maar niet voor de uitkomst 'pijnverlichting na 2 uur'. Uitkomsten na 24u ontbreken voor al deze studies. Patiënten behandeld met acetylsalicylzuur (al dan niet in combinatie met metoclopramide) gebruikten wel significant meer rescue-medicatie dan deze behandeld met sumatriptan (beide doses): RR= 1,18; 95 %-BI 1,01 tot 1,39. De frequentie van geassocieerde symptomen verschilde niet tussen de acetylsalicylzuurgroepen en de sumatriptangroepen, behalve voor braken waar de combinatie acetylsalicylzuur-metoclopramide beter scoorde dan sumatriptan 100 mg (RR= 10,59; 95 %-BI 1,43 tot 78,64)[16].

b. In vergelijking met sumatriptan 50 mg werd geen verschil in frequentie van ongewenste effecten gezien; acetylsalicylzuur ging wel gepaard met een lagere frequentie van ongewenste effecten dan sumatriptan 100 mg (RR= 0,66; 95 %-BI 0,52 tot 0,84). Ernstige ongewenste effecten waren zeldzaam[16].

◇ TRIPTANEN VERSUS PARACETAMOL + ANTI-EMETICUM

Er worden geen significante verschillen in werkzaamheid gezien tussen sumatriptan 50 of 100mg per os en paracetamol in associatie met metoclopramide[a] of domperidon[b]. Patiënten met zwaar invaliderende migraine waren uitgesloten van de studies.

a. In deze meta-analyse van 2 RCT's met in totaal 1.140 patiënten werd paracetamol 1000 mg plus metoclopramide 10 mg vergeleken met sumatriptan 100 mg per os. Deze studies hadden geen placebo-arm. Na 2 uur had 39 % van de patiënten behandeld met de associatie verlichting van de pijn, vergeleken met 42 % in de sumatriptangroep, een niet-significant verschil. Ook wat betreft foto- en fonofobie waren er geen significante verschillen. Het gebruik van rescue-medicatie was iets hoger bij de patiënten behandeld met de associatie: 38 vs. 33 % (RR= 1,17; 95 %-BI 1,01 tot1,36). Er werden geen gegevens gerapporteerd over het heroptreden van de migraine binnen de 24 uur. Bij gebruik van sumatriptan traden meer ongewenste effecten op: 28 vs. 47 %; NNH= 5,5. Ook de incidentie van ernstige ongewenste effecten was significant hoger in de sumatriptangroep: 3 vs. 6 %[18].

b. In 1 RCT (n=120) van beperkte kwaliteit, uitgevoerd in de eerste lijn, werd paracetamol 500 mg plus domperidon 20 mg vergeleken met sumatriptan 50 mg. Na 2 uur was pijnverlichting opgetreden bij 36 % van de patiënten behandeld met de associatie en bij 33 % in de sumatriptangroep, een niet-significant verschil. Ook wat betreft nausea en optreden van ongewenste effecten waren beide behandelingen vergelijkbaar. Andere eindpunten worden niet gerapporteerd[18].

◇ TRIPTANEN VERSUS NSAID'S

Of triptanen als klasse superieur zijn aan NSAID's, valt niet met zekerheid te zeggen. Er zijn weinig rechtstreekse vergelijkingen tussen beide geneesmiddelengroepen.
De werkzaamheid van sumatriptan per os en ibuprofen is vergelijkbaar[a]; rizatriptan is mogelijk iets werkzamer dan ibuprofen[b].

a. In 1 RCT met 356 patiënten werd sumatriptan 50 mg vergeleken met ibuprofen 400 mg. Er werden geen significante verschillen gevonden voor de eindpunten 'pijnvrij' of verlichting van de hoofdpijn' na 2 uur. Evenmin was er een verschil in het gebruik van rescue-medicatie[15].

b. In 1 RCT met 112 patiënten werd rizatriptan vergeleken met ibuprofen 400 mg. Voor de uitkomst 'pijnvrij na 2 uur' was er geen significant verschil tussen beide behandelingen. Rizatriptan was wel werkzamer voor verlichting van de pijn na 2 uur (73 vs. 54 %) en het gebruik van rescue-medicatie (26 vs. 46 %)[15].

◇ TRIPTANEN VERSUS ERGOTDERIVATEN

In 3 studies werd de associatie van ergotamine plus coffeïne per os vergeleken met de orale toediening van een triptaan (almotriptan[a], sumatriptan[b], rizatriptan[c]). Het triptaan bleek telkens iets werkzamer dan ergotamine; de incidentie van ongewenste effecten was vergelijkbaar. Sumatriptan s.c. of intranasaal bleek ook werkzamer dan dihydroergotamine s.c. of intranasaal[15]. Na toediening van sumatriptan ziet men dat hoofdpijnklachten vaker heroptreden[1,2,35].
Als ongewenste effecten rapporteerden patiënten voornamelijk een drukkend gevoel op de borst na sumatriptan en misselijkheid na dihydro-ergotamine[2].

a.
- In 1 RCT met 272 patiënten bleek almotriptan meer werkzaam dan ergotamine + coffeïne in de behandeling van een acute migraineaanval. Op alle eindpunten scoorde almotriptan significant beter (2u pijnvrij: 21 vs 14%). Het verschil tussen beide geneesmiddelen is reeds significant anderhalf uur na inname van het geneesmiddel.
- Met almotriptan worden minder ongewenste effecten gerapporteerd dan met ergotamine + coffeïne. De frequentie van ongewenste effecten met almotriptan is wel laag in vergelijking met andere studies met triptanen[15].

b.
- In 1 RCT met 580 patiënten bleek sumatriptan per os meer werkzaam dan ergotamine + coffeïne per os in de behandeling van een acute migraine-aanval. Op alle eindpunten scoorde sumatriptan significant beter(2u pijnvrij: 35 vs. 13%). Het verschil tussen beide geneesmiddelen is reeds significant één uur na inname van het geneesmiddel; men dient er wel rekening mee te houden dat sumatriptan in deze studie als een instant-vorm werd toegediend (smelttablet).
- Sumatriptan ging gepaard met significant meer ongewenste effecten dan ergotamine + coffeïne. In beide groepen was er een vrij hoge frequentie van ongewenste effecten[15].

c.
- In 1 RCT met 488 patiënten bleek rizatriptan meer werkzaam dan ergotamine + coffeïne in de behandeling van een acute migraineaanval. Op alle eindpunten scoorde rizatriptan significant beter (2u pijnvrij: 49 vs 24%). Het verschil tussen beide geneesmiddelen is reeds significant een half uur na inname van het geneesmiddel.
- Beide geneesmiddelen tonen een gelijkaardige frequentie van ongewenste effecten: ongeveer 1 op 3 behandelde patiënten rapporteerde ongewenste effecten[15].

◇ ERGOTDERIVATEN VERSUS NSAID'S

Er werden 3 studies teruggevonden waarbij het effect van naproxen vergeleken werd met ergotamine peroraal. De studies zijn van slechte methodologische kwaliteit en het is bijgevolg niet mogelijk er duidelijke conclusies uit te trekken[1]. In twee van de drie studies scoort naproxen beter voor het verlichten van de hoofdpijnklachten, zonder verschil in gebruik van rescue-medicatie. Ongewenste effecten en uitval treden vaker op in de ergotaminegroep[1,35]. Andere gangbare NSAID's werden niet vergeleken met ergotamines[1].

◇ ERGOTDERIVATEN VERSUS OPIATEN

Intraveneuze toediening van dihydro-ergotamine + metoclopramide werd vergeleken met intramusculaire toediening van het narcotisch analgeticum meperidine in twee studies. Eén studie kan geen verschil in werkzaamheid aantonen, terwijl in de tweede studie dihydro-ergotamine + metoclopramide superieur blijkt[35].

◇ ERGOTDERIVATEN VERSUS ACETYLSALICYLZUUR

Perorale toediening van acetylsalicylzuur + metoclopramide blijkt in één studie werkzamer dan dihydro-ergotamine peroraal in het verlichten van de hoofdpijnklachten[37]. In een andere kleine studie daarentegen kan geen verschil aangetoond worden tussen acetylsalicylzuur intraveneus en ergotamine subcutaan[1].

◇ ERGOTDERIVATEN VERSUS ERGOTAMINE + METOCLOPRAMIDE

Het toevoegen van metoclopramide aan ergotamine peroraal geeft geen verschil in het verlichten van de hoofdpijnklachten (één studie met 24 patiënten)[1].

◇ METOCLOPRAMIDE PARENTERAAL VERSUS ANDERE MIDDELEN

In 2 RCT's blijkt metoclopramide parenteraal minder werkzaam dan *andere anti-emetica* (chloorpromazine i.v. en prochloorperazine i.m.) met betrekking tot verlichten van de hoofdpijn en de nood aan rescue-medicatie. Voor volledige resolutie van de hoofdpijn en nausea is er geen verschil tussen beide groepen[20].

In 1 RCT met 40 patiënten is er geen verschil tussen metoclopramide intraveneus en *sumatriptan* s.c. met betrekking tot volledige verlichting van de hoofdpijn, of reductie van hoofdpijn of nausea[20].

In 1 RCT met 40 patiënten vermindert metoclopramide intraveneus de nausea en de nood aan rescue-medicatie in vergelijking met *ibuprofen* per os. De gegevens over pijnvermindering werden niet statistisch getoetst[20].

◇ PARENTERALE FENOTHIAZINES VERSUS ANDERE PARENTERALE MIDDELEN

In studies uitgevoerd op de spoedgevallenafdeling bleek parenterale toediening van fenothiazines mogelijk werkzamer dan andere parenterale behandelingen waaronder metoclopramide of sumatriptan[a,b]. De resultaten van de studies zijn echter niet eenduidig.

a. Meta-analyse van 10 RCT's waarin fenothiazines (meestal chlorpromazine en prochlorperazine) parenteraal werden vergeleken met parenterale behandeling met metoclopramide, sumatriptan, meperidine, valproaat of ketorolac. Fenothiazines bleken werkzamer dan de andere actieve behandelingen voor de uitkomst 'klinisch succes', zoals gedefinieerd in de individuele studies (OR= 2,04; 95 %-BI 1,25 tot 3,31), maar niet voor volledig verdwijnen van de hoofdpijnklachten[33,34].

b. Dubbelblinde RCT met 68 patiënten die zich met migraine aanboden op de spoedgevallendienst; de migraine beantwoordde aan de IHS-criteria. Patiënten werden gerandomiseerd naar IV behandeling met prochloorperazine 10 mg plus difenhydramine 12,5 mg (om acathisie tegen te gaan) of naar sumatriptan 6 mg s.c. Primaire uitkomst was de pijnintensiteit gemeten op een VAS-schaal (0-100 mm) na 80 minuten. In de groep behandeld met prochlorperazine daalde de pijn met 75 mm, in de sumatriptangroep bedroeg de daling 50 mm, een significant verschil. Andere, meer gevalideerde uitkomstmaten werden niet gerapporteerd[39].

5. Profylaxe van de migraine-aanval

Of profylaxe aangewezen is, wordt bepaald door de frequentie, de duur en de ernst van de aanvallen, en het succes van de therapie. Men kan preventie overwegen bij patiënten met 2 of meer aanvallen per maand, bij patiënten met langdurige en hevige migraine-aanvallen en in geval van onvoldoende effect van de therapie. Profylactische behandeling vermindert de ernst en de frequentie van de aanvallen, maar kan deze niet volledig voorkomen. Na het starten van de profylaxe moet de situatie regelmatig geëvalueerd worden[2,35].

Niet-medicamenteus

↓

- vermijden uitlokkende factoren, voeding en leefstijl
- relaxatietechnieken, biofeedback en fysiotherapie
- acupunctuur
- sluiting patent foramen ovale
- hyperbare zuurstoftherapie

Medicamenteus

↓

Niet-migrainespecifieke middelen:

- sommige ß-blokkers zonder ISA: propranolol, atenolol*, timolol* en metoprolol
- sommige calciumantagonisten: flunarizine, verapamil*, nimodipine* en nifedipine*
- anti-epileptica: gabapentine*, carbamazepine*,natriumvalproaat*, topiramaat, lamotrigine*
- sommige antidepressiva: TCA's*, SSRI's*
- clonidine
- gastroprokinetica: metoclopramide
- varia: riboflavine*, lisinopril*, homeopathie, fytotherapie, candesartan, magnesium, botuline toxine, co-enzyme Q10

Migrainespecifieke middelen:

- serotonine-antagonisten: pizotifeen en methysergide
- oxetoron

** Migraine staat niet vermeld als indicatie in de Belgische Samenvatting van de Kenmerken van het Product (de vroegere wetenschappelijke bijsluiter).*

5.1. Niet-medicamenteuze profylaxe

5.1.1. Voeding en leefstijl

Bij een duidelijk verhaal van uitlokkende factoren of psychosociale problemen is het raadzaam, naast de eventuele medicamenteuze behandeling, ook hier aandacht aan te besteden[2].
De richtlijn van Domus Medica stelt dat het nuttig is patiënten een lijst mee te geven met de belangrijkste migrainetriggers. Deze niet-limitatieve lijst bevat coffeïne, alcohol, monosodiumglutamaat of E621, omgevingsfactoren (fel licht, sterke geuren), levensstijlfactoren (slaaptekort of uitslapen, vasten, stress of het plots wegvallen ervan, fysieke inspanning en wijziging vast dagschema), hormonale factoren (menstruatieperiode, perimenopauze) en enkele geneesmiddelen (nitraten, dipyridamol, oestrogenen en fosfodiësterase-inhibitoren). Over het effect van vermijden van deze triggers op ernst en frequentie van de migraineklachten zijn geen gegevens beschikbaar. Het bijhouden van een dagboek kan eventuele associaties met uitlokkende factoren aan het licht brengen[3].

5.1.2. Relaxatietechnieken, biofeedback en fysiotheRapie

De resultaten van beperkt onderzoek suggereren dat biofeedback, al dan niet in combinatie met spierrelaxatie, werkzaam is in de preventie van migraine[2].

De gegevens over de werkzaamheid van fysiotherapie in de profylaxe van migraine zijn beperkt. Een Cochrane-review (7 RCT's met een totaal van 1.593 patiënten) vergelijkt verschillende vormen van fysiotherapie met elkaar, met placebo of met medicamenteuze profylaxe. Wegens heterogeniteit van de studies is pooling niet mogelijk. De review vindt enige evidentie voor de werkzaamheid van manipulatie van de wervelkolom, pulserende diathermie en TENS[40].

5.1.3. Acupunctuur

De auteurs van een Cochrane-review besluiten dat acupunctuur een optie is voor de profylaxe van migraine. Acupunctuur bleek significant werkzamer dan geen behandeling voor het verlagen van de aanvalsfrequentie[a]. Wanneer echte acupunctuur vergeleken wordt met placebo-acupunctuur ("sham" acupunctuur, waarbij oppervlakkig geprikt wordt in niet-acupunctuurpunten), worden echter geen significante verschillen tussen beide types behandelingen gevonden[b].

a. Acupunctuur vs. geen profylaxe. Meta-analyse van 6 RCT's met >2.000 patiënten. Acupunctuur bleek significant werkzamer dan geen behandeling voor het verlagen van de aanvalsfrequentie in studies met een duur van 3-4 maanden. Dit effect werd ook gevonden in 1 studie met een duur van 9 maanden[41].

b. Acupunctuur versus "sham" acupunctuur; meta-analyse van 16 RCT's. Er werd geen superioriteit vastgesteld van echte acupunctuur versus een nepinterventie[41].

5.1.4. Varia

In de MIST-trial (*Migraine Intervention with STARflex Technology*) werd het effect van het percutaan sluiten van een patent foramen ovale op migraineklachten onderzocht. Noch op het primair eindpunt (verdwijnen van migraineklachten), noch op een reeks van migrainespecifieke secundaire eindpunten werden significante verschillen vastgesteld tussen de interventiegroep en de controlegroep[a].

a. In deze trial werden 147 patiënten (ernstige en frequente migraineklachten, geen reactie op minstens 2 klassen profylactische medicatie, matig tot ernstige rechts-links shunt op transthoracale echocardiografie, met vermoeden van onderliggend patent foramen ovale) gerandomiseerd naar ofwel plaatsen via hartcatheterisatie van een septaal implant onder algemene anesthesie (n=74), ofwel een "sham"-procedure (enkel sneetje in de lies) onder algemene anesthesie (n=73). Beide groepen dienden acetylsalicylzuur en clopidrogel te nemen gedurende 3 maanden na de procedure. Het primair eindpunt (volledig verdwijnen van hoofdpijnklachten) werd bij evaluatie na 3 tot 6 maanden slechts bereikt bij 3 patiënten in elke groep. Ook op andere migrainespecifieke secundaire eindpunten konden geen significante verschillen aangetoond worden.
Het optreden van complicaties- in de interventie-arm was onaanvaardbaar hoog (6,8 % van de patiënten vs. 1,5 % in de routinepraktijk van PFO-sluitingen, met potentieel levensbedreigende complicaties zoals pericardeffusie en retroperitoneale bloeding). De vraag stelt zich of het risico van een interventionele techniek (zelfs al is die in het beste geval slechts 1,5 %) wel opweegt tegen het momenteel niet bewezen positieve effect van de procedure. De hierbij noodzakelijke antiplaatjestherapie geeft eveneens frequent ongewenste effecten, die ook in rekening dienen gebracht te worden.
Er was heel wat kritiek op het studiedesign en de kwaliteit van uitvoering. Nieuwe trials met verbeterd design zijn lopende. In afwachting van de resultaten van deze trials is het aanwenden van deze interventionele techniek met de hieraan verbonden risico's niet te verdedigen als behandeling van een niet-levensbedreigende aandoening als migraine[42,43].

In een kleine studie bleek *hyperbare zuurstoftherapie* niet werkzaam voor de preventie van migraine[13].

5.2. Medicamenteuze profylaxe

5.2.1. Werkzaamheid ten opzichte van placebo

◇ ß-BLOKKERS

Voor de langetermijnprofylaxe van migraine zijn ß-blokkers het best bestudeerd en de ß-blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit blijken het meest werkzaam[2,44,45]. Alleen propranolol en metoprolol hebben de geregistreerde indicatie "profylaxe van migraine".
Volgens de resultaten van een Cochrane review (19 RCT's met in totaal 1.083 patiënten; mediane behandelingsduur 12 weken) verlaagt propranolol voornamelijk de frequentie van de migraine-aanvallen: bij 57 % van de patiënten behandeld met propranolol daalde het aantal migraine-aanvallen met minstens de helft, vergeleken met 30 % in de placebogroep. Er was geen verschil tussen beide groepen wat betreft de incidentie van ongewenste effecten. Het effect van propranolol op de intensiteit van de hoofdpijn is klein. Het is niet duidelijk of het effect van propranolol aanhoudt na het stoppen van de behandeling[46].

Ook atenolol (100 mg), bisoprolol (5-10 mg), timolol (20-30 mg) en metoprolol (100-200 mg) blijken werkzaam. Het effect van acebutolol, pindolol, oxyprenolol en alprenolol daarentegen blijkt niet beter dan dit van placebo[47]. De dosis van de ß-blokkers dient gradueel te worden verhoogd, afhankelijk van de respons van de patiënt en van de eventuele ongewenste effecten[8].

◇ SEROTONINE-ANTAGONISTEN

- *Pizotifeen* blijkt het aantal migraine-aanvallen te reduceren met 10 % in vergelijking met placebo, maar leidt tot sedatie en gewichtstoename[8,47].

- *Methysergide* heeft een profylactisch effect op de frequentie van de migraine-aanvallen maar gezien de potentieel zeer ernstige ongewenste effecten (retroperitoneale fibrose, vasoconstrictie van grote en kleine arteriën) is er voor het middel nauwelijks een plaats[8,9,47].

- *Oxetoron*: in de geraadpleegde literatuur werd niets teruggevonden over de werkzaamheid en veiligheid van oxetoron. Het middel is niet meer beschikbaar in België.

◇ ANTI-EPILEPTICA

Natriumvalproaat

De werkzaamheid van natriumvalproaat bij de profylaxe van migraine is in meerdere studies aangetoond (6 RCT's met in totaal 632 patiënten). Bij 42 % van de patiënten die natriumvalproaat toegediend krijgen, vermindert het aantal migraine-aanvallen met méér dan de helft (versus 12 % bij placebo). Er zijn geen gegevens over het effect op de intensiteit van de hoofdpijn[48]. Bij gebruik van natriumvalproaat is nausea een probleem. De dosis voor de profylaxe van migraine bedraagt vaak 600 mg/dag wat beduidend lager is dan de dosis aanbevolen ter behandeling van epilepsie. Door die lagere dosis is de kans op ongewenste effecten geringer, maar de kans op teratogeniteit blijft bestaan[2,8,47]. Natriumvalproaat is in België niet geregistreerd voor de profylaxe van migraine.

Topiramaat

Uit 7 RCT's met in totaal 1.859 patiënten is gebleken dat topiramaat de frequentie van migraine-aanvallen verlaagt. De onderzochte dosis bedroeg 50-200 mg, de studieduur was 12-26 weken. Bij 35 tot 48 % van de patiënten behandeld met topiramaat verlaagt de aanvalsfrequentie met minstens 50 %, vergeleken met 21-23 % bij placebo. Er zijn geen gegevens over het effect op de intensiteit van de hoofdpijn[a].
Het middel wordt in België slechts vergoed bij rechthebbenden die voldoen aan de IHS-criteria van migraine, bij wie een profylactische behandeling aangewezen is wegens de frequentie en/of de intensiteit van de migraine-aanvallen en met onvoldoende respons of met contra-indicaties voor propranolol. Het FDA waarschuwt voor een verhoogd risico op gespleten lip en gespleten verhemelte wanneer topiramaat wordt gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap[50].

a. Systematische review met 7 RCT's met in totaal 2.561 patiënten. Studieduur 12 tot 26 weken. In de studies met migraine volgens IHS-criteria bleek topiramaat te leiden tot een significante daling van het aantal migraine-aanvallen: daling 1,6-2,7 episodes per 4 weken versus daling 0,8-1,1 episodes/4 weken met placebo. Het aantal patiënten met een daling van minstens 50 % van de aanvalsfrequentie was significant hoger in de groepen behandeld met topiramaat (35 tot 48 % versus 21 tot 23 %). Paresthesieën, vermoeidheid, anorexie, nausea, gewichtsverlies en geheugenstoornissen zijn de meest voorkomende ongewenste effecten[48,49].

Andere anti-epileptica

Carbamazepine, gabapentine en lamotrigine zijn telkens slechts bestudeerd in 1 kleine studie. Zowel carbamazepine als gabapentine verlagen significant de aanvalsfrequentie; lamotrigine blijkt niet werkzamer dan placebo[48].

◇ CALCIUMANTAGONISTEN

In 5 RCT's met in totaal 191 patiënten blijkt flunarizine ten opzichte van placebo het aantal migraine-aanvallen te reduceren met ongeveer 50 %. Men ziet geen invloed op de duur noch op de intensiteit van de aanvallen. Het effect van de therapie wordt pas duidelijk na ongeveer 2 maanden inname[51]. Verapamil, nimodipine en nifedipine blijken niet werkzamer dan placebo in de profylaxe van migraine[8,47]. Flunarizine is de enige calciumantagonist die in België geregistreerd is voor de profylaxe van migraine.

◇ CLONIDINE

In 2 studies met in totaal 161 patiënten wordt geen effect gevonden van behandeling met clonidine 0,075-0,150 mg gedurende 4-6 maanden wat betreft de frequentie van migraine[15]. Clonidine is geregistreerd voor de profylaxe van migraine.

◇ ANTIDEPRESSIVA

Uit een meta-analyse blijkt dat één op drie migrainepatiënten baat heeft bij een behandeling met antidepressiva[52]. Het effect van *tricyclische antidepressiva* en dan voornamelijk amitriptyline (25-75 mg) werd uitgebreid onderzocht. Amitryptiline is werkzamer dan placebo voor het verlagen van de aanvalsfrequentie (1,4 aanvallen minder per maand met een frequentie van 4,7 aanvallen bij de basismeting) en de ernst van de aanvallen[a]. Het is niet duidelijk of het hier een klasse-effect van TCA's betreft. De meeste studies waren van korte duur en betroffen kleine patiëntenaantallen[54].

a. In een meta-analyse van 9 RCT's met in totaal 905 patiënten werden TCA's (voornamelijk amitryptiline) vergeleken met placebo. Vergeleken met placebo, leidde een behandeling met TCA's tot een daling van 1,4 aanvallen per maand, een significant verschil. Ook voor de uitkomst 'minstens 50 % verbetering van de ernst van de hoofdpijn' (RR= 1,8; 95 %-BI 1,2 tot 2,6) en het gebruik van rescue-medicatie waren TCA's significant beter dan placebo. Het effect van TCA's bleek toe te nemen in de tijd. Patiënten behandeld met TCA's meldden vaker ongewenste effecten; duizeligheid en monddroogte kwamen significant vaker voor dan met placebo[53].

Een uitspraak over het effect van *selectieve serotonineheropnameremmers* (SSRI's) bij de profylaxe van migraine is moeilijker omwille van de heterogeniteit in de studies en een mogelijke publicatiebias[8,47,52]. Volgens een meta-analyse van 3 RCT's met een totaal van 86 patiënten blijken de onderzochte SSRI's (fluoxetine en sertraline) na 2 maanden behandeling niet doeltreffender dan placebo voor de preventie van migraine[55]. Gegevens over langere termijn zijn niet beschikbaar.

◇ VARIA

Een aantal studies onderzocht het effect van *fytotherapie* (vooral "feverfew" of Tanacetum parthenium) bij de profylaxe van migraine. Een meta-analyse (5 RCT's, 343 patiënten) kon geen effect aantonen van "feverfew" vergeleken met placebo. Het gebruik van "feverfew" zou geen belangrijke veiligheidsproblemen met zich meebrengen[56]. De werkzaamheid van preparaten op basis van Petasites hybridus (groot hoefblad) is slechts beperkt onderzocht; het middel bleek werkzamer dan placebo voor het reduceren van de hoofdpijnfrequentie[57,58]. Groot hoefblad bevat hepatotoxische en mutagene

bestanddelen en mag in België niet verkocht worden, noch als geneesmiddel, noch als voedingssupplement.
Een studie rond het nut van *riboflavine* (400 mg/dag) bij de profylaxe van migraine toont een gunstig effect op de hoofdpijnfrequentie doch iets minder op de ernst van de hoofdpijnklachten. Dit effect werd pas duidelijk na 4 maanden inname[59].
In 1 kleine studie van korte duur bleek *magnesium* werkzamer dan placebo in het verlagen van de aanvalsfrequentie. Het aantal dagen met migraine en de intensiteit van de pijn verschilden niet significant[59].
Ook het effect van *co-enzyme Q10* is slechts zeer beperkt onderzocht[59].

Het effect van *botulinetoxine* in de preventie van migraine werd onderzocht in 8 RCT's. In 6 van deze studies werd geen effect gevonden; de twee andere studies vertoonden ernstige methodologische problemen[59].

Eén studie onderzocht het effect van *lisinopril* bij de profylaxe van migraineklachten. Ten opzichte van placebo is er een reductie van 20 % in het aantal dagen en/of uren met hoofdpijnklachten[60].

Een kleine studie bij 65 patiënten gedurende 12 weken onderzocht een mogelijk effect van *sartanen* in de profylaxe van migraine. Candesartan (16 mg/d) verminderde significant het aantal uren en dagen met migraine ten opzichte van placebo (aantal dagen hoofdpijn gedurende 12 weken: 13,6 voor candesartan versus 18,5 voor placebo; p=0.001)[61,62].

In een studie bij 22.071 Amerikaanse artsen reduceert toediening van 325 mg *acetylsalicylzuur* om de 2 dagen het aantal migraine-aanvallen. De resultaten kunnen hoogstens als richtinggevend beschouwd worden, gezien het gaat om het achteraf analyseren van de migrainerespons in een studie met een heel ander opzet (cardiale protectie), en gezien geen gegevens bekend zijn over het bestaan van migraine bij de start van de studie[63].

◇ ASSOCIATIE VAN FARMACOLOGISCHE EN NIET-FARMACOLOGISCHE PROFYLAXE

De associatie van medicamenteuze en niet-medicamenteuze profylaxe is slechts beperkt onderzocht. In 1 studie met 232 patiënten met ernstige migraine ondanks optimale acute behandeling, bleek de associatie van een β-blokker en gedragstherapie werkzamer dan placebo voor het verlagen van de aanvalsfrequentie (-3,3 vs. -2,1 aanvallen per maand)[a].

a. RCT met 232 patiënten met een diagnose van migraine met of zonder aura volgens de IHS-criteria. Alle patiënten kregen eerst optimale acute behandeling met triptanen en zo nodig een NSAID of een anti-emeticum. Bij onvoldoende respons werden de patiënten gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met β-blokkers (60-180 mg propranolol of 40-80 mg nadolol), placebo, gedragstherapie of de combinatie van β-blokker plus gedragstherapie. De gerandomiseerde patiënten meldden gemiddeld 5,5 migraine-aanvallen per maand. De gedragsmatige aanpak bestond uit begeleide sessies, huiswerk, cognitieve gedragstherapie en stress management. Primaire uitkomstmaat was het aantal migraine-aanvallen per maand na 10 maanden behandeling. Hoewel een verbetering vastgesteld werd in de 4 groepen, bleek enkel de associatie van een β-blokker en gedragstherapie werkzamer dan placebo (-3,3 vs. -2,1 aanvallen per maand). Beide behandelingen in monotherapie bleken niet werkzamer dan placebo. De placeborespons was hoog: ongeveer 40%[64].

5.2.2. Vergelijkende studies

β-BLOKKERS ONDERLING

In telkens 1 kleine studie werd propranolol vergeleken met atenolol, nadolol, metoprolol of timolol. Er werden geen significante verschillen gevonden in effect op de aanvalsfrequentie[46]. Evenmin was er een significant verschil tussen bisoprolol en metoprolol[15].

ß-BLOKKERS VERSUS ANDERE MEDICATIEGROEPEN

Vooral de vergelijking met *calciumantagonisten* werd uitgebreid onderzocht. In een meta-analyse van 12 RCT's met in totaal 2.003 patiënten werd geen significant verschil gevonden tussen propranolol en calciumantagonisten (vnl. flunarizine) wat betreft het verlagen van de migrainefrequentie[46].
Enkele kleine studies onderzochten de werkzaamheid van metoprolol en propranolol versus *natriumvalproaat* en konden geen verschil tussen beide groepen aantonen in effect op de aanvalsfrequentie[2,46].

In 3 studies werden β-blokkers vergeleken met *TCA's* en werd geen significant verschil gevonden tussen beide behandelingen wat betreft de aanvalsfrequentie en de ernst van de aanvallen[53].

In 1 studie met 282 patiënten werd propranolol vergeleken met *topiramaat* gedurende 26 weken. Er werd geen significant verschil gevonden in het percentage patiënten met minstens 50 % daling van het aantal aanvallen[48].

Propranolol werd ook nog vergeleken met *NSAID's, methysergide, pizotifeen, clonidine, tryptofaan* en het SSRI *femoxetine*. In geen van deze studies kon een verschil aangetoond worden tussen propranolol en de andere middelen wat betreft het verlagen van het aantal migraine-aanvallen. Het betreft hier kleine studies met ernstige methodologische tekortkomingen[46].

CALCIUMANTAGONISTEN ONDERLING

In 1 studie met 83 patiënten werd geen verschil gevonden tussen flunarizine en nifedipine wat betreft 'hoofdpijnindex', een eindpunt dat niet aanbevolen wordt door de IHS[15].

CALCIUMANTAGONISTEN VERSUS ANDERE MEDICATIEGROEPEN

Slechts 1 studie met 42 patiënten vergeleek flunarizine en *amitriptyline*; er werd geen significant verschil gevonden qua werkzaamheid[53].

Uit 1 zeer kleine studie die flunarizine vergelijkt met *natriumvalproaat* kunnen geen besluiten getrokken worden[48].

In enkele kleine studies werd flunarizine vergeleken met *methysergide*, en nimodipine met *pizotifeen*. Er werden geen significante verschillen gevonden wat betreft frequentie, intensiteit en duur van de hoofdpijn[15].

ANTI-EPILEPTICA ONDERLING

In 1 studie met 64 patiënten werd natriumvalproaat vergeleken met topiramaat. Omwille van de slechte methodologische kwaliteit van deze studie kunnen geen conclusies getrokken worden[48,49].

ANTI-EPILEPTICA VERSUS ANDERE MEDICATIEGROEPEN

In 2 studies werd topiramaat vergeleken met *amitriptyline*; er werd geen significant verschil in werkzaamheid gevonden[53].

ANTIDEPRESSIVA ONDERLING

In 4 studies werd amitryptiline vergeleken met SSRI's (fluoxetine, fluvoxamine en citalopram) en venlafaxine. De resultaten waren niet eenduidig: er was geen significant verschil wat betreft de aanvalsfrequentie, maar TCA's bleken beter dan SSRI's voor de uitkomst '50 % reductie van de intensiteit van de hoofdpijn' (RR=1,72; 95 % BI 1,115-2,55). Patiënten behandeld met TCA's meldden vaker ongewenste effecten maar de studie-uitval was niet significant verschillend[53].

◇ ASSOCIATIE VAN MEEDERE PROFYLACTISCHE MIDDELEN

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden die associatie van 2 middelen vergelijkt met placebo, noch met monotherapie.

5.3. Niet-farmacologische profylaxe versus farmacologische profylaxe

Er is slechts beperkt onderzoek gebeurd naar de werkzaamheid van niet-farmacologische versus farmacologische profylaxe.

In een recente studie werd oefentherapie vergeleken met relaxatie en met topiramaat. De 3 behandelingen bleken even werkzaam in het verlagen van de migrainefrequentie (daling van 4 naar 3 aanvallen per maand)[65].

Acupunctuur blijkt even werkzaam als medicamenteuze profylaxe (β-blokkers, flunarizine, valproaat), met minder ongewenste effecten[a].

a. Acupunctuur vs. medicamenteuze profylaxe: meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 780 patiënten. Acupunctuur werd vergeleken met medicamenteuze profylaxe (β-blokkers, flunarizine, valproaat). Naargelang het gerapporteerde eindpunt, wordt mogelijk een klein voordeel van acupunctuur gevonden. In de groepen behandeld met acupunctuur worden minder ongewenste effecten gemeld[41].

In één meta-analyse werd relaxatie vergeleken met propranolol. Tussen beide interventies kon men geen verschil in werkzaamheid aantonen[2].

Uit een studie van goede kwaliteit blijkt dat manipulatie van de wervelkolom een effectieve behandelingsoptie kan zijn met een kortetermijneffect gelijk aan dat van amitriptyline, en dit met minder ongewenste effecten. Het combineren van beide behandelingen blijkt geen extra voordeel op te leveren[66].

6. Menstruele migraine

Menstruele migraine wordt gedefinieerd als het optreden van migraine-aanvallen in de periode van twee dagen voor het begin van de menstruatie tot drie dagen erna en dit in twee derden van de cycli, al dan niet in combinatie met migraine op andere momenten in de cyclus. Observationeel onderzoek toonde aan dat aanvallen van menstruele migraine vaak ernstiger zijn en langer duren en dat er een beperktere respons is op klassieke analgetica[2].

In een recente systematische review met meta-analyse worden aanbevelingen geformuleerd voor de behandeling en preventie van menstruele migraine[67]. Gezien het beperkt aantal studies van goede kwaliteit, kunnen vragen gesteld worden bij de graad van evidentie bij sommige adviezen.

Voor de *acute behandeling* van menstruele migraine worden in deze review sumatriptan, rizatriptan en het (in België niet verkrijgbare) NSAID mefenaminezuur aangeraden[a]. Eerstelijnsanalgetica zoals acetylsalicylzuur, paracetamol of gangbare NSAID's werden niet onderzocht bij deze specifieke populatie.

Voor de *preventie* van menstruele migraine wordt in deze review intermitterend (perimenstrueel) gebruik van transdermaal oestradiol, frovatriptan of naratriptan aangeraden[b]. Preventief gebruik van triptanen wordt echter specifiek afgeraden in de bijsluiter. Andere profylactische middelen werden niet onderzocht bij deze specifieke populatie[3].

a. Deze meta-analyse includeerde 19 placebogecontroleerde studies (9 voor behandeling, 10 voor preventie) met verschillende geneesmiddelen. In de preventiestudies waren de populatiegroottes beperkt. De kwaliteit van de geïncludeerde studies is matig tot zwak.

   - Voor de behandeling van menstruele migraine wordt een graad B aanbeveling geformuleerd voor sumatriptan 50 mg en 100 mg (4 studies, slechts 1 van goede kwaliteit) en voor rizatriptan 10 mg (2 studies van goede kwaliteit). Zij toonden zich in een meta-analyse superieur aan placebo voor wat betreft pijnrespons na 2 uur (voor sumatriptan 100 mg: gepoolde OR: 4,33 (95 %-BI 2,96 tot 6,32); voor sumatriptan 50 mg: gepoolde OR: 3,02 (95 %-BI 2,08 tot 4,38); voor rizatriptan 10 mg: gepoolde OR: 2,34 (95 %-BI 1,68 tot 3,25)).
   - Ook zolmitriptan (2 studies) was superieur aan placebo (pooled OR: 2,97 (95 %-BI 1,98 tot 4,45), maar er traden meer ongewenste effecten op, zodat hiervoor een graad C aanbeveling geformuleerd wordt. Met naratriptan werd slechts één studie van onvoldoende kwaliteit uitgevoerd in deze indicatie; voor dit geneesmiddel wordt dan ook geen aanbeveling geformuleerd.
   - Op basis van één studie van voldoende kwaliteit wordt ook voor het niet in België verkrijgbare NSAID mefenaminezuur een graad B aanbeveling geformuleerd. In een dosering van 500 mg toonde het zich significant beter dan placebo (66,6 % van de patiënten in de NSAID-arm waren pijnvrij na 2 uur, ten opzichte van slechts 8,3 % in de placebo-arm ($p<0,05$))[67].

b.
   - Voor de kortetermijnpreventie van menstruele migraine formuleren de auteurs een graad B- aanbeveling voor transdermaal oestradiol (1,5 mg oestradiolgel per dag gedurende 7 dagen) op basis van 4 kleine studies van matige tot zwakke kwaliteit. Heterogeniteit van deze studies liet geen meta-analyse van de resultaten toe. Drie van de 4 studies tonen significant minder migraineklachten in de oestradiolgroep.
   - Met frovatriptan 2,5 mg tweemaal daags gedurende 6 dagen (één grote studie van goede kwaliteit) was de incidentie van menstruele migraine significant lager dan met placebo (41 % vs 67 %; $p<0,0001$).
   - Met naratriptan 1 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen (één grote studie van matige kwaliteit) werden over een periode van 4 cycli significant minder menstruele migraine-episodes gezien dan met placebo (2 vs. 4; $p<0,05$). Er was geen meerwaarde van een hogere dosis (2,5 mg tweemaal daags).
   - De auteurs includeerden ook nog individuele studies met naproxen, nimesulide, magnesiumsupplementen en fyto-oestrogenen. Al deze studies waren van zwakke kwaliteit, zodat over de werkzaamheid van deze middelen geen uitspraak kon worden gedaan[67].

De plaats van hormonale anticonceptie in de preventie van (menstruele) migraine zonder aura is niet duidelijk. Vanuit theoretisch oogpunt daarentegen, lijkt het aannemelijk dat het vermijden van onttrekking van oestrogeen door het doornemen van de pil, de frequentie van menstruele migraine zou verlagen. Dit is echter niet onderbouwd met gerandomiseerd onderzoek[36].
Enkele kleine observationele studies lijken er op te wijzen dat het gebruik van oestroprogestativa de migraineklachten eerder doet toenemen dan afnemen. Bij migraine met aura zijn oestroprogestativa gecontra-indiceerd wegens een verhoogd risico van CVA[2].

7. Migraine bij kinderen en adolescenten

7.1. Behandeling

Hoewel de incidentie (aantal nieuwe gevallen/jaar) het hoogst is bij kinderen, werd toch weinig onderzoek gedaan naar de aanpak van migraine in deze leeftijdsgroep.

Algemeen wordt aangeraden kinderen met migraine te behandelen met *paracetamol*; dit is echter slechts beperkt onderzocht[15,68].

Ibuprofen is iets beter onderzocht en blijkt werkzamer dan placebo: na 2 uur waren 58 % van de kinderen behandeld met ibuprofen pijnvrij, vergeleken met 38 % met placebo[a,b].

a. Dubbelblinde cross-over studie met 106 kinderen van 4-16 jaar; patiënten werden gerandomiseerd over paracetamol, ibuprofen of placebo. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen paracetamol en placebo voor verlichting van de pijn en volledig pijnvrij zijn na 2 uur. Deze studie vertoont ernstige methodologische tekortkomingen[15].

b. Meta-analyse van 2 RCT's met in totaal 242 kinderen jonger dan 17 jaar. Ibuprofen bleek werkzamer dan placebo voor het verlichten van de hoofdpijnklachten: verlichting van de pijn na 2 uur 58 vs. 38 %. Een kleine bijkomende RCT met 32 kinderen komt tot vergelijkbare conclusies[68].

Van de beschikbare *triptanen* is enkel een effect gevonden van sumatriptan nasaal: na 2 uur waren 40 % van de kinderen behandeld met sumatriptan pijnvrij, vergeleken met 26 % met placebo[a]. Milde ongewenste effecten (nausea, braken, smaakstoornissen) traden vaker op bij de adolescenten die behandeld werden met sumatriptan nasaal (36 % vs 11 %; NNH= 5 (95 %-BI 3 tot 13)[69]. Rizatriptan[b], eletriptan[c] en zolmitriptan[d] per os bleken niet werkzamer dan placebo[68]. Sumatriptan per os werd niet vergeleken met placebo. De resultaten van een studie met almotriptan per os zijn niet eenduidig[e]. Er zijn geen studies die verschillende triptanen onderling vergelijken bij kinderen en adolescenten. Triptanen zijn in België niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen; enkel sumatriptan nasaal 10 mg is geregistreerd voor gebruik bij adolescenten.

a. Meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 1.475 kinderen jonger dan 17 jaar. Nasaal sumatriptan bleek werkzamer dan placebo voor verlichting van de hoofdpijn na 2 uur (65 vs. 51 %; RR= 1,26 (95 % BI 1,13 tot 1,41)) en pijnvrij zijn na 2 uur (40 vs. 26 %; RR= 1,56 (95 %-BI 1,26 tot 1,93)). Milde ongewenste effecten traden vaker op bij de kinderen die behandeld werden met sumatriptan nasaal[68].

b. In een RCT met 360 kinderen van 12 tot 17 jaar werd geen significant verschil gevonden tussen rizatriptan en placebo[68].

c. RCT met 348 kinderen van 12 tot 17 jaar. Er werd geen significant verschil gevonden tussen eletriptan en placebo[68].

d. Twee RCT's met in totaal 879 kinderen van 12-17 jaar. Er werd geen significant verschil gevonden tussen zolmitriptan per os en placebo. Een studie waarin zolmitriptan nasaal werkzamer bleek dan placebo, werd door Clinical Evidence verworpen wegens ernstige methodologische beperkingen[68].

e. RCT met 866 kinderen van 12 tot 17 jaar. Almotriptan in verschillende doseringen (6.25 mg, 12.5 mg of 25 mg) werd vergeleken met placebo. Alle doseringen almotriptan bleken werkzamer dan placebo wat betreft verlichting van de hoofdpijn na 2 uur: 67-73 % met almotriptan versus 55 % met placebo. Wat betreft het heroptreden van de hoofdpijn binnen de 24 uur waren er geen significante verschillen tussen actieve behandeling en placebo. Deze studie vertoonde ernstige methodologische tekortkomingen[68].

7.2. Profylaxe

Ook met betrekking tot de profylaxe van migraine bij kinderen is de beschikbare evidentie zwak.
Een verstoord slaapritme kan migraine uitlokken. Het is dan ook belangrijk het slaapritme te herstellen. In een studie bij 70 kinderen (gemiddelde leeftijd 10 jaar, met migraine en een verstoord slaapritme) leidde voorlichting over *slaaphygiëne* tot een daling in het aantal en de duur van de aanvallen na 3 en 6 maanden follow-up. De ernst van de aanvallen werd niet beïnvloed[2].
Dieetmaatregelen, fytotherapie, biofeedback en progressieve spierrelaxatie zijn niet onderzocht in studies van goede kwaliteit[68].
Er is beperkt bewijs dat zelfhulp via *stress-management* de ernst en frequentie van de aanvallen kan verlagen[2,68].

Het is niet duidelijk of propranolol werkzaam is bij kinderen[a]. Andere β-blokkers werden onvoldoende onderzocht.

a. De resultaten van drie RCT's (118 patiënten; duur 12 tot 26 weken) die propranolol vergelijken met placebo zijn tegenstrijdig. Eén studie vindt geen verschil tussen propranolol en placebo, de tweede studie stelt dat propranolol werkzaam is, de derde studie vindt een verslechtering van de aanvalsfrequentie onder propranolol[68].

Topiramaat is mogelijk werkzaam, maar is in België niet geregistreerd voor de profylaxe van migraine bij kinderen[a].

a. Drie RCT's met in totaal 309 kinderen van 6 tot 17 jaar. Voor een aantal eindpunten, maar niet voor alle, blijkt topiramaat werkzamer dan placebo. De resultaten van de studies zijn niet eenduidig. Ongewenste effecten traden vaker op in de groepen behandeld met topiramaat[68-70].

Het effect van *flunarizine* in de profylaxe van migraine bij kinderen werd bestudeerd in 2 dubbelblinde studies waarbij 118 kinderen gedurende 3 maanden behandeld werden met flunarizine 5 mg/dag of placebo. Uit de resultaten blijkt dat flunarizine de frequentie en de duur van de migraine-aanvallen vermindert, maar het effect wordt pas duidelijk na 2 maanden therapie[51].

Eén kleine studie kon geen preventief effect van *pizotifeen* aantonen op het aantal en de duur van de migraine-aanvallen bij kinderen[68].

In een meta-analyse naar de werkzaamheid van profylaxe bij kinderen met migraine werden progressieve spierrelaxatie, cognitieve therapie en electromyografische biofeedback vergeleken met farmacologische profylaxe (ß-blokkers, serotonine-antagonisten, calciumantagonisten en anti-epileptica). Tussen de behandelingen onderling kan geen verschil aangetoond worden in werkzaamheid tenzij een statistisch significant verschil ten voordele van biofeedback versus de serotonine-antagonisten en een trend ten voordele van de progressieve spierrelaxatiemethode versus de calciumantagonisten[71].

8. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn

De term 'analgeticahoofdpijn' vervalt, omdat medicatie-afhankelijke hoofdpijn niet enkel door overmatig gebruik van analgetica, maar ook door antimigrainemiddelen of coffeïne kan veroorzaakt worden.

8.1. Definitie

Volgens de *International Headache Society* (IHS) zijn de criteria voor de diagnose van medicatie-afhankelijke hoofdpijn de volgende[72]:

a. De hoofdpijn (die voldoet aan criteria c en d) is aanwezig gedurende minstens 15 dagen per maand.
b. Er is regelmatig overmatig gebruik van analgetica of antimigrainemiddelen gedurende minstens 3 maanden. Er is sprake van overmatig gebruik als gedurende 3 maanden, op minstens 10 dagen per maand 1 of meer van volgende middelen worden gebruikt: ergotamine, triptanen, opioïde analgetica of combinatiepreparaten van analgetica. Als op 15 of meer dagen per maand een enkelvoudig analgeticum (paracetamol, NSAID), alleen of in combinatie met ergotamine, een triptaan of een opioïd analgeticum wordt gebruikt, is eveneens sprake van overmatig gebruik.
c. Er is een toename van de hoofdpijn gedurende de periode van overmatig medicatiegebruik.
d. De hoofdpijn verdwijnt of keert terug naar het oorspronkelijke patroon binnen de 2 maanden na stoppen van het oorzakelijke geneesmiddel.

8.2. Epidemiologie

Er zijn weinig gegevens over de prevalentie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn; de prevalentie wordt geschat op 1 % van de volwassenen en 0,5 % van de adolescenten in de algemene bevolking. De prevalentie is het hoogst bij vrouwen in de leeftijdscategorie 40-50 jaar en treedt ongeveer 3 maal vaker op bij vrouwen dan bij mannen[73]. Uit observationele studies blijkt dat medicatie-afhankelijke hoofdpijn sneller optreedt met de triptanen (na gemiddeld 1,7 jaar) en de ergotderivaten (na gemiddeld 2,7 jaar) dan met analgetica (na gemiddeld 4,8 jaar)[74].

8.3. Eindpunten

Er is weinig gerandomiseerd onderzoek over de aanpak van medicatie-afhankelijke hoofdpijn. In de studies wordt het succes van staken van de medicatie gedefinieerd als een daling van minstens 50 % van het aantal dagen met hoofdpijn[75].

8.4. Behandeling

Psychologische ondersteuning en follow-up van de patiënt zijn belangrijk. Het is van belang dat de patiënten begrijpen dat de manier waarop zij hun geneesmiddelen gebruiken waarschijnlijk de hoofdpijn veroorzaakt. Ook moet gewaarschuwd worden dat het staken van de medicatie in het begin de klachten zal verergeren.
De gemiddelde slaagkans van staken van de medicatie die hoofdpijn uitlokt, bedraagt ongeveer 72 %. Een kortere duur van regelmatig geneesmiddelengebruik en het type geneesmiddel (b.v. betere prognose met triptanen) verhogen de kans[75].

8.4.1. Staken van de medicatie

Er zijn geen RCT's die de werkzaamheid onderzoeken van interventies gericht op het staken van de geneesmiddelen die de hoofdpijn veroorzaken.
Niet-opioïde analgetica en triptanen kunnen abrupt worden gestopt omdat ze geen ontwenningsverschijnselen veroorzaken. Opioïden, benzodiazepines en coffeïne worden beter afgebouwd. Deze adviezen zijn slechts onderbouwd door casuïstische mededelingen en patiëntenseries[73,75].
De duur van de onttrekkingshoofdpijn en gerelateerde klachten zoals misselijkheid, hangt af van het soort medicatie dat wordt gestaakt. Algemene verbetering treedt op binnen 7-10 dagen in het geval van een triptaan, binnen 2-3 weken na het stoppen van analgetica en binnen 2-4 weken in geval van een opiaat[73].

8.4.2. Behandeling van ontwenningsverschijnselen

Er wordt afgeraden het ene analgeticum door een ander te vervangen. De kans bestaat dat bij gebruik van een ander analgeticum of hoofdpijnmiddel de patiënt ook medicatie-afhankelijke hoofdpijn ontwikkelt.
Patiënten die braken gedurende de periode van staken kunnen worden behandeld met anti-emetica zoals domperidon of metoclopramide.
Er zijn onvoldoende argumenten om de onttrekkingshoofdpijn die eventueel kan ontstaan in het begin na het staken van de hoofdpijn veroorzakende medicatie, te behandelen met prednisolon[a,b]. Voor andere medicamenteuze maatregelen bestaat geen evidentie.

a. Dubbelblinde RCT met 100 patiënten met een waarschijnlijkheidsdiagnose van medicatie-afhankelijke hoofdpijn, 75 % vrouwen. Voor het staken van de medicatie werden patiënten 3 dagen in het ziekenhuis opgenomen. Patiënten werden gerandomiseerd naar prednisolon 60 mg/d, af te bouwen over 6 dagen of naar placebo. Er was geen significant verschil tussen beide groepen voor de gecombineerde uitkomstmaat van intensiteit van de hoofdpijn en het aantal dagen hoofdpijn gedurende de eerst 6 dagen na het staken van de medicatie[75].
b. In een dubbelblinde RCT werden 20 patiënten gerandomiseerd naar prednisolon 100 mg/d gedurende 5 dagen of naar placebo. In de actief behandelde groep bedroeg het aantal uren met ernstige of gemiddelde hoofdpijn 18,1, vergeleken met 36,7 uren in de placebogroep, een significant verschil[75].

8.4.3. Tegengaan van terugval

De kans op herval is het grootst in het eerste jaar na staken van de medicatie. Risicofactoren voor herval zijn o.a. ernst van de migraine, beperkte verbetering bij het staken van de medicatie en het gebruik van combinatiepreparaten zoals NSAID's met coffeïne of codeïne[73]. Als migraine aan de basis lag van het overmatig gebruik, zal profylaxe overwogen worden.

8.5. Vergelijking van behandelingsstrategieën

In beperkt gerandomiseerd onderzoek werd intensieve aanpak van de medicatiestop (zo nodig met ziekenhuisopname, prednisolonkuur, anti-emetica en opstarten van profylactische behandeling) vergeleken met een minder intensieve aanpak (poliklinisch), of louter advies om overmatig gebruik te stoppen. Er werden geen significante verschillen gevonden qua slaagpercentage tussen de verschillende vormen van aanpak[a-c].

a. Open-label studie met 120 patiënten met migraine, een waarschijnlijkheidsdiagnose van medicatie-afhankelijke hoofdpijn en zonder comorbiditeit. Patiënten werden gerandomiseerd over 3 groepen: (1) advies om de overmatig gebruikte medicatie te stoppen (2) poliklinische ontwenningspoging met begeleiding, prednisolon 60 mg/d, af te bouwen over 8 dagen en gepersonaliseerde profylactische medicatie (β-blokkers of anti-epileptica) of (3) ontwenningspoging in het ziekenhuis met begeleiding, prednisolonkuur en parenterale toediening van vocht en anti-emetica. Een positieve uitkomst werd gedefinieerd als geen of episodische hoofdpijn en gebruik van symptomatische geneesmiddelen gedurende minder dan 10 dagen per maand. Twee maanden na de ontwenning werd dit eindpunt bereikt bij ongeveer 75 % van de patiënten, zonder significante verschillen tussen de 3 groepen[73].

b. In een andere open-label studie werden 56 patiënten gerandomiseerd over 3 behandelingsstrategieën gedurende 5 maanden: (1) poliklinische ontwenning zonder profylactische medicatie, (2) profylactische behandeling zonder ontwenning of (3) controle d.w.z. geen profylactische medicatie en geen stopadvies. Primair eindpunt was het aantal hoofdpijndagen. Na 3 en na 5 maanden werden geen significante verschillen gezien tussen de 3 groepen [DTB]. Bij opvolging na 4 jaar bleek 2/3 van de patiënten niet aan overgebruik van medicatie te doen[76].

c. In een recente open-label studie werden 82 patiënten met medicatie-afhankelijke hoofdpijn gerandomiseerd naar ontwenning in het ziekenhuis of ambulante ontwenning. Twee maanden en 2 jaar na de ontwenning was de vermindering in aanvalsfrequentie en subjectieve verbetering niet verschillend tussen beide groepen. Het aantal responders, gedefinieerd als patiënten die evolueerden naar episodische hoofdpijn en die minder dan 10 dagen per maand symptomatische geneesmiddelen innamen, was evenmin verschillend (44 % in beide groepen)[77].

9. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties van de migrainespecifieke middelen*

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties	Interacties
triptanen	**Frequent:** duizeligheid, warmte-opwellingen, slaperigheid, zwaktegevoel, moeheid, nausea en braken, drukkend gevoel (kan optreden ter hoogte van elk deel van het lichaam). **Zeldzaam maar ernstig:** coronaire vasoconstrictie, CVA.	Ischemisch hartlijden, perifeer vasculair lijden, ernstige of ongecontroleerde hypertensie, antecedenten van CVA of TIA, zwangerschap en borstvoeding.	Ergotderivaten, SSRI's, Sint-Janskruid, MAO-remmers.
ergotamines	**Frequent:** nausea en braken. **Zeldzaam maar ernstig:** coronaire vasoconstrictie, ergotisme.	Cardiovasculair lijden, nier- of leverlijden, ernstige of ongecontroleerde hypertensie, zwangerschap en borstvoeding.	Triptanen, sympathicomimetica, β-blokkers, macroliden en HIV protease-inhibitoren.
topiramaat	**Frequent:** duizeligheid, paresthesie, misselijkheid, cognitieve problemen, gewichtsverlies. **Zeldzaam maar ernstig:** acuut glaucoom, metabole acidose, zelfmoordgedachten, depressie, nierstenen	Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.	Fenytoïne en carbamazepine kunnen de plasmaspiegel van topiramaat doen dalen. Topiramaat verhoogt de uitscheiding van ethinylestradiol, waardoor de veiligheid van de laaggedoseerde pil kan worden verminderd.
methysergide	**Frequent:** GI klachten (nausea, braken, zuurbranden, abdominale pijn), duizeligheid en slaperigheid. **Zeldzaam maar ernstig:** vasospasmen, fibrotische reacties (o.a. retroperitoneaal).	Zoals voor ergotamine. Daarnaast ook gecontra-indiceerd bij kleplijden, longaandoeningen en collageenziekten, urinewegaandoeningen	Zoals voor ergotamine.
pizotifeen	**Frequent:** toename eetlust leidend tot gewichtstoename, slaperigheid.	Urinaire retentie, nierlijden, geslotenhoekglaucoom, zwangerschap en lactatie.	Sedativa, hypnotica, antihistaminica en alcohol.
flunarizine	**Frequent:** slaperigheid, toegenomen eetlust met gewichtstoename, depressie, extra-piramidale symptomen.	Zwangerschap en lactatie, ziekte van Parkinson of extrapiramidale stoornissen, depressie.	Alcohol en andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.

* Alleen de geneesmiddelen met de indicatie "migraine" in de SKP. Voor extensieve lijsten verwijzen we naar de wetenschappelijke bijsluiters (SKP's) en gespecialiseerde bronnen. Wij beperkten ons tot de meest voorkomende ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Ook de zeldzame maar zeer ernstige ongewenste effecten worden vermeld. Bronnen: SKP's, Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, Martindale, British National Formulary en Farmacotherapeutisch Kompas.

10. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van migraine

Tabel 1. Prijsvergelijking voor de behandeling van de migraine-aanval

	Product / laagste therapeutische dosis per aanval[1]		Merknaam / verpakking[2] / sterkte	
				Publieksprijs per aanval[3] / Remgeld per aanval voor gewoon verzekerden[3]
NIET-SPECIFIEKE MIDDELEN				euro 0 5 10 15 20 25
ORAAL	**Analgetica**			
	paracetamol	1g	*	
	acetylsalicylzuur	1g	*	
	NSAID's[4]			
	ibuprofen	400 mg	*	
	diclofenac	50 mg	*	
	naproxen	750 mg	*	
SPECIFIEKE MIDDELEN				
ORAAL	**Triptanen**			
	almotriptan	12,5 mg	Almogran 12 compr. à 12,5 mg	
	eletriptan	40 mg	Relert 6 compr. à 40 mg	
	frovatriptan	2,5 mg	Frovatex 6 compr. à 2,5 mg	
			Migard 6 compr. à 2,5 mg	
	naratriptan	2,5 mg	Naramig 12 compr. à 2,5 mg	
	rizatriptan	10 mg	Maxalt 3 compr. Lyo (smelttabl.) à 10 mg	
	sumatriptan	50 mg	Sumatriptan Mylan 12 compr. à 50 mg	
			Sumatriptan Teva 12 compr. à 50 mg	
			Sumatriptan Sandoz 12 compr. (deelb.) à 50 mg	
			Sumatriptan EG 12 compr. (deelb.) à 50 mg	
			Imitrex 6 compr.Instant (disp.) à 50 mg	
	zolmitriptan	2,5 mg	Zomig 12 compr. à 2,5 mg	
			Zomig 12 compr. Instant (smelttabl.) à 2,5 mg	

ORAAL	**Andere**			
	coffeïne 100 mg + ergotamine 1 mg	Cafergot	100 compr. (deelb.)	à 100+1 mg
	dihydro-ergotamine 7,5 mg	Dihydergot	100 compr. Forte (deelb.)	à 2,5 mg
		Dystonal	30 compr. (deelb.)	à 2,5 mg
	acetylsalicylzuur 900 mg + metoclopramide 10 mg	Migpriv	20 poeder (zakjes)	à 900+10 mg
RECTAAL	**Andere**			
	coffeïne 100 mg + ergotamine 2 mg	Cafergot	30 supp.	à 2 mg
NASAAL	**Triptanen**			
	sumatriptan 20 mg	Imitrex	6 neusspray	à 1 mg
	Andere			
	dihydro-ergotamine 0,5 mg	Diergo	8 neusspray	à 0,5 mg
SUBCUTAAN/ I.M.	**Triptanen**			
	sumatriptan 6 mg	Imitrex	2 spuitamp. s.c.	à 6 mg
	Andere			
	dihydro-ergotamine 1 mg	Dihydergot	6 amp. i.m. - s.c.	à 1 mg

* Bij de niet-specifieke migrainemiddelen met meerdere merknamen, verpakkingen en sterktes is in de tabel een gemiddelde prijs vermeld.

1. Dosis zoals aangegeven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2012 (specifieke migrainemiddelen) of zoals gebruikt in de studies (niet-specifieke migrainemiddelen).
2. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd.
3. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen maart 2012).
4. Enkel de NSAID's waarvoor in de geraadpleegde literatuur studies werden teruggevonden.
5. Voor terugbetalingsvoorwaarden: zie website RIZIV (www.riziv.fgov.be) of website BCFI (www.bcfi.be).

Tabel 2. Prijsvergelijking voor de profylactische behandeling van migraine

Product / laagste therapeutische dosis per aanval[1]	Merknaam / verpakking[2] / sterkte	Publieksprijs per aanval[3] / Remgeld per aanval voor gewoon verzekerden[3]
NIET-SPECIFIEKE MIDDELEN		euro 0 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8 – 1
β-blokkers[4]		
atenolol 100 mg	*	
metoprolol 100 mg	*	
propranolol 80 mg	*	
Tricyclische antidepressiva		
amitriptyline 25 mg	Redomex 100 compr. à 25 mg	
	Redomex 40 caps. Diffucaps (vertr.vrijst.) à 25 mg	
Andere		
natriumvalproaat 600 mg	Depakine 100 compr. (maagsapresist.) à 300 mg	
	ValproateMylan 50 compr.(vertr.vrijst.) à 300 mg	

SPECIFIEKE MIDDELEN

				euro 0 0,2 0,4 0,6 0,8 1
clonidinehydrochloride 50 µg	Dixarit	100 compr.	à 25 µg	
flunarizine 5 mg	Flunatop	50 caps.	à 5 mg	
	Sibelium	28 compr. (deelb.)	à 10 mg	
methysergide 2 mg	Deseril	100 compr.	à 1 mg	
pizotifeen 1,5 mg	Sandomigran	30 compr.	à 0,5 mg	
topiramaat 100 mg	Topiramate Mylan	200 compr.	à 50 mg	
	Topiramate EG	100 comp.	à 50 mg	
	Topiramate Sandoz	60 compr.	à 50 mg	
	Topamax	100 compr.	à 50 mg	
	Topiramate Teva	60 compr. (deelb.)	à 50 mg	

* Gemiddelde prijs

1. Dosis zoals aangegeven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2012 (specifieke migrainemiddelen) of zoals gebruikt in de studies (niet-specifieke migrainemiddelen).
2. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd.
3. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen maart 2012).
4. Enkel de β-blokkers waarvoor een gunstig effect bewezen is volgens de geraadpleegde literatuur.
5. Voor terugbetalingsvoorwaarden: zie website RIZIV (www.riziv.fgov.be) of website BCFI (www.bcfi.be).

Referenties

1. Morillo LE. Migraine headache in adults. BMJ Clin Evid [online] 2011 [cited december 20] http://clinicalevidence.bmj.com

2. Knuistingh Neven A, Martelink ME, De Jongh TO, Ongering JE, Oosterhuis WW, Van der Weerd PC, Pijnenborg L, Grol MH. NHG-Standaard Hoofdpijn. Huisarts Wet 2004;46:411-22.

3. Van Leeuwen E, Paemeleire K, Van Royen P, et al. Aanpak van migraine in de huisartsenpraktijk. Huisarts Nu 2010;39:S37-S56. www.domusmedica.be

4. Berger K, Evers S. Migraine with aura and the risk of increased mortality. BMJ 2010;341:465-6.

5. Loder E. Migraine and ischemic stroke: clearly connected, but how? Journal Watch Neurology December 18, 2007. Comment on: MacClellan LR et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. Stroke 2007;38: 2438-45.

6. Kurth T, Schürks M, Logroscino G et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. BMJ 2008; 337: 383-387.

7. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. BMJ 2010;341:c3966.

8. Anonymous. Managing migraine. Drug Ther Bull 1998;36:41-4.

9. Spierings EL. Migraine: behandeling (1). Geneesmiddelenbulletin 1997;31:13-20.

10. Li Y, Liang F, Yang X et al. Acupuncture for treating acute attacks of migraine: a randomized controlled trial. Headache 2009;49:805-16.

11. Anonymous. Acupuncture for tension-type headaches and migraine. Drug Ther Bull 2010;48:62-5.

12. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomized, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:373-80.

13. Bennett MH, French C, Schnabel A et al. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008; Issue 3. Art. No.: CD005219. DOI: 10.1002/14651858.CD005219.pub2.

14. Borhani Haghighi A, Motazedian S, Rezaii R et al. Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. Int J Clin Pract 2010;64:451-6.

15. Rijksinstituut voor ziekte-en invaliditeitsverzekering. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine - volledig rapport. Consensusvergadering 26 november 2009.

16. Kirthi V, Dery S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub2.

17. Rédaction Prescrire. Traitement des crises de migraine. Revue Prescrire 1995;15:281-4.

18. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD008040. DOI: 10.1002/14651858.CD008040.pub2.

19. Gadsby G. A non-prescription combination analgesic alleviated migraine headaches. ACP J Club 1998;129:34. Comment on: Lipton R, Stewart WF, Ryan RE, et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Neurol 1998;55:210-7.

20. Colman I, Brown MD, Innes GD et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2004;329:1369-72.

21. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD008039. DOI: 10.1002/14651858.CD008039.pub2.

22. Rédaction Prescrire. Ibuprofène (Nureflex ou autre). Crises de migraine: pas 400 mg d'emblée! Revue Prescrire 2007;27:95.

23. Roon KI, Ferrari MD. Triptanen en hun plaats in de aanvalsbehandeling van migraine. Geneesmiddelenbulletin 2004;38:33-40.

24. Rédaction Prescrire. Prescrire en questions. Interactions médicamenteuses de l'élétriptan: une omission dans la Revue Prescrire, et un RCP discutable. Revue Prescrire 2004;24:556.

25. Rédaction Prescrire. Sumatriptan en comprimés. Revue Prescrire 1996;16:345-8.

26. Rédaction Prescrire. Zolmitriptan: semblable au sumatriptan. Revue Prescrire 1998;18:723-6.

27. Rédaction Prescrire. Sumatriptan: une commercialisation tapageuse. Revue Prescrire 1993;13:4-10.

28. Rédaction Prescrire. Sumatriptan injectable s.c. Revue Prescrire 1995;15:166-73.

29. Galer B. Sumatriptan reduced pain and symptoms and was well tolerated for repeated episodes of migraine. ACP Journal Club 1993;119:72. Comment on: Cady RK, Dexter J, Sargent JD, et al. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. Neurology 1993;43:1363-8.

30. Birnbaumer DM. Oral steroids do not prevent migraine recurrence. Journal Watch Emergency Medicine February 22, 2008. Comment on: Kelly AM, Kerr D, Clooney M. Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache: a randomised controlled trial. Emerg Med J 2008; 25: 26-9.

31. Colman I, Friedman BW, Brown MD et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. BMJ 2008; 336: 1359-61.

32. Flippen II C. Dexamethasone for acute treatment of migraine. Journal Watch Neurology March 25, 2008. Comment on: Friedman BW, Greenwald P, Bania TC et al. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. Neurology 2007; 69: 2038-44.

33. Friedman BW. Review: phenothiazines relieve acute migraine headaches in the ED and are better than other active agents for some outcomes. ACP J Club 2010;152:JC4-11. Comment on: Kelly AM, Walcynski T, Gunn B. The relative efficacy of phenothiazines for the treatment of acute migraine: a meta-analysis. Headache 2009;49:1324-1332.

34. Kelly AM, Walcynski T, Gunn B. The relative efficacy of phenothiazines for the treatment of acute migraine: a meta-analysis. Headache 2009;49:1324-32.

35. Therapeutics Initiative. Treatment of acute migraine headaches. 1997;22:1-4. www.ti.ubc.ca

36. Clinical Knowledge Summaries. Migraine-management. [Accessed december 20 2011]. www.cks.nhs.uk

37. Rédaction Prescrire. Aspirine plus métoclopramide. Revue Prescrire 1996;16:672-3.

38. Rédaction Prescrire. Aspirine + métoclopramide (Migpriv®). Revue Prescrire 1994;14:534-5.

39. Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, et al. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. Ann Emerg Med 2010;56:1-6.

40. Brønfort G, Nilsson N, Haas M, Evans RL, Goldsmith CH, Assendelft WJJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001878. DOI: 10.1002/14651858.CD001878.pub2.

41. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD001218. DOI: 10.1002/14651858.CD001218.pub2.

42. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. MIST Trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with Starflex septal repair implant to resolve refratory migraine headache. Circulation 2008; 117: 1397-404.

43. Caroll JD. Migraine Intervention with STARFlex Technology Trial. A controversial trial of migraine and patent foramen ovale closure. Circulation 2008; 117: 1358-60.

44. Rédaction Prescrire. Le métoprolol dans la migraine. Revue Prescrire 1989;8:10.

45. Rédaction Prescrire. Beprane® comprimés. Revue Prescrire 1988;8:121-2.

46. 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.

47. Ramadan N M, Schultz L L, Gilkey S J. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. Cephalalgia.1997;17:73-80.

48. Chronicle EP,MullenersWM. Anticonvulsant drugs formigraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003226. DOI: 10.1002/14651858.CD003226.pub2.

49. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Verdict and summary: topiramate (Topamax®) for the prevention of migraine. February 2009. www.mtrac.co.uk

50. Anonymous. Oral clefts in babies and mothers on topiramate. Drug Ther Bull 2011;49:53.

51. Rédaction Prescrire. Flunarizine et traitement de fond de la migraine. Revue Prescrire 1993;13:446-8.

52. Badgett R. Review: antidepressants improve headache in patients with chronic headache. ACP J Club 2002;136:62. Comment on: Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med 2001;111:54-63.

53. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;341:c5222.

54. Holroyd KA. Tricyclic antidepressants for migraine and tension-type headaches. BMJ 2010;341:c5250.

55. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002919. DOI:10.1002/14651858.CD002919.pub2.

56. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002286. DOI: 10.1002/14651858.CD002286.pub2.

57. Anonymous. Pestwurz (Petadolex)-leitlinien-gerechter Therapiestandard? Arzneitelegramm 2004;35:43.

58. Laekeman G. Groot hoefblad extract (Petasites) voor migraine? Minerva 2005;4:123-4. Comment on: Lipton RB, Göbel H, Einhaupt KM, et al. Petasites hybridys root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology 2004;63:1140-4. www.minerva-ebm.be

59. Pringsheim T, Davenport J, Becker W. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ 2010;182:E269-75.

60. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised placebo controlled, cross over study. BMJ 2001;322:19-22.

61. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotension II receptor blocker. JAMA 2003;289:65-9.

62. Anonymous. Candesartan (Atacand, Blopress) zur Migräneprophylaxe? Arzneitelegramm 2003;34:77.

63. Anonymous. Low-dose aspirin reduced the recurrence of migraine. ACP J Club 1991;114:10. Comment on: Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. JAMA 1990;264:1711-3.

64. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (β blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimized acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. BMJ 2010;341:c4871.

65. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia 2011;31:1428-38.

66. Brønfort G, Nilsson N, Haas M, Evans RL, Goldsmith CH, Assendelft WJJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001878. DOI: 10.1002/14651858.CD001878.pub2.

67. Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment of menstrually related migraine headache: evidence-based review. Neurology 2008;70:1555-63.

68. Barnes N, James E. Migraine headache in children. BMJ Clin Evid [online] 2011 [cited December 20] http://clinicalevidence.bmj.com

69. Member S, McGahan L, Cimon K,Gawel M, Giammarco R, Mierzwinski-Urban M. Triptans for acute migraine: comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness. [Technology report no 76]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. www.cadth.ca

70. 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 12 to 17 years of age. Pediatrics 2009;123:924-34.

71. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. Pain 1995;60:239-56.

72. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD-II) - revision of criteria for 8.2 medication-overuse headache. http://ihs-classification.org. Accessed March 20 2012.

73. Anonymous. Management of medication overuse headache. Drug Ther Bull 2010;48:2-6.

74. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen en antimigrainemiddelen. Folia Pharmacotherapeutica 2006;33:17-8. www.bcfi.be

75. van Deventer KR. Medicatieafhankelijke hoofdpijn. Geneesmiddelenbulletin 2011;45:25-9.

76. Hagen K, Stovner LJ. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand Suppl 2011;191:38-43.

77. Créac'h C, Frappe P, Cabcade M, et al. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. Cephalalgia 2011;31:1189-98.