

**Britt van der Arend**

Drs. B.W.H. van der Arend, arts-onderzoeker, afdeling Neurologie, LUMC, Leiden en afdeling Interne geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

**Iris Verhagen**

Drs. I.E. Verhagen, arts-onderzoeker, afdeling Neurologie, LUMC, Leiden en afdeling Interne geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

**Daphne van Casteren**

Dr. D.S. van Casteren, aios, afdeling Neurologie, LUMC, Leiden

**Antoinette Maassen van den Brink**

Prof. dr. A. Maassen van den Brink, neurovasculair farmacoloog, afdeling Interne geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

**Gisela Terwindt**

Prof. dr. G.M. Terwindt, neuroloog, afdeling Neurologie, LUMC, Leiden

Medicamenteuze behandeling van (menstruele) migraine bij vrouwen

Samenvatting

Migraine is een hersenziekte die drie keer vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen. Ook worden er veranderingen gezien gedurende de levensloop van een vrouw. Tijdens de zwangerschap verbetert migraine zonder aura vaak, terwijl vrouwen met migraine in de perimenopauze een verslechtering bemerken. Hormoonfluctuaties spelen hierbij een rol, maar de exacte pathofysiologie is nog onbekend. De daling van het oestrogeen vlak voor de menstruatie verlaagt mogelijk de drempel voor het krijgen van een migraineaanval. Migraineaanvallen worden dan ook vaker gezien in de periode van twee dagen voor de eerste dag van de menstruatiesbloeding tot drie dagen hierna. Deze zogenoemde perimenstruele aanvallen zijn ernstiger en langer van duur. Hierdoor keert de hoofdpijn vaker terug na inname van een triptaan (*recurrence*), omdat de halfwaardetijd van het triptaan te kort is voor de duur van de migraineaanval. Er is dan ook grote behoefte aan een vrouwspecifieke (hormonale) behandeling voor migraine.

Leerdoelen

Na het bestuderen van dit artikel:

- weet u meer over de pathofysiologie van migraine en de rol van hormonen;
- kunt u (menstruele) migraine herkennen en behandelen;
- begrijpt u waarom de behandeling van migraine voor mannen en vrouwen verschillend moet zijn;
- kunt u patiënten uitleg geven over de huidige stand van zaken in de behandeling van (menstruele) migraine en seksespecifieke aanpak.

Casus

Een 52-jarige patiënte meldt zich bij u. Zij heeft sinds haar puberteit hevige hoofdpijnaanvallen. Deze hoofdpijn zit vaak aan één kant van het hoofd en is bonzend van aard. Tijdens een aanval kan zij geen licht of geluid verdragen. De geringste inspanning zorgt voor verergering van de hoofdpijn. Soms is ze hierbij misselijk, maar dit is niet altijd het geval. Eerder is de diagnose migraine zonder aura gesteld, waarvoor sumatriptan voorgeschreven werd. Op haar 29e werd zij zwanger. Zij kreeg het advies tijdelijk geen triptanen te gebruiken. Dit bleek ook niet nodig, want de migraine was

tijdens haar zwangerschap zo goed als verdwenen. Ook tijdens de borstvoedingsperiode had zij nauwelijks nog hoofdpijn. Helaas nam de migraine weer toe na afloop van deze periode. Voornamelijk tijdens de menstruaties merkt zij nu dat sumatriptan niet lang genoeg werkt. De migraine komt vaak de volgende dag weer terug. In overleg met haar behandelaar is zij een paar maanden geleden overgestapt naar eletriptan, vanwege de langere halfwaardetijd. Hiermee is het lange tijd goed gegaan. Nu komt zij echter terug, omdat ze merkt dat haar migraine toeneemt in ernst en frequentie. Haar menstruatiecycli zijn onregelmatiger en soms heeft zij last van opvliegers en nachtelijke zweetaanvallen. De migraine bij deze patiënte lijkt gerelateerd aan hormonale schommelingen van de overgang.

Karakteristieken van migraine

Migraine is een multifactoriële episodische hersenziekte die gekarakteriseerd wordt door terugkerende hoofdpijn-aanvallen. Hierbij is er sprake van foto- en fonofobie en/of misselijkheid of braken. Een aanval duurt tussen de 4 en 72 uur, zit aan één kant van het hoofd en is het best te omschrijven als een matige tot ernstige pijn, bonkend of pulserend van aard. De intensiteit neemt vaak toe bij inspanning, wat ertoe leidt dat patiënten fysieke activiteit mijden tijdens een aanval.¹

Een groot deel van de migrainepatiënten ervaart prodromale verschijnselen voordat de hoofdpijn komt, zoals vermoeidheid, gapen, trek in bepaald voedsel of een stijf gevoel in de nek. Dit kan 48 uur voor het ontstaan van de hoofdpijn en/of de aurafase al optreden. De drempel voor het krijgen van een migraineaanval lijkt beïnvloed te worden door een complexe interactie tussen interne en externe factoren. Intern is er sprake van een genetische predispositie, maar ook fluctuaties in spiegels van geslachtshormonen lijken een grote rol te spelen. Externe factoren die vaak worden gerapporteerd zijn stress, alcohol, slaapttekort, bepaalde soorten voedsel, het overslaan van een maaltijd en weersveranderingen. Van deze factoren is echter niet eenduidig aangetoond dat zij inderdaad een migraineaanval kunnen uitlokken.² Stress is geen oorzaak van migraine, maar tijdens ontspanning na een periode van stress is de kans op een migraineaanval wel groter.³ Een bekend voorbeeld hiervan is de zogenaamde 'weekend-migraine', waarbij de migraine optreedt in het weekend na een week met mogelijk stress op werk.

Ongeveer een derde van de patiënten ervaart een aura voorafgaand aan de hoofdpijn. Dit kunnen visuele, sensibele, spraak/taal en (zelden) motorische symptomen zijn. Bijna altijd begint een aura met visuele symptomen, waarbij patiënten schitteringen, bliksemschichten, vlekjes of andere figuren zien. Deze verschijnselen breiden zich geleidelijk uit gedurende vijf minuten of meer. Ook kunnen er twee of

meer aurasymptomen achtereenvolgens optreden. Ieder afzonderlijk aurasymptoom duurt 5 tot 60 minuten. Er is vaak ten minste één aurasymptoom eenzijdig aanwezig. De fase tussen de aurasymptomen en de hoofdpijn duurt meestal maximaal 60 minuten, maar een aura kan ook zonder hoofdpijn optreden (migraine met aura zonder migraineuze hoofdpijn).¹

Verschillen tussen mannen en vrouwen

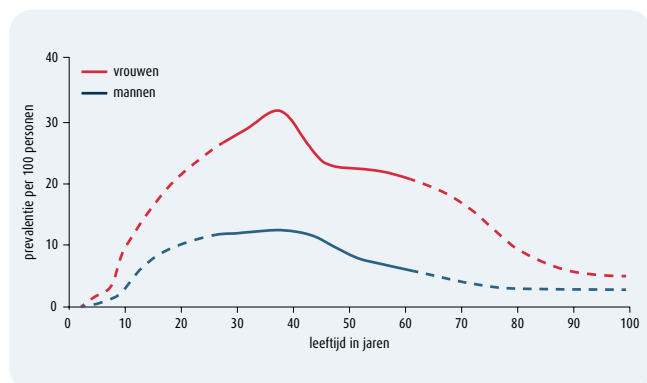
Vóór de puberteit is de prevalentie van migraine onder jongens en meisjes vrijwel gelijk, maar na de menarche neemt de prevalentie onder meisjes toe. De 'lifetime'-prevalentie van migraine bij vrouwen is 33%. Dit is bijna drie keer hoger dan bij mannen, die een 'lifetime'-prevalentie hebben van 13,3%.⁴ Dit verschil komt voornamelijk tot uiting in de vruchtbare levensfase, met een piekprevalentie in de leeftijdscategorie van 30 tot 40 jaar. Uiteindelijk worden de verschillen in prevalentie weer kleiner in de postmenopauzale fase. Toch blijven vrouwen altijd een hogere prevalentie houden dan mannen, zelfs na de leeftijd van 70 jaar (figuur 1).⁵

Behalve de hogere prevalentie bij vrouwen ten opzichte van mannen, hebben vrouwen een hogere ziektelast. In de Global Burden of Disease 2019 staat migraine op de tweede plaats van de meest invaliderende aandoeningen ter wereld, en onder jonge vrouwen tussen 15 en 49 jaar zelfs op de eerste plek.⁵ De frequentie en intensiteit van de aanvallen zijn hoger bij vrouwen en de aanvallen gaan vaker gepaard met begeleidende symptomen, zoals fotofobie, fonofobie, misselijkheid, braken en cutane allodynie.⁶ De migraine-aanvallen duren bij vrouwen ook langer dan bij mannen. Vrouwen hebben tevens een hoger risico op het krijgen van chronische migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH). We spreken van chronische migraine wanneer een patiënt gedurende drie achtereenvolgende maanden ≥ 15 hoofdpijndagen per maand heeft, waarvan ≥ 8 dagen met migraine. Ook rapporteren vrouwen vaker een verminderde productiviteit op het werk of in het huishouden

Entreevragen

- 1 Wat is de 'lifetime'-prevalentie van migraine bij vrouwen?
- 2 Vrouwen met migraine met aura hebben meer risico op een herseninfarct dan vrouwen met migraine zonder aura. Wat is het relatieve risico?
 - a < 1.5
 - b 2-2.5
 - c 3-3.5
 - d 4.5
- 3 Vrouwen met migraine reageren anders op migrainemedicatie dan mannen met migraine.
 - a juist
 - b onjuist

Figuur 1 'Lifetime'-prevalentie van migraine, gebaseerd op cijfers uit de Global Burden of Disease Study⁵ (stippellijn) en de Nederlandse GEM-studie⁴ (doorgetrokken lijn).



en missen zij vaker sociale activiteiten. Hoewel het aantal consultaties voor migraine van vrouwen hoger is dan van mannen, is de kans groter dat mannen met de diagnose migraine worden behandeld.⁷

Vrouwen met migraine lijden vaker aan angst- en depressieklachten dan mannen met migraine. Eerdere studies vonden een bidirectionele associatie tussen migraine en depressie. Dit suggereert dat er een gemeenschappelijke pathogenetische oorzaak aan beide aandoeningen ten grondslag ligt, in plaats van dat de ene aandoening het gevolg is van de andere.⁸

Diagnose van menstruele migraine

Het risico op het krijgen van een migraineaanval is het grootst in de periode van twee dagen voor de eerste dag van de menstruatie tot en met de eerste drie dagen van de menstruatie (dag -2 t/m +3 van de menstruatiecyclus). Een migraineaanval in dit *window* wordt een perimenstruele migraineaanval genoemd. Als er in twee van de drie menstruatiecycli een perimenstruele migraineaanval optreedt, dan wordt er volgens de ICHD-3-criteria gesproken van menstruele migraine.¹ Vóór de menopauze heeft ongeveer 60% van de vrouwen met migraine menstruele migraine. Er wordt onderscheid gemaakt tussen puur menstruele migraine, als de aanvallen uitsluitend tijdens de menstruatie optreden, en menstruatiegerelateerde migraine, wanneer de aanvallen ook op andere momenten van de menstruatiecyclus optreden. Het vóórkomen van puur menstruele migraine is echter extreem zeldzaam. Daarom is het meer relevant onderscheid te maken tussen wél of géén menstruele migraine. Bij het stellen van de diagnose is het belangrijk gebruik te maken van hoofdpijndagboeken, waarin ook de menstruatiecyclus wordt gemonitord (figuur 2). Uit recent onderzoek blijkt dat 80% van de vrouwen denkt menstruele migraine te hebben. Wanneer deze vrouwen een hoofdpijndagboek bijhouden, blijkt dit bij twee derde van deze vrouwen ook het geval. Van de vrouwen die zelf dachten géén menstruele migraine te hebben, voldoet na het bijhouden van een hoofdpijndagboek ook twee derde

Figuur 2 Digitaal hoofdpijndagboek met een perimenstruele migraineaanval.⁹

cyclus 1

dagboek van 26-08-2021 tot 22-09-2021
28 dagen ingevuld

Dag	26 Aug	27 Aug	28 Aug	29 Aug	30 Aug	31 Aug	1 Sep	2 Sep	3 Sep	4 Sep	5 Sep	6 Sep	7 Sep	8 Sep	9 Sep	10 Sep	11 Sep	12 Sep	13 Sep	14 Sep	15 Sep	16 Sep	17 Sep	18 Sep	19 Sep	20 Sep	21 Sep	22 Sep	
migraine																													
hoofdpijn-ernst		1						2	1							2	3	1							2			1	
aura								x																					
acute medicatie								x							x	x									x				
PCM/NSAID								x																	x				
triptan																x	x												
triptan effectief																ja	ja												
misselijk								1							1	2	1												
braken																1													
fotofobie		1						2							1	3	1								2				
fonofobie		1						1							1	3	1							2				1	
verandering Profylactic																													
menstruatiebloeding																													
migrainedagen																													
hoofdpijndagen																													
auradagen																													
dagen acute medicatie gebruik																													
dagen PCM/NSAID gebruik																													
dagen triptan gebruik																													
dagen ingevuld																													

aan de criteria van menstruele migraine (ongepubliceerde data, Verhagen et al.). Het blijkt in de praktijk dus onbetrouwbaar om een patiënt zelf de diagnose menstruele migraine te laten stellen zonder het gebruik van dagboekgegevens.

Verschillen tussen perimenstruele en niet-perimenstruele migraineaanvallen

De gemiddelde aanvalsduur van perimenstruele migraineaanvallen is 35-44% langer dan van niet-perimenstruele aanvallen.¹⁰ Ook hebben perimenstruele migraineaanvallen een hogere pijnintensiteit en gaan ze gepaard met een verminderde pijn coping. Daarnaast treden er meer *recurrences* op (terugkomen of verergeren van de hoofdpijn binnen 24 uur na inname van aanvalsmedicatie ondanks een initiële respons). Hierdoor moeten er tijdens één aanval repetitief triptanen worden ingenomen, waardoor vrouwen met migraine weer meer risico hebben op medicatieovergebruik.

Pathofysiologie

Hoofdpijn die tijdens een migraineaanval optreedt wordt veroorzaakt door activatie van het trigeminovasculaire systeem. Dit bestaat uit nociceptieve trigeminale afferenten rondom craniële bloedvaten. Hoe dit systeem precies wordt geactiveerd is nog grotendeels onbekend. Waarschijnlijk spelen veranderingen in de hersenstam en de hypothalamus een belangrijke rol.¹¹ Het trigeminovasculaire systeem kan geactiveerd worden door *cortical spreading depolarisation* (CSD). Dit is een depolarisatiegolf over de cortex, die wordt gezien als het elektrofysiologische substraat voor migraine-aura. Bij activatie van het trigeminovasculaire systeem worden de trigeminale afferenten, het trigeminale ganglion en de trigeminale nucleus caudalis (TNC) in de hersenstam geactiveerd. Het *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) is een belangrijke neurotransmitter in deze signaaltransmissie. Vanuit de TNC wordt de sensibele informatie vervolgens overgebracht naar de thalamus, waar alle sensibele informatie samenkomt. De verwerking hiervan wordt beïnvloed door pijnmodulerende systemen die de nociceptie kunnen faciliteren of inhiberen. In de cortex ontstaat vervolgens pijngewaarwording. CGRP is een krachtige vasodilatator en een modulator van de cerebrovasculaire nociceptie. Bovendien kan een infusie van CGRP bij patiënten met migraine een migraineaanval uitlokken. Om deze redenen wordt verondersteld dat CGRP een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van migraine.

Invloed van hormoonfluctuaties

Klinische en epidemiologische studies suggereren een prominente rol voor geslachtshormonen bij migrainepatiënten. Menstruatie is een belangrijke factor die de drempel voor een migraineaanval verlaagt. Hormonale

schommelingen tijdens de perimenopauze gaan ook gepaard met een verhoogde vatbaarheid voor migraine. Tijdens de zwangerschap wordt juist vaak een verbetering van migraine gerapporteerd.¹² Het is dus bekend dat geslachtshormonen de gevoeligheid voor migraineaanvallen bij vrouwen beïnvloeden, maar er is nog onvoldoende begrip van het onderliggende pathofysiologische mechanisme. Er wordt verondersteld dat de plotse daling van oestrogeen voorafgaand aan de menstruatie een migraineaanval kan uitlokken.

In een studie met premenopauzale vrouwen met migraine werd een snellere daling van geconjugeerde oestrogenen in urine beschreven ten opzichte van controles.¹³ In diezelfde studie werden geen verschillen gevonden tussen piekconcentraties of gemiddelde dagelijkse oestrogeenconcentraties. Een andere studie vond wel een lager serumoestradiol op dag 19-21 van de menstruatiecyclus (luteale fase) bij vrouwen met menstruele migraine, maar geen verschillen bij de start van de menstruatie.¹⁴ Beide studies vonden geen verschillen in progesteronconcentraties tijdens de luteale fase of de start van de menstruatie. Een daling van het serumoestrogeen treedt ook op tijdens de ovulatie, maar deze afname lijkt geen consistent verband te hebben met het ontstaan van migraineaanvallen. Mogelijk spelen de stijgende progesteronconcentraties, of het metaboliet allopregnanolon, een beschermende rol. Waarschijnlijk is de verhouding tussen de verschillende geslachtshormonen echter belangrijker dan de serumconcentraties op zichzelf.

Oestrogeenconcentraties lijken ook invloed te hebben op *cortical spreading depolarisation* (CSD), wat wordt gezien als het onderliggende mechanisme van migraine-aura. Hoge oestrogeenspiegels verhogen de gevoeligheid voor CSD.¹⁵ Dit zou kunnen verklaren waarom perimenstruele migraineaanvallen bij vrouwen met menstruele migraine (waarbij oestrogeen juist daalt) minder geassocieerd zijn met aura.

CGRP en hormonen

De effecten van CGRP worden beïnvloed door geslachtshormonen, zoals oestradiol en progesteron. De plasma-spiegels van CGRP zijn hoger bij vrouwen die de anticonceptiepil gebruiken ten opzichte van vrouwen die geen pil gebruiken (en mannen).¹⁶ Ook nemen de CGRP-spiegels tijdens de zwangerschap toe, waarbij de hoogste concentraties worden gezien in het derde trimester. CGRP wordt tevens geassocieerd met vasomotorische symptomen, zoals opvliegers. CGRP heeft ook een beschermende rol bij ischemische events, en speelt mogelijk een rol in het voorkomen van cardiale ischemie bij vrouwen.¹⁶ Er is daarom meer onderzoek nodig naar de veiligheid van de nieuwe profylactische CGRP-remmers (zie paragraaf Behandeling), met aandacht voor vrouwen.

Migraine tijdens de levensloop van een vrouw

Zwangerschap en borstvoeding

Het merendeel van de vrouwen rapporteert een afname van de migraine frequentie tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode.¹² Waarschijnlijk is de geleidelijke toename van plasmaspiegels van progesteron en oestradiol hiervoor verantwoordelijk. Tijdens het eerste trimester van de zwangerschap rapporteert 47% een verbetering van de migraine frequentie, gevolgd door 83% en 87% tijdens respectievelijk het tweede en derde trimester. Sommige vrouwen zijn zelfs volledig aanvalsvrij (11% in het eerste, 53% in het tweede en 79% in het derde trimester). Deze verbetering van migraine wordt vaker gerapporteerd bij vrouwen met migraine zonder aura (60-90%) dan bij vrouwen met migraine met aura (49%). Bij slechts een klein deel van de vrouwen verslechtert de migraine (8%) of ontstaat migraine de novo (3-6%) tijdens de zwangerschap.¹⁷

(Peri)menopauze

De perimenopauze is de periode voor de menopauze, waarin de menstruaties veranderen, tot een jaar na de laatste menstruatie. Een jaar na de laatste menstruatie spreken we van de menopauze. De perimenopauzale fase is een belangrijke risicofactor voor verslechtering van pre-existente migraine. Een verslechtering van migrainesymptomen tijdens de perimenopauze wordt vooral gezien bij vrouwen met menstruele migraine. Een mogelijke verklaring is dat er toenemende fluctuaties van hormoonspiegels optreden, waardoor er bij deze vrouwen frequenter een hogere kans is op het krijgen van migraine. Vrouwen met migraine hebben daarnaast een hoger risico op vasomotorische symptomen tijdens de menopauze.¹⁸ Migraine met aura lijkt minder beïnvloed te worden door de (peri)menopauze. Vanaf de (natuurlijke) menopauze verbetert migraine bij ongeveer twee derde van de vrouwen met migraine zonder aura. De aanvalsfrequentie vermindert en de aanvallen worden minder ernstig. Naarmate een vrouw langer in de menopauze is, neemt het risico op migraine steeds verder af.⁶

Vasculair risico

Migraine (met aura) is een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een herseninfarct en/of myocardinfarct.¹⁹ Vooral vrouwen hebben een verhoogd risico. De hypothese is dat dit verhoogde risico het gevolg is van een gezamenlijk pathofysiologisch mechanisme, waarbij zowel het herseninfarct als de migraine een uiting is van dezelfde predispositie voor vasculair disfunctioneren. Waarschijnlijk spelen hierbij ook genetische factoren een belangrijke rol. Het absolute risico voor vrouwen met migraine is weliswaar laag, maar loopt op in combinatie met andere cardiovasculaire risicofactoren.¹⁹

Het risico op een herseninfarct is bij vrouwen met migraine met aura 2-2,5 keer zo hoog ten opzichte van vrouwen met

migraine zonder aura. Het gebruik van de orale anti-conceptiepil zorgt tevens voor een verhoging van het cardiovasculaire risicoprofiel. Wanneer vrouwen hierbij ook nog roken wordt dit relatieve risico met meer dan 30 verhoogd. Bij vrouwen met migraine met aura die roken moet het gebruik van de anticonceptiepil dan ook worden ontraden. Stoppen met roken is echter nog beter. Er is dus geen harde contra-indicatie voor de anticonceptiepil bij vrouwen met migraine met aura, maar het is wel goed om het vasculaire risico te bespreken. Daarnaast moet rekening worden gehouden met additionele cardiovasculaire risicofactoren, zoals diabetes mellitus, hypertensie en hyperlipidemie. In enkele studies wordt het preventieve gebruik van statines of bloedplaatjesremmers bij migrainepatiënten gesuggereerd, maar dit is niet bewezen effectief.

Behandeling van migraine

Acute behandeling

Niet-migrainespecifieke aanvalsmedicatie bestaat uit pijnmedicatie, zoals paracetamol of een NSAID. Eventueel kan een anti-emeticum (metoclopramide of domperidon) worden voorgeschreven tegen misselijkheid en braken. Er is geen duidelijke meerwaarde van andere pijnstillers, zoals opiaten.

Bij onvoldoende effectiviteit van niet-migrainespecifieke aanvalsmedicatie is de volgende stap het gebruik van een triptaan. In de eerste lijn wordt vaak als eerste gekozen voor sumatriptan, omdat dit naast tabletvorm als subcutane injectie en neusspray verkrijgbaar is. Injecties kunnen worden voorgeschreven bij ernstige misselijkheid of braken. Van de overige triptanen hebben rizatriptan, eletriptan en almotriptan de hoogste kans op een consistent succesvolle behandeling. Het is belangrijk dat een patiënt ten minste drie aanvallen behandelt met hetzelfde middel voor de evaluatie van de effectiviteit. De belangrijkste uitkomstmaat is de zogenaamde *sustained pain response*. De patiënt heeft dan een significante en blijvende reductie van de hoofdpijn (zonder terugkeer van de hoofdpijn binnen 24 uur). Bij uitblijven van een respons is een herhaalde dosering van een triptaan niet zinvol. Er treedt dan namelijk centrale sensitatie op, met activatie van tweede- en derde-orderneuronen in de hersenstam en thalamus. Dit proces is dan niet meer goed te doorbreken. Herhaald doseren bij uitblijven van eerste effect heeft dus geen zin en moet aan de patiënt worden uitgelegd. De timing van inname is belangrijk. Dit moet namelijk niet te laat (als er al centrale sensitatie is opgetreden), maar ook niet te vroeg gebeuren. Een triptaan dient dus aan het begin van de hoofdpijnfase te worden ingenomen, zoals weergegeven in het groene vlak in figuur 3a. Inname tijdens de aurafase helpt niet, omdat triptanen geen effect hebben op corticale spreidende depolarisatie (CSD), het onderliggend fenomeen van de aurasymptomen. Alleen wanneer patiënten een aura ervaren

vlak voor of tijdens de hoofdpijn, kan overwogen worden het triptaan al tijdens de aurafase in te nemen.

Vrouwspecifieke acute behandeling

Van alle klinische onderzoeken naar triptanen heeft slechts 20% de verschillen tussen seksen in beschouwing genomen. Sekseverschillen worden echter wel gezien. Vrouwen hebben vaker bijwerkingen van triptanen. Dit kan (deels) verklaard worden door een hogere blootstelling aan het medicijn, zoals een hogere C_{max} ten opzichte van mannen.²⁰ Opvallend is dat triptanen desondanks niet effectiever zijn bij vrouwen. De initiële respons is bij mannen en vrouwen hetzelfde en vrouwen hebben zelfs een groter risico op *recurrences*. Een *recurrence* lijkt daarom niet gerelateerd aan de plasmaconcentraties van het triptaan. De dosering van een triptaan moet bij vrouwen niet worden verlaagd, omdat dit het risico op *recurrences* verder zal verhogen. Wij zien in de praktijk vaak dat sumatriptan in halve doseringen (50 mg tablet, 3 mg injecties) wordt voorgeschreven door huisartsen of neurologen. Dit werkt *recurrences* echter nog meer in de hand, leidt dus tot meer dagen medicatiegebruik, en is dus een risicofactor voor medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).

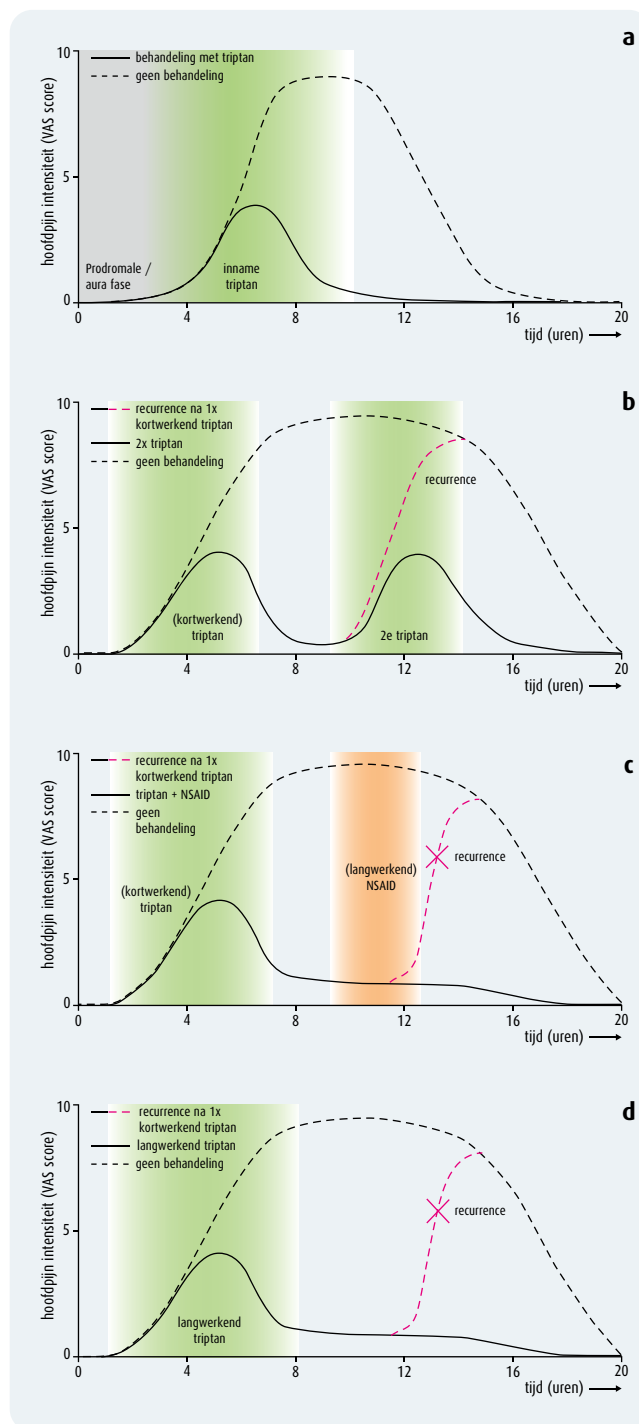
Behandeling van recurrences

Wanneer het triptaan effectief is, maar de hoofdpijn binnen 24 uur terugkeert, is er sprake van een *recurrence*. Dit fenomeen ontstaat voornamelijk tijdens perimenstruele aanvallen. Indien er, na proefbehandeling van ten minste drie aanvallen, *recurrences* blijken op te treden, moet de behandeling worden aangepast. Soms gebruikt een patiënt nog oraal sumatriptan 50 mg, dat kan worden opgehoogd naar 100 mg. Aan de behandeling met een triptaan kan een NSAID worden toegevoegd, zoals etoricoxib. De inname hiervan is afhankelijk van het tijdstip van de *recurrence* en wordt weergegeven in het oranje vlak in figuur 3c. Wanneer er gedurende de nacht of de volgende ochtend een *recurrence* optreedt, wordt aangeraden om het NSAID vóór het slapengaan in te nemen. Een alternatieve behandeling is eletriptan, dat een iets langere halfwaardetijd heeft. Indien bij een dosering van 40 mg nog steeds *recurrences* optreden, kan dit worden opgehoogd naar 80 mg per keer. Frovatriptan heeft de langste halfwaardetijd en zou theoretisch het best moeten werken om *recurrences* te voorkomen. In de praktijk is dit middel echter matig effectief en is de initiële respons al onvoldoende.

Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH)

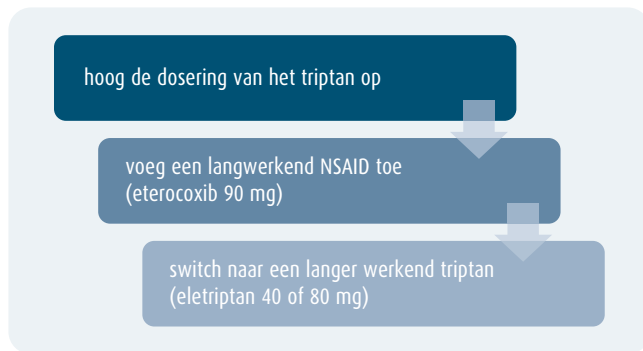
Patiënten moeten altijd gewaarschuwd worden voor medicatieovergebruik. Overmatig gebruik van paracetamol en/of NSAID's (≥ 15 dagen per maand) of triptanen (≥ 10 dagen per maand) of een combinatie van deze middelen (≥ 10 dagen per maand) gedurende ≥ 3 maanden kan leiden tot medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).²¹ MOH kan

Figuur 3 a) Timing inname triptaan (idealiter in het groen gemarkeerde gebied); b) *recurrence*: het ingenomen triptaan werkt niet lang genoeg voor de langere duur van de (perimenstruele) migraineaanval, waardoor er nog een tweede triptaan moet worden ingenomen; c) behandeling van *recurrences* met een triptaan + een langwerkende NSAID; d) behandeling van *recurrences* met een langwerkend triptaan.



tevens veroorzaakt worden door overmatig gebruik van cafeïne. Er is mogelijk sprake van cafeïneovergebruik als een patiënt vijf of meer cafeïnehoudende dranken/middelen nuttigt per dag. Een van de mogelijk onderliggende mechanismen van MOH bij migraine is een veranderde

Figuur 4 Stappen in de behandeling van *recurrences*.



gevoeligheid door centrale sensitisatie, waarbij tweede- en derde-orderneuronen geactiveerd worden. De patiënt merkt dit, doordat bijvoorbeeld tijdens een aanval het aanraken van de hoofdhuid of huid van extremiteiten pijnlijk is. Patiënten rapporteren dit soms spontaan door te vertellen dat het dragen van een staart, bril of dat douchen vervelend en pijnlijk is tijdens een aanval. Bij navragen blijkt dat meer dan de helft van de migrainepatiënten enigerlei sensitisatie en dus allodynie ervaart tijdens een aanval. Allodynie is een voorspeller van een groter risico op chronificatie van migraine en MOH. Daarnaast zijn depressieve klachten een voorspeller van medicatieovergebruik en een risicofactor voor chronificatie van migraine. MOH gaat dan ook eigenlijk altijd samen met chronische migraine.²¹

De eerste noodzakelijke stap in de behandeling van MOH is abrupte ontwenning van alle medicatie en cafeïne gedurende twee (bij alleen triptaanovergebruik) à drie maanden (bij overgebruik van pijnstillers of cafeïne of combinatie van triptanen en pijnstillers). De hoofdpijn kan tijdens de detoxificatieperiode in eerste instantie verergeren, waardoor goede voorlichting en begeleiding belangrijk zijn. Ook moet er rekening worden gehouden met psychiatrische comorbiditeit, aangezien depressie geassocieerd is met een slechtere uitkomst van behandeling (ontwenning) bij MOH-patiënten.²¹ Er is een bewezen enorme verbetering na afkicken van MOH, hoewel patiënten het vaak een grote uitdaging vinden. Een Leidse studie toonde aan dat het additioneel toevoegen van botoxbehandeling tijdens afkicken geen meerwaarde heeft.²²

Profylactische behandeling

Bespreek de optie van een profylacticum bij patiënten met ≥ 2 aanvallen of ≥ 4 migrainedagen per maand. Bij episodische migraine is candesartan (off label) het middel van eerste keus, vanwege een gunstig bijwerkingenprofiel. Tweede keus is een bètablokker (metoprolol of propranolol). Opbouwschema's voor migraineprofylactica zijn te vinden in de richtlijn *Medicamenteuze behandeling migraine en MOH* van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NvN). In de praktijk blijken bètablokkers minder effectief bij vrouwen

dan bij mannen. Ook hebben vrouwen meer bijwerkingen, zoals klachten van duizeligheid of flauwvallen, doordat de bloeddruk laag wordt. Het profylactische effect van amitriptyline bij migraine is niet goed aangetoond. Dit middel lijkt vooral effectief bij migrainepatiënten bij wie spanningshoofdpijn op de voorgrond staat.

Topiramaat en valproïnezuur zijn andere profylactica die door de neuroloog vaak ingezet worden bij migraine, maar waarbij bijwerkingen en de contra-indicatie wegens zwangerschapswens een belangrijke restrictie zijn. Botulinetoxine A is alleen effectief gebleken bij chronische migraine en wordt in Nederland pas ingezet als er geen sprake is van MOH. Het middel is dus niet effectief bij episodische migraine.

Daarnaast zijn sinds kort de monoklonale antilichamen gericht tegen CGRP of de CGRP-receptor beschikbaar. Deze middelen richten zich tegen het eiwit CGRP zelf (eptinezumab, fremanezumab of galcanezumab) of blokkeren de receptor van CGRP (erenumab). De anti-CGRP-middelen hebben een lange halfwaardetijd, waardoor ze slechts maandelijks of driemaandelijks hoeven te worden toegediend. Daarnaast is het bijwerkingenprofiel relatief gunstig, hoewel het belangrijk is om te melden dat het cardiovasculair risico op lange termijn nog onbekend is. De anti-CGRP-middelen worden inmiddels vergoed voor chronische migraine (≥ 8 migrainedagen/maand met ≥ 15 hoofdpijndagen/maand, geen MOH). De vergoeding voor episodische migraine wordt in 2022 beoordeeld.

Sekseverschillen in de respons op profylactica

Er zijn nog maar weinig onderzoeken gedaan naar de verschillen tussen mannen en vrouwen met betrekking tot migraineprofylactica. Voor vrouwen prevaleert candesartan boven bètablokkers, hoewel deze middelen in de NHG-Standaard beide als eerste keuze staan beschreven. Bètablokkers hebben een ongunstiger bijwerkingenprofiel en zijn mogelijk minder effectief bij vrouwen. Voor propranolol zijn deze sekseverschillen onderzocht, waarbij er een verminderde effectiviteit werd gezien bij vrouwen (die ook orale anticonceptiva gebruikten) ten opzichte van mannen. Ook gebruiken mannen na behandeling met propranolol minder triptanen ten opzichte van vrouwen.²³ Dit suggereert een mogelijke interactie tussen propranolol en geslachtshormonen.

Anti-CGRP-middelen zouden even effectief zijn voor de bestrijding van perimenstruele aanvallen als niet-perimenstruele aanvallen (ongepubliceerde data, Verhagen et al.). Helaas zijn er geen data vrijgekomen van de oorspronkelijke studies, waarin onderscheid wordt gemaakt tussen mannen en vrouwen. Daardoor is het op dit moment nog niet mogelijk uitspraken te doen over verschillen in effectiviteit tussen mannen en vrouwen. Eén kleinere studie vond effectiviteit van fremanezumab voor mannen en vrouwen apart, maar had onvoldoende *power* om een

vergelijking te maken tussen de geslachten.²⁴ Naast een gunstig effect op migraine, zouden anti-CGRP-middelen mogelijk een positief effect hebben op vasomotorische symptomen. Tijdens opvliegers zijn CGRP-concentraties verhoogd, en postmenopauzale vrouwen met opvliegers hebben hogere CGRP-plasmaconcentraties dan premenopauzale vrouwen en postmenopauzale vrouwen zonder opvliegers.¹⁶ In muizen is aangetoond dat het blokkeren van CGRP symptomen van opvliegers kan verminderen, maar klinische studies zullen dit verder moeten uitwijzen.

Profylactische behandeling van menstruele migraine

Bij vrouwen met menstruatiegerelateerde migraine kan worden besloten profylactische behandeling te starten, om de ernst en de duur van de perimenstruele migraineaanvallen te verminderen. Vaak duren perimenstruele aanvallen langer (4 dagen of meer). Hiermee kan worden voorkomen dat vrouwen meerdere dagen moeten behandelen met het risico op het ontwikkelen van MOH.

Wanneer de migraineaanvallen uitsluitend optreden rondom de menstruatie wordt soms kortdurende profylaxe met NSAID's (etoricoxib 90 mg) of triptanen (frovatriptan 2,5 mg) overwogen. Hiermee wordt een tot twee dagen vóór de menstruatie gestart voor in totaal vijf tot zeven dagen. De menstruatiecycclus moet hiervoor echter regelmatig of voorspelbaar zijn, zodat een tot twee dagen voor de start van de menstruatie kan worden gestart. Vaak rapporteren vrouwen echter uitstel, maar geen afstel van aanvallen. Daarnaast wordt de kans op medicatieovergebruik door het langdurige gebruik van triptanen groot, zeker als er ook nog migraineaanvallen buiten de menstruatie plaatsvinden. Wij zijn dus ook geen voorstander van deze aanpak en kiezen eerder voor andere profylactische behandelingen. Eerdere studies naar het effect van oestrogensuppletie voor de preventie van migraineaanvallen bij vrouwen met menstruele migraine focusten op (extra) behandeling gedurende de perimenstruele periode.²⁵ Deze overbrugging zou ervoor moeten zorgen dat het risico op een migraineaanval tijdens de menstruatie afneemt, maar ook daar treedt vaak uitstel en geen afstel van de aanval op.

Hormoon specifieke behandeling

In de huisartsenpraktijk wordt de orale anticonceptiepil vaak voorgeschreven aan vrouwen met migraine, hoewel het effect hiervan niet wetenschappelijk onderbouwd is. De hypothese achter het voorschrijven van de orale anticonceptiepil (die dan zonder stopweek zou moeten worden geslikt) bij migraine is gericht op het stabiliseren van vrouwelijke hormonen. Met name de daling van het oestrogeen en progesteron vlak voor de menstruatie kan hiermee voorkomen worden, met mogelijk een gunstig effect op perimenstruele aanvallen. Dit is tot op heden alleen onderzocht in te kleine studies.²⁵ Vanwege het verhoogde cardiovasculaire risico van gecombineerde hormonale

anticonceptie, wordt geadviseerd deze medicijnen niet voor te schrijven aan vrouwen met migraine met aura of vrouwen met migraine zonder aura met additionele cardiovasculaire risicofactoren.²⁵

De desogestrel pil bevat progestageen zonder oestrogeen (ook wel de 'minipil' genoemd). Vanuit cardiovasculair oogpunt is deze anticonceptiepil veiliger. Concluderend is het bewijs voor de effectiviteit van orale anticonceptiva tot op heden onvoldoende, terwijl er wel mogelijke risico's aan verbonden zijn, vooral voor vrouwen met migraine. In een klein onderzoek werd vitamine E beschreven als effectieve behandeling voor migraine in relatie met de hormonale cyclus. Dit onderzoek had echter veel methodologische beperkingen, waaronder een korte behandelduur, alleen tijdens het perimenstruele *window*, en het gebrek aan goede uitkomstmaten.²⁶ Recent is daarom de WHAT!-studie gestart, een gerandomiseerd 'open-label'-onderzoek naar de effectiviteit van continuegebruik van ethinylestradiol/levonorgestrel (30/150 µg/dag) in vergelijking met vitamine E (400 IE/dag) als behandeling voor migraine rondom de menstruatie en migraine tijdens de perimenopauze. Meer informatie over dit onderzoek is te vinden op www.whatstudy.nl. U kunt patiënten wijzen op dit onderzoek en hen aanmelden.

Behandeling van migraine tijdens zwangerschap en borstvoeding

Effecten van hoofdpijnmedicatie zijn onvoldoende onderzocht tijdens zwangerschap en lactatie. Het gebruik van zowel acute als profylactische medicatie wordt daarom afgeraden. Profylactische medicatie moet al voor de conceptie worden gestopt, waarbij minimaal vijfmaal de halfwaardetijd moet worden aangehouden. Eventueel kan versneld worden afgebouwd of direct worden gestopt. Bij de anti-CGRP-middelen is dit zeer relevant, vanwege de lange halfwaardetijd (1 maand). Dit betekent dat de medicatie vijf maanden voor de zwangerschap niet meer toegediend mag worden. Daarom moet met alle vrouwen in de vruchtbare levensfase vóór het starten van (profylactische) medicatie worden besproken of zij in de nabije toekomst een zwangerschapswens hebben. Een samenvatting van medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie is te vinden in tabel 1 en 2.

(Peri)menopauzale hormoonsuppletie en anticonceptie

In tegenstelling tot het gunstige beloop van migraine bij natuurlijk postmenopauzale vrouwen, is iatrogene menopauze door ovariëctomie niet geassocieerd met een verbetering van migrainesymptomen. In sommige studies wordt zelfs een toename van migraineklachten beschreven. Een ingreep met als doel verlichting van migraineklachten wordt daarom sterk afgeraden. Aangezien migraine met aura een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor is en een lagere menopauzale leeftijd het risico op ischemische ziekten

Tabel 1 Acute medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie (gebaseerd op Van Casteren, et al.¹²).

	1ste trimester	2de trimester	3de trimester	lactatie
paracetamol	√	√	√	√
NSAID's*	vermijden	vermijden	contra-indicatie	√
COX-2-remmers**	onvoldoende data	onvoldoende data	vermijden	?(√)
ergotamine	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie
sumatriptan	?(√)	?(√)	?(√)	√
andere triptanen**	onvoldoende data	onvoldoende data	onvoldoende data	?(√)
metoclopramide (max. 5 dagen)	√	√	vermijden	(√)
domperidon (max. 7 dagen)	?(√)	?(√)	?(√)	(√)

√: geen bewijs voor gevaar; (√): data suggereren dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(√): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.

* Omvat diclofenac, ibuprofen en naproxen. Bij voorkeur ibuprofen en géén naproxen.

** Omvat celecoxib en etoricoxib.

*** Omvat almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan en zolmitriptan.

Tabel 2 Profylactische medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie (gebaseerd op Van Casteren, et al.¹²).

	1ste trimester	2de trimester	3de trimester	lactatie
propranolol	vermijden	?(√)	?(√)	(√)
metoprolol	vermijden	?(√)	?(√)	(√)
candesartan	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie	?(√)
topiramaat	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie	onvoldoende data
valproaat	contra-indicatie	contra-indicatie	contra-indicatie	vermijden
amitriptyline	(√)	(√)	vermijden	(√)
botulinetoxine A	onvoldoende data	onvoldoende data	onvoldoende data	onvoldoende data
CGRP-(receptor) antilichamen	onvoldoende data	onvoldoende data	onvoldoende data	onvoldoende data

(√): data suggereren dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(√): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.

verder verhoogt, moet bij migraine met aura zeker terughoudend worden omgegaan met het induceren van vroegtijdige menopauze.

Het effect van verschillende (peri)menopauzale hormoontherapieën op migraine zonder aura is onderzocht, maar de resultaten zijn inconsistent. Continue toediening van hormonen verdient in ieder geval de voorkeur boven cyclische toediening met een stopweek. Aangezien (peri)menopauzale hormoontherapie de ovariële functie niet onderdrukt, is gecombineerde hormonale anticonceptie mogelijk effectiever in het voorkomen van aanvallen.²⁷ Het wetenschappelijk bewijs is echter beperkt tot kleine 'open-label'-studies en observationele studies. Ook voor de hormonale anticonceptiepil geldt dat continue toediening de voorkeur verdient boven cyclische toediening, aangezien migraineaanvallen vooral optreden tijdens de stopweek. Toediening van oestrogenen bij vrouwen met migraine met aura geeft vaak een toename van de ernst van de hoofdpijn en aura's.²⁸ Aangezien migraine met aura daarnaast een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor is, moet terughoudend worden omgegaan met oestrogenen bij vrouwen met migraine met aura. Hormonale anticonceptie met alleen progesteron heeft als voordeel dat deze niet gepaard gaat met een toename van het cardiovasculair

risico, maar het effect op migraine is onvoldoende onderzocht.

Conclusie en aanbevelingen

Migraine komt drie keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Ook is de ziektelast hoger voor vrouwen. Fluctuaties in oestrogeenconcentraties lijken een belangrijke uitlokkende factor voor migraine, waardoor het aantal aanvallen rondom de menstruatie en de perimenopauze kan toenemen. In de behandeling van migraine bij vrouwen moet gelet worden op de langere aanvalsduur van perimenstruele migraineaanvallen. Hierdoor treden er vaker *recurrences* op. Vrouwen hebben hierdoor meerdere dagen achtereen triptanen nodig, waardoor het risico op medicatieovergebruik groter is. Daarnaast rapporteren vrouwen vaker bijwerkingen van triptanen door een hogere C_{max}. Het is in dat geval beter om te switchen naar een langwerkende triptaan (eletriptan 40/80 mg) of een langwerkende NSAID toe te voegen als er een respons is geweest op een triptaan. Er is op dit moment nog geen hormoon-specifieke (profylactische) behandeling beschikbaar voor migraine. Het gebruik van de orale anticonceptiepil bij vrouwen met menstruele migraine zonder aura is mogelijk effectief, maar er is vanuit de patiënten zelf aangegeven dat

er behoefte is aan goed bewijs voor effectiviteit (zie www.whatstudy.nl) bij jonge en perimenopauzale vrouwen. Meld uw patiënten dus aan! Migraine met aura is een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor, vooral voor vrouwen. Vrouwen met migraine met aura moeten het advies krijgen roken te staken, zeker als zij de anticonceptie-pil slikken. In de praktijk vinden migrainepatiënten het vaak lastig om hun aanvalsfrequentie en de relatie tot de menstruatiecyclus nauwkeurig in te schatten. Het bijhouden van een (digitaal) hoofdpijndagboek wordt daarom sterk aangeraden, zowel voor de diagnostiek als voor het monitoren van ingezette behandeling(en).

Literatuur

- 1 Olesen J. International Classification of Headache Disorders. The Lancet Neurology 2018;17(5):396-7.

- 10 Casteren DS van, Verhagen IE, Arend BWH van der, et al. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. Neurology 2021;10.1212/WNL.0000000000012723.
- 12 Casteren DS van, Maassen van den Brink A, Terwindt GM. Migraine and other headache disorders in pregnancy. Handb Clin Neurol. 2020;172:187-99.
- 19 Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.
- 20 Casteren DS van, Kurth T, Danser AHJ, et al. Sex Differences in Response to Triptans. Neurology 2021;96(4):162-70.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.pil-nascholing.nl

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.

Eindtoets

- 1 Lees de NHG-Standaard *Hoofdpijn* en vergelijk deze met dit nascholingsartikel. Wat zou na het lezen van dit nascholingsartikel de eerste keuze van profylaxe zijn voor een vrouw met migraine?
 - a propranolol
 - b metoprolol
 - c candesartan
 - d amitriptyline
- 2 Een 30-jarige vrouw lijdt aan menstruele migraine. Zij behandelt haar aanvallen met sumatriptan. Kort na inname verdwijnt de hoofdpijn. De volgende ochtend wordt zij echter wakker met hevige misselijkheid en eenzijdige bonkende hoofdpijn, die toeneemt bij inspanning.

Wat is de goede term voor het fenomeen waarbij de hoofdpijn de volgende ochtend terugkeert?

 - a recurrence
 - b reappearance
 - c retreat
- 3 Wanneer is het risico op het krijgen van een migraineaanval het grootst?
 - a op de eerste dag van de menstruatie en tijdens de ovulatie
 - b in de periode van vier dagen voor de eerste dag van de menstruatie tot en met de eerste twee dagen van de menstruatie.
 - c in de periode van twee dagen voor de eerste dag van de menstruatie tot en met de eerste drie dagen van de menstruatie.
- 4 Wat kenmerkt een perimenstruele aanval ten opzichte van een niet-perimenstruele aanval?
 - a langere aanvalsduur, vaker een *recurrence* na acute medicatie, hevigere intensiteit van de hoofdpijn
 - b langere aanvalsduur, vaker een *recurrence* na acute medicatie, vaker een aura aanwezig voorafgaand aan de hoofdpijn
 - c vaker een *recurrence* na acute medicatie, hevigere intensiteit van de hoofdpijn, vaker een aura aanwezig voorafgaand aan de hoofdpijn.
- 5 Hoe kan een *recurrence* het beste worden behandeld?
 - a Switch naar een triptaan met een kortere halfwaardetijd, voeg een NSAID toe met een lange halfwaardetijd (etoricoxib/naproxen).
 - b Switch naar een triptaan met een langere halfwaardetijd, voeg een NSAID toe met een lange halfwaardetijd (etoricoxib/naproxen).
 - c Switch naar een triptaan met een langere halfwaardetijd, voeg een NSAID toe met een korte halfwaardetijd (etoricoxib/naproxen).
- 6 Als er migraine optreedt in de stopweek van de anticonceptiepillen, dan spreken we niet van menstruele migraine.
 - a juist
 - b onjuist
- 7 Welk pathofysiologisch mechanisme veroorzaakt de hoofdpijn tijdens een migraineaanval?
 - a cortical spreading depolarisation
 - b activatie van de nervus trigeminus
 - c vernauwing van de bloedvaten
 - d activatie van het dopaminerge systeem
- 8 Door stress krijg je migraine.
 - a juist
 - b onjuist
- 9 Waarom hebben vrouwen in de overgang meer last van migraine?
 - a doordat zij meer vasomotore symptomen ervaren
 - b door een toename van hormoonfluctuaties
 - c door een constant laag serumoestrogeen
- 10 Welke triptaan heeft de langste halfwaardetijd?
 - a sumatriptan-injectie
 - b rizatriptan-tablet
 - c eletriptan-tablet
 - d zolmitriptan-tablet