

ERFELIJKHEID EN GESLACHTSHORMONEN BIJ MIGRAINE

Drs. Peter van Rijn, dr. Jeroen Beekwilder

Iedereen kan een migraineaanval krijgen, maar dat risico is niet bij iedereen even groot. Er is een erfelijke component die hierbij een rol speelt. Ook van hormonen is bekend dat zij gelinkt kunnen worden aan het risico op migraineaanvallen. In een interview delen *prof. Gisela Terwindt* en arts-onderzoekers *Irene de Boer* en *Iris Verhagen* van het LUMC hun inzichten en onderzoeksactiviteiten op dit gebied.

MIGRAINE EN ERFELIJKHEID

Migraine heeft een sterke genetische component. In epidemiologische studies is aangetoond dat migraine in families voorkomt met een erfelijkheidsgraad van 40-60%.¹ Migraine komt bij een tweeling 1,5 tot 2 keer vaker voor dan bij twee-eiige tweelingen.²⁻⁴ Een sterkere familiegeschiedenis van migraine is geassocieerd met migraine met aura, een jongere beginleeftijd en een hoger aantal medicatiedagen.⁵ Dit wijst op een hogere genetische gevoeligheid bij migraine met aura. De heersende theorieën over de pathofysiologie van migraine benadrukken een neuronale en vasculaire disfunctie.^{6,7} Er zijn verschillende benaderingen gebruikt om genetische factoren te identificeren die het risico op migraine verhogen. Algemeen wordt aangenomen dat bij de veel voorkomende polygene vormen van migraine (migraine met aura en migraine zonder aura) meerdere DNA-varianten, elk met een kleine effectgrootte, samen met omgevingsfactoren het ziekterisico bepalen. Monogene migrainesyndromen, zoals hemiplegische migraine, waarbij een enkele DNA-mutatie voldoende is om de ziekte bij een patiënt te veroorzaken, zijn zeldzaam.⁸ Wel kunnen deze ziektes ons veel leren over ziektemechanismen die een belangrijke rol spelen bij 'gewone' migraine.⁹

ASSOCIATIESTUDIES

Aanvankelijk werden associatiestudies met kandidaatgenen ('candidate gene association studies', CGAS) uitgevoerd. Deze testen of specifieke genetische markers hebben in geselecteerde genen verschillende allelfrequenties laten zien bij migrainepatiënten ten opzichte van controles. Eerder gevonden resultaten van CGAS bleken echter niet reproduceerbaar in een grote dataset van 5.175 migrainepatiënten en 13.972 vrijwilligers zonder migraine.¹⁰ Daaruit is de conclusie te trekken dat veel, zo niet alle, gevonden CGAS-resultaten vals-positief kunnen zijn. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn methodologische problemen (met name een te kleine steekproefomvang), de lastig te stellen diagnose van aurasymptomatologie via vragenlijsten en patiënten en controles die niet voldoende overeenkomen op grond van genetische achtergrond, geslacht en leeftijd.^{11,12}

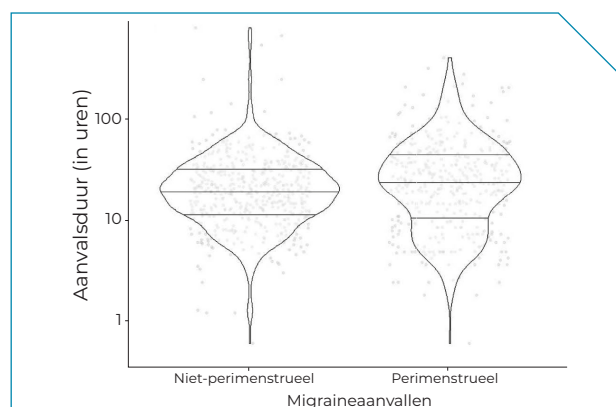
Dankzij verbeterde technologie en de ontwikkeling van kosteneffectieve platforms voor genotypering zijn in het afgelopen decennium genomebrede associatiestudies ('genome wide association studies', GWAS) mogelijk geworden. In tegenstelling tot een CGAS is het bij een

GWAS niet nodig om van tevoren te bepalen welk stukje DNA wordt bekeken. In een GWAS worden in één experiment enkele honderdduizenden tot miljoenen 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's) getest op hun associatie met een eigenschap (zoals migraine). De allelfrequenties worden vervolgens vergeleken tussen patiënten en controles. In een GWAS worden alleen varianten met een matige tot hoge allelfrequentie ($\geq 0,05$) gegenotypeerd. Bij de beoordeling van varianten met lagere frequenties wordt vooral gebruik gemaakt van 'next generation sequencing' (NGS).

Door middel van de meest recent uitgevoerde GWAS met 102.084 gevallen van migraine en 771.257 controles zijn 123 loci geïdentificeerd, waarvan 86 nog onbekend waren.¹³ In deze GWAS is tevens gekeken naar overeenkomsten en verschillen tussen genetische SNP's bij migraine zonder aura en migraine met aura. Een stratificatie van de risicoloci met behulp van 29.679 migrainepatiënten waarvan het subtype bekend was, bracht drie risicovarianten aan het licht die specifiek lijken voor migraine met aura (in *HMOX2*, *CACNA1A* en *MPPED2*), twee die specifiek lijken voor migraine zonder aura (in de buurt van *SPINK2* en *FECH*) en negen die de gevoeligheid voor migraine verhogen ongeacht het subtype. Bovendien bevestigen de bevindingen uit deze GWAS ondubbelzinnig dat neurovasculaire mechanismen ten grondslag liggen aan de pathofysiologie van migraine.

MIGRAINE EN VROUWELIJKE SEKSHORMONEN

Van endogene en exogene vrouwelijke geslachtshormonen wordt algemeen aangenomen, dat deze in belangrijke mate bijdragen aan de pathofysiologie van migraine. Migraine komt drie keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De prevalentie van migraine neemt bij vrouwen sterk toe na de menarche en er treden meer aanvallen op bij hormonale veranderingen rond de menstruatie en de perimenopauze.^{14,15} Menstruatie wordt door vrouwen het vaakst genoemd als trigger voor migraine.¹⁶ Verondersteld wordt dat dit in gang wordt gezet door een daling van de oestrogeenspiegel voorafgaand aan de menstruatie. Dit zou mogelijk leiden tot verhoogde prikkelbaarheid van de hersenen en stimulatie van het trigeminovasculaire systeem.¹⁷⁻¹⁹ Het lijkt erop dat met name de snelheid van de oestrogeendaling provocerend is voor een migraineaanval.²⁰ Aangenomen wordt dat oestrogeenspiegels tevens invloed hebben op 'cortical spreading depolarization' (CSD). CSD is een zelf propagerende golf van depolarisatie in de cortex, die verantwoordelijk is voor het aura-



FIGUUR 1. Visuele weergave van de duur van migraineaanvallen bij vrouwen, met onderscheid in relatie tot de menstruatie. Hierin zijn migrainevrije perioden korter dan 24 uur meegenomen.²⁴

fenomeen bij migraine. Hoge oestrogeenspiegels blijken de gevoeligheid voor CSD te verhogen, terwijl oestrogeenafname en lage oestrogeenspiegels het risico op CSD lijken te verlagen.²¹⁻²³ Dit kan verklaren waarom perimenstruele migraineaanvallen bij vrouwen minder vaak samen lijken te gaan met een aura. In een grootschalige, prospectieve, elektronische dagboekstudie, waarbij aanvalskarakteristieken van perimenstruele en niet-perimenstruele migraine werden vergeleken bij 500 vrouwen met migraine, werd gevonden dat perimenstruele migraineaanvallen langer duren en ernstiger van aard zijn (zie *Figuur 1*).²⁴ Ook is er perimenstrueel een hoger risico op recurrence, wat betekent dat de hoofdpijn binnen 24 uur terugkomt na effectieve behandeling met een triptaan. Perimenstruele aanvallen zijn daardoor tevens geassocieerd met een hogere mate van triptaangebruik. Deze resultaten ondersteunen de bevindingen van een systematische review en meta-analyse van triptaangebruik bij vrouwen, waarin werd geconcludeerd dat vrouwen meer bijwerkingen hebben en een hoger risico op recurrence hebben dan mannen, zonder dat er verschillen werden gevonden in initiële respons.²⁵ Deze bevindingen hebben praktische implicaties voor de behandeling van migraine bij vrouwen. Artsen die vrouwen met menstruatie gerelateerde migraine behandelen, dienen zich bewust te zijn van de langere duur van perimenstruele aanvallen en het hogere recidiefrisico. Als gevolg daarvan moeten vrouwen tijdens perimenstruele aanvallen vaker triptanen gebruiken en lopen deze vrouwen een hoger risico op overmatig gebruik. Daarom is het belangrijk dat artsen aan deze vrouwen preventieve behandelingen voorschrijven. Ook zouden artsen

een langerwerkend triptaan (bijvoorbeeld eletriptan 40 of 80 mg) of NSAID kunnen voorschrijven. Een NSAID nemen patiënten in voor het slapen, nadat ze een aanval hebben behandeld met een triptaan om een recurrence te voorkomen. De langere duur van perimenstruele migraineaanvallen met een hoog recidiefrisico onderstreept bovendien de noodzaak om de rol van sekshormonen bij de provocatie van migraineaanvallen bij vrouwen beter te leren begrijpen.

Uiteindelijk zal deze kennis kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een vrouwspecifieke profylactische behandeling met interventie van sekshormonen. Om te beginnen wordt daarbij de mogelijke werkzaamheid onderzocht van bestaande hormonale behandelingen, waaronder met gecombineerde orale anticonceptiva, ter preventie van migraineaanvallen. Dit gebeurt in het kader van de 'Migraine - WHAT!'-studie (www.whatstudy.nl).

Aan het woord

Prof. dr. Gisela Terwindt, drs. Irene de Boer en drs. Iris Verhagen

Prof. dr. Gisela Terwindt en arts-onderzoekers Irene de Boer en Iris Verhagen zijn allen werkzaam op de afdeling Neurologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Terwindt is zowel bioloog als neuroloog en publiceert al bijna 30 jaar over migraine. De Boer en Verhagen zijn beiden bezig met de laatste fase van hun promotietraject.

Hoe bepalend is erfelijkheid bij migraine?

De Boer: "Migraine is een complexe aandoening waarbij zowel erfelijke factoren als omgevingsfactoren een rol spelen. Het lijkt erop dat de kans op het krijgen van een gewone migraine voor ongeveer 40% wordt bepaald door erfelijke factoren. Gewone vormen van migraine worden veroorzaakt door meerdere erfelijke factoren (waarschijnlijk wel 50-60 in een migrainepatiënt) die de kans op het ontwikkelen van migraine vergroten. Deze factoren krijgen patiënten van hun ouders. Wanneer een eerstegraads familielid migraine heeft is de kans ongeveer 2x zo groot dat iemand migraine krijgt vergeleken met de algemene bevolking. Ook zijn er migrainevormen die geheel erfelijk bepaald zijn en autosomaal dominant overerven. Als de vader of moeder deze migrainevorm heeft, dan is de kans op overerving bij het kind 50%."

Terwindt: "Dit gaat over de vraag waarom sommige mensen migraine hebben en anderen niet. Maar ook waarom mensen op bepaalde momenten in hun leven een aanval krijgen en anderen niet. Het concept vanuit het LUMC is dat de drempel voor het krijgen van een migraineaanval bij iemand die nooit



Prof. dr. Gisela Terwindt

migraine heeft hoog is en dat deze drempel bij migrainepatiënten lager ligt. Die drempel kan bij migrainepatiënten stabiel verlaagd zijn door genetische factoren, zonder dat dit op zich verklaart waarom iemand op een bepaald moment een aanval krijgt. We denken dat daarnaast andere interne factoren deze (al verlaagde) drempel kunnen doen fluctueren en het risico op een migraineaanval beïn-

vloeden. Naast erfelijke gevoeligheid kan de drempel onder meer worden verlaagd door hormonale schommelingen (bijvoorbeeld rond de menstruatie). Verder zullen er externe factoren zijn, die maken dat iemand over de drempel heen gaat en op dat moment een aanval krijgt, zoals slaapdeprivatie, verstoring van het nacht-dagritme en/of het drinken van alcohol. Het is waarschijnlijk dat de combinatie van interne en externe factoren op een bepaald moment dus bepaalt dat iemand dan een aanval krijgt, en dit complexe samenspel van factoren verklaart waarom migraine een aanvalsgewijze hersenziekte is."

Heeft genetica een toegevoegde waarde in de spreekkamer?

De Boer: "Bij 'gewone' migrainepatiënten is er momenteel geen plek voor genetisch onderzoek in de spreekkamer. De diagnose migraine is in de spreekkamer eenvoudig te stellen door goed naar patiënten te luisteren. De erfelijke factoren die migraine kunnen veroorzaken geven elk slechts een kleine verhoging van het risico. Wel is het van belang dat artsen voldoende kennis hebben van de erfelijke gevoeligheid voor migraine, omdat veel mensen hier vragen over hebben. Die uitleg is soms heel belangrijk voor mensen. Daarnaast is genetisch onderzoek belangrijk om meer inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie van migraine. Genetisch onderzoek heeft bijvoorbeeld bijgedragen aan het inzicht dat migraine een neurovasculaire aandoening is. Onze kennis over de pathofysiologie kan uiteindelijk ook zorgen dat wij nieuwe aangrijpingspunten op het spoor komen voor de behandeling van migraine."

DE BOER: "HET IS VAN BELANG DAT ARTSEN VOLDOENDE KENNIS HEBBEN VAN DE ERFELIJKE GEVOELIGHEID VOOR MIGRAINE, OMDAT VEEL MENSEN HIER VRAGEN OVER HEBBEN. DIE UITLEG IS SOMS HEEL BELANGRIJK VOOR MENSEN."

Terwindt: "Met de recente GWAS is nu aangetoond dat bepaalde SNP's gerelateerd zijn aan het CGRP-eiwit en de 5-HT_{1F}-receptor. Omdat we al wisten dat die een belangrijke rol spelen bij migraine, kan dit wor-



Drs. Irene de Boer

den gezien als een 'proof of principle'. Dit toont aan dat op deze manier mogelijk geheel nieuwe routes kunnen worden ontdekt. Zo is er bijvoorbeeld nog geen goede behandeling voor migraine met aura. Migrainepatiënten met aura hebben in de aurafase niks aan een triptaan en ook de huidige preventieve medicatie is bij hen vaak minder effectief. Die mensen staan nu nog echt in de kou en daar moeten we de komende 10-20 jaar nog wel nieuwe medicijnen voor proberen te vinden. Dus ik hoop heel erg dat uit dit genetisch onderzoek nieuwe routes naar voren komen die de moeite waard zijn om verder te exploreren en die mogelijke aanknopingspunten opleveren voor nieuwe behandelingen. We zijn dus nog steeds hard op zoek en we zijn nog lang niet klaar!"

Is er een genetische correlatie met de mate van respons op bepaalde behandelingen?

Terwindt: "In het huidige genetisch onderzoek zijn we nog niet bezig geweest met farmacogenetica. Dan heb je het bijvoorbeeld over een test waarmee je vooraf kunt voorspellen of iemand al of niet op een bepaalde medicatie zal reageren. Persoonlijk vind ik dat niet per se meteen nuttig voor migraine. Het is helemaal niet zo zwart-wit of je wel of geen responder bent op medicatie bij migraine. In de meeste gevallen ontbreekt het nu nog aan een goede definitie van respons en aan betrouwbare data om er op een zinvolle wijze farmacogenetisch onderzoek mee te kunnen doen. Vrijwel niemand zal zeggen dat de migraine na de medicatie helemaal is verdwenen en het nooit meer is teruggekomen. Bij de meeste mensen is er sprake van enig effect. Dat kan je in de gewone klinische praktijk ook zelf beoordelen na drie maanden behandeling. Eigenlijk heb ik dus twee gezichten. Enerzijds vind ik als migraine-

onderzoeker sommige nieuwe genetische ontwikkelingen heel erg interessant, maar anderzijds kan ik in de klinische praktijk vaak heel goed uit de voeten met eenvoudige vragen en kan ik met andere hulpmiddelen kijken of medicatie effectief is of niet. Daarvoor hoef ik geen ingewikkelde test te hebben."

Migraine komt bij vrouwen meer voor dan bij mannen. Is dat helemaal toe te schrijven aan de sekshormonen?

Verhagen: "Er zijn klinisch voldoende aanwijzingen dat vrouwelijke sekshormonen een belangrijke rol spelen bij migraine, waaronder het grote verschil in prevalentie. Ook binnen de groep van vrouwen zelf zie je dat ze een veel grotere kans hebben op een migraineaanval op momenten dat de hormonen fluctueren, zoals tijdens de menstruatie of in de overgang. Op momenten dat sekshormonen relatief stabiel zijn, hebben vrouwen vaak veel minder last van migraine. Dat is bijvoorbeeld het geval als vrouwen zwanger zijn of als ze door de overgang heen zijn. Soms zijn vrouwen dan zelfs volledig migrainevrij. Dat vrouwelijke hormonen een belangrijke rol spelen, staat wel vast. Maar hoe het precies zit, weten we eigenlijk niet."

Terwindt: "Ik denk dat we kunnen stellen dat bij geen enkele vrouw niet enige relatie bestaat tussen migraine en hormonen. Het is een illusie om te denken dat er vrouwen zijn waarbij migraine geen enkele relatie heeft met hormonale veranderingen. Dat zou me heel erg verbazen. Uit een door ons uitgevoerde dagboekstudie onder vrouwen die meenden dat hun migraine niet menstruatie-gerelateerd was, bleek dit bij twee derde alsnog het geval te zijn. Het is voor vrouwen heel moeilijk om dit zonder goede documentatie in te schatten. Hormonale beïnvloeding is gewoon enorm. Ook zou het kunnen zijn dat genetische factoren invloed hebben op de hormoonhuishouding. Vrouwen zouden op die manier bijvoorbeeld een genetische predispositie kunnen hebben voor meer gevoeligheid voor hormonale veranderingen. Daarin zou dan de verklaring vanuit hormonen en erfelijkheid samen kunnen komen. We moeten ons namelijk blijven realiseren dat migraine een complexe aandoening is. Om dit beter te kunnen begrijpen, simplificeren we het tot aparte stukjes zoals genetica en hormonen. Het is de vraag of dat juist is."

De Boer: "Je zou je ook kunnen voorstellen dat bij mannen meer van die erfelijke factoren nodig zijn om migraine te krijgen, omdat ze niet die hormonale schommelingen hebben zoals vrouwen."



Drs. Iris Verhagen

Is er meer bekend over specifieke sekshormonen, die een rol spelen bij het uitlokken van migraineaanvallen?

Verhagen: "Daar hopen we binnenkort met een grote studie meer over te weten te komen. Daarin volgen we jonge vrouwen en perimenopauzale vrouwen met migraine tijdens de menstruatiecyclus door bij hen op meerdere momenten bloed te prikken en te monitoren wat er gebeurt in de hormoonhuishouding. Dat doen we ook bij een controlegroep van jonge en perimenopauzale vrouwen zonder migraine. Op die manier kunnen we kijken naar mogelijke onderlinge verschillen in de seks-hormoonhuishouding. Dat is tot nu toe niet op grote schaal in goede studies onderzocht."

Spelen hormonale factoren ook bij mannen met migraine een rol?

Verhagen: "Een aantal jaren geleden is onderzoek gedaan naar hormoonspiegels bij mannen met en zonder migraine. Daaruit zijn verschillen naar voren gekomen in de hormoonhuishouding buiten de aanvallen om. Het verschil lag in de testosteron/oestradiolratio. Bij mannen met migraine waren de oestradiolspiegels gemiddeld hoger, terwijl er geen verschillen waren in testosteronspiegels. We hebben onlangs een kleine follow-up studie gedaan, waarbij we vragenlijsten hebben uitgestuurd naar mannen met migraine en gezonde controles zonder migraine. Daaruit kwam naar voren dat mannen met migraine of clusterhoofdpijn vaker kenmerken of symptomen hebben die zijn gerelateerd aan relatieve klinische androgeendeficiëntie, zoals minder baardgroei en vaker erectiestoornissen of lager libido."

Bestaat er een specifieke hormoon-behandeling voor vrouwen met migraine?

Verhagen: “Er is op dit moment geen specifieke hormoongerichte medicatie voor de behandeling van vrouwen met migraine. Artsen schrijven vaak de anticonceptiepil voor aan jonge vrouwen en tijdelijke hormoonsuppletie aan vrouwen in de overgang, maar daarvan is niet wetenschappelijk aangetoond of dat wel voldoende effectief en verantwoord is. Dit komt voort uit de gedachte dat de migraineaanval iets te maken hebben met hormonen en dat dit kan worden voorkomen door patiënten continu de pil te laten slikken, maar of dit inderdaad zo werkt moet nog worden uitgewezen.”

TERWINDT: “MIGRAINE IS EEN COMPLEXE AANDOENING. OM DIT BETER TE KUNNEN BEGRIJPEN, SIMPLIFICEREN WE HET TOT APARTE STUKJES ZOALS GENETICA EN HORMONEN. HET IS DE VRAAG OF DAT JUIST IS.”

Terwindt: “Dit beleid is erg onverstandig. In de eerste plaats weten patiënten vaak helemaal niet zeker of hun migraine hormoon-gerelateerd is zonder dat dit eerst goed is onderzocht door het bijhouden van een migrainedagboek. Vervolgens komt het voor dat de pil met een stopweek wordt voorgeschreven. Patiënten krijgen dan in die stopweek telkens een migraineaanval. Tijdelijke hormoonsuppletie lijkt weliswaar heel voor de hand liggend, maar is voor jonge vrouwen en perimenopauzale vrouwen niet zonder bijwerkingen. Het kan bijvoorbeeld leiden tot libido-verlies en depressieve klachten bij jonge vrouwen. En bij iemand met migraine met aura, die rookt en de pil gebruikt is de kans op beroerte veel groter. De pil is dus geen snoepje en dit moet daarom eerst goed wetenschappelijk worden onderbouwd. Eigenlijk is het schokkend dat dit nog niet eerder is gedaan.”

Wat zijn voor jullie momenteel de belangrijkste doelstellingen en onderzoeksvragen?

Verhagen: “Wij stellen nu hele pragmatische vragen in twee grotere studies. De pil wordt dus op grote

schaal voorgeschreven maar we weten niet of dat terecht is. Het zou heel mooi zijn als we vinden dat dat effectief is, zodat we het wetenschappelijk onderbouwd aan migrainevrouwen kunnen aanbieden. Als we vinden dat het niet effectief is, zouden ook huisartsen en gynaecologen daarover voorgelicht moeten worden. En een andere heel belangrijke vraag is, welke veranderingen in die hormoonhuishouding zien we precies bij vrouwen met migraine. Zien we verschillen met vrouwen zonder migraine en wat zien we gebeuren vlak voor een aanval? Welke seks-hormonen spelen daar nou echt een belangrijke rol in?”

Terwindt: “Daarom zijn we met Antoinette Maassen van den Brink van het Erasmus MC begonnen aan de WHAT! (Women Hormones Attacks and Treatment)-studie. Dit is een studie waarbij jonge en perimenopauzale vrouwen met migraine gedurende 3 maanden continu de anticonceptiepil of Vitamine E krijgen. We merken tot nu toe dat het best lastig is om voor deze studie geschikte vrouwen met migraine te vinden, die niet al eerder hormonale behandeling geprobeerd hebben. Dit zijn vrouwen die typisch bij hun huisarts komen met de vraag of het zinvol is om de pil te gebruiken voor hun migraineaanval. We zouden graag willen dat deze vrouwen naar onze website (www.whatstudy.nl) worden doorverwezen voordat de huisarts zelf een proefbehandeling met de pil probeert. Dus meldt vooral aan! Daarnaast hebben we dus het tweede deel van de WHAT! Studie lopen, waarbij we de bloedwaarden van vrouwen met en zonder migraine volgen tijdens hun menstruele cyclus. Hopelijk kan op basis daarvan uiteindelijk een specifieke hormonale migrainebehandeling voor vrouwen worden ontwikkeld, die effectief is en leidt tot minder bijwerkingen dan de anticonceptiepil.”

De Boer: “Wat betreft het genetica-onderzoek is een van onze belangrijkste doelstellingen om de lastige stap te maken van SNP's, die geassocieerd zijn met migraine, naar de clues die ze geven over de onderliggende pathofysiologie van migraine om zo mogelijke aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen op het spoor te komen. Er is nog veel therapeutische winst te halen en dat willen we op alle mogelijke manieren proberen uit te zoeken. Of dat nu is via de hormonen of via de erfelijkheid. Dus wat dat betreft komen we allemaal weer op dezelfde plek terug. En dat is dat mensen met migraine zo goed mogelijk behandeld worden op een manier die het beste bij hun past.”

VERHAGEN: “ARTSEN SCHRIJVEN VAAK DE ANTICONCEPTIEPIL VOOR AAN JONGE VROUWEN EN TIJDELIJKE HORMOON-SUPPLETIE AAN VROUWEN IN DE OVERGANG, MAAR DAARVAN IS NIET WETENSCHAPPELIJK AANGETOOND OF DAT WEL VOLDOENDE EFFECTIEF EN VERANTWOORD IS”

Terwindt: “Mijn dochter en ik hebben allebei last van migraine, waarbij ik milde aanvallen heb en dus altijd zeg dat ik in de ‘vrolijke ontkenning’ zit. Omdat zij mijn dochter is, heeft zij ernstiger, vroeger en meer migraine met aura, zoals wij ook bij ons onderzoek hebben aangetoond. Preventieve medicatie werkt tot nu toe niet bij haar. En dus zegt zij weleens plagerig tegen mij dat zelfs ik haar niet eens kan helpen ondanks dat ik al 25 jaar onderzoek doe naar migraine. Zij is voor mij een voorbeeld en een drijfveer dat er nog altijd patiënten zijn waarvoor we geen passende oplossing kunnen bieden. Telkens komen daar nieuwe mensen met migraine bij. Het is een frequente aandoening bij mensen die daarmee op school, in hun studie of in hun werk enorm belast zijn. Onzichtbaar leed ook, want mensen trekken zich vaak terug bij een migraineaanval en de volgende dag zijn ze er gewoon weer. Ondertussen is er wel heel veel economisch verlies, niet alleen omdat mensen van hun werk wegblijven, maar ook omdat ze vaak minder productief zijn als ze de werkdag uit zitten met migraine. Dus ook vanuit een economisch perspectief is het zeer de moeite waard om deze mensen, die midden in onze maatschappij

staan, beter te kunnen helpen. Er is een enorme behoefte aan betere behandelingen. Wij willen daar niet alleen aan bijdragen met ons onderzoek, maar doen dat ook via educatie en voorlichting aan patiënten en zorgverleners. Want bij veel zorgverleners bestaat een groot gebrek aan kennis. Daar kunnen ze niks aan doen, omdat er in de opleidingen te weinig aandacht aan wordt besteed. In het kader van ‘patient empowerment’ is het dan ook van belang dat ook patiënten zich meer verdiepen in migraine, zodat ze voorbereid en met de goede vragen naar hun dokter gaan.”

REFERENTIES

1. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, et al. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999;53:995.
2. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia* 1996;16:305-9.
3. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, et al. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999;45:242-6.
4. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, et al. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999;46:606-11.
5. Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia* 2019;39:229-36.
6. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One Hundred Years of Migraine Research: Major Clinical and Scientific Observations From 1910 to 2010. *Headache* 2011;51:752-78.
7. Anttila V, Wessman M, Kallela M, et al. Chapter 31 - Genetics of migraine. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C (eds) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier 2018:493-503.
8. de Boer I, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. Genetics of migraine aura: an update. *J Headache Pain* 2020;21:64.
9. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol* 2015;14:65-80.
10. de Vries B, Anttila V, Freilinger T, et al. Systematic re-evaluation of genes from candidate gene association studies in migraine using a large genome-wide association data set. *Cephalalgia* 2016;36:604-14.
11. van Oosterhout WP, Weller CM, Stam AH, et al. Validation of the web-based LUMINA questionnaire for recruiting large cohorts of

Scan voor meer informatie of aanmeldingen



Informatie over migraine;
zie ook de meest gestelde vragen
over migraine.



Informatie over de
WHAT! Studie.

migraineurs. Cephalalgia 2011;31:1359-67.

12. Hagen K, Stovner LJ, Zwart JA. Potentials and pitfalls in analytical headache epidemiological studies--lessons to be learned from the head-HUNT study. Cephalalgia 2007;27:403-13.
13. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and sub-type-specific risk alleles. MedRxiv, 25 January 2021; doi: 10.1101/2021.01.20.21249647.
14. Macgregor EA. Headache in pregnancy. Continuum 2014;20:128-47.
15. MacGregor EA. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women. Curr Pain Headache Rep 2009;13:399-403.
16. van Casteren DS, Verhagen IE, Onderwater GL, et al. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: a cross-sectional study. Cephalalgia 2021;41:643-8.
17. Kelly MJ, Rønnekleiv OK. Control of CNS neuronal excitability by estrogens via membrane-initiated signaling. Mol Cell Endocrinol 2009;308:17-25.
18. Lee AW, Kyrozis A, Chevalyre V, et al. Estradiol modulation of phenylephrine induced excitatory responses in ventromedial hypothalamic neurons of female rats. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:7333-38.
19. Finocchi C, Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. Neurol Sci 2011;32:S31-5.

20. Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, et al. Sex hormones in women with and without migraine: evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology 2016;87:49-56.
21. Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura. Cephalalgia 2018;38(3):427-436.
22. Eikermann-Haerter K, Dilekçöz E, Kudo C, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. J Clin Invest 2009;119(1):99-109.
23. Brennan KC, Romero Reyes M, López Valdés HE, et al. Reduced threshold for cortical spreading depression in female mice. Ann Neurol. 2007;61(6):603-606.
24. van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BW, et al. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. Neurology 2021;97:e1661-e1671.
25. van Casteren DS, Kurth T, Danser AH, et al. Sex differences in response to triptans: a systematic review and meta-analysis. Neurology 2021;96:162-70.

Verkorte productinformatie BOTOX 100 Allergeneenheden, poeder voor oplossing voor injectie. Samenstelling Botulinumtoxine (van *Clostridium botulinum*) type A, 100 Allergeneenheden per injectiefacoon. Botulinumtoxine-eenheden van verschillende producten zijn niet onderling uitwisselbaar. **Indicaties** BOTOX is o.a. geïndiceerd voor symptoomverlichting bij volwassenen die voldoen aan de criteria voor chronische migraine [elke maand op 15 of meer dagen hoofdpijn, waarvan er op ten minste 8 dagen sprake is van migraine] bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op of die intolerant zijn voor profylactische medicatie [zie rubriek Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik]. **Contra-indicaties** BOTOX is gecontra-indiceerd: voor personen met een bekende overgevoeligheid voor botulinumtoxine type A of voor één van de hulpstoffen; bij een infectie op de voorgestelde injectieplaats(en). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen** bij gebruik De aanbevolen doses en toedieningsfrequenties van BOTOX mogen niet worden overschreden omdat de patiënt dan risico loopt op overdosis, overmatige spierzwakte, grote verspreiding van het toxine en de vorming van neutraliserende antilichamen. De eerste dosis voor een nieuwe patiënt dient de laagste aanbevolen dosis voor de specifieke indicatie te zijn. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Voorschrijvers en patiënten moeten zich ervan bewust zijn dat bijwerkingen kunnen optreden, ook al werden eerdere injecties goed verdragen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij elke toediening. Bijwerkingen door verspreiding van het toxine weg van de plaats van toediening werden gemeld [zie rubriek Bijwerkingen], soms met een dodelijke afloop, die in sommige gevallen in verband werd gebracht met dysfagie, longontsteking en/of significante zwakte. Deze symptomen komen overeen met het werkingsmechanisme van botulinumtoxine en werden uren tot weken na de injectie gemeld. Het risico op symptomen is waarschijnlijk het grootst bij patiënten met onderliggende aandoeningen of met comorbiditeiten die hen vatbaar maken voor deze symptomen; waaronder kinderen en volwassenen die worden behandeld voor spasticiteit en hoge doses krijgen. Patiënten die worden behandeld met therapeutische doses kunnen meer spierzwakte vertonen. Er moet rekening worden gehouden met de risico's en voordelen voor elke afzonderlijke patiënt voordat de behandeling met BOTOX wordt gestart. Dysfagie werd ook gemeld na injectie op andere plaatsen dan de halsspijzen [zie voor meer informatie de volledige versie van de Samenvatting van de Productkenmerken]. BOTOX mag alleen met zeer veel voorzichtigheid en onder streng toezicht worden gebruikt bij patiënten met subklinische of klinische symptomen van gebrekkige neuromusculaire overdracht, zoals myasthenia gravis of het eaton-lambertsyndroom bij patiënten met perifere motorneuropathische aandoeningen (zoals amyotrofe laterale sclerose of motorische neuropathie) en bij patiënten met onderliggende neurologische aandoeningen. Deze patiënten kunnen gevoeliger zijn voor middelen zoals BOTOX, zelfs bij toediening van standaarddoseringen. Het gebruik bij deze patiënten kan leiden tot extreme spierzwakte en een verhoogd risico op klinisch significante systemische effecten, zoals ernstige dysfagie en ademhalingsproblemen. Het botulinumtoxine dient bij de patiënten te worden gebruikt onder toezicht van een specialist en het mag alleen worden gebruikt als de voordelen van de behandeling opwegen tegen het risico. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie. Patiënten of zorgverstrekkers moeten onmiddellijk een arts raadplegen als er slik-, spraak- of ademhalingsproblemen optreden. Zoals bij andere behandelingen die voordien niet-mobiele patiënten in staat stellen hun activiteiten te hervatten, dient men de niet-mobiele patiënt erop te wijzen dat hij of zij de activiteiten geleidelijk moet hervatten. De relevante anatomie en alle wijzigingen van de anatomie als gevolg van eerdere operaties moeten duidelijk zijn voordat BOTOX wordt toegediend en injectie in kwetsbare anatomische structuren moet worden vermeden. Pneumothorax geassocieerd met de injectieprocedure werd gemeld na de toediening van BOTOX in de buurt van de borstkas. Voorzichtigheid is geboden bij het injecteren in de buurt van de longen (vooral de toppen) of andere kwetsbare anatomische structuren. Ernstige bijwerkingen, waaronder fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die niet-geregistreerde injecties ('off-label') van BOTOX rechtstreeks in de speekselklieren, het orolinguale-faryngeaal gebied, de slokdarm en de maag kregen toegediend. Sommige patiënten hadden reeds bestaande dysfagie of significante zwakte. Ernstige en/of onmiddellijke overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, serumziekte, urticaria, oedeemvorming en dyspneu, zijn slechts zelden gemeld. Sommige van deze reacties zijn gemeld na het gebruik van BOTOX, afzonderlijk of in combinatie met andere producten die worden gekoppeld aan vergelijkbare reacties. Als een dergelijke reactie zich voordoet, mogen geen injecties met BOTOX meer worden toegediend en moet er een geschikte medische behandeling, zoals epinefrine, worden toegepast. Een geval van anafylaxie werd gemeld waarbij de patiënt is overleden nadat hij werd ingespoten met BOTOX die niet correct werd verdund met 5 ml van 1% lidocaine. Zoals bij elke injectie kan de injectie letsel veroorzaken. Een injectie kan leiden tot plaatselijke infectie, pijn, ontsteking, paresthesie, hypesthesie, gevoeligheid, zwelling, erythem en/of bloeding/blauwe plekken. Pijn en/of angst gerelateerd met de naald kunnen leiden tot vasovagale reacties, zoals syncope, hypotensie, enzovoort. Voorzichtigheid is geboden als BOTOX wordt gebruikt in de aanwezigheid van ontstekingen op de voorgenomen injectieplaats(en) of als de te behandelen spier overmatige zwakte of atrofie vertoont. Voorzichtigheid is ook geboden als BOTOX wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met episodische migraine [hoofdpijn op <15 dagen per maand] of chronische spanningshoofdpijn. De veiligheid en werkzaamheid van BOTOX bij patiënten met hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen [secundaire hoofdpijn] is niet onderzocht. **Bijwerkingen Algemeen** In klinische onderzoeken voor chronische migraine was de incidentie 26% bij de eerste behandeling en nog slechts 11% bij een tweede behandeling. Doorgaans treden de bijwerkingen op in de eerste dagen na de injectie. Hoewel ze gewoonlijk van voorbijgaande aard zijn, kunnen ze meerdere maanden of, in zeldzame gevallen, langer aanhouden. Plaatselijke spierzwakte wijst op de verwachte farmacologische werking van botulinumtoxine in spierweefsel. Er werd echter zwakte van aangrenzende spieren en/of spieren ver van de injectieplaats gemeld. Zoals bij elke injectie kan de procedure resulteren in plaatselijke pijn, ontsteking, paresthesie, hypesthesie, gevoeligheid, zwelling/oedeem, erythem, plaatselijke infectie, bloeding en/of blauwe plekken. Pijn en/of angst gerelateerd met de naald kunnen leiden tot vasovagale reacties, waaronder voorbijgaande symptomatische hypotensie en syncope. Koorts en een griepachtig syndroom werden eveneens gemeld na injectie van botulinumtoxine. De bijwerkingen zijn onderverdeeld in onderstaande categorieën, afhankelijk van hun frequentie: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10). Hieronder vindt u de bijwerkingen, die verschillen afhankelijk van het deel van het lichaam waar BOTOX wordt ingespoten. De volledige lijst van bijwerkingen kan worden geraadpleegd in de volledige versie van de Samenvatting van de Productkenmerken. **Chronische migraine Aandoeningen van het zenuwstelsel** Vaak: hoofdpijn, migraine, inclusief verergering van migraine, gezichtsparese. **Oogaandoeningen** Vaak: ptosis. **Huid- en onderhuidaandoeningen** Vaak: jeuk (pruritus), huiduitslag. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen** Vaak: pijn in de nek, spierpijn (myalgie), pijn in de skeletspieren, stijfheid van de skeletspieren, spierspasmen, strak aanvoelende spieren, spierzwakte. **Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek** Vaak: pijn op de injectieplaats. Het uitvalpercentage als gevolg van bijwerkingen in deze fase 3-onderzoeken was 3,8% voor BOTOX en 1,2% voor placebo. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het NederlandsBijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. **Werking** Farmacotherapeutische categorie: andere spierrelaxantia, perifeer werkende stoffen, ATC-code: M03A X01. Botulinumtoxine type A blokkeert de perifere afgifte van acetylcholine aan de presynaptische cholinerge zenuwuiteinden door het splitsen van SNAP-25, een eiwit dat verantwoordelijk is voor het succesvol opslaan en afgeven van acetylcholine uit blaasjes in de zenuwuiteinden. **Vergunninghouder** Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ierland. **Registratienummer** RVG 117146. **Vergoedingsstatus** Volledig vergoed. **Afleverwijze** U.R. **Datum van herziening van de tekst** 08/2021.



Bijwerkingen dienen te worden gemeld bij uw lokale autoriteiten en Allergan kantoor via pv.ho.nl@abbvie.com

