

# Migrainemanagement: preventieve behandel mogelijkheden en het gebruik van 'telemedicine'

Migraine management: preventive treatment options and the use of telemedicine

drs. B.W.H. van der Arend<sup>1,4</sup>, dr. D.S. van Casteren<sup>2,4</sup>, dr. S. de Vries Lentsch<sup>2,4</sup>, prof. dr. G.M. Terwindt<sup>3,4</sup>

## SAMENVATTING

Migraine is een veelvoorkomende neurologische aandoening die vooral vrouwen treft en aanzienlijke invloed heeft op het dagelijks leven, werk en sociale interacties. Bij ten minste 4 migrainedagen per maand is er een indicatie voor preventieve behandeling. Candesartan lijkt de beste eerste keus bij migraine zonder aura, voor migraine met aura ligt de voorkeur bij anti-epilepsieaanvalsmedicatie. Bij chronische migraine geldt dat men eerst moet afkicken van medicatieovergebruik alvorens preventieve behandeling mag worden gestart. Begeleiding door een hoofdpijnverpleegkundige kan daarbij belangrijk zijn. Voor patiënten met chronische migraine (zonder medicatieovergebruik) worden momenteel de anti-CGRP-(receptor) monoklonale antilichamen, zoals erenumab, fremanezumab en galcanezumab, vergoed. Deze medicijnen kunnen door patiënten zelf maandelijks subcutaan worden toegediend. Voor eptinezumab (toediening intraveneus) is het vergoedingsdossier ingediend. Het vergoedingsdossier voor episodische migraine, met ten minste 4 maandelijke migrainedagen en na falen op alle andere medicatie, is nog niet goedgekeurd.

Nieuwe medicijnen, zoals de CGRP-antagonisten atogepant en rimegepant, worden overwogen voor preventieve behandeling, hoewel ze momenteel nog niet worden vergoed. We benadrukken het verhoogde risico op hart- en vaatziekten, met name bij vrou-

wen met migraine. Een mogelijk risico van behandeling met de anti-CGRP-(receptor) monoklonale antilichamen is een verhoging van de bloeddruk, wat het risico op hart- en vaatziekten kan verhogen.

Er is grote behoefte aan een seksespecifieke behandeling, vooral omdat twee derde van de vrouwelijke migrainepatiënten last heeft van perimenstruele aanvallen, die ernstiger en langer van duur zijn. Elektronische hoofdpijndagboeken worden aangemerkt als waardevolle instrumenten voor het monitoren van migraine en het verbeteren van behandelingen.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2024;125(3):104-11)

## SUMMARY

Migraine is a common neurological disorder that mainly affects women and significantly affects daily life, work and social interactions. With at least 4 migraine days per month, there is an indication for preventive treatment. Candesartan seems to be the best first choice for migraine without aura; for migraine with aura, anti-epileptic drugs are preferred.

For chronic migraine, for the time being, one has to come off medication overuse before preventive treatment may be started. Guidance from a headache nurse may be important in this regard. For patients with chronic migraine (without medication overuse), anti-CGRP (receptor) monoclonal antibodies, such as erenumab, fremanezumab and galcanezumab, are currently reimbursed. These drugs can be

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, <sup>2</sup>aios neurologie, <sup>3</sup>neuroloog, <sup>4</sup>afdeling Neurologie, LUMC, Leiden.

Correspondentie graag richten aan: mw. prof. dr. G.M. Terwindt, LUMC, afdeling Neurologie, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 526 28 95, e-mailadres: g.m.terwindt@lumc.nl

Belangenconflict: prof. dr. G.M. Terwindt rapporteert consultancy van Abbvie, Lilly, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Teva en Interactive Studios BV, en onafhankelijke ondersteuning van de Europese Gemeenschap, Nederlandse Hart- en Hersenstichting, Dioraphte en ZonMw/NWO. De andere auteurs rapporteren geen belangenconflicten. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** CGRP, 'gepants', hoofdpijn, migraine, monoklonale antilichamen, preventieve behandeling, sekseverschillen, 'telemedicine'.

**Key words:** CGRP, headache, migraine, gepants, monoclonal antibodies, preventive treatment, sex differences, telemedicine.

ONTVANGEN 25 OKTOBER 2023, GEACCEPTEERD 20 FEBRUARI 2024.

self-administered subcutaneously on a monthly basis by patients. For eptinezumab (administration intravenously), the reimbursement dossier has been submitted. However, the reimbursement file for episodic migraine, with at least four monthly migraine days and after failure on all other medication, has not yet been approved.

New medications, such as CGRP antagonists atogepant and rimegepant, are being considered for preventive treatment, although they are not currently reimbursed. Finally, we highlight the increased risk of

cardiovascular disease, especially in women with migraine. A possible risk of treatment with the anti-CGRP (receptor) monoclonal antibodies is an increase in blood pressure, which may further increase the risk of cardiovascular disease.

There is a great need for sex-specific treatment, especially as two third of female patients suffer from perimenstrual attacks, which are more severe and longer of duration. Electronic headache diaries are identified as valuable tools for monitoring migraine and improving treatments.

## INLEIDING

Migraine is een neurologische aandoening die wordt gekarakteriseerd door aanvallen met matige tot ernstige, eenzijdige, bonkende hoofdpijn die verergert door inspanning. Een migraineaanval, die tot 72 uur kan aanhouden, gaat doorgaans gepaard met foto- en fonofobie, of met matige tot ernstige misselijkheid, soms met braken. Ongeveer één derde van de patiënten ervaart auraverschijnselen voor of tijdens de hoofdpijn. Migraine treft mensen op het hoogtepunt van hun leven en heeft aanzienlijke invloed op hun opleiding, werk en sociale interacties. Het wordt beschouwd als de tweede meest invaliderende ziekte wereldwijd.<sup>1,2</sup> Migraine treft vooral vrouwen in hun vruchtbare jaren, met een tweemaal hogere prevalentie bij vrouwen dan bij mannen (33% tegenover 17%).<sup>3</sup> In feite krijgt ongeveer 1 op de 3 vrouwen tijdens haar leven te maken met migraine. Aanvallen treden het meest op bij patiënten tussen 30-40 jaar oud, maar ook postmenopauzale vrouwen hebben vaker last van migraineaanvallen dan mannen.<sup>4-6</sup>

Interessant is dat iatrogene menopauze, veroorzaakt door ovariëctomie, geen verbetering lijkt te bieden bij migraine, en mogelijk zelfs tot meer migraineklachten leidt.<sup>7</sup> In dit scenario stopt de productie van oestrogenen en progesteron abrupt, wat contrasteert met de vaak jaren durende afname tijdens de perimenopauze. Deze abrupte stop resulteert in een aanzienlijke daling van de concentraties van deze hormonen, wat op zijn beurt migraine (al dan niet tijdelijk) zou kunnen verergeren.<sup>7,8</sup> Tijdens zwangerschap ervaren vrouwen met migraine zonder aura in 60-90% een afname van het aantal aanvallen, terwijl deze gunstige invloed bij migraine met aura in slechts 44% wordt waargenomen.<sup>9-11</sup> Tijdens het derde trimester van de zwangerschap ontstaat zelfs bij de meerderheid een volledige remissie van migraine (remissie 78,7%; verbetering of remissie 87,2%). Bijna alle vrouwen die geen borstvoeding geven krijgen na de bevalling binnen een week weer last van migraine, terwijl dit slechts bij 43% van de vrouwen

gebeurt die wel borstvoeding geven.<sup>9</sup> Het is van belang om hierbij op te merken dat deze cijfers zijn gebaseerd op alle vrouwen in de studie, inclusief degenen die geen volledige remissie hebben ervaren tijdens de zwangerschap. Daarnaast hebben vrouwen met migraine over het algemeen een hoger risico op medicatieovergebruik, doordat hun aanvallen langer duren en ze dus vaker acute medicatie nodig hebben.<sup>12</sup> Deze complexe interactie tussen hormonale factoren en migraine onderstreept het belang van preventieve behandeling.

## PREVENTIEVE BEHANDELING VAN MIGRAINE

Preventieve behandeling van migraine dient besproken te worden met een patiënt indien er sprake is van  $\geq 4$  migraine-dagen per maand. Als klinische vuistregel wordt aangehouden dat ongeveer 50% van de migrainepatiënten een 50% reductie ervaart na het starten van een bewezen effectief preventief medicijn. Eerste keuze is candesartan, vanwege de goede effectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel. Tweede keuze is vaak een bètablokker (metoprolol of propranolol), hoewel die bij vrouwen vaak minder effectief is.<sup>13</sup> Andere veel gebruikte medicijnen zijn topiramaat, valproïnezuur, amitriptyline en flunarizine. Candesartan lijkt eerste keuze bij migraine zonder aura, voor migraine met aura ligt de voorkeur bij anti-epileptie-aanvalsmedicatie, waaronder ook lamotrigine, valproaat en topiramaat (zie *Tabel 1* op pagina 106).<sup>14</sup> Bij vrouwen in de vruchtbare levensfase die valproaat of topiramaat gebruiken, is het van belang om zeer effectieve anticonceptie toe te passen vanwege het risico op teratogeniteit. Daarnaast kan acetazolamide of acetylsalicylzuur worden overwogen, met name als er vaak aanvallen van migraine met aura zijn.<sup>15,16</sup>

Voor botulinetoxine-A (BTX-A) geldt dat dit een preventieve behandeling kan zijn voor chronische migraine (CM), maar niet voor episodische migraine (EM) (zie *Tabel 1*). Bij

**TABEL 1.** Preventieve medicatie voor migraine.

Opbouwschema bij volwassenen	Geneesmiddel
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	Candesartan start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (maximaal 32 mg)
	Bètablokker Metoprolol start: 1 dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg OF; Propranolol start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg
	Valproaat MGA start CR-vorm 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 900 mg/dag (bij vrouwen: zie richtlijn CBG; zelfde dosering en opbouw als bij mannen)
	Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg
	Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg
Gering effectief	Botulinetoxine-A (alleen bij chronische migraine)
Bij falen op andere profylactica	CGRP-(receptor-) monoklonale antilichamen (zie rapport Zorginstituut Nederland voor stop- en startcriteria <sup>27</sup> )

deze behandeling worden eenmaal per 3 maanden 155-195 eenheden op 31 vaste plaatsen en eventuele 'follow-the-pain'-plekken geïnjecteerd (PREEMPT-protocol).<sup>17</sup> Er zijn wel enige kanttekeningen bij deze studies te plaatsen. Zo had 65% van de patiënten ook medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) en was het onduidelijk of de blinding helemaal succesvol was, aangezien BTX-A in het voorhoofd tot minder rimpels zal leiden. BTX-A is volgens de huidige richtlijn dan ook alleen geïndiceerd voor CM-patiënten zonder MOH bij wie minimaal 3 profylactische behandelingen onvoldoende resultaat gaven.

Van bovengenoemde preventieve medicijnen is de werkzaamheid aangetoond, maar het specifieke werkingsmechanisme is niet (volledig) helder. Voor bijvoorbeeld acetazolamide is de hypothese dat dit met name zou ingrijpen op de corticale spreidende depolarisatie, en daarom preventief werkt bij migraine met aura. Voor BTX-A bestaan verschillende theorieën. Het zorgt mogelijk voor een afname van pro-inflammatoire en excitatoire neurotransmitters zoals CGRP en 'substance P', die betrokken zijn bij nociceptieve pijn en bij de ontwikkeling van perifere en centrale sensitatie.<sup>18</sup>

#### ANTI-CGRP-(RECEPTOR)-ANTILICHAMEN

In recente jaren zijn de monoklonale antilichamen (mAbs) gericht tegen CGRP (eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab) of de CGRP-receptor (erenumab) beschikbaar gekomen als preventieve behandeling van migraine. Vanwege de lange halfwaardetijd zijn de antilichamen alleen geschikt als preventieve medicatie en niet als aanvals-

medicatie, en kunnen deze 1 keer per maand of zelfs maar 1 keer per 3 maanden worden toegediend. Erenumab, fremanezumab en galcanezumab kunnen door patiënten zelf subcutaan worden toegediend, eptinezumab moet per infuus worden toegediend. In de klinische trials had 40-60% van de patiënten minimaal 50% reductie van het aantal maandelijks migrainedagen (MMD), vergelijkbaar met de al bekende preventieve medicatie en de algemene vuistregel.<sup>19-22</sup>

Verschuillende netwerkmeta-analyses met de 4 anti-CGRP-(receptor)-mAbs toonden geen grote verschillen in effectiviteit of bijwerkingen.<sup>19,20</sup> Publicaties van studies/subanalyses bij EM of CM (met/zonder MOH) en onvoldoende effect van 4-6 eerdere preventieve behandelingen, toonden alle superioriteit ten opzichte van placebo. De bijgewerkte richtlijnen van de Europese Hoofdpijnfederatie (EHF) over het gebruik van anti-CGRP-mAbs voor migrainepreventie stellen dat deze medicijnen als eerstelijnsbehandeling moeten worden beschouwd.<sup>23</sup> Dit is echter in veel landen, waaronder Nederland, (nog) geen optie, omdat vergoeding en verzekeringsdekking vaak het bewezen falen van andere profylactische medicijnen vereisen.

Belangrijke kanttekening bij al deze trials is dat er zelden wordt gekeken naar consistentie van de respons, dus of dezelfde patiënt in opeenvolgende maanden dezelfde respons houdt. De gemelde responspercentages betreffen dus niet steeds dezelfde patiënten over meerdere maanden. De consistentie van de respons voor de individuele patiënt blijkt in de praktijk, net als bij de andere profylactische middelen, veel beperkter te zijn. In een praktische studie

bij hoogfrequente migraine en CM werden patiënten gemonitord met een gevalideerd elektronisch hoofdpijndagboek met een geautomatiseerd gevalideerd algoritme om de behandelrespons te volgen.<sup>24-26</sup> Het aantal MMD, hoofdpijndagen, acute medicatiedagen, algemeen welzijn en pijn coping werden gemonitord gedurende 6 maanden. Naar aanleiding hiervan is als praktische richtlijn opgesteld om de behandeling gedurende ten minste 6 maanden voort te zetten. Patiënten met een reductie van het aantal MMD met  $\geq 30\%$  in ten minste de helft van de behandelperiode moeten als responders worden beschouwd.<sup>27</sup>

Er zijn nog veel onzekerheden in de kosteneffectiviteitsanalyse van CGRP-remmers als profylactische behandeling van CM bij volwassenen. Op basis van de informatie die er nu ligt, lijkt het erop dat een CGRP-remmer bij een voor deze specifieke groep relevante referentiewaarde van €50.000 per QALY een kosteneffectieve behandeling is.<sup>27</sup> Derhalve worden deze middelen in Nederland op dit moment alleen vergoed voor patiënten met CM zonder MOH, die onvoldoende effect hebben of bijwerkingen ervaren op de overige preventieve medicatie, inclusief BTX-A. Vergoeding bij EM met ten minste 4 maandelijks migrainedagen en onvoldoende effect op preventieve medicatie (candesartan, bètablokker, topiramaat/valproïnezuur, amitriptyline, flunarizine) is voorlopig afgewezen. Hopelijk is het mogelijk om de aanvraag in aangepaste vorm opnieuw in te dienen voor de patiënten die geen CM hebben, maar wel veel hinder van hun migraine ervaren en geen andere therapeutische mogelijkheden meer hebben.

### GEPANTS ALS PREVENTIEVE BEHANDELING

Gepants zijn klein-moleculaire CGRP-receptor-antagonisten. De gepants atogepant en rimegepant kunnen worden ingezet als preventieve behandeling, maar worden momenteel nog niet vergoed. Ze zijn wel beide goedgekeurd door de FDA en de EMA. In een systematische review en netwerkanalyse van fase III-trials werden atogepant (10, 30, 60, 120 mg) en rimegepant (75 mg om de dag) onderzocht.<sup>20</sup> Deze orale CGRP-antagonisten verminderden in verschillende doses het aantal MMD in vergelijking met placebo; atogepant 120 mg (gemiddeld verschil in MMD: 1,40; 95%-BI: 2,22-0,58) en 60 mg (gemiddeld verschil in MMD: 1,35; 95%-BI: 1,85-0,85) hadden het meeste effect, en rimegepant 75 mg het minste (gemiddeld verschil in MMD: 0,80; 95%-BI: 1,56-0,04). Bij gebrek aan gegevens werd atogepant niet opgenomen in de secundaire CM-analyses en werd rimegepant niet opgenomen in de secundaire analyses van zowel EM als CM.<sup>20</sup> Gepants hebben een korte halfwaardetijd, wat vooral belangrijk is voor vrouwen met een zwangerschapswens. CGRP-antagonisten,

met name atogepant 120 mg, kunnen voor sommige patiënten dan ook het voorkeursgeneesmiddel vormen boven mAbs, die een halfwaardetijd van 1 maand hebben.

### CARDIOVASCULAIR RISICO BIJ MIGRAINE EN DE ASSOCIATIE MET CGRP

Migraine is geassocieerd met een verhoogd risico op een myocardinfarct (OR: 2,2; 95%-BI: 1,7-2,8) en beroerte (OR: 1,5; 95%-BI: 1,2-2,1).<sup>28-30</sup> Met name bij vrouwen met migraine met aura is de incidentie van hart- en vaatziekten hoger. Migraine is daarnaast een grotere risicofactor dan een ongunstig cholesterol(profiel), overgewicht of familiale belasting met cardiovasculaire aandoeningen.<sup>28</sup> Het is dus belangrijk om het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten te monitoren, zeker bij jonge vrouwen. Bij additionele risicofactoren moet terughoudend worden omgegaan met het voorschrijven van anti-CGRP(-R)-mAbs.

CGRP heeft krachtige systemische vaatverwijdende effecten en beïnvloedt de bloeddruk, hartslag en myocardiale contractiliteit.<sup>31</sup> Het is aanwezig in verschillende orgaansystemen, zoals het spijsverteringskanaal, longen, nieren, lever en vetweefsel.<sup>32,33</sup> Wanneer zich een cardiovasculair event voordoet, speelt CGRP een beschermende rol door de bevordering van vaatverwijding. Blokkade van CGRP kan dus tot grotere schade leiden.<sup>34</sup>

### VERHOGING VAN DE BLOEDDRUK ALS BIJWERKING VAN ANTI-CGRP-BEHANDELING

Het blokkeren van CGRP kan een risico op hypertensie geven; 'real-world'-data lieten een verhoging van de bloeddruk zien bij behandeling met anti-CGRP(-R)-mAbs.<sup>35-37</sup> De discrepantie met de eerdere klinische trials waarin dit niet gerapporteerd werd kan te wijten zijn aan de categorisering van deze uitkomstvariabele in de trials, waarbij mogelijk een systolische bloeddruk  $>140$  mmHg en diastolische bloeddruk  $>90$  mmHg, gemeten bij minstens 2 gelegenheden, wordt gedefinieerd als hypertensie. Het digtomiseren van deze uitkomstvariabele kan de absolute impact van anti-CGRP(-R)-mAbs op de bloeddruk gemaskeerd hebben. De FDA rapporteerde een verhoogde bloeddruk geassocieerd met erenumab.<sup>38</sup> 'Real-world', placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met een normale bloeddruk en zonder cardiovasculaire aandoening bij aanvang, toonde een gemiddelde toename van de systolische bloeddruk met 5,2 mmHg en van de diastolische bloeddruk met 3,5 mmHg, zowel bij gebruik van erenumab als van fremanezumab.<sup>37</sup> Hoewel deze toename gering kan worden genoemd, is het cruciaal om de klinische betekenis op langere termijn te (h)erkennen. Over het algemeen geldt dat een verhoging van 5 mmHg in systolische bloed-

**TABEL 2.** Preventieve medicatie tijdens de zwangerschap en borstvoeding.<sup>49</sup>

	1 <sup>e</sup> trimester	2 <sup>e</sup> trimester	3 <sup>e</sup> trimester	Lactatie
Propranolol	vermijden	?(√)	?(√)	(√)
Metoprolol	vermijden	?(√)	?(√)	(√)
Candesartan	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie	?(√)
Topiramaat	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie	onvoldoende data
Valproaat	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie	vermijden
Amitriptyline	(√)	(√)	vermijden	(√)
Botulinetoxine-A	(√)	?(√)	?(√)	onvoldoende data
CGRP(-receptor)-anti-lichamen	onvoldoende data	onvoldoende data	onvoldoende data	onvoldoende data

(√) = data suggereert dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(√) = onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.

druk het risico op niet-fatale hart- en vaatziekten met 10% verhoogt, met name bij mensen <55 jaar.<sup>39</sup>

Controle van de bloeddruk vooraf en na het starten van anti-CGRP(-R)-mAbs wordt aangeraden. Mocht er een verhoogde bloeddruk worden gemeten, dan adviseren wij om een 24-uursmeting uit te (laten) voeren of bloeddruk-telemonitoring in te zetten. Aan de hand van de uitslag daarvan kan worden beslist of de behandeling met anti-CGRP(-R)-mAbs veilig kan worden gestart (en/of gecontinueerd) of dat de bloeddruk eerst moet worden verlaagd. Bovendien kunnen, ondanks de potentiële praktische uitdagingen in verband met het leveren van zorg op afstand, de toenemende vergoedingsmogelijkheden voor telemonitoring de acceptatie ervan aanmoedigen. De voorschrijvend arts is verantwoordelijk voor deze monitoring, tenzij er overleg heeft plaatsgevonden met de huisarts en die volledig op de hoogte is van de meest recente richtlijnen. Migraine wordt als extra risicofactor meegenomen in het vaststellen van de streefwaarden voor de bloeddruk: voor personen <65 jaar zijn deze ≤130/80 mmHg, voor personen ≥65 jaar zijn deze ≤140/90 mmHg.<sup>40</sup>

Hoewel sommige neurologen of huisartsen zullen aarzelen om antihypertensieve behandeling in deze laagrisicogroep te starten, bieden gegevens uit studies als HOPE-3 en meta-analyses gericht op groepen met een laag of gemiddeld risico ondersteuning voor bovenstaand advies.<sup>41</sup> Aan deze patiënten dient dan ook eerst een antihypertensieve behandeling te worden geboden, met een voorkeur voor candesartan, vanwege zowel de bloeddrukverlagende eigenschappen als de aangetoonde effectiviteit bij migraine. Hiermee kunnen neurologen de behandeling van de bloeddruk optimaliseren en de algehele zorg voor migrainepatiënten die een behandeling ondergaan verbeteren. (Inter)nationaal lijkt nog niet iedereen overtuigd van de noodzaak tot bloeddrukmonitoring en -behandeling.

## SEKSEVERSCHILLEN IN DE RESPONS OP PREVENTIEVE BEHANDELINGEN

Er is weinig bekend over verschillen tussen mannen en vrouwen wat betreft de effectiviteit van preventieve behandelingen van migraine. Bij vrouwen heeft candesartan de voorkeur boven bètablokkers, omdat van propranolol bekend is dat het mogelijk minder effectief is bij vrouwen en een ongunstiger bijwerkingenprofiel heeft.<sup>13</sup>

Anti-CGRP(-R)-mAbs blijken even effectief te zijn voor de behandeling van perimenstruele en niet-perimenstruele migraineaanvallen.<sup>42</sup> Tot op heden zijn geen seksespecifieke data beschikbaar vanuit de oorspronkelijke studies met anti-CGRP(-R)-mAbs, waardoor geen uitspraken kunnen worden gedaan over verschillen in effectiviteit tussen mannen en vrouwen. In 1 studie werd de effectiviteit van fremanezumab afzonderlijk beoordeeld bij mannen en vrouwen, maar deze studie had onvoldoende 'power' om een vergelijking tussen beide groepen te maken.<sup>43</sup>

## VROUWSPECIFIEKE PREVENTIEVE BEHANDELING VAN MIGRAINE

### ORALE ANTICONCEPTIEPIL EN ANDERE HORMOONSUPPLEMENTIE

Vrouwen met migraine krijgen vaak de gecombineerde orale anticonceptiepil voorgeschreven, hoewel een preventief effect hiervan niet is aangetoond. Het effect van de gecombineerde orale anticonceptiepil is tot op heden alleen onderzocht in te kleine studies.<sup>44</sup> Er wordt verondersteld dat continu gebruik van de gecombineerde orale anticonceptiepil (dus zonder stopweek) de daling van de concentratie oestrogeen en progesteron vlak voor de menstruatie voorkomt, wat mogelijk een gunstig effect heeft op perimenstruele migraineaanvallen.

Ook voor perimenopauzale vrouwen is het effect van de gecombineerde orale anticonceptiepil op migraine (zonder aura) onderzocht. Dit betreft echter kleine open-label

**TABEL 3.** Vereisten om 'e-tools' in de klinische praktijk te kunnen gebruiken.

Validatie	E-tools moeten grondig gevalideerd worden om ervoor te zorgen dat ze nauwkeurig en betrouwbaar zijn bij het meten, diagnosticeren of monitoren van de aandoening of het gezondheidsprobleem waarvoor ze bedoeld zijn.
Betrouwbaarheid	E-tools moeten consistent en stabiel presteren bij herhaalde metingen, zodat ze betrouwbare resultaten kunnen bieden.
Klinische relevantie	De e-tools moeten relevant zijn voor de klinische context waarin ze worden gebruikt en moeten nuttige informatie bieden voor besluitvorming en behandeling.
Privacy en beveiliging	E-tools moeten voldoen aan strikte normen voor gegevensbescherming en de privacy van patiënten waarborgen.
Gebruiksvriendelijkheid	E-tools moeten intuïtief en gemakkelijk te gebruiken zijn door zowel zorgverleners als patiënten, om de acceptatie en effectiviteit te vergroten.
Integratie met bestaande systemen	E-tools moeten naadloos kunnen worden geïntegreerd met andere klinische systemen en elektronische medische dossiers.
Regelgeving en goedkeuring	E-tools moeten voldoen aan de regelgeving en richtlijnen van relevante medische autoriteiten en, indien nodig, goedgekeurd zijn voor gebruik in de klinische praktijk.
Ondersteuning van zorgverleners	Er moet voldoende ondersteuning zijn voor zorgverleners bij het gebruik van de e-tools, inclusief training en technische bijstand.

en observationele studies en de resultaten zijn inconsistent.<sup>45</sup> Aangezien (peri)menopauzale hormoontherapie de ovariële functie niet onderdrukt, is gecombineerde hormonale anticonceptie mogelijk effectiever in het voorkomen van aanvallen.<sup>45</sup> Het wetenschappelijk bewijs is echter beperkt.

Geadviseerd wordt om de gecombineerde anticonceptiepil niet voor te schrijven aan vrouwen met migraine met aura of vrouwen met migraine zonder aura met additionele cardiovasculaire risicofactoren, omdat de gecombineerde anticonceptiepil het risico op hart- en vaatziekten verder verhoogt. De toediening van alleen progesteron, zoals met de minipil of een hormoonspiraal, wordt vanuit cardiovasculair oogpunt als veiliger beschouwd. Het effect op migraine is echter onvoldoende onderzocht.<sup>44</sup> In klassieke onderzoeken uit de jaren 70 van de vorige eeuw werden de effecten van het stoppen van oestrogeen en progesteron afzonderlijk beoordeeld door telkens een van beide te injecteren om hoge concentraties tijdens de premenstruele fase te behouden.<sup>46,47</sup> Deze onderzoeken toonden aan dat migraine voornamelijk werd uitgelokt door onttrekking van oestrogeen, maar niet geassocieerd was met een onttrekking van progesteron. Bovendien bood de toediening van progesteron geen bescherming tegen het ontstaan van de perimenstruele aanvallen. Op basis van deze bevindingen is de huidige opvatting dat progesteron een minder belangrijke rol speelt bij het uitlokken van migraineaanvallen dan oestrogeen.

Omdat het bewijs voor de effectiviteit van de gecombineerde orale anticonceptiepil bij vrouwen met migraine tot op heden onvoldoende is, en er wel mogelijke risico's aan het gebruik kleven, wordt een praktische trial gedaan in het

Leidse Hoofdpijn Centrum. In deze gerandomiseerde studie wordt het effect van de gecombineerde anticonceptiepil vergeleken met vitamine E.<sup>48</sup>

### BEHANDELING VAN MIGRAINE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Over het algemeen wordt het gebruik van zowel acute als preventieve migrainemedicatie afgeraden tijdens de zwangerschap en tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, omdat de effecten onvoldoende zijn onderzocht.<sup>49</sup> Recent onderzoek heeft aangetoond dat het risico op foetale problemen bij het gebruik van BTX-A vergelijkbaar is met dat in de algemene populatie. Voorzichtig kan worden geconcludeerd dat BTX-A waarschijnlijk veilig is in het eerste trimester van de zwangerschap. *Tabel 1* (op pagina 106) en 2 bieden een overzicht van de aanbevelingen ten aanzien van de verschillende medicamenten tijdens de zwangerschap. Preventieve medicatie moet al voor de conceptie worden gestopt. Daarbij dient minimaal 5 keer de halfwaardetijd te worden aangehouden. Aangezien anti-CGRP(-R)-mAbs een halfwaardetijd van 1 maand hebben, betekent dit dat deze middelen 5 maanden voor de zwangerschap al niet meer mogen worden toegediend. Het is dan ook belangrijk dat met alle vrouwen in de vruchtbare levensfase voor het starten van medicatie wordt besproken of zij in de nabije toekomst een zwangerschapswens hebben. Mocht er een actieve wens zijn, dan is het beste advies om direct geen preventieve medicatie meer te gebruiken. Tijdens de zwangerschap treden met name bij vrouwen met migraine zonder aura minder aanvallen op. Vrouwen met migraine met aura rapporteren vaker een verhoogde migraine frequentie tijdens zwangerschap en borstvoeding

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Adviseer bij patiënten met  $\geq 4$  migrainedagen per maand een preventieve behandeling.
- 2** De anti-CGRP-receptor monoklonale antilichaam (mAb) erenumab en de anti-CGRP-mAbs fremanezumab en galcanezumab worden in Nederland op dit moment alleen vergoed voor patiënten met chronische migraine zonder medicatieovergebruikshoofdpijn, die onvoldoende effect hebben of bijwerkingen ervaren van de overige preventieve medicatie, inclusief botulinetoxine-A. De beoordeling van de vergoeding van eptinezumab (intraveneus) loopt nog voor chronische migraine.
- 3** Vergoeding van de anti-CGRP(-R)-mAbs voor episodische migraine is voorlopig afgewezen.
- 4** De gepants (CGRP-receptor-antagonisten) rimegepant en atogepant kunnen als preventief middel worden ingezet, maar worden nog niet vergoed.
- 5** Anti-CGRP(-R)-mAbs kunnen een verhoging van de bloeddruk veroorzaken.
  - Omdat patiënten met migraine al een verhoogd risico op CVD hebben, wordt aangeraden om de bloeddruk vooraf en tijdens de behandeling te monitoren en zo nodig een 24-uursmeting te (laten) verrichten of te meten via telemonitoring.
  - Bij het bepalen van de streefwaarden voor bloeddruk wordt migraine beschouwd als een extra risicofactor. Voor patiënten <65 jaar is de streefwaarde  $\leq 130/80$  mmHg en voor patiënten van  $\geq 65$  jaar is deze  $\leq 140/90$  mmHg.
  - Candesartan is de voorkeursbehandeling bij een verhoogde bloeddruk, vanwege zowel de bloeddrukverlagende eigenschappen als de aangetoonde effectiviteit bij migraine.
- 6** Stop preventieve medicatie bij vrouwen met een zwangerschapswens gedurende een periode van ten minste 5 keer de halfwaardetijd vóór de conceptie.
- 7** Omdat het bewijs voor de effectiviteit van de gecombineerde orale anticonceptiepil bij vrouwen met migraine tot op heden onvoldoende is, en er wel mogelijke risico's aan het gebruik verbonden zijn, wordt een praktische trial gedaan in het Leidse Hoofdpijn Centrum ([www.whatstudy.nl](http://www.whatstudy.nl)).
- 8** Luister naar de Hoofdpijnpodcast of kijk op [www.hoofdpijnonderzoek.nl](http://www.hoofdpijnonderzoek.nl)

in vergelijking met vrouwen met migraine zonder aura, maar niet tijdens gebruik van hormonale anticonceptie.<sup>50</sup>

### MONITORING MET ELEKTRONISCHE HOOFDPIJNDAGBOEKEN

Elektronische hoofdpijndagboeken (e-dagboeken), die gebaseerd zijn op AI-algoritmes van hoofdpijnkenmerken en niet op door patiënten zelf bepaalde migrainedagen (zoals commerciële apps), zijn zeer nuttig in de behandeling van migraine. Het hoge nalevingspercentage van meer dan 95% maakt de e-dagboeken een betrouwbaar meetinstrument dat 'recall bias' vermindert dankzij een geïntegreerd 48-uurs tijdslot.<sup>12,25,26,50-52</sup> Het is van belang dat een e-dagboek gevalideerd is om de betrouwbaarheid en nauwkeurigheid te waarborgen en om gegevensvergelijking tussen verschillende onderzoeken en gebruik in de klinische praktijk mogelijk te maken.<sup>25,26</sup> Een e-dagboek kent dus dezelfde vereisten als andere medische meetin-

strumenten die in de klinische praktijk worden toegepast (zie *Tabel 3* op pagina 109). De combinatie van gevalideerde vragenlijsten en een e-dagboek heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het diagnosticeren van migraine, maar voor een aura-diagnose blijft de klinische beoordeling belangrijk.<sup>53</sup> E-dagboeken zijn nuttig bij het monitoren van seksespecifieke aspecten van migraine en de monitoring van nieuwe therapeutische opties voor migraine, zoals de anti-CGRP(-R)-mAbs.<sup>12,24,42,50-52</sup> Deze middelen zijn duur en vereisen zorgvuldige monitoring. De geschatte gemiddelde kosten van CGRP-mAbs bedragen € 6.000 per jaar per patiënt.<sup>27</sup> Zorginstituut Nederland heeft specifiek aanbevolen om patiënten die behandeld worden met anti-CGRP(-R)-mAbs nauwkeurig te monitoren.<sup>27</sup> Zonder een adequate monitoring van het aantal migrainedagen kan er geen beoordeling plaatsvinden van de gestelde voorwaarden voor voortzetting van de CGRP-mAbs ( $\geq 30\%$  vermindering van het aantal migrainedagen), wat tot on-

verwacht hoge kosten kan leiden. Door gebruik te maken van een e-dagboek krijgen zowel patiënten als zorgverleners betrouwbare inzichten in de effectiviteit van behandelingen. Dit helpt bij het vermijden van voortzetting van ineffectieve medicatie en draagt bij aan kostenbesparingen. Bovendien bevordert het e-dagboek het gezamenlijke besluitvormingsproces, doordat het de patiënt 'real-time' inzicht geeft in zijn of haar migraine. Implementatie in de klinische praktijk wordt soms nog belemmerd door verschillende barrières, zoals onbekendheid, kosten en technische problemen. Een e-dagboek kan echter eenvoudig in elk elektronisch patiëntendossier worden geïmplementeerd en er zijn, mits voldaan aan bepaalde eisen, ook declaratiemogelijkheden voor zorg op afstand met gevalideerde tools.

## REFERENTIES

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet* 2020;396:1204-22.
- GBD 2016 Headache Collaborators. *Lancet Neurol* 2018;17:954-76.
- Launer LJ, et al. *Neurology* 1999;53:537.
- Victor TW, et al. *Cephalalgia* 2010;30:1065-72.
- Vetvik KG, et al. *Lancet Neurol* 2017;16:76-87.
- Stewart WF, et al. *JAMA* 1992;267:64-9.
- Neri I, et al. *Maturitas* 1993;17:31-7.
- Krause DN, et al. *Nat Rev Neurol* 2021;17:621-33.
- Sances G, et al. *Cephalalgia* 2003;23:197-205.
- Granella F, et al. *Cephalalgia* 2000;20:701-707.
- Kvisvik EV, et al. *J Headache Pain* 2011;12:443-51.
- Van Casteren DS, et al. *Neurology* 2021;97:e1661-71.
- Rubio-Beltrán E, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:1405-16.
- Steiner TJ, et al. *Cephalalgia* 1997;17:109-12.
- Diener HC. *Cephalalgia* 2001;21:167-8.
- Anoica MB, et al. *Curr Health Sci J* 2014;40:126-8.
- Dodick DW, et al. *Headache* 2010;50:921-36.
- Burstein R, et al. *Headache* 2020;60:1259-72.
- Messina R, et al. *Cephalalgia* 2023;43:3331024231152169.
- Hagdoost F, et al. *Cephalalgia* 2023;43:033310242311593.
- Shi M, et al. *Neurol Res* 2021;43:932-49.
- Alasad YW, et al. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;195:105900.
- Sacco S, et al. *J Headache Pain* 2022;23:67.
- De Vries Lentsch S, et al. *Eur J Neurol* 2021;28:4194-203.
- Van Casteren DS, et al. *Cephalalgia* 2021;41:1161-71.
- Van der Arend BW, et al. *Cephalalgia* 2023;43:3331024231166625.
- Zorginstituut Nederland. GVS-advies CGRP-remmers erenumab, fremanezumab, galcanezumab (Aimovig, Emgality, AJOVY) bij de profylaxe van therapieresistente chronische migraine. 2021. Te raadplegen op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/09/17/gvs-advies-cgrp-remmers>
- Kurth T, et al. *JAMA* 2020;323:2281.
- Bigal ME, et al. *Neurology* 2010;74:628-35.
- Van Welie FC, et al. *J Headache Pain* 2023;24:64.
- MaassenVanDenBrink A, et al. *Trends Pharmacol Sci* 2016;37:779-88.
- Liu T, et al. *Endocrinology* 2017;158:1194-206.
- Russell FA, et al. *Physiol Rev* 2014;94:1099-142.
- Mulder IA, et al. *Ann Neurol* 2020;88:771-84.
- Mai TH, et al. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:286-96.
- Smillie SJ, et al. *Hypertension* 2014;63:1056-62.
- De Vries Lentsch S, et al. *Neurology* 2022;99:e1897.
- Saely S, et al. *Headache* 2021;61:202-8.
- Rahimi K, et al. *Lancet* 2021;398:1053-64.
- Whelton PK, et al. *Hypertension* 2018;71:e13-e115.
- Luo D, et al. *BMJ* 2020;m3222.
- Verhagen IE, et al. *Eur J Neurol* 2023;30:2117-21.
- MaassenVanDenBrink A, et al. *J Headache Pain* 2021;22:152.
- Sacco S, et al. *J Headache Pain* 2018;19:76.
- MacGregor EA. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:399-403.
- Somerville BW. *Neurology* 1972;22:355-65.
- Somerville BW. *Headache* 1972;12:93-102.
- Van der Arend B, et al. WHAT! Study. Te raadplegen op: [www.whatstudy.nl](http://www.whatstudy.nl)
- Van Casteren DS, et al. *Handb Clin Neurol* 2020;172:187-99.
- Verhagen IE, et al. *Cephalalgia* 2023;43:3331024231164322.
- Verhagen IE, et al. *Cephalalgia* 2022;42:1184-93.
- Verhagen IE, et al. *Headache* 2023;63:333-41.
- Van Oosterhout WP, et al. *Cephalalgia* 2011;31:1359-1367.