

Geneesmiddelen bij migraine

Juli 2008

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van januari 2003 plus alle informatie uit de updates van januari 2005 t.e.m. januari 2008. **Wat uit de updates overgenomen werd, is in kleur gemarkeerd.**

Samenvatting en conclusies

Is in het 'triptanentijdperk' behandeling van migraine nog een probleem? Wat is het verschil in doeltreffendheid tussen de triptanen en de klassieke analgetica, en tussen de triptanen onderling? Is er nog een plaats voor ergotamine? Hoe verhouden al deze producten zich qua prijs? Wat zijn de indicaties voor profylaxe en welke aanpak blijkt daarbij het meest doeltreffend en veilig?

Op deze en andere vragen wil deze transparantiefiche een antwoord geven om de arts en apotheker te helpen een afgewogen keuze te maken, gebaseerd op de beschikbare evidentie uit klinische studies.

De bestaande klinische studies bevestigen de adviezen in diverse richtlijnen: een stapsgewijze benadering van migraine is wenselijk. Een groot aantal migrainepatiënten kan reeds baat hebben bij veilige en goedkope analgetica mits voldoende hoog gedoseerd (aspirine of paracetamol 1000 mg), eventueel samen met gastroprokinetica. Bepaalde NSAIDs (diclofenac, ibuprofen, naproxen en flurbiprofen) zijn bij deze meestal jonge populatie veilig en doeltreffend als tweede stap.

Pas bij onvoldoende effect zal men overstappen naar de migrainespecifieke middelen. Sumatriptan is het best bestudeerde triptaan en blijkt peroraal even werkzaam als zijn nakomelingen (natriptan, eletriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan). Natriptan kan overwogen worden wanneer het snel opflakkeren van de hoofdpijnklachten op de voorgrond staat maar heeft als nadeel dat het beduidend trager werkt. De subcutane toediening van sumatriptan is werkzamer dan de perorale toediening.

De juiste plaats van ergotamine/dihydro-ergotamine is onduidelijk gezien de beschikbare studies van onvoldoende methodologische kwaliteit zijn. Ergotamines hebben vooral een plaats bij langdurige migraineaanvallen of bij patiënten waar hoofdpijnklachten snel heroptreden na een behandeling met triptanen.

Profylaxe moet vroeg genoeg met de patiënt besproken worden. β -blokkers (propranolol, atenolol, timolol en metoprolol) zijn het best bestudeerd en minstens even werkzaam als de andere opties; daardoor zijn ze eerstekeuzeproducten. Natriumvalproaat, amitriptyline en de migrainespecifieke middelen zoals flunarizine en eventueel pizotifeen, komen pas in aanmerking bij contra-indicaties, ongewenste effecten of onvoldoende effect van β -blokkers. De werkzaamheid van flunarizine en de serotonine-antagonisten (pizotifeen, methysergide) werd in klinische studies aangetoond. Gebruik van deze middelen geeft echter vaak aanleiding tot (soms ernstige) ongewenste effecten. Vermits er te weinig studies bestaan over profylaxe met SSRIs, NSAIDs, clonidine en oxetoron, is het niet mogelijk hierover een uitspraak te doen. Gezien de ongewenste effecten komt methysergide slechts als laatste in aanmerking.

Niet-medicamenteuze behandelingen zijn onvoldoende rigoreus onderzocht om een uitspraak te doen, behalve sommige relaxatietechnieken (bio-feedback) die doeltreffend blijken als profylaxe.

1. Definitie en epidemiologie

Migraine wordt gedefinieerd als herhaalde aanvallen van matige tot heftige, bonzende hoofdpijn meestal gepaard gaande met misselijkheid en/of braken¹. De aanvallen worden erger bij fysieke inspanningen^{1,15}. In 20% van de gevallen wordt migraine voorafgegaan door een aura. Aanwezigheid van aura, eenzijdige hoofdpijn of intolerantie voor licht, geluid of reuk, maakt de diagnose van migraine nog waarschijnlijker.

De mediane duur van migraine-aanvallen bedraagt iets minder dan één dag. Twintig procent van de patiënten heeft aanvallen die 2 tot 3 dagen duren.

De prevalentie van migraine bij mannen schommelt tussen 2 en 10%, bij vrouwen tussen 5 en 25%; ze daalt na de leeftijd van 45-50 jaar¹. Vijf procent van de totale populatie heeft tenminste 18 'migrainedagen' per jaar, en 1% tenminste één aanval per week¹⁴. De eerste aanvallen van migraine kunnen optreden op jonge leeftijd. Zo ligt de piekincidentie van migraine zonder aura op de leeftijd van 10-11 jaar bij jongens en 14-17 jaar bij meisjes. De piekincidentie van migraine met aura ziet men op een nog jongere leeftijd^{1,15}.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Migraine is een zelflimiterende aandoening. Het doel van de profylaxe en van de behandeling van de migraine-aanval zal er dus in bestaan het aantal aanvallen te beperken en de intensiteit en de duur ervan te verminderen; dit alles met een minimum aan ongewenste effecten¹. Of profylaxe aangewezen is, wordt bepaald door de frequentie, de duur, de ernst van de aanvallen en het succes van de therapie. Men kan preventie overwegen bij patiënten met 2 of meer aanvallen per maand, bij patiënten met langdurige en hevige migraine-aanvallen en in geval van onvoldoende effect van de therapie. Profylactische behandeling vermindert de ernst en de frequentie van de aanvallen, maar kan deze niet volledig voorkomen. Na het starten van de profylaxe moet de situatie om de 3 maanden geëvalueerd worden^{4a,5,15}.

3. Welke zijn de relevante eindpunten bij de evaluatie van de therapie?

Volgens de International Headache Society (IHS) is afwezigheid van pijn, 2 uur na het starten van therapie, het ideale eindpunt^{1,5}. Gastro-intestinale klachten kunnen het dagelijks functioneren van de patiënt aanzienlijk beperken. Daarom is ook de aanpak van deze symptomen een belangrijk eindpunt^{4a}.

In de meeste studies vindt men echter vooral volgende eindpunten¹:

- vermindering of onderdrukking van de hoofdpijn binnen specifieke tijdsintervallen, meestal 2 tot 4 uur na inname van de medicatie;
- al dan niet gebruik van rescue-medicatie (gebruik van andere pijnstillers dan de studiemedicatie);
- al dan niet heroptreden van hoofdpijn binnen de 24 tot 48 uur.

Als eindpunten voor de profylaxe hanteert men meestal^{4a}:

- vermindering van de migrainefrequentie;
- vermindering van de intensiteit en/of duur van de aanvallen.

4. Behandeling van de migraine-aanval

4.1. Behandelingsmogelijkheden zoals vermeld in de geraadpleegde bronnen

Niet-medicamenteus	Medicamenteus
<ul style="list-style-type: none">rusten/slapen in donkere, stille kamerijsapplicaties op voorhoofd of slaaprelaxatietechniekenacupunctuur	<p>Niet-migrainespecifieke middelen:</p> <ul style="list-style-type: none">paracetamol* of acetylsalicylzuur*, al of niet in combinatie met metoclopramide, domperidon of coffeinemetoclopramidesommige NSAIDs: natriumdiclofenac, ibuprofen*, natriumnaproxen en flurbiprofen* <p>Migrainespecifieke middelen:</p> <ul style="list-style-type: none">triptanenergotamine

*: migraine staat niet vermeld als indicatie in de Belgische bijsluiter

4.2. Niet-medicamenteuze behandeling

Rusten/slapen in een donkere, stille kamer en aanbrengen van ijs ter hoogte van het voorhoofd of de slaap zijn maatregelen die vermeld worden, maar waarvan het effect moeilijk onderzoeksmatig te evalueren lijkt¹⁵. Voor niet-medicamenteuze behandeling van de migraine-aanval (relaxatie, acupunctuur) werd geen goed gecontroleerd onderzoek teruggevonden in de geraadpleegde literatuur, zodat een uitspraak over het effect niet mogelijk is.

4.3. Medicamenteuze behandeling

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

De placeborespons blijkt in alle studies hoog (20 tot 40%). Dit is niet enkel te wijten aan een echt 'placebo-effect', maar ook aan het zelflimiterend verloop van de migraine-aanval^{14a,6a}.

Acetylsalicylzuur paracetamol al dan niet in combinatie met gastroprokinetica

Uit meerdere gerandomiseerde studies blijkt dat, bij migraine, acetylsalicylzuur aan een dosis van 650-1000 mg werkzamer is dan placebo. Tussen 55 en 74% van de patiënten meldt verlichting van de hoofdpijnklachten in vergelijking met placebo (24 tot 37%)¹. Paracetamol (1000 mg) is doeltreffender dan placebo in het verlichten én het opheffen van de hoofdpijn (resp. 57.8% en 22.4% versus resp. 38.7% en 11.3% voor placebo). Ook fotofobie, fonofobie en het gebruik van rescue-medicatie verminderen in één studie¹⁰. Uit één grootschalig onderzoek blijkt dat de combinatie van paracetamol (500 mg), acetylsalicylzuur (500 mg) en coffeine (130 mg) bij méér patiënten de hoofdpijnklachten verlicht (59% versus 33% met placebo). De nood aan rescuemedicatie is lager. Het combinatieproduct blijkt eveneens superieur in het opheffen van de hoofdpijnklachten en het verminderen van misselijkheid, braken en fotofobie^{4b,8a,9a}.

Een combinatie van paracetamol en codeïne verlicht eveneens de hoofdpijnklachten. Toevoegen van een opiaat verhoogt echter de kans op ongewenste effecten (inclusief het ontstaan van afhankelijkheid en "rebound headache")¹⁵. Domperidon en metoclopramide worden vaak toegevoegd aan analgetica om de klachten van nausea op te heffen en de gastro-intestinale motiliteit te bevorderen (betere absorptie van het geneesmiddel).

De vaste combinatie lysine-acetylsalicylaat met metoclopramide verlicht de hoofdpijn, de misselijkheid en het braken significant beter dan placebo, terwijl dit voor zuiver acetylsalicylzuur enkel geldt voor de hoofdpijn. Er is niet onderzocht of het effectiever is om metoclopramide enige tijd vóór de inname van acetylsalicylzuur toe te dienen zoals sommige auteurs vooropstellen^{2c,3a,4c}.

Gastroprokinetica in monotherapie

Metoclopramide wordt vaak parenteraal toegediend om de aan migraine geassocieerde nausea te verlichten. Uit een meta-analyse blijkt dat parenterale toediening van metoclopramide ook werkzaam is in het verlichten van de hoofdpijn zelf. Vergeleken met placebo moeten vier patiënten met metoclopramide behandeld worden om bij één extra patiënt verlichting van de pijn te bekomen¹⁶. Ook nausea en de nood aan rescue-medicatie worden gunstig beïnvloed door metoclopramide. Voor volledige resolutie van de hoofdpijn en herval van migraine is er geen verschil tussen beide groepen.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca

Diclofenac (50 tot 100 mg), ibuprofen (400 tot 1200mg), naproxen (750 tot 1000 mg), en flurbiprofen (150 tot 300 mg) blijken bij méér patiënten de hoofdpijnlachten te verlichten (27 tot 72% met NSAIDs versus 19 tot 50% met placebo). De meeste studies waren klein, hanteerden niet de standaard inclusie- en eindpuntcriteria aanbevolen door de IHS en de doses waren vrij hoog¹.

Bij het gebruik van ibuprofen voor de behandeling van een migraine-aanval, kan best gestart worden met een dosis van 200 mg. Deze blijkt even werkzaam als de dubbele dosis (RCT bij 721 volwassenen met migraine, verlichting van de pijn na twee uur bij 41,7% van de patiënten voor ibuprofen 200 mg, 40,8% voor ibuprofen 400 mg en 28,1% voor placebo). Indien de lage dosis niet voldoende blijkt, kan deze verhoogd worden¹⁷.

Ergotamines

Zoals vaak bij oudere geneesmiddelen, bestaat er weinig goed uitgevoerd onderzoek naar het effect van ergotamine ten opzichte van placebo. Sommige studies melden een gunstig effect. Dit is echter moeilijk te interpreteren gezien men niet de standaard inclusie- en eindpuntcriteria hanteerde, zoals aanbevolen door de IHS¹. De absorptie van ergotamine na orale toediening is slecht. Ze kan worden verbeterd door rectale toediening of combinatie met coffeïne^{4a}.

In de geraadpleegde literatuur werd niets teruggevonden over perorale en subcutane toediening van dihydro-ergotamine ten opzichte van placebo. In klinische studies blijkt dihydro-ergotamine via intranasale toediening werkzamer dan placebo. De absorptie na intranasale toediening van dihydro-ergotamine is relatief snel (maar iets trager dan na intramusculaire of subcutane toediening)^{3b}.

Triptanen

Ongeveer 2/3 tot 3/4 van de patiënten behandeld met triptanen (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan en almotriptan) meldt een *verlichting* van de hoofdpijnlachten, tegenover ongeveer 1/3 van de patiënten behandeld met placebo. Hoofdpijnlachten treden binnen de 24 tot 48 uur terug op bij 1/3 tot 1/2 van de patiënten behandeld met triptanen (versus 20 tot 40% bij placebo)^{1,2a,2b,3a,3c-3g,4d-4j,6b,7,8b-8e,15}.

In die studies die het *opheffen* van de hoofdpijnlachten en het effect op aan migraine geassocieerde symptomen (nausea, braken, fotofobie en fonofobie) bestuderen, zijn de triptanen meestal superieur aan placebo^{3c,3f,3g,8c,8d}. Ook productiviteitsverlies ten gevolge van migraine blijkt beperkter¹¹. **De werkzaamheid van triptanen is afhankelijk van de dosis¹⁸⁻²⁰. Ook de ongewenste effecten zijn dosisafhankelijk⁴².**

Zoals bij elke behandeling van migraine, wordt aangeraden de triptanen vroeg in de aanval toe te dienen. Toch heeft men in meerdere studies gemerkt dat het toedienen laattijdig in de aanval ook doeltreffend blijkt^{3c,3d}. Toedienen van sumatriptan tijdens de aura-fase zal echter de progressie van de migraine-aanval niet stoppen^{3d}. De studies tonen aan dat triptanen, ook na herhaalde toedieningen, hun effect behouden en dat het falen van triptanen bij een migraine-aanval niet betekent dat ze niet effectief zouden zijn bij volgende migraine-aanvallen^{8d}.

Het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens éénzelfde migraine-aanval die niet reageert op een eerste dosis, wordt afgeraden. Men mag wel een tweede dosis proberen bij heroptreden van de hoofdpijnlachten, waarbij men een interval van minimaal 2 uur dient te respecteren (4 uur voor naratriptan)⁵.

Er zijn verschillen in toedieningswijze, farmacokinetiek, snelheid van werking en prijs^{4g-4i}. Rectale of intranasale toediening is een alternatief voor patiënten die omwille van misselijkheid geen perorale medicatie kunnen nemen of geen subcutane injectie wensen^{4d}.

Subcutane injectie van sumatriptan kan leiden tot reactivering van vroegere pijnklachten. Het betreft reactivering van pijn op die plaatsen waar in het verleden door andere oorzaken sprake was van pijnklachten, bijvoorbeeld traumatisch of t.g.v. ontstekingsprocessen. Uit de meldingen bleek dat de pijn steeds snel ontstond na gebruik van sumatriptan (vaak binnen enkele minuten), ernstig was en maximaal twee uur duurde. Dit kan van klinisch belang zijn voor patiënten met een ziekte waarbij ontstekingen een rol spelen (reumatoïde artritis, colitis)²¹.

De FDA vraagt aandacht voor het optreden van een serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van een SSRI of een SNRI (duloxetine en venlafaxine) en een triptaan²². Daarnaast waarschuwen andere farmacovigilantie-

instanties voor het risico van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten bij gebruik van triptanen. Het risico van ritmestoornissen en coronaire ischemie is eveneens aanwezig bij jonge patiënten en bij patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis²³.

◆ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN MIDDELEN GEBRUIKT BIJ MIGRAINE-AANVALLEN

Triptanen versus acetylsalicylzuur

Sumatriptan werd in drie klinische studies en één systematisch overzicht vergeleken met acetylsalicylzuur (al dan niet in combinatie met metoclopramide). Acetylsalicylzuur werd vrij hoog gedoseerd (650 tot 900 mg). Voor éénmalige aanvallen vindt men geen verschil in werkzaamheid tussen sumatriptan en acetylsalicylzuur. Bij een tweede of derde migraine-aanval verlicht sumatriptan bij méér patiënten de hoofdpijnklachten. In één studie treden de hoofdpijnklachten vaker terug op na sumatriptan terwijl een andere studie geen verschil kan aantonen. Ongewenste effecten komen vaker voor bij patiënten behandeld met sumatriptan dan bij patiënten behandeld met acetylsalicylzuur en zijn vaak ernstiger van aard^{1,2c,3c,3e,3h,4a,4c,7,8f,15}.

Eén studie vergeleek zolmitriptan 2,5 mg peroraal met acetylsalicylzuur 800-1000 mg peroraal + metoclopramide 10 mg. Hieruit bleek dat bij patiënten met ernstige migraine onmiddellijke toediening van zolmitriptan werkzamer is dan een proeftherapie met acetylsalicylzuur + metoclopramide (53% van de patiënten versus 36% meldt verlichting van de hoofdpijnklachten)¹.

Triptanen versus NSAIDs

Of triptanen als klasse superieur zijn aan niet-migrainespecifieke middelen zoals NSAID's, valt niet met zekerheid te zeggen. Er zijn weinig rechtstreekse vergelijkingen tussen beide geneesmiddelengroepen.

Subcutane toediening van sumatriptan is werkzamer dan NSAIDs in het verlichten van de hoofdpijnklachten na 2 uur. Voor de perorale toediening van sumatriptan kan men geen verschil met NSAIDs aantonen^{1,4k,8e}.

Triptanen versus ergotamines

Uit de resultaten van één klinische studie waarbij de combinatie ergotamine 2 mg + coffeïne 200 mg peroraal vergeleken werd met sumatriptan 100 mg peroraal, blijkt dat sumatriptan bij méér patiënten de hoofdpijnklachten verlicht (48% bij ergotamine versus 66% bij sumatriptan). De nood aan rescue-medicatie is hoger met ergotamine, maar heroptreden van hoofdpijnklachten komt vaker voor bij patiënten behandeld met sumatriptan (41% bij sumatriptan versus 30% bij ergotamine). Men ziet geen significant verschil tussen beide groepen in frequentie van ongewenste effecten^{1,3e,7,14}. Twee van de drie studies die sumatriptan subcutaan vergeleken met dihydro-ergotamine subcutaan, tonen vaker verlichting van de hoofdpijnklachten en nausea met sumatriptan. Na toediening van sumatriptan ziet men dat hoofdpijnklachten vaker heroptreden^{1,7,15}.

Als ongewenste effecten rapporteren patiënten voornamelijk een drukkend gevoel op de borst na sumatriptan en misselijkheid na dihydro-ergotamine¹⁵.

Triptanen onderling

In een aantal RCT's is een verschil qua werkzaamheid en ongewenste effecten tussen de verschillende triptanen vastgesteld²⁴, maar de klinische relevantie van deze verschillen voor de praktijk is zeer beperkt^{25,26}. In de geraadpleegde literatuur werden geen studies teruggevonden waarbij subcutaan sumatriptan vergeleken wordt met perorale toediening van triptanen. Onrechtstreekse vergelijkingen doen vermoeden dat subcutane triptanen werkzamer zijn^{2a}.

De studies van goede kwaliteit vinden geen verschil tussen de verschillende orale triptanen wat betreft ongewenste effecten. Subcutane toediening van sumatriptan leidt tot meer thoracale pijn²⁶.

Ergotamines versus NSAIDs

Er werden 3 studies teruggevonden waarbij het effect van naproxen vergeleken werd met ergotamine (peroraal). In twee van de drie studies scoort naproxen beter voor het verlichten van de hoofdpijnklachten, zonder verschil in gebruik van rescue-medicatie. Ongewenste effecten en uitval treden vaker op in de ergotaminegroep^{1,7}.

Ergotamines versus ergotamine+metoclopramide

Het toevoegen van metoclopramide aan ergotamine peroraal geeft geen verschil in het verlichten van de hoofdpijnklachten (één studie)¹.

Ergotamines versus opiaten

Intraveneuze toediening van dihydro-ergotamine + metoclopramide werd vergeleken met intramusculaire toediening van een narcotisch analgeticum (meperidine) in twee studies. Eén studie kan geen verschil in werkzaamheid aantonen, terwijl in de tweede studie dihydro-ergotamine + metoclopramide superieur blijkt^{6c,7}.

Acetylsalicylzuur versus ergotamines

Perorale toediening van acetylsalicylzuur + metoclopramide blijkt in één studie werkzaamere dan dihydroergotamine peroraal in het verlichten van de hoofdpijnlachten^{2c,3h}. In een andere studie daarentegen kan geen verschil aangetoond worden tussen acetylsalicylzuur intraveneus en ergotamine subcutaan¹.

Acetylsalicylzuur versus paracetamol + codeïne

Er is beperkt onderzoek verricht naar de werkzaamheid van acetylsalicylzuur versus paracetamol⁷. Eén studie waarbij de combinatie van paracetamol met codeïne werd vergeleken met acetylsalicylzuur, vindt geen verschil tussen beide middelen^{1,7}.

Acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur + metoclopramide

Wat betreft het verlichten van de hoofdpijnlachten, biedt toevoeging van metoclopramide aan acetylsalicylzuur geen extra voordeel^{1,3h}.

Paracetamol versus NSAIDs

Diclofenac intramusculair blijkt effectiever dan paracetamol intramusculair (één studie)¹. Twee studies vergeleken paracetamol met ibuprofen. In de ene studie is het NSAID superieur, in de andere studie kan geen verschil aangetoond worden^{1,7,9b}.

NSAIDs onderling

Volgens de geraadpleegde literatuur bestaan er geen goed uitgevoerde studies die NSAIDs onderling vergelijken bij de behandeling van migraine⁷.

Anti-emetica onderling

In 2 RCT's uit een meta-analyse blijkt metoclopramide minder werkzaam dan andere anti-emetica (chlorpromazine en prochlorperazine) met betrekking tot verlichten van de hoofdpijn en de nood aan rescue-medicatie. Voor volledige resolutie van de hoofdpijn en nausea is er geen verschil tussen beide groepen¹⁶.

Metoclopramide versus sumatriptan

In 1 RCT is er geen verschil tussen metoclopramide en sumatriptan met betrekking tot volledige verlichting van de hoofdpijn, of reductie van hoofdpijn of nausea¹⁶.

Metoclopramide versus ibuprofen

In 1 RCT vermindert metoclopramide de nood aan rescue-medicatie in vergelijking met ibuprofen¹⁶.

Combinatietherapie met metoclopramide versus monotherapie

In studies waar parenteraal metoclopramide deel uitmaakt van een combinatiebehandeling, hebben meer patiënten complete resolutie van de hoofdpijn met combinaties met metoclopramide dan met andere antimigraineuze behandelingen¹⁶.

5. Profylaxe van de migraine-aanval

5.1. Profylactische mogelijkheden zoals vermeld in de geraadpleegde bronnen

Niet-medicamenteus	Medicamenteus
<ul style="list-style-type: none">▪ vermijden uitlokkende factoren▪ fysiotherapie: massage, oefentherapie; elektrotherapie▪ relaxatietechnieken in combinatie met biofeedback▪ chiropraxie▪ acupunctuur (t.o.v. medicamenteus)▪ psychotherapie▪ slaaphygiëne▪ stressmanagement	<p>Niet-migrainespecifieke middelen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ sommige β-blokkers zonder ISA: propranolol, atenolol*, timolol* en metoprolol▪ sommige calciumantagonisten: flunarizine, verapamil*, nimodipine* en nifedipine*▪ anti-epileptica: gabapentine*, natriumvalproaat*, topiramaat, lamotrigine*▪ sommige antidepressiva: TCA's*, SSRI's*▪ clonidine▪ gastroprokinetica: metoclopramide▪ varia: riboflavine*, lisinopril*, homeopathie, fytotherapie <p>Migrainespecifieke middelen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ serotonine-antagonisten: pizotifeen en methysergide▪ oxeteron▪ sartanen

*: migraine staat niet vermeld als indicatie in de Belgische bijsluiter

5.2. Niet-medicamenteuze profylaxe

Bij een duidelijk verhaal van uitlokkende factoren of psychosociale problemen is het raadzaam, naast de eventuele medicamenteuze behandeling, ook hier aandacht aan te besteden. Het is wetenschappelijk niet aangetoond dat bepaalde voedingsmiddelen migraine veroorzaken^{4m}. Als de patiënt een verband legt tussen migraine en bepaalde voedingsmiddelen kan wel worden overwogen deze te vermijden¹⁵.

Bij vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken en vaker migraine-aanvallen hebben gedurende de stopweek, valt te overwegen om de pil door te nemen. Bij verergering van migraine door anticonceptiva kan een pil met een andere hormoonstelling worden geprobeerd^{14a,15}.

Over het effect van chiropraxie en psychotherapie is weinig gepubliceerd en de resultaten zijn niet eenduidig^{2d,8g,15}.

Uit de resultaten van meta-analyses en een literatuuroverzicht blijkt dat biofeedback, al dan niet in combinatie met spierrelaxatie, werkzaam is in de preventie van migraine^{2d,8g,15}.

De gegevens over de werkzaamheid van fysiotherapie in de profylaxe van migraine zijn beperkt. Een Cochrane-review (7 RCT's met een totaal van 1.593 patiënten) vergelijkt verschillende vormen van fysiotherapie met elkaar, met placebo of met medicamenteuze profylaxe²⁷. Wegens heterogeniteit van de studies is geen pooling mogelijk. De review vindt enige evidentie voor de werkzaamheid van manipulatie van de wervelkolom, pulserende diathermie en TENS.

De resultaten van studies over het effect van acupunctuur in de profylaxe van migraine zijn tegenstrijdig. Het effect is volgens een studie bij 302 patiënten niet beter dan dat van een nep-interventie ("sham" acupunctuur). Reductie met minstens 50% van het aantal dagen matige of ernstige pijn trad in deze studie op bij 51% in de met acupunctuur behandelde groep, bij 53% in de groep die een sham-interventie kreeg en bij 15% in de controlegroep die op de wachtlijst stond. Beide interventies zijn significant beter dan controle, maar verschillen niet onderling²⁸.

5.3. Medicamenteuze profylaxe

◇ WERKZAAMHEID VAN DE VERSCHILLENDE PROFYLACTISCHE MIDDELEN TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

β-blokkers

Voor de langetermijnprofylaxe van migraine zijn β-blokkers het best bestudeerd en de β-blokkers zonder ISA blijken het meest werkzaam^{3i,3j,15}. Uit een meta-analyse blijkt dat propranolol (80-160 mg), ten opzichte van placebo, 44% reductie geeft van de frequentie, duur en intensiteit van de migraine-aanvallen^{5,15}.

Volgens de resultaten van een Cochrane review (26 RCT's versus placebo en 47 RCT's versus andere producten bij een totaal van 5.072 volwassen patiënten; mediane behandelingsduur 12 weken) verlaagt propranolol voornamelijk de frequentie van de migraine-aanvallen; het effect op de intensiteit van de hoofdpijn is klein²⁹. Het is niet duidelijk of het effect van propranolol aanhoudt na het stoppen van de behandeling.

Ook atenolol (100 mg), timolol (20-30 mg) en metoprolol (100-200 mg) blijken werkzaam. Het effect van acebutolol, pindolol, oxyprenolol en alprenolol daarentegen blijkt niet beter dan dit van placebo^{2e}. De dosis van de β-blokkers dient gradueel te worden opgebouwd, afhankelijk van de respons van de patiënt en van de eventuele ongewenste effecten⁵.

Serotonine-antagonisten

- Pizotifeen
Pizotifeen blijkt het aantal migraine-aanvallen te reduceren met 10% in vergelijking met placebo, maar leidt tot sedatie en gewichtstoename^{2e,5}.
- Methysergide
Methysergide heeft een bewezen profylactisch effect op de frequentie van de migraine-aanvallen maar gezien de potentieel zeer ernstige ongewenste effecten (retroperitoneale fibrose, vasoconstrictie van grote en kleine arteriën) is er voor het middel nauwelijks een plaats^{2e,4a,5}.
- Oxetoron
In de geraadpleegde literatuur werd niets teruggevonden over het effect of de veiligheid van oxetoron.

Anti-epileptica

De werkzaamheid van natriumvalproaat bij de profylaxe van migraine is in meerdere studies aangetoond. Bij 43 tot 50% van de patiënten die natriumvalproaat toegediend krijgen, vermindert het aantal migraine-aanvallen met méér dan de helft (versus 14% bij placebo). Bij gebruik van natriumvalproaat is nausea een probleem. De dosis voor de profylaxe van migraine bedraagt vaak 600 mg/dag wat beduidend lager is dan de aanbevolen dosis ter behandeling van epilepsie. Door die lagere dosis is de kans op ongewenste effecten geringer, maar de kans op teratogeniteit blijft bestaan^{2e,5,8h,8i,15}.

Behandeling met topiramaat verlaagt de frequentie van migraine-aanvallen (meta-analyse van 3 RCT's bij 514 patiënten). Topiramaat kan leiden tot paresthesiën³⁰.

Gabapentine is werkzamer dan placebo in het verlagen van de frequentie van aanvallen (1 studie met 87 patiënten)³⁰.

Lamotrigine is niet werkzamer dan placebo (studie bij 77 patiënten)³⁰.

Het bijeenvoegen van alle studies toont een significant effect aan van anti-epileptica als klasse (meta-analyse van 15 studies met 2.024 patiënten)³⁰. Het aantal aanvallen vermindert met 1 tot 2 per maand. Het lijkt dat anti-epileptica een effect hebben in dezelfde grootte-orde als andere profylactische middelen. De juiste plaats van anti-epileptica in de profylaxe van migraine zal moeten bepaald worden op basis van rechtstreeks vergelijkende studies waarbij doeltreffendheid en ongewenste effecten vergeleken worden.

Clonidine

Wegens tegenstrijdige resultaten in de studies is de plaats van clonidine bij de profylaxe van migraine onduidelijk^{2e,4a,5}.

Calciumantagonisten

Het gebruik van flunarizine bij de profylaxe van migraine werd uitvoerig bestudeerd. In de meeste studies blijkt flunarizine ten opzichte van placebo het aantal migraine-aanvallen te reduceren met ongeveer 50%. Men ziet geen invloed op de duur noch op de intensiteit van de aanvallen. Het effect van de therapie wordt pas duidelijk na ongeveer 2 maanden inname^{3k,15}. Eén studie vergeleek flunarizine 3 mg/dag met flunarizine 10 mg/dag. Beide doses zijn even werkzaam met minder ongewenste effecten bij de lagere dosis^{3k}. Het lijkt dus logisch eerst de laagste beschikbare dosis voor te schrijven (5 mg).

Verapamil, nimodipine en nifedipine blijken niet werkzamer dan placebo in de profylaxe van migraine^{2c,5}.

Antidepressiva

Uit een meta-analyse blijkt dat één op drie migrainepatiënten baat heeft bij een behandeling met antidepressiva^{8j,9c}. Het effect van tricyclische antidepressiva en dan voornamelijk amitriptyline (25-75 mg) werd goed onderzocht^{2e,5}. Een uitspraak over het effect van selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRI's) bij de profylaxe van migraine is moeilijker omwille van de heterogeniteit in de studies en een mogelijke publicatiebias^{2e,5,8j,9b}. Volgens een meta-analyse van 3 RCT's met een totaal van 86 patiënten blijken de onderzochte SSRI's (fluoxetine en sertraline) na 2 maanden behandeling niet doeltreffender dan placebo voor de preventie van migraine³¹. Gegevens over langere termijn zijn niet beschikbaar.

Varia

Er zijn in de geraadpleegde literatuur geen studies teruggevonden die aantonen dat *homeopathie* werkzaam is dan placebo in de profylaxe van migraine^{2f,3m,4l}.

Een aantal studies onderzocht het effect van *fytotherapie* (vooral "feverfew" of *Tanacetum parthenium*) bij de profylaxe van migraine. Een meta-analyse (5 RCT's, 343 patiënten) kon geen effect aantonen van "feverfew" (*Tanacetum parthenium*) vergeleken met placebo. Het gebruik van "feverfew" zou geen belangrijke veiligheidsproblemen met zich meebrengen³². Voor de werkzaamheid van preparaten op basis van *Tussilago petasites* of Groot Hoefblad (oude benaming: *Petasites hybridus*) pleit slechts één gepubliceerde studie (60 patiënten) met ernstige methodologische tekortkomingen. Het middel zou mogelijks hepatotoxisch zijn en het gebruik ervan valt niet te verdedigen³³. Het mag momenteel in België niet verkocht worden, noch als geneesmiddel, noch als voedingssupplement.

Een studie rond het nut van *riboflavine* (400 mg/dag) bij de profylaxe van migraine toont een gunstig effect op de hoofdpijnfrequentie doch iets minder op de ernst van de hoofdpijnklachten. Dit effect werd pas duidelijk na 4 maanden inname. Verder onderzoek is wenselijk^{8l,9d}.

Eén studie onderzocht het effect van *lisinopril* bij de profylaxe van migraine-klachten. Ten opzichte van placebo is er een reductie van 20% in het aantal dagen en/of uren met hoofdpijnklachten. Verder onderzoek is noodzakelijk¹³.

Een kleine studie bij 65 patiënten gedurende 12 weken onderzocht een mogelijk effect van *sartanen* in de profylaxe van migraine. Candesartan (16 mg/d), een angiotensine II receptor blokker, verminderde significant het aantal uren en dagen met migraine ten opzichte van placebo (aantal dagen hoofdpijn gedurende 12 weken: 13.6 (candesartan) versus 18.5 (placebo); $p=0.001$)³⁴. Verder onderzoek is noodzakelijk³⁵.

In een studie bij 22.071 Amerikaanse artsen reduceert toediening van 325 mg *acetylsalicylzuur* om de 2 dagen het aantal migraine-aanvallen. De resultaten kunnen hoogstens als richtinggevend beschouwd worden, gezien het gaat om het achteraf analyseren van de migrainerespons in een studie met een heel ander opzet (cardiale protectie), en geen gegevens bekend zijn over het bestaan van migraine bij de start van de studie^{8m}. Sommige bronnen stellen dat profylaxe met *NSAIDs* (ibuprofen, naproxen, diclofenac) of acetylsalicylzuur te overwegen valt tenzij er contra-indicaties zijn. Grootschalige studies hierover ontbreken⁵.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN PROFYLACTISCHE BEHANDELINGEN

β-blokkers versus andere medicatiegroepen

In één studie werd metoprolol vergeleken met pizotifeen. Er kan geen verschil in werkzaamheid aangetoond worden. Gewichtstoename is een belangrijk ongewenst effect van pizotifeen. Bij meer dan de helft van de patiënten bedraagt de gewichtstoename meer dan 2 kg^{3i,15}.

Een Cochrane review vergeleek propranolol met andere β -blokkers, calciumantagonisten, antidepressiva, vasodilatoren en neuroleptica (47 RCT's, mediane behandelingsduur 12 weken) en vond geen verschillen. Het betreft echter vaak kleine studies met methodologische tekortkomingen²⁹.

Calciumantagonisten versus serotonine-antagonisten

In de studies die flunarizine vergeleken met pizotifeen of methysergide werd geen verschil gevonden in reductie van het aantal migraine-aanvallen^{3k}.

Calciumantagonisten versus β-blokkers

In de 5 studies die flunarizine vergeleken met propranolol is geen verschil in werkzaamheid aangetoond^{13k}.

SSRI's versus TCA

Er is geen verschil in werkzaamheid aangetoond tussen fluvoxamine en een lage dosis amitriptyline (één studie)^{8k,31}.

SSRI's versus β -blokkers

Eén studie onderzocht femoxetine versus propranolol en kon geen verschil in werkzaamheid aantonen^{8k}.

Natriumvalproaat versus β -blokkers

Eén enkelblinde studie onderzocht de werkzaamheid van natriumvalproaat versus metoprolol en kon geen verschil tussen beide groepen aantonen¹⁵.

Niet-farmacologische profylaxe versus farmacologische profylaxe

Er is slechts beperkt onderzoek gebeurd naar de werkzaamheid van niet-farmacologische versus farmacologische profylaxe. Eén studie onderzocht acupunctuur versus metoprolol. Er is geen verschil aangetoond tussen beide groepen in frequentie en duur van de migraine-aanvallen. De intensiteit van de migraineklachten ligt beduidend lager bij metoprolol maar er treden meer ongewenste effecten op⁸ⁿ.

Uit een studie in de huisartspraktijk bij 401 patiënten met chronische hoofdpijn, grotendeels migraineus, zou blijken dat behandeling met acupunctuur gedurende 3 maanden zelfs een jaar later nog betere resultaten geeft dan consult en medicamenteuze behandeling bij de huisarts. Acupunctuur leidt tot 22 (8-38) minder dagen hoofdpijn per jaar ($p=0,0002$). In de controlegroep gebeurt echter geen SHAM-acupunctuur. De studie heeft een hoge uitval (25%) en er is geen afzonderlijke analyse van de migrainepatiënten^{36,37}.

In één meta-analyse werd relaxatie vergeleken met propranolol. Tussen beide interventies kon men geen verschil in werkzaamheid aantonen¹⁵.

Uit een studie van goede kwaliteit blijkt dat manipulatie van de wervelkolom een effectieve behandelingsoptie kan zijn met een kortetermijneffect gelijk aan dat van amitriptyline, en dit met minder ongewenste effecten. Het combineren van beide behandelingen blijkt geen extra voordeel op te leveren³⁸.

6. Prijsvergelijkingstabellen

In tabel 1 en tabel 2 wordt de kostprijs voor één aanval/één dagbehandeling grafisch gepresenteerd, zowel voor de migrainespecifieke als voor de niet-migrainespecifieke middelen.

Voor de niet-migrainespecifieke middelen met bewezen activiteit is de gemiddelde kostprijs aangegeven op basis van de dosis zoals in de migrainestudies gebruikt. Bij de migrainespecifieke middelen wordt wel de prijs van alle vormen opgenomen, omdat er grote prijsverschillen bestaan tussen de verschillende doseringen en verpakkingen.










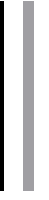
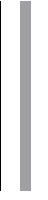




Bij de aanvalsbehandeling is de gemiddelde prijs van de vormen met vertraagde vrijstelling niet vermeld, omdat deze vormen hierbij niet in aanmerking komen. Bij de profylaxe daarentegen wordt enkel van de langwerkende vormen de gemiddelde prijs weergegeven.

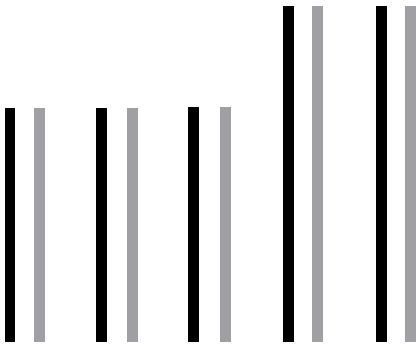
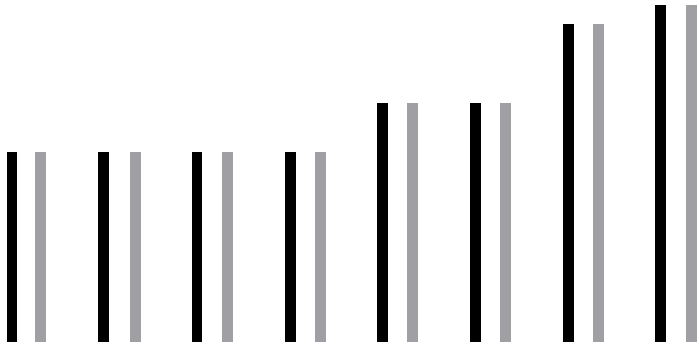

Gezien het grote prijsverschil tussen de niet-specifieke en de specifieke middelen wat betreft behandeling, is het remgeld voor de niet-specifieke middelen te klein om grafisch correct te kunnen voorstellen.

Het remgeld per aanval is de prijs voor een gewoon verzekerde. Voor wie van een verhoogde tegemoetkoming geniet (WIGW), zal het persoonlijk aandeel uiteraard lager zijn, maar blijft de verhouding tussen de verschillende producten dezelfde.

Tabel 1 : prijsvergelijking voor de behandeling van de acute migraine-aanval

Product / laagste therapeutische dosis per aanval ¹	Merknaam / verpakking / sterkte	Publieksprijs per aanval ² Remgeld per aanval voor gewoon verzekerden ²
NIET-SPECIFIEKE MIDDELEN		
Pijnstillers		
paracetamol 1g	*	
salicylaten 1-2 g	*	
NSAID's³		
ibuprofen 400 mg	*	
diclofenac 50 mg	*	
naproxen 750 mg	*	
flurbiprofen 100 mg	*	
SPECIFIEKE MIDDELEN ORAAL		
Triptanen		
almotriptan 12,5 mg	Almogran 12 compr. à 12,5 mg	
	Almogran 3 compr. à 12,5 mg	
naratriptan 2,5 mg	Naramig 12 compr. à 2,5 mg	

		Naramig	6 compr.	à 2,5 mg	
		Naramig	2 compr.	à 2,5 mg	
rizatriptan	10 mg	Maxalt	3 compr. Lyo (smelttabl.)	à 10 mg	
sumatriptan	50 mg	Sumatriptan Teva	12 compr.	à 50 mg	
		Sumatriptan Sandoz	12 compr. (deelb.)	à 50 mg	
		Sumatriptan EG	12 compr. (deelb.)	à 50 mg	
		Finigraine	12 compr. (deelb.)	à 50 mg	
		Sumatriptan Sandoz	6 compr. (deelb.)	à 50 mg	
		Merck-Sumatriptan	6 compr.	à 50 mg	
		Imitrex	12 compr.	à 50 mg	
		Imitrex	12 compr. Instant (disp.)	à 50 mg	
		Imitrex	6 compr.	à 50 mg	
		Imitrex	6 compr. Instant (disp.)	à 50 mg	
		Sumatriptan Teva	2 compr.	à 50 mg	
		Sumatriptan EG	2 compr. (deelb.)	à 50 mg	

	<p>Finigraine 2 compr. (deelb.) à 50 mg</p> <p>Sumatriptan Sandoz 2 compr. (deelb.) à 50 mg</p> <p>Merck-Sumatriptan 2 compr. à 50 mg</p> <p>Imitrex 2 compr. à 50 mg</p> <p>Imitrex 2 compr. Instant (disp.) à 50 mg</p>	
<p>zolmitriptan 2,5 mg</p>	<p>Zomig 12 compr. à 2,5 mg</p> <p>Zomig 12 compr. Instant (smelttabl.) à 2,5 mg</p> <p>Zomig 12 compr. à 2,5 mg</p> <p>Zomig 12 compr. Instant (smelttabl.) à 2,5 mg</p> <p>Zomig 6 compr. à 2,5 mg</p> <p>Zomig 6 compr. Instant (smelttabl.) à 2,5 mg</p> <p>Zomig 3 compr. à 2,5 mg</p> <p>Zomig 2 compr. Instant (smelttabl.) à 2,5 mg</p>	
<p>eletriptan 40 mg</p>	<p>Relent 6 compr. à 40 mg</p>	

Andere					
ergotaminetartraat (+ coffeine)	1 mg	Cafergot	100 compr. (deelb.) à 1 mg	à 1 mg	
		Cafergot	20 compr. (deelb.) à 1 mg	à 1 mg	
dihydro-ergotaminemesilaat	7,5 mg	Dystonal	30 compr. (deelb.) à 2,5 mg	à 2,5 mg	
		Dihydergot	100 compr. Forte (deelb.) à 2,5 mg	à 2,5 mg	
		Dihydergot	30 compr. Forte (deelb.) à 2,5 mg	à 2,5 mg	
lysine-acetylsalicylaat (+ metoclopramide)	1620 mg	Migpriv	20 poeder (zakjes) à 1620 mg	à 1620 mg	
		Migpriv	6 poeder (zakjes) à 1620 mg	à 1620 mg	

RECTAAL

Triptanen

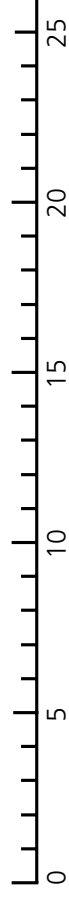
sumatriptan	25 mg	Imitrex	12 supp. à 25 mg	à 25 mg	
		Imitrex	6 supp. à 25 mg	à 25 mg	
		Imitrex	2 supp. à 25 mg	à 25 mg	
Andere					
dihydro-ergotaminemesilaat	2 mg	Cafergot	30 supp. à 2 mg	à 2 mg	
		Cafergot	5 supp. à 2 mg	à 2 mg	

NASAAL

Triptanen		
sumatriptan 20 mg	Imitrex 6 neusspray.	à 1 mg
	Imitrex 2 neusspray.	à 1 mg
Andere		
dihydro-ergotaminemesilaat 0,5 mg	Diergo 8 neusspray	à 0,5 mg

SUBCUTAAN

Triptanen		
sumatriptan 6 mg	Imitrex 2 spuitamp. s.c.	à 6 mg
Andere		
dihydro-ergotaminemesilaat 1 mg	Dihydergot 6 amp. i.m. – s.c.	à 1 mg












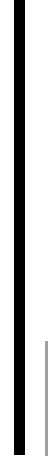
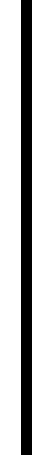



* Bij de niet-specifieke migraine middelen met meerdere merknamen, verpakkingen en sterktes is in de tabel een gemiddelde prijs vermeld.

1. Dosis zoals aangegeven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2008 (specifieke migraine middelen) of zoals gebruikt in de studies (niet-specifieke migraine middelen).
2. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen juli 2008).
3. Enkel de NSAID's waarvoor in de geraadpleegde literatuur studies werden teruggevonden.

Tabel 2: prijsvergelijking voor de profylactische behandeling van migraine

Product / laagste therapeutische dagdosis ¹	Merknaam / verpakking / sterkte	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> ■ Publieksprijs voor 1 dag behandeling² ■ Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden² </div>
NIET-SPECIFIEKE MIDDELEN		
atenolol 100 mg	Atenolol Kela 60 compr. à 100 mg	
	Atenolol-Ratiopharm 100 compr. (deelb.) à 100 mg	
	Atenotop 56 compr. (deelb.) à 100 mg	
	Docateno 56 compr. (deelb.) à 100 mg	
	Atenolol Teva 90 compr. (deelb.) à 100 mg	
	Atenolol Sandoz 56 compr. (deelb.) à 100 mg	
	Merck-Atenolol 56 compr. (deelb.) à 100 mg	
	Atenolol EG 28 compr. (deelb.) à 100 mg	
	Tenormin (Aktuapharma) 56 compr. à 100 mg	
	Tenormin (Pharmapartner) 56 compr. à 100 mg	
	Tenormin (AstraZeneca) 56 compr. à 100 mg	

metoprolol	100 mg	Metoprolol Teva 100 compr. (deelb.) à 100 mg	à 100 mg	
		Seloken 100 compr. (deelb.) à 100 mg	à 100 mg	
		Lopresor 100 compr. (deelb.) à 100 mg	à 100 mg	
propranolol	80 mg	Inderal 42 caps. Retard Mitis (vertr.vrijst.) à 40 mg	à 40 mg	
		Propranolol EG 100 compr. (deelb.) à 40 mg	à 40 mg	
		Inderal 100 compr. (deelb.) à 40 mg	à 40 mg	
Tricyclische antidepressiva				
amitriptyline	25 mg	Redomex 100 compr. à 25 mg	à 25 mg	
		Redomex 30 compr. à 25 mg	à 25 mg	
		Redomex 40 caps. Diffucaps (vertr.vrijst.) à 25 mg	à 25 mg	
Andere				
natriumvalproaat	600 mg	Depakine 100 compr. (maagsapresist.) à 300 mg	à 300 mg	
		Merck-Valproate 50 compr.(vertr.vrijst.,deelb.) à 50 mg	à 50 mg	
topiramaat	100 mg	Topamax 60 compr. à 50 mg	à 50 mg	
		Topamax 60 caps. à 50 mg	à 50 mg	
		Topamax 60 compr. à 25 mg	à 25 mg	

	Topamax	20 compr.	à 25 mg	
	Topamax	60 caps.	à 25 mg	

SPECIFIEKE MIDDELEN

clonidinehydrochloride	50 mg	Dixarit	100 compr.	à 25 mg	
flunarizine	5 mg	Flunarizine Kela	60 caps.	à 5 mg	
		Flunatop	50 caps.	à 5 mg	
		Flunarimed	50 caps.	à 5 mg	
		Sibelium	28 compr. (deelb.)	à 10 mg	
methysergide	2 mg	Deseril	100 compr.	à 1 mg	
oxetoronfumaraat	120 mg	Nocertone	30 compr.	à 60 mg	
pizotifeen	1,5 mg	Sandomigran	30 compr.	à 0,5 mg	
				euro	

1. Dosis zoals aangegeven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2008 (specifieke migraine middelen) of zoals gebruikt in de studies (niet-specifieke migraine middelen).
2. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be; prijzen juli 2008).
3. Enkel de β -blokkers waarvoor een gunstig effect bewezen is volgens de geraadpleegde literatuur.

7. Specifieke aandachtspunten bij de aanpak van migraine

7.1. Migraine bij kinderen

Behandeling

Hoewel de incidentie (aantal nieuwe gevallen/jaar) het hoogst is bij kinderen¹, werd toch weinig onderzoek gedaan naar de aanpak van migraine in deze leeftijdsgroep.

Er is geen verschil in het verlichten van de hoofdpijnklachten en in ongewenste effecten tussen paracetamol 15 mg/kg en ibuprofen 10 mg/kg (één studie bij 106 kinderen)^{7,9b}.

Metoclopramide wordt afgeraden bij kinderen omwille van het risico van dystonie³⁹.

Een meta-analyse over de werkzaamheid van triptanen includeerde 5 placebogecontroleerde onderzoeken bij adolescenten. De studies waren van matige kwaliteit. Voor zolmitriptan en rizatriptan via orale toediening werd geen verschil gevonden met placebo. Nasaal sumatriptan bleek werkzamer dan placebo voor verlichting van de pijn na twee uur (66% vs 56%; NNT=10 (95% BI 6 tot 36)) en pijnvrij zijn na twee uur (39% vs 28%; NNT=10 (95% BI 6 tot 30)). Milde ongewenste effecten (nausea, braken, smaakstoornissen) traden vaker op bij de adolescenten die behandeld werden met sumatriptan nasaal (36% vs 11%; NNH= 5 (95% BI 3 tot 13))²⁶.

Na de afsluitdatum van de meta-analyse verscheen nog een dubbelblinde RCT bij 171 patiënten met een leeftijd 12 tot 17 jaar. Adolescenten die geen respons vertoonden op een behandeling met placebo (69% van de originele populatie) werden gerandomiseerd naar zolmitriptan 5 mg in nasale toediening of placebo. Respons werd gedefinieerd als een verbetering van 2 punten op een pijnschaal van 1 tot 4. Na 1 uur was er een significant betere respons in de zolmitriptangroep (58% vs. 43%). Na 2 uur waren meer patiënten in de actief behandelde groep pijnvrij (39% vs. 19%). Zolmitriptan werd goed verdragen^{3,40}.

Er zijn geen studies die verschillende triptanen rechteerds vergelijken bij adolescenten.

Triptanen zijn in België niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen of adolescenten.

Profylaxe

Ook met betrekking tot de profylaxe van migraine bij kinderen is de beschikbare evidentie zwak.

Een verstoord slaapritme kan migraine uitlokken. Het is dan ook belangrijk dit slaapritme te herstellen. In een studie bij 70 kinderen (gemiddelde leeftijd 10 jaar, met migraine en een verstoord slaapritme) leidde voorlichting over slaaphygiëne tot een daling in het aantal en de duur van de aanvallen na 3 en 6 maanden follow-up. De ernst van de aanvallen werd niet beïnvloed⁴¹.

Er is beperkt bewijs dat zelfhulp via stress management de ernst en frequentie van de aanvallen kan verlagen^{39,41}.

Over de werkzaamheid van fytotherapie bestaan geen studies van goede kwaliteit³⁹.

Het effect van flunarizine op de profylaxe van migraine bij kinderen werd bestudeerd in 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies waarbij 118 kinderen gedurende 3 maanden behandeld werden met flunarizine 5 mg/dag of placebo. Uit de resultaten blijkt dat flunarizine de frequentie en de duur van de migraine-aanvallen vermindert, maar het effect wordt pas duidelijk na 2 maanden therapie^{3k}.

De resultaten van drie RCT's (118 patiënten; duur 12 tot 26 weken) die propranolol vergelijken met placebo zijn tegenstrijdig. Eén studie vindt geen verschil tussen propranolol en placebo, de tweede studie stelt dat propranolol effectief is, de derde studie vindt een verslechtering van de aanvalsfrequentie onder propranolol^{39,41}.

Eén kleine studie kon geen preventief effect van pizotifeen aantonen op het aantal en de duur van de migraine-aanvallen bij kinderen³⁹.

In een meta-analyse naar de werkzaamheid van profylaxe bij kinderen met migraine werden progressieve spierrelaxatie, cognitieve therapie en electromyografische biofeedback vergeleken met farmacologische profylaxe (β -blokkers, serotonine-antagonisten, calciumantagonisten en anti-epileptica). Tussen de behandelingen onderling kan geen verschil aangetoond worden in werkzaamheid tenzij een statistisch significant verschil ten voordele van biofeedback versus de serotonine-antagonisten en een trend ten voordele van de progressieve spierrelaxatiemethode versus de calciumantagonisten^{2d}.

7.2. Analgeticahoofdpijn

Het dagelijks gebruik van analgetica kan leiden tot afhankelijkheid die zich uit in twee soorten klachten.

1. Toename van de frequentie van hoofdpijnlachten (gaande tot dagelijkse aanvallen). Deze analgeticahoofdpijn komt voor bij ongeveer 1% van de totale bevolking en ontwikkelt zich sluipend gezien het ongeveer 5 jaar duurt vooraleer de dagelijkse hoofdpijnlachten op de voorgrond treden. Dit fenomeen werd duidelijk beschreven voor ergotamine maar werd ook aangetoond bij gebruik van triptanen, acetylsalicylzuur, paracetamol, dextropropoxyfeen en codeïne. Vaak gebruiken patiënten combinatiepreparaten (meestal met coffeïne en/of codeïne) die de kans op ontwikkelen van analgeticahoofdpijn versterken^{3a,3l,3n}.
2. Ontwenningssverschijnselen bij het plots stoppen van de therapie. Bij 2/3 van de chronische analgeticagebruikers treedt een verergering van de hoofdpijnlachten op (samen met andere symptomen van ontwenning nl. nausea, braken, zweten, insomnia) bij het plots stoppen van hun pijnstillers. Om deze klachten te verzachten gaan patiënten terug analgetica gebruiken en komen zo in een vicieuze cirkel terecht^{3a,3l}.

8. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties van de migrainespecifieke middelen*

triptanen	<p>Frequent: duizeligheid, flushes, slaperigheid, zwaktegevoel, moeheid, nausea en braken, drukkend gevoel (kan ter hoogte van elk deel van het lichaam).</p> <p>Zeldzaam maar ernstig: coronaire vasoconstrictie, CVA.</p>	Ischemisch hartlijden, perifere vasculair lijden, ernstige of ongecontroleerde hypertensie, zwangerschap en lactatie.	Ergotamines of andere triptanen, SSRIs, St-Janskruid, MAO-remmers.
ergotamines	<p>Frequent: nausea en braken.</p> <p>Zeldzaam maar ernstig: coronaire vasoconstrictie, ergotisme.</p>	Cardiovasculair lijden, nier- of leverlijden, ernstige of ongecontroleerde hypertensie, zwangerschap en lactatie.	Triptanen, sympathicomimetica, β -blokkers, macroliden en HIV protease-inhibitoren.
methysergide	<p>Frequent: GI klachten (nausea, braken, zuurbranden, abdominale pijn), duizeligheid en slaperigheid.</p> <p>Zeldzaam maar ernstig: vasospasmen (zoals beschreven bij ergotamines), fibrotische reacties (o.a. retroperitoneaal).</p>	Zoals voor ergotamine. Daarnaast ook gecontra-indiceerd bij kleplijden, longaandoeningen en collageenziekten, urinewegaandoeningen	Zoals voor ergotamine.
pizotifeen	Frequent: toename eetlust leidend tot gewichtstoename, slaperigheid.	Urinaire retentie, nierlijden, geslotenhoekglaucoom, zwangerschap en lactatie.	Sedativa, hypnotica, antihistaminica en alcohol.
flunarizine	Frequent: slaperigheid, toegenomen eetlust met gewichtstoename, depressie, extrapiramidale symptomen.	Zwangerschap en lactatie, ziekte van Parkinson of extrapiramidale stoornissen, depressie.	Alcohol en andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.
oxetoron	Frequent: slaperigheid.		Alcohol, sedativa.

* Voor extensieve lijsten verwijzen we naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen. Wij beperkten ons tot de meest voorkomende ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Ook de zeldzame maar zeer ernstige ongewenste effecten worden vermeld. Bronnen: Martindale 2002, Meyler's Side Effects of Drugs 2001, British National Formulary 2002 en Farmacotherapeutisch Kompas 2002.

REFERENTIES

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 7. June 2002 (p. 990).
2. The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness:
2a: subcutaneous, oral and intranasal sumatriptan;
2b: subcutaneous sumatriptan;
2c: acetylsalicylic acid + metoclopramide;
2d: pediatric migraine;
2e: prophylactic migraine drugs;
2f: homeopathic prophylaxis. The Cochrane Database of Systematic Reviews:
2g: feverfew.
3. La Revue Prescrire:
3a: 1995(150):281-4;
3b: 1988(71):6-8;
3c: 1993(125): 4-10;
3d: 1995(149):166-73;
3e: 1996(162): 345-8;
3f: 1998(189):723-6;
3g: 1999(193): 168-71;
3h:1996(166):672-3;
3i:1989(81):10;
3j:1988(73):121-2;
3k: 1993(132): 446-8;
3l: 1999(197):518-9;
3m: 1999(193): 212-8;
3n: 2001(222):757.
4. Geneesmiddelenbulletin:
4a: 1997(2):13-20;
4b: 1998(8):99;
4c: 1997(1):8-9;
4d: 1998(10):120;
4e: 1998(7):84-5;
4f: 2002(2):22-3;
4g: 1998(1):9;
4h: 1998(6): 78;
4i: 1998(3):34-5;
4j: 2002(1): 9-10;
4k: 2000(11):138;
4l: 1999(7):79-80;
4m: 1997(5): 61-62.
5. Drug & Therapeutics Bulletin. Managing migraine. 1998;36:41-4.
6. Australian Prescriber: 6a: 1997(20):86-7; 6b: 1998(21):108-11; 6c: 1997(20):71.
7. Therapeutics Letter 1997;22:1-4.
8. ACP Journal Club:
8a: 1998(129):34;
8b: 1991(115):84;
8c: 1993(118):70;
8d: 1993(119):72;
8e:1999(130):12;
8f: 1996(124):36;
8g: 1999(130):11;
8h: 1996(124):35;
8i: 1995(123): 46;
8j: 2002(136):62;
8k: 1998(128):3;
8l: 1998(129):33;
8m: 1991(114): 10;
8n: 1994(121): 36;
9. Evidence Based Medicine:
9a: 1998(5):150;
9b: 1997(4):111;
9c: 2002(2):57;
9d: 1998(5):151.

10. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine. *Arch Intern Med* 2000;160: 3486-92.
11. Cady RC, Ryan RR, Jhingran P, O'Quinn S, Pait DG. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack. *Arch Intern Med* 1998;158:1013-8.
12. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
13. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised placebo controlled, cross over study. *BMJ* 2001;322:19-22.
14. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998;351:1043-51.
15. Bartelink MEL, van Duijn NP, Knuistingh Neven A, Ongering JEP, Oosterhuis WW, Post D, van der Laan JR, Pijnenborg L. NHG-Standaard Migraine (oktober 1999).
16. Colman I, Brown MD, Innes GD et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:1369-72.
17. Anonymous. Ibuprofène (Nureflex ou autre). Crises de migraine: pas 400 mg d'emblée! *La Revue Prescrire* 2007;27:95.
18. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Eletriptan for acute migraine. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
19. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Rizatriptan for acute migraine. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
20. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.]
21. Lareb. Pijn activering door sumatriptan. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:79-80.
22. FDA public health advisory combined use of 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may result in life-threatening serotonin syndrome July 19, 2006. www.fda.gov
23. Anonymous. Triptans: des effets indésirables coronariens. *La Revue Prescrire* 2005;25:671.
24. Roon KI, Ferrari MD. Triptanen en hun plaats in de aanvalsbehandeling van migraine. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:33-40.
25. Morillo LE. Migraine headache. *Clin Evid* 2004;11:1696-1719.
26. Member S, McGahan L, Cimon K, Gawel M, Giammarco R, Mierzewski-Urban M. Triptans for acute migraine: comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness. [Technology report no 76]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
27. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
28. Linde K, Streng A, Jürgens S et al. Acupuncture for patients with migraine. A randomised controlled trial. *JAMA* 2005;293:2118-25.
29. Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.]
30. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.]
31. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002919. DOI:10.1002/14651858.CD002919.pub2.]
32. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
33. Anonymous. Pestwurz (Petadolex)-leitlinien-gerechter Therapiestandard? *Arzneitelegamm* 2004;35:43.
34. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotension II receptor blocker. *JAMA* 2003;289:65-9.
35. Anonymous. Candesartan (Atacand, Blopress) zur Migräneprophylaxe? *Arzneitelegamm* 2003;34:77.
36. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, McCarney R, Smith C, Ellis N, Fischer P, Van Haselen R. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004;328:744-7.
37. Akupunktur versus Standardtherapie bei Kopfschmerzen. *Wirksamkeit and Kosten/Nutzen-Analyse. Arzneimitttelbrief* 2004;638:52-3.
38. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
39. Barnes N, Millman G, James E. Managing migraine in children. *Clin Evid* 2004;11:452-9.
40. Lewis DW, Winner P, Hershey AD. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007;120:390-6.
41. Knuistingh Neven A, Martelink ME, De Jongh TO, Ongering JE, Oosterhuis WW, Van der Weerd PC, Pijnenborg L, Grol MH. NHG-Standaard Hoofdpijn. *Huisarts Wet* 2004;46:411-22.
42. Anonymous. Prescrire en questions. Interactions médicamenteuses de l'élétriptan: une omission dans la revue Prescrire, et un RCP discutable. *La Revue Prescrire* 2004;24:556.