

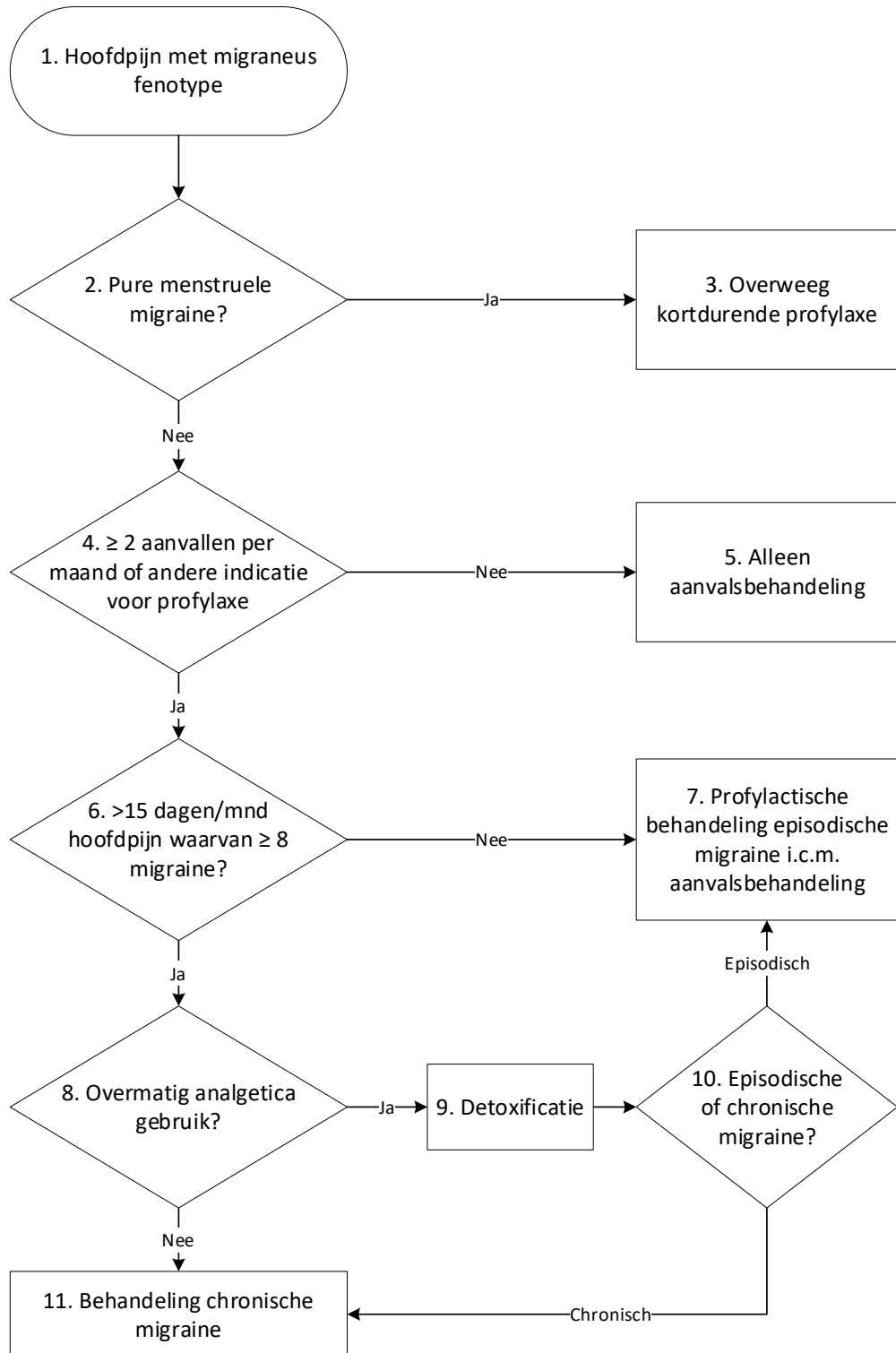
Richtlijn Migraine

Flowchart behandeling van migraine

Auteurs: Rens Hanewinkel, Beatrijs Wokke

Datum: februari 2021

Geldig tot: februari 2023



Disclaimer 1 januari 2015. De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Toelichting flowchart behandeling van migraine

1. Het betreft een patiënt met aanvalsgewijze unilaterale, bonkende hoofdpijn met foto- of fonofobie welke 4-72 uur duurt en vaak erger wordt bij inspanning. Indien er sprake is van chronische hoofdpijn zitten er nog steeds dagen met dit fenotype tussen.
2. Migraine waarbij de aanval begint op de eerste dag van de menstruatie of max. twee dagen ervoor of erna en waarbij er geen aanvallen tussen de menses voorkomen. Meestal treden ook aanvallen op tussen de menses en dan is sprake van 'menstruatie gerelateerde migraine.
3. Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's of triptanen te geven. Met enige variatie moet men dit toepassen twee dagen voor het te verwachten begin van de menstruele migraine, dagelijks gedurende 6 dagen. Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij pure menstruatie en menstruatie gerelateerde migraine.
4. Indien er twee of meer aanvallen per maand optreden gedurende minimaal drie maanden is er een indicatie voor profylactische therapie. Als er 3 of meer ernstige hoofdpijn dagen per maand optreden welke leiden tot functionele beperkingen, of er zijn meer dan 6-8 hoofdpijndagen per maand kan profylaxe ook overwogen worden. Andere indicaties kunnen zijn contra-indicaties voor acute behandelingen, hele hinderlijke symptomen (hersenslam aura, hemiplegische migraine), of hoog risico op medicatie overgebruikshoofdpijn.
5. Aanvalsbehandeling vindt in eerste instantie plaats met niet-specifieke analgetica als paracetamol of NSAID's (naproxen, ibuprofen, diclofenac, acetylsalicylzuur). Indien dit ontoereikend is kan worden overgegaan op specifieke aanvalsbehandeling middels triptanen. Er zijn meerdere triptanen beschikbaar, met verschillende manieren van toediening, snelheid van effect en halfwaardetijd. Per patiënt dient te worden gekeken welke het best passend is.
6. Indien er sprake is van meer dan 15 hoofdpijn dagen per maand, waarvan minstens 8 migraine hoofdpijn kan er sprake zijn van chronische migraine of medicatie onderhouden hoofdpijn.
7. Naast aanvalsbehandeling zoals bij punt 5. beschreven kan worden gestart met profylactische therapie. Eerste keus middelen hiervoor zijn candesartan, metoprolol, propranolol, topiramaat en valproïnezuur (mannen). Tweede keus middelen zijn valproïnezuur (vrouwen niet in vruchtbare leeftijd) en amitriptyline Flunarizine en pizotifeen zijn de 3^e keus middelen. De keuze dient te worden afgestemd op de patiënt, waarbij contra-indicaties, mogelijke bijwerkingen en gebruiksgemak kan worden meegenomen bij deze beslissing.
8. Bij chronische migraine moet er eerst worden nagegaan of er geen sprake is van medicatie overgebruikshoofdpijn. Dit is het geval bij overmatig gebruik van paracetamol of NSAID's ≥ 15 dagen/maand of van triptanen, ergotamine, opiaten ≥ 10 dagen/maand gedurende 3 maanden
9. Bij chronische migraine in geval van MOH moet de patiënt eerst stoppen met het gebruik van alle hoofdpijnmedicatie gedurende 2-3 maanden, voordat de hoofdpijn opnieuw wordt geëvalueerd.
10. Na detoxificatie worde de primaire hoofdpijndiagnose geherevalueerd en wordt zo nodig gestart met profylaxe voor episodische migraine. Indien toch sprake is van chronische migraine wordt de behandeling daar op gericht.
11. Voor chronische migraine zijn alle eerder genoemde therapieën te overwegen. Er zijn aanwijzingen dat topiramaat en valproïnezuur hierbij het meest effectief zijn, deze genieten dus de voorkeur.

Richtlijn Behandeling van migraine

Auteurs: Rens Hanewinkel, Beatrijs Wokke

Datum: februari 2021. Te reviseren: februari 2023

1. Introductie

De jaarlijkse prevalentie van migraine in Europa is ongeveer 15% bij volwassenen en ongeveer 5% bij kinderen.¹ De life-time prevalentie is bij vrouwen 33% en bij mannen 13%.^{2,3} In Nederland hebben ongeveer 2 miljoen mensen migraine. De meeste mensen hebben episodische migraine. Naar schatting heeft zo'n 30-40% van de mensen met migraine ten minste 2 aanvallen per maand wat wordt gezien als een indicatie voor preventieve medicatie. Echter slechts zo'n 10% gebruikt deze medicatie gedurende de periode van frequente aanvallen.⁴ Van de mensen met episodische migraine transformeert elk jaar 2,5% naar chronische migraine, waarbij er op meer dan 15 dagen per maand sprake is van hoofdpijn gedurende een periode van ten minste 3 maanden (migraine chronificatie). In Nederland gaat dit om ongeveer 50.000 patiënten per jaar. Per 2 jaar gaat 26% van de patiënten met chronische migraine over in episodische migraine.^{1, 2} De prevalentie van medicatie overgebruikshoofdpijn (MOH) in Nederland wordt geschat op 2,6%.²

Door de hoge prevalentie van migraine en de impact op kwaliteit van leven, staat migraine op de 3^e plaats in de WHO ranglijst en op de Global Burden of Disease study 2015 van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen.^{2,5} Uit de nieuwste GBD onderzoeken blijkt dat migraine inmiddels zelfs op de 2^e plaats staat van aandoeningen met de grootste ziektelast.⁶ Migraine zorgt voor veel beperkingen in het dagelijks leven, niet alleen ten tijde van migraine aanvallen, maar ook tussen aanvallen door ervaren patiënten hinder door deze aandoening, zoals concentratieproblemen, stemmingsproblemen en niet-migraneuze hoofdpijn.⁷ Migraine is niet alleen een behoorlijke belasting voor patiënten, maar ook voor hun naasten en voor de samenleving. Een schatting van de jaarlijkse kosten ten gevolge van werkverzuim vanwege migraine bedraagt zo'n 120 miljoen euro, met daarnaast nog de kosten ten gevolge van verminderde productiviteit op migraine dagen van zo'n 126 miljoen euro.^{7,8}

2. Soorten migraine

Episodische migraine met en zonder aura

International Headache Society (IHS) criteria episodische migraine⁵:

- > 4 aanvallen van hoofdpijn, welke voldoen aan de volgende criteria:
 - 4-72 uur durend (onbehandeld)
 - Tenminste 2 van de volgende 4 karakteristieken:
 - Unilateraal
 - Bonkend van karakter
 - Matig tot ernstig in intensiteit
 - Verergering door inspanning of vermindering van inspanning door de pijn
 - Gepaard gaande met misselijkheid en/of braken, of fotofobie en fonofobie
- Geen alternatieve, betere hoofdpijndiagnose

Migraine hoofdpijn is overwegend frontotemporale gelokaliseerd. Onder de leeftijd van 18 jaar komt deze vaker bilateraal voor, het unilaterale karakter ontstaat meestal in de late adolescentie. Een migraine aanval kan worden voorafgegaan door een prodromale fase van uren, waarbij er sprake kan zijn van vermoeidheid, concentratieproblemen, gevoeligheid voor geluid/licht, misselijkheid, wazig

zicht en gapen. Dit staat los van de aanwezigheid van een eventuele aura. Deze klachten kunnen ook tot 48 uur na een migraine aanval aanhouden.⁵

Migraine met aura

Naar schatting heeft zo'n 20-40% van de mensen met migraine aura verschijnselen bij een migraine aanval.⁹ Mensen die migraine met aura hebben, hebben ook vaak migraine aanvallen zonder aura.

IHS criteria migraine met aura⁵:

- Ten minste 2 aanvallen met:
 - 1 van de volgende volledig reversibele symptomen:
 - Visueel
 - Sensorisch
 - Taal of spraak
 - Motorisch
 - Hersenstem
 - Retinaal
 - Ten minste 3 van de volgende 6 karakteristieken:
 - Ten minste 1 aura verloopt gradueel over > 5 minuten
 - 2 of meer aura's treden achtereenvolgens op
 - Elke individueel aura symptoom duurt 5-60 minuten (motorisch kan tot 72 uur duren)
 - Tenminste 1 aura is unilateraal
 - Tenminste 1 aura is positief (tintelingen, flikkerscotoom)
 - De aura gaat gepaard met, of wordt binnen 60 minuten gevolgd door hoofdpijn

Een aura bestaat uit recidiverende aanvallen van unilateraal, volledig reversibele visuele, sensorische of andere CZS symptomen, welke meestal gradueel ontstaan en verergeren en gevolgd worden door hoofdpijn. Een aura duurt meestal minuten (10-60 minuten, gemiddeld 22 minuten). Visuele aura's komen het meeste voor, 90% van de aura's betreft visuele aura's.^{5,8,9}

Een visuele aura presenteert zich over het algemeen als zigzag patronen nabij het fixatiepunt, welke zich langzaam naar links of rechts uitbreiden en zo een scotoom met scintillerende (flikkerende) rand achter laten. Puur negatieve scotomen komen ook voor, deze worden vaak als acuut beschreven, echter bij goed doorvragen blijkt er toch meestal sprake van graduele uitbreiding. Na visuele aura's treden sensorische verschijnselen het vaakst op, bestaande uit langzaam uitbreidende tintelingen aan 1 kant van het lichaam, gezicht of tong. Een doof gevoel kan hierbij achterblijven. Spraak/taal problemen, meestal een afasie, komen minder vaak voor. Meerdere aura symptomen kunnen tijdens 1 aura voorkomen, deze treden dan meestal niet gelijktijdig maar achter elkaar op.⁵

Een aura wordt soms gevolgd door hoofdpijn welke niet aan de criteria voor migraine voldoet. Dit wordt nog steeds als migraine met aura beschouwd. Soms wordt een aura niet gevolgd door hoofdpijn.

Er worden een aantal specifieke aura vormen onderscheiden^{5,9,10}:

- *Migraine met typische aura:*

Hoofdpijn welke voldoet aan de migraine criteria, met een typische visuele, sensorische of taal/spraak aura (geen hersenstam, motorische of retinale symptomen), waarbij elk aura symptoom maximaal 1 uur duurt en compleet herstelt.

- *Typische aura zonder migraine hoofdpijn:*

Typische aura, welke niet binnen 60 minuten gevolgd wordt door hoofdpijn. Dit kan een diagnostisch dilemma geven, waarbij het onderscheid met een TIA soms lastig is. Wanneer een dergelijk aura boven de leeftijd van 40 jaar optreedt, er alleen maar negatieve symptomen zijn, of wanneer een aura langer duurt of juist erg kort is, moeten andere oorzaken worden uitgesloten.

- *Migraine met hersenstam aura (oude term basilaris migraine):*

Aura symptomen afkomstig uit de hersenstam, maar zonder motorische uitval. Deze reversibele symptomen bestaan uit tenminste 2 van de volgende symptomen: dysartrie, vertigo, tinnitus, hypacusis, diplopie, ataxie, verlaagd bewustzijn. Patiënten met hersenstam aura's hebben vaak ook andere aura symptomen tijdens deze of andere aanvallen.

- *Hemiplegische migraine:*

Migraine gepaard gaande met zowel visuele/sensorische/taal-spraak aura's en motorische uitval. Dit wordt als aparte entiteit beschouwd dan typische aura's vanwege onderliggende pathofysiologische en genetische verschillen. Motorische uitval duurt meestal minder dan 72 uur, maar sporadisch is ook weken durende uitval beschreven. Is er geen 1^e of 2^e-graads familielid met degelijke klachten, dat wordt het als een sporadische hemiplegische migraine beschouwd.

- *Familiaire hemiplegische migraine (FHM):*

Hemiplegische migraine waarbij er sprake is van tenminste één 1^e-graads of 2^e-graads familielid met aanvallen welke voldoen aan hemiplegische migraine. Hierbij kan er sprake zijn van mutaties in het *CACNA1A* gen (FHM1), het *ATP1A2* gen (FHM2) en het *SCN1A* gen (FHM3). Vaak presenteert FHM zich met hersenstamaura's naast typische aura's, en aanvallen worden vrijwel altijd gevolgd door hoofdpijn. Heel sporadisch is een verlaagd bewustzijn, verwardheid, koorts en liquor pleiocytose beschreven tijdens een aanval. In 50% van de FHM families komt chronische progressieve cerebellaire ataxie voor. Dit betreft autosomaal dominant overervende ziektebeelden.

Chronische migraine

Er is sprake van chronische migraine als patiënten gedurende 3 maanden meer dan 15 dagen per maand hoofdpijn hebben, waarvan tenminste 8 dagen voldoen aan de diagnostische criteria voor migraine.⁵

IHS criteria chronische migraine:

- Hoofdpijn op tenminste 15 dagen per maand, gedurende een periode van 3 maanden
- Patiënt moet tenminste 5 aanvallen hebben gehad welke voldoen aan de criteria voor episodische migraine
- Op tenminste 8 dagen per maand gedurende 3 maanden moet voldoen worden aan de criteria voor episodische migraine

Zo'n 50% van de patiënten die hoofdpijn hebben die verdacht is voor chronische migraine transformeert naar episodische migraine na afkicken van analgetica en hebben formeel medicatie overgebruikshoofdpijn (MOH). Andersom moet bij mensen die verdacht worden van MOH ook gedacht worden aan chronische migraine, wanneer de klachten niet verbeteren na het volledig staken van analgetica.⁵

Bij chronische migraine moet er derhalve eerst worden nagegaan of er geen sprake is van medicatie overgebruikshoofdpijn. Dit is het geval bij overmatig gebruik van paracetamol of NSAID's ≥ 15 dagen/maand of van triptanen, ergotamine, opiaten ≥ 10 dagen/maand gedurende 3 maanden. Ruim 50% van de patiënten met chronische migraine gebruikt overmatig hoofdpijnmedicatie; in de tweedelijnszorg schat men dat zelfs op 90%. Bij chronische migraine in geval van MOH moet de patiënt eerst stoppen met het gebruik van alle hoofdpijnmedicatie gedurende 2–3 maanden (detoxificatie). Na detoxificatie wordt de primaire hoofdpijndiagnose geherevalueerd en wordt zo nodig gestart met profylaxe voor episodische migraine. Indien toch sprake is van chronische migraine wordt de behandeling daar op gericht, zie verderop in deze richtlijn.

Er zijn een aantal risicofactoren bekend die het risico op chronificatie van de hoofdpijn vergroten. Dit zijn obesitas, slaapstoornissen, hoge cafeïne intake, psychiatrische aandoeningen, hoge baseline hoofdpijn frequentie, veel analgetica gebruik, vrouwelijk geslacht, lage SES, comorbide pijnstoornissen, life events en hoofd- of nektrauma in het verleden. Een aantal van deze risicofactoren zijn te voorkomen of aan te passen. Hierover moeten patiënten met migraine tijdens hun behandeling dan ook worden voorgelicht.¹¹

Menstruele migraine

Menstruele migraine is migraine waarbij de aanval begint op de eerste dag van de menstruatie of maximaal twee dagen ervoor of erna en waarbij er geen aanvallen tussen de menses voorkomen. Er is meestal geen aura. Deze vorm van migraine komt weinig voor. Meestal treden ook aanvallen op tussen de menses en dan is sprake van 'menstruatie gerelateerde migraine'. De behandeling van menstruele en menstruatie gerelateerde migraine, zowel acute als preventieve behandeling, is gelijk aan de behandeling van gewone migraine (zie verderop).² Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's (bijvoorbeeld naproxen 500mg of arcoxia 90mg 2 dagen voor begin van de menses gedurende 8 dagen) of triptanen (bijvoorbeeld frovatriptan 2dd2.5mg) te geven. Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij pure menstruatie en menstruatie gerelateerde migraine.²

Overige uitingen van migraine⁵

Status migranosus

Een status migranosus betreft een hevige migraine aanval die langer dan 72 uur duurt zonder tussentijdse verbetering bij een patiënt die bekend is met migraine.

Persisterende migraine aura zonder infarct

Aura symptomen die bij een patiënt die bekend is migraine met aura langer dan 1 week blijven bestaan, zonder dat er op beeldvorming aanwijzingen zijn voor een herseninfarct. Dit is een zeldzaam verschijnsel, waarbij klachten vaak bilateraal optreden en maanden tot jaren aanwezig kunnen zijn.

Migraneus infarct

Aura symptomen (1 of meerdere) die optreden in associatie met een herseninfarct, welke begint tijdens een typische migraine aanval met aura. Bevestigd met beeldvorming. Dit treedt vooral op in de achterste circulatie en vaker bij vrouwen dan bij mannen.

Aura status

Migraine die voldoet aan de criteria van migraine met aura, waarbij er tenminste 3 aura's optreden in een periode van 3 opeenvolgende dagen.

Vestibulaire migraine

Ten minste 5 aanvallen met vestibulaire symptomen bij een patiënt die bekend is met migraine met of zonder aura. Vestibulaire symptomen duren 5 minuten tot 72 uur, bestaan uit spontane vertigo (intern of extern), positionele vertigo of visueel geïnduceerde vertigo en beperken iemand in het dagelijks functioneren. Bij tenminste de helft van deze aanvallen is er tevens sprake van migraine hoofdpijn, foto/fonofobie of visuele aura's.

Cardiovasculair risico en migraine

Patiënten met migraine, vooral migraine met aura, hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire events (relatief risico op een beroerte ongeveer 1.2-2.2, afhankelijk van de af- of aanwezigheid van een aura).^{12, 13} Dit risico is met name aanwezig bij vrouwen. Gecombineerd met andere cardiovasculaire risicofactoren, zoals het gebruik van orale anticonceptiva en roken, is het risico op een beroerte bij vrouwen tot 30 keer verhoogd. Hoewel het relatief risico dus verhoogd is in deze groep patiënten, blijft het absolute risico in deze groep van jonge patiënten erg laag. Een verdere nuancering van het verhoogde risico op basis van gebruik van orale anticonceptiva lijkt op zijn plaats. Onderzoek hiernaar levert namelijk tegenstrijdige conclusies op. Bovendien lijkt dit verhoogde risico grotendeels verklaard door een hoge dosis oestrogenen (>50 tot zelfs 150 µg ethinyl estradiol) die vroeger in orale anticonceptiva aanwezig was. Bij de veel lagere hoeveelheid (10-30 µg) ethinyl estradiol zoals in de huidige generatie orale anticonceptiva aanwezig is, is dit echter nooit aangetoond.¹⁴ Oudere generatie combinatiepillen en toediening in de vorm van pleisters en vaginale ringen kan beter worden vermeden bij vrouwen met migraine met aura. Bij vrouwen met migraine met aura, die roken en orale anticonceptiva gebruiken moet met name het roken ten zeerste worden ontraden.²

3. Beeldvorming en migraine

Bij patiënten met hoofdpijnaanvallen bij wie de diagnose migraine met of zonder aura volgens de IHS-criteria gesteld kan worden, is er geen indicatie voor het routinematig gebruik van beeldvormende diagnostiek in de vorm van CT of MRI/MRA-scan.

Beeldvormend onderzoek dient plaats te vinden of overwogen te worden bij:

- Twijfel over de diagnose, bijvoorbeeld bij migraine aura zonder hoofdpijn, of hersenstamaura, wanneer een acute vasculaire oorzaak wordt overwogen
- Een atypisch, verlengd of persisterend aura
- Sporadische hemiplegische migraine
- Afwijkingen bij neurologisch onderzoek
- Acute hoofdpijn of andere atypische hoofdpijnpatronen
- Herhaaldelijk steeds aan dezelfde zijde optredende neurologische aura verschijnselen
- Een oncologische voorgeschiedenis
- Ontstaan van de hoofdpijn boven de 50 jaar

4. Behandeling

4.1 Aanvalsmedicatie

Algemene adviezen

De kans op succesvolle behandeling wordt beïnvloed door meerdere factoren waaronder selectie van het juiste middel, dosis, route van toediening, moment van toediening en veiligheid en bijwerkingen. Let altijd op het risico van overgebruik van analgetica. Het is derhalve bij poliklinische follow-up goed stil te staan bij het effect wat men ervaart van de voorgeschreven aanvalsmedicatie. Er kan hiervoor bijvoorbeeld gebruik worden gemaakt van de gevalideerde *Migraine Treatment Optimization Questionnaire* (mTOQ-4). Patiënten met een score van <6 lopen een verhoogd risico om binnen 1 jaar te converteren naar chronische migraine.¹⁵

Migraine Treatment Optimization Questionnaire (mTOQ-4) to Assess Response to Acute Treatment^a

Domain	Never/ Rarely	Less Than Half the Time	Half the Time or More
After taking your migraine medication, are you pain free within 2 hours of most attacks?	0	1	2
Does one dose of your migraine medication relieve your headache and keep it away for at least 24 hours?	0	1	2
Are you comfortable enough with your migraine medication to be able to plan your daily activities?	0	1	2
After taking your migraine medication, do you feel in control of your migraines enough so that you feel there will be no disruption to your daily activities?	0	1	2
Subtotal	Total of all columns ^b		

^a Data from Lipton RB, et al, Cephalalgia.⁵⁷

^b Scoring is as follows: 0 = very poor treatment efficacy; 1-5 = poor treatment efficacy; 6-7 = moderate treatment efficacy; 8 = maximum treatment efficacy.

Wanneer er een suboptimale respons is van aanvalsbehandeling, kan dat verschillende oorzaken hebben, overweeg deze voor het wisselen van aanvalsbehandeling:

- Inadequate dosis
- Te laat starten van de behandeling: advies is direct in te nemen bij begin van de hoofdpijn
- Het niet herhalen van behandeling
- Suboptimale route van inname (oraal, nasaal, subcutaan)
- Suboptimale opname door braken (overweeg anti-emeticum toe te voegen)
- Hoofdpijn die snel het hoogtepunt bereikt

Voor alle behandeling geldt dat de medicatie zo snel mogelijk moet worden ingenomen of toegediend na het begin van de migraine hoofdpijn.¹⁵

Niet-specifieke analgetica

Verschillende non-specifieke analgetica zijn bewezen effectief in de behandeling van een migraine aanval, waaronder acetylsalicylzuur, acetaminofen (paracetamol), ibuprofen, naproxen en diclofenac (allen level A bewijs en sterk aanbevolen door zowel de American Headache Society als de Canadian Headache Society). In verschillende studies is het effect van deze non-specifieke analgetica ten opzichte van placebo redelijk vergelijkbaar met het effect van triptanen, waarbij triptanen slechts net iets meer effectief lijken te zijn.¹⁵

Vanwege dit vergelijkbare effect, in combinatie met een gunstig bijwerkingen profiel, zijn deze middelen dus een goede keus als eerstelijns behandeling van migraine aanvallen, zeker wanneer deze mild tot matig van ernst zijn. Zie tabel 1.

Eerstelijns opties bij aanvalsbehandeling van (milde) migraine aanvallen:

- Paracetamol, 1000mg, oraal of rectaal
- Acetylsalicylzuur, 500-1000mg, oraal of rectaal
- Ibuprofen, 200-600mg, oraal
- Diclofenac, 50-200mg, oraal of rectaal
- Naproxen, 500-1000mg, oraal of rectaal
- APC (Excedrin): acetylsalicylzuur/paracetamol/cafeïne (250mg/250mg/40mg), 2 tabletten
- Migrafin: acetylsalicylzuur/metoclopramide (900mg/10mg)

Triptanen

Triptanen activeren selectief de 5HT₁-receptoragonist waardoor vasoconstrictie van gedilateerde craniale extracerebrale bloedvaten tot stand komt. Daarnaast remmen ze mogelijk ook de activiteit van de nervus trigeminus en daardoor neurogene durale perivasculaire ontstekingsreacties. Het precieze werkingsmechanisme is echter niet bekend.^{16,17}

Het is belangrijk dat triptanen zo vroeg mogelijk worden ingenomen bij aanvang van migraine hoofdpijn. Bij inname tijdens de aurafase, of later in de hoofdpijnfase is de werkzaamheid minder. Wanneer de hoofdpijn wel vermindert/verdwijnt, maar terugkeert (recurrence) kan het medicijn nogmaals worden ingenomen. Wanneer het geheel geen effect gehad heeft wordt dit niet geadviseerd.

Triptanen leveren bij 42-76% van de mensen binnen 2 uur een verlichting van de pijn, tegenover 27% bij placebo. In combinatie met paracetamol of naproxen is dit respectievelijk 80% en 62%. Met name de combinatie sumatriptan + naproxen is hierbij goed onderzocht.¹⁵

Triptanen zijn over het algemeen gecontra-indiceerd bij mensen met een voorgeschiedenis van CVA, myocard infarct, coronair vaatlijden, ongecontroleerde hypertensie, perifere vaatlijden, hemiplegische migraine en migraine met hersenstamata. Hoewel er vanwege de vasoconstrictieve effecten vaak terughoudend wordt omgegaan met triptanen is er echter geen hard bewijs dat het gebruik hiervan na een cardiovasculair event gecontra-indiceerd is. Het is niet aangetoond dat er een verband bestaat tussen gebruik van triptanen bij migraine en een verhoogd risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire events (myocard infarct, beroerte en TIA, arrhythmieën), ziekenhuisopnames vanwege cardiovasculaire, cerebrovasculaire of perifere vasculaire aandoeningen, cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit.²

Voorzichtigheid is geadviseerd bij het voorschrijven van triptanen bij mensen die ook een SSRI of SNRI gebruikten, vanwege een mogelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van een serotonine syndroom. Het gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden.^{2, 15, 16}

Adviezen bij gebruik van triptanen^{15, 16}:

- Maak bij het opstellen van een behandelplan onderscheid tussen milde aanvallen (PCM/NSAIDs) en zware migraine aanvallen (triptanen).
- Misselijkheid, braken en gastroparese zijn regelmatig oorzaak van falen van orale medicatie, overweeg in dergelijke situaties (bij milde misselijkheid waarbij drinken niet lukt) smelttabletten of (bij ernstige misselijkheid en braken) intranasale of subcutane therapie. Eventueel aanvullende anti-emetica is ook te overwegen.
- Adviseer de triptanen in te nemen zodra de migraine hoofdpijn begint: hoe sneller de behandeling start, hoe effectiever het is. Alhoewel gebruik tijdens de aura fase niet wordt aanbevolen, is dit wel veilig.
- Houdt rekening met de "time to peak" in de keuze van het triptaan: aanvallen die snel hun maximum bereiken behoeven medicijnen die snel werken en Tmax bereiken (zie tabel 2).
- Bij 'recurrence' welke niet op te vangen is met 1 herhaling, omdat de aanval te lang duurt, overweeg te wisselen naar één van de langer werkende triptanen, of etoricoxib (arcoxia) 90 mg toe te voegen.
- Als het ene triptaan niet werkt, kan een van de andere triptanen alsnog wel effectief zijn.
- Adviseer niet vaker dan 10 dagen per maand triptanen te gebruiken, vanwege het risico op medicatie overgebruik hoofdpijn.
- Bijwerkingen van triptanen omvatten flushes, paresthesieën, slaperigheid, duizeligheid, druk op de borst.

Adviezen bij keuze van triptanen^{15, 16}:

- Bij patiënten die wakker worden met hevige migraine aanvallen met vroeg in het beloop braken zijn sumatriptan injecties een goede optie.
- Bij patiënten met milde misselijkheid, die verergerd door drinken van water bij inname van medicatie is sumatriptan neusspray een goede optie. Ook kunnen rizatriptan of zolmitriptan smelttabletten worden overwogen.
- Bij patiënten die niet reageren op orale medicatie kunnen zowel neusspray als injecties worden overwogen.
- Bij patiënten bij wie de aanval snel ontstaat en binnen korte tijd erg hevig wordt zijn rizatriptan, sumatriptan en eletriptan goede opties.

- Bij patiënten bij we frequente “recurrence” een probleem is kan gezien de langere halfwaardetijd het best gekozen worden voor eletriptan, frovatriptan of naratriptan.
- Almotriptan worden over het algemeen het best verdragen, dit kan dus bij bijwerkingen een goede optie zijn.

Ergotamine

Ergotamine en dihydroergotamine (DHE) zijn ergot-alkaloïden. Gedurende zeer lange tijd waren dit de enige beschikbare middelen om aanvallen van migraine te behandelen, waardoor ze tot de standaard therapie zijn gaan behoren. De werkzaamheid is echter sterk wisselend (zowel bij verschillende aanvallen binnen één patiënt als tussen verschillende patiënten) en nog nooit volgens de huidige wetenschappelijke maatstaven aangetoond. In de internationale literatuur wordt vooral intranasale, subcutane en intramusculaire DHE beschreven als onderdeel van de 1^e lijns acute behandeling, en wordt ergotamine(tartraat) niet aanbevolen. Triptanen hebben hierboven de voorkeur. Ergotamine kan als laatste optie worden overwogen voor patiënten met langdurige aanvallen die niet goed reageren op triptanen.¹⁶ In Nederland is DHE echter niet meer verkrijgbaar, omdat dit nooit werd voorgeschreven. Goede studies naar het effect van ergotamine zijn er niet, de kennis komt met name voort uit de lange klinische ervaring met dit middel. Gezien het grote risico op ergotamine afhankelijke hoofdpijn en het (kleine) risico op ergotisme met gegeneraliseerde vasoconstrictie en ischemie van ledematen, zijn we tegenwoordig erg terughoudend met het voorschrijven hiervan. We adviseren ergotamine gebruik te beperken tot de hiervoor genoemde groep van mensen met langdurige migraine aanvallen waarbij triptanen onvoldoende effect hebben.

Opiaten

Opiaten hebben geen plaats in de normale behandeling van migraine.

Aanvalsbehandeling met CGRP-antilichamen

Het neuropeptide calcitonine-gene-related peptide (CGRP) is een neuropeptide dat de nociceptieve signalering in het trigeminovasculaire systeem moduleert en werkt als een vasodilator.^{18, 19} CGRP is in verband gebracht met de pathofysiologie van migraine, waarbij er tijdens een migraineaanval een verhoogde CGRP-spiegel in de vena jugularis gevonden wordt.

De betrokkenheid van CGRP in de pathofysiologie van migraine heeft niet alleen geleid tot de ontwikkeling van antilichamen voor de preventieve behandeling van migraine (zie paragraaf 4.2), maar ook tot ontwikkeling van middelen die geschikt zijn als aanvalsbehandeling. Deze antilichamen gericht tegen de CGRP receptor of het peptide zelf zijn momenteel nog volop in ontwikkeling. Het medicijn wat momenteel het verst in de ontwikkeling is, is ubrogepant. Ubrogepant werkt significant beter dan placebo, is veilig en wordt goed getolereerd.¹⁵ Er zijn echter geen studies waar het effect van deze middelen met bijvoorbeeld triptanen wordt vergeleken. Ondanks dat CGRP een vasodilatator is, resulteert antagoneeren niet tot vasoconstrictie, waarmee deze medicatie wellicht een optie zou kunnen zijn voor mensen die vanwege een cardiovasculaire voorgeschiedenis een contra-indicatie voor triptanen hebben.

Misselijkheid en braken

Voor de behandeling van misselijkheid is metoclopramide 10mg of domperidon 10-20mg een goede keuze. Naast behandeling van misselijkheid kunnen deze ook de opname van de analgetica bevorderen. Het is dus raadzaam deze medicatie in te nemen voor dat de analgetica wordt ingenomen.

Aura (status)

Bij patiënten met hoog frequent geïsoleerd aura of persistent aura (aura status) kan overwogen worden patiënten een periode te behandelen. Hiervoor zijn diamox (250 mg per week opbouwen tot 3dd250mg) of topiramaat (25 mg elke 2 weken ophogen tot 2dd50mg) mogelijk.

Tabel 1. Beschikbare niet-specifieke analgetica voor de aanvalbehandeling van migraine

Medicijn	Dosering	Advies	Contra-indicaties	Werking binnen (minuten)	Tmax (uren)	Halfwaardetijd (uren)
<i>Niet-specifieke analgetica</i>						
Paracetamol	1000mg	Zo nodig elke 4–6 uur, max 4gr/24u	Ernstig leverfalen	30	0.5-1.0	2.0
Acetylsalicylzuur	500-1000mg	Bij incidenteel gebruik max 4gr/24u	Ulcuslijden, maag-darmbloedingen, hemorragische diathese, ernstige nier- of leverinsufficiëntie, ernstig hartfalen	30	0.3-0.5	0.25
Ibuprofen	400-600mg	Zo nodig elke 4–6 uur; max 2400 mg/24u	Ulcuslijden, maag-darmbloedingen, hemorragische diathese, ernstige nier- of leverinsufficiëntie, ernstig hartfalen, hersenbloeding	60	1.0-2.0	2.0
Naproxen	500mg	Max 1gr/24u	Ulcuslijden, maag-darmbloedingen, hemorragische diathese, ernstige nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen, hersenbloeding	30	2.0	14
Diclofenac	50mg	Max 150mg/24u	Ulcuslijden, maag-darmbloedingen, hemorragische diathese, ernstige nier- of leverinsufficiëntie, matig tot ernstig hartfalen, hersenbloeding, beenmergdepressie	60	0.5-1.0	2.0

Tabel 2. Specifieke aanvalsbehandeling van migraine

Medicijn	Dosering	Advies	Contra-indicaties	Werking binnen (minuten)	Tmax (uren)	Halfwaardetijd (uren)
Triptanen (serotonine receptor agonisten)						
Almotriptan (Almogran)	12.5mg	Zn herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 25mg/24u		30-130	1.4-3.8	3.2-3.7
Eletriptan (Relpax)	40mg	Zn herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 80mg/24u		30	1.0-2.0	3.6-5.6
Frovatriptan (Fromirex)	2.5mg	Zn herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 5mg/24u		120-180	2.0-4.0	25
Naratriptan (Naramig)	2.5mg	Zn herhalen bij terugkeren symptomen na 4u, max 5mg/24u		60-180	2.0-3.0	5.0-6.3
Rizatriptan (Maxalt)	5 of 10mg	Zn herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 20mg/24u. Bij gelijktijdig gebruik van propranolol 5mg/keer, max 10mg/24u	Ischemische hartaandoeningen, ernstige hypertensie, doorgemaakt CVA of TIA ^a , perifere vasculaire aandoeningen, Lithium gebruik, ergotamine gebruik, ernstige leverfunctiestoornissen	30-120	Tablet: 1.2 Smelttablet: 1.6-3.5	2.0-3.0
Sumatriptan (Imigran), oraal	50 of 100mg	Zn herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 200mg/24u		20-30	2.5	2.0
Sumatriptan (Imigran), nasaal	1 dosis (10 of 20mg) in 1 neusgat	Max 40mg/24u		15	1.0-1.5	2.0
Sumatriptan (Imigran), subcutaan	6mg	Zn na bij terugkeren symptomen 1u herhalen, max 12mg/24u		10-15	0.2	1.7-2.0
Zolmitriptan (Zomig), oraal	2.5 of 5mg	Zn herhalen bij terugkeren symptomen na 2u, max 10mg/24u		45	Tablet: 2.0 Smelttablet 3.3	2.5-3.0
Ergotamine						
Ergotamine ^b	1 of 2mg rectaal	Frequent misselijkheid als bijwerking. Overweeg metoclopramide. Bij optreden van krampen of tintelingen in de benen staken (risico op ergotisme)	Hart- en vaat ziekten, ernstige hypertensie, hartfalen, ernstig nier- en lever insufficiëntie		1.0	bifasisch, resp. 2, 7 en 21 uur.

^a Hoewel er vanwege de vasoconstrictieve effecten vaak terughoudend wordt omgegaan met triptanen is er geen hard bewijs dat het gebruik hiervan na een cardiovasculair event gecontra-indiceerd is.

^b Gebruik van ergotamine wordt niet aanbevolen. Reserveer het gebruik alleen voor mensen met lange aanvallen waarbij meerdere triptanen niet effectief gebleken zijn.

Tabel 3. Kosten van analgetica

Medicijn	Gemiddelde kosten per dag (generiek)
Paracetamol	€ 0,27
Acetylsalicylzuur	€ 0,62
Ibuprofen	€ 0,29
Diclofenac	€ 0,07
Naproxen	€ 0,21
APC	€ 0,36
Migrafin	€ 20,89
Almotriptan (Almogran)	€ 2,77
Eletriptan (Relpax)	€ 3,73
Frovatriptan (Fromirex)	€ 2,07
Naratriptan (Naramig)	€ 0,61
Rizatriptan (Maxalt)	€ 0,45 (smelttablet)/ € 0,17 (tablet)
Sumatriptan (Imigran), oraal	€ 0,19
Sumatriptan (Imigran), nasaal	€ 13,64 (prijs per 2 stuks)
Sumatriptan (Imigran), subcutaan	€ 19,54 (prijs per spuit)
Zolmitriptan (Zomig), oraal	€ 0,42 (smelttablet)/ € 1,53 (tablet)
Ergotamine	€ 7,24

4.2 Preventieve medicatie

Doel: aantal migraine aanvallen verminderen (streef naar 50% reductie in hoofdpijn frequentie), aantal dagen met migraine en hoofdpijn verminderen, ernst van de symptomen verminderen, gebruik van pijnstillers verminderen, beperkingen ten gevolge van migraine verminderen.^{11, 20}

Indicatie voor preventieve behandeling^{2, 11}:

- Aanvalsfrequentie van twee of meer aanvallen per maand gedurende minimaal drie maanden
- 3 of meer matig ernstig tot ernstige hoofdpijn dagen per maand, welke leiden tot functionele beperking, en matig effectief te couperen zijn met acute behandeling
- Meer dan 6-8 hoofdpijn dagen per maand, zelfs al is acute behandeling effectief
- Contra-indicaties voor acute behandelingen
- Hele hinderlijke symptomen (hersenstam aura, hemiplegische migraine)
- Grote impact op dagelijks leven, ondanks lifestyle en triggers en acute pijnbehandelingen
- Hoog risico op medicatie overgebruikshoofdpijn

Keuze: op basis van effect, interacties, bijwerkingenprofiel, contra-indicaties, eerdere behandelingen.

Verwachtingsmanagement en adviezen: na 2-3 maanden pas effect, geen verdwijnen van de migraine, bijwerkingen die (aan het begin) optreden. "Start low and go slow". Over het algemeen minder effectief voor de preventie van aura's

Evaluatie: na tenminste 3 maanden. Systematisch bijhouden van hoofdpijndagboek gedurende de evaluatie fase. Cave therapie ontrouw bij bijwerkingen. Bij onvoldoende werking ophogen of wisselen. Pas na 6 maanden eventueel afbouwen.

Niet medicamenteuze opties¹¹:

- Leefstijladviezen:
 - Structuur in dagelijkse ritme
 - Goede slaap hygiëne
 - Sporten
 - Stress reductie
- Vermijden van migraine triggers (indien mogelijk):
 - Stress
 - Acute stress reductie na hoog stress niveau (bijv bij start van een vakantie)
 - Weer verandering
 - Hormonale veranderingen (vrouwen)
 - Alcohol
 - Slaapdeprivatie
 - Bepaalde voeding: oude gerijpte kaas, zoetstof, cafeïne (teveel gebruik of afkicken van), nitraat (bewerkt vlees)
- Relaxatie therapie en cognitieve gedragstherapie is onderzocht als mogelijke behandeling van migraine. Er is geen bewijs gevonden voor een effect van deze psychologische interventies op het aantal migraine aanvallen of het aantal migraine dagen, en ook niet op migraine gerelateerd medicatie gebruik of beperkingen ten gevolge van migraine.²¹
- Acupunctuur is een bewezen effectieve behandeling, wanneer dit vergeleken wordt met geen acupunctuur, maar ook met sham acupunctuur. Vergeleken met profylactische medicatie (metoprolol, flunarizine, valproaat) heeft acupunctuur een vergelijkbaar effect, maar met minder bijwerkingen.²²⁻²⁴ Dit zou dus bij polyfarmacie, veel bijwerkingen of andere contra-indicaties als optie voor behandeling overwogen kunnen worden.

Medicamenteuze opties

Voor de profylactische behandeling van episodische migraine zijn propranolol, metoprolol, candesartan, topiramaat, valproïnezuur en amitriptyline bewezen effectieve behandeling. De doseringen, bijwerkingen en aanbevelingen staan in tabel 4.^{2, 4, 7, 11, 20, 25-29}

Onderlinge verschillen in effectiviteit tussen deze middelen zijn klein. Uit meta-analyse komt naar voren dat amitriptyline mogelijk het meest effectief is, echter studies die directe vergelijking van amitriptyline met andere preventieve therapieën (SSRIs, topiramaat en propranolol) toepassen laten dit niet zien, dus deze bevinding is onzeker.⁷ Candesartan lijkt even effectief als propranolol, maar wordt vaak beter verdragen.²⁶ Verder zijn er enige aanwijzingen dat topiramaat effectiever is dan valproïnezuur^{25, 28}

Er is onvoldoende of geen bewijs voor gebruik van gabapentine, pregabaline, carbamazepine, oxcarbazepine, vigabatrin, acetazolamide, lamotrigine, levetiracetam, verapamil, nifedipine, nimodipine, clonidine, en sertraline voor profylactische behandeling van migraine.^{7, 25, 27, 30, 31}

Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst

van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.

Op basis van effectiviteit en bijwerkingen profiel kan de volgende aanbeveling worden gemaakt^{2, 11}:

1^e keus: candesartan, metoprolol, propranolol, topiramaat, valproïnezuur (mannen) .

2^e keus: valproïnezuur (vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn), amitriptyline.

3^e keus: flunarizine en pizotifeen.

Hierbij dient het middel gekozen te worden welke qua gebruiksgemak en eventuele bijwerkingen het beste bij patiënt past.

Chronische migraine

Voordat gestart wordt met een behandeling voor chronische migraine, dient eerst medicatie onderhouden hoofdpijn te worden uitgesloten. Indien sprake van overmatig analgetica gebruik dient vervolgens eerst detoxificatie plaats te vinden gedurende 2-3 maanden. Bij persisterende chronische migraine kan vervolgens worden overgegaan tot behandeling.

Van de eerder besproken therapieën zijn er een aantal opties specifiek geregistreerd voor de behandeling van chronische migraine.

- Topiramaat
- Valproïnezuur
- Onabotulinumtoxin A: 3-maandelijkse injecties in hoofd en nek (30-40 verschillende locaties). Het effect van deze behandeling is echter beperkt en het is nog de vraag of deze behandeling daadwerkelijk leidt tot een verbetering van iemand kwaliteit van leven en dagelijks functioneren.^{20, 32}
- Anti-CGRP therapie. Zie volgende paragraaf.

Preventieve behandeling met CGRP-antilichamen

Na de ontdekking van CGRP en de rol hiervan in de pathofysiologie van migraine zijn er preventieve therapieën ontwikkeld die zich richten op blokkade van dit peptide. Inmiddels zijn er 4 monoklonale antilichamen op de markt. Galcanezumab, Fremanezumab en Eptinezumab zijn gericht tegen CGRP zelf, Erenumab is gericht tegen de CGRP-receptor. Galcanezumab, Fremanezumab en Erenumab betreffen een behandeling middels subcutane injecties. Deze drie medicijnen zijn zowel door de FDA als de EMA goedgekeurd. Eptinezumab betreft intraveneuze behandeling, welke ook door de FDA is goedgekeurd.

In de verschillende studies die verricht zijn met CGRP-antilichamen is tot op heden alleen vergeleken met placebo. Het effect wat de behandeling lijkt te hebben, is redelijk vergelijkbaar met de reeds bestaande preventieve medicijnen, waarbij er wel aanwijzingen zijn dat dit effect sneller bereikt wordt. Verschillende studies hebben echter ook laten zien dat CGRP-antilichamen effectief kunnen zijn in patiënten die op 3-4 eerdere preventieve middelen hebben gefaald.³³⁻³⁵ De medicijnen worden goed verdragen en er zijn, naast lokale injectiegerelateerde bijwerkingen, nog geen belangrijke bijwerkingen gemeld. Over de veiligheid en bijwerkingen op de lange termijn is nog weinig bekend.

Vanwege de vergelijkbare effectiviteit en de aanzienlijke meerprijs van CGRP-antilichamen ten opzichte van de bestaande medicatie (Erenumab kost €450 per injectie van 70mg, per jaar behandeling van 1 migraine patiënt kost dit €5.850; Topiramaat 2x per dag 50mg kost per jaar €80,30), wordt deze groep medicijnen nog niet door de zorgverzekeraars vergoed.³⁶

Staken van de behandeling

Er zijn weinig gegevens beschikbaar die helpen het optimale tijdstip te bepalen waarop effectieve profylactische behandeling gestopt zou kunnen worden. Over het algemeen wordt aanbevolen effectieve behandeling ten minste 3-6 maanden te continueren, alvorens te overwegen de dosis te verlagen of geheel af te bouwen. Verlagen of geheel afbouwen van de behandeling is iets wat per patiënt moet worden overwogen, en is afhankelijk van de duur, de soort en de ernst van de migraine en natuurlijk de wensen van de patiënt zelf.¹¹

Tabel 4. Behandelopties voor de profylactische behandeling van migraine

Medicijn	Dosering	Bijwerking	Contra-indicaties	Bewijs/effect	Aanbeveling
Anti-epileptica					
Topiramaat	50–200 mg; beginnen met 25mg, per week ophogen tot 100/dag in 2 giften	Cognitieve klachten, gewichtsafname, glaucoom	Nefrolithiasis, nierfunctiestoornis	Sterk	Sterk
Valproïnezuur	500–1500 mg verdeeld over 2 giften (alleen mannen en vrouwen niet in vruchtbare leeftijd)	Gewichtstoename, tremor, misselijk, alopecia, moe. Teratogeen	Lever falen, pancreatitis, kinderwens	Sterk	Matig tot zwak
Calcitonine gene-related peptide (anti-CGRP) receptor antistoffen					
Erenumab	70mg of 140mg / maand (sc injectie)	Injectie reacties, constipatie	Cardiovasculaire aandoening?	-	-
Galcanezumab	120-240mg / maand (sc injectie)	Idem	Onbekend	-	-
Fremanezumab	225mg / maand (sc injectie)	Idem	Onbekend	-	-
Antihypertensiva (β-blokkers en angiotensine receptor blokkers)					
Propranolol	40–160 mg, retard, 1x/dag (start met 20mg)	Moe, duizelig, benauwdheid	Bradycardie, hypotensie, astma, hartfalen	Sterk	Sterk
Metoprolol	100–200 mg, 1x per dag (start met 50mg)	Moe, duizelig, benauwdheid	Bradycardie, hypotensie, astma, hartfalen	Sterk	Sterk
Atenolol	50–200 mg, 1x/dag	Moe, duizelig, benauwdheid	Bradycardie, hypotensie, astma, hartfalen	Matig	-
Candesartan	8–32 mg, 1x/dag (start met 4mg)	Hypotensie, duizeligheid	Hyperkaliëmie	Redelijk	Sterk
Lisinopril	10–40 mg	Hypotensie, duizeligheid, hoesten	Hyperkaliëmie, nierfunctiestoornis	Zwak	Zwak
Psychofarmaca					
Amitriptyline	10–100 mg, verdeeld over 1-2x/dag (start met 10mg a.n.)	Gewichtstoename, droge mond, obstipatie, sufheid	Suïcidaliteit, geleidings- of ritmestoornissen	Redelijk tot sterk	Redelijk sterk
Venlafaxine	75–225 mg, 1x/dag	Misselijk, duizelig, slapeloosheid, seksuele dysfunctie	Suïcidaliteit, nierfunctiestoornis, leverfalen	Zwak	Zwak
Overig (3^e keus middelen)					
Flunarizine	Startdosis 1dd5-10mg a.n. Onderhoud: na 2 mndn over op dagdosis om de dag, of 5 dagen wel 2 dagen niet. Na 6 mndn staken	Parkinsonisme, depressie, sedatie	Parkinsonisme, depressie	Redelijk sterk	Zwak
Pizotifeen	1.5mg/dag in 1-3 doses, zn 3mg/dag. Doseringen tot 3 mg mogen in 1 keer	Gewichtstoename, sedatie	Nauwe-kamerhoek glaucoom	Redelijk sterk	Zwak

Disclaimer 1 januari 2015. De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Referenties

1. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003481.pdf 2007.
2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie: Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn. 2020.
3. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53:537-542.
4. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337-1345.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia* 2018;38:1-211.
6. Collaborators GBDH. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:954-976.
7. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733.
8. Couturier EGM. Het hoofdpijn/migraine formularium: een praktische leidraad. 2009.
9. Charles A. The Migraine Aura. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24:1009-1022.
10. Goadsby PJ. Unique Migraine Subtypes, Rare Headache Disorders, and Other Disturbances. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21:1032-1040.
11. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24:1052-1065.
12. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
13. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;353:i2610.
14. Calhoun AH. Hormonal Contraceptives and Migraine With Aura-Is There Still a Risk? *Headache* 2017;57:184-193.
15. Vargas BB. Acute Treatment of Migraine. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24:1032-1051.
16. Becker WJ. Acute Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21:953-972.
17. Farmacotherapeutisch Kompas: Triptanen. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/triptanen>.
18. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123-2132.
19. Forbes RB, McCarron M, Cardwell CR. Efficacy and Contextual (Placebo) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analysis. *Headache* 2020;60:1542-1557.
20. Loder E, Rizzoli P. Pharmacologic Prevention of Migraine: A Narrative Review of the State of the Art in 2018. *Headache* 2018;58 Suppl 3:218-229.
21. Sharpe L, Dudeney J, Williams ACC, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD012295.
22. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001218.
23. Ou MQ, Fan WH, Sun FR, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Therapeutic Effect of Acupuncture on Migraine. *Front Neurol* 2020;11:596.
24. Zhang N, Houle T, Hindiyeh N, Aurora SK. Systematic Review: Acupuncture vs Standard Pharmacological Therapy for Migraine Prevention. *Headache* 2020;60:309-317.
25. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalgia* 2015;35:51-62.

26. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014;34:523-532.
27. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD002919.
28. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010611.
29. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010610.
30. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010609.
31. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010608.
32. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD011616.
33. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018;392:2280-2287.
34. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1030-1040.
35. Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814-825.
36. Zorginstituut Nederland: GVS-advies erenumab (Aimovig®) voor de behandeling van migraine. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/06/27/gvs-advies-erenumab-aimovig-voor-de-behandeling-van-migraine> 2019.