

Crash Course Migraine

Prof. Dr. Koen Paemeleire

Dienst Neurologie

Universitair Ziekenhuis Gent

De Pintelaan 185

B-9000 Gent

T 09/332.45.39

F 09/332.49.71

E koen.paemeleire@uzgent.be

De term migraine is afgeleid van ‘hemicrania’, of ‘halfzijdige hoofdpijn’. Deze term werd voor het eerst ingevoerd door Galenus (°131 AD), goed gekend voor zijn humorale ziekteleer die trouwens ook het denken over migraine lang (tot op vandaag ?) heeft beïnvloed. Het beeld van migraine werd echter reeds eerder herkend onder de naam van ‘heterocrania’ door Areteus van Cappadocië (°81 AD). Deze laatste beschreef ook 2 andere hoofdpijnsyndromen, ‘cephalalgia’ en ‘cephalea’, zeg maar een verre voorloper van de International Classification of Headache Disorders waarvan de huidige tweede editie werd gepubliceerd in 2004. Migraine wordt onderscheiden in twee hoofdtypes, men name migraine met en zonder aura. Ondertussen is gebleken dat de hoofdpijn bij een migraine aanval slechts in 60 % der gevallen unilateraal is en dit werd ook vertaald in de huidige criteria voor migraine (zie Tabel 1). Wanneer men deze criteria toepast, komt men tot de vaststelling dat er een spectrum is in de presentatie van migraine. Het eenvoudigst herkenbare beeld is dat van de patiënt met eenzijdige, kloppende hoofdpijnaanvallen die gepaard gaan met nausea en/of braken. Maar migraine kan zich ook als een bilaterale ernstige hoofdpijn presenteren, die niet kloppend is maar wel drukkend, toeneemt bij routine fysieke activiteit, en enkel gepaard gaat met overgevoeligheid aan licht en geluid. Heel wat patiënten met migraine kennen hun diagnose niet, er is dus een spreekwoordelijke migraine ‘ijsberg’. Typische misdiagnoses zijn hoofdpijn ten gevolge van hoge bloeddruk (enkel zeer hoge bloeddrukwaarden kunnen hoofdpijn veroorzaken), ten gevolge van sinuspathologie (chronische sinusitis kentekenen op beeldvorming sinussen mogen niet automatische gelijkgesteld worden aan de oorzaak van hoofdpijn), en cervicogene hoofdpijn (heel wat migraine patiënten ervaren nekpijn, die zowel

vóór als tijdens de aanval kan optreden). Het is ook niet ongewoon dat men eerder aan een dentale pathologie of oogheelkundig probleem denkt, dan aan migraine.

Migraine is een heel frequent probleem en men neemt een 1-jaarsprevalentie van 11 % aan in Europa. Migraine komt aanzienlijk vaker voor bij vrouwen (15-18 % op jaarbasis) dan bij mannen (5-6% op jaarbasis). Ironisch is het feit dat precies deze hoge prevalentie kan leiden tot een ‘normalisatie’ proces (ook wel het Rodney Dangerfield Effect genoemd¹), waarbij migraine eerder als een kwaaltje dan als een ernstig Public Health probleem wordt gezien. Migraine kan echter een ernstig impact hebben op de Quality Of Life, en volgens de World Health Organization staat migraine wereldwijd op de 19^e plaats van alle oorzaken van Years Lived with Disability (YLDs)². Daarenboven is migraine geassocieerd met een belangrijke medische kost en verlies aan productiviteit. Men heeft becijferd dat migraine de duurste neurologische aandoening is in de Europese Gemeenschap, met een prijskaartje van 27 miljard € per jaar³. Enkel voor Vlaanderen en Brussel wordt het aantal dagen werkverlet per jaar ten gevolge van migraine op 1.150.000 wordt geraamd⁴.

De inzichten in de fysiopathologie van migraine zijn drastisch gewijzigd in de voorbije decennia, op heden is er echter nog geen algemeen aanvaarde theorie die alle aspecten van migraine kan verklaren. Wel is het vandaag duidelijk dat een migraine aanval een neurovasculaire gebeurtenis is (men spreekt dus niet langer van vasculaire hoofdpijn), waarbij complexe interacties tussen zenuwstelsel en bloedvaten verantwoordelijk zijn voor het genereren van de pijn. Hoewel triptanen een effect hebben op de intracraniale bloedvaten, neemt men nu aan dat enkel hun werking op centraal en perifeer zenuwstelsel voldoende is voor de acute behandeling van migraine. Het is trouwens het vermelden waard dat een nieuwe klasse van acute behandeling in migraine in volle ontwikkeling is, de zogenaamde CGRP antagonisten, die geen vasoconstrictorisch effect hebben en waarbij een vergelijkbaar effect aan triptanen wordt bekomen in fase III studie⁵. Het is tevens duidelijk dat migraine een multifactoriële aandoening is, waarbij zowel genetische als omgevingsfactoren een rol spelen. Men kan migraine waarschijnlijk best beschouwen als een ‘threshold disorder’. Een genetische achtergrond is duidelijk gebleken uit tweelingstudies en familiestudies. Veertig procent van de migraine patiënten heeft een eerstegraadsverwant met migraine. Men schat het aandeel van genetica op ongeveer 50%, de rest wordt verklaard door omgevingsfactoren. Inderdaad patiënten kunnen specifieke zaken ontwaren die een aanval kunnen uitlokken, zogenaamde triggers, hoewel aanvallen ook zeker spontaan kunnen optreden.

In een studie bij meer dan 1200 migraine patiënten gaven ongeveer 75 % van de patiënten triggers aan⁶. De meest frequente triggers waren stress (80 %), hormonen bij vrouwen (65 %), uitstellen maaltijd (57 %), weersverandering (53%) en slaapstoornis (50%). Alcohol werd door 38 % van de migraine patiënten als trigger ervaren. Interessant te vermelden is dat chocolade in een placebo-gecontroleerde provocatiestudie geen trigger was voor migraine. De mythe van de chocolade als migraine trigger stamt waarschijnlijk uit een drang naar zoetigheden die een subgroep van migraine patiënten ervaart als prodroom van een migraine aanvallen. De meest vermelde prodromi zijn trouwens moeheid (72 %), concentratiemoeilijkheden (51 %) en stijve nek (50 %)⁷. De relatie tussen een ‘trigger’ en het uitlokken van een migraine aanval is onvoldoende begrepen, maar een eenvoudige benadering naar de patiënt toe is dat een migraine trigger een individu op een bepaald moment over de migraine ‘drempel’ kan brengen. De intrinsieke migraine drempel wordt dus genetisch bepaald, waarbij meerdere factoren een rol kunnen spelen. Schematisch kan men alleszins twee grote aspecten onderscheiden in de migraine neurobiologie. Enerzijds zijn er overtuigende data, in het bijzonder die gegenereerd door Prof. Schoenen en medewerkers te Luik, dat bij migraine patiënten een proces van dyshabituatie bestaat, waarbij sensorische delen van de hersenschors bij migraine patiënten overmatig reageren op repetitieve stimuli, zoals bijvoorbeeld visuele stimuli⁸. Anderzijds accumuleren gegevens dat er een probleem met cerebraal energiemetabolisme bestaat bij (een subgroep van) migraine patiënten. Heel wat stukken van de migraine puzzel ontbreken op heden, maar het is wel duidelijk dat de voorgaande bevindingen er op wijzen dat migraine een hersenaandoening is. Enkele historische migraine theorieën, zoals voedselallergie of maag-lever aandoening, kunnen dus beter naar de prullenmand worden verwezen.

De aanpak van migraine is meervoudig en de hierondervermelde principes van behandeling van migraine gelden voor patiënten tussen 18 en 65 jaar oud, en niet in de zwangerschap⁹. Enerzijds wordt de patiënt geïnstrueerd om eventuele migraine triggers te vermijden. Even belangrijk is het benadrukken dat niet elke aanval kan worden verklaard en dat migraine aanvallen dus ook spontaan kunnen optreden. Het is niet ongewoon dat patiënten menen zich te kunnen bevrijden van migraine door het identificeren van de ‘ultieme’ migraine trigger. Niet zelden zoekt men deze triggers in de voeding, hoewel slechts voor enkele voedingstriggers evidentie bestaat. Er is met andere woorden dus geen migraine dieet. De rol van genetische predispositie kan in dat opzicht worden benadrukt, dit is voor patiënten met

een familiale anamnese van migraine natuurlijk eenvoudiger. Ten tweede moet elke patiënt met migraine toegang krijgen tot adequate aanvalsbehandeling. Paracetamol is niet de hoeksteen van de acute behandeling van migraine en slechts een beperkt percentage van migraine patiënten wordt hiermee hoofdpijnvrij. Het is ook nuttig te vermelden dat er een Europese consensus bestaat dat ergotamine vandaag geen eerste keuze aanvalsbehandeling is voor migraine¹⁰. Op dit ogenblik zijn NSAIDs in België de eerstelijnsbehandeling bij acute migraine. De beste evidentie bestaat voor (kalium)diclofenac en (natrium)naproxen, maar ook ibuprofen kan een adequate optie zijn omwille van de betere gastro-intestinale tolerantie. Uiteraard moeten preparaten met vertraagde vrijstelling worden vermeden. Bij nausea/braken kan een NSAID in suppo worden gebruikt. Bij een patiënt met nausea/braken mag een gastroprokinetisch anti-emeticum (met enige voorkeur voor domperidon boven metoclopramide omwille relatief risico op extrapyramidale bijwerkingen) niet worden vergeten. Men moet voldoende hoog doseren met NSAIDs (50 tot 100 mg diclofenac, 500 tot 1000 mg naproxen, 400 tot 800 mg ibuprofen). Wanneer NSAIDs falen, moet de patiënt met migraine toegang krijgen tot triptanen. Er bestaan daarbij diverse formuleringen, waaronder pillen, suppositoria, neussprays en subcutane injectie. Op dit ogenblik kan helaas enkel terugbetaling worden bekomen voor generisch peroraal sumatriptan en subcutaan toegediend sumatriptan (beide terugbetalingen zijn trouwens mutueel exclusief). Het is van erg groot belang elke migraine patiënt te instrueren over het probleem van *medication-overuse headache*, dat migraine kan compliceren bij overgebruik van elke klasse van acute behandeling van migraine. De kans op ontwikkelen van *medication-overuse headache* verschilt wel enigzins van klasse tot klasse van geneesmiddelen, maar als algemene vuistregel kan men stellen dat patiënten acute behandeling van migraine moeten beperken tot maximum 6-8 dagen per maand en 2 dagen per week. Ook niet-medicamenteuze interventies zoals rust en cold packs kunnen verlichting brengen bij een migraine aanval. Ten derde is er de optie van preventieve behandeling voor migraine. Het opstarten van een migraine preventie vraagt afweging van meerdere factoren bij een individuele patiënt, maar als algemene stelregel kunnen we de European Headache Federation citeren door te stellen dat migraine preventie aangewezen is bij patiënten met minstens twee migraine aanvallen per maand, die invaliderend zijn ondanks acute behandeling¹¹. Ook (neiging tot) overgebruik van acute behandeling van migraine, ook al is deze effectief, is een indicatie tot opstarten van preventieve behandeling. De beste evidentie bestaat voor de beta-blokkers propranolol en metoprolol, dat was ook de conclusie van een recente Consensusvergadering ‘Behandeling van migraine’ van het RIZIV op 26 november 2009 (publicatie volgt). Er zijn alternatieven bij

falen van of contra-indicaties voor beta-blokkers, met name topiramaat (terugbetalingattest onder deze voorwaarde), flunarizine en valproaat (hoewel in België migraine niet in de bijsluiter is opgenomen). Bij de keuze van een migraine preventie zal men ook rekening houden met andere factoren, zoals co-morbiditeit. Ten vierde wordt het bijhouden van een migraine kalender aanbevolen. Tenslotte kan men patiëntes jonger dan 40 jaar, die lijden aan migraine met aura, een contraceptieve combinatiepil gebruiken, en in het bijzonder zij die erbij roken, wijzen op een verhoogd risico op beroerte ten gevolge van herseninfarct. De bijsluiter van de contraceptieve combinatiepil (die dus oestrogeenderivaat bevat) vermeldt trouwens migraine met aura als contra-indicatie. Hoewel de absolute toename van risico op herseninfarct bij patiëntes met migraine met aura gering is, kan men best toch een alternatieve vorm van contraceptie, die geen oestrogeen bevat, bespreken.

Nuttige links

- www.domusmedica.be: doorklikken naar ‘Aanpak van migraine in de huisartsenpraktijk’; hier kan men een PDF downloaden van de aanbeveling evenals een informatieboekje voor patiënten opgesteld door *Lifting The Burden* (een samenwerkingsverband tussen de WHO, de World Headache Alliance, de International Headache Society en de European Headache Federation)
- www.ontsnapaanmigraine.be: hier kan men een migrainekalender downloaden, en is ook informatie over migraine en *medication-overuse headache*
- www.ehf-org.org: op deze site kan men een document downloaden getiteld ‘European principles of management of comon headache disorders in primary care’; dit document behandelt naast de praktische benadering van migraine ook die van spanningshoofdpijn, cluster hoofdpijn en *medication-overuse headache*

Tabel 1: Diagnostische criteria van migraine zonder aura

- A. Ten minste vijf aanvallen van hoofdpijn die voldoen aan criteria B , C en D
- B. Duur hoofdpijnaanval 4-72 uur (onbehandeld of niet succesvol behandeld)
- C. Hoofdpijn voldoet aan twee of meer van de volgende karakteristieken:
 - 1. éénzijdig
 - 2. kloppend
 - 3. matige of ernstige intensiteit
 - 4. verergert door of veroorzaakt vermijden van routine fysieke inspanning (zoals stappen of traplopen)
- D. Gedurende de hoofdpijn minstens een van de volgende symptomen:
 - 1. misselijkheid en/of braken
 - 2. overgevoeligheid voor licht en geluid.
- E. Kan niet worden toegeschreven aan een andere aandoening

Take home messages

1. Migraine is een hersenaandoening, waarbij zowel genetische factoren als omgevingsfactoren een rol spelen.
2. Migraine triggers zijn individueel verschillend en mogen niet verward worden met de etiologie van migraine.
3. De diagnose van migraine wordt louter gesteld op basis van anamnestiche gegevens. Aanvullend onderzoek is enkel noodzakelijk om eventuele differentiaal diagnose uit te sluiten en dit in een minderheid van de patiënten.
4. Een hoofdpijnagenda wordt aanbevolen bij de opvolging van een migraine patiënt.
5. Elke patiënt met migraine moet toegang krijgen tot aanvalsbehandeling.
6. Eerste keuze aanvalsbehandelingen voor migraine zijn NSAID's (zoals diclofenac en naproxen) en triptanen. Een gastroprokinetisch anti-emeticum wordt alleszins geassocieerd bij nausea en/of braken.
7. Terugbetaling is recent mogelijk voor generische sumatriptan, helaas niet voor andere triptanen behalve Imitrex[®] subcutaan.
8. Overgebruik van pijnstillers moet worden voorkomen en patiënten krijgen het advies acute behandeling van migraine te beperken tot maximum 6 tot 8 dagen per maand en 2 dagen per week.
9. Preventieve behandeling moet besproken worden met patiënten met frequente invaliderende migraine aanvallen.
10. Beta-blokkers (propranolol/metoprolol) zijn eerste keuze migraine preventie. Er zijn heel wat andere opties voor preventieve behandeling van migraine, waaronder topiramate, valproaat en flunarizine.

Referenties

1. Molgaard, C. A. (2002). "Cognitive and social correlates of highly prevalent endemic diseases: the Rodney Dangerfield effect." *Headache* 42(2): 154-6.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>
3. Andlin-Sobocki, P., B. Jonsson, et al. (2005). "Cost of disorders of the brain in Europe." *Eur J Neurol* 12 Suppl 1: 1-27.
4. Moens, G., K. Johannik, et al. (2007). "The prevalence and characteristics of migraine among the Belgian working population." *Acta Neurol Belg* 107(3): 84-90.
5. Schelstraete, C. and K. Paemeleire (2009). "CGRP antagonists: hope for a new era in acute migraine treatment." *Acta Neurol Belg* 109(4): 252-61.
6. Kelman, L. (2004). "The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs." *Headache* 44(9): 865-72.
7. Giffin, N. J., L. Ruggiero, et al. (2003). "Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study." *Neurology* 60(6): 935-40.
8. Coppola, G., F. Pierelli, et al. (2009). "Habituation and migraine." *Neurobiol Learn Mem* 92(2): 249-59.
9. Van Leeuwen, E., K. Paemeleire, et al. (2010). "Aanpak van migraine in de huisartsenpraktijk." *Huisarts Nu* 39(2): S37-S56.
10. Tfelt-Hansen, P., P. R. Saxena, et al. (2000). "Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus." *Brain* 123 (Pt 1): 9-18.
11. Steiner, T. J., K. Paemeleire, et al. (2007). "European principles of management of common headache disorders in primary care." *J Headache Pain* 8 Suppl 1: S3-47.