

Migrainemanagement: aanvalsbehandelmogelijkheden en aandacht voor vrouwelijke aspecten

Migraine management: acute treatment options and a focus on feminine aspects

dr. D.S. van Casteren^{1,4}, drs. B.W.H. van der Arend², dr. S. de Vries Lentsch^{1,4}, prof. dr. G.M. Terwindt^{3,4}

SAMENVATTING

Migraine treft mensen op het hoogtepunt van hun leven en heeft een grote invloed op hun opleiding, werk en sociale leven. Daarom wordt het beschouwd als de tweede meest invaliderende ziekte wereldwijd. De aurafase, die bij 1 op de 3 patiënten optreedt, wordt veroorzaakt door corticale spreidende depolarisatie, de hoofdpijn door activatie van het trigeminovasculaire systeem waarin 'calcitonine-gene related peptide' (CGRP) een belangrijke rol speelt. Volgens de stapsgewijze aanvalsbehandeling zijn triptanen (5HT_{1B/1D/1F}-receptoragonisten) bij onvoldoende effect van 'gewone' pijnstillers (paracetamol en NSAID's) de volgende stap. Deze middelen zijn alleen werkzaam voor de hoofdpijnfase. Het recent ter beschikking gekomen middel lasmiditan (centrale 5HT_{1F}-receptoragonist) kan ook ingezet worden, maar geeft een groter risico op centrale bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid. CGRP-antagonisten ('gepants') zijn een relatief nieuwe klasse van geneesmiddelen die specifiek zijn ontwikkeld voor de behandeling van migraine. Deze hebben veelbelovende resultaten laten zien in klinische onderzoeken. Ze bieden een alternatief voor traditionele migrainebehandelingen. Deze CGRP-receptorblokkers – ubrogepant, rimegepant en zavegepant – kunnen worden ingezet voor de aanvalsbe-

handeling van migraine. De onderhandelingen voor de vergoeding van gepants in Nederland lopen momenteel. Ter voorkoming van 'recurrences' (het terugkeren van de hoofdpijn binnen 24 uur na aanvankelijk redelijk/goed effect), bijvoorbeeld bij langdurige perimenstruele migraineaanvallen, heeft (dubbele dosering) eletriptan de voorkeur wegens de langere werkingsduur of kan na de inname van een triptaan een additioneel langwerkend NSAID worden toegevoegd (meestal dan 's avonds in te nemen ter voorkoming van 'recurrence' de volgende dag). Frovatriptan blijkt in de praktijk vaak te weinig potent voor effectieve behandeling, hoewel dit triptaan de langste halfwaardetijd heeft en daarmee in theorie het meest geschikt is voor menstruele migraine.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2024;125(5):205-13)

SUMMARY

Migraine affects people at the peak of their lives with a major impact on their education, work and social life and is considered the second most debilitating disease worldwide. The aura phase, which occurs in 1 of 3 patients, is caused by cortical spreading depolarisation, the headache by activation of the trigeminovascular system in which calcitonin-gene related peptide (CGRP) plays a pivotal role. As per stepwise attack treatment, if 'over the counter' pain-

¹aios neurologie, ²arts-onderzoeker, afdeling Neurologie, LUMC, Leiden, en afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam, ³neuroloog, ⁴afdeling 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/financiële ondersteuning: prof. dr. G.M. Terwindt rapporteert consultancy van Abbvie, Lilly, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Teva en Interactive Studios BV, en onafhankelijke ondersteuning van de Europese Unie, Nederlandse Hart- en Hersenstichting, Dioraphte en ZonMw/NWO. De andere auteurs rapporteren geen belangenconflicten.

Trefwoorden: aanvalsbehandeling, CGRP, ditanen, gepants, hoofdpijn, migraine, sekseverschillen, triptanen.

Keywords: acute treatment, CGRP, ditans, gepants, headache, migraine, sex differences, triptans.

ONTVANGEN 1 AUGUSTUS 2023, GEACCEPTTEERD 4 MAART 2024.

killers like paracetamol and NSAIDs do not provide sufficient relief, the subsequent approach involves using triptans (5HT_{1B/1D/1F} receptor agonists), which are specifically effective during the headache phase. The recently available drug lasmiditan (central 5HT_{1F} receptor agonist) can also be used but is more likely to cause central side effects such as dizziness and drowsiness. CGRP-antagonists ('gepants') are a relatively new class of drugs specifically developed for the treatment of migraine and have shown promising results in clinical trials. They offer an alternative to traditional migraine treatments. The CGRP-receptor blockers ubrogepant, rimegepant, and zavegepant can be applied for the acute treatment of migraine.

Gepants' reimbursement negotiations for the Netherlands are currently ongoing. To prevent recurrences (the return of headache within 24 hours after initially reasonable/good effect), for example in prolonged perimenstrual migraine attacks, (double dose) eletriptan is preferred due to a longer duration of action or an additional long-acting NSAID can be added after taking a triptan (usually to be taken in the evening to prevent a recurrence the next day). In practice, frovatriptan often proves to be too little potent for effective treatment, although this triptan has the longest half-life and thus theoretically seems the most suitable for menstrual migraine.

INLEIDING

Migraine wordt gekarakteriseerd door aanvallen met ten minste twee van de vier kenmerken: matige tot ernstige, eenzijdige, bonkende hoofdpijn die verergert door inspanning. Een aanval heeft een duur van 4 tot 72 uur en moet gepaard gaan met foto- én fonofobie en anders met (matig) ernstige misselijkheid, soms tot braken aan toe, of een combinatie van deze begeleidende verschijnselen. Ongeveer één op de drie patiënten heeft auraverschijnselen voorafgaand aan of tijdens de hoofdpijn.

Migraine treft mensen op het hoogtepunt van hun leven en heeft een grote invloed op hun opleiding, werk en sociale leven. Daarom wordt het beschouwd als de tweede meest invaliderende ziekte wereldwijd. Bij vrouwen <50 jaar wordt migraine zelfs beschouwd als de meest invaliderende ziekte.¹

Tijdens de vruchtbare levensjaren komt migraine twee keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (prevalentie respectievelijk 33% en 17%).² Ongeveer 1 op de 3 vrouwen krijgt dus tijdens haar leven te maken met migraine. De piekleeftijd ligt bij beide geslachten tussen 30 en 40 jaar. Na de menopauze neemt de prevalentie bij vrouwen geleidelijk af, maar vrouwen blijven vaker migraineaanvallen houden dan mannen.³⁻⁵

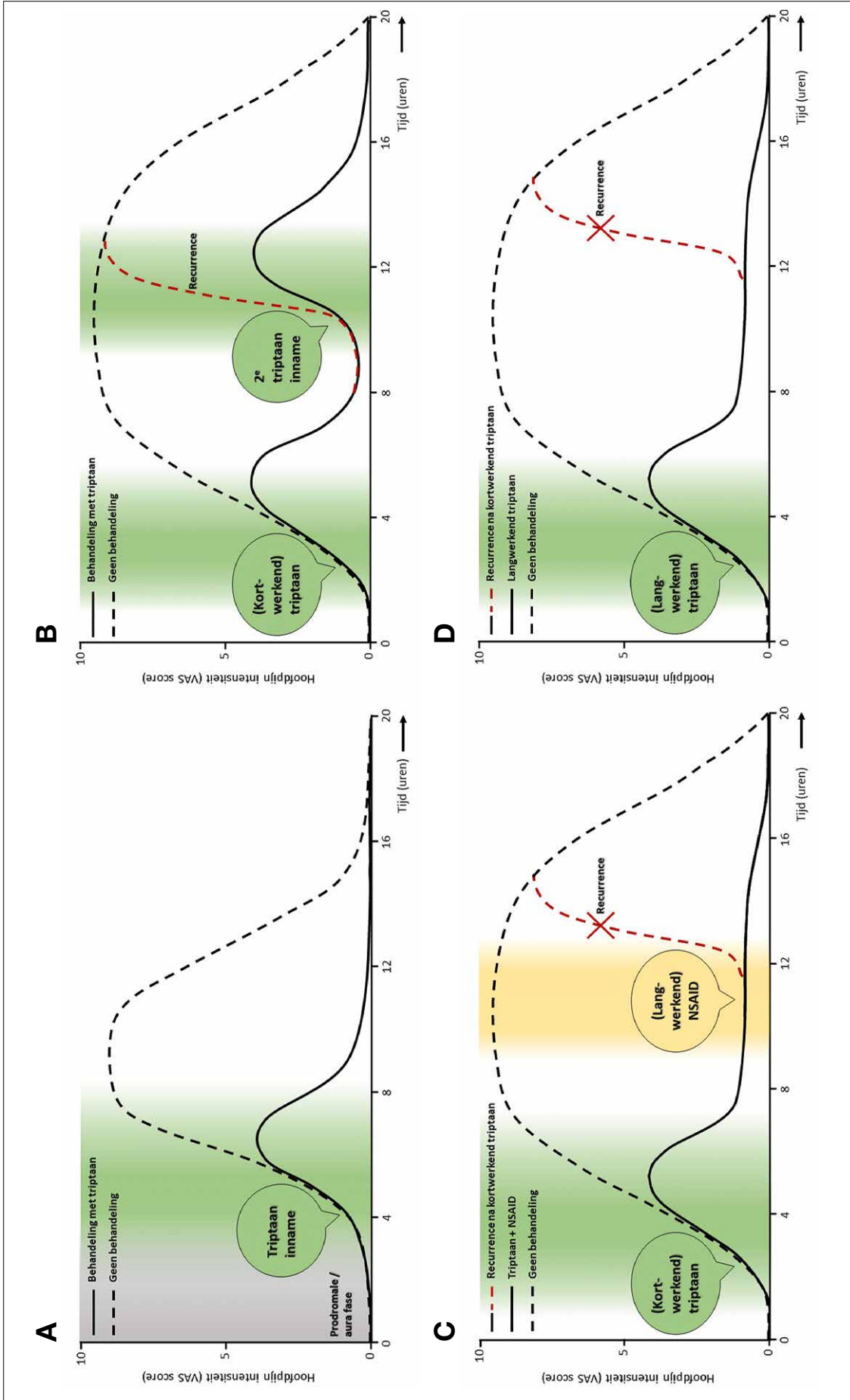
Bij de behandeling van migraine is het noodzakelijk om rekening te houden met de verschillen tussen mannen en vrouwen, met name het feit dat vrouwen vaak te maken hebben met langere migraineaanvallen.^{6,7}

PATHOFYSIOLOGIE VAN DE AURA- EN HOOFDPIJNFASE

De aurafase, die met name bestaat uit visuele stoornissen, wordt veroorzaakt door corticale spreidende depolarisatie (CSD).⁸ CSD wordt gekenmerkt door een golf van neuro-

nale en gliale hyperactiviteit, gevolgd door een lokale onderdrukking van neuronale activiteit, die occipitaal begint en zich langzaam in minuten over de cortex uitbreidt. De snelheid van deze golf en de daaropvolgende neuronale onderdrukking correleert met de duur en verscheidenheid van aurasymptomen. Uit diermodellen en 7 Tesla-'magnetic resonance spectroscopy' (7T-MRS)-studies is gebleken dat het glutamaterge systeem hierbij een belangrijke rol speelt.⁹ Tot op heden is het niet gelukt om CSD tijdens de aurafase rechtstreeks te meten bij mensen. Indirecte metingen zoals bloedzuurstofniveau-afhankelijke (BOLD) neuro-imaging laten een langzaam spreidend gebied van abnormale bloedstroom in de occipitale cortex zien tijdens een migraineaura.¹⁰

Het trigeminovasculaire systeem speelt een belangrijke rol in de hoofdpijnfase van een migraineaanval (zie *Figuur 1*).¹¹ Dit systeem bestaat uit sensibele neuronen van de nervus trigeminus en de hierdoor geïnnerveerde craniale bloedvaten. Bij activatie van dit systeem komt 'calcitonine gene-related peptide' (CGRP) onder andere vrij uit de zenuwuiteinden rondom de meningeale bloedvaten. CGRP is het meest voorkomende neuropeptide en de krachtigste vaatverwijder in de trigeminovasculatuur. De werking van CGRP leidt tot vasodilatatie en neurogene inflammatie en speelt een rol bij nociceptie.¹³ CGRP speelt waarschijnlijk zowel een rol in het perifere als centrale zenuwstelsel bij migraine, mede gezien de werking van de anti-CGRP-antilichamen die te groot zijn om de bloed-hersenbarriere te passeren. Uit eerdere onderzoeken naar CGRP en migraine is gebleken dat de CGRP-concentratie in plasma in de vena jugularis externa stijgt tijdens de hoofdpijnfase van een aanval, en normaliseert bij afname van de hoofdpijn.^{11,14} Tevens ontstaat bij migrainepatiënten een sterk op migraine lijkende hoofdpijn wanneer CGRP wordt toege-



FIGUUR 1. (A) Timing inname van een triptaan (ideaaliter in het groen gemarkeerde gebied). (B) 'Recurrence': het ingenomen triptaan werkt niet lang genoeg voor de langere duur van de (perimenstruele) migraineaanval, waardoor er nog een tweede triptaan moet worden ingenomen. (C) Behandeling van 'recurrences' met een langwerkend NSAID. (D) Behandeling van 'recurrences' met een langwerkend triptaan.¹²

TABEL 1. Aanvalsbehandeling bij migraine (hoofdpijn).

Analgetica (paracetamol, NSAID) <ul style="list-style-type: none"> • paracetamol 500 mg 2-6 tabletten/zetpillen • naproxen 500 mg 1-2 tabletten/zetpillen • diclofenac 100 mg 1-2 tabletten/zetpillen • ibuprofen 400 mg 1-2 tabletten/zetpillen • etoricoxib 90 mg a.n. bij 'recurrences'
Eventueel met anti-emetica <ul style="list-style-type: none"> • metoclopramide 10 mg, 20 mg zetpil
Triptanen <ul style="list-style-type: none"> • rizatriptan 10 mg (smelt)tablet (of 5 mg) • eletriptan 40 mg tablet • sumatriptan 100 mg tablet, 6 mg sc, 20 mg neusspray, 25 mg supp • almotriptan 12,5 mg tablet • zolmitriptan 2,5 mg (smelt)tablet • frovatriptan 2,5 mg tablet • naratriptan 2,5 mg tablet
Ditanen <ul style="list-style-type: none"> • lasmiditan, 50 mg, 100 mg tablet
Gepants <ul style="list-style-type: none"> • rimegepant 75 mg tablet • ubrogepant 50 mg, 100 mg tablet • zavegepant 10 mg neusspray

diend via een infuus en is gebleken dat een effectieve triptaanbehandeling het niveau van CGRP normaliseert.¹⁵⁻¹⁷ Het verschil in prevalentie tussen mannen en vrouwen kan mogelijk worden verklaard door een interactie tussen CGRP en geslachtshormonen, met name oestrogenen. CGRP-concentraties gemeten in plasma zijn bij vrouwen hoger dan bij mannen en zelfs nog hoger bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken.^{18,19} Recent onderzoek heeft ook aangetoond dat CGRP-concentraties bij vrouwen met migraine tijdens de menstruatie hoger zijn dan bij vrouwen zonder migraine.²⁰ Bovendien zijn er oestrogeen-receptoren aanwezig in alle onderdelen van het trigemino-vasculaire systeem.²¹ Mannen met migraine blijken hogere oestradiolwaarden te hebben dan mannen zonder migraine. Van de hogere oestradiolwaarden wordt gesuggereerd dat ze, mogelijk door een interactie met CGRP, een rol spelen in de gevoeligheid voor migraine.²² Verder lijkt de vrouwspecifieke expressie van de prolactinereceptor op trigeminale zenuwvezels ook een belangrijke rol te spelen.^{23,24}

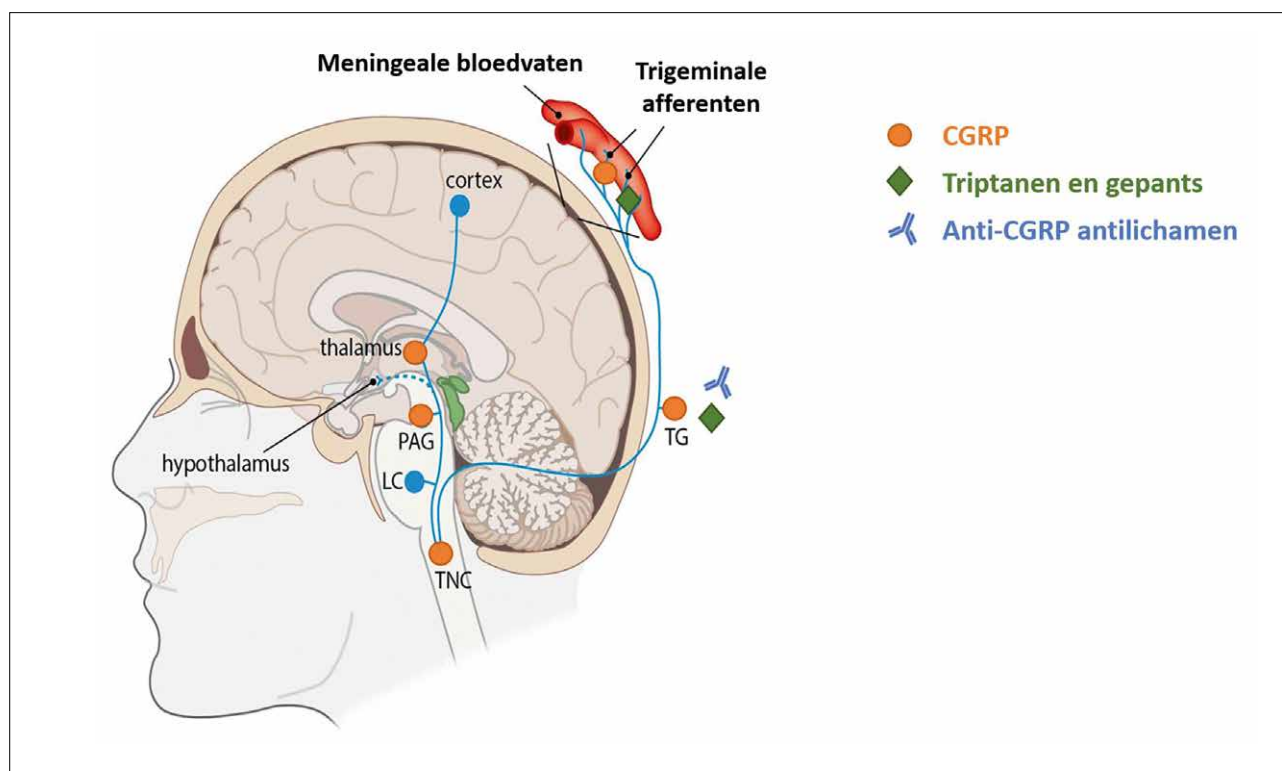
AANVALSBEHANDELING VAN MIGRAINE

Migraineaanvallen kunnen worden behandeld volgens een stappenplan (zie *Tabel 1*). Een deel van de patiënten ervaart voldoende effect van niet-specifieke pijnstillers (paracetamol en NSAID's); deze patiënten zullen zich dus niet snel tot een neuroloog wenden. Bij onvoldoende effect is de volgende stap een triptaan, waarvan sumatriptan het meest wordt voorgeschreven, mede omdat dit

middel zowel oraal als subcutaan kan worden toegediend.

TRIPTANEN

Triptanen zijn agonisten van 5-hydroxytryptamine (5HT; serotonine)-receptoren. De meeste binden voornamelijk aan 5HT_{1B}- en 5HT_{1D}-receptoren, sommige hebben ook affiniteit voor de 5HT_{1F}-receptor. De farmacodynamische eigenschappen van de tweede generatie triptanen (zoals zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan) vertonen weinig verschillen ten opzichte van sumatriptan. Alle triptanen hebben een hoge affiniteit voor de 5HT_{1B/1D}-receptor. Het belangrijkste voordeel van de tweede generatie triptanen zou liggen in hun verbeterde farmacokinetiek in vergelijking met sumatriptan. Zowel sumatriptan als de tweede generatie triptanen veroorzaken vernauwing van de craniale en coronaire bloedvaten via de 5HT_{1B}-receptor. Daarnaast oefenen de triptanen centrale en perifere remming uit van het trigemino-vasculaire systeem, waarbij de 5HT_{1D}- en 5HT_{1F}-receptoren van groot belang lijken te zijn. Tevens wordt remming van CGRP-afgifte beschreven.²⁵ De vasoconstrictieve eigenschappen van de triptanen lijken dus niet noodzakelijk voor hun antimigrainewerking. Juist door de vasoconstrictieve eigenschappen was men aanvankelijk erg terughoudend om deze middelen in te zetten bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardio- of cerebrovasculaire ziekte. De meest gerapporteerde bijwerkingen van triptanen zijn duizeligheid, slaperigheid, tintelingen en een beklemmend of drukkend gevoel, onder meer op de borst en in de keel.



FIGUUR 2. Hoofdpijnfase van een migraineaanval met activatie van het trigeminovasculaire systeem. Bij activatie van het trigeminovasculaire systeem komt onder andere ‘calcitonin gene-related peptide’ (CGRP) vrij. Het aangrijpingspunt van triptanen, gepants, en anti-CGRP (R)-antilichamen is aangegeven in het schema.²⁶

LC = locus coeruleus, PAG = periaqueductale grijs, TG = trigeminale ganglion, TNC = trigeminale nucleus caudalis.

RESPONS OP TRIPTANEN

Om te bepalen of een specifiek triptaan werkzaam is bij een patiënt, is het belangrijk dat er minimaal drie migraineaanvallen worden behandeld en dat het triptaan op het juiste moment wordt ingenomen (zie *Figuur 1A*). Een triptaan dient niet te vroeg te worden ingenomen. Belangrijk hierbij is om patiënten uit te leggen dat het triptaan niet voor de aura werkt, aangezien triptanen geen effect hebben op CSD. Het middel kan wel tijdens de aurafase al worden ingenomen als de hoofdpijn snel doorzet. Te laat innemen leidt tot ineffectiviteit, omdat dan inmiddels centrale sensitatie is opgetreden met activatie van tweede-ordeneuronen (nucleus caudalis) en derde-ordeneuronen (thalamus) (zie *Figuur 2*). Patiënten merken dit doordat zij allodynie krijgen op het hoofd en aan de extremiteiten.^{27,28} Bij uitblijven van effect is herhaalde inname tijdens dezelfde aanval dus ook niet zinvol. Voordat kan worden vastgesteld dat een patiënt een non-responder is op triptanen, moeten er ten minste drie aanvallen behandeld zijn met sumatriptan subcutaan, omdat hierbij geen resorptie in het maag-darmstelsel nodig is. Ook bij afwezigheid van misselijkheid of braken blijkt er bij aanvallen een verminderde opname te zijn van orale medicatie. Als alternatief bestaan er sumatriptan 25 mg zetpillen; er is minder be-

kend over de effectiviteit en potentiële bijwerkingen hiervan.²⁹ Het is aan te bevelen om sumatriptan 6 mg s.c. als ‘escape’ mee te geven, zodat een patiënt dit tijdig zelf kan toedienen als aanvallen snel doorzetten of als er hevige misselijkheid optreedt. Dit voorkomt onnodig bezoek aan de huisartsenpost of Spoedeisende Hulp, waar ten onrechte nog vaak opioïden worden gegeven. Opioïden zijn minder effectief dan triptanen als aanvalsbehandeling voor migraine. Daarnaast gaat het gebruik van opioïden gepaard met een verhoogd risico op migrainechronificatie.³⁰ Uit recent onderzoek blijkt dat migrainepatiënten opioïden gebruiken als aanvalsbehandeling (63%), maar ook zowel als aanvalsbehandeling als preventieve behandeling (21%) en soms alleen als preventieve behandeling (16%). Opioïden werden in 46% van de gevallen voorgeschreven door de huisarts en in 35% door de neuroloog. Ook overige specialisten (9%) en SEH-artsen (8%) schreven opioïden voor. Opvallend genoeg rapporteerde 2% van de migrainepatiënten het middel zonder recept te hebben gebruikt.³⁰

RECURRENCE NA INNAME VAN EEN TRIPTAAN

Wanneer het triptaan effectief is, maar de hoofdpijn binnen 24 uur terugkeert, is sprake van ‘recurrence’ (zie *Figuur 1B*

op pagina 207). Ter voorkoming van 'recurrence' kan standaard bij elke aanval een langwerkend NSAID, zoals etoricoxib 90 mg, worden toegevoegd aan de behandeling van een kortwerkend triptaan. Indien de 'recurrence' over het algemeen de volgende dag optreedt, wordt aangeraden om het NSAID voor het slapen in te nemen (zie *Figuur 1C* op pagina 207). Als alternatief kan worden gekozen voor een triptaan met een langere halfwaardetijd. Omdat frovatriptan de langste halfwaardetijd heeft, zou dit medicijn theoretisch het beste moeten werken om 'recurrence' te voorkomen. In de praktijk is dit middel echter slechts beperkt effectief met een matige initiële respons. Daarom heeft eletriptan de voorkeur, waarvan indien nodig in één keer 80 mg ingenomen kan worden (zie *Figuur 1D* op pagina 207).

DITANEN - LASMIDITAN

Lasmiditan is een selectieve 5HT_{1F}-agonist zonder vasoconstrictief effect.³¹ Dit wordt gezien als een voordeel ten opzichte van de triptanen die een (relatieve) contra-indicatie hebben bij patiënten met een (ernstig) cardiovasculair risicoprofiel. Het middel heeft een vergelijkbaar effect als triptanen: twee derde van de patiënten ervaart verlichting van de migrainehoofdpijn in minstens twee van drie aanvallen en ongeveer één derde is pijnvrij na twee uur.^{32,33} In de klinische trials werd bij 10-15% van de aanvallen waarbij patiënten pijnvrij waren na twee uur een 'recurrence' gerapporteerd binnen 24 uur. Dit percentage komt overeen met eerdere klinische trials met triptanen.³⁴⁻³⁷ De dagelijkse praktijk zal uitwijzen of dit percentage mogelijk hoger is en vergelijkbaar met triptanen, met name bij vrouwen met perimenstruele aanvallen. Net als van triptanen is een tweede dosering van lasmiditan 100 mg niet zinvol indien de eerste dosering geen effect heeft gehad (uitblijven respons). Een tweede dosering is, net als bij triptanen, wel zinvol indien sprake is van 'recurrence'.³⁸ Het is interessant om te onderzoeken of lasmiditan effectief is bij migraineaanvallen waarbij een triptaan geen effect had; hiervan is momenteel nog geen bewijs (NVN-scoping, oktober 2022). Lasmiditan kan mogelijk effectief zijn bij patiënten die eerder geen effect hadden van triptanen.³⁹ De maximale dosering is 200 mg per 24 uur. Omdat lasmiditan geen risico op coronaire vasoconstrictie geeft, wordt gesuggereerd dat het therapeutische voordelen heeft boven triptanen bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening. Er ontbreekt echter hard klinisch bewijs dat het gebruik van triptanen na een cardiovasculair event gecontra-indiceerd is (NVN-scoping, oktober 2022). In de praktijk worden triptanen alleen niet voorgeschreven aan patiënten met een onstabiele cardiovasculaire aandoening, zoals ongecontroleerde hoge bloeddruk of klachten van angina pectoris.

Een nadeel van lasmiditan is het bijwerkingenprofiel, waardoor triptanen nog altijd de voorkeur hebben. De meest gerapporteerde bijwerkingen van lasmiditan zijn duizeligheid, slaperigheid, tintelingen, vermoeidheid en misselijkheid.³¹ Patiënten mogen tot ten minste acht uur na inname geen voertuig besturen. Lasmiditan heeft daarnaast een interactie met bètablokkers, waarbij het de hartslag verlagende werking kan versterken.⁴⁰ Lasmiditan is geregistreerd en wordt vergoed in Nederland.

GEPANTS

Gepants zijn kleine, moleculaire CGRP-receptorantagonisten. De ontwikkeling van eerdere gepants werd gestaakt, omdat er bij telcagepant verhoogde leverenzymwaarden voorkwamen, en het van olcegepant niet lukte om een orale variant te ontwikkelen.^{41,42} Daarna zijn ubrogepant, rimegepant en zavegepant ontwikkeld en goedgekeurd door de FDA.⁴³⁻⁴⁵ Rimegepant werd ook goedgekeurd door de EMA. De gepants atogepant en rimegepant kunnen ook worden ingezet als preventieve behandeling. Daarmee lijken deze middelen de visie over de scheiding tussen aanvalsbehandeling en preventieve behandeling uit te dagen. Dit artikel gaat over de aanvalsbehandeling van migraine, dus de preventieve behandelingen worden buiten beschouwing gelaten.

RIMEGEPANT, UBROGEPANT, ZAVEGEPANT

Het effect van gepants op migraineaanvallen is in klinische trials vergelijkbaar met dat van triptanen.⁴¹ In het algemeen zijn vermoeidheid, misselijkheid, een droge mond en duizeligheid de meest gerapporteerde bijwerkingen van gepants.⁴⁶ Hepatotoxiciteit werd niet gedetecteerd. In de trials met rimegepant (75 mg) was 20% van de patiënten na twee uur pijnvrij, 35-38% vrij van het meest hinderlijke symptoom ('most bothersome symptom') na twee uur en had 23% binnen 24 uur opnieuw medicatie nodig ('recurrence'). Rimegepant 75 mg had een gunstige verdraagbaarheid en (lever)veiligheidsprofiel.^{44,47} In de klinische trials met ubrogepant (50-100 mg) waren de responspercentages voor pijnverlichting en pijnvrij na twee uur vergelijkbaar: 21,8% van de patiënten was pijnvrij twee uur na inname van ubrogepant 50 mg.^{43,48} Van de patiënten die ubrogepant 100 mg gebruikten, rapporteerde 43% normaal te kunnen functioneren, vergeleken met 41% met ubrogepant 50 mg en 30% met placebo. Een derde van de patiënten had binnen 48 uur opnieuw aanvalsmedicatie nodig.⁴⁹ Van deze patiënten is niet duidelijk gerapporteerd of ze initieel aanvalsvrij waren en of dit dus een 'recurrence' betreft. In tegenstelling tot triptanen en lasmiditan lijkt een tweede dosering van ubrogepant na

TABEL 2. Adviezen ten aanzien van de aanvalbehandeling van migraine tijdens de zwangerschap en borstvoeding.⁶²

	Eerste trimester	Tweede trimester	Derde trimester	Borstvoeding
Paracetamol	√	√	√	√
NSAID's*	vermijden	vermijden	contra-indicatie	√
COX-2-remmers**	onvoldoende data	onvoldoende data	vermijden	?(√)
Ergotamine	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie
Sumatriptan	?(√)	?(√)	?(√)	√
Andere triptanen***	onvoldoende data	onvoldoende data	onvoldoende data	?(√)
Metoclopramide (max. 5 dagen)	√	√	vermijden	(√)
Domperidon (max. 7 dagen)	?(√)	?(√)	?(√)	(√)

*omvat diclofenac, ibuprofen en naproxen. Bij voorkeur ibuprofen en géén naproxen.
 **omvat celecoxib en etoricoxib.
 ***omvat almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan en zolmitriptan.
 √ = geen bewijs voor gevaar, (√) = data suggereren dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is, ?(√) = onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.

initieel uitblijven van een respons wel effectief te zijn.³¹ De placebogecontroleerde studie naar intranasaal zavegepant (10-20 mg) liet de volgende uitkomsten zien: pijnvrijheid (zavegepant 24% versus placebo 15%) en vrijheid van het meest hinderlijke symptoom na twee uur (zavegepant 40% versus placebo 31%).⁵⁰ Daarnaast gaf zavegepant een betere pijnverlichting na 15 minuten (zavegepant 16% versus placebo 8%) en was het beter dan placebo wat betreft aanhoudende pijnvrijheid/verlichting gedurende 48 uur.⁵⁰ De meest voorkomende bijwerkingen waren dysgeusie, misselijkheid en nasale ongemakken. Gepants worden nog niet vergoed in Nederland. Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas kost rimegepant 75 mg €15,90 per tablet.⁵¹

MEDICATIEOVERGEBRUIKSHOOFDPIJN EN CHRONISCHE MIGRAINE

Patiënten moeten altijd gewaarschuwd worden voor medicatieovergebruik. Overmatig gebruik van paracetamol en/of NSAID's (≥15 dagen per maand) of triptanen (≥10 dagen per maand) of een combinatie van deze middelen (≥10 dagen per maand) gedurende ≥3 maanden kan leiden tot medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).⁵²⁻⁵⁴ Overmatig gebruik van cafeïne (≥5 cafeïnehoudende dranken/middelen per dag) kan ook bijdragen aan MOH. Een van de mogelijke onderliggende mechanismen van MOH bij migraine is een veranderde gevoeligheid door centrale sensitisatie, waarbij tweede- en derde-ordeneuronen worden geactiveerd. De patiënt merkt dit doordat bijvoorbeeld tijdens een aanval het aanraken van de hoofdhuid of huid van de extremiteiten pijnlijk is. Bij navragen blijkt dat meer dan de helft van de migrainepatiënten in enige mate allodynie ervaart tijdens een aanval. Allodynie is een voorspeller voor een hoger risico op chronificatie van migraine en

MOH, wat ten minste gedeeltelijk wordt verklaard doordat centrale sensitisatie geassocieerd is met een slechte respons op aanvalsmedicatie.²⁷ Daarnaast zijn depressieve klachten een voorspeller voor medicatieovergebruik en een risicofactor voor migrainechronificatie.²⁸ De trias migraine, depressie en allodynie lijkt te berusten op een disfunctie van structuren van het centrale zenuwstelsel die betrokken zijn bij modulatie van neuronale prikkelbaarheid en pijn. MOH gaat dan ook eigenlijk altijd samen met chronische migraine (CM).⁵² Er is sprake van CM wanneer een patiënt gedurende drie achtereenvolgende maanden ≥15 hoofdpijndagen per maand heeft, waarvan ≥8 dagen met migraine.⁵⁴ De eerste noodzakelijke stap in de behandeling van MOH is abrupte ontwenning (detoxificatie) van alle medicatie en cafeïne gedurende twee (bij alleen triptaanovergebruik) à drie maanden (bij overgebruik van pijnstillers of cafeïne of combinatie van triptanen en pijnstillers).^{52,55} De hoofdpijn kan tijdens de detoxificatieperiode in eerste instantie verergeren, en goede voorlichting en begeleiding zijn dus belangrijk.^{56,57} Ook moet rekening worden gehouden met psychiatrische comorbiditeit, aangezien depressie geassocieerd is met een slechtere uitkomst van behandeling (detoxificatie) bij MOH-patiënten. Een Leidse studie toonde echter aan dat het toevoegen van botox-behandeling tijdens de detoxificatieperiode geen additionele waarde heeft.⁵⁵ Een korte gedragsinterventie met een verpleegkundige is wel bewezen effectief en kan terugval later voorkomen, mits het onder de aandacht blijft bij patiënten en zorgverleners.⁵⁶ Hoewel het nog verder onderzocht dient te worden, zijn er aanwijzingen dat lasmiditan een met triptanen vergelijkbaar risico geeft op MOH, terwijl gepants een lager risico hebben.⁵⁸

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Vrouwen rapporteren meer bijwerkingen van triptanen (5HT_{1B/1D/1F}-receptoragonisten) door een hogere C_{max}. Te lage doseringen werken echter ‘recurrences’ in de hand, omdat twee derde van de vrouwen perimenstruele aanvallen heeft die langer duren en ernstiger zijn. Tevens leidt te laag doseren tot een hoger risico op medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).
- 2** Voorkom ‘recurrences’ bij triptaangebruik (met name bij vrouwen) door een langwerkend NSAID (etoricoxib 90 mg voor de nacht) toe te voegen of te switchen naar een langwerkend triptaan (eletriptan 40-80 mg in één keer).
- 3** Probeer met elk triptaan ten minste drie aanvallen, op het juiste tijdstip, te behandelen. Sumatriptan 6 mg s.c. is de gouden standaard om te kunnen vaststellen of triptanen effectief zijn bij een individuele patiënt.
- 4** Lasmiditan (5HT_{1F}-receptoragonist) is een nieuw type aanvalsbehandeling met een goed effect, maar mogelijk heeft het meer centrale bijwerkingen.
- 5** Gepants (CGRP-receptorantagonisten) als aanvalsbehandeling worden nog niet vergoed in Nederland. Het effect op migraineaanvallen lijkt in klinische trials vergelijkbaar met dat van triptanen.
- 6** Indien er sprake is van MOH dient het overgebruik eerst te worden gestaakt. Begeleiding door een hoofdpijnverpleegkundige met een simpele gedragsinterventie is bewezen effectief, met name om terugval te voorkomen.
- 7** Zie ook www.hoofdpijnonderzoek.nl en www.whatstudy.nl of luister de Hoofdpijnpodcast via een podcast-app.

VROUWSPECIFIEKE ASPECTEN SEKSEVERSCHILLEN IN EFFECTIVITEIT VAN TRIPTANEN

Een meta-analyse van eerder gepubliceerde studies toonde sekseverschillen in de respons op triptanen.⁶ Vrouwen hebben een hogere maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en ‘area under the curve’ (AUC) ten opzichte van mannen, wat betekent dat ze aan een grotere hoeveelheid van het medicijn worden blootgesteld.⁶ De initiële respons op triptanen, gemeten twee uur na de inname, is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen, maar de hogere blootstelling bij vrouwen gaat gepaard met meer bijwerkingen. Ondanks de hogere blootstelling hebben vrouwen een groter risico op ‘recurrence’. Dit komt doordat twee derde van de vrouwen met migraine perimenstruele migraineaanvallen heeft.^{7,59-61} Deze aanvallen duren langer dan de niet-perimenstruele aanvallen, waardoor triptanen simpelweg onvoldoende lang werken.^{6,7} Het is nog niet bekend of er ook sekseverschillen zijn in de respons op ditane en gepants.

BEHANDELING VAN PERIMENSTRUELE MIGRAINEAANVALLEN

De prevalentie van menstruele migraine verschilt niet

tussen vrouwen met de diagnose migraine zonder aura en migraine met aura (59% versus 53%). In beide groepen is het perimenstruele ‘window’ alleen geassocieerd met een verhoogd risico op migraineaanvallen zonder aura.⁶⁰ Om deze reden moeten uitsluitend migraineaanvallen zonder aura worden geïnterpreteerd als perimenstruele aanvallen. Het is belangrijk om de dosering van een triptaan bij vrouwen niet te verlagen met als doel bijwerkingen te voorkomen, omdat dit het risico op ‘recurrences’ verder verhoogt. In het geval van sumatriptan wordt daarom afgeraden 50 mg oraal of 3 mg subcutaan te geven, maar ook voor andere triptanen is dit van toepassing. Ook leiden ‘recurrences’ tot meer dagen met medicatiegebruik, waardoor er een verhoogd risico bestaat op het ontwikkelen van MOH. Dit fenomeen wordt vooral gezien bij huisartsen die een te lage dosering sumatriptan voorschrijven, wat bij vrouwen juist MOH in de hand zal werken. Zorg dus dat in geval van bijwerkingen geswitcht wordt naar een ander triptaan en behandel ‘recurrences’ zoals boven beschreven.

AANVALSBEHANDELING VAN MIGRAINE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Over het algemeen wordt een aanvalsbehandeling voor migraine afgeraden tijdens de zwangerschap en tijdens de peri-

ode waarin borstvoeding wordt gegeven, omdat de effecten onvoldoende zijn onderzocht.⁶² Tabel 2 (op pagina 211) toont een overzicht van de aanbevelingen ten aanzien van de verschillende medicamenten. Ook voor ditanen en gepants geldt dat er nog onvoldoende bekend is over de effecten van het gebruik tijdens de zwangerschap of de borstvoeding.

REFERENTIES

1. GBD 2016 Headache Collaborators. *Lancet Neurol* 2018;17:954-76.
2. Launer LJ, et al. *Neurology* 1999;53:537-42.
3. Victor TW, et al. *Cephalalgia* 2010;30:1065-72.
4. Vetvik KG, et al. *Lancet Neurol* 2017;16:76-87.
5. Stewart WF, et al. *JAMA* 1992;267:64-9.
6. Van Casteren DS, et al. *Neurology* 2021;96:162-70.
7. Van Casteren DS, et al. *Neurology* 2021;97:e1661-71.
8. Ashina M, et al. *Lancet* 2021;397:1496-504.
9. Onderwater GL, et al. *Neuroimage Clin* 2021;32:102889.
10. Hadjikhani N, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4687-92.
11. Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1993;33:48-56.
12. Van der Arend BW, et al. *PiL* 2022;(1):6-15.
13. Russell FA, et al. *Physiol Rev* 2014;94:1099-142.
14. Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1990;28:183-7.
15. Lassen LH, et al. *Cephalalgia* 2002;22:54-61.
16. Ashina M, et al. *Lancet* 2021;397:1505-18.
17. Karsan N, et al. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:25.
18. Ibrahim K, et al. *Maturitas* 2014;78:277-80.
19. De Vries Lentsch S, et al. *Maturitas* 2021;145:73-7.
20. Raffaelli B, et al. *Neurology* 2023;100:e1825-35.
21. Labastida-Ramirez A, et al. *Cephalalgia* 2017;39:435-44.
22. Van Oosterhout WP, et al. *Neurology* 2018;91:e374-81.
23. Russo AF. *Headache* 2017;57:37-46.
24. Al-Karagholi MA, et al. *Headache* 2023;63:577-84.
25. Akerman S, et al. *Expert Rev Neurother* 2013;13:1041-59.
26. Pijpers JA, et al. *Nervus* 2017;(2):22-30.
27. Louter MA, et al. *Brain* 2013;136:3489-96.
28. Louter MA, et al. *Cephalalgia* 2014;34:1187-92.
29. Derry CJ, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD009664.
30. Van Wellie RF, et al. *Cephalalgia* 2023;43:3331024231174160.
31. Karsan N, et al. *CNS Drugs* 2022;36:933-49.
32. Ferrari MD, et al. *Lancet* 2001;358:1668-75.
33. Maiti R, et al. *J Clin Pharmacol* 2021;61:1534-44.
34. Färkkilä M, et al. *Lancet Neurol* 2012;11:405-13.
35. Ferrari MD, et al. *Cephalalgia* 2010;30:1170-8.
36. Goadsby PJ, et al. *Brain* 2019;142:1894-904.
37. Kuca B, et al. *Neurology* 2018;91:e2222-32.
38. Loo LS, et al. *BMC Neurol* 2019;19:191.
39. Reuter U, et al. *Cephalalgia* 2022;42:20-30.
40. Tsai M, et al. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020;9:629-38.
41. Negro A, et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:555-67.
42. Ho TW, et al. *Lancet* 2008;372:2115-23.
43. Lipton RB, et al. *JAMA* 2019;322:1887-98.
44. Croop R, et al. *Lancet* 2021;397:51-60.
45. Lipton RB, et al. *Lancet Neurol* 2023;22:209-17.
46. Tajti J, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2023;24:947-58.
47. Lipton RB, et al. *N Engl J Med* 2019;381:142-9.
48. Dodick DW, et al. *N Engl J Med* 2019;381:2230-41.
49. Tepper SJ, et al. *J Headache Pain* 2022;23:148.
50. Croop R, et al. *Headache* 2022;62:1153-63.
51. Farmacotherapeutisch Kompas. Rimegepant. Te raadplegen op: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/rimegepant>
52. Pijpers JA, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018;162:D1749.
53. Ashina S, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:5.
54. Olesen J. *Lancet Neurol* 2018;17:396-7.
55. Pijpers JA, et al. *Brain* 2019;142:1203-14.
56. Pijpers JA, et al. *Eur J Neurol* 2022;29:1496-504.
57. Pijpers JA, et al. *Cephalalgia* 2016;36:122-30.
58. Saengjaroentham C, et al. *Brain* 2020;143:2681-8.
59. Verhagen IE, et al. *Cephalalgia* 2022;42:1184-93.
60. Verhagen IE, et al. *Cephalalgia* 2023;43:3331024231164322.
61. Verhagen IE, et al. *Headache* 2023;63:333-41.
62. Van Casteren DS, et al. *Handb Clin Neurol* 2020;172:187-99.