

T ransparantiefiche

Geneesmiddelen bij migraine

DE TRANSPARANTIEFICHES

Doel

De Transparantiefiches willen arts en apotheker helpen de pro's en contra's van verschillende behandelingsopties voor een specifiek probleem tegen elkaar af te wegen. Het accent ligt hierbij op behandeling van courante pathologieën, waarvan de evaluatie gebeurde in *gerandomiseerd onderzoek met harde eindpunten* (studies bij patiënten, met een controlegroep en met sterfte, morbiditeit, ongewenste effecten en levenskwaliteit als eindpunten). Door de verschillende geneesmiddelengroepen onderling te vergelijken vormen de Transparantiefiches een aanvulling op het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en op de Folia Pharmacotherapeutica.

Methodologie

■ VASTE RUBRIEKEN

De lezer zal in deze Transparantiefiches uiteraard vooral farmacotherapeutische informatie vinden. Toch zullen systematisch een aantal andere rubrieken opgenomen worden. Zo zullen bij elk probleem telkens kort de *epidemiologie* en het *spontane verloop* vermeld worden. Ook de *niet-medicamenteuze behandelingsopties* zullen kort aan bod komen. Medicamenteuze behandeling kan verschillende *doelstellingen* hebben. Daarom zal telkens vermeld worden of men alleen symptomatische verbetering kan bereiken dan wel het afremmen van de ziekte ('disease modifying') of het vermijden van langetermijncomplicaties. Het evalueren van een behandeling kan op heel verschillende manieren gebeuren. Daarom wensen we telkens de lezer kort duidelijk te maken welke de '*ideale eindpunten*' zijn en welke gebruikt werden in studies. De twee hoofdrubrieken geven weer wat wordt bereikt met geneesmiddelen *in vergelijking met placebo* en wat *vergelijkend onderzoek* oplevert. Aanvullend worden de belangrijkste *ongewenste effecten* en *interacties* kort weergegeven. Ten slotte wordt de *kostprijs* van de verschillende behandelingsopties vergeleken.

■ VASTE BRONNEN

Er werd geopteerd om systematisch een aantal 'evidence-based' bronnen te raadplegen die makkelijk toegankelijk en niet disciplinegebonden zijn. Als eerste stap nemen we 'Clinical Evidence' en de 'Cochrane Library', waarbij resultaten van gerandomiseerde studies, meta-analyses en systematische overzichten worden verzameld. Als tweede bron, gespecialiseerd in het geven van onafhankelijke geneesmiddeleninformatie, raadplegen we tijdschriften aangesloten bij de International Society of Drug Bulletins. Om belangrijke recente studies niet te missen, worden de vijf laatste jaargangen nagekeken van zes toptijdschriften (BMJ, Lancet, JAMA, N Eng J Med, Arch Intern Med, Ann Intern Med) en van tijdschriften die kritisch commentaar geven op de resultaten van gerandomiseerd onderzoek (Folia Pharmacotherapeutica, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Minerva, Journal Watch). De informatie wordt getoetst aan nationale en internationale richtlijnen.

Experten in het behandelde domein en de redactieraad van de Folia Pharmacotherapeutica gaven hun advies op de tekst.

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	
1. Definitie en epidemiologie	5
2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling.....	5
3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de therapie	6
4. Behandeling van de migraine-aanval	6
4.1. Niet-medicamenteuze behandeling.....	7
4.2. Medicamenteuze behandeling	8
5. Profylaxe van de migraine-aanval	15
5.1. Niet-medicamenteuze profylaxe	16
5.2. Medicamenteuze profylaxe	17
6. Menstruele migraine	23
7. Migraine bij kinderen en adolescenten	24
7.1. Behandeling	24
7.2. Profylaxe.....	24
8. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn	25
9. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties van de migrainespecifieke middelen	28
10. Prijsvergelijking	30
Referenties	34

De transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Samenvatting en conclusies

Migraine is een vaak voorkomend gezondheidsprobleem 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 glucocorticoiden heeft mogelijk een plaats voor hospitaalgebruik.

Profylaxe van de migraine-aanval

De studies over migraineprofylaxe duren zelden langer dan 6 maanden. Veel stu-

dies, 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.

β -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 β -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 bijsluiters) 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 hoofdpijnlachten 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 ontwenningssymptomen 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.

In de gedrukte versie van de Transparantiefiche wordt de gedetailleerde wetenschappelijke onderbouwing niet vermeld. Op de website www.bcfi.be is een lange versie beschikbaar met alle gegevens.

1. Definitie en epidemiologie

Migraine wordt gedefinieerd als herhaalde aanvallen van matige tot heftige, bonzen-de hoofdpijn meestal gepaard gaande met misselijkheid en/of braken¹. 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 jaar³. De prevalentie daalt na de leeftijd van 45-50 jaar¹. 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 aura⁴. Migraine zonder aura was in geen enkele analyse vergezeld van een verhoogd risico op myocardinfarct of beroerte⁵⁻⁷.

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 eindpunt⁹.

In vele, vaak oudere studies vindt men echter vooral volgende eindpunten¹:

- 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 meestal⁹:

- vermindering van de migraine frequentie; 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/slappen in donkere, stille kamer
- ijsapplicaties op voorhoofd of slaap
- relaxatietechnieken
- acupunctuur
- transcраниële magnetische stimulatie
- hyperbare zuurstof
- pepermuntolie

Medicamenteus



Niet-migrainespecifieke middelen:

- paracetamol* of acetylsalicylzuur*, al of niet in combinatie met metoclopramide, domperidon of coffeine
- 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 lijkt².

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 acupunctuur¹⁰. De klinische relevantie hiervan is discussieerbaar. 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 herhal of verergering van de klachten. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd^{10,11}.

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 effecten¹².

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 herhal. 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 gepubliceerd¹³.

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 ogen¹⁴.

Coffeine in monotherapie werd slechts beperkt onderzocht; het bleek niet werkzamer dan placebo¹⁵.

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-aanval⁹.

◆ 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 pijnendpunten (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 op¹⁶. Er is niet onderzocht of het effectiever is om metoclopramide enige tijd vóór de inname van acetylsalicylzuur toe te dienen zoals sommige auteurs voorstellen¹⁷.

◆ 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 studies¹⁸.

◆ 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 fotofobie¹⁹.

◆ PARACETAMOL + CODEÏNE

Een combinatie van paracetamol en codeïne verlicht eveneens de hoofdpijnklachten (NNT= 5)¹. Toevoegen van het opiaat verhoogt echter de kans op ongewenste effecten (inclusief het ontstaan van afhankelijkheid en “rebound headache”)²³.

◆ 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 groepen²⁰.

◆ NIET-STERÖIDALE ANTI-INFLAMMATOIRE MIDDELEN (NSAID’S)

Diclofenac¹⁵ (50 tot 100 mg), ibuprofen²¹ (400 tot 1200 mg), naproxen¹ (750 tot 1250 mg), en tolfenaminezuur¹ (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 hoog¹. 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 aanbevolen³.

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 worden²².

◆ 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 hanteerde¹.

Ergotamine per os, al dan niet in associatie met coffeïne, bleek werkzaam op de hoofdpijnlachten, maar leidde vaker tot nausea en braken¹.

Van dihydro-ergotamine werd enkel de intranasale vorm onderzocht in klinische studies. Dihydro-ergotamine intrasaaal bleek iets werkzamer dan placebo, maar leidde tot meer ongewenste effecten¹⁵. In de geraadpleegde literatuur werd niets teruggevonden over perorale en subcutane toediening van dihydro-ergotamine ten opzichte van placebo.

◆ TRIPTANEN

Ongeveer 2/3 tot 3/4 van de patiënten behandeld met triptanen (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan en almotriptan) meldt een *verlichting* van de hoofdpijnlachten, tegenover ongeveer 1/3 van de patiënten behandeld met placebo. Hoofdpijnlachten 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 hoofdpijnlachten 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 dosisafhankelijk²⁴⁻²⁶. Er zijn tussen de triptanen verschillen in toedieningswijze, farmacokinetiek, snelheid van werking en prijs²³. 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.

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 niet²⁸. 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-aanvallen²⁹.

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 hoofdpijnlachten, 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 placebo¹⁵.

◆ 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 of parenteraal, toegevoegd aan een standaard aanvalsbehandeling bleek niet werkzaam op het vlak van onmiddellijke pijnreductie³⁰⁻³². Dexamethason parenteraal leidde wel tot een significante vermindering van de hervalfrequentie binnen de 72 uur (NNT= 9)³¹.

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.

◆ FENOTHIAZINEN

Parenteraal toegediende fenothiazinen (prochlorperazine, 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^{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 beïnvloed³⁶.

◆ 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 nausea³⁸.

◆ NSAID'S ONDERLING

Volgens de geraadpleegde literatuur bestaan er geen goed uitgevoerde studies die NSAID's onderling vergelijken bij de behandeling van migraine³⁵.

◆ TRIPTANEN ONDERLING

In RCT's werden almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan en zolmitriptan vergeleken met sumatriptan. Almotriptan, eletriptan en rizatriptan werden vergeleken met zolmitriptan; eletriptan en rizatriptan werden ook vergeleken met naratriptan^{1,15}. 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 gebruikt²³. Zo nodig moeten meerdere triptanen uitgetoetst worden om voor de individuele patiënt het beste resultaat te krijgen^{2,3}.

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 vergelijkbaar¹⁵. Indien braken aanwezig is, kan sumatriptan parenteraal worden gegeven²³.

◆ 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 'pijn vrij na 2 uur'. Sumatriptan 100 mg was wel meer werkzaam dan acetylsalicylzuur in combinatie met metoclopramide¹⁶. 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; de behandeling met sumatriptan 100 mg ging echter gepaard met significant meer ongewenste effecten dan acetylsalicylzuur¹⁶.

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 'pijn vrij na 2 uur': 11 vs. 5 %¹.

◆ 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 of domperidon. Patiënten met zwaar invaliderende migraine waren uitgesloten van de studies¹⁸.

◆ 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; rizatriptan is mogelijk iets werkzamer dan ibuprofen¹⁵.

◆ TRIPTANEN VERSUS ERGOTDERIVATEN

In 3 studies werd de associatie van ergotamine plus coffeïne per os vergeleken met de orale toediening van een triptaan (almotriptan, sumatriptan rizatriptan). 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 intranasaal¹⁵. Na toediening van sumatriptan ziet men dat hoofdpijnklasten vaker heroptreden^{1,2,35}.

Als ongewenste effecten rapporteerden patiënten voornamelijk een drukkend gevoel op de borst na sumatriptan en misselijkheid na dihydro-ergotamine².

◆ 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 trekken¹. In twee van de drie studies scoort naproxen beter voor het verlichten van de hoofdpijn-

klachten, 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 ergotamines¹.

◆ 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 blijkt³⁵.

◆ ERGOTDERIVATEN VERSUS ACETYLSALICYLZUUR

Perorale toediening van acetylsalicylzuur + metoclopramide blijkt in één studie werkzamer dan dihydro-ergotamine peroraal in het verlichten van de hoofdpijnklachten³⁷. In een andere kleine studie daarentegen kan geen verschil aangetoond worden tussen acetylsalicylzuur intraveneus en ergotamine subcutaan¹.

◆ 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 prochlorperazine 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 groepen²⁰.

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 nausea²⁰.

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 getoetst²⁰.

◆ PARENTERALE FENOTHAZINES 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^{33,34,39}. De resultaten van de studies zijn echter niet eenduidig.

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 β -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 besteden². 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 brengen³.

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 migraine².

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 TENS⁴⁰.

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. 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 gevonden⁴¹.

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^{42,43}.

In een kleine studie bleek *hyperbare zuurstoftherapie* niet werkzaam voor de preventie van migraine¹³.

5.2. Medicamenteuze profylaxe

5.2.1. Werkzaamheid ten opzichte van placebo

◆ β -BLOKKERS

Voor de langetermijnprofylaxe van migraine zijn β -blokkers het best bestudeerd en de β -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 behandeling⁴⁶.

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 placebo⁴⁷. De dosis van de β -blokkers dient gradueel te worden verhoogd, afhankelijk van de respons van de patiënt en van de eventuele ongewenste effecten⁸.

◆ 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 (retro-peritoneale 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 hoofdpijn⁴⁸. 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^{48,49}.

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 zwangerschap⁵⁰.

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 placebo⁴⁸.

◆ 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 inname⁵¹. 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 migraine¹⁵. 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 antidepressiva⁵². Het effect van *tricyclische antidepressiva* en dan voornamelijk amitriptyline (25-75 mg) werd uitgebreid onderzocht. Amitriptyline 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 aanvallen⁵³. Het is niet duidelijk of het hier een klasse-effect van TCA's betreft. De meeste studies waren van korte duur en betroffen kleine patiëntenaantallen⁵⁴.

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 migraine⁵⁵. 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 meebrengen⁵⁶. 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 voedings supplement.

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 hoofdpijnlachten. Dit effect werd pas duidelijk na 4 maanden inname⁵⁹.

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 significant⁵⁹.

Ook het effect van **co-enzyme Q10** is slechts zeer beperkt onderzocht⁵⁹.

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 problemen⁵⁹.

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 hoofdpijnlachten⁶⁰.

Een kleine studie bij 65 patiënten gedurende 12 weken onderzocht een mogelijk effect van **sartanen** in de profylaxe van migraine. Candesartan (16 mg/d) vermindert 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 studie⁶³.

◆ 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)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 aanvalsfrequentie⁴⁶. Evenmin was er een significant verschil tussen bisoprolol en metoprolol¹⁵.

◆ β -BLOKKERS VERSUS ANDERE MEDICATIEGROEPEN

Vooraf 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 migraine frequentie⁴⁶.

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 aanvallen⁵³. 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 aanvallen⁴⁸. 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 tekortkomingen⁴⁶.

◆ 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 IHS¹⁵.

◆ CALCIUMANTAGONISTEN VERSUS ANDERE MEDICATIEGROEPEN

Slechts 1 studie met 42 patiënten vergeleek flunarizine en **amitriptyline**; er werd geen significant verschil gevonden qua werkzaamheid⁵³.

Uit 1 zeer kleine studie die flunarizine vergelijkt met **natriumvalproaat** kunnen geen besluiten getrokken worden⁴⁸.

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 hoofdpijn¹⁵.

◆ 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 gevonden⁵³.

◆ ANTIDEPRESSIVA ONDERLING

In 4 studies werd amitriptyline 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 verschillend⁵³.

◆ ASSOCIATIE VAN MEERDERE 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 migraine-frequentie (daling van 4 naar 3 aanvallen per maand)⁶⁵.

Acupunctuur blijkt even werkzaam als medicamenteuze profylaxe (β -blokkers, flunarizine, valproaat), met minder ongewenste effecten⁴¹.

In één meta-analyse werd relaxatie vergeleken met propranolol. Tussen beide interventies kon men geen verschil in werkzaamheid aantonen².

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 leveren⁶⁶.

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 analgetica².

In een recente systematische review met meta-analyse worden aanbevelingen geformuleerd voor de behandeling en preventie van menstruele migraine⁶⁷. 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 aangeraden⁶⁷. 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 aangeraden⁶⁷. Preventief gebruik van triptanen wordt echter specifiek afgeraden in de bijsluiters. Andere profylactische middelen werden niet onderzocht bij deze specifieke populatie³.

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 onderzoek³⁶.

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 CVA².

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 placebo⁶⁸.

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 placebo⁶⁸. 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, eletriptan en zolmitriptan per os bleken niet werkzamer dan placebo⁶⁸. Sumatriptan per os werd niet vergeleken met placebo. De resultaten van een studie met almotriptan per os zijn niet eenduidig⁶⁸. 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.

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 beïnvloed².

Dieetmaatregelen, fytotherapie, biofeedback en progressieve spierrelaxatie zijn niet onderzocht in studies van goede kwaliteit⁶⁸.

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 kinderen⁶⁸. Andere β -blokkers werden onvoldoende onderzocht.

Topiramaat is mogelijk werkzaam, maar is in België niet geregistreerd voor de profylaxe van migraine bij kinderen^{69,70}.

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 therapie⁵¹.

Eén kleine studie kon geen preventief effect van *pizotifeen* aantonen op het aantal en de duur van de migraine-aanvallen bij kinderen⁶⁸.

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 (β -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 calciumantagonisten⁷¹.

8. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn

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

8.1. Definitie

Volgens de *International Headache Society* (IHS) zijn de criteria voor de diagnose van medicatie-afhankelijke hoofdpijn de volgende⁷²:

- 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 mannen⁷³. 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 hoofdpijn⁷⁵.

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 kans⁷⁵.

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 ontwenningssverschijnselen veroorzaken. Opioïden, benzodiazepines en coffeine worden beter afgebouwd. Deze adviezen zijn slechts onderbouwd door casuïstische mededelingen en patiënt-

tenseries^{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 opiaat⁷³.

8.4.2. Behandeling van ontweningsverschijnselen

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 prednisolon⁷⁵. Voor andere medicamenteuze maatregelen bestaat geen evidentie.

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 codeïne⁷³. 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^{73,76,77}.

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, SSRIs, 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.

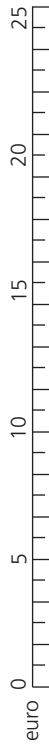
pizotifeen	Frequent: toename eetlust leidend tot gewichtstoename, slaperigheid.	Urinaire retentie, nierlijden, geslotenhoekglaucoom, zwangerschap en lactatie.	Sedativa, hypnotica, antihistaminica en alcohol.
flunarizine	Frequent: slaperigheid, toegenomen eetlust met gewichtstoename, depressie, extra-piramidale 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 (SHP '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, Gecommuniceerd 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	Merksnaam / verpakking ² / sterkte	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> ■ Publieksprijs per aanval³ ■ Remgeld per aanval voor gewoon verzekerden³ </div>
--	---	--

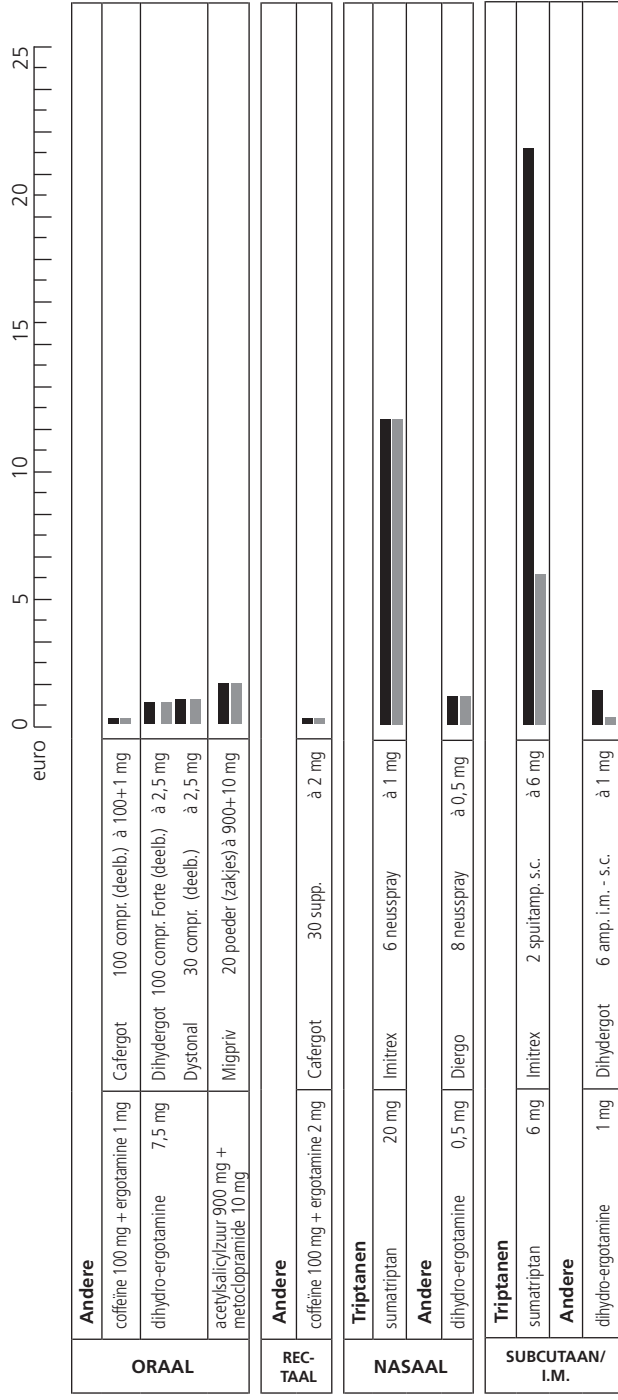


NIET-SPECIEKE MIDDELEN

ORAAL	
Analgetica	
paracetamol 1g *	
acetylsalicylzuur 1g *	
NSAID's⁴	
ibuprofen 400 mg *	
diclofenac 50 mg *	
naproxen 750 mg *	

SPECIEKE MIDDELEN

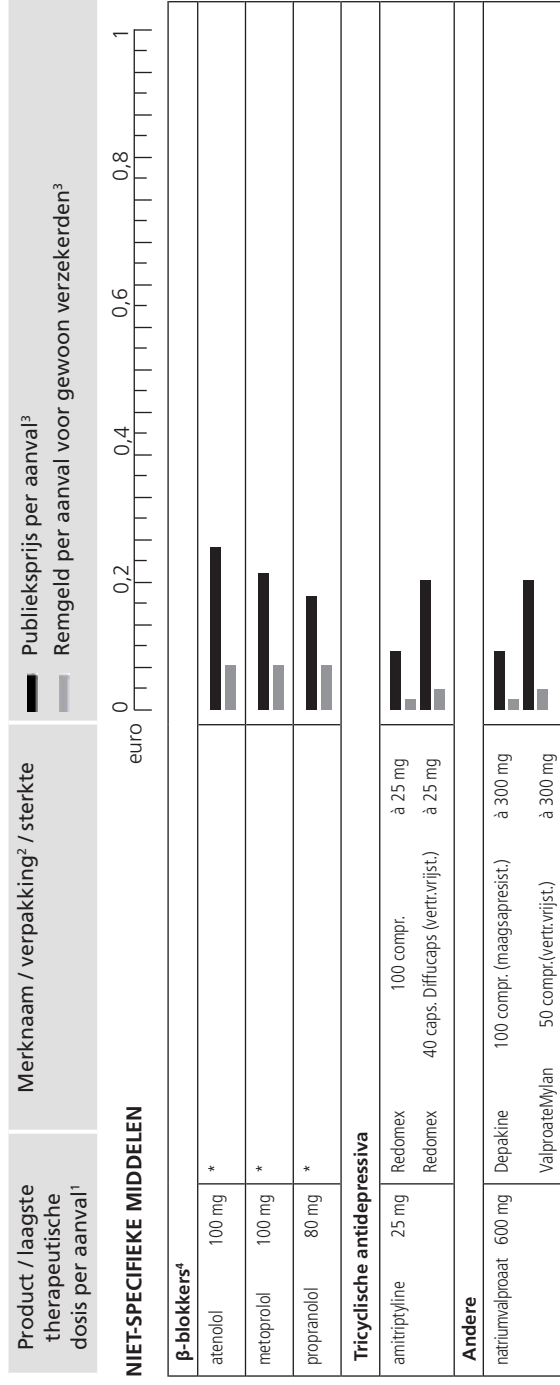
ORAAL	
Triptanen	
almotriptan 12,5 mg	Almogran 12 compr. à 12,5 mg
eletriptan 40 mg	Relert 6 compr. à 40 mg
frovatriptan 2,5 mg	Frovatex 6 compr. à 2,5 mg
	Migard 6 compr. à 2,5 mg
naratriptan 2,5 mg	Naramig 12 compr. à 2,5 mg
rizatriptan 10 mg	Maxalt 3 compr. Lyo (smelttabl.) à 10 mg
sumatriptan 50 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

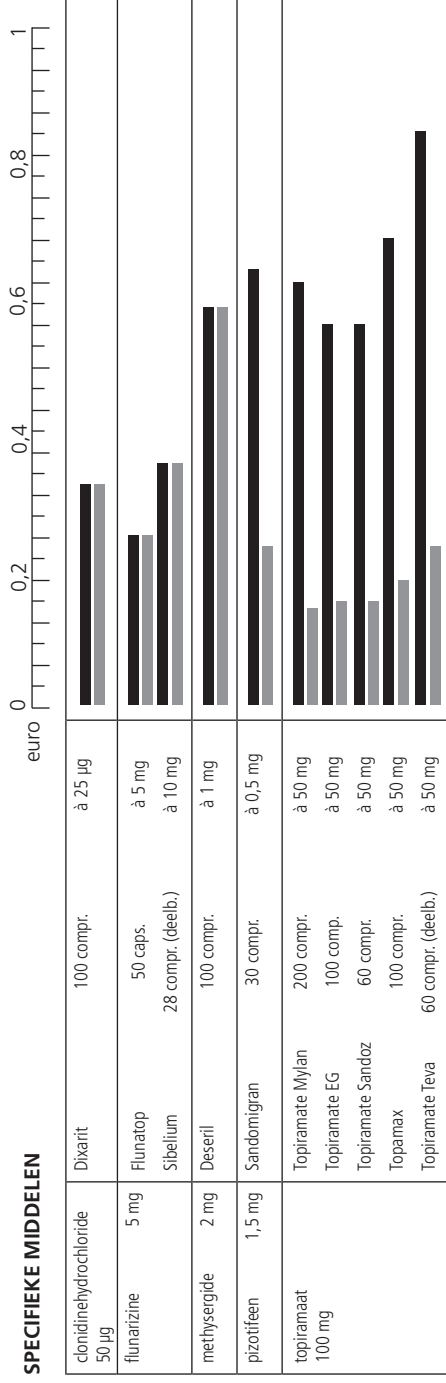


* Bij de niet-specifieke migraine middelen met meerdere merknamen, verpakkingen en sterktes is in de tabel een gemiddelde prijs vermeld.

1. Dosis zoals aangegeven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2012 (specifieke migraine middelen) of zoals gebruikt in de studies (niet-specifieke migraine middelen).
2. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd.
3. Bron prijzen: website BCFl (www.bcfl.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 BCFl (www.bcfl.be).

Tabel 2. Pijlsvergelijking voor de profylactische behandeling van migraine



SPECIEKE MIDDELEN

* Gemiddelde prijs

1. Dosis zoals aangegeven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2012 (specifieke migraine middelen) of zoals gebruikt in de studies (niet-specifieke migraine middelen).
2. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd.
3. Bron prijzen: website BCFl (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 BCFl (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 acetamino-

- phen, 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 prochlorper-

- zine 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 refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397-404.
 43. Carroll 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, Rosznagel 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, Mulleners WM. Anticonvulsant drugs for migraine 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? *Arzneitelegamm* 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 hybridus 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? *Arzneitelegamm* 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.

De Transparantiefiches worden uitgegeven onder verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Deze informatie mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad en in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

- CORRESPONDENTIE

- Inhoudelijk

- B.C.F.I., p.a Campus Heymans, Blok B, De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redactie@bcfi.be

- Administratief (bv. adreswijzigingen)

- B.C.F.I., p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), Eurostation, blok II, 8^{ste} verdieping, Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel
E-mail: administratie@bcfi.be

- REDACTIERAAD BCFI

- T. Christiaens (UGent), G. De Loof (Domus Medica) en J.M. Maloteaux (UCL), hoofdredacteurs. M.H. Antoine (ULB), G. Beuken (SSMG), M. Bogaert, M.L. Bouffioux (FAGG), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paepe (UGent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (KUL), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (UGent), A. Van Ermen, L. Vansnick (APB).

- VOOR DE TRANSPARANTIEFICHES

- Eindredactie: T. Christiaens (UGent)

- Wetenschappelijke medewerkers: D. Boudry, H. Habraken, J. Vandenhoven, G. Vandermeiren (vzw Farmaka asbl), S. Massonnet (FAGG).

- Prof. dr. K. Paemeleire (UGent) en prof. Dr. J. Schoenen (ULg) werden als expert geraadpleegd. Als expert fungeren betekent niet dat men akkoord gaat met de volledige inhoud van de Transparantiefiche.

- WEBSITE TRANSPARANTIEFICHES

- www.bcfi.be

- VERANTWOORDELIJKE UITGEVER

- J.M. Maloteaux, Chaussée de Bruxelles 633, 6210 Les Bons Villers.

