
MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN MIGRAINE, MEDICATIE- OVERGEBRUIKSHOOFDPIJN EN SPANNINGSHOOFDPIJN

Status: Geautoriseerd – 17 december 2017

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

In samenwerking met

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Met ondersteuning van

PROVA

Financiering

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

Geautoriseerd door

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Colofon

Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn © [2017, NVN]

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postbus 20050, 3502 LB Utrecht

Tel: 030 – 282 33 43

E-mail: vereniging@neurologie.nl

Web: www.neurologie.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de neurologie. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te worden aan de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling werkgroep

- Mw. dr. Gisela Terwindt, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Dhr. dr. Wim Mulleners, neuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog / richtlijnmethodoloog, PROVA, Varsseveld, secretaris
- Dhr. dr. Peter van den Berg, neuroloog, Isala Klinieken, Zwolle, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. dr. Hans Carpay, neuroloog, Ziekenhuis Tergooi, Hilversum en Blaricum, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. drs. Emile Couturier, neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave, Amsterdam, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. dr. Frans Dekker, huisarts, Huisartsenpraktijk Molentocht, Purmerend, namens Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dhr. dr. Joost Haan, neuroloog, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp / Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. drs. Hille Koppen, neuroloog, Hagaziekenhuis, Den Haag, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Mw. dr. Jikke-Mien Niermeijer, kinderneuroloog, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, namens Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
- Mw. Judith Pijpers, MSc., arts-onderzoeker, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dhr. dr. Guus Schoonman, neuroloog, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Mw. dr. Natalie Wiendels, neuroloog, Medisch Centrum Slotervaart, Amsterdam, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Toehoorder

Mw. Jos Geijer, bureau Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten, Utrecht

Samenvatting met behandeladvies

Aanvalsbehandeling migraine

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

Volwassenen	Kinderen
Acetylsalicylzuur 1000 mg (evt. samen met metoclopramide 10 mg)	Ibuprofen: off-label: gedurende maximaal 3 dagen 3 maanden tot 12 jaar: oraal: 20-30 mg/kg/dag in 3-4 doses, zo nodig max. 6 dd, max. 1.200 mg/dag; rectaal: 20-30 mg/kg/dag in 3-4 doses 12-18 jaar: oraal: 200-400 mg; rectaal: 500 mg/dosis zo nodig max. 3 dd, max. 1.500 mg/dag
Diclofenac 100 mg	Paracetamol: 1 maand tot 18 jaar: 90 mg/kg/dag in 4 doses, max. 4 g/dag. Maximale dosering per gift: 1 g/dosis. Omwille van de eenvoud van het dosisaadvies en het gebrek aan wetenschappelijke bewijsvoering naar de effectiviteit van een orale oplaaddosering, wordt er geen oplaaddosering aanbevolen.

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

Volwassenen	Kinderen
Almotriptan 12,5 mg tablet	Sumatriptan neusspray bij G < 40 kg 10 mg nasaal, en bij G ≥ 40 kg 20 mg nasaal Rizatriptan, oraal: 6 tot 18 jaar en < 40 kg: 5 mg/dosis eenmalig; ≥ 40 kg: 10 mg/dosis eenmalig
Eletriptan 40 mg tablet	Zolmitriptan: 2,5 mg (off-label)
Frovatriptan 2,5 mg tablet	Andere triptanen: off-label Eletriptan: 20 mg G < 40 kg, en 40 mg G > 40 kg, off label, niet geregistreerd in NL Almotriptan: 6,25-12,5 mg per keer, oraal, bij 12-17 jarigen, niet geregistreerd in NL
Naratriptan 2,5 mg tablet	
Rizatriptan 10 mg (smelt)tablet	
Sumatriptan 100 mg tablet	
Sumatriptan neusspray 20 mg/dosis	
Sumatriptan subcutaan 6 mg s.c.	
Zolmitriptan 2,5 mg tablet	

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij migraine met ernstige misselijkheid en/of braken.

Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt < 24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg of 80 mg in 1x.

Contra-indicaties

Kinderen

Voor zover onderzocht en bekend vormt jonge leeftijd geen contra-indicatie voor het gebruik van triptanen in de acute behandeling van migraine. De lange termijn effecten van triptanen op de neurologische ontwikkeling van kinderen zijn niet bekend. Triptanen die zijn onderzocht bij kinderen zijn: rizatriptan en sumatriptan, en bij adolescenten (12-18 jarigen) ook zolmitriptan, almotriptan en eletriptan.

Volwassenen

In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).

Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

Timing aanvalsbehandeling

Het advies aan patiënten luidt om aanvalsmedicatie zo snel mogelijk te nemen als er hoofdpijn is en ze zeker weten dat het om een migraineaanval (met of zonder aura) gaat.

Dit geldt met name voor patiënten die de ervaring hebben dat het later innemen van medicatie minder effectief is.

Dit geldt ook met name voor patiënten met allodynie tijdens een aanval en die de ervaring hebben dat het later innemen van medicatie, als de allodynie al is opgetreden, minder effectief is.

Als patiënten vanwege het advies om de aanvalsbehandeling zo snel mogelijk te nemen steeds meer aanvalsbehandeling gaan nemen moet men opletten dat er geen medicatieafhankelijke hoofdpijn ontstaat, bijvoorbeeld als de individuele aanvallen veel langer worden of het gemiddelde aantal hoofdpijndagen per maand toeneemt.

Profylactische behandeling migraine

Profylactische behandeling bij migraine kan overwogen worden bij patiënten met één of meer van de volgende kenmerken:

- Een aanvalsfrequentie van twee of meer per maand gedurende minimaal drie maanden
- Migraineaanvallen van ernstige intensiteit of lange duur, die onvoldoende reageren op adequaat gedoseerde en gebruikte aanvalsbehandeling

De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium 'begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.

Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.

Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook [hoofdstuk medicatie-overgebruikshoofdpijn](#)).

Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.

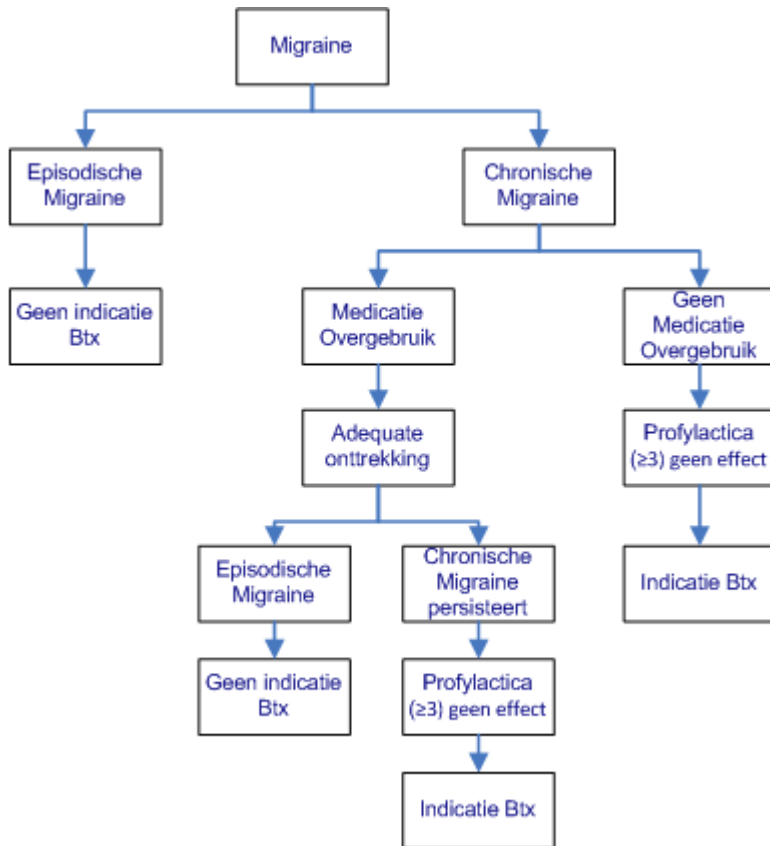
De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.

Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.

Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsscalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.

OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel
<u>Episodische migraine</u>	
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	<u>Propranolol</u> : hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. <u>Valproaat MGA</u> met opbouw naar dosis van 10 mg/kg

<i>Effectief, in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht</i>	<u>Candesartan</u> : ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis
<i>Effectief, slechts in een trial onderzocht</i>	<u>Flunarizine</u> 1 dd 5 mg (= max bij G < 40 kg), opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg
<i>Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs</i>	<u>Amitriptyline</u> a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg <u>Pizotifeen</u> 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) <u>Topiramaat</u> start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN	Geneesmiddel
<u>Episodische migraine</u>	
<i>Effectief, gunstig veiligheidsprofiel</i>	1. <u>Candesartan</u> start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)
	2. <u>Metoprolol</u> start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) <u>Propranolol</u> start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg <u>Topiramaat</u> start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) <u>Valproaat MGA</u> (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
<i>Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel</i>	3. <u>Valproaat MGA</u> (vrouwen: zie richtlijn CBG) <u>Flunarizine</u> 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg <u>Amitriptyline</u> a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
<i>Gering effectief</i>	4. <u>Pizotifeen</u> 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
<u>Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie</u>	
<i>Gering effectief</i>	1. <u>Topiramaat</u> <u>Valproaat</u>
	2. <u>Botulinetoxine A</u>



Geslachtshormonen en migraine

Acute en preventieve behandeling van pure menstruele migraine en menstruatie gerelateerde migraine is gelijk aan de behandeling van gewone migraine.

Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's of triptanen te geven.

Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij pure menstruatie en menstruatie gerelateerde migraine.

Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij vrouwen met toename van migraine aanvallen rondom de menopauze.

Medicatieovergebruikshoofdpijn

De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de onttrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie hoofdstuk '[Profylactische behandeling migraine](#)').

- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgsconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

Belangrijke kanttekening bij dit beleid is dat simpel ontwenningadvies niet zonder meer geldt voor patiënten met ernstige (psychiatrische) comorbiditeit of in geval van overgebruik van opioïden of barbituraten. In deze gevallen dient een individueel beleid ingesteld worden, dat soms afwijkt van de abrupte poliklinische ontwenning. Bij overgebruik van (hoge dosis) opioïden is gradueel ontwenning van medicatie bijvoorbeeld beter.

Organisatie van zorg

Volwassenen

Overweeg multidisciplinaire behandeling bij een geselecteerde groep hoofdpijnpatiënten, met name die patiënten die een hoge ziektelast ervaren of comorbiditeit hebben (met name depressie/angst en/of medicatie-afhankelijkheid).

Het is onduidelijk welke zorgverleners er betrokken moeten zijn in de multidisciplinaire behandeling, maar deze zal tenminste bestaan uit een hoofdpijnverpleegkundige naast de neuroloog.

Spanningshoofdpijn

M.b.t. profylactische behandeling van de chronische spanningshoofdpijn:

- Amitriptyline is mogelijk effectief voor de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn, advies start 10 mg a.n. Opbouwen per maand tot 40 mg/dag (max 75-100 mg).
- Er zijn enige aanwijzingen dat mirtazapine werkzaam is bij de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn, advies start 15 mg. Opbouwen per maand tot 30 mg/dag.
- Er is geen bewijs dat SSRI's effectief zijn bij de profylaxe van spanningshoofdpijn.
- De effectiviteit van botulinetoxine bij de profylaxe van spanningshoofdpijn is niet aangetoond.

Inhoud

Samenstelling werkgroep	3
Samenvatting met behandeladvies	4
Inleiding.....	10
Contra-indicaties aanvalsbehandeling migraine met triptanen.....	15
Timing aanvalsbehandeling migraine	23
Profylactische behandeling migraine	26
Geslachtshormonen en migraine	35
Medicatieovergebruikshoofdpijn.....	38
Organisatie van zorg.....	42
Spanningshoofdpijn.....	45
Bijlage 1. Literatuursearch.....	48
Bijlage 2. Literatuurselectie.....	58
Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken	59
Bijlage 4. GRADE evidence profielen	81
Bijlage 5. Meta-analyses	86
Bijlage 6. Noten bij aanbevelingen behandeling kinderen	87
Bijlage 7. Belangenverklaringen.....	89
Bijlage 8. Gebruikte afkortingen	92
Bijlage 9. Referenties.....	93

Inleiding

Introductie

Migraine is een veelvoorkomende aandoening, met een grote impact op de kwaliteit van leven. In Nederland hebben naar schatting zo'n 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.(1) Dat ligt in lijn met een 1-jaars prevalentie in Europa van ongeveer 15%.(2) De wereldwijde prevalentie is geschat op bijna 960.000.000. Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, staat migraine op de 7^e plaats in de wereldwijde WHO ranglijst van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen en zelfs op de 3^e plaats bij mensen onder de 50 jaar.(3, 4)

Migraine is een aanvalsgewijze hevige, bonzende, eenzijdige hoofdpijn van 4-72 uur, die gepaard gaat met misselijkheid, braken en/of overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren (migraine zonder aura). Bij een op de drie patiënten is er sprake van auraverschijnselen voorafgaand aan de aanval. Deze verschijnselen zijn meestal visueel.(5)

Bij de meeste patiënten is er sprake van episodische migraine (<15 hoofdpijndagen per maand). Elk jaar transformeert echter 2,5% van de patiënten naar chronische migraine (≥15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥8 migraine dagen), een proces dat 'migraine chronificatie' wordt genoemd. In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar. Een belangrijke risicofactor is het frequente gebruik van acute hoofdpijnmedicatie, en als zodanig komt medicatieovergebruik bij twee derde van de chronische migraine patiënten voor, maar in de neurologie praktijk waarschijnlijk nog meer.(5-7)

De diagnose chronische migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn kunnen volgens de huidige classificaties dan ook naast elkaar bestaan. Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is gedefinieerd als een hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand met overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie, gedurende > 3 maanden. MOH is een secundaire hoofdpijn, die over het algemeen voorkomt bij mensen met een onderliggende primaire hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn. De prevalentie in Nederland is 2,6% en staat in de eerder genoemde WHO ranglijst op de 20^{ste} plaats. In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen worden (in Nederland) het meest overgebruikt.(3, 5, 8-10) Overigens kan ook het overmatig gebruik van cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, energydranken) tot overgebruikshoofdpijn leiden, de grens die hierbij gehanteerd wordt is ≥5 eenheden/dag.

De diagnose spanningshoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie.. Spanningshoofdpijn wordt volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en spanningshoofdpijn moet onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn, zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

International Classification of Headache disorders, 3rd edition (beta version)

Migraine zonder aura

- A. Ten minste vijf aanvallen die aan criteria B-D voldoen
- B. Hoofdpijn gedurende 4-72 uur (onbehandeld of onsuccesvol behandeld)
- C. Hoofdpijn heeft tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:
 - 1. unilaterale lokalisatie
 - 2. pulserend karakter
 - 3. matig of ernstige pijn
 - 4. Verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.
- D. Tijdens de hoofdpijn is er sprake van minstens één van de volgende klachten:
 - 1. misselijkheid en/of braken
 - 2. fotofobie én fonofobie

E. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3-diagnose

Migraine met aura

A. Tenminste twee aanvallen die aan criteria B en C voldoen

B. Een of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen: visuele, sensibele, spraak/taal-, motorische, hersenstam of retinale symptomen.

C. Tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

1. Ten minste één aurasymptoom breidt geleidelijk uit over 5 minuten of meer, en/of 2 of meer symptomen treden achtereenvolgens op
2. Ieder afzonderlijk niet-motorisch aurasymptoom duurt 5-60 minuten
3. Ten minste één aurasymptoom is eenzijdig
4. De aura wordt begeleid of gevolgd door hoofdpijn, de fase tussen de aurasymptomen en de hoofdpijn duurt maximaal 60 minuten

D. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3-diagnose

Chronische migraine

A. Hoofdpijn (spanningshoofdpijnachtig en/of migraineachtig) op ≥ 15 dagen per maand gedurende ≥ 3 maanden.

B. Voorkomende bij een patiënt die ten minste 5 aanvallen heeft gehad, voldoende aan de criteria voor *1.1 Migraine zonder aura* en/of *1.2 Migraine met aura*.

C. Op ≥ 8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden voldeed de hoofdpijn aan één of meerdere van de volgende criteria:

1. Criteria C en D voor *1.1 Migraine zonder aura*
2. Criteria B en C voor *1.2 Migraine met aura*
3. Hoofdpijn die door de patiënt ervaren werd als migraine en als zodanig behandeld werd met triptan- of ergotamine-inname.¹

D. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3-diagnose.

Medicatieovergebruikshoofdpijn

A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn

B. Overmatig gebruik gedurende >3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie

C. Kan niet beter verklaard worden door een andere hoofdpijndiagnose.

Subtypen medicatie afhankelijke hoofdpijn/cafeïne afhankelijke hoofdpijn

1. Ergotamine ≥ 10 dagen per maand

2. Triptanen op ≥ 10 dagen per maand

3. Simpele analgetica, zoals paracetamol, acetylsalicylzuur of NSAIDs, op ≥ 15 dagen per maand

4. Opioiden op ≥ 10 dagen per maand

5. Combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand

6. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, die individueel niet overmatig gebruikt worden

7. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, waarvan het type, de hoeveelheid of het patroon van gebruik niet goed geverifieerd kan worden

8. Overige medicatie die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand.

(9. Cafeïne houdende dranken op ≥ 5 eenheden/dag)

Spanningshoofdpijn

A. infrequente spanningshoofdpijn (<1 dag/maand), frequente spanningshoofdpijn (1-14 dagen/maand), chronische spanningshoofdpijn (15 dagen of meer/maand)

B. duur 30 minuten tot 7 dagen

C. tenminste 2 van de verschijnselen:

1. bilateraal gelokaliseerd
2. drukkend of bandvormig (niet kloppend) van karakter

¹ Ergotamine is beschikbaar, maar wordt in Nederland anno 2017 nauwelijks meer gebruikt.

3. mild of matige intensiteit
 4. geen verergering door of vermindering van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.
- D. Bij (in) frequente spanningshoofdpijn:
1. geen misselijkheid of braken
 2. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie
- Bij chronische spanningshoofdpijn:
1. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie of geringe misselijkheid
 2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken
- E. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3-diagnose

Aanleiding voor het maken van deze richtlijn

De richtlijn 'diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen' dateert uit 2007 en is op onderdelen verouderd.⁽¹¹⁾ Voor de diagnostiek en behandeling van aangezichtspijn en clusterhoofdpijn is inmiddels een nieuwe richtlijn ontwikkeld.⁽¹²⁾ Ook voor de overige onderdelen is behoefte aan een update van de aanbevelingen.

Definitie en doelstelling van de richtlijn

Het doel van deze richtlijn is de kwaliteit van zorg en patiëntveiligheid van patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn te waarborgen en waar mogelijk te verbeteren. In deze richtlijn worden aanbevelingen geformuleerd die professionals in de zorg hiertoe de handvaten geven.

Doelgroep richtlijngebruikers

De primaire doelgroep van deze richtlijn zijn neurologen, kinderneurologen en kinderartsen. Ook anderen kunnen hun voordeel doen met deze richtlijn.

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn, die in de tweede of derde lijn (gespecialiseerd hoofdpijncentrum) behandeld worden. De richtlijn heeft betrekking op zowel kinderen als volwassenen. Voor de zorg in de eerste lijn wordt verwezen naar de [NHG-Standaard Hoofdpijn](#). Hierin is ook informatie opgenomen over niet-medicamenteuze aspecten van de behandeling en voorlichting. Informatie voor patiënten kan gevonden worden op www.thuisarts.nl.

Clusterhoofdpijn en aangezichtspijn vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de [multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn](#).

De volgende uitgangsvragen worden in deze richtlijn behandeld:

- Bij welke patiënten met migraine kunnen triptanen niet toegepast worden vanwege contra-indicaties?
- Wat zijn belangrijke aspecten met betrekking tot timing van de aanvalsbehandeling van migraine?
- Wat zijn effectieve en efficiënte opbouwschema's, inclusief targetdoseringen voor de verschillende middelen die ingezet worden voor preventieve behandeling van migraine? Is er bewijs voor add-on medicatie?
- Hoe is de relatie tussen geslachtshormonen/veranderingen en migraine? Wat is de invloed van gecombineerde (orale) anticonceptie op migraine en wat is het beleid bij migraine en gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva? Is er plaats voor (hormonale) profylaxe bij cyclus gerelateerde hoofdpijn?
- Welke behandeling is effectief bij patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn?
- Wat zijn verwijscriteria en terugverwijscriteria voor de eerste, tweede en derde lijn voor patiënten met migraine, chronische hoofdpijn en medicatieovergebruikshoofdpijn?

De behandeling van spanningshoofdpijn is overgenomen uit de oude richtlijn uit 2008, en niet geactualiseerd.

Voor wat betreft behandelingsaspecten richt de richtlijn zich met name op de medicamenteuze behandeling. Over andere vormen van behandeling, bijvoorbeeld behandeling gericht op de psychologie, doet de richtlijn geen uitspraak. Desalniettemin hecht de werkgroep eraan te vermelden dat haar geen wetenschappelijk bewijs bekend is die aantoont dat er niet-medicamenteuze behandelingen zijn die de oorzaak van de migraine wegnemen. Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze, met name psychologische, maatregelen helpen om om te gaan met de chronische aandoening migraine. Daarnaast lijkt het gradueel blootstellen aan geselecteerde vermeende

triggers van aanvallen beter dan het vermijden hiervan.⁽¹³⁾ Verder hebben migraine patiënten een verhoogd risico op het krijgen van depressie en deze comorbiditeit verhoogt het risico voor chronificatie van migraine aanvallen en overgebruik van acute medicatie.

Werkwijze

Totstandkoming werkgroep

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een werkgroep geformeerd, onder voorzitterschap van mw. dr. Gisela Terwindt, neuroloog, en dhr. dr. Wim Mulleners, neuroloog. In de werkgroep hadden gemandateerde vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, de Vereniging Arts-Assistenten in opleiding tot Neuroloog, de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie en het Nederlands Huisartsen Genootschap zitting. De werkgroep wordt procedureel en methodologisch ondersteund door PROVA en logistiek door het bureau van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. De ontwikkeling van deze richtlijn wordt gefinancierd vanuit een projectbudget door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten. Als toehoorder was een bureau-medewerker van deze Stichting bij de vergaderingen van de werkgroep aanwezig.

Knelpuntenanalyse

De richtlijnwerkgroep heeft in de eerste werkgroepvergadering knelpunten in de zorg voor patiënten met migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn geïdentificeerd. In een invitational conference zijn deze knelpunten ten commentaar en aanvulling voorgelegd aan de volgende stakeholders:

- Bijwerkingencentrum Lareb
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Vereniging van Hoofdpijn Patiënten
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

De richtlijnwerkgroep heeft de input vanuit deze invitational conference geanalyseerd en in de tweede werkgroepvergadering de knelpunten en uitgangsvragen vastgesteld.

Methode richtlijnontwikkeling

Om de uitgangsvragen te beantwoorden is op systematische wijze per uitgangsvraag de evidence beoordeeld (zie hiervoor de inhoudelijke hoofdstukken). Hierbij is gebruik gemaakt van de GRADE methodiek. Voor achtergrondinformatie hierover wordt verwezen naar de Nederlandse handleiding voor het gebruik van GRADE.⁽¹⁴⁾ De evidence is samengevat door de epidemioloog in de werkgroep, met inhoudelijke input en feedback van de inhoudelijk experts in de werkgroep. Per uitgangsvraag was hiervoor een aantal 'ambassadeurs' aangewezen. De praktische overwegen en conceptaanbevelingen zijn voorbereid door deze 'ambassadeurs' per uitgangsvraag. De aanbevelingen, en de gehele conceptringlijn, is plenair door de werkgroep vastgesteld.

Procedure voor commentaar en autorisatie

De conceptringlijn is ter commentaar aangeboden aan alle leden van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de overige verenigingen die bij de ontwikkeling van de richtlijn betrokken zijn. Daarnaast is de conceptringlijn ter commentaar verstuurd aan alle partijen die bij de knelpunteninventarisatie om input gevraagd zijn. Het binnengekomen commentaar is door de werkgroep beoordeeld en verwerkt in de richtlijn. Daarbij is beargumenteerd welke commentaren wel en welke niet zijn opgenomen.

Daarna is de richtlijn ter autorisatie voorgelegd aan de partijen die in de werkgroep vertegenwoordigd zijn. De richtlijn is geautoriseerd door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitgebreide commentaarronde.

Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijndatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Een [implementatieplan en een voorstel voor indicatoren](#) zijn opgenomen in bijlage 8.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Procedure herziening

Jaarlijks wordt door de commissie richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie bepaald of actualisatie van de richtlijn nodig is. Indien dit wenselijk wordt geacht, dan spant de Nederlandse Vereniging voor Neurologie zich ervoor in de herziening te realiseren (bijvoorbeeld in organisatie en door hiervoor de financiële middelen te vergaren). Een eventuele herziening kan ook modulair, dus per hoofdstuk/uitgangsvraag, plaatsvinden.

Leeswijzer

Navolgend zijn de inhoudelijke hoofdstukken van deze richtlijn opgenomen, die zijn opgebouwd uit een deel onderbouwing met evidence, een deel overwegingen, en de uiteindelijke aanbevelingen voor de praktijk. Voor veel van de systematische onderbouwing van de inhoudelijke hoofdstukken wordt verwezen naar de bijlagen 1 tot en met 5 ([literatuursearch](#), [literatuurselectie](#), [tabellen met studiekarakteristieken](#), [GRADE evidence profielen en meta-analyses](#)). Bijlage 6 bevat [achtergrondinformatie voor de behandeling van kinderen](#). Bijlage 7 bevat een overzicht van de [belangen van de werkgroepleden](#). Bijlage 8 en 9 ten slotte bevatten lijsten met [gebruikte afkortingen](#) en [gerefereerde literatuur](#).

Contra-indicaties aanvalsbehandeling migraine met triptanen

Achtergrond

Alvorens de verschillende triptanen en betreffende contra-indicaties te bespreken wordt hier eerst een overzicht gegeven van overige gangbare migraine aanvalsbehandeling op basis van beschikbare Cochrane reviews. Dit was dus geen uitgangsvraag voor de richtlijn. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling (met pijnstillende medicatie die niet specifiek voor de behandeling van migraine is ontwikkeld) en specifieke migraine aanvalsbehandeling (met middelen die wel specifiek voor de behandeling van migraine zijn ontwikkeld).

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

Volwassenen	Kinderen
Acetylsalicylzuur 1000 mg (evt. samen met metoclopramide 10 mg)	Ibuprofen: off-label: gedurende maximaal 3 dagen 3 maanden tot 12 jaar: oraal: 20-30 mg/kg/dag in 3-4 doses, zo nodig max. 6 dd, max. 1.200 mg/dag; rectaal: 20-30 mg/kg/dag in 3-4 doses 12-18 jaar: oraal: 200-400 mg; rectaal: 500 mg/dosis zo nodig max. 3 dd, max. 1.500 mg/dag
Diclofenac 100 mg	Paracetamol: 1 maand tot 18 jaar: 90 mg/kg/dag in 4 doses, max. 4 g/dag. Maximale dosering per gift: 1 g/dosis. Omwille van de eenvoud van het dosisadvies en het gebrek aan wetenschappelijke bewijsvoering naar de effectiviteit van een orale oplaaddosering, wordt er geen oplaaddosering aanbevolen.
Ibuprofen 400-600 mg	
Paracetamol 1000 mg (evt. samen met metoclopramide 10 mg)	

Ibuprofen 400 mg geeft verlichting van pijn bij de helft van de patiënten, maar pijnvrijheid wordt maar door een klein deel van patiënten bereikt. De dosis 200 mg is iets minder effectief.⁽¹⁵⁾ De effectiviteit van ibuprofen 400 mg is vergelijkbaar met 1000 mg acetylsalicylzuur.⁽¹⁶⁾ Gegevens over effectiviteit van ibuprofen gecombineerd met een anti-emeticum ontbreken. De toevoeging van metoclopramide 10 mg aan acetylsalicylzuur 1000 mg geeft duidelijk vermindering van misselijkheid en braken, maar geeft geen extra afname van hoofdpijn.⁽¹⁶⁾ Naproxen 500 mg is minder effectief dan ibuprofen 400 mg, de helft van patiënten ervaart enige vermindering van hoofdpijn na 2 uur, het percentage patiënten dat pijnvrij is na 2 uur is 17%.⁽¹⁷⁾ Diclofenac kalium 50 mg geeft pijnverlichting bij meer dan de helft van patiënten, terwijl 22% pijnvrijheid bereikt 2 uur na inname.⁽¹⁸⁾ Paracetamol 1000 mg geeft pijnverlichting bij meer dan de helft van de patiënten, terwijl 19% pijnvrijheid 2 uur na inname bereikt.

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

Volwassenen	Kinderen
Almotriptan 12,5 mg tablet	Sumatriptan neusspray bij G < 40 kg 10 mg nasaal, en bij G => 40 kg 20 mg nasaal Rizatriptan, oraal: 6 tot 18 jaar en < 40 kg: 5 mg/dosis eenmalig; ≥ 40 kg: 10 mg/dosis eenmalig
Eletriptan 40 mg tablet	Zolmitriptan: 2,5 mg (off-label)
Frovatriptan 2,5 mg tablet	Andere triptanen: off-label Eletriptan: 20 mg G < 40 kg, en 40 mg G > 40 kg, off label, niet geregistreerd in NL Almotriptan: 6,25-12,5 mg per keer, oraal, bij 12-17 jarigen, niet geregistreerd in NL
Naratriptan 2,5 mg tablet	
Rizatriptan 10 mg (smelt)tablet	
Sumatriptan 100 mg tablet	
Sumatriptan neusspray 20 mg/dosis	
Sumatriptan 6 mg s.c.	
Zolmitriptan 2,5 mg tablet	

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling.(19) Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij ernstige misselijkheid en/of braken.

Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt <24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg in 1x.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden over de wijze van inname van een triptan (zie hoofdstuk '[Timing aanvalsbehandeling migraine](#)').

Triptanen vergeleken met overige pijnstillers

Sumatriptan 100 mg geeft een hogere kans op pijnvrijheid 2 uur na inname, maar overige eindpunten verschillen niet sterk van acetylsalicylzuur 1000 mg. Bijwerkingen worden wel vaker gerapporteerd bij sumatriptan dan bij acetylsalicylzuur 1000 mg.(20) De combinatie sumatriptan met naproxen geeft weinig voordeel boven sumatriptan alleen, echter werkt veel beter dan naproxen alleen. Bij gebruik van de combinatie was de helft van de patiënten pijnvrij 2 uur na inname.

Paracetamol 1000 mg gecombineerd met metoclopramide 10 mg geeft 2 uur na inname zelfde resultaten als sumatriptan 100 mg, voor beide werd pijnverlichting bereikt door ongeveer 40% van patiënten.(18)

Triptanen

Er is in 2001 een meta-analyse verricht van alle orale triptanen in 53 trials. Hieruit kwam naar voren dat rizatriptan 10 mg, eletriptan 80 mg en almotriptan 12,5 mg de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling geven.(19, 21) Triptanen leiden gemiddeld bij 30% van de patiënten tot pijnvrijheid binnen 2 uur bij orale toediening en bij 60% van de patiënten bij subcutane toediening. Pijnvermindering binnen 2 uur wordt bereikt bij gemiddeld 60% van de patiënten bij orale toediening en 80% bij subcutane toediening.

Bij het kiezen van een triptan is de toedieningswijze (snelheid en effectiviteit) de eerste afweging die men moet maken. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt en kan ook de voorkeur zijn bij ernstige misselijkheid en/of braken. Inter-individueel kunnen bepaalde triptanen beter werken dan andere wat blijkt uit verschillende preferentiestudies, het is dus zinvol de andere triptanen te proberen als een patient bij een triptan onvoldoende effect of onacceptabele bijwerkingen heeft.

Triptanen worden zowel in de eerste als in de tweede lijn frequent voorgeschreven. Vanwege contra-indicaties worden patiëntengroepen zoals kinderen, zwangeren of patiënten met specifieke comorbiditeit zoals hart- en vaatziekten echter vaak hiervan uitgesloten. Deze groepen waren vaak ook specifiek uitgesloten in de effectiviteitsstudies en lange termijn studies waardoor er weinig gegevens beschikbaar zijn over werkelijke veiligheid in deze groepen. Mogelijk is er hierdoor sprake van onderbehandeling doordat voorschrijvers geen risico nemen, versterkt doordat hart- en vaatziekten als contra-indicatie in de bijsluiter staan.

Gelijktijdig gebruik van antidepressiva en triptanen en de kans op serotonerg syndroom

Dit is geen uitgangsvraag in deze richtlijn, maar dit onderwerp wordt wel kort besproken.

Het serotonerg syndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van meerdere serotonerge middelen in therapeutische dosis. De pathofysiologie van het serotonerg syndroom is niet geheel opgehelderd. Stimulatie van de 5HT_{1a} en 5HT₂ receptoren is een van de mogelijke mechanismen.(22) Zowel selectieve serotonine reuptake inhibitors (SSRI), selectieve norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), monoamine oxidase inhibitors (MAO remmers) en tricyclische antidepressiva (TCA) kunnen in theorie een serotonerg syndroom veroorzaken. Van triptanen (5HT_{1b}, 5HT_{1d} en 5HT_{1f} agonisten) is bij monotherapie nog nooit een serotonerg syndroom beschreven.(23)

Het gelijktijdig gebruik van triptanen en SSRI/ SNRI komt voor bij ongeveer 2% van de triptangebruikers.(24) Het aantal patiënten dat door gelijktijdig gebruik van triptanen en SSRI/SNRI een serotonerg syndroom ontwikkelde is niet duidelijk maar waarschijnlijk zeer klein.

In 2006 waarschuwde de Amerikaanse Food and Drug administration (FDA) dat er bij gelijktijdig gebruik van antidepressiva en triptanen een verhoogde kans bestond op het optreden van een potentieel levensbedreigend serotonerg syndroom. Deze waarschuwing was gebaseerd op 27 gevallen tussen 1998-2002, waarvan 2 levensbedreigend waren geweest. De jaarlijkse incidentie van serotonerg syndroom bij gecombineerd gebruik wordt geschat op $< 0,03\%$, en levensbedreigende gevallen op $0,002\%$.(23)

Een post marketing triptanstudie rapporteerde over gelijktijdig gebruik van sumatriptan subcutaan en SSRI/SNRI's bij ruim 1700 patiënten, hiervan ontwikkelde niemand ernstige bijwerkingen of een serotonerg syndroom.(25) NB. Migraine en depressie komen vaak gelijktijdig voor, zie ook [hoofdstuk medicatieovergebruikshoofdpijn](#). Gecombineerd gebruik van SSRI/SNRI's en triptanen lijkt veilig, voor de andere middelen zoals MAO-remmers en TCA's zijn er minder data. Instructie t.a.v. het herkennen van het serotonerg syndroom door de patiënt is van belang.

Cardiovasculaire contra-indicaties

In post marketing surveillance data van de FDA zijn enkele patiënten beschreven met acute cardiovasculaire ziekten direct na gebruik van triptanen. Echter deze frequentie was erg laag. In de meeste gevallen (maar niet in alle) was er sprake van onderliggende cardiovasculaire risico factoren. Tevens zijn er case reports gepubliceerd van patiënten met herseninfarcten en myocard infarcten na het gebruik van triptan.(26) Dit leidde tot zorgen omtrent veiligheid van triptan gebruik bij cardiovasculair belaste patiënten.

Verschillende farmacodynamische studies hebben effecten van triptanen bestudeerd op hartdoorbloeding en vaat diameter zonder duidelijk effect te hebben aangetoond op beiden, ook niet bij kleine studies waarbij personen met vernauwde coronairen werden onderzocht.(27)

In de afgelopen jaren is meer wetenschappelijk onderzoek specifiek naar cardiovasculaire contra-indicaties gedaan, hetgeen heeft geleid tot een uitgangsvraag voor de werkgroep.

Het is niet aangetoond dat er een verband bestaat tussen triptan gebruik bij migraine en een verhoogde kans op het bereiken van cardiovasculaire events (met name myocard infarct en andere ischemische hartaandoeningen, beroerte en TIA, arrhythmieën, ziekenhuisopnames vanwege cardiovasculaire, cerebrovasculaire of perifeer vasculaire aandoeningen, cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit).

Er is wel een relatie tussen migraine en cardiovasculaire ziekte in het algemeen en dat geldt met name voor vrouwen. In een grootschalig prospectief onderzoek dat over >20 jaar liep is aangetoond dat bij vrouwen met migraine het risico op het krijgen van, en overlijden aan hart- en vaatziekten (HVZ) anderhalf keer verhoogd is.(28) Het verhoogde risico op beroerte is al langer bekend.(29) Zeker wanneer het jonge vrouwen betreft met migraine met aura en er additionele risicofactoren meespelen, zoals anticonceptiepill gebruik en roken, kan dit oplopen tot een 30-voudig verhoogd risico op beroerte. In een groot prospectief MRI onderzoek onder de Nederlandse bevolking werden met name bij vrouwen met migraine meer witte stofafwijkingen en subklinische infarctachtige laesies gevonden, gelukkig niet leidend tot functionele beperkingen.(30) Migraine en HVZ kunnen mogelijk gezien worden als uitingen van dezelfde systemische vaatschade.(31, 32)

Hoewel het belang van het onderkennen van migraine als cardiovasculaire risicofactor duidelijk mag zijn, is er nuancerend nodig. De kans op HVZ is verhoogd onder jonge vrouwen met migraine, maar het gaat uiteindelijk om een relatief laag risico binnen deze populatie. Kennis over zinvolle preventieve maatregelen om het risico op HVZ te verlagen ontbreekt grotendeels. Of het risico op schade hoger is naarmate de frequentie van migraine aanvallen toeneemt, is op basis van de bestaande literatuur moeilijk te zeggen, behoudens dat in het MRI onderzoek een hoge frequentie of persisteren van migraine niet meer witte stofafwijkingen of infarct-laesies gaf. (30, 33) Het medicamenteus verlagen van de aanvalsfrequentie met als doel het terugbrengen van het HVZ risico lijkt op dit moment dan ook niet zinvol. Het voorschrijven van preventieve medicatie om het risico op HVZ voor migraine patiënten te verlagen, in de vorm van bloedverdunding, is nog onvoldoende onderzocht.

Bij (jonge) patienten die een beroerte of myocardinfarct doormaken wordt in de regel uitgebreid aanvullend onderzoek verricht. De vraag naar actieve of vroegere migraine, ook in de familie, hoort in de anamnese niet te ontbreken. Hoewel er vanwege de vasoconstrictieve effecten vaak terughoudend wordt omgegaan met triptanen is er geen hard bewijs dat het gebruik hiervan na een cardiovasculair event gecontra-indiceerd is.

Zwangerschap als contra-indicatie

Migraine komt voornamelijk voor bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Kennis over de effecten van triptanen op de zwangerschap en foetus is derhalve van groot belang. Hoewel migraine tijdens de zwangerschap door hormonale veranderingen vaak minder vaak voorkomt, ervaart een kwart van de zwangere vrouwen met migraine een toename in frequentie en hevigheid. Op basis van beschikbare dierstudies beoordeelde de FDA triptanen met een categorie C (dierstudies hebben een mogelijk schadelijk effect op de foetus aangetoond, adequate studies bij mensen ontbreken. Mogelijke voordelen van het gebruik zouden kunnen opwegen tegen de potentiële risico's).

In de afgelopen jaren is meer wetenschappelijk onderzoek verricht specifiek naar de effect van triptangebruik gedurende de zwangerschap hetgeen heeft geleid tot een uitgangsvraag voor de werkgroep.

Triptanen worden door de FDA ingedeeld als level C (het risico bij mensen is niet uitgesloten o.b.v. wetenschappelijk bewijs). Behandel liever met paracetamol eventueel gecombineerd met metoclopramide. (FDA level B). Ook NSAID's kunnen worden gebruikt (FDA level B) maar niet in het 3^e trimester (dan level D).

In sommige gevallen is het behandelen van migraine aanvallen in de zwangerschap met triptanen toch gewenst. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn in de zwangerschap.

De lactatieperiode viel buiten de onderzoeksvragen van deze richtlijn. Er werd hierover wel literatuur geraadpleegd. Paracetamol en ibuprofen worden beschouwd als veilig gedurende de lactatieperiode. Triptanen worden relatief ontraden aangezien ze een klein risico zouden vormen voor de pasgeborene.(34) Hoewel over sumatriptan de meeste data beschikbaar is, zou eletriptan door hoge eiwitbinding mogelijk veiliger zijn.(34)

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten met migraine kunnen triptanen als aanvalsbehandeling van migraine niet toegepast worden vanwege contra-indicaties?

P: Patiënten met migraine (volwassenen en kinderen)

I: Aanvalsbehandeling van migraine (zoals bovenstaand beschreven: triptanen)

C: -

O: Contra-indicaties / adverse events / bijwerkingen:

- Cardiovasculaire eindpunten (bijvoorbeeld myocard infarct, angina pectoris, beroerte)
- Teratogene eindpunten (gerelateerd aan zwangerschap, bijvoorbeeld foetale misvorming, doodgeboorte)

De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland. Cruciale uitkomstmaten zijn cardiovasculaire en teratogene eindpunten.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 27 oktober 2015, met aanvulling op 4 april 2016, waarbij onderscheid is gemaakt in drie onderwerpen:

- Cardiovasculair
- Zwangerschap
- Kinderen

De volledige [literatuursearch](#) is weergegeven in bijlage 1.

De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studietekeningen (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoeken). De [literatuurselectie](#) is weergegeven in bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving studies

De onderwerpen cardiovasculair, zwangerschap en kinderen worden in deze evidence review verder separaat behandeld. [Tabellen met studiekarakteristieken](#) van de beoordeelde studies staan weergegeven in bijlage 3.

Cardiovasculair

Voor dit onderwerp zijn 10 artikelen bestudeerd. (26, 27, 35-42) Een aantal van deze artikelen bleek niet-systematisch onderzoek te betreffen of geen relevante uitkomstmaten voor deze uitgangsvraag te beschrijven. (27, 35, 36, 38) De overige studies betroffen patiënt-controle onderzoek en niet vergelijkend onderzoek, waarin de relatie tussen migraine medicatie en cardiovasculaire complicaties werd belicht. (26, 37, 39-42)

Zwangerschap

Voor dit onderwerp zijn 8 artikelen bestudeerd. (43-50) Een aantal van deze artikelen bleek niet systematisch onderzoek te betreffen. (46, 47) Het onderzoek van Cunningham et al. had betrekking op dezelfde studie als het artikel van Ephross et al., en is daarom niet nader geanalyseerd. (44, 45) De artikelen van Berard et al., Källen et al. en Nezvalova-Henriksen et al. bleken te zijn opgenomen in de systematische review van Marchenko et al. (43, 48, 49) De overige studies betroffen een systematische review en een niet-vergelijkend cohortonderzoek. (44, 49) De verdere resultaten in deze sectie zijn ontleend aan de systematische review. (49)

Kinderen

Voor dit onderwerp zijn 18 artikelen bestudeerd. (51-68) Een aantal van deze artikelen bleek niet systematisch onderzoek te betreffen, of geen betrekking te hebben op de uitgangsvraag. (52-55, 60) Vanwege de beschikbaarheid van een aantal RCT's, zijn de niet-vergelijkende onderzoeken uit de selectie niet nader betrokken in de beantwoording van deze uitgangsvraag. (51, 57, 61-63) De verdere resultaten in deze evidence review hebben betrekking op de resultaten van 8 RCT's. (56, 58, 59, 64-68). Deze studies hebben veelal betrekking op adolescenten.

Nade literatuursearch, verscheen de Cochrane systematische review van Richer et al. over de aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten. Deze is aan de selectie van de literatuur toegevoegd. (69)

Kwaliteit van het bewijs

Een [GRADE evidence profiel](#) is opgenomen in bijlage 4.

Cardiovasculair

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag, vanwege de observationele opzet van de geïncludeerde studies, de grote kans op bias, de rapportage van indirect bewijs, en de onvoldoende precisie van de uitkomsten.

Zwangerschap

De systematische review van Marchenko et al. zelf betreft een goed opzette studie. Vanwege het observationele karakter van de in de meta-analyses geïncludeerde studies (forse risk of bias) en de brede betrouwbaarheidsintervallen bij de gevonden resultaten (onvoldoende precisie), is de kwaliteit van bewijs echter zeer laag.

Kinderen

De evidence voor deze deelpopulatie is van zeer lage kwaliteit, vanwege de korte follow-up die in de studies betrokken is, de forse drop-out in een aantal studies en overige methodologische tekortkomingen (bijvoorbeeld gebrek aan statistische toetsing). Bovendien is er alleen sprake van indirect bewijs; geen van de studies rapporteerde dusdanige complicaties dat van een contra-indicatie sprake is.

Effectiviteit

Cardiovasculair

Meta-analyse van de geselecteerde studies is niet mogelijk vanwege grote heterogeniteit. Hall et al., Lugardon et al., Velentgas et al. en Wammes-van der Heijden et al. toonden in grote patiënt-controle onderzoeken geen statistisch significante associaties aan tussen triptangebruik en cardiovasculaire eindpunten (met name myocard infarct en andere ischemische hartaandoeningen, beroerte en TIA, arrhythmieën, ziekenhuisopnames vanwege cardiovasculaire, cerebrovasculaire of perifeer vasculaire aandoeningen, cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit), in cohorten van patiënten die triptanen voorgeschreven hadden gekregen (waarschijnlijk waren dit migrainepatiënten, maar die informatie ontbreekt vaak).(26, 37, 41, 42) In het onderzoek van Roberto et al. met onder andere patiënten met cardiale of vasculaire aandoeningen werd wel een statistisch significante relatie gevonden tussen triptangebruik en ischemische hartaandoeningen, bloedingen in het centraal zenuwstelsel en 'cerebrale condities', en cerebrovasculaire aandoeningen.(39) Daarentegen werd geen statistisch significante associatie gevonden tussen triptangebruik en myocard infarct en ischemische cerebrovasculaire condities.

Het niet-vergelijkende onderzoek van Tomita et al. liet zien dat bij 62 patiënten met migraine of clusterhoofdpijn bij gebruik van sumatriptan injecties bij 15% van de patiënten zogenoemde 'chest symptoms' werden gerapporteerd, echter hierbij traden geen ECG-veranderingen op. Deze chest symptoms worden algemeen beschouwd als non-ischemische bijwerkingen. Dit onderzoek kent vele methodologische tekortkomingen.(40)

Zwangerschap

In de systematische review van Marchenko et al. zijn [meta-analyses](#) gedaan.(49) Deze zijn vermeld in bijlage 5.

De meta-analyses lieten bij gebruik van triptanen tijdens de zwangerschap geen verhoogd risico zien op het optreden van een spontane abortus (OR: 1,27; 95%BI: 0,58 – 2,79), prematuriteit (OR: 0,90; 95%BI: 0,35 – 2,30) en majeure congenitale afwijkingen (OR: 0,84; 95%BI: 0,61 – 1,16). Wanneer vrouwen met migraine met triptan gebruik worden vergeleken met controles zonder migraine werd er wel een verhoogd risico op spontane abortus gevonden (OR 3,54; 95%BI 2,24-5,59). Data zijn met name afkomstig van expositie aan sumatriptan tabletten in de zwangerschap. Overigens zijn er eerder ook aanwijzingen gevonden dat triptan gebruik een klein hoger risico op een atone uterus of postpartum bloeding gaf.(50)

Kinderen

Geen van de studies rapporteert over dusdanig ernstige complicaties, dat sprake zou kunnen zijn van een contra-indicatie. De studies die in deze evidence review zijn geïncludeerd waren in eerste instantie gericht op effectiviteit (bijvoorbeeld pijnvrij na 2 en 24 uur) en rapporteerden daarnaast 'adverse events'. Dit zijn in principe geen contra-indicaties. De gevonden resultaten in deze studies lopen sterk uiteen: Een aantal studies liet geen verhoogde kans op adverse events zien bij gebruik van triptanen.(56, 58, 67) In twee studies was het aantal adverse events in de interventiegroep hoger dan in de placebogroep.(64, 66) In het onderzoek van Rothner et al. waarin zolmitriptan (in verschillende doseringen) is vergeleken met placebo zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd die gerelateerd zijn aan de interventie.(64) Wel was het aantal bijwerkingen in de interventiegroepen (29-44%) hoger dan in de placebogroep (15%). De belangrijkste bijwerkingen waren gevoel van beklemming, duizeligheid, misselijkheid, gevoelsstoornissen en asthenie. Winner et al. vergeleken rizatriptan met placebo bij adolescenten met migraine.(66) Zij vonden meer bijwerkingen bij gebruik van rizatriptan (22% versus 3%). Deze bestonden uit asthenie, duizeligheid, misselijkheid en slaperigheid, er waren geen ernstige bijwerkingen, waaruit geconcludeerd kan worden dat er in deze studie geen aanwijzingen waren voor het bestaan van contra-indicaties voor gebruik van triptanen bij kinderen. In drie studies zijn statistisch significant meer adverse events gerapporteerd bij hogere dosering van de triptanen.(59, 65, 68)

De Cochrane systematische review van Richer et al. liet geen statistisch significant verschil in bijwerkingen zien tussen behandeling met triptanen en placebo (risicoverschil: 0,06; 95%BI: -0,04 tot 0,17) bij kinderen. Bij adolescenten werd wel een significant verschil zien (risicoverschil: 0,13; 95%BI: 0,08 tot 0,18). De NNH is 8.(69)

Er was een risico op milde ongewenste bijwerkingen bij het gebruik van triptanen zoals veranderde smaak, duizeligheid, neusirritatie, moeheid, misselijkheid en braken. Er werden geen serieuze adverse events gemeld bij de studies met triptanen.

Conclusies

Ze er laag	<i>Uitkomstmaat cardiovasculaire contra-indicaties</i> Het is niet aangetoond dat er een verband bestaat tussen triptan gebruik bij migraine en een verhoogde kans op het bereiken van cardiovasculaire events (met name myocard infarct en andere ischemische hartaandoeningen, beroerte en TIA, arrhythmieën, ziekenhuisopnames vanwege cardiovasculaire, cerebrovasculaire of perifeer vasculaire aandoeningen, cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit). <i>Hall, 2004; Lugardon, 2007; Roberto, 2014; Tomita, 2002; Velentgas, 2004; Wammes-van der Heijden, 2006; Richer, 2016 (26, 37, 39-42, 69)</i>
Ze er laag	<i>Uitkomstmaat contra-indicaties tijdens zwangerschap</i> Het is niet aangetoond dat er een verband bestaat tussen triptan gebruik en een verhoogde kans op ernstige complicaties tijdens de zwangerschap (spontane abortus, prematuriteit, majeure congenitale afwijkingen). Data zijn met name afkomstig van expositie aan sumatriptan tabletten in de zwangerschap. Migraine patiënten die triptanen gebruiken hebben een hoger risico op spontane abortus dan niet migraine patiënten. Triptangebruik in de zwangerschap verhoogt de kans op post-partum bloedingen mild. <i>Marchenko, 2015(49)</i>
Ze er laag	<i>Uitkomstmaat contra-indicaties bij kinderen</i> Er zijn geen vergelijkende studies naar het verschil in effect en bijwerkingen van de acute behandeling van migraine met triptanen tussen volwassenen en kinderen. Of jonge leeftijd een contra-indicatie vormt, en of biologische verschillen van kinderen ten opzichte van volwassenen een contra indicatie vormt voor het gebruik van triptanen is niet bekend. Het effect van triptanen bij de acute behandeling van migraine is minder vaak en minder uitgebreid onderzocht bij kinderen. In de uitgevoerde studies naar het effect van triptanen bij de acute behandeling van migraine bij kinderen zijn geen aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen en daarom ook geen duidelijke contra-indicaties bekend. Het is de vraag of het feit dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor effect van bepaalde triptanen bij kinderen een contra-indicatie vormt voor het gebruik hiervan. Verder onderzoek hiernaar is gewenst. <i>Fraser, 2012; Ho, 2012; Linder, 2008; Rothner, 2006; Richer, 2016; Winner, 2006; Winner, 2002; Winner, 2000; Winner, 2007(56, 58, 59, 64-69)</i>
<i>Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag</i>	

Van bewijs naar aanbeveling

De sterkte van het wetenschappelijk bewijs is zeer laag.

Rationale

Kinderen

In de uitgevoerde studies naar het effect van triptanen bij de acute behandeling van migraine bij kinderen zijn geen aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen en daarom ook geen duidelijke contra-indicaties bekend. Het soort bijwerkingen verschilt ook niet van volwassenen.

Er moet worden opgemerkt dat de meeste studies zijn verricht bij adolescenten, dus voor deze groep is een voorzichtig advies mogelijk. Voor de leeftijdsgroep < 12 jaar ontbreekt evidence, en is de aanbeveling gebaseerd op expert opinion, en hiermee onzekerder. Het is de vraag of het feit dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor effect van bepaalde triptanen bij kinderen een contra-indicatie vormt voor het gebruik hiervan. Verder onderzoek hiernaar is daarom gewenst.

Totdat er meer studies worden gedaan kan men bij kinderen wel triptanen voorschrijven voor de acute behandeling van migraine. Hierbij zal het in de regel gaan om kinderen met ernstige invaliderende migraine aanvallen, die interfereren met het dagelijks functioneren. Het is de ervaring dat de neusspray sumatriptan patient-onvriendelijk is, vanwege nasale pijn, irritatie en een vieze smaak. Verder zijn er goede ervaringen met rizatriptan als smelttablet. Men dient zich er bewust van te zijn dat de lange termijn effecten van triptanen op de neurologische ontwikkeling van kinderen niet zijn onderzocht.

Volwassenen

Het wetenschappelijk beschikbare bewijs is de belangrijkste factor geweest bij formulering van aanbeveling.

Aanbeveling

Zwak	Kinderen Voor zover onderzocht en bekend vormt jonge leeftijd geen contra-indicatie voor het gebruik van triptanen in de acute behandeling van migraine. De lange termijn effecten van triptanen op de neurologische ontwikkeling van kinderen zijn niet bekend. Triptanen die zijn onderzocht bij kinderen zijn: rizatriptan en sumatriptan, en bij adolescenten (12-18 jarigen) ook zolmitriptan, almotriptan en eletriptan.
Zwak	Volwassenen In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion). Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

Timing aanvalsbehandeling migraine

Achtergrond

Een veel gestelde vraag van hoofdpijnpatiënten aan hun behandelaar is op welk tijdstip van de aanval de aanvalsbehandeling genomen moet worden. Sommige patiënten weten uit ervaring dat de behandeling alleen werkt als ze deze zo vroeg mogelijk nemen, anderen hebben deze ervaring niet. Waarschijnlijk hangt dit verschil samen met het al of niet bestaan van allodynie (het als pijnlijk ervaren van niet-pijnlijke stimuli). Sommige patiënten neigen tot (te) snel innemen van de medicatie zodra ze het gevoel hebben dat ze een migraineaanval krijgen. Het snel innemen van aanvalsbehandeling kan voordelen opleveren, maar ook leiden tot nadelen, bv. het ontwikkelen van medicatie-afhankelijke hoofdpijn (zie ook hoofdstuk '[Medicatieovergebruikshoofdpijn](#)').

Uitgangsvraag

Wat zijn belangrijke aspecten met betrekking tot timing van de aanvalsbehandeling van migraine?

P: Patiënten met migraine (volwassenen en kinderen)

I: Vroege behandeling met triptanen (bijvoorbeeld tijdens aura fase, voordat hoofdpijn (matig) ernstig is)

C: Latere behandeling

O: Hoofdpijnreductie

De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Cruciale uitkomstmaten zijn pijnreductie na 2 uur, duur van de aanval, 24 uur pijnvrij, rescue medicatie.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 27 oktober 2015, waarbij separate zoekstrategieën zijn gevolgd voor volwassenen en kinderen. De volledige [literatuursearch](#) is weergegeven in bijlage 1. De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studietekenen (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoeken)). De [literatuurselectie](#) is weergegeven in bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving studies

Er werden 12 artikelen bestudeerd. (70-81) [Tabellen met studiekarakteristieken](#) van de beoordeelde studies staan weergegeven in bijlage 3, onderverdeeld naar vier deelonderwerpen:

- Moment inname (74, 76)
- Allodynie (72, 73, 77-79)
- Aura (70, 71, 75, 81)
- Triptanen & andere medicatie (80)

Een aantal artikelen bleek geen systematisch opgezet onderzoek te zijn of geen uitkomstmaten te bestuderen die een antwoord kunnen geven op deze uitgangsvraag. (74, 75, 77, 78) De overgebleven studies betroffen een observationeel cohortonderzoek over het moment van inname, (76) twee post-hoc analyses van RCT's en een prospectief cohortonderzoek over allodynie, (72, 73, 79), twee RCT's en een cross-over studie over aura, (70, 71, 81) en een prospectief open label onderzoek in de categorie triptanen en andere medicatie. (80) In de verdere analyse zijn deze artikelen samen bestudeerd, vanwege de overlap in categorieën.

Er is geen evidence gevonden over de timing van de aanvalsbehandeling bij kinderen.

Kwaliteit van het bewijs

Een [GRADE evidence profiel](#) is opgenomen in bijlage 4.

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag, vanwege het observationele karakter van de meeste studies, en problemen met randomisatie en blinding in de studies met experimenteel design. Daarnaast was er in de meeste studies sprake van een forse drop-out, en was er sprake van inconsistent bewijs.

Effectiviteit

Meta-analyse van de resultaten van de individuele studies is niet mogelijk, vanwege de heterogeniteit in opzet van de studies, interventies en bepaling van de uitkomsten. Een range van de uitkomsten op de cruciale uitkomstmaten is onderstaand in de tabel weergegeven.

Tabel. Effectiviteit vroege versus late aanvalsbehandeling migraine met triptanen

Uitkomstmaat	Vroege behandeling (bij start symptomen, < 1 uur na start symptomen, als hoofdpijn nog mild is, voor start hoofdpijn tijdens aura)	Late behandeling (> 1 uur na start symptomen, bij ernstige pijn)
Reductie pijn na 2 uur	43 – 79%	21 – 33%
Duur aanval	Geen gegevens	Geen gegevens
24 uur pijnvrij	6 – 72%	0 – 39%
Gebruik rescue medicatie	28 – 30%	17 – 51%

Er zijn op basis van deze evidence geen uitspraken te doen over behandeling tijdens aura en over de invloed van allodynie. Echter in andere kleinere studies (na literatuursearch toegevoegd) is aangetoond dat allodynie een marker is voor centrale sensitisatie. (82, 83) Bij patiënten met allodynie tijdens een aanval, als dit proces dus op gang is gekomen, is de kans op consistent pijn-vrije uitkomst na triptan inname aanzienlijk verminderd.

Conclusies

Ze ^{er} laag	Uitkomstmaat reductie pijn na 2 uur Vroege aanvalsbehandeling van migraine (binnen 1 uur na start van de hoofdpijn) leidt in vergelijking met latere aanvalsbehandeling mogelijk tot een grotere kans om minder hoofdpijn te hebben 2 uur na inname van de medicatie . <i>Aurora, 2009; Bates, 1994; Cady, 2009; Landy, 2007; Lanteri-Minet, 2012(70-72, 79, 80)</i>
Ze ^{er} laag	Uitkomstmaat duur aanval Het is niet bekend of vroege aanvalsbehandeling van migraine in vergelijking met latere aanvalsbehandeling de duur van de migraine-aanval beïnvloedt.
Ze ^{er} laag	Uitkomstmaat 24 uur pijnvrij Vroege aanvalsbehandeling van migraine is mogelijk geassocieerd met een grotere kans om 24 uur pijnvrij te zijn dan latere aanvalsbehandeling. <i>Aurora, 2009; Burstein, 2004; Cady, 2009; Landy, 2007; Lanteri-Minet, 2012(70, 72, 79, 80, 82)</i>
Ze ^{er} laag	Uitkomstmaat gebruik rescue medicatie Het is niet bekend of vroege aanvalsbehandeling van migraine in vergelijking met latere aanvalsbehandeling invloed heeft op het gebruik van rescue medicatie. <i>Cady, 2009; Olesen, 2004(72, 81)</i>
Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag	

Van bewijs naar aanbeveling

De literatuuranalyse leert ons dat er geen eenduidig antwoord is op de vraag op welk tijdstip van de aanval een patiënt zijn/haar aanvalsmedicatie het beste kan nemen. Het antwoord op deze vraag aan de individuele patiënt moet dus grotendeels gebaseerd worden op eerdere ervaringen van de patiënt, zogenaamd maatwerk. In grote lijnen kan gezegd worden dat de patiënt de medicatie het best zo snel mogelijk kan nemen, als hij/zij zeker weet dat er een migraineaanval begonnen is. Hierbij kan de patiënt de ervaring van de vorige aanvallen gebruiken, gesteund door de behandelaar die uitleg moet geven over het stellen van de diagnose 'migraine' o.b.v. de criteria (waarbij met name begeleidende verschijnselen zoals foto- en fonofobie en/of misselijkheid of braken van belang zijn). Tevens moet de behandelaar uitleggen dat de medicatie niet tijdens de aura genomen moet worden, maar tijdens de hoofdpijnfase. Triptanen hebben namelijk geen effect op de aura-verschijnselen, wat komt door cortical spreading depression (CSD). Maar triptanen hebben wel effect op de hoofdpijnfase, waarbij het trigeminovasculaire systeem wordt geactiveerd. Bij sommige patienten gaan aura en hoofdpijn min of meer hand in hand, ook dan bepaalt de hoofdpijn het moment van inname van medicatie. Patiënten die tekenen van allodynie hebben tijdens een aanval, moet worden uitgelegd dat de kans op pijn-vrij worden na het ervaren van allodynie tijdens een aanval aanzienlijk verkleind is. Patiënten moeten uitgelegd krijgen dat bij zeer snel innemen van aanvalsmedicatie het gevaar van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bestaat (zie hoofdstuk '[Medicatieovergebruikshoofdpijn](#)').

Rationale

Omdat er bewijs van hoge kwaliteit is, wegen eerdere ervaringen van behandelaars en patiënten het zwaarst.

Aanbeveling

Zwak	- Het advies aan patiënten luidt om aanvalsmedicatie zo snel mogelijk te nemen als er hoofdpijn is en ze zeker weten dat het om een migraineaanval (met of zonder aura) gaat. - Dit geldt met name voor patiënten die de ervaring hebben dat het later innemen van medicatie minder effectief is. - Dit geldt ook met name voor patiënten met allodynie tijdens een aanval en die de ervaring hebben dat het later innemen van medicatie, als de allodynie al is opgetreden, minder effectief is. - Als patiënten vanwege het advies om de aanvalsbehandeling zo snel mogelijk te nemen steeds meer aanvalsbehandeling gaan nemen moet men opletten dat er geen medicatie-afhankelijke hoofdpijn ontstaat, bijvoorbeeld als de individuele aanvallen veel langer worden of het gemiddelde aantal hoofdpijndagen per maand toeneemt.
------	--

Profylactische behandeling migraine

Achtergrond

Profylactische behandeling bij migraine kan overwogen worden bij patiënten met één of meer van de volgende kenmerken:

- Een aanvalsfrequentie van twee of meer per maand gedurende minimaal drie maanden
- Migraineaanvallen van ernstige intensiteit of lange duur, die onvoldoende reageren op adequaat gedoseerde en gebruikte aanvalsbehandeling

Profylactica worden meestal gegeven in langzaam oplopende dosering totdat een acceptabele werkzaamheid is vastgesteld of bijwerkingen het verdere gebruik beperken. Profylactica voorkomen zeer zelden alle migraineaanvallen. Een medicament dat 50 tot 60% reductie in de aanvalsfrequentie geeft wordt in trials als succesvol beschouwd. Behalve op het aantal hoofdpijndagen kan een profylacticum een gunstig effect hebben op de ernst van de hoofdpijn en de bijverschijnselen zoals aura-verschijnselen, foto- en fonofobie, misselijkheid of braken, de duur van de hoofdpijn en het optreden van recurrences (terugkomen van migraine aanval binnen 24-48 uur na aanvankelijk goede respons). Het wordt aangeraden deze verwachtingen met de patiënt te bespreken.. Wanneer het effect van een profylacticum onvoldoende is, ondanks adequate dosering en therapietrouw, kan een medicament met een ander werkingsmechanisme worden voorgeschreven.(11) Het is onbekend of de kans op succes afneemt met het aantal geprobeerde behandelingen en of er een strategie kan worden aanbevolen voor de selectie van profylactica. Waarschijnlijk is het (verwachte) bijwerkingenprofiel de enige rationele manier om een keuze te maken tussen de profylactische opties.

Uitgangsvraag

Wat zijn effectieve en efficiënte opbouwschema's, inclusief targetdoseringen voor de verschillende middelen die ingezet worden voor preventieve behandeling van migraine? Is er bewijs voor add-on medicatie?

P: Patiënten (kinderen en volwassenen) met migraine, bij wie preventieve behandeling geïndiceerd is

I: Combinatie van preventieve behandeling

C: -

O: Verandering in aantal hoofdpijndagen

De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland. Cruciale uitkomstmaten zijn verandering van aantal hoofdpijndagen.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 20 november 2015. De volledige [literatuursearch](#) is weergegeven in bijlage 1.

De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoeken)). De [literatuurselectie](#) is weergegeven in bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving studies

Na de literatuurselectie zijn 15 artikelen overgebleven, die zijn bestudeerd.(84-98) Bij de verdere analyse hiervan is onderscheid gemaakt tussen artikelen over kinderen,(85-88, 98) en artikelen over volwassenen.(84, 89-97) Een zeer recent gepubliceerde Cochrane systematische review over anti-epileptica is nadien nog toegevoegd.(99)

[Tabellen met studiekenmerken](#) staan weergegeven in bijlage 3.

Kinderen

De systematische reviews van Bonfert et al., Damen et al. en El-Chammas et al. zijn verschenen vóór publicatie van de systematische review van Barnes over dezelfde patiëntenpopulatie en interventie; deze artikelen zijn derhalve niet nader geanalyseerd. (86-88) Barnes schreef een Clinical Evidence rapport over de behandeling van migraine bij kinderen, inclusief GRADE beoordeling. (85) In deze evidence review zijn alleen de resultaten die betrekking hebben op de profylactische behandeling nader betrokken. Victor et al. publiceerden een Cochrane systematische review over de profylactische behandeling van migraine bij kinderen. (98) In deze evidence review zijn alleen resultaten beschreven van interventies die niet zijn geïnccludeerd in de veel nieuwere analyse van Barnes. Zeer recent verscheen een trial waarin amitriptyline werd vergeleken met topiramaat en placebo voor de behandeling van migraine bij kinderen. Deze studie is alsnog geïnccludeerd. (100)

Volwassenen

Een aantal van de gevonden studies bleek geen systematisch opgezet onderzoek te betreffen, (95) geen uitkomstmaten te evalueren die van belang zijn voor de beantwoording van deze uitgangsvraag, (84, 89) of een onderzoekspopulatie te betreffen die niet alleen uit patiënten met migraine bestond (en waarbij hiervoor ook geen separate analyses te maken waren). (97) Jackson et al. schreven een systematische review met meta-analyses over de effectiviteit van de profylactische behandeling van migraine bij volwassenen. (90) Voor de bewijsvoering over valproaat en topiramaat is gebruik gemaakt van de twee Cochrane systematische reviews van Linde et al. (93, 94) De twee overige systematische reviews van Linde et al. en die van Shamlyan et al. zijn verschenen vóór publicatie van de systematische review van Jackson et al. over dezelfde patiëntenpopulatie en interventie; deze artikelen zijn derhalve niet nader geanalyseerd. (91, 92, 96)

Kwaliteit van het bewijs

Een [GRADE evidence profiel](#) is opgenomen in bijlage 4.

Kinderen

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag, vanwege de observationele opzet van een deel van de studies, het beperkte aantal patiënten in de geïnccludeerde studies (hetgeen leidt tot onvoldoende precisie), en omdat er sprake is van deels indirect en inconsistent bewijs. In de gerandomiseerde studies die in de review van Victor zijn geanalyseerd, is sprake van problemen met randomisatie en blinding. Bovendien zijn in deze systematische review oude studies geïnccludeerd, waardoor er mogelijk sprake is van indirect bewijs (ander 'soort' patiënten, bijvoorbeeld vanwege andere diagnostische criteria, of andere standaard behandeling dan tegenwoordig gebruikelijk is). (98) De toegevoegde studie van Powers et al. is van hogere kwaliteit, dan de studies in de review van Victor et al., vanwege het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde design, voldoende aantal patiënten en adequate follow-up. (100)

Volwassenen

De kwaliteit van bewijs wordt bepaald door de methodologische kwaliteit, het risico op bias en de omvang van de studiepopulatie en deze aspecten variëren aanzienlijk tussen de verschillende geneesmiddelen en individuele studies. Methodologische tekortkomingen blijken deels samen te hangen met de leeftijd van individuele studies en zijn een weerspiegeling van ontwikkelingen in de definitie van het begrip 'migraine' alsook het design van clinical trials. Het zal geen verbazing wekken dat de grote studies financieel mogelijk zijn gemaakt door de patenthouder van het onderzochte middel en inherent daaraan een potentieel risico op selectieve rapportage en publicatiebias hebben.

Chronische migraine

In de review van Jackson et al. was een beperkt aantal studies opgenomen dat is uitgevoerd bij patiënten met chronische migraine (> 15 dagen per maand): 1 studie met alfablokkers van matige kwaliteit, 4 studies met topiramaat van matige kwaliteit, een studie met valproaat van slechte kwaliteit en een studie met bètablokkers (propranolol) van slechte kwaliteit. (90)

Effectiviteit

Middelen die in Nederland niet geregistreerd zijn voor de behandeling van migraine, zijn in dit overzicht niet besproken.

Kinderen

Er is geen significant voordeel aangetoond voor de preventieve behandeling van migraine bij kinderen met propranolol ten opzichte van placebo voor wat betreft het aantal hoofdpijnaanvallen per maand (gemiddeld verschil: -1,38; 95%BI: -4,41 tot 1,65). Twee RCT's die propranolol vergelijken met topiramaat laten tegenstrijdig resultaat zien en zijn derhalve niet conclusief. Datzelfde geldt voor de vergelijking van flunarizine en placebo; hierbij zijn in de review van Barnes twee tegenstrijdige systematische reviews gevonden. (85) Bij vergelijking van flunarizine met propranolol wordt geen significant verschil gevonden wanneer gekeken wordt naar reductie van hoofdpijndagen (OR: 0,81; 95%BI: 0,15 – 4,40). Voor de evaluatie van de effectiviteit van pizotifeen zijn geen geschikte onderzoeken gevonden. Bij vergelijking van topiramaat met placebo werd een absoluut verschil in aantal hoofdpijnaanvallen per maand gevonden van 0,71, in het voordeel van topiramaat (95%BI: -1,19 tot -0,24).

De analyses in de systematische review van Victor et al. hebben betrekking op weinig patiënten, en hebben brede betrouwbaarheidsintervallen. De volgende middelen bleken hierbij niet bewezen effectief: nimodipine, papaverine, trazodone, L-5-hydroxytryptofaan, clonidine, metoclopramide, en domperidon. (98)

De RCT van Powers et al. liet geen verschil in effectiviteit zien tussen amitriptyline, topiramaat en placebo. (101) hierbij moet worden opgemerkt dat er in die studie een placebo effect was van 62%, dus dat hiermee werkzaamheid van een van beide middelen zeer moeilijk aantoonbaar is. Dit hoge placebo effect wordt regelmatig gezien bij medicatie studies bij kinderen.

Volwassenen

In de review van Jackson et al. zijn separate analyses uitgevoerd per behandelduur en weergegeven per 4 weken. (90) Samenvattend is er goed bewijs gevonden voor de effectiviteit van amitriptyline, atenolol, flunarizine, fluoxetine, metoprolol, pizotifeen, propranolol, topiramaat en valproaat. Dit effect is voor de meeste interventies gezien op de uitkomst 'gemiddeld aantal hoofdpijndagen per maand', maar ook voor het aantal patiënten met 50% of meer afname van hoofdpijndagen. Voorts is er enig bewijs gevonden voor effectiviteit van candesartan, lisinopril, captopril en bisoprolol, echter het aantal studies hiernaar is beperkt. Er is onvoldoende bewijs voor effectiviteit van de volgende middelen: alfablokkers, acetazolamide, carbamazepine, carisbamate, clonazepam, gabapentine, oxcarbazepine, vigabatrine, acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol, calciumkanaalblokkers (exclusief flunarizine), SSRI's, SNRI's en doxepine. Er is enige controverse gevonden tussen de systematische reviews omtrent de plaatsbepaling van levetiracetam. Waar Jackson et al. concludeerden dat dit middel aangetoond effectief is, is het in de Cochrane review in de categorie 'onvoldoende bewijs' geplaatst. (99)

Voor captopril, lisinopril, bisoprolol en flunarizine wordt een significant voordeel van behandeling pas na langdurigere behandeling gezien, variërend van 8 tot 16 weken. Netwerk meta-analyse (vergelijking van meerdere interventies met elkaar) suggereerde dat amitriptyline effectiever is dan de overige middelen, maar dit bleek niet uit de individuele studies en deze bevinding is daardoor erg onzeker.

Positieve resultaten ten opzichte van placebo op het aantal aanvallen per maand zijn gevonden bij: levetiracetam (MD (mean difference = gemiddeld verschil): -2,7; 95%BI: -4,4 tot -0,97), atenolol (MD: -2,2; 95%BI: -3,7 tot -0,37), metoprolol (MD: -0,94; 95%BI: -1,4 tot -0,46), amitriptyline (MD: -0,94; 95%BI: -1,79 tot -0,46), clomipramine (MD: -0,46; 95%BI: -0,74 tot -0,18), propranolol (MD na 20 weken: -1,0; 95%BI: -1,7 tot -0,37), valproaat (MD na 12 weken: -1,5 (95%BI: -2,1 tot -0,80)), pizotifen (SMD: -0,44; 95%BI: -0,69 tot -0,20) en angiotensine receptor blokkers (SMD: -1,12 (95%BI: -1,97 tot -0,27)). Bij behandeling met flunarizine is bij korte onderzoeksduren geen verschil met placebo gevonden, bij langere onderzoeksduren was dit wel het geval (bijvoorbeeld bij 16 weken: MD: -1,2; 95%BI: -2,0 tot -0,38). Omdat het gaat om profylactische behandeling, wordt meer waarde gehecht aan de resultaten van het langduriger gebruik.

Uit de review van Linde et al. bleek dat topiramaat het aantal hoofdpijndagen per maand reduceerde met 1,20 (95%BI: -1,59 tot -0,80). Daarnaast bleek hieruit dat topiramaat in vergelijking met placebo leidt tot een hoger percentage patiënten met ten minste 50% reductie van het aantal hoofdpijnaanvallen per maand (RR: 2,02; 95%BI: 1,57-2,60). De NNT is hierbij 4. Er zijn aanwijzingen dat een hogere dosering (200 of 100 mg) daarbij effectiever is dan een lage dosering (50 mg).(93)

De andere review van Linde et al. liet een gunstig effect zien van valproaat in vergelijking met placebo. Divalproex sodium bleek geassocieerd met een groter percentage patiënten dat ten minste 50% reductie van het aantal hoofdpijnaanvallen kreeg (RR: 2,18; 95%BI: 1,28-3,72). De NNT was 5. Wanneer werd gekeken naar natrium valproaat werd een vergelijkbaar effect gevonden (RR: 2,83; 95%BI: 1,27-6,31; NNT: 3). Het aantal hoofdpijndagen per maand nam hierbij gemiddeld af met 4,31 (-8,32 tot -0,30).(94)

Chronische migraine

In de studie van Jackson kon geen meerwaarde aangetoond worden van behandeling van patiënten met chronische migraine gericht op het verminderen van het aantal hoofdpijndagen per maand met atenolol (MD: 0,32; 95% BI: -0,73 tot 1,38), propranolol (MD -0,34; 95% BI: -1,23 tot 0,56) en tizanidine (MD bij 12 weken behandeling -0,50; 95%BI: -1,6 tot 0,62). Topiramaat was bij alle onderzoeksduren wel gunstiger dan placebo wanneer gekeken werd naar het aantal hoofdpijndagen per maand (bijv. bij 12 weken behandeling: MD -8,4; 95%BI: -14,3 tot -2,5). Dat zelfde geldt voor valproaat (MD: -10,9; 95% BI: -18,5 tot -3,4). In een nadien toegevoegde meta-analyse van Jackson bleek botulinetoxine-A significant beter dan placebo (MD -2,3; 95%BI: -3,7 - -0,9).(102) Aangetekend dient te worden dat het grootste deel van de behandelde groep overmatige hoeveelheden aanvalsmedicatie gebruikten. Tevens moet aangetekend worden dat bij de meta-analyses van topiramaat en valproaat studies ontbreken die een minder groot gunstig effect lieten zien.

Conclusies

Ze er laag	Uitkomstmaat aantal hoofdpijndagen bij kinderen Er is voor kinderen met migraine die preventieve behandeling behoeven geen meerwaarde aangetoond van propranolol, flunarizine, pizotifeen, nimodipine, papaverine, trazodone, L-5-hydroxytryptofaan, clonidine Topiramaat had geen groter effect ten opzichte van placebo in een studie, maar gaf mogelijk een reductie van het aantal migraineaanvallen bij kinderen in een andere studie. <i>Barnes, 2015; Victor, 2003; Powers, (85, 98, 100)</i>
Ze er laag	Uitkomstmaat aantal hoofdpijndagen bij volwassenen Voor volwassenen met migraine die preventieve behandeling behoeven is geen meerwaarde aangetoond van alfablokkers, acetazolamide, carbamazepine, carisbamate, clonazepam, gabapentin(-enacarbil), oxcarbazepine, vigabatrin, acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol, calciumkanaalblokkers, SSRI's, SNRI'sen doxepin, ten opzichte van placebo. Mogelijk is er een meerwaarde van lisinopril, captopril, levetiracetam en bisoprolol ten opzichte van placebo voor de preventieve behandeling van migraine bij volwassenen, maar dit is niet zeker vanwege methodologische tekortkomingen of beperkte omvang van de studiepopulaties. Mogelijk kan er een positief effect verwacht kan worden van de preventieve behandeling van migraine bij volwassenen met atenolol, metoprolol, amitriptyline, clomipramine, flunarizine, propranolol, pizotifeen en candesartan. De gevonden effecten zijn echter gering, en de bevindingen onzeker. <i>Jackson, 2015(90)</i>

Laag	<u>Valproaat</u> Er zijn aanwijzingen dat valproaat effectief is als migraineprofylaxe bij volwassenen, wanneer gekken wordt naar het aantal hoofdpijndagen per maand en ten minste 50% reductie van het aantal hoofdpijnaanvallen. <i>Linde, 2013(94)</i>
Matig	<u>Topiramaat</u> <i>Uitkomstmaat aantal hoofdpijndagen bij volwassenen</i> Topiramaat reduceert het aantal hoofdpijndagen bij volwassenen. Het gevonden effect is klinisch relevant.
Matig	<i>Uitkomstmaat $\geq 50\%$ reductie aantal hoofdpijnaanvallen bij volwassenen</i> Topiramaat is effectief in het reduceren van het aantal hoofdpijnaanvallen bij volwassenen. Om 50% reductie van het aantal hoofdpijnaanvallen te bereiken bij één patiënt moeten vier patiënten behandeld worden. <i>Linde, 2013(93)</i>
Laag	<i>Chronische migraine</i> <i>Uitkomstmaat aantal hoofdpijndagen bij volwassenen</i> Er is geen meerwaarde aangetoond van behandeling van chronische migraine met atenolol, propranolol en tizanidine, ten opzichte van placebo. Er lijkt wel een meerwaarde aangetoond van behandeling van chronische migraine topiramaat of valproaat, ten opzichte van placebo. Dit geldt ook voor geprotocolleerde behandeling met botulinetoxine-A. Voor al deze studies geldt echter dat bij veel patiënten met chronische migraine er ook sprake was van overmatig gebruik van aanvalsmedicatie.
<i>Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag</i>	

Van bewijs naar aanbeveling

Kinderen

Factoren die ontbreken om van goed bewijs naar een aanbeveling te komen zijn: het ontbreken van voldoende goede studies naar het effect van profylactische behandeling van migraine bij kinderen. Reden waarom deze studies niet worden uitgevoerd zijn mogelijk gelegen in de regelgeving die jarenlang zeer streng was voor het ondernemen van medicatiestudies bij kinderen, het grote placebo effect bij kinderen, de kleinere patiëntenaantallen, het grotere risico op voortijdig beëindigen van deelname aan een studie. Omdat de determinanten van deze hoge placeborespons bij kinderen (in afwijking van volwassenen) grotendeels onbekend zijn is de vertaling van de studieresultaten naar de klinische praktijk vaak lastig. Het is mogelijk dat variabelen samenhangend met het studiedesign (maar afwijkend van de klinische realiteit) een bepalende invloed op de uitkomst hebben, waardoor een effect van de farmacologische interventie in de setting van de dagelijkse praktijk niet uitgesloten is. De hoge placeborespons kan echter ook een indicatie zijn van afwijkende biologische kenmerken van migraine bij kinderen, wat zou verklaren waarom de middelen die werkzaam zijn bij volwassenen bij kinderen niet effectief zijn. Hoewel bekend is dat de aanvalsduur bij kinderen korter is dan bij volwassenen zijn er geen goede bewijzen die deze hypothese ondersteunen. Er zijn aanwijzingen dat meer aandacht voor begeleiding, educatie en gedragsmatige aspecten een prominente rol in de behandeling verdienen ten faveure van medicamenteuze interventie, echter een soldide onderbouwing voor zo'n aanpak ontbreekt op dit moment.(103) Overigens is het belangrijk te realiseren dat het gros van de kinderen in de klinische trials tussen 12-18 jaar oud was waardoor weinig gegevens voor kinderen <12 jaar beschikbaar zijn. De aanbeveling is dus grotendeels gebaseerd op studies met zwak bewijs bij kinderen en verder een afgeleide van de studie resultaten bij volwassenen. Daarnaast speelt expert opinion een rol.

Volwassenen

De middelen die voor de preventieve behandeling van migraine worden gebruikt zijn geen van alle met dit doel ontwikkeld en er is geen goede verklaring voor het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen. De rationale voor gebruik en effectiviteit moet daarmee volledig gestoeld zijn op en gesteund worden door de uitkomsten van gerandomiseerde en gecontroleerde studies.

De mate van effectiviteit is in de meeste placebo-gecontroleerde studies beperkt hetgeen weerspiegeld wordt in het geringe verschil in afname van het aantal hoofdpijndagen, doorgaans minder dan 1 of 2 dagen per maand. Daarbij moeten drie overwegingen in overweging genomen worden. Ook in de placebogroep is er vaak sprake van een aanzienlijke behandelrespons, die na 16 weken weer stabiliseert op het uitgangsniveau. De meeste placebo-gecontroleerde trials kennen echter een onderzoeksduur korter dan deze 16 weken. Voorts blijkt het verschil aanzienlijk groter in studies bij chronische dan episodische migraine, wat suggereert dat de effectiviteit afhankelijk is van de hoofdpijnfrequentie. Studies die een intention-to-treat analyse aanwenden kennen doorgaans een lagere mate van effect wanneer er een groot verschil in uitvallers tussen interventie en placebo bestaat, iets wat in migrainestudies vaak het geval is.

Per jaar hebben zo'n 500.000 patiënten in Nederland chronische migraine, wat betekent dat zij minimaal 15 dagen per maand hoofdpijn hebben waarvan minstens 8 dagen migraine. Meer dan de helft van deze patiënten gebruikt teveel medicatie om deze hoofdpijn (tijdelijk) te onderdrukken. In de neurologenpraktijk kan dit percentage nog veel hoger zijn, tot wel 90%. Hiermee wordt chronische migraine zonder medicatie overgebruik eerder uitzondering dan regel. Zie flow chart voor behandeling van chronische migraine (en hoofdstuk "[Medicatie overgebruik hoofdpijn](#)"). Zie ook in de flow chart de indicatie voor Botuline toxine A. Botuline toxine A is niet effectief bij episodische migraine.(102)

De kwaliteit van bewijs is laag tot zeer laag vanwege heterogeniteit tussen de verschillende studies, samenhangend met variabele methodologische kwaliteit, grote verschillen in de omvang van de studiepopulaties, verschillen in financiële onafhankelijkheid van de studies en verschillen in al dan niet gerapporteerde bronnen voor bias. Bovendien zijn er grote verschillen in bijwerkingen (zowel naar aard als naar aantal) en het percentage uitvallers en ontbreken van effectiviteit.

Er zijn onvoldoende overtuigende argumenten om op basis van de beschikbare gegevens een voorkeur voor een van de middelen uit te spreken wat betreft hun effectiviteit. Bijwerkingen worden bij alle middelen in meer of mindere mate gerapporteerd, er zijn onvoldoende vergelijkende data tussen middelen beschikbaar om de keuze voor een middel op te baseren. Het bijwerkingenprofiel van de middelen is doorgaans erg verschillend en kan meegewogen worden bij de keuze.

Omdat de middelen voor een andere indicatie ontwikkeld zijn (doorgaans aandoeningen die geassocieerd zijn met migraine) kan men zich bij de keuze van een middel mede laten leiden door eventuele comorbide aandoeningen.

Er is geen bewijs voor voordeel van bepaalde opbouwschema's ten opzichte van andere. Opbouwschema's in trials zijn (medisch) ingegeven door de duur van de trial, de praktijk leert dat 'begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdragelijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.

Rationale

Kinderen

Goed bewijs voor het effect van profylactische behandeling van migraine bij kinderen ontbreekt. Wel is er recent een goede studie gedaan, de CHAMP studie, waaruit blijkt dat migraine profylaxe bij kinderen met topiramaat en amitriptyline geen duidelijk beter effect geeft in reductie van het aantal migraine aanvallen ten opzichte van placebo.(100) In deze studie waren er bij de patiënten die met actieve medicatie werden behandeld meer bijwerkingen gerapporteerd, waarvan 5 matig-ernstig. Op grond van deze bevindingen lijkt enige terughoudendheid bij de keuze voor deze middelen gegrond te zijn, hoewel aangemerkt moet worden dat er wel een heel hoog placebo

effect van 61 % was in deze studie, en daarmee de conclusie dat de actieve medicatie geen effect heeft minder hard gesteld kan worden.

Helaas is er geen goede studie naar het effect van propranolol bij kinderen. Op dit moment vormt dit middel wel een middel van eerste keus in de richtlijn als het gaat om profylaxe van migraine, hoewel goed bewijs bij kinderen hiervoor tot dusver ontbreekt.

Verder is er nog geen literatuur over de effectiviteit van het wat nieuwere middel candesartan als migraine profylacticum bij kinderen. Wel wordt, mede gezien het toedieningsgemak en het relatief gunctige bijwerkingprofiel, en de positieve resultaten bij volwassenen in de praktijk gebruik gemaakt van dit middel.

Volwassenen

Gebaseerd op de kwaliteit van bewijs (grootte van de onderzoekspopulatie, methodologische kwaliteit, consistentie van verschillende bevindingen, financiële onafhankelijk en andere potentiële bronnen van bias) is er enig bewijs voor de effectiviteit van topiramaat, valproaat en betablokkers (propranolol, metoprolol en atenolol) en in mindere mate ook voor amitriptyline, candesartan, flunarizine, methysergide en pizotifeen. De werkzaamheid van captopril, fluoxetine, levetiracetam en lisinopril is onvoldoende onderbouwd en derhalve onzeker.

Teratogeniteit en het risico op ontwikkelingsstoornissen beperken de bruikbaarheid van valproaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij adequate anticonceptie verzekerd is, en is derhalve een relevant probleem bij deze patiëntengroep. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) ontraadt het gebruik van valproaat bij meisjes, vrouwelijke adolescenten, vrouwen die zwanger kunnen worden en zwangere vrouwen tenzij de andere mogelijke behandelingen ondoeltreffend zijn of niet verdragen worden (http://db.cbq-meb.nl/ARMS/h13157_armm.pdf). Voorts zijn er voorlichtingsmaterialen beschikbaar die door de arts actief gebruikt moeten worden bij het voorschrijven van valproaat aan de genoemde risicogroep. Ook aan topiramaat zijn teratogene risico's verbonden. Gebruik van candesartan, flunarizine en methysergide tijdens de zwangerschap wordt ontraden. De conclusie is dus dat in het algemeen geldt dat, wanneer er sprake is van zwangerschapswens, het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart moet worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.

Zowel uit de klinische trials als klinische ervaring blijkt dat bijwerkingen divers zijn (afhankelijk van de interventie), vaak gerapporteerd worden en niet zelden reden zijn om de behandeling na kortere of langere tijd te staken. Hoewel er geen betrouwbare vergelijkende gegevens zijn is de ervaring in de Nederlandse praktijk dat uitval het geringst is met candesartan en behandeling met dit middel het langst kan worden gecontinueerd.

Bij patiënten met migraine waarbij hinderlijke aura's op de voorgrond staan is de hoofdpijn vaak minder uitgesproken. In die situaties gaat de voorkeur uit naar behandeling met lamotrigine, acetazolamide, valproaat, topiramaat of levetiracetam .(104)

In de aanbeveling zijn middelen opgenomen, gerangschikt naar de mate van bijwerkingen. Een belangrijk deel van deze middelen zijn off-label. Voor meer informatie hierover verwijst de werkgroep naar het Farmacotherapeutisch Kompas.

Aanbeveling

Sterk	1. De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium 'begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt. 2. Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender. 3. Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook hoofdstuk medicatieovergebruikshoofdpijn).
-------	--

Zwak	4. Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap. 5. De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient. 6. Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden. Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsescalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.																			
	<table> <tr> <th>OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN</th><th>Geneesmiddel</th></tr> <tr> <td colspan="2"><u>Episodische migraine</u></td></tr> <tr> <td>Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs</td><td> <u>Propranolol</u>: hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. <u>Valproaat MGA</u> met opbouw naar dosis van 10 mg/kg </td></tr> <tr> <td>Effectief, in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht</td><td> <u>Candesartan</u>: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis </td></tr> <tr> <td>Effectief, slechts in een trial onderzocht</td><td> <u>Flunarizine</u> 1 dd 5 mg (= max bij $G < 40$ kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg </td></tr> <tr> <td>Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs</td><td> <u>Amitriptyline</u> a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg <u>Pizotifeen</u> 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) <u>Topiramaat</u> start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) </td></tr> <tr> <td colspan="2">OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN</td></tr> <tr> <td colspan="2"><u>Episodische migraine</u></td></tr> <tr> <td>Effectief, gunstig veiligheidsprofiel</td><td> 1. <u>Candesartan</u> start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg) </td></tr> <tr> <td></td><td> 2. <u>Metoprolol</u> start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) <u>Propranolol</u> start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg </td></tr> </table>	OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel	<u>Episodische migraine</u>		Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	<u>Propranolol</u>: hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. <u>Valproaat MGA</u> met opbouw naar dosis van 10 mg/kg	Effectief, in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	<u>Candesartan</u>: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis	Effectief, slechts in een trial onderzocht	<u>Flunarizine</u> 1 dd 5 mg (= max bij $G < 40$ kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg	Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	<u>Amitriptyline</u> a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg <u>Pizotifeen</u> 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) <u>Topiramaat</u> start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)	OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN		<u>Episodische migraine</u>		Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. <u>Candesartan</u> start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)	
OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel																			
<u>Episodische migraine</u>																				
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	<u>Propranolol</u>: hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. <u>Valproaat MGA</u> met opbouw naar dosis van 10 mg/kg																			
Effectief, in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	<u>Candesartan</u>: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis																			
Effectief, slechts in een trial onderzocht	<u>Flunarizine</u> 1 dd 5 mg (= max bij $G < 40$ kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg																			
Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	<u>Amitriptyline</u> a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg <u>Pizotifeen</u> 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) <u>Topiramaat</u> start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)																			
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN																				
<u>Episodische migraine</u>																				
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. <u>Candesartan</u> start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)																			
	2. <u>Metoprolol</u> start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) <u>Propranolol</u> start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg																			

	<u>Topiramaat</u> start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) <u>Valproaat MGA</u> (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	3. <u>Valproaat MGA</u> (vrouwen: zie richtlijn CBG) <u>Flunarizine</u> 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg <u>Amitriptyline</u> a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	4. <u>Pizotifeen</u> 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
<u>Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door de-toxicatie</u>	
Gering effectief	1. <u>Topiramaat</u> <u>Valproaat</u>
	2. <u>Botulinetoxine A</u>
<pre> graph TD A[Migraine] --> B[Episodische Migraine] A --> C[Chronische Migraine] B --> D[Geen indicatie Btx] C --> E[Medicatie Overgebruik] C --> F[Geen Medicatie Overgebruik] E --> G[Adequate onttrekking] F --> H[Profylactica (≥3) geen effect] G --> I[Episodische Migraine] G --> J[Chronische Migraine persisteert] I --> K[Geen indicatie Btx] J --> L[Profylactica (≥3) geen effect] L --> M[Indicatie Btx] H --> M </pre>	

Geslachtshormonen en migraine

Achtergrond

Vóór de puberteit komt migraine vrijwel even vaak voor bij jongens als bij meisjes. Na de puberteit neemt de frequentie bij vrouwen echter sterk toe, om uiteindelijk bijna driemaal zo hoog te worden rond het veertigste levensjaar.⁽¹⁰⁵⁾ Men denkt dat het verschil in prevalentie tussen mannen en vrouwen deels het gevolg is van effecten van geslachtshormonen. Tijdens de zwangerschap treedt vaak een verbetering op van migraine zonder aura maar migraine met aura verbetert vaak niet.⁽¹⁰⁶⁾ Peri-menopauzaal wordt de migraine bij veel vrouwen erger en post-menopauzaal verdwijnt deze bij een deel van de vrouwen.⁽¹⁰⁷⁾

Slechts een kleine groep vrouwen met migraine heeft 'pure menstruele migraine' die gedefinieerd wordt als migraine waarbij de aanval begint op de eerste dag van de menstruatie of maximaal twee dagen ervoor of erna en waarbij er geen aanvallen tussen de menses voorkomen. Bij de meeste vrouwen die rapporteren dat ze menstruatie-gebonden migraine hebben treden ook aanvallen tussen de menstruaties op, er is dan sprake van "menstruatie-gerelateerde migraine".⁽¹¹⁾ Er wordt gedacht dat met name een sterke daling van oestrogenen voor de menstruatie deze aanvallen uitlokt, maar er is nog maar beperkt onderzoek gedaan. ⁽⁸⁹⁾ Aanvallen van migraine tijdens de menstruatie gaan vaker gepaard met heftigere pijn en misselijkheid, er zijn meestal geen aura verschijnselen, en ze duren langer en reageren minder goed op aanvalsmedicatie.⁽¹⁰⁸⁾ ^(109, 110)

Er is toenemend bewijs dat migraine, vooral migraine met aura, het risico van cardiovasculaire ziekte (HR 1,5; 95%BI 1,33-1,69) en cardiovasculaire sterfte (HR 1,37; 95%BI 1,02-1,83) verhoogt.⁽²⁸⁾ Het verhoogde risico op een beroerte (RR ~ 2.0) is aangetoond in een aanzienlijke hoeveelheid literatuur.^(29, 111, 112) Vooral gecombineerd met andere cardiovasculaire risicofactoren, zoals het gebruik van orale anticonceptiva en roken, is het risico op een beroerte bij vrouwen tot 30 keer verhoogd.⁽¹¹³⁾ Er is ook een verhoogd risico op hemorragische bloedingen.⁽²⁸⁾ In een groot prospectief MRI onderzoek onder de Nederlandse bevolking werden met name bij vrouwen met migraine meer witte stofafwijkingen en subklinische infarct-achtige laesies gevonden, niet leidend tot functionele beperkingen.⁽³⁰⁾ Migraine en hart- en vaatziekten kunnen mogelijk gezien worden als uitingen van dezelfde systemische vaatschade.^(32, 114)

Uitgangsvraag

Hoe is de relatie tussen vrouwelijke geslachtshormonen/veranderingen en migraine? Wat is de invloed van gecombineerde hormonale orale anticonceptie op migraine en wat is het beleid bij migraine en gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva? Is er plaats voor (hormonale) profylaxe bij menstruele gerelateerde hoofdpijn?

P: Vrouwen met menstruele of menstruatiegerelateerde migraine

I: Hormonale profylaxe

Orale anticonceptiva

C: Geen hormonale profylaxe

Geen orale anticonceptiva

O: Verbetering van migraine uitkomsten

De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Cruciale uitkomstmaten zijn verandering in aantal hoofdpijndagen.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 20 april 2016. Daarbij is onderscheid gemaakt in drie deelonderwerpen:

- Menopauze
- Orale anticonceptie
- Hormonale profylaxe

De volledige [literatuursearch](#) is weergegeven in bijlage 1.

De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoeken)). De [literatuurselectie](#) is weergegeven in bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving studies

Voor dit onderwerp zijn 22 artikelen bestudeerd.(107, 115-135) [Tabellen met studiekarakteristieken](#) zijn opgenomen in bijlage 3. Een aantal van de onderzoeken bleek niet-systematisch onderzoek te betreffen of geen relevante interventies of uitkomsten voor deze uitgangsvraag te bestuderen.(107, 115, 117, 119, 121-124, 131-133). De systematische review van Nierenburg et al. bleek geen andere studies te bevatten dan de reeds in deze review geïnccludeerde artikelen, voor zover relevant voor deze uitgangsvraag.(130)

Kwaliteit van het bewijs

Een [GRADE evidence profiel](#) is opgenomen in bijlage 4.

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Een groot deel van de geïnccludeerde studies had een niet vergelijkend design, waardoor er een forse kans op vertekening is (bijvoorbeeld regression-to-the-mean). Daarnaast kenden de studies veelal een beperkt aantal patiënten, een forse drop-out, en diverse methodologische tekortkomingen (bijvoorbeeld problemen met randomisatie, blinding, recall bias, selectie van patiënten).

Effectiviteit

Meta-analyse van de resultaten van de geïnccludeerde studies was niet mogelijk, vanwege de heterogeniteit in patiëntengroepen en interventies. Niet vergelijkend onderzoek liet over het algemeen een verbetering van de uitkomsten zien wanneer hormonale profylaxe werd gebruikt, maar deze resultaten zijn kwalitatief gezien hoogst onzeker. Ter illustratie: een niet vergelijkend onderzoek onder 11 patiënten met cyclus gerelateerde migraine waarin vrouwen werden behandeld met 20 µg ethinyl estradiol op dag 1 tot en met 21 van de cyclus en met 0,9 geconjugeerd oestrogeen op dag 22 tot en met 28 liet een afname van het aantal hoofdpijndagen van 7,6 naar 1,6 per maand zien.(116) Een niet geblindeerde RCT onder 60 vrouwen met menstruele migraine waarin een regime van 21 dagen ethinyl E2 20 µg / drospirenone 3 mg werd vergeleken met 24 dagen behandeling, liet in beide groepen een vermindering van het aantal hoofdpijndagen zien, maar dit resultaat werd niet gekwantificeerd.(120) Retrospectief niet vergelijkend onderzoek met een follow-up van drie maanden waarbij 37 vrouwen behandeld werden met 75 µg desogestrel liet een gemiddelde afname van het aantal hoofdpijndagen zien van 22,7 naar 13,5.(126) Vergelijkbaar onderzoek met een langere follow-up van 180 dagen liet een afname van het aantal hoofdpijndagen van 4,1 naar 3,0 zien.(125)

Conclusies

Zeer laag	Uitkomstmaat aantal hoofdpijndagen per maand Behandeling van vrouwen met pure menstruele / menstruatiegerelateerde migraine met hormonale profylaxe / hormonale anticonceptiva is mogelijk zinvol ter vermindering van het aantal hoofdpijndagen per maand. Voor de overige uitgangsvragen in dit hoofdstuk is geen goede evidence beschikbaar. <i>Calhoun, 2004; Calhoun, 2012(a), De Leo, 2011; Merki-Feld, 2013; Merki-Feld, 2015; Morotti, 2014; Nappi, 2011; Nappi, 2013; Sulak, 2007; Vetvik, 2014(116, 118, 120, 125-129, 134, 135)</i>
Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag	

Van bewijs naar aanbeveling

In een recente studie werd gesuggereerd dat met name de snellere daling van oestrogeen E1c voor de menstruatie bij migraine vrouwen t.a.v. gezonde vrouwen een rol speelt, er was echter geen relatie met het al of niet optreden van (migraineuze) hoofdpijn in deze studie.⁽¹³⁶⁾ Daarbij komt dat de rol van andere geslachtshormonen nog onvoldoende is onderzocht. Ook is er geen bewijs dat orale anticonceptie, met het al dan niet toevoegen van oestrogenen (prikpil of combinatiepil) die deze daling zouden opvangen, leidt tot een verbetering van (menstruele/menstruatie gerelateerde) migraine.

Daarom is de werkgroep van mening dat, alleen wanneer een vrouw met menstruele migraine de (gecombineerde) anticonceptiepil reeds gebruikt als voorbehoedsmiddel, overwogen kan worden om de pil continu (dus zonder inlassen van een stopweek) te gebruiken. Alleen bij het optreden van doorbraakbloedingen wordt een stopweek geadviseerd. De prothrombotische risico's samenhangend met het gebruik van de gecombineerde orale anticonceptiepil moeten, net als bij vrouwen zonder migraine, meegewogen worden. Daarenboven moet specifiek voor vrouwen met migraine met aura rekening gehouden worden met een verhoogd cardiovasculair risico.

WHO en US Centers for Disease Control beschouwen migraine met aura een contra-indicatie voor het gebruik van orale gecombineerde anticonceptiva wegens het risico op ischemisch CVA.⁽⁹⁸⁾ Hoewel pilgebruik het risico op beroerte bij migraine met aura in combinatie met roken lijkt te verhogen, levert het bestaande onderzoek over anticonceptie bij migraine patiënten tegenstrijdige conclusies op. Mogelijk is het gebruik van een pil met alleen progestageen of een levonorgestrel houdend spiraal veiliger en kunnen oude generatie combinatiepillen met oestrogeen en toediening in de vorm van pleisters en vaginale ringen beter worden vermeden bij vrouwen met migraine met aura. Bij vrouwen met migraine met aura, die roken en orale anticonceptiva gebruiken moet het roken ten zeerste worden ontraden.⁽³²⁾

Er is geen bewijs voor hormonale behandeling bij vrouwen met toename van migraine aanvallen rondom de menopauze.

Rationale

Dat migraine kan toenemen rond de menstruatie is voldoende aangetoond. Het ontbreekt aan goed onderzoek wat betreft de hormonale behandeling van pure menstruele migraine en menstruatie gerelateerde migraine. In de relatie tussen migraine en cardiovasculaire ziekte bij (jonge) vrouwen spelen orale anticonceptiva een (kleine) rol. De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn daarom het resultaat van consensus van de experts in de richtlijnwerkgroep.

Aanbeveling

Zwak	- Acute en preventieve behandeling van pure menstruele migraine en menstruatie gerelateerde migraine is gelijk aan de behandeling van gewone migraine. - Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's of triptanen te geven - Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij pure menstruatie en menstruatie gerelateerde migraine. - Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij vrouwen met toename van migraine aanvallen rondom de menopauze.
------	---

Medicatieovergebruikshoofdpijn

Achtergrond

Medicatieovergebruikshoofdpijn is een aggraviatie van een voorheen primaire vorm van hoofdpijn (migraine of spanningshoofdpijn) door chronisch overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie. Pijnmedicatie ingenomen voor een andere aandoening kan hier ook aan bijdragen. Frequentie, regelmaat en duur van de inname zijn belangrijke bepalende risico's.⁽¹¹⁾ Per jaar hebben zo'n 500.000 patiënten in Nederland chronische migraine, wat betekent dat zij minimaal 15 dagen per maand hoofdpijn hebben waarvan minstens 8 dagen migraine. Meer dan de helft van deze patiënten gebruikt teveel medicatie om deze hoofdpijn (tijdelijk) te onderdrukken. In de neurologiepraktijk kan dit percentage nog veel hoger zijn, tot wel 90%. Hiermee wordt chronische migraine zonder medicatie overgebruik eerder uitzondering dan regel. Comorbide depressie komt vaak voor bij chronische migraine patiënten.⁽¹³⁷⁾ Depressie is ook een belangrijke voorspeller voor medicatie overgebruik.⁽¹³⁸⁾ Comorbide depressie verhoogt dus het risico op chronificatie van migraine en is dus een belangrijke factor in de behandeling.⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ Andersom geeft migraine een verhoogd risico op het ontstaan van depressie en is een hoge migraine frequentie geassocieerd met een hogere depressie prevalentie.⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾ Er lijkt dus een driehoeksrelatie te zijn tussen migraine chronificatie, depressie en medicatie overgebruik. Het ervaren van allodynie tijdens een migraine aanval is hierbij een aanvullende risicofactor voor chronificatie van aanvallen.^(142, 145) Voor de relatie tussen spanningshoofdpijn, depressie en medicatie overgebruik geldt hetzelfde als voor migraine, maar dit is minder goed onderzocht.^(138, 140)

Medicatieovergebruikshoofdpijn:

- is hoofdpijn op tenminste 15 dagen per maand, gedurende meer dan 3 maanden, ontstaan bij een patiënt die voorheen een episodische primaire hoofdpijn had;
- is ontstaan tijdens > 3 maanden:
 - o gebruik van eenvoudige analgetica op ≥ 15 dagen per maand of;
 - o gebruik van triptanen, ergotamine, opiaten of combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand;
 - o gebruik van een combinatie van bovenstaande middelen op ≥ 10 dagen per maand;
- keert meestal, maar niet altijd, terug naar de oorspronkelijke episodische hoofdpijn na staken van het overgebruik.

Uitgangsvraag

Welke behandeling is effectief bij patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn?

P: Patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn

I: Ontwennen (& interventies daarbij)

C: Niet ontwennen

O: Vermindering aantal hoofdpijndagen

De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

De belangrijkste uitkomstmaat is het aantal hoofdpijndagen per maand.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 27 oktober 2015. De volledige [literatuursearch](#) is weergegeven in bijlage 1.

De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoeken)). De [literatuurselectie](#) is weergegeven in bijlage 2.

Resultaten

Beschrijving studies

Voor dit onderwerp zijn 20 artikelen bestudeerd. (9, 146-163) Een [tabel met studiekenmerken](#) is opgenomen in bijlage 3. Twee van de artikelen bleken niet-systematisch onderzoek te betreffen. (149, 155) Drie artikelen bleken over hetzelfde onderzoek te gaan; daarvan is alleen het meest recent gepubliceerde onderzoek, met de langste follow-up, nader geanalyseerd. (151-153) In eerste instantie zijn de gerandomiseerde onderzoeken geanalyseerd. (147, 148, 150, 154, 158, 159, 161, 163) De niet-gerandomiseerde studies zijn pas daarna geanalyseerd. (9, 146, 156, 157, 160)

Kwaliteit van het bewijs

Een [GRADE evidence profiel](#) is opgenomen in bijlage 4.

De geïncludeerde studies gaan over verschillende sub-interventies, en kunnen daarom bijvoorbeeld niet in een meta-analyse worden samengevat. Toch is wel een overall oordeel te geven over de kwaliteit van het bewijs. Deze kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege problemen met randomisatie en blinding in een aantal van de geïncludeerde studies, de soms zeer korte follow-up, forse drop-out en de soms indirecte vergelijkingen.

Effectiviteit

Vanwege heterogeniteit in de interventies die in de geïncludeerde studies zijn geanalyseerd, is een meta-analyse van de resultaten niet mogelijk. Derhalve worden hier de belangrijkste bevindingen uit de individuele studies gerapporteerd.

Effectiviteit van onttrekking

Er zijn twee gecontroleerde studies gevonden. Een onderzoek onder 60 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn, waarin huisartsen een eendaagse cursus kregen in behandeling van medicatieovergebruikshoofdpijn gericht op het staken van medicatie, vergeleken met 'normale zorg', liet zien dat deze interventie leidde tot minder hoofdpijndagen per maand (mean difference: 5,9 (95%BI: 1,1 – 10,8)) en een afname van aantal dagen medicatiegebruik per maand (mean difference: 6,2 (95%BI: 1,1-11,3)). (152) Een niet-geblindeerd onderzoek onder 60 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn vergeleek drie groepen patiënten: een groep met preventieve medicatie zonder detoxificatie, een groep met detoxificatie met daarna profylactica en een groep zonder specifieke initiële behandeling (maar wel informatie). In alle groepen werd een reductie van het aantal hoofdpijndagen per maand gezien na 5 maanden en één jaar, maar er was geen significant verschil tussen de groepen. Wel liet de groep die direct met preventieve medicatie startte de grootste reductie zien. Ook na een follow-up van vier jaar was in alle groepen deze verbetering ten opzichte van baseline nog aanwezig, alhoewel 34% van de patiënten nog steeds medicatieovergebruikshoofdpijn had. (164)

Effectiviteit van verschillende methoden van onttrekking en ondersteunende maatregelen

Een niet-geblindeerd onderzoek onder 137 patiënten met 'gecompliceerde' medicatieovergebruikshoofdpijn met een follow-up van tien weken vergeleek drie strategieën: alleen advies om te stoppen met medicatie, een poliklinisch detoxificatieprogramma inclusief 10 dagen prednison en geïndividualiseerde profylaxe, en een klinisch detoxificatieprogramma zoals het poliklinisch programma inclusief opname van 8 – 10 dagen, en anti-emetica per infuus. (161) Definitie van 'gecompliceerd' was onder andere op basis van (psychiatrische) comorbiditeit of dagelijks medicatiegebruik. Ter bestrijding van onttrekkingssymptomen mochten patiënten andere pijnstillers gebruiken dan hun gebruikelijke. De groep opgenomen patiënten had hierbij gemiddeld de grootste reductie van het aantal hoofdpijndagen (76%), in vergelijking met poliklinische detoxificatie (52%) en alleen stopadvies (50%) ($p < 0,001$). In een onderzoek onder 97 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn, waarin 20 dagen celecoxib werd vergeleken met prednison (en verder detoxificatieprogramma met abrupte stop van medicatie en profylaxe met topiramaat) werd in beide groepen een verbetering van het aantal hoofdpijndagen per week gezien, maar geen verschil tussen beide groepen. (163) In een studie met 100 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn met een follow-up van 28 dagen bleek geen meerwaarde van orale prednisolon gedurende de eerste zes dagen

van medicatie-onttrekking ten opzichte van placebo.(147) Een studie onder 17 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn met een week onttrekking en een follow-up van vier weken liet eveneens geen voordeel van amitriptyline zien ten opzichte van placebo.(148) Een onderzoek onder 34 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn toonde geen verschil tussen acht weken ibudilast en placebo na een follow-up van 6 maanden, en ook geen verschil tussen baseline en acht weken ibudilast.(150) In een ander onderzoek waren 88 migraine patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn gedurende 3 maanden onttrokken, waarvan eerst zes dagen opname, gevolgd door 12 weken valproïnezuur of placebo.(162) Hierna werd de preventieve medicatie gestaakt. Na 12 weken follow-up werd een verschil gezien in aantal patiënten dat >50% reductie van het aantal hoofdpijndagen per maand had (45% versus 24%, OR: 3,4 (95%BI: 1,1 – 11,1)), maar na follow-up van 24 weken was er geen verschil meer tussen beide groepen (35% versus 41%, OR: 0,7; 95%BI: 0,3 – 2,0).

Conclusies

Ze er laag	Uitkomstmaat aantal hoofdpijndagen per maand Er zijn aanwijzingen dat detoxificatie (met abrupte stop van medicatie) bij patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn zinvol is. Het is niet bekend welke ondersteuningsstrategieën bij detoxificatie het meest effectief zijn. Er is geen plaats voor het gebruik van prednison ter bestrijding van onttrekkingssymptomen. <i>Boe, 2007; Descombes, 2001; Hagen, 2011; Johnson, 2015; Kristoffersen, 2016; Krymchantowski, 20013; Pageler, 2008; Rabe, 2013; Rossi, 2013; Sarchielli, 2014; Taghdiri, 2015(147, 148, 150, 152, 154, 158, 159, 161-164)</i>
	Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

Van bewijs naar aanbeveling

Het is niet mogelijk een gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde studie naar de effectiviteit van onttrekking uit te voeren. Het effect van onttrekking wordt veelal getoond door observationele studies . (9, 114, 156, 165, 166)

Naast de data uit deze observationele studies, is het ook de algemene klinische ervaring dat, zowel binnen de huisartspraktijk als in hoofdpijnklinieken, het merendeel van de patiënten na 3 maanden een >50% reductie van aantal hoofdpijndagen per maand bereikt. Naast het verminderen van hoofdpijn, is voorkomen van systemische toxiciteit door medicatieovergebruik een argument voor ontwenning. Echter, onttrekking is een zware behandeling, die niet door alle patiënten wordt volgehouden. Om de onttrekkingssymptomen te verlichten zijn er verschillende studies verricht, welke geen duidelijk voordeel lieten zien van een bepaalde onttrekkingsmethode. Zo wordt door vele behandelaars geopperd om profylactische behandeling zo vroeg mogelijk te starten. Er zijn aanwijzingen dat dit tot mogelijk tot hogere succespercentages leidt. Argumenten tegen het starten van profylaxe tijdens de onttrekkingsperiode zijn enerzijds dat de onderliggende primaire hoofdpijndiagnose vaak niet bekend is, wat de keuze van de profylactische medicatie bemoeilijkt, en anderzijds dat een aanzienlijk deel van de patiënten na onttrekking helemaal geen profylaxe nodig heeft en zodoende onnodig profylactische medicatie voorgeschreven krijgt. Het gebruik van prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen heeft geen meerwaarde. Er zijn aanwijzingen dat ondersteunende, motiverende gesprekken tijdens onttrekking, uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige, leiden tot hogere succespercentages voor onttrekking.

Rationale

Aangezien het wetenschappelijk bewijs van lage kwaliteit is, baseren wij ons op klinische ervaring (expert opinion).

Aanbeveling

Zwak	De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is: - Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk. - Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode. - Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval - Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen. - Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de onttrekkingfase. - Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige. - Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie hoofdstuk 'Profylactische behandeling migraine'). - Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgsconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereenvolgend). - Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen. Belangrijke kanttekening bij dit beleid is dat simpel ontwenningssadvies niet zonder meer geldt voor patiënten met ernstige (psychiatrische) comorbiditeit of in geval van overgebruik van opioïden of barbituraten. In deze gevallen dient een individueel beleid ingesteld worden, dat soms afwijkt van de abrupte poliklinische ontwenning. Bij overgebruik van (hoge dosis) opioïden is gradueel ontwennen van medicatie bijvoorbeeld beter.
------	--

Organisatie van zorg

Achtergrond

Patiënten met hoofdpijn worden door verschillende zorgverleners gezien, of helemaal niet omdat ze niet om hulp vragen. Er bestaan ernstige twijfels of deze zelfzorg wel adequaat is, omdat dit enerzijds leidt tot onderdiagnostiek en onderbehandeling, maar anderzijds ook tot medicatie-overgebruik van over-the-counter medicatie. (167, 168) De WHO streeft ernaar dat 75% van de migrainepatiënten met een medisch professional de diagnose heeft besproken en passende interventie is ingezet.

De vraag is of elke patiënt ook naar een hoofdpijncentrum verwezen moet worden en of er bewijs is voor een multidisciplinaire aanpak van hoofdpijn. Hierbij speelt mogelijk vooral patiënteducatie en niet-medicamenteuze behandeling zoals begeleiding door een hoofdpijnverpleegkundige bij de acute medicatie-onttrekking een belangrijke rol (zie ook hoofdstuk '[Medicatieovergebruikshoofdpijn](#)'). (169) Er is nog veel onduidelijkheid waar het multidisciplinaire team naast de hoofdpijnverpleegkundige dan uit zou moeten bestaan. Psychologen zijn bijvoorbeeld (net als verpleegkundigen) gericht op een gedragsmatige aanpak. Daarnaast is ook de mate van intensiteit van begeleiding niet eenduidig.

Naar doelmatigheid van hoofdpijnzorg in de zin van 'inzicht gevend welke behandelwijze het beste resultaat geeft tegen welke kosten' is nog geen onderzoek gedaan. Zeker is wel dat chronische hoofdpijnaandoeningen, zoals migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn, hoge (zorg)kosten geven. (170, 171) en dat het aanpakken van deze problematiek altijd in zekere mate kosteneffectief zal zijn.

Uitgangsvraag

Wat zijn verwijscriteria en terugverwijscriteria voor de eerste, tweede en derde lijn voor patiënten met migraine, chronische hoofdpijn en medicatieovergebruikshoofdpijn?

P: patiënten met hoofdpijn (migraine, chronische hoofdpijn, medicatieovergebruikshoofdpijn)

I: multidisciplinaire zorg, tertiaire hoofdpijn zorg

C: minder gespecialiseerde zorg

O: kwaliteit van leven, aantal hoofdpijndagen per maand, aantal patiënten dat >50% verbetering in hoofdpijndagen heeft, gebruik analgetica, relapse naar medicatieovergebruik

De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweede, als derdelijns gezondheidszorg in Nederland.

Cruciale uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven, aantal hoofdpijndagen per maand, aantal patiënten dat >50% verbetering in hoofdpijndagen heeft, gebruik analgetica, relapse naar medicatieovergebruik.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 2 november 2015. De volledige [literatuursearch](#) is weergegeven in bijlage 1.

De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek). De [literatuurselectie](#) is weergegeven in bijlage 2.

Vanwege de aard van de vraag is besloten bij deze uitgangsvraag geen GRADE evidence profiel te maken, maar zijn de gevonden studies separaat beschreven. De conclusies bij deze vraag zijn derhalve niet gegradeerd.

Vanuit de werkgroep zijn na de literatuursearch nog enkele artikelen toegevoegd.

Resultaten

Beschrijving studies

Voor dit onderwerp zijn 7 artikelen bestudeerd. (167, 172-177) Een [tabel met studiekenmerken](#) is opgenomen in bijlage 3. Een aantal artikelen is niet nader in de analyse betrokken omdat dit niet of onvoldoende systematisch onderzoek betrof. (167, 172) Twee onderzoeken zijn niet nader geanalyseerd omdat hierin deelpopulaties van andere onderzoeken in de literatuurselectie werden beschreven. (173, 175-177) Alle overgebleven studies waren niet vergelijkende onderzoeken van beperkte methodologische kwaliteit.

Inhoudelijke bevindingen

In 2010 werd een retrospectief niet vergelijkend onderzoek gepubliceerd over de multidisciplinaire behandeling van 1.326 patiënten die verwezen waren naar een Deense hoofdpijnkliniek. (173) De resultaten hiervan lieten zien dat de frequentie van hoofdpijn bij patiënten met migraine daalde van gemiddeld 7,5 naar gemiddeld 2,9 dagen per maand en van patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn van gemiddeld 27,6 naar gemiddeld 14 dagen per maand. Ook een artikel over behandeling van 38 patiënten in een hoofdpijnkliniek in Singapore laat zien dat patiënten na behandeling minder vaak hoofdpijn hadden (reductie aantal hoofdpijndagen per maand met 61%). (174) Dit onderzoek had eveneens geen controlegroep. Een prospectief observationeel niet-vergelijkend onderzoek onder 545 patiënten in een hoofdpijnkliniek in Duitsland liet ook een reductie van het gemiddelde aantal hoofdpijndagen per maand zien van 15,0 naar 8,2. (176) In totaal bereikte 61% van deze patiënten een reductie van het aantal hoofdpijndagen per maand van > 50% en daalde het aantal dagen dat medicatie werd gebruikt van gemiddeld 10,9 naar 4,0. Patiënten werden in deze studie ingedeeld in verschillende behandelgroepen, afhankelijk van de ernst van de hoofdpijn, met daaraan minder en meer intensieve behandeling (van behandeladvies tot opname met intensieve begeleiding).

Conclusies

Laag	Uitkomstmaat Er zijn aanwijzingen dat behandeling in een hoofdpijnkliniek gerelateerd is aan verbeterde uitkomsten bij patiënten met migraine en andere chronische hoofdpijn. Op basis van de evidence kan geen uitspraak gedaan worden voor welke patiënten deze vorm van behandeling meer en minder efficiënt is. <i>Jensen, 2010; Soon, 2005; Wallasch, 2012(a) (173, 174, 176)</i>
------	---

Van bewijs naar aanbeveling

Een element bij organisatie van zorg zijn de verwijzingen. Vanuit de eerste naar tweede lijn zijn er verwijscriteria gedefinieerd. (178) Consultatie van of verwijzing naar een in hoofdpijn-deskundige neuroloog is bij volwassenen te adviseren bij:

- twijfel aan de diagnose;
- plotselinge verandering van de hoofdpijnkarakteristieken;
- plotselinge duidelijke toename van de aanvalsfrequentie van migraine;
- een eerste migraineaanval boven de leeftijd van veertig jaar;
- falen van alle van de aanvalsbehandelingen van migraine;
- wanneer een preventieve behandeling van migraine onvoldoende werkt;
- het niet in een keer kunnen stoppen met medicatie bij medicatieovergebruikshoofdpijn ondanks begeleiding van de huisarts.

Bij kinderen is consultatie van of verwijzing naar een in kinderhoofdpijn deskundige (kinder-)neuroloog of kinderarts te overwegen bij:

- twijfel aan de diagnose;
- onvoldoende effect behandeling spanningshoofdpijn;
- onvoldoende reactie op paracetamol of NSAID bij migraine;

- instellen op triptanen;
- preventieve behandeling van migraine.

In Nederland wordt weinig doorverwezen voor de klacht hoofdpijn, in vergelijking met andere aandoeningen met hoge ziektelast, zoals diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, artrose, astma en COPD. Niet-recent onderzoek (2004) liet een verwijfsrequentie onder de detectiedrempel zien.(179) Dat er toch veel patiënten door de tweede lijn worden gezien komt door de hoge prevalentie van de aandoening. Het deel van de hoofdpijnpatiënten dat vervolgens wordt gezien in multidisciplinaire teams is weer een fractie van diegene die de neuroloog bezoeken.

Er is weinig onderzoek naar de verschillen tussen patiënten die zelfzorg toepassen, patiënten die de eerste lijn bezoeken en patiënten die een neurologie polikliniek of multidisciplinaire hoofdpijninstelling bezoeken. Het weinige onderzoek dat er is laat zien, dat er bij die drie groepen van patiënten weinig of geen verschil is in klassieke parameters als ernst van de hoofdpijn, impact van de hoofdpijn, nevenaandoeningen angst of depressie en tevredenheid met geleverde (eerstelijns-)zorg. (180, 181) Wel verschillend is er dat er voorafgaand aan de verwijzing meer spreekuurcontacten zijn, dat er meer klachten aan de hoofdpijn worden toegedicht, dat er sterker emotionele representatie is van hoofdpijn, dat verwezen patiënten in het algemeen in hogere mate zorgelijk zijn en dat ze angstiger zijn ten aanzien van de hoofdpijnsymptomen.(180)

Integrale multidisciplinaire aanpak kan een efficiënte therapeutisch optie zijn bij hoofdpijnpatiënten met een hoge ziektelast en complexe meervoudige hulpvraag. Studies op dit gebied zijn er beperkt en zonder controle-groepen.

Rationale

Multidisciplinaire behandeling van migraine, medicatie-afhankelijke hoofdpijn en/of spanningshoofdpijn is beperkt onderzocht, met beperkingen gezien de aard van de interventie(s). Er zijn aanwijzingen dat de multidisciplinaire behandeling van hoofdpijn een effectieve behandeling is. Die behandeling is vooral van meerwaarde bij patiënten met een hoge ziektelast en/of complexe achtergrond. Die complexe achtergrond wordt niet alleen door de hoofdpijnfrequentie en ernst bepaald, maar ook of zelfs aanzienlijk door de impact (waaronder emotioneel), comorbiditeit (met name depressie/angst), zorgbehoefte en beleving en/of medicatie-afhankelijkheid.

Aanbeveling

Zwak	Volwassenen - Overweeg multidisciplinaire behandeling bij een geselecteerde groep hoofdpijnpatiënten, met name die patienten die een hoge ziektelast ervaren of comorbiditeit hebben (met name depressie/angst en/of medicatie-afhankelijkheid) - Het is onduidelijk welke zorgverleners er betrokken moeten zijn in de multidisciplinaire behandeling, maar deze zal tenminste bestaan uit een hoofdpijnverpleegkundige naast de neuroloog
------	--

Spanningshoofdpijn

! Dit hoofdstuk is beperkt aangepast n.a.v. de richtlijn uit 2008 maar er is geen nieuwe systematische search verricht !

Inleiding

Spanningshoofdpijn werd vroeger spierspanningshoofdpijn, psychomyogene hoofdpijn, stress hoofdpijn, idiopathische essentiële hoofdpijn, gewone hoofdpijn en psychogene hoofdpijn genoemd voordat in 1988 volgens de ICD classificatie de naam spanningshoofdpijn (tension-type headache) werd ingevoerd.(101, 182) Er is geen uitspraak te doen over de genese, de oorzaak of het gevolg van deze vorm van hoofdpijn.

Spanningshoofdpijn is een in fysiek opzicht onschuldige kwaal en de meeste mensen met een dergelijke hoofdpijn consulteren nooit een arts. Toch is spanningshoofdpijn een van de belangrijkste vormen van hoofdpijn gezien de hoge frequentie van voorkomen ervan in de algemene populatie. In epidemiologische studies wordt een prevalentie genoemd voor episodische spanningshoofdpijn van 63%; 56% bij mannen en 71% bij vrouwen; voor chronische spanningshoofdpijn 3%; 2% voor mannen en 5% voor vrouwen.(183, 184) Deze prevalentie neemt af met het toenemen van de leeftijd. Slechts 16% van de mensen met spanningshoofdpijn consulteert ooit de huisarts, 4% de specialist; waabrij geldt hoe meer pijnklachten, des te frequenter het artsbezoek. Het socioeconomische effect van spanningshoofdpijn is groter dan iedere andere vorm van hoofdpijn, omdat er een groter deel van de populatie aan lijdt.(185, 186) Wanneer dit wordt uitgedrukt in het aantal ziekte-dagen per jaar per 1000 werknemers, wordt dit voor migraine berekend op 270 dagen, en voor spanningshoofdpijn op 820 dagen.

Terwijl men bij deze vorm van hoofdpijn voorheen van een primair psychogene oorzaak uitging, zijn er thans veel studies die op z'n minst bij de zwaardere vormen een neurobiologische genese als oorzaak aangeven. De precieze pathofysiologie van spanningshoofdpijn is niet bekend. Perifere mechanismen spelen waarschijnlijk bij episodische spanningshoofdpijn een rol, terwijl centrale pijnmechanismen bij chronische spanningshoofdpijn een rol spelen. Ten onrechte wordt spanningshoofdpijn vaak geassocieerd met spanningen, stress, nekafwijkingen of toegenomen spierspanning.(187-189) Er is soms sprake van bijkomende depressieve klachten. Ook is er bij de chronische vorm van spanningshoofdpijn vaak sprake van overgebruik van analgetica en/of cafeïne onttrekkingsverschijnselen.(190)(zie hoofdstuk '[Medicatieovergebruikshoofdpijn](#)')

Diagnose

Op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie wordt de diagnose spanningshoofdpijn gesteld. Volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta wordt deze onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en moet spanningshoofdpijn onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn, zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

Niet-medicamenteuze behandeling

Zoals de naam 'spannings'hoofdpijn al suggereert, werd in het verleden aangenomen dat er een duidelijke relatie bestond met spierspanning. Als gevolg hiervan is er in de afgelopen 40 jaar met name veel onderzoek gedaan naar de effectiviteit van niet-medicamenteuze behandelingen, die gericht zijn op het verlagen van spierspanning. Veel gebruikte methodes zijn electromyografische (EMG) biofeedback van de voorhoofdspieren en ontspanningstraining. De laatste 20 jaar is ook cognitieve gedragstherapie een vaak toegepaste methode. Deze behandeling is gebaseerd op de bevinding dat hoe iemand denkt over zijn/haar pijn/stress (cognities) en hoe hij/zij hiermee omgaat de kans op het optreden van hoofdpijn beïnvloed. Cognitieve gedragstherapie wordt vaak gecombineerd met ontspanningstraining.(191) Toevoeging van biofeedback lijkt vooralsnog niet noodzakelijk. Onderzoek toont aan dat de verbetering stabiel is tot enkele jaren na behandeling, met name als patiënten blijven oefenen naar behoefte.(192, 193)

Acupunctuur bleek voor spanningshoofdpijn effectiever dan wachtlijst controle, maar even effectief als placebo of 'sham' acupunctuur. (194-196)

Er zijn aanwijzingen dat fysiotherapie en/of manuele therapie een mogelijk een beperkt effect hebben bij de chronische vormen van spanningshoofdpijn;

Ten aanzien van de overige behandelingen geldt dat er geen evidente aanwijzingen zijn voor het effect van massage, waaronder chiropractie. (197)

Medicamenteuze behandeling

Medicamenteuze behandeling wordt alleen voorgeschreven wanneer maatregelen zoals uitleg, adviezen en geruststelling en andere niet-medicamenteuze behandeling geen effect sorteren. Profylactische behandeling kan alleen succesvol zijn wanneer er geen sprake is van medicatie-overgebruik (zie hoofdstuk '[Medicatieovergebruikshoofdpijn](#)').

Literatuuroverzicht

In PubMed en MEDLINE werd een zoekopdracht uitgevoerd met de sleutelwoorden, episodische en chronische spanningshoofdpijn, acute en preventieve medicamenteuze behandeling. Als keywords werden gebruikt: tension-headache, tension-headache-drugtherapy, tension-headache-prevention, tension-headache-prevention-and-control, tensionheadache-therapy, tension-type.

Veel van de klinische studies aangaande spanningshoofdpijn bevatten heterogene populaties van patiënten met spanningshoofdpijn klachten, omdat deze lijden aan selectiebias, omdat zij vaak patiënten bevatten met tevens migraine of andere vormen van hoofdpijn; of omdat vaak andere en ruimere insluitingcriteria werden gehanteerd voordat de IHS in 1988 zijn diagnostische criteria formuleerde; tenslotte omdat meestal niet op het overmatig gebruik van analgetica of op cafeïne onttrekkingsverschijnselen is gecontroleerd.

Aanvalsbehandeling van episodische spanningshoofdpijn

Meestal helpen eenvoudige analgetica of NSAID, oraal of in suppositorium, in voldoende mate. In de bestaande studies wordt geen duidelijke voorkeurskeuze voor bepaalde analgetica uitgesproken. Wel blijkt uit meerdere studies de effectiviteit van de verschillende analgetica te worden verhoogd door adjuvant cafeïne, dit waarschijnlijk door het cerebrale vasoconstrictieve effect of door het centraal stimulerende effect van cafeïne. (198, 199)

Aanvalsbehandeling van chronische spanningshoofdpijn

Het enige medicament dat in meerdere gecontroleerde studies werd beoordeeld op de effectiviteit in de behandeling van chronische spanningshoofdpijn is het tricyclische antidepressivum amitriptyline. (200-205) Het bewijs over de effectiviteit ervan is inconsistent. Amitriptyline is een serotonine en noradrenaline re-uptake remmer. De dosering waarmee wordt begonnen is meestal 25 mg vespere. Pas na 6 weken kan het effect worden beoordeeld en de dosering zonodig worden verhoogd tot maximaal 50 mg. Een behandelperiode van 3 tot 6 maanden is vaak voldoende, zonodig kan het middel langer worden voorgeschreven. Een aantal van de soms optredende bijwerkingen is tijdelijk, zoals de sedering en de orthostatische hypotensie. Het is gecontraïndiceerd bij AV-blok, prostatisme en glaucoom. Waarom dit middel werkt is vooralsnog onduidelijk. In het algemeen wordt aangenomen dat het niet door het antidepressieve effect komt, maar mogelijk door het serotonine-potentiërende effect van de reuptake remming, waardoor het descenderende antinociceptieve hersenstam systeem wordt geactiveerd. (187, 202, 206)

Van vele andere antidepressiva wordt eveneens enige invloed op spanningshoofdpijn beschreven. (207) Zo werd van doxepine, een tricyclisch antidepressivum en van maprotiline een tetracyclisch antidepressivum enig effect bij chronische spanningshoofdpijn aangetoond. (208, 209) Ook van de nieuwere antidepressiva, fluvoxamine, venlafaxine (serotonine-norepinephrine reuptake inhibitor/SNRI) en paroxetine (selectieve 5HT-re-uptake remmers) en het antiserotoninerge mianserine en clomipramine, van de dopamine antagonist sulpiride en van tizani-

dine (een alpha-2-adrenergische agonist met antispastische en antinociceptieve eigenschappen) wordt een gunstig effect op spanningshoofdpijn beschreven.(208, 210-214) In meerdere studies werd van mirtazapine bij de behandeling van chronische spanningshoofdpijn goede resultaten gezien.(215, 216) Combinatietherapie met zowel antidepressiva als niet-medicamenteuze therapie lijkt bij chronische spanningshoofdpijn betere resultaten te hebben dan elk van de therapieën afzonderlijk.(217)

Botulinetoxine behandeling lijkt geen significant effect te hebben.(218-220).

In open trials gaf het toevoegen van tizanidine (tot maximaal 18 mg/dag, maar meestal werd gestopt bij 2x4 mg) aan amitriptyline bij sommige patiënten enige (extra) verlichting.(221)

Aanbeveling

	M.b.t. profylactische behandeling van de chronische spanningshoofdpijn: - Amitriptyline is mogelijk effectief voor de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn, advies start 10 mg a.n. Opbouwen per maand tot 40 mg/dag (max 75-100 mg). - Er zijn enige aanwijzingen dat mirtazapine werkzaam is bij de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn, advies start 15 mg. Opbouwen per maand tot 30 mg/dag. - Er is geen bewijs dat SSRI's effectief zijn bij de profylaxe van spanningshoofdpijn. - De effectiviteit van botulinetoxine bij de profylaxe van spanningshoofdpijn is niet aangetoond.
--	---

Bijlage 1. Literatuursearch

Literatuursearch 27 oktober 2015 en 20 november 2015

Medline zoekstrategie

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

- ```

1 "hoofdpijn NVN".ti. (0)
2 "38".fc_vol. and "sumatriptan".fc_titl. and "1998".fc_pubyr. and "184".fc_pg. (1)
3 "22".fc_vol. and "zolmitriptan".fc_titl. and "2002".fc_pubyr. and "101".fc_pg. (1)
4 exp Migraine Disorders/ (23148)
5 migraine.tw. (26287)
6 migraine.kf. (2496)
7 or/4-6 (31127)
8 "concept P".ti. (1)
9 (dutch or english or german or french).la. (22512576)
10 7 and 9 (28242)
11 limit 10 to yr="2000 -Current" (17229)
12 triptan*.ti. (489)
13 10 and 12 (403)
14 limit 13 to medline (379)
15 from 14 keep 3 (1)
16 from 13 keep 2 (1)
17 Tryptamines/ (4723)
18 Sumatriptan/ (2120)
19 zolmitriptan.ti. (221)
20 zolmitriptan.rn. (373)
21 zolmitriptan.kf. (9)
22 zolmitriptan.tw. (461)
23 rizatriptan.rn,kf. (315)
24 naratriptan.rn,kf. (174)
25 almotriptan.rn,kf. (169)
26 exp Serotonin Receptor Agonists/ (83414)
27 eletriptan.rn,kf. (150)
28 frovatriptan.rn,kf. (113)
29 ergotamin*.rn,kf. (2396)
30 Ergotamine/ (2128)
31 naproxen.rn,kf. (3619)
32 Naproxen/ (3561)
33 or/17-32 (89636)
34 11 and 33 (2234)
35 ae.fs. (1467182)
36 ct.fs. (18056)
37 to.fs. (352660)
38 (adverse adj3 (effect? or event?)).tw. (230456)
39 contra?indicat*.tw. (36052)
40 contraindicat*.tw. (36047)
41 toxic*.tw. (473757)
42 (adverse adj3 (effect? or event?)).kf. (2656)
43 contra?indicat*.kf. (561)
44 contraindicat*.kf. (561)
45 toxic*.kf. (42089)
46 or/35-45 (2244665)
47 34 and 46 (918)
48 Abnormalities, Drug-Induced/ (14356)
49 pregnancy complications/ or abortion, spontaneous/ or fetal death/ (109904)
50 congenital abnormalities/ or abnormalities, drug-induced/ or exp abnormalities, severe teratoid/ (50944)
51 exp Pregnancy/de [Drug Effects] (11881)
52 Stillbirth/ (2580)
53 (pregnancy or congenital or abnormalities or teratoid or stillbirth).kf. (89427)
```



54 or/48-53 (233259)  
 55 47 and 54 (24)  
 56 46 or 54 (2443568)  
 57 34 and 56 (920)  
 58 "55".fc\_vol. and "pregnancy outcome".fc\_titl. and "2015".fc\_pubyr. and "490".fc\_pg. (1)  
 59 "50".fc\_vol. and "triptan exposure".fc\_titl. and "2010".fc\_pubyr. and "563".fc\_pg. (1)  
 60 "28".fc\_vol. and "triptan safety".fc\_titl. and "2013".fc\_pubyr. and "759".fc\_pg. (1)  
 61 "54".fc\_vol. and "sumatriptan".fc\_titl. and "2014".fc\_pubyr. and "1158".fc\_pg. (1)  
 62 or/58-61 (4)  
 63 55 and 62 (3)  
 64 62 not 63 (1)  
 65 malformations.kf. (647)  
 66 53 or 65 (89907)  
 67 54 or 65 (233724)  
 68 47 and 67 (24)  
 69 triptan?.kf. (64)  
 70 69 or 33 (89662)  
 71 **11 and 70 and 67 (27)** med20151027 vraag1 pregnancy  
 72 exp Stroke/ (97229)  
 73 (cardiovascular adj3 event?).ti. (3998)  
 74 exp Myocardial Ischemia/ (378020)  
 75 (cardiovascular adj3 event?).kf,tw. (26600)  
 76 (myocard\* adj3 infarct\*).tw,kf. (163286)  
 77 (angina adj3 pectoris).tw,kf. (18894)  
 78 (cardiovascular adj3 ischem\*).tw,kf. (1208)  
 79 stroke.kf,tw. (167895)  
 80 or/72-79 (606877)  
 81 **11 and 70 and 80 and 46 (62)** med20151027 vraag1 cardiovascular  
 82 11 and 70 and 46 (922)  
 83 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or girl? or kid? or school-  
 age\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).tw. (1857903)  
 84 exp Child/ (1640456)  
 85 exp infant/ (994388)  
 86 "Adolescent"/ (1719747)  
 87 or/83-86 (3565125)  
 88 82 and 87 (198)  
 89 (child??? or childhood or p?ediatr\* or boy? or girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\*).tw. (1408203)  
 90 84 or 86 or 89 (2995976)  
 91 11 and 70 and 46 and 90 (185)  
 92 exp Case Reports/ (1787491)  
 93 case report?.tw,kf. (295393)  
 94 92 or 93 (1856855)  
 95 91 not 94 (175)  
 96 exp \*Migraine Disorders/ (18891)  
 97 migraine.ti. (16430)  
 98 migraine.kf. (2496)  
 99 96 or 97 or 98 (20793)  
 100 **95 and 99 (153)** med20151027 vraag1 child  
 101 from 81 keep 1-62 (62)  
 102 from 100 keep 1-153 (153)  
 103 early treatment.mp. (14292)  
 104 "32".fc\_vol. and "early dosing".fc\_titl. and "2012".fc\_pubyr. and "226".fc\_pg. (1)  
 105 ad.fs. (1195764)  
 106 (early adj3 (adminis\* or dos\*)).tw. (7027)  
 107 105 or 106 (1200602)  
 108 11 and 70 and 107 (631)  
 109 exp Drug Administration Schedule/ (91763)  
 110 105 or 106 or 109 (1221559)  
 111 11 and 70 and 110 (653)  
 112 111 and 90 (151)  
 113 attack?.tw,kf. (96831)  
 114 111 and 113 (306)  
 115 106 and 114 (22)

116 early.tw,kf. (1158818)  
 117 111 and 116 (104)  
 118 early.ti,kf. (236359)  
 119 **117 and 118 (34)** med20151027 vraag2 early treatment  
 120 90 and 111 and 116 (27)  
 121 120 not 119 (20)  
 122 (early adj3 (treat\* or dos\* or administrat\*)).tw,kf. (62860)  
 123 117 and 122 and 90 (12)  
 124 **123 not 119 (7)** med20151027 vraag2 early treatment child  
 125 from 124 keep 1-7 (7)  
 126 exp Migraine Disorders/pc (1984)  
 127 exp \*Migraine Disorders/pc (1298)  
 128 ad.fs. (1196648)  
 129 127 and 128 (236)  
 130 prophyla\*.kf. (1739)  
 131 Drug Therapy, Combination/ (147580)  
 132 (drug adj3 therap\* adj3 combinat\*).tw. (1497)  
 133 (drug adj3 therap\* adj3 combinat\*).kf. (42)  
 134 (polytherap\* adj3 drug).tw. (74)  
 135 (polytherap\* adj3 drug).kf. (2)  
 136 add?on.tw. (14)  
 137 "add on".tw. (5595)  
 138 **or/131-137 (152757)=drug combination**  
 139 adrenergic beta-antagonists/ or alprenolol/ or metipranolol/ or nadolol/ or oxprenolol/ or pindolol/ or propranolol/ (66235)  
 140 (beta adj3 blocker?).kf. (470)  
 141 ((adrenergic adj3 beta-antagonist?) or (alprenolol or metipranolol or nadolol or oxprenolol or pindolol or propranolol)).tw.  
 (34796)  
 142 ((adrenergic adj3 beta-antagonist?) or (alprenolol or metipranolol or nadolol or oxprenolol or pindolol or propranolol)).kf.  
 (323)  
 143 (metoprolol or atenolol or timolol or acebutolol).tw. (16194)  
 144 (metoprolol or atenolol or timolol or acebutolol).kf. (282)  
 145 or/139-144 (85947)  
 146 anticonvulsants/ or valproic acid/ (50676)  
 147 gamma-Aminobutyric Acid/ (35012)  
 148 "lindex".fc\_auts. and "topiramate for the prophylaxis".fc\_titl. (1)  
 149 (Anticonvulsants or topiramate or Fructose).rn. (57225)  
 150 tu.fs. (1921129)  
 151 126 and 128 and 150 (180)  
 152 prophyla\*.tw. (132039)  
 153 11 and (130 or 152) (1429)  
 154 126 or 153 (2895)  
 155 138 or 150 (1968626)  
 156 154 and 155 (1671)  
 157 (drug adj3 dos\*).tw. (20998)  
 158 (drug adj3 dos\*).kf. (48)  
 159 Drug Administration Schedule/ (90264)  
 160 (drug adj3 administr\* adj3 schedul\*).tw. (301)  
 161 (drug adj3 administr\* adj3 schedul\*).kf. (21)  
 162 ad.fs. (1196648)  
 163 or/157-162 (1230792)  
 164 **154 and 155 and 163 (265)=P +pc + tu +ad**  
 165 164 and 9 (244)  
 166 **limit 165 to yr="2000 -Current" (157) P +pc + tu +ad + talen vanaf 2000**  
 167 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)  
 168 randomized controlled trial.pt. (415159)  
 169 controlled clinical trial.pt. (91997)  
 170 (randomized or randomised).ab. (404327)  
 171 placebo.ab. (169196)  
 172 drug therapy.fs. (1851501)  
 173 randomly.ab. (243059)  
 174 trial.ab. (350969)  
 175 groups.ab. (1513850)  
 176 or/168-175 (3698744)

**177 176 not (exp animals/ not humans/) (3183016)=rct**  
 178 "filter rct cochrane sensitief".ti. (o)  
 179 "filter systematic reviews".ti. (o)  
 180 meta analysis.pt. (61474)  
 181 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (108411)  
 182 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5480)  
 183 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (83495)  
 184 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7306)  
 185 medline.tw. and review.pt. (49885)  
 186 (pooled adj3 analy\*).tw. (10532)  
 187 or/180-186 (194801)  
 188 "filter systematic reviews".ti. (o)  
 189 "cochrane\$".fc\_jour. (12007)  
**190 187 or 189 (196124)=systrev**  
**191 166 and 190 (8) med20151102vraag3 systrev**  
**192 166 and 177 (134)= med20151102vraag3 rct vanaf 2005**  
 193 148 (1)  
 194 154 and 190 and 9 (141)  
 195 194 (141)  
**196 limit 195 to yr="2000 -Current" (133) med20151102vraag3 alle systrev**  
 197 192 not 196 (126)  
 198 197 (126)  
 199 limit 198 to yr="2005 -Current" (88)  
 200 from 199 keep 1-88 (88)  
 201 "pijpers\$".fc\_auts. and "detoxification in medication\*".fc\_titl. and "2015".fc\_pubyr. (o)  
 202 "discontinuation of medicat\*".fc\_titl. and "2006".fc\_pubyr. and "1192".fc\_pg. (1)  
 203 "advice alone ".fc\_titl. and "2006".fc\_pubyr. and "1097".fc\_pg. (1)  
 204 "onabotulin\*".fc\_titl. and "2010".fc\_pubyr. and "921".fc\_pg. (1)  
 205 "topiramat\*".fc\_titl. and "2009".fc\_pubyr. and "1153".fc\_pg. (1)  
 206 202 or 203 or 204 or 205 (4)  
 207 headache disorders/ or headache disorders, secondary/ (2135)  
 208 (headache? adj3 (secondary or rebound or overuse or drug?induced or (drug adj induced))).tw. (1392)  
 209 (headache? adj3 (secondary or rebound or overuse or drug?induced or (drug adj induced))).kf. (53)  
 210 (headache adj3 depend\*).tw. (114)  
 211 (headache adj3 depend\*).kf. (o)  
 212 or/207-211 (3179)  
 213 (headache adj5 medication-over\*).tw. (560)  
 214 (headache adj5 analgesic\* adj5 adverse).tw. (1)  
 215 exp Analgesics/ae [Adverse Effects] (62381)  
 216 headache?.tw,kf. (65849)  
 217 215 and 216 (1300)  
 218 207 or 208 or 209 or 210 or 211 or 213 or 214 or 217 (4151)  
 219 218 and 9 (3903)  
**220 limit 219 to yr="2000 -Current" (3287)=P vraag5**  
 221 Substance Withdrawal Syndrome/ (20097)  
 222 withdrawal.tw. (74176)  
 223 withdrawal.kf. (892)  
 224 detox\*.tw. (33774)  
 225 detox\*.kf. (449)  
**226 or/221-225 (113557)=I**  
 227 220 and 226 (247)  
 228 227 and (190 or 177) (147)  
 229 227 not 228 (100)  
 230 (headache? adj3 (secondary or rebound or overuse or drug?induced or (drug adj induced))).ti. (472)  
 231 209 or 210 or 230 (614)  
 232 Headache Disorders, Secondary/ (394)  
 233 231 or 232 (811)  
 234 227 and 233 (156)  
**235 228 or 234 (217)= med20151102 vraag5**  
 237 exp Headache Disorders/ (28680)  
 238 Headache/ (23720)  
 239 7 or 216 or 218 or 237 or 238 (90755)  
 240 239 and 9 (80437)

241 **limit 240 to yr="2000 -Current" (49432)=P alle hoofdpijn**  
 242 "referral and consultation"/ or secondary care/ or tertiary healthcare/ (55218)  
 243 (multidisciplina\* adj3 care).tw. (3938)  
 244 (multidisciplina\* adj3 care).kf. (95)  
 245 (multidiscipli\* adj3 (team or treatment)).tw. (13184)  
 246 (multidiscipli\* adj3 (team or treatment)).kf. (174)  
 247 Pain Clinics/ (1254)  
 248 (pain adj3 clinic?).tw. (2353)  
 249 (pain adj3 clinic?).kf. (20)  
 250 (headache adj3 (clinic? or centre? or center?)).tw. (907)  
 251 (headache adj3 (clinic? or centre? or center?)).kf. (3)  
 252 "Delivery of Health Care, Integrated"/ (9323)  
 253 (integrated adj3 health adj3 care).tw. (1787)  
 254 (integrated adj3 health adj3 care).kf. (37)  
 255 ((tertiary or sec?ndary) adj3 (care or center? or centre? or clinic?)).tw. (56594)  
 256 ((tertiary or sec?ndary) adj3 (care or center? or centre? or clinic?)).kf. (82)  
 257 (integrated adj3 care).tw. (5598)  
 258 (integrated adj3 care).kf. (296)  
 259 or/242-258 (141669)  
 260 259 and 241 (1685)  
 261 "Quality of Life"/ (133128)  
 262 treatment outcome/ or treatment failure/ (737069)  
 263 (quality adj3 life).tw. (179214)  
 264 (quality adj3 life).kf. (7509)  
 265 (treatment adj3 (outcome or failure)).tw. (64660)  
 266 (treatment adj3 (outcome or failure)).kf. (1324)  
 267 or/261-266 (965412)  
 268 260 and 267 (385)  
 269 268 and 190 (9)  
 270 exp \*Migraine Disorders/ (18898)  
 271 migraine.ti. (16427)  
 272 headache?.ti. (19213)  
 273 headache?.kf. (3264)  
 274 exp \*Headache Disorders/ (24044)  
 275 \*Headache/ (12794)  
 276 6 (2496)  
 277 or/270-276 (39897)  
 278 268 and 277 (253)  
 279 278 and 9 (253)  
 280 limit 279 to yr="2000 -Current" (253)  
 281 tr.fs. (124462)  
 282 og.fs. (404483)  
 283 281 or 282 (528838)  
 284 280 and 283 (10)  
 285 ut.fs. (152462)  
 286 281 or 282 or 285 (664620)  
 287 \*"referral and consultation"/ or \*secondary care/ or \*tertiary healthcare/ (20690)  
 288 (multidisciplina\* adj3 care).ti. (652)  
 289 (headache adj3 (clinic? or centre? or center?)).ti. (169)  
 290 \*Pain Clinics/ (648)  
 291 (pain adj3 clinic?).ti. (531)  
 292 (multidiscipli\* adj3 (team or treatment)).ti. (1492)  
 293 (integrated adj3 health adj3 care).ti. (455)  
 294 ((tertiary or sec?ndary) adj3 (care or center? or centre? or clinic?)).ti. (7999)  
 295 (integrated adj3 care).ti. (1809)  
 296 252 or 244 or 246 or 251 or 254 or 256 or 258 (9899)  
 297 **or/287-296 (42034)=organisatie focus**  
 298 **280 and 297 (45) med20151102 vraag 6**

Aanvulling 4 april 2016

- 1 "hoofdpijn NIV".ti. (0)
- 2 "38".fc\_vol. and "sumatriptan".fc\_titl. and "1998".fc\_pubyr. and "184".fc\_pg. (1)
- 3 "22".fc\_vol. and "zolmitriptan".fc\_titl. and "2002".fc\_pubyr. and "101".fc\_pg. (1)
- 4 exp Migraine Disorders/ (23044)

5 migraine.tw. (26173)  
 6 migraine.kf. (2685)  
 7 or/4-6 (30956)  
 8 "concept P".ti. (1)  
 9 (dutch or english or german or french).la. (22551772)  
 10 7 and 9 (28257)  
 11 limit 10 to yr="2000 -Current" (17515)  
 12 triptan\*.ti. (478)  
 13 10 and 12 (392)  
 14 limit 13 to medline (376)  
 15 from 14 keep 3 (1)  
 16 from 13 keep 2 (1)  
 17 Tryptamines/ (4853)  
 18 Sumatriptan/ (2059)  
 19 zolmitriptan.ti. (222)  
 20 zolmitriptan.rn. (365)  
 21 zolmitriptan.kf. (12)  
 22 zolmitriptan.tw. (458)  
 23 rizatriptan.rn,kf. (313)  
 24 naratriptan.rn,kf. (170)  
 25 almotriptan.rn,kf. (166)  
 26 exp Serotonin Receptor Agonists/ (83610)  
 27 eletriptan.rn,kf. (149)  
 28 frovatriptan.rn,kf. (115)  
 29 ergotamin\*.rn,kf. (2560)  
 30 Ergotamine/ (2280)  
 31 naproxen.rn,kf. (3631)  
 32 Naproxen/ (3567)  
 33 or/17-32 (89938)  
 34 11 and 33 (2238)  
 35 ae.fs. (1452230)  
 36 ct.fs. (17902)  
 37 to.fs. (353399)  
 38 (adverse adj3 (effect? or event?)).tw. (234098)  
 39 contra?indicat\*.tw. (36290)  
 40 contraindicat\*.tw. (36285)  
 41 toxic\*.tw. (477487)  
 42 (adverse adj3 (effect? or event?)).kf. (3093)  
 43 contra?indicat\*.kf. (557)  
 44 contraindicat\*.kf. (557)  
 45 toxic\*.kf. (42483)  
 46 or/35-45 (2235984)  
 47 34 and 46 (913)  
 48 Abnormalities, Drug-Induced/ (14010)  
 49 pregnancy complications/ or abortion, spontaneous/ or fetal death/ (113445)  
 50 congenital abnormalities/ or abnormalities, drug-induced/ or exp abnormalities, severe teratoid/ (50939)  
 51 exp Pregnancy/de [Drug Effects] (11856)  
 52 Stillbirth/ (3288)  
 53 (pregnancy or congenital or abnormalities or teratoid or stillbirth).kf. (90506)  
 54 or/48-53 (235431)  
 55 47 and 54 (25)  
 56 46 or 54 (2437331)  
 57 34 and 56 (915)  
 58 "55".fc\_vol. and "pregnancy outcome".fc\_titl. and "2015".fc\_pubyr. and "490".fc\_pg. (1)  
 59 "50".fc\_vol. and "triptan exposure".fc\_titl. and "2010".fc\_pubyr. and "563".fc\_pg. (1)  
 60 "28".fc\_vol. and "triptan safety".fc\_titl. and "2013".fc\_pubyr. and "759".fc\_pg. (1)  
 61 "54".fc\_vol. and "sumatriptan".fc\_titl. and "2014".fc\_pubyr. and "1158".fc\_pg. (1)  
 62 or/58-61 (4)  
 63 55 and 62 (4)  
 64 62 not 63 (0)  
 65 malformations.kf. (732)  
 66 53 or 65 (91048)  
 67 54 or 65 (235954)

68 47 and 67 (25)  
 69 triptan?.kf. (69)  
 70 69 or 33 (89961)  
 71 11 and 70 and 67 (28)  
 72 exp Stroke/ (99103)  
 73 (cardiovascular adj3 event?).ti. (4064)  
 74 exp Myocardial Ischemia/ (377391)  
 75 (cardiovascular adj3 event?).kf,tw. (27068)  
 76 (myocard\* adj3 infarct\*).tw,kf. (163287)  
 77 (angina adj3 pectoris).tw,kf. (18840)  
 78 (cardiovascular adj3 ischem\*).tw,kf. (1240)  
 79 stroke.kf,tw. (169454)  
 80 or/72-79 (608476)  
 81 11 and 70 and 80 and 46 (64)  
 82 11 and 70 and 46 (918)  
 83 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or girl? or kid? or school-  
 age\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).tw. (1858540)  
 84 exp Child/ (1651249)  
 85 exp infant/ (999292)  
 86 "Adolescent"/ (1712900)  
 87 or/83-86 (3554249)  
 88 82 and 87 (204)  
 89 (child??? or childhood or p?ediatr\* or boy? or girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\*).tw. (1410902)  
 90 84 or 86 or 89 (2988684)  
 91 11 and 70 and 46 and 90 (191)  
 92 exp Case Reports/ (1771926)  
 93 case report?.tw,kf. (297601)  
 94 92 or 93 (1844025)  
 95 91 not 94 (181)  
 96 exp \*Migraine Disorders/ (18848)  
 97 migraine.ti. (16252)  
 98 migraine.kf. (2685)  
 99 96 or 97 or 98 (20679)  
 100 95 and 99 (158)  
 101 from 81 keep 1-62 (62)  
 102 from 100 keep 1-153 (153)  
 103 early treatment.mp. (14319)  
 104 "32".fc\_vol. and "early dosing".fc\_titl. and "2012".fc\_pubyr. and "226".fc\_pg. (1)  
 105 ad.fs. (1187771)  
 106 (early adj3 (adminis\* or dos\*)).tw. (7045)  
 107 105 or 106 (1192623)  
 108 11 and 70 and 107 (646)  
 109 exp Drug Administration Schedule/ (90697)  
 110 105 or 106 or 109 (1213212)  
 111 11 and 70 and 110 (668)  
 112 111 and 90 (152)  
 113 attack?.tw,kf. (96928)  
 114 111 and 113 (311)  
 115 106 and 114 (23)  
 116 early.tw,kf. (1163473)  
 117 111 and 116 (109)  
 118 early.ti,kf. (237421)  
 119 117 and 118 (35)  
 120 90 and 111 and 116 (27)  
 121 120 not 119 (20)  
 122 (early adj3 (treat\* or dos\* or administrat\*)).tw,kf. (63354)  
 123 117 and 122 and 90 (12)  
 124 123 not 119 (7)  
 125 from 124 keep 1-7 (7)  
 126 (risk adj3 ischaemic adj3 complicat\*).tw. (38)  
 127 \*Risk Assessment/ (20899)  
 128 \*Brain Ischemia/ (31240)  
 129 (isch?emic adj3 complicat\*).tw. (3117)

130 (isch?emic adj3 complicat\*).kf. (5)  
131 (risk adj5 isch?emic adj5 complicat\*).tw. (352)  
132 risk.kf. (27124)  
133 risk.ti. (318175)  
134 127 or 132 or 133 (345347)  
135 128 or 129 or 130 (34140)  
136 134 and 135 (1446)  
137 11 and 70 and (80 or isch?emic.kf,tw.) and (46 or complicat\*.tw,kf.) (86)  
**138 137 not 81 (22)**  
139 11 and 70 and 136 (2)

## Literatuursearch 20 april 2016

Medline strategie

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

-----  
1 "hoofdpijn NIV".ti. (0)  
2 "38".fc\_vol. and "sumatriptan".fc\_titl. and "1998".fc\_pubyr. and "184".fc\_pg. (1)  
3 "22".fc\_vol. and "zolmitriptan".fc\_titl. and "2002".fc\_pubyr. and "101".fc\_pg. (1)  
4 exp Migraine Disorders/ (23144)  
5 migraine.tw. (26289)  
6 migraine.kf. (2722)  
**7 or/4-6 (31093)=P**  
8 "concept P".ti. (1)  
9 (dutch or english or german or french).la. (22676639)= talen  
10 7 and 9 (28381)  
11 limit 10 to yr="2000 -Current" (17633)  
12 triptan\*.ti. (478)  
13 10 and 12 (392)  
14 limit 13 to medline (377)  
15 from 14 keep 3 (1)  
16 from 13 keep 2 (1)  
17 Tryptamines/ (4863)  
18 Sumatriptan/ (2066)  
19 zolmitriptan.ti. (222)  
20 zolmitriptan.rn. (365)  
21 zolmitriptan.kf. (12)  
22 zolmitriptan.tw. (459)  
23 rizatriptan.rn,kf. (315)  
24 naratriptan.rn,kf. (171)  
25 almotriptan.rn,kf. (166)  
26 exp Serotonin Receptor Agonists/ (83805)  
27 eletriptan.rn,kf. (149)  
28 frovatriptan.rn,kf. (115)  
29 ergotamin\*.rn,kf. (2563)  
30 Ergotamine/ (2284)  
31 naproxen.rn,kf. (3644)  
32 Naproxen/ (3578)  
33 or/17-32 (90153)  
34 11 and 33 (2243)  
35 "56".fc\_vol. and "perimenopause".fc\_titl. and "2016".fc\_pubyr. and "292".fc\_pg. (1)  
36 "positive effects".fc\_titl. and "2015".fc\_pubyr. and "522".fc\_pg. (1)  
37 35 or 36 (2)  
38 34 and 37 (1)  
39 menopause/ or menopause, premature/ or perimenopause/ or postmenopause/ or premenopause/ (50133)  
40 Amenorrhea/ (9469)  
41 (menopaus\* or perimenopaus\* or postmenopaus\* or premenopaus\* or amenorhe\*).tw. (83099)  
42 (menopaus\* or perimenopaus\* or postmenopaus\* or premenopaus\* or amenorhe\*).kf. (3379)  
43 or/39-42 (102725)  
44 estrogens/ or progestins/ (59642)  
45 (?estrogen? or progesteron\*).tw. (168322)

46 (?estrogen? or progesteron\*).kf. (17373)  
 47 or/44-46 (197154)  
 48 43 or 47 (271045)  
 49 7 and 9 and 48 (585)  
 50 49 (585)  
 51 limit 50 to yr="2004 -Current" (284)  
 52 "filter medline observationele studies".ti. (o)  
 53 epidemiologic studies/ (7092)  
 54 exp case-control studies/ (773330)  
 55 exp cohort studies/ (1523876)  
 56 cross-sectional studies/ (212612)  
 57 (case adj3 control).af. (248796)  
 58 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (282487)  
 59 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (282487)  
 60 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (576765)  
 61 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1643475)  
 62 (observational adj5 (study or studies)).af. (90936)  
 63 or/53-62 (2329727)  
 64 "filter observationele studies einde".ti. (o)  
 65 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (o)  
 66 randomized controlled trial.pt. (413927)  
 67 controlled clinical trial.pt. (90558)  
 68 (randomized or randomised).ab. (411099)  
 69 placebo.ab. (169007)  
 70 drug therapy.fs. (1846948)  
 71 randomly.ab. (247378)  
 72 trial.ab. (355979)  
 73 groups.ab. (1544081)  
 74 or/66-73 (3729876)  
 75 74 not (exp animals/ not humans/) (3209765)  
 76 "filter rct cochrane sensitief".ti. (o)  
 77 "filter systematic reviews".ti. (o)  
 78 meta analysis.pt. (64634)  
 79 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (114005)  
 80 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5682)  
 81 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (90108)  
 82 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7553)  
 83 medline.tw. and review.pt. (52551)  
 84 (pooled adj3 analy\*).tw. (11078)  
 85 or/78-84 (204905)  
 86 "filter systematic reviews".ti. (o)  
 87 "cochrane\$.fc\_jour. (12089)  
 88 85 or 87 (206186)  
 89 51 and 88 (17)  
 90 (51 and 75) not 88 (99)  
 91 (51 and 63) not (88 or 75) (34)  
 92 from 89 keep 1-17 (17)  
 93 from 90 keep 1-99 (99)  
 94 from 91 keep 1-34 (34)  
 95 exp Contraceptives, Oral/ (43107)  
 96 (oral adj5 contraceptiv\*).tw. (22800)  
 97 (oral adj5 contraceptiv\*).kf. (6776)  
 98 hormone replacement therapy/ or estrogen replacement therapy/ (22330)  
 99 ((hormone or ?estrogen?) adj3 replace\* adj3 therap\*).tw. (11980)  
 100 ((hormone or ?estrogen?) adj3 replace\* adj3 therap\*).kf. (217)  
 101 44 or 45 or 46 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 (248715)  
 102 7 and 9 and 101 (824)  
 103 (migraine adj5 course).ti. (27)  
 104 course.kf. (1053)  
 105 103 or 104 (1080)  
 106 102 and 105 (1)  
 107 102 and 43 (166)  
 108 49 and 43 (271)



109 108 and 88 (11)= vraag a systrev  
 110 (108 and 75) not 88 (108)= vraag a trials  
 111 110 (108)  
 112 limit 111 to yr="2004 -Current" (41) vraag a trials vanaf 2004  
 113 (108 and 63) not (88 or 75) (39)= vraag a observat  
 114 113 (39)  
 115 limit 114 to yr="2004 -Current" (24) =vraag a observat vanaf 2004  
 116 109 (11)  
 117 limit 116 to yr="2004 -Current" (11)  
 118 exp Contraceptives, Oral, Combined/ (4570)  
 119 (oral adj3 contracept\* adj3 combin\*).tw. (2951)  
 120 (oral adj3 contracept\* adj3 combin\*).kf. (1724)  
 121 (oral adj3 contracept\* adj3 combin\*).ti. (854)  
 122 121 and 7 (24)  
 123 101 or 118 or 119 or 120 (248728) middelen  
 124 7 and 9 and 43 and 123 (166)  
 125 124 (166)  
 126 limit 125 to yr="2004 -Current" (72)  
 127 126 and 88 (7)= systrev  
 128 (126 and (75 or 63)) not 88 (41)  
 129 7 and 9 and 43 and 33 (17)= P + talen + menopauze + middelen  
 130 129 (17)  
 131 limit 130 to yr="2004 -Current" (6)  
 132 7 and 9 and 33 and 123 (70)= P + talen + middelen  
 133 132 not 124 (63)  
 134 133 (63)  
 135 limit 134 to yr="2004 -Current" (32)= P + talen + middelen vanaf 2004  
 136 exp Migraine Disorders/dt (6863)  
 137 (menstrual\* adj5 migraine).tw. (424)  
 138 (menstrual\* adj5 migraine).kf. (15)  
 139 (menstrual\* adj5 headache\*).tw. (239)  
 140 (menstrual\* adj5 headache\*).kf. (2)  
 141 estrogens/tu or progestins/tu (8503) therapeutisch hormoongebruik  
 142 exp Contraceptives, Oral, Combined/tu (649) therapeutisch hormoongebruik  
 143 136 or (7 and 33) or (7 and tu.fs.) (10373) therapeutisch hormoongebruik  
 144 137 or 138 or 139 or 140 (587)  
 145 144 and (143 or 142 or 141) (238)  
 146 ((perimenstrual adj3 prophyla\*) or (cycle\* adj5 prophyla\*)).tw. (230)  
 147 (menstrual adj3 prophyla\*).tw. (22)  
 148 144 or 146 or 147 (800)  
 149 148 and (143 or 142 or 141) (240)  
 150 36 and 149 (0)  
 151 36 (1)  
 152 (premenopaus\* adj5 migraine).tw. (6)  
 153 7 and 9 and (141 or 142 or 143) (9458)  
 154 exp Migraine Disorders/pc [Prevention & Control] (1984)  
 155 prophyla\*.tw. (132758)  
 156 prophyla\*.kf. (2097)  
 157 154 or 155 or 156 (134228)  
 158 153 and 157 (2070)  
 159 (fluctuati\* adj3 (?estrogen or progest\* or hormon\*) adj3 level?).tw. (189)  
 160 exp Menstrual Cycle/ (31521)  
 161 146 or 147 or 159 or 160 (31884)= cyclus gerelateerd  
 162 (161 or 144 or 146 or 147) and (141 or 142 or 143) (581)  
 163 162 (581)  
 164 limit 163 to yr="2004 -Current" (233)  
 165 164 and 88 (18)= vraag c systrev  
 166 (164 and (75 or 63)) not 88 (180)= vraag c trials observat  
 167 7 and 9 and 101 (824)= P + talen + hormonen  
 168 167 (824)  
 169 limit 168 to yr="2004 -Current" (350)  
 170 169 and 88 (26) vraag b systrev  
 171 (169 and (75 or 63)) not 88 (162) vraag b trials observat

## Bijlage 2. Literatuurselectie

|                                                                  | Naam file                                                 | Aantal hits uit literatuursearch | Geselecteerd                                                                        |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling migraine      | med20151027 vraag1 pregnancy                              | 27                               | Cardiovasculair: 10<br>Zwangerschap: 8<br>Kinderen: 18                              |
|                                                                  | med20151027 vraag1 cardiovascu-<br>lar                    | 62                               |                                                                                     |
|                                                                  | med20151027 vraag1 child                                  | 147                              |                                                                                     |
|                                                                  | Aanvulling 4-4-2016                                       | 22                               |                                                                                     |
| Uitgangsvraag timing aanvals-<br>behandeling migraine            | med20151027 vraag2 early treat-<br>ment                   | 34                               | Allodynie: 5<br>Moment inname: 2<br>Aura: 4<br>Triptanen & an-<br>dere medicatie: 1 |
|                                                                  | med20151027 vraag2 early treat-<br>ment child             | 7                                |                                                                                     |
| Uitgangsvraag opbouwschema's<br>preventieve behandeling migraine | med20151102vraag3 systrev                                 | 8                                | 15                                                                                  |
|                                                                  | med20151102vraag3 alle systrev                            | 119                              |                                                                                     |
|                                                                  | med20151102vraag3 rct vanaf<br>2005                       | 86                               |                                                                                     |
| Uitgangsvraag geslachtshormonen<br>en migraine                   | med20160420 migraine meno-<br>pause etc systrev           | 11                               | 22                                                                                  |
|                                                                  | med20160420 migraine meno-<br>pause etc observat          | 24                               |                                                                                     |
|                                                                  | med20160420 migraine anticon-<br>ceptives systrev         | 26                               |                                                                                     |
|                                                                  | med20160420 migraine anticon-<br>ceptives trials observat | 162                              |                                                                                     |
|                                                                  | med20160420 migraine middelen<br>hormonen extra           | 6                                |                                                                                     |
|                                                                  | med20160420 hormonal prophy-<br>laxe systrev              | 18                               |                                                                                     |
|                                                                  | med20160420 hormonal prophy-<br>laxe trials observat      | 180                              |                                                                                     |
|                                                                  |                                                           |                                  |                                                                                     |
| Uitgangsvraag medicatieoverge-<br>bruikshoofdpijn                | med20151102 vraag5                                        | 212                              | 20                                                                                  |
| Uitgangsvraag doelmatige organisa-<br>tie van zorg               | med20151102 vraag 6                                       | 45                               | 7                                                                                   |

## Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken

### Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling

#### Cardiovasculair

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                         | Setting                              | Patiënten                                                                                                                                                                                                                                                                  | Follow-up                                        | Interventie / expositie                                                   | Controle                                                                 | Uitkomstmaten                                                                                                                  | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kwaliteit en relevantie                                                                                                                                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dodick, 2004           | Narratieve review / opinion paper                   |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                                                                           |                                                                          |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Niet systematisch onderzoek → exclusie                                                                                                                              |
| Elkind, 2004           | Dubbel-blinde placebo gecontroleerde RCT            | 14 klinieken, VS                     | 75 volwassen ptn met migraine met en zonder aura, gem lft 55,5 jr, 52% vrouw, gem 25,4 jr migraine (sd 12,0), gem 4,1 aanvallen/mnd (sd 1,7), 4% met coronaire hartziekten, gem Framingham score 18,6 (sd 4,1); hoog risico op hart- en vaatziekten was inclusie criterium | 24-36 uur                                        | Frovatriptan 2,5 mg, evt. dubbele dosering (37)                           | Placebo, evt. dubbele dosering (38)                                      | Cardiovasculaire veiligheid: diverse ECG parameters, bloeddruk, tropo-nine T, adverse events                                   | In placebogroep meer klinisch sign ECG veranderingen dan in frovatriptan (p=0,026), na 4 uur: 40% vs 18%. Ischemie vergelijkbaar in beide groepen (13% vs 11%; niet significant). Aritmie bij 11% in placebo- en 3% bij fovatriptan. Alle episodes asymptomatisch. Geen sign. verschillen in hartritme en bloeddruk; geen sign verschillen in adverse events                          | Geen analyse op patiënt relevante cardiovasculaire eindpunten; onvoldoende precisie vanwege kleine aantal ptn en events, korte follow-up                            |
| Gnecchi-Ruscione, 2000 | Dubbel-blinde placebo gecontroleerde cross-over RCT | 2 neurologie klinieken, UK en België | 34 volwassen ptn met migraine met en zonder aura, gem lft 41 jr, 77% vrouw,                                                                                                                                                                                                | 2e interventie 5 dagen – 3 mnd na 1e interventie | Naratriptan 1,5 mg, bij follow-up placebo, beide gevolgd door hyperuremie | Placebo bij follow-up naratriptan 1,5 mg, beide gevolgd door hyperuremie | PET scan onderzoek: myocard bloed flow                                                                                         | Geen sign verschillen rustconditie tussen naratriptan en placebo. Bij hyperemie was bloedflow 13% hoger bij placebo dan bij naratriptan (95% BI: 4-22%). Coronaire vasodilator reserve 12% hoger bij placebo (95% BI: 1-21%). Coronaire weerstand was 19% lager bij placebo (95%BI: 6-33%). Adverse events: 26% bij placebo, 11% bij naratriptan; met name hoofdpijn en misselijkheid | Geen analyse op patiënt relevante cardiovasculaire eindpunten; onvoldoende precisie vanwege kleine aantal ptn en events, korte follow-up, 1 auteur vanuit fabrikant |
| Hall, 2004             | Patiëntcontrole onderzoek                           | Eerstelijns database, UK             | 63.575 ptn met migraine (van wie 13.664 triptanen gebruikers) en 77.239 gematchte controles                                                                                                                                                                                | Gem 35,6 mnd voor ptn en 33,3 mnd voor controles | Triptanen                                                                 | -                                                                        | Myocard infarct, beroerte, TIA, ischemische hartaandoeningen, ventriculaire aritmie, mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit | Geen sign associaties tussen triptangebruik en cardiovasculaire eindpunten, wanneer gecorrigeerd voor relevante variabelen                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 auteur vanuit fabrikant, observationeel onderzoek, missing data in outcome bepaling, voldoende n, voldoende events                                                |
| Lugardon, 2007         | Patiëntcontrole onderzoek                           | Franse ziektekostenverzekeraar       | 8625 triptangebruikers, gem lft 40,7 jr (sd 12,4), 80,6% vrouw. Daarvan 155 patiënten met cardiovasculair event, gematcht met 620 controles                                                                                                                                | Maximaal 18 mnd                                  | Relatie met intensiteit van triptaangebruik                               | -                                                                        | Associatie tussen triptangebruik en cardiovasculaire eindpunten                                                                | Geen sign associatie tussen intensiteit triptangebruik en cardiovasculaire events                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Observationeel onderzoek, korte follow-up, intermediaire uitkomsten cardiovasculaire events                                                                         |

| Eerste auteur, jaartal       | Type studie                                     | Setting                               | Patiënten                                                                                                                                                    | Follow-up    | Interventie / expositie                            | Controle | Uitkomstmaten                                                                                     | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kwaliteit en relevantie                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mathew, 2003                 | Narratieve review / opinion paper               |                                       |                                                                                                                                                              |              |                                                    |          |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Niet systematisch onderzoek → exclusie<br>Fabrikant als auteur                                                                                                                                              |
| Roberto, 2014                | Patiënt controle onderzoek                      | FDA database VS                       | 2.131.688 records, waarvan 7808 met triptanen. Cases zijn ptn met cardiale of vasculaire aandoeningen. Controles de overigen. Geen ptn karakteristieken      | -            | Diverse triptanen                                  |          | Reporting odds ratio voor associatie tussen triptan en cardiovasculaire outcome                   | Sign relatie triptanen met ischemische hartaandoeningen (ROR: 1,47; 95%BI: 1,21-1,77), bloedingen in het centraal zenuwstelsel en 'cerebrale condities' (ROR 2,95; 95%BI: 1,54-5,47) en cerebrovasculaire aandoeningen (ROR 2,25; 95%BI: 1,09-4,46).<br>Geen sign associatie met myocard infarct, ischemische cardiovasculaire condities en ischemische colitis | Grote database, maar desondanks weinig events in sommige categorieën, auteurs twijfelen zelf aan kwaliteit data (validatie) en geven aan dat vervolgonderzoek nodig is. Zeer grote kans op reporting bias   |
| Tomita, 2002                 | Niet vergelijkend onderzoek                     | Univ zkh, Japan                       | 62 ptn met migraine met of zonder aura, clusterhoofdpijn, en anderen (!)                                                                                     | Geen         | In totaal 112 subcutane sumatriptan injecties 3 mg | -        | ECG-uitkomsten, adverse events                                                                    | 9 ptn met klachten (druk op de borst, discomfort), bij 4 ptn ECG veranderingen                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Geen vergelijkend onderzoek, geen follow-up, veel missing data, zeer grote kans op bias, weinig patiënten, zeer weinig events, niet erg systematisch opgezet. Geen conclusies mogelijk o.b.v. dit onderzoek |
| Velentgas, 2004              | Patiënt controle onderzoek                      | Database met verzekeringsgegevens, VS | 130.411 ptn met migraine (van wie 50.383 triptangebruikers) en 130.411 gematchte controles, gem lft 38,2 jr (sd 13,2), 76% vrouw                             | Gem. 1,36 jr | -                                                  | -        | Myocard infarct, beroerte, ventriculaire arrhythmie, instabiele angina, TIA, mortaliteit          | Vgl binnen ptn met migraine: triptan vs geen triptangebruik: geen associatie tussen triptan en myocard infarct, beroerte, ventriculaire arrhythmie en TIA.<br>Bij gebruik triptan minder instabiele angina (RR 0,72; 95%BI: 0,55-0,94) en mortaliteit (RR 0,64; 95%BI: 0,45-0,89)                                                                               | Retrospectief onderzoek, geen oorzakelijke relatie aantoonbaar, grote kans op bias (interactie), auteur van fabrikant                                                                                       |
| Wammes-van der Heijden, 2006 | Retrospectief nested patiënt controle onderzoek | Pharmo database, NL                   | 29.672 ptn met migraine die triptanen of ergotamine gebruikten, van wie 446 ptn een diagnose met ischemie hadden, en 689 controles, gem lft 56 jr, 69% vrouw | 1 jr         | -                                                  | -        | Relatie tussen hoeveelheid triptanen en/of ergotamine en hospitalisatie i.v.m. ischemische events | Bij gebruik triptanen geen sign associatie met ischemische events. Bij ergotamine in hoge doseringen (≥90 DDDs in 1 jr) wel relatie met hospitalisatie (adjusted OR: 2,55; 95%BI: 1,22-5,36), zeker bij eveneens gebruik cardiovasculaire medicatie (adjusted OR: 8,52; 95%BI: 2,57-28,2)                                                                       | Geen oorzakelijke relatie aantoonbaar vanwege design, onvoldoende precisie vanwege weinig events                                                                                                            |

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, DDD: defined daily doses, ECG: electrocardiogram, evt: eventueel, FDA: Food & Drugs Administration, gem: gemiddelde, i.v.m.: in verband met, jr: jaar, lft: leeftijd, mg: milligram, mnd: maand, NL: Nederland, o.b.v.: op basis van, OR: odds ratio, PET: Positron Emissie Tomografie, ptn: patiënten, RCT: randomized controlled trial, ROR: reporting odds ratio, RR: relatief risico, sd: standaarddeviatie, sign: significant, TIA: transient ischemic attack, UK: Verenigd Koninkrijk, univ: universitair, VS: Verenigde Staten, vs: versus, zkh: ziekenhuis

# Zwangerschap

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                         | Setting                                                                          | Patiënten                                                                                                                         | Follow-up                              | Interventie / expositie                                       | Controle | Uitkomstmaten                                                                | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kwaliteit                                                                                                          |
|------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Berard, 2012           | 4 nested patiënt controle onderzoeken binnen cohort | Zwangerschapsdatabase, Canada                                                    | 59.707 zwangeren, gem lft 27,3 jr (sd 5,7); 0,08% gebruikte ergotamine, 0,23% triptanen, 5,01% NSAID's.                           | 12 mnd voor tot 12 mnd na zwangerschap | Gebruik ergotamine, triptanen of NSAID's tijdens zwangerschap | -        | Major congenitale misvormingen, prematuur, geboortegewicht, spontane abortus | Uitkomst: congenitale misvormingen: geen associatie met ergotamine en triptanen; NSAID: adjusted OR 1,20 (95%BI: 1,06-1,36). Prematuriteit: geen associatie met triptanen en NSAID/ergotamine: adjusted OR: 4,18 (95%BI: 1,34-12,99). Laag geboortegewicht: geen associatie met ergotamine, NSAID's en triptanen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Auteur vanuit fabrikant; kleine aantallen events in sommige groepen, onvoldoende precisie                          |
| Cunnington, 2009       | Observationeel cohort-onderzoek                     | Wereldwijde database zwangere gebruikers sumatriptan en naratriptan, ptn m.n. VS | 829 zwangerschappen, waarvan 599 in analyse; 588 blootgesteld aan sumatriptan en 55 aan naratriptan                               | Tot einde zwangerschap                 | Sumatriptan of naratriptan                                    | -        | Voorkomen van major geboortefwijkingen                                       | Sumatriptan: bij 5,0% major geboortefwijkingen, vooral bij expositie in 1e trimester. Naratriptan: 1 major geboortefwijking bij gebruik in 1e trimester                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Auteurs fabrikant; grote kans selectieve inclusie, veel inclusie na 1e trimester, geen vgl onderzoek, veel uitval  |
| Ephross, 2014          |                                                     |                                                                                  |                                                                                                                                   |                                        |                                                               |          |                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zelfde studiepopulatie als Cunnington, 2009                                                                        |
| Evans, 2008            | Narratieve review / opinion paper                   |                                                                                  |                                                                                                                                   |                                        |                                                               |          |                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Geen systematisch onderzoek → exclusie                                                                             |
| Hilaire, 2004          | Narratieve review / opinion paper                   |                                                                                  |                                                                                                                                   |                                        |                                                               |          |                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Geen systematisch onderzoek → exclusie                                                                             |
| Kallen, 2011           | Observationeel cohort onderzoek                     | Geboorteregister, Zweden                                                         | 1.211.670 zwangeren; expositie aan migraine middelen bij 3327 kinderen (3286 vrouwen) in 1e trimester, 1419 in 2e en 3e trimester | Tot einde zwangerschap                 | Gebruik migraine middelen                                     | -        | Zwangerschapscomplicaties, congenitale afwijkingen                           | Zwangerschapscomplicaties: geen associatie migraine-middelen en diabetes, hypertensie, hyperemesis gravidarum, placenta previa, placenta abruptie, vroegtijdig gebroken vliezen, bloedingen. Wel associatie pre-eclampsie: 1e trimester: OR 1,40 (95%BI: 1,22-1,61); later: OR: 1,44 (95%BI: 1,17-1,76). Inductie bevalling: 1e trimester: OR: 1,25 (95%BI: 1,13-1,38); later: OR 1,42 (95%BI: 1,23-1,65), keizersnede: 1e trimester: OR: 1,09 (95%BI: 1,00-1,19); later: OR: 1,32 (95%BI: 1,16-1,50). Geen associatie migraine-middelen en zwangerschapsduur of geboortegewicht, m.u.v. prematuriteit en migraine-middelen in 2e/3e trimester: OR: 1,50 (95%BI: 1,22-1,84). Geen associatie migraine-middelen met neonatale diagnoses hypoglycemie, respiratoire diagnoses, CPAP, mechanische ventilatie, lage Apgar, intracraniele bloedingen, neonatale convulsies, geelzucht. Geen associatie migraine-middelen met congenitale afwijkingen | Grote database, prima opgezet onderzoek. Mogelijk enige reporting bias. Studie opgenomen in review Marchenko, 2015 |

| Eerste auteur, jaartal    | Type studie                           | Setting                     | Patiënten                                                                                                                                                     | Follow-up              | Interventie / expositie                            | Controle | Uitkomstmaten                                                            | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kwaliteit                                                                                                                                                                          |
|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marchenko, 2015           | Systematische review met meta-analyse | -                           | 1 patiënt controle onderzoek en 5 cohorten. Totaal 4208 kinderen van vrouwen met en 1.466.994 kinderen van vrouwen zonder triptanen                           | Tot einde zwangerschap | Triptanen, ten minste in 1e trimester zwangerschap | -        | Congenitale malformaties, spontane abortus, prematuriteit                | Vergelijk van vrouwen met migraine die wel vs geen triptanen gebruikten tijdens zwangerschap: Geen associatie triptanen gebruik en congenitale malformaties, spontane abortus en prematuriteit                                                                                   | Goed opgezette studie, brede BI's, onvoldoende precisie. Kans vertekening door selectieve inclusie in oorspronkelijke studies, observationeel onderzoek                            |
| Nezvalova-Henriksen, 2013 | Observationeel cohort onderzoek       | Geboorteregister, Noorwegen | 181.125 zwangeren, van wie 1.465 triptanen gebruikten tijdens zwangerschap, 1.095 triptanen gebruikten voor zwangerschap en 178.565 geen triptanen gebruikten | Tot einde zwangerschap | Triptanen                                          | -        | Miskramen, congenitale malformaties, laag geboortegewicht, prematuriteit | Geen associatie tussen triptangebruik en congenitale malformatie, miskramen, laag geboortegewicht, klein voor zwangerschapsduur, intensive care opname. Beperkte associatie met prematuriteit (OR: 0,78; 95%BI: 0,63-0,96) en postpartum bloedingen (OR: 1,15; 95%BI: 1,00-1,33) | Studie opgenomen in review Marchenko, 2015. Goed opgezette studie. Mogelijk reporting bias, kleine aantallen bij uitsplitsing analyse naar soort triptan, dus onvoldoende precisie |

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, CPAP: continuous positive airway pressure, gem: gemiddelde, jr: jaar, lft: leeftijd, m.u.v.: met uitzondering van, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, o.b.v.: op basis van, OR: odds ratio, sd: standaarddeviatie, VS: Verenigde Staten, vgl: vergelijkend, vs: versus

## Kinderen

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                       | Setting                                    | Patiënten                                                                                     | Follow-up            | Interventie / expositie                                                                                       | Controle                    | Uitkomstmaten                                                                                                                                                               | Resultaten                                                                                                                                                                                                      | Kwaliteit                                                                                                                                                         |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Be-renson, 2010        | Niet vergelijkend onderzoek       | Kinderneurologie klinieken, VS             | 420 adolescenten 12-17 jr met ten minste 1 jr migraine, gem. lft 1,4 (sd 1,61), 55,5% meisjes | 12 mnd               | Orale almotriptan 12,5 mg indien nodig                                                                        | -                           | Veiligheid: adverse events, labbepalingen, temperatuur, hart-, ademhaling, bloeddruk, ECG. Effectiviteit: hoofdpijn, fonofobie, fotofobie, misselijkheid, overgeven, rescue | 67,1% v.d. ptn rapporteerde een adverse event; 7,6% zou gerelateerd zijn aan almotriptan. 1,9% had ernstig adverse event (veelal niet gerelateerd aan almotriptan); 2,4% discontinueerde vanwege adverse event. | Door fabrikant gesponsorde studie, niet vergelijkend onderzoek, grote lost-to-follow-up                                                                           |
| Curran, 2005           | Narratieve review / opinion paper |                                            |                                                                                               |                      |                                                                                                               |                             |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 | Geen systematisch onderzoek → exclusie                                                                                                                            |
| Damen, 2005            | Systematische review              | 9 RCT's en 1 CCT                           | 1575 ptn, gem lft 11,7 jr (sd 2,2), gem 55% meisjes                                           |                      | Acetaminofen, ibuprofen, nimesulide, sumatriptan, rizatriptan, dihydroergotamine, prochlorperazine, ketorolac | Controle medicatie, placebo | m.n. gericht op effectiviteit, adverse event, dus niet op contra-indicaties voor behandeling                                                                                | Geen uitkomsten gerelateerd aan contra-indicaties                                                                                                                                                               | Goede systematische review, forse risk of bias in onderliggende studies vanwege drop-out, randomisatie, intention-to-treat en onvergelykbare groepen bij baseline |
| Evers, 2006            | Dubbelblinde placebocontroleerde  | Universiteitskliniek neurologie, Duitsland | 32 kinderen met migraine, 3 drop-outs, gem lft 13,9 jr (sd 2,8), gem 3,9 jr (sd 2,2) migraine | 3 migraine aanvallen | Orale zolmitriptan 2,5 mg, ibuprofen 200-400 mg (afh. v. lft)                                                 | Placebo                     | M.n. gericht op effectiviteit (niet van belang voor deze uitgangsvraag)                                                                                                     | Geen uitkomsten relevant voor deze uitgangsvraag                                                                                                                                                                | Zeer weinig patiënten; uitgangsvraag niet beantwoord                                                                                                              |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                          | Setting                                       | Patiënten                                                                         | Follow-up              | Interventie / expositie                                                                | Controle | Uitkomstmaten                                                                                                   | Resultaten                                                                                                                                                                                                                      | Kwaliteit                                                                                                                |
|------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | cross-over RCT                                       |                                               |                                                                                   |                        |                                                                                        |          |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                          |
| Evers, 2013            | Review                                               | 17 trials                                     | Kinderen en adolescenten met migraine, niet transparant weergegeven               | Veelal 2 uur na inname | Diverse triptanen                                                                      | Placebo  | M.n. gericht op effectiviteit (niet van belang voor deze uitgangsvraag)                                         | Geen uitkomsten relevant voor deze vraag                                                                                                                                                                                        | Mogelijk niet systematisch onderzoek; uitgangsvraag niet beantwoord                                                      |
| Fraser, 2012           | Dubbel-blinde placebo gecontroleerde single dose RCT | 2 centra, VS                                  | 31 kinderen met migraine, 58% jongens, gem lft 12,1 (range 6-17)                  | 14 dgn                 | Rizatriptan (5 mg bij <40 kg, 10 mg bij ≥40 kg)                                        | Placebo  | Farmacokinetiek, adverse events                                                                                 | Bij 38% rizatriptan gebruikers adverse event vs 43% in placebogroep                                                                                                                                                             | Auteurs vanuit fabrikant, zeer kleine aantallen ptn                                                                      |
| Hewitt, 2013           | Open label                                           | Multicenter studie, VS en Europa              | 606 kinderen met migraine, 61% meisjes, gem lft 14,7 jr (sd 1,7)                  | Gem 292 dgn            | Rizatriptan (5 mg bij <40 kg (4%), 10 mg bij ≥40 kg (96%)), max. 1 dosering per 24 uur | -        | Adverse events, effectiviteit (niet van belang voor deze uitgangsvraag)                                         | 66% ptn met adverse event; 24% gerelateerd aan triptan. 16 ptn met ernstig adverse event, waarvan 3 gerelateerd aan triptan (alle cases overdosering)                                                                           | Auteurs vanuit fabrikant, geen vergelijkend onderzoek, forse kans op vertekening                                         |
| Ho, 2012               | Dubbel-blinde placebo gecontroleerde RCT             | Multicenter studie, VS, Europa, Canada, India | 1382 kinderen met migraine, in analyse 977, 56% meisjes, gem lft 13,0 jr (sd 2,9) | 14 dgn                 | Rizatriptan (5 mg bij <40 kg, 10 mg bij ≥40 kg)                                        | Placebo  | Effectiviteit (niet van belang voor deze uitgangsvraag), adverse events                                         | Adverse events: vergelijkbaar tussen beide groepen. Alleen asthenie kwam meer voor bij rizatriptan dan bij placebo (1,1% vs 0%); geen statistische toets                                                                        | Auteurs vanuit fabrikant, grote lost-to-follow-up en uitval                                                              |
| Linder, 2008           | Dubbel-blinde placebo gecontroleerde RCT             | Multicenter, VS & Zuid-Amerika                | 866 adolescenten met migraine, safety data voor 720 ptn                           | 14 dgn                 | Almotriptan 6,25 mg, 12,5 mg of 25 mg                                                  | Placebo  | Effectiviteit (niet van belang voor deze uitgangsvraag), adverse events, laboratorium- en lichamelijk onderzoek | Adverse events: placebo: 18,6%, almotriptan 6,25: 15,0%, 12,5: 23,6%, 25: 25,8%, vnl: duizeligheid, slaperigheid, misselijkheid. Geen ernstige bijwerkingen                                                                     | Auteur vanuit fabrikant, forse dropout, problemen met GCP en methodologische tekortkomingen                              |
| Major, 2003            | Review                                               |                                               |                                                                                   |                        |                                                                                        |          |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                 | Auteurs geven aan: systematische review. Echter: niet transparant en reproduceerbaar. Geen vergelijkingen gerapporteerd. |
| McDonald, 2011         | Open label                                           | Multicenter, VS                               | 656 adolescenten migraine, gem lft 14,7 (sd 1,7), 59% meisjes                     | 12 mnd                 | Sumatriptan/naproxen sodium 85/500mg                                                   | -        | Effectiviteit, adverse events, laboratoriumonderzoek, vitale parameters, lichamelijk onderzoek, ECG             | 63% adverse events, matig-ernstige intensiteit: 42%, mogelijk gerelateerd aan interventie 27%, ernstig adverse events: < 1% (niet gerelateerd aan interventie). Geen sign afwijkingen in vitale parameters, ECG, lab parameters | Auteurs vanuit fabrikant, niet vergelijkend design, forse dropout                                                        |
| Natarajan, 2004        | Open label                                           | Multicenter, VS                               | 484 adolescenten migraine, gem lft 14,2 jr (sd 1,6), 60% meisjes                  | 12 mnd                 | Sumatriptan neusspray 20 mg                                                            | -        | Effectiviteit, adverse events, vitale parameters, laboratoriumwaarden                                           | Bij 17% nare smaak, in studie 1 ernstig adverse event (paresthesie). Geen associatie met vitale parameters, labwaarden                                                                                                          | Auteur vanuit fabrikant, niet vergelijkend onderzoek                                                                     |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                          | Setting                  | Patiënten                                                            | Follow-up                                               | Interventie / expositie                             | Controle | Uitkomstmaten                                                                                 | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                   | Kwaliteit                                                                                     |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rothner, 2000          | Open label                           | Multicenter, VS          | 437 adolescenten met migraine, gem lft 14,1 jr, 53% meisjes          | 12 mdn                                                  | Sumatriptan 10 mg, evt aangepast naar 5 mg of 20 mg | -        | Effectiviteit, adverse events, tolerantie                                                     | 65% adverse events, aan interventie gerelateerd bij 52% bij 10 mg en 45% bij 20 mg. Exclusie smaakverstoring: 7% adverse events in beide groepen gerelateerd aan interventie; 1 ernstig adverse event: aangezichtszenuw ischemie                             | Auteur vanuit fabrikant, niet vergelijkend onderzoek, forse drop-out                          |
| Rothner, 2006          | Dubbelblind placebocontroleerde RCT  | Multicenter, VS & Europa | 699 adolescenten met migraine, gem lft 14,2 jr (sd 1,7), 59% meisjes | 7 dgn                                                   | Zolmitriptan 2.5, 5 of 10 mg                        | Placebo  | Effectiviteit, tolerantie (lichamelijk onderzoek, ECG, laboratoriumonderzoek, adverse events) | Incidentie adverse events: 29-44% bij zolmitriptan, 15% bij placebo. Geen ernstige adverse events die aan de interventie gerelateerd zijn. Geen sign veranderingen in safety bepalingen                                                                      | Auteur vanuit fabrikant, korte follow-up, single dose studie                                  |
| Winner, 2006           | Dubbelblinde placebocontroleerde RCT | Multicenter VS           | 731 adolescenten met migraine, gem lft 14,3 jr (sd 1,7), 55% meisjes | 24 uur                                                  | Sumatriptan neusspray 5 mg of 20 mg                 | Placebo  | Effectiviteit, adverse events, vitale parameters                                              | Geen ernstige adverse events. Adverse events: 8% bij placebo, 26% bij sumatriptan 5 mg, 33% bij sumatriptan 20 mg. Drug related adverse events: 6% bij placebo, 23% bij sumatriptan 5 mg en 32% bij sumatriptan 20 mg. Geen verschillen in vitale parameters | Auteur vanuit fabrikant, single dose studie, zeer korte follow-up                             |
| Winner, 2002           | Dubbelblinde placebocontroleerde RCT | Multicenter, VS          | 296 adolescenten met migraine, gem lft 14 jr, 54% meisjes            | Staat niet duidelijk vermeld, vermoedelijk enkele dagen | Rizatriptan 5 mg                                    | Placebo  | Effectiviteit, adverse events, vitale parameters                                              | Adverse events: 33,6% rizatriptan, 35,4% placebo. Drug related: 22,1% rizatriptan, 2,8% placebo. Veel voorkomend: asthenie, duizeligheid, droge mond, misselijkheid, slaperigheid Geen ernstige drug related adverse events                                  | Auteurs vanuit fabrikant, single dose, korte follow-up                                        |
| Winner, 2000           | Dubbelblinde placebocontroleerde RCT | Multicenter VS           | 510 adolescenten met migraine, gem lft 14,1 (sd 1,6), 51% meisjes    | Maximaal 10 dagen                                       | Sumatriptan neusspray 5, 10 of 20 mg                | Placebo  | Effectiviteit, adverse events, vitale parameters                                              | Meer adverse events bij hogere dosering, ook bij niet drug related adverse events. Veel smaakverstoring. Geen ernstige adverse events gerelateerd aan sumatriptan. Geen sign vitale parameters veranderingen                                                 | Auteurs vanuit fabrikant, korte follow-up, single dose                                        |
| Winner, 2007           | Dubbelblinde placebocontroleerde RCT | Multicenter              | 274 adolescenten met migraine                                        | 24 uur                                                  | Eletriptan 40 mg                                    | Placebo  | Effectiviteit (niet van belang voor deze uitgangsvraag), tolerantie                           | Geen ernstige adverse events, geen sign verschillen in adverse events tussen interventie en controle                                                                                                                                                         | Auteurs vanuit fabrikant, beperkte intention to treat populatie, single dose, korte follow-up |

Afkortingen: afh: afhankelijk, CCT: Controlled clinical trial, d.m.v: door middel van, dgn: dagen, ECG: electrocardiogram, GCP: good clinical practice, gem: gemiddelde, jr: jaar, kg: kilogram, lab: laboratorium, lft: leeftijd, m.n.: met name, mg: milligram, mnd: maand, ptn: patiënten, RCT: randomized controlled trial, sd: standaarddeviatie, sign: significant, v.d.: van de, v: van, vnl: voornamelijk, VS: Verenigde Staten, vs: versus



# Uitgangsvraag timing aanvalsbehandeling migraine

## Allodynie

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                 | Setting                           | Patiënten                                                                                                     | Follow-up                    | Interventie                                                                                                                   | Controle                                           | Uitkomstmaten                                                                                                                              | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kwaliteit                                                                                                       |
|------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cady, 2009             | Post hoc analyse van 2 RCT's                | Multicenter, VS                   | Subgroepen uit 2 RCT's, in totaal 650 ptn met milde, matige of ernstige migraine, al dan niet met allodynie   | 24 uur                       | Almotriptan 12,5 mg                                                                                                           | Placebo                                            | Effectiviteit na 2 uur (pijnvrij, pijnvermindering, gebruik rescue medicatie), invloed allodynie, invloed vroege vs laat                   | Geen sign invloed allodynie op % ptn dat na 2 uur pijnvrij was of pijnvermindering had, langdurig pijnvrij bleef of rescue medicatie gebruikte; ook geen sign verschil bij vroege ( $\leq 1$ uur) vs latere behandeling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Gesponsorde studie, conflict of interest auteurs, niet geplande analyse (mogelijk selectief), selectie ptn      |
| Diaz-Insa, 2011        | Post hoc analyse van RCT                    | Multicenter, VS & Europa          | 404 ptn met migraine, 84% vrouw, gem lft 38,3 jr                                                              | 24 uur                       | Almotriptan 12,5 mg binnen 1 uur na start aanval                                                                              | Almotriptan 12,5 mg bij ernstiger pijn, of placebo | Pijnvrij 2 uur na inname medicatie, blijvend pijnvrij, gebruik rescue medicatie, verloop symptomen, duur pijn, ptn tevredenheid, allodynie | Geen invloed allodynie op % ptn pijnvrij na 2 uur, pijnvrij bleef, ptn tevredenheid. Bij ptn met allodynie en vroege behandeling 54% pijnvrij na 2 uur, bij behandeling matig/ernstige pijn 31% ( $p=0,031$ ); geen sign verschil bij ptn zonder allodynie. Ptn met allodynie geen meerwaarde almotriptan bij 2 uur pijnvrij, ptn zonder allodynie wel. Minder pijnvermindering bij ptn met matig/ernstige pijn en allodynie na 2 uur vgl met ptn zonder allodynie (53% vs 72%; $p=0,036$ ). Ptn met allodynie minder rescuemedicatie bij vroege behandeling vs latere behandeling (15% vs 45%; $p=0,019$ ). Geen verschil bij ptn zonder allodynie. Bij matig/ernstige pijn ptn met allodynie vaker rescue medicatie dan ptn zonder allodynie (45% vs 23%; $p=0,05$ ) | Conflict of interest auteurs, niet geplande analyse (mogelijk selectief)                                        |
| Lampl, 2008            | RCT, niet geblindeerd                       | Univ zkh, Duitsland en Oostenrijk | 36 ptn migraine en allodynie, die niet voldoende reageerden op sumatriptan 100 mg, gem lft 34,1 jr, 69% vrouw | 4 uur na aanval, 3 aanvallen | Zolmitriptan 2,5 mg, eletriptan 80 mg, naratriptan 2,5 mg, frovatriptan 2,5 mg, zolmitriptan neusspray 5 mg, eletriptan 40 mg | Zie interventie                                    | Pijnscores op VAS schaal, na 1, 2 en 4 uur, verandering allodynie, bijwerkingen                                                            | Geen uitkomsten die van belang zijn voor deze uitgangsvraag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zeer kleine aantallen per groep, geen blinding, geen vgl met/zonder allodynie, geen onderscheid tijdstip inname |
| Landy, 2007            | Prospectief open label cross-over onderzoek | Hoofdpijnkliniek, VS              | 18 ptn met migraine, 86% vrouw, gem lft 44 jr                                                                 | 24 uur                       | 100 mg sumatriptan bij start aanval, voor 3 aanvallen                                                                         | 4 uur na start aanval                              | Allodynie, pijnvrij na 2, 4 en 24 uur                                                                                                      | Bij late behandeling meer symptomen allodynie dan bij vroege behandeling (geen statistische test; waarschijnlijk niet sign); overige uitkomsten niet verschillend tussen groepen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Auteurs van fabrikant, kleine aantallen, geen randomisatie en blinding                                          |
| Landy, 2012            | Prospectief open label onderzoek            | Hoofdpijnkliniek, VS              | 40 ptn met migraine en allodynie, gem lft 42,9 (sd 8,8), 90% vrouw                                            | 24 uur                       | Sumatriptan 85 mg/naroxen sodium 500 mg binnen 30 min na start symptomen, voor 4 aanvallen                                    | -                                                  | Pijnvrij tussen 2-24 uur na aanval, % pijnvrij na 2 uur, overall effectiviteit en bijwerkingen                                             | Geen uitkomsten die van belang zijn voor deze uitgangsvraag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kleine aantallen ptn, geen vgl studie, div vertekening mogelijk                                                 |

Afkortingen: gem: gemiddelde, jr: jaar, lft: leeftijd, mg: milligram, ptn: patiënten, RCT: randomized controlled trial, sign: significant, univ: universitair, VAS: visual analogue scale, vgl: vergelijking, VS: Verenigde Staten, vs: versus, zkh: ziekenhuis

## Aura

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                             | Setting                                  | Patiënten                                                                     | Fol-low-up          | Interventie                                                                                                                                                                      | Con-trole       | Uitkomstmaten                                                                | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kwaliteit                                                                                                                                                      |
|------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aurora, 2009           | Cross-over study                        | Hoofdpijnkliniek, VS                     | 19 ptn met migraine en aura, gem lft 39,8 jr                                  | 24 uur, 8 aanvallen | Behandeling met sumatriptan 100 mg: 3 aanvallen timing naar eigen inzicht, 1 aanval 4 uur na begin, 2 aanvallen binnen 1 uur na start, 2 aanvallen tijdens aura, voor begin pijn | -               | Pijnvrij na 2 uur, pijnvrij 2-24 uur                                         | Bij behandeling tijdens aura: bij 89% geen pijn. Bij vroege behandeling: 79% pijnvrij na 2 uur, bij late behandeling: 21% pijnvrij na 2 uur ( $p<0,0001$ ). Allodynie: bij behandeling tijdens aura 5%, bij vroege behandeling 21%, bij late behandeling: 74% ( $p<0,0001$ ). Pijnvrij na 24 uur: bij behandeling tijdens aura: 94%, vroege behandeling: 86% | Auteur vanuit fabrikant, zeer kleine aantallen ptn, forse dropout uit oorspronkelijke populatie, geen randomisatie en blinding, zeer grote kans op vertekening |
| Bates, 1994            | Randomized controlled trial             | UK                                       | 171 ptn met migraine en aura, 73% vrouw, gem lft 40 jr (sd 10)                | 24 uur, 1 aanval    | Sumatriptan 6 mg s.c.                                                                                                                                                            | Placebo         | Ontwikkeling pijn naar matig ernstig, bijwerkingen, gebruik rescue medicatie | Geen sign verschil sumatriptan en placebo voor ontwikkeling pijn naar matig ernstig. Pijnvrij 1 uur na 1 <sup>e</sup> injectie: sumatriptan 55% vs placebo 30% ( $p=0,035$ ). 2 <sup>e</sup> injectie nodig bij 30% sumatriptan en 60% placebo ( $p<0,001$ ). Geen sign verschillen in duur aura tussen behandelgroepen                                      | Auteurs vanuit fabrikant, studie underpowered op primaire eindpunten                                                                                           |
| Evers, 2015            | Post hoc analyse van 5 RCT's            | 3 Italiaanse studies, 2 Europese studies | 117 ptn met migraine met aura, gem lft 40,0 jr; 91% vrouw                     | 48 hours            | Frovatriptan 2,5 mg vs rizatriptan 10 mg (2 RCT's), zolmitriptan 2,5 mg (2 RCT's), almotriptan 12,5 (1 RCT)                                                                      | Zie interventie | Pijnvrij na 2, 4, 24 en 48 uur, pijnintensiteit, relapse                     | Vergelijking tussen middelen; geen info over timing medicatie in relatie tot aura                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conflict of interest auteurs, 2/5 RCT's niet gepubliceerd, ptn en interventies niet transparant omschreven, post hoc analyse (mogelijk selectief)              |
| Olesen, 2004           | Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT | Multicenter                              | 123 ptn met migraine met aura, 77 met complete data, 78% vrouw, gem lft 40 jr |                     | Eletriptan 80 mg gedurende aura fase, vóór hoofdpijnfase                                                                                                                         | Placebo         | Preventie hoofdpijn bij behandeling tijdens aura                             | Geen sign verschil tussen interventie en placebo in voorkomen hoofdpijn, duur aura, tijd tot start hoofdpijn, gebruik rescue medicatie, respons na 2 <sup>e</sup> dosering, acceptatie door ptn                                                                                                                                                              | Auteur vanuit fabrikant, forse drop-out                                                                                                                        |

Afkortingen: gem: gemiddelde, jr: jaar, lft: leeftijd, mg: milligram, ptn: patiënten, RCT: randomized controlled trial, s.c.: subcutaan, sd: standaarddeviatie, sign: significant, UK: Verenigd Koninkrijk, VS: Verenigde Staten, vs: versus

## Moment inname

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                      | Setting         | Patiënten                                                  | Fol-low-up | Interventie                                  | Con-trole | Uitkomstmaten                                                        | Resultaten                                                                                     | Kwaliteit                                                                            |
|------------------------|----------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Downson, 2006          | Narratieve review, opinion paper |                 |                                                            |            |                                              |           |                                                                      |                                                                                                | Geen systematisch onderzoek → exclusie                                               |
| Hu, 2008               | Observationeel cohortonderzoek   | Multicenter, VS | 182 ptn met migraine, 85,4% vrouw, gem lft 42 jr (sd 11,2) |            | Orale triptanen (niet verder gespecificeerd) | -         | Vgl timing medicatie en ernst hoofdpijn op verschillende tijdstippen | Vroege dosering geassocieerd met kortere duur van start tot hoogtepunt hoofdpijn ( $p<0,001$ ) | Auteurs vanuit fabrikant, observationeel onderzoek, daarom grote kans op vertekening |

Afkortingen: gem: gemiddelde, jr: jaar, lft: leeftijd, ptn: patiënten, sd: standaarddeviatie, vgl: vergelijking, VS: Verenigde Staten

### Triptanen en andere medicatie

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                        | Setting                  | Patiënten                                                 | Fol-low-up | Interventie                                                                                                            | Con-trole | Uitkomstmaten                                                                                                                                                                    | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kwaliteit                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lan-teri-Mi-net, 2012  | Prospec-tief open label on-derzoek | Multi-center, Frank-rijk | 144 ptn met migraine, gem lft 40,9 (sd 10,2), 87,5% vrouw |            | 1e fase: 3 aanvallen behandelen als voor-heen. 2 <sup>e</sup> fase: evt switch naar vroege dosering, weer 3 aan-vallen | -         | Pijnvrij na 2 uur in 2/3 aanval-len, pijnvrij na 2 uur bij 3 aanval-len, vermindering hoofdpijn, blijvend pijnvrij tot 24 uur, ove-rige symptomen, herdosering, ptn tevredenheid | Pijnvrij na 2 uur 2/3 aanvallen: vroeg behandelen: 53%, laat behandelen: 30%; OR: 2,59 (95%BI: 1,27-5,27), bij alle aan-vallen: geen sign verschil. Pijnvermindering na 2 uur 2/3 aanvallen: vroeg 81% vs laat 60%; OR: 2,73 (95%BI: 1,26-5,91). Bij alle aanvallen: Vroeg: 61% vs laat 32%; OR: 3,38 (95%BI: 1,66-6,88). Geen sign verschillen bij pijnvrij 2-24 uur | Conflict of interest bij auteurs, geen randomisatie of blinding, grote kans op vertekening, forse drop-out voor fase 2 (timing deel), brede betrouwbaarheidsinterval-len (onvoldoendeprecisie) |

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, evt: eventueel, gem: gemiddelde, jr: jaar, lft: leeftijd, OR: odds ratio, ptn: patiënten, sd: standaarddeviatie, sign: significant, vs: versus

### Uitgangsvraag opbouwschema's preventieve behandeling migraine

#### Kinderen

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                       | Set-ting  | Patiënten                                                                                                                 | Fol-low-up | Interventie                                                                                                            | Controle                                    | Uitkomstmaten                        | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kwaliteit                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|---------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Barnes, 2015           | Systemati-sche review met GRADE evaluatie         | Kin-deren | Diverse studies, zo-wel voor aanvals-behandeling als profylactische be-handeling met di-verse interventies en diverse ptn |            | Betablokkers, flunarizine, pizo-tifen, topiramate                                                                      | Placebo of andere in-terventie behande-ling | Preventie migraine hoofdpijn         | Niet bekend of betablokkers beter zijn dan placebo, zwak inconsistent bewijs. Niet be-kend of flunarizine beter is dan placebo voor duur migraine en frequentie aanval-len, zeer lage kwaliteit bewijs. Geen bewijs voor effect pizotifen als profylaxe. Topira-maat kan nuttig zijn als profylaxe vgl met placebo, beperkt bewijs | Weinig ptn met weinig events per onder-zoeksarm, gedeeltelijk observationeel onder-zoek, indirect bewijs, inconsistent bewijs                                                                                                                                                |
| Bonfert, 2013          | Systemati-sche review                             |           |                                                                                                                           |            |                                                                                                                        |                                             |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Oudere systematische review dan Barnes, 2015, met vergelijkbare uitgangsvraag → ex-clusie                                                                                                                                                                                    |
| Damen, 2006            | Systemati-sche review                             |           |                                                                                                                           |            |                                                                                                                        |                                             |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Oudere systematische review dan Barnes, 2015, met vergelijkbare uitgangsvraag → ex-clusie                                                                                                                                                                                    |
| El-Cham-mas, 2013      |                                                   |           |                                                                                                                           |            |                                                                                                                        |                                             |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Oudere systematische review dan Barnes, 2015, met vergelijkbare uitgangsvraag → ex-clusie                                                                                                                                                                                    |
| Victor, 2003           | Cochrane sys-tematische review met meta-analy-ses | Kin-deren | RCT's met kinderen met episodische migraine en profy-laxe indicatie                                                       |            | Hier gerapporteerd: nimpdipine, papave-rine, trazodone, L-5-hydroxytryptofaan, clonidine, metoclo-pramide, domperi-don | Placebo                                     | Hier gerapporteerd: aantal aanvallen | Geen sign verschillen in aantal aanvallen tussen placebo en nimodipine, papaverine, trazodone, L-5-hydroxytryptofaan, cloni-dine, metoclopramide, en domperidon                                                                                                                                                                    | Oudere studie dan Barnes, 2015, geen rappor-tage resultaten zelfde ptn en interventies. Wel rapportage overige interventies. Goed opge-zette systematische review, forse risk of bias in geïncludeerde studies, vanwege randomisa-tie en blinding. Oude studies (1974-1993), |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                             | Setting      | Patiënten                                                     | Follow-up | Interventie           | Controle                   | Uitkomstmaten                                                                                                   | Resultaten                                                                                                              | Kwaliteit                                                               |
|------------------------|-----------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                         |              |                                                               |           |                       |                            |                                                                                                                 |                                                                                                                         | mogelijk ander 'soort' ptn, weinig ptn per arm (zeer grote imprecision) |
| Powers, 2016           | Dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT | Kinderen, VS | 361 kinderen met migraine, gem lft 14,2 (sd 2,4), 68% meisjes | 24 wkn    | Amitriptyline 1 mg/kg | Topiramaat 2 mg/kg Placebo | Reductie 50% afname aantal hoofdpijndagen, hinder van hoofdpijn, reductie aantal hoofdpijndagen, adverse events | Geen verschil in $\geq 50\%$ reductie hoofdpijnaanvallen, hoofdpijndagen en kwaliteit van leven tussen de drie groepen. | Veel uitval, weinig patiënten in placebo-arm                            |

Afkortingen: gem: gemiddelde; kg: kilogram; lft: leeftijd; mg: milligram; ptn: patiënten, RCT: randomized controlled trial, sd: standaarddeviatie; sign: significant, vgl: vergelijking; VS: Verenigde Staten

## Volwassenen

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                           | Setting                  | Patiënten                                            | Follow-up             | Interventie                                                                                                                                                                   | Controle                        | Uitkomstmaten                                              | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kwaliteit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adelman, 2008          | Post hoc analyse 4 RCT's              | Multi-center, wereldwijd | 1.580 ptn, gem lft 40,1 (sd 11,5), 85% vrouw         | Medi-aan: 141-176 dgn | Topiramaat 50mg, 100 mg, of 200mg/dag                                                                                                                                         | Placebo                         | Veiligheid                                                 | Geen uitkomsten van belang voor deze uitgangsvraag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Auteurs vanuit fabrikant, post hoc analyse (mogelijk selectief)<br>Geen studie over effectiviteit profylaxe → exclusie                                                                                                                                                                                                                                          |
| Huang, 2013            | Systematische review met meta-analyse |                          | 8 RCT's, 905 ptn acute ernstige migraine             | 24-72 uur             | Steroids (dexamethason 10-24 mg, oraal, i.v.)                                                                                                                                 | Placebo                         | Relapse matige/ernstige hoofdpijn 24-72 uur na behandeling | Geen uitkomsten van belang voor deze uitgangsvraag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Geen studie over profylaxe → exclusie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Jackson, 2015          | Systematische review met meta-analyse |                          | 179 RCT's met migraine ptn met profylaxe behandeling | 4-82 wkn              | ACE-remmers, alpha blokkers, angiotensine receptor blocker, anticonvulsive, betablokker, calciumkanaalblokker, flunarizine, pizotifen, tricyclische antidepressiva, SSRI/SNRI | Placebo of directe vergelijking | Aantal aanvallen/mnd, >50% verbetering                     | <b>Vgl met placebo</b> Episodische migraine (< 15 aanvallen/mnd) Aantal aanvallen/mnd: <i>Alfablokkers</i> : geen sign verschil; <i>Aceremmers</i> : bij 4 en 8 wkn gebruik enalapril geen sign verschil; bij 12 wkn lisinopril: MD: -1,4 (95%BI: -2,6 tot -0,2); 16 wkn captopril: MD: -0,86 (95%BI: -1,5 tot -0,21); <i>Angiotensine receptor blokkers</i> : geen sign verschil; <i>Anticonvulsiva</i> : geen sign verschil met acetazolamide, carbamazepine, carisbamate, clonazepam, gabapentin, oxcarbazepine en vigabatrin. Lamotrigine: verschil bij 4 wkn gebruik (MD: -1,2; 95%BI: -2,2 tot -0,18), maar geen sign verschil bij 12 wkn gebruik. Levetiracetam: MD -2,7 (95%BI: -4,4 tot -0,97). Topiramaat: sign verschillen bij alle doseringen en alle onderzoeksduren, bijv. 24 weken: MD: -1,1 (95%BI: -1,4 tot -0,77); <i>Betablokkers</i> : geen sign verschil met acebutolol, alprenolol, oxprenolol, en pindolol. Atenolol: MD: -2,2 (95%BI: -3,7 tot -0,37). Bisoprolol: geen sign verschil bij 4 wkn, bij 8 wkn: MD: -0,61 (95%BI: -1,1 tot -0,16). Metoprolol: MD: -0,94 (95%BI: -1,4 tot - | Goed opgezette systematische review met meta-analyses, geïncludeerde studies van wisselende kwaliteit (laag tot matig), vanwege problemen met randomisatie, blinding, incomplete outcome data, selectieve rapportage, sponsoring door fabrikant, geen intention-to-treat analyse; omrekenen in absolute data bij RR's niet mogelijk vanwege gebrek aan gegevens |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                     | Setting | Patiënten                                      | Follow-up | Interventie | Controle                         | Uitkomstmaten                                                                | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kwaliteit                                                                                                                                                        |
|------------------------|-------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------|-----------|-------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                 |         |                                                |           |             |                                  |                                                                              | 0,46). Propranolol: sign verschillen bij alle onderzoeksduren, bijv. 20 wkn: MD: -1,0 (95%BI: -1,7 tot -0,37). Tomolol: geen sign verschil bij 8 wkn, bij 12 wkn: MD: -1,7 (95%BI: -2,7 tot -0,7); <i>Calciumkanaalblockers</i> : geen sign verschillen; <i>Flunarizine</i> : geen sign verschil bij onderzoeksduren 4, 8 en 20 wkn. Bij 12 wkn: MD: -1,1 (95%BI: -1,6 tot -0,67), 16 wkn: MD: -1,2 (95%BI: -2,0 tot -0,38); <i>SSRI</i> : geen sign verschillen; <i>SNRI</i> : geen sign verschil; <i>Pizotifen</i> : sign verschillen bij alle onderzoeksduren, bijv. 12 wkn: MD: -0,43 (95%BI: -0,66 tot -0,21); <i>TCA</i> : amitriptyline: 24 wkn: MD: -1,29 (95%BI: -1,79 tot -0,46); clomipramine: MD: -0,46 (95%BI: -0,74 tot -0,18); opipramol: sign verschillen bij 4 en 12 wkn, 12 wkn: MD: -1,3 (95%BI: -2,5 tot -0,12). Geen sign verschil doxepine; <u>&gt;50% verbetering</u> : geen sign verschillen met ACE remmers, angiotensine receptor blokkers, calciumkanaalblockers en tetracyclische middelen. <i>Anticonvulsiva</i> : geen sign verschil met acetazolamide, carisbamate, lamotrigeine, levetiracetam, oxcarbazepine; topiramate: sign verschillen bij alle onderzoeksduren, bijv. 26 wkn: RR: 1,8 (95%BI: 1,5-2,2); <i>Betablokkers</i> : sign verschillen propranolol bij alle onderzoeksduren, bijv. 26 wkn: RR: 2,0 (95%BI: 1,4-2,9); timolol, bijv. 12 wkn: RR: 1,9 (95%BI: 1,4-2,5), geen sign verschil met metoprolol. <i>TCA</i> : wel sign verschil bij 4 wkn (RR: 1,7; 95%BI: 1,2-2,6), geen sign verschillen bij 8, 12 en 26 wkn. <b>Directe vgl</b> Geen sign verschillen aangetoond (div vgl) |                                                                                                                                                                  |
| Linde, 2004            | Cochrane systematische review met meta-analyses |         | 58 RCT's met 5072 ptn                          |           | Propranolol | Placebo of andere medicatie      | Aanvallen, hoofdpijndagen, pijnintensiteit, hoofdpijn index, globale respons | Zelfde uitkomstmaten als Jackson, 2015. Oudere studie dan Jackson, 2015. Daarom resultaten hier niet gerapporteerd, vanwege duplicatie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Goed opgezette systematische review, wel forse risk of bias in de geïncludeerde studies (problemen met randomisatie, blinding, geen intention-to-treat analyses) |
| Linde, 2013            | Cochrane systematische review met meta-analyses |         | 6 RCT's met 1009 ptn met migraine en profylaxe |           | Gabapentine | Placebo                          | Frequentie hoofdpijn, >50% reductie, kwaliteit van leven, adverse events     | Zelfde uitkomstmaten als Jackson, 2015. Oudere studie dan Jackson, 2015. Daarom resultaten hier niet gerapporteerd, vanwege duplicatie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Goed opgezette systematische review, forse risk of bias in geïncludeerde studies, vanwege problemen met randomisatie, blinding, en forse dropout                 |
| Linde, 2013            | Cochrane systema-                               |         | 17 RCT's met 3543 ptn met                      |           | Topiramaat  | Placebo, of andere medicatie, of | Frequentie hoofdpijn,                                                        | <u>Topiramaat (alle doseringen) vs placebo</u> : afname aanvallen per maand: -1,20 (95%BI: -1,59 tot -0,80). <u>≥50% reductie hoofdpijnaanvallen</u> : RR: 2,02 (95%BI: 1,57-2,60); <u>NNT: 4</u> <u>Dosisvergelijking</u> : afname aanvallen per                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Goed opgezette systematische review, met risk of bias in geïncludeerde studies vanwege problemen met randomisatie,                                               |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                     | Setting | Patiënten                                      | Follow-up | Interventie                                                                                 | Controle                                                | Uitkomstmaten                                                           | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kwaliteit                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|-------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | tische review met meta-analyses                 |         | migraine en profylaxe                          |           |                                                                                             | topiramaat in versch doseringen                         | >50% reductie, kwaliteit van leven, adverse events                      | maand: 100 mg vs 50 mg: -0,71 (95%BI: -1,32 tot -0,10); 200 mg vs 50 mg: -0,96 (95%BI: -1,53 tot -0,40); 200 mg vs 100 mg: 0,03 (95%BI: -0,55 tot 0,61); ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen: 100 mg vs 50 mg: OR: 1,80 (95%BI: 1,25-2,60); 200 mg vs 50 mg: OR: 1,66 (95%BI: 1,15-2,41); 200 mg vs 100 mg: OR: 0,93 (95%BI: 0,69-1,24) | blinding, incomplete data, selectieve rapportage                                                                                                                                                                                                       |
| Linde, 2013            | Cochrane systematische review met meta-analyses |         | 10 RCT's met 848 ptn met migraine en profylaxe |           | Valproate                                                                                   | Placebo, of topiramaat, of valproate in andere dosering | Frequente hoofdpijn, >50% reductie, kwaliteit van leven, adverse events | Divalproex sodium vs placebo: ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen: RR: 2,18 (95%BI: 1,28-3,72); NNT: 5; Sodium valproaat vs placebo: afname aantal hoofdpijndagen per maand: -4,31 (95%BI: -8,32 tot -0,30); ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen: RR: 2,83 (95%BI: 1,27-6,31)                                                              | Goed opgezette systematische review, maar risk of bias, vanwege problemen met randomisatie, blinding en incomplete outcome data, imprecision in resultaten                                                                                             |
| Pringsheim, 2010       | Review                                          |         |                                                |           |                                                                                             |                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Auteurs geven aan dat het een systematische review betreft. Echter, geen transparante beschrijving methodiek t.a.v. kwaliteit en inclusie onderzoeken, geen meta-analyse. Bovendien oudere studie met zelfde interventies als Jackson, 2015 → exclusie |
| Shamlyan, 2013         | Systematische review met meta-analyses          |         | 125 RCT's en 76 niet gerandomiseerde studies   |           | Anti-epileptica, betablokkers, ACE-remmers, angiotensine II blokkers, calciumkanaalblokkers | Placebo                                                 | >50% reductie aanvallen of behandelingssucces                           | Zelfde uitkomstmaten als Jackson, 2015. Oudere studie dan Jackson, 2015. Daarom resultaten hier niet gerapporteerd, vanwege duplicatie                                                                                                                                                                                               | Redelijk opgezette systematische review, forse risk of bias in geïncludeerde studies, vanwege problemen met randomisatie                                                                                                                               |
| Tomkins, 2001          | Systematische review met meta-analyses          |         | 38 RCT's, ptn met chronische hoofdpijn         | 4-27 wkn  | Antidepressiva                                                                              | Placebo                                                 | Globale verbetering, hoofdpijn last                                     | Geen onderscheid in typen chronische hoofdpijn; resultaten voor alleen migraine dus niet gerapporteerd                                                                                                                                                                                                                               | Migraine ptn niet separaat geanalyseerd, daarnaast forse risk of bias in opzet systematische review, en in onderliggende studies → exclusie                                                                                                            |

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, ACE: angiotensine convertering enzyme, bijv: bijvoorbeeld, dgn: dagen, div: diverse, gem: gemiddelde, i.v.: intraveneus, jr: jaar, lft: leeftijd, MD: mean difference = gemiddeld verschil, mg: milligram, mnd: maand, ptn: patiënten, RCT: randomized controlled trial, RR: relatief risico, sd: standaarddeviatie, sign: significant, SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer, SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer, TCA: tricyclische antidepressiva, vgl: vergelijking, wkn: weken

## Uitgangsvraag geslachtshormonen en migraine

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                                        | Setting                                          | Patiënten                                                           | Follow-up | Interventie                                                                      | Controle                                                         | Uitkomstmaten                     | Resultaten                                                                                                                                                                                                             | Kwaliteit                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brandes, 2006          | Narratieve review / opinion paper                                  |                                                  |                                                                     |           |                                                                                  |                                                                  |                                   | Niet systematisch onderzoek, niet specifiek gericht op interventies → exclusie                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                             |
| Calhoun, 2004          | Pilot onderzoek open label                                         | Universiteitskliniek neurologie, VS              | 11 vrouwen met cyclus gerelateerde migraine, gem lft 41 jr          | 28 dgn    | 20 µg ethinyl estradiol op dag 1-21, 0,9 mg geconjugeerd oestrogeen op dag 22-28 | -                                                                | Hoofdpijn intensiteit, bloedingen | Alle ptn >50% reductie aantal hoofdpijn dgn. Gem aantal dgn van 7,6 naar 1,6 / mnd                                                                                                                                     | Niet vergelijkend onderzoek, zeer kleine populatie, zeer lage kwaliteit bewijs, conflict of interest auteur                                                                                 |
| Calhoun, 2009          | Narratieve review / opinion paper                                  | -                                                |                                                                     |           |                                                                                  |                                                                  |                                   | Niet systematisch onderzoek → exclusie                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                             |
| Calhoun, 2012a         | Retrospectief onderzoek                                            | Universiteitskliniek neurologie, VS              | 28 vrouwen met cyclus gerelateerde migraine met aura, gem lft 32 jr | 12 wkn    | Vaginale ring met etonogestrel 0,120 mg en ethinyl estradiol 15 µg               | -                                                                |                                   | Hoofdpijnindex gem van 43,7 naar 27,0; bij 91% cyclus geassocieerde migraine opgelost, aantal aura's/maand van 3,2 naar 0,2 (p<0,0005)                                                                                 | Retrospectief onderzoek, forse kans op vertekening, redelijk grote dropout door bijwerkingen, conflict of interest auteur                                                                   |
| Calhoun, 2012b         | Narratieve review / opinion paper                                  |                                                  |                                                                     |           |                                                                                  |                                                                  |                                   | Niet systematisch onderzoek → exclusie                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                             |
| De Leo, 2011           | Niet geblindeerde RCT                                              | Universitaire gynaecologiekliniek, Italië        | 60 vrouwen met menstruele migraine zonder aura, gem lft 28 jr       | 3 mnd     | 21 ethinyl E <sub>2</sub> 20 µg/drospirenone 3 mg + 7 placebo's                  | 24 ethinyl E <sub>2</sub> 20 µg /drospirenone 3 mg + 4 placebo's | Duur en ernst aanvallen           | Afname hoofdpijnintensiteit en aantal dgn met migraine in beide groepen. Bij 24/4 regime grotere afname dan bij 21/7 regime. Geen precieze kwantificering. Toetsing lijkt significant, maar statistiek is niet vermeld | Geen blinding, kleine onderzoekarmen, geen placebo controlearm, regression to the mean waarschijnlijk, forse kans op vertekening resultaten                                                 |
| Goldstein, 2006        | Richtlijn American Heart Association / American Stroke Association |                                                  | Richtlijn over primaire preventie van beroerte                      |           |                                                                                  |                                                                  |                                   | Onvoldoende data om specifieke behandeling aan te bevelen die het risico op beroerte bij vrouwen met migraine reduceert                                                                                                | Richtlijn, geen systematisch opgezet onderzoek → exclusie                                                                                                                                   |
| Guidotti, 2007         | Pilot onderzoek, niet gerandomiseerd, open label, parallel         | Afdeling neurologie, algemeen ziekenhuis, Italië | 38 vrouwen met menstruele migraine                                  | 1 week    | Frovatriptan (2,5 mg) per os                                                     | Transdermaal oestrogen 25 µg of naproxen sodium 500 mg per os    | Ernst hoofdpijn                   | Minder hoofdpijndagen bij behandelgroep met frovatriptan, met name bij ptn met échte menstruele migraine. Minder ernstige hoofdpijn bij alle 3 behandelgroepen, vooral bij behandeling met frovatriptan                | Geen randomisatie en blinding, kleine onderzoekarmen, korte follow-up, geen vergelijkbare onderzoekarmen (bijv lft, type migraine, eerdere behandelingen), waarschijnlijk regression to the |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                             | Setting                                        | Patiënten                                                                               | Follow-up                   | Interventie                                  | Controle                                                | Uitkomstmaten                                                                                                         | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kwaliteit                                                                                                                                                  |
|------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                         |                                                |                                                                                         |                             |                                              |                                                         |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | mean. Minimale beschrijving methoden en resultaten Teveel kans op bias → exclusie                                                                          |
| Mac-Gregor, 2007       | Narratieve review / opinion paper       |                                                |                                                                                         |                             |                                              |                                                         |                                                                                                                       | Niet systematisch onderzoek → exclusie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                            |
| Martin, 2016           | Observationeel dwarsdoorsnede onderzoek | Populatie onderzoek, VS                        | 3664 vrouwen met migraine, gem lft 46 jr                                                | -                           |                                              |                                                         | Aantal hoofdpijndagen/ mnd (≥10 vs <10)                                                                               | ≥10 hoofdpijndagen/ mnd: premenopausaal: 8%, perimenopausaal: 12,2%, postmenopausaal: 12%. OR vgl met premenopausaal: perimenopausaal: 1,62 (95%BI: 1,23-2,12), postmenopausaal: 1,76 (95%BI: 1,03-1,94)                                                                                                                                                     | Geen onderzoek over interventies; derhalve niet bruikbaar voor deze uitgangsvraag, mogelijk nuttig als achtergrondinformatie → exclusie                    |
| Merki-Feld, 2013       | Retrospectief onderzoek                 | Universiteitskliniek gynaecologie, Zwitserland | 37 vrouwen met migraine met proxylaxe therapie, gem lft 33,5 jr (sd 8,2)                | 3 mnd                       | Progesteron contraceptieve 75 µg desogestrel | -                                                       | MIDAS scores (bijv. Ziekteverzuim, huishoudelijk werk, sociale activiteiten, hoofdpijndagen, pijn intensiteit, graad) | Sign reductie alle MIDAS scores bij baseline en bij gebruik progesteron: Totaalscore van 27,4 naar 11,1. Aantal werkverzuimdagen: van 4,5 naar 1,0. Dgn zonder huishoudelijk werk van 4,8 naar 2,5. Gemiste dgn sociale activiteiten: van 6,2 naar 1,8. Aantal hoofdpijndagen: van 22,7 naar 13,5. Pijnintensiteit van 6,0 naar 4,9. Graad: van 3,4 naar 2,2 | Selectie ptn, geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, forse drop-out, conflict of interest auteur, beperkt aantal ptn                   |
| Merki-Feld, 2015       | Retrospectief onderzoek                 | Universiteitskliniek gynaecologie, Zwitserland | 42 vrouwen met migraine, gem lft 35,1 (sd 8,9)                                          | 180 dgn                     | Progesteron contraceptieve 75 µg desogestrel | -                                                       | Voor-na vgl: aantal migraine en hoofdpijn dgn, pijnscore, MIDAS score, grad, medicatiegebruik                         | Vgl baseline met behandeling tijdens dgn 91-180: alle resultaten sign: aantal hoofdpijn dgn van 4,1 naar 3,0; migraine dgn van 5,8 naar 3,6; hoofdpijnintensiteit van 15,7 naar 10,7. MIDAS score van 36,3 naar 16,0, verzuimdagen werk van 7,0 naar 2,6, dgn zonder huishoudelijk werk van 7,6 naar 3,9, dgn zonder sociale activiteiten van 9,8 naar 3,1   | Conflict of interest auteur, geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, forse drop-out, selectie ptn, posthoc analyses, beperkt aantal ptn |
| Morotti, 2014          | Retrospectief onderzoek                 | Universiteitskliniek gynaecologie, Italië      | 53 vrouwen met migraine zonder aura, gem lft 30 jr                                      | 6 mnd                       | Desogestrel 75µg/dag (alleen progesteron)    | Desogestrel 150µg en ethinylestradiol 20µg (combinatie) | Aantal migraine dgn, aantal hoofdpijn dgn, intensiteit, pijnscore, pijn medicatie, triptangebruik                     | Verbetering tussen baseline en 3 en 6 mnd bij beide behandelingen (maar dit kan gevolg zijn regression-to-the-mean en selectie), maar geen sign verschil tussen beide groepen na 6 mnd                                                                                                                                                                       | Geen randomisatie, retrospectief onderzoek, selectie ptn, forse drop-out, beperkt aantal ptn                                                               |
| Nappi, 2011            | Prospectief pilot onderzoek             | Universiteitsklinieken hoofdpijn, Italië       | 30 vrouwen migraine met aura (15 die niet eerder orale contraceptie gebruiken en 15 met | 6 mnd (vooraf 3 mnd run-in) | Desogestrel 75µg/dag (alleen progesteron)    | -                                                       | Aantal migraine aanvallen, duur aura, duur hoofdpijn, ernst, focale                                                   | Vgl run-in met na 6 mnd, sign verschillen: aantallen aanvallen van 3,9 naar 2,9; duur visueel aura van 16,3 naar 11,4 min, duur symptomen aura van 33,6 naar 18,6                                                                                                                                                                                            | Geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, weinig ptn, selectie ptn                                                                        |



| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                        | Setting                                | Patiënten                                                                                                                                              | Follow-up                                         | Interventie                                                                                                        | Controle | Uitkomstmaten                                                                                                                                        | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kwaliteit                                                                                                                |
|------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                    |                                        | orale contraceptie), gem lft 31 jr                                                                                                                     |                                                   |                                                                                                                    |          | neurologische symptomen, overige verschijnselen, gebruik analgetica                                                                                  | min. Geen sign verschil in duur migraine aanval en gebruik analgetica                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                          |
| Nappi, 2013            | Prospectief pilot onderzoek                        | Universiteitskliniek hoofdpijn, Italië | 32 vrouwen menstrueel geassocieerde migraine (18 die niet eerder orale contraceptie gebruikten en 14 met orale contraceptie), gem lft 40,6 jr (sd 3,5) | 6 mnd (vooraf 3 mnd run-in)                       | Orale anticonceptie estradiol valerate en dienogest (oestrogeen step down en progesteron step-up gedurende cyclus) | -        | Aantal migraine aanvallen, duur hoofdpijn, Ernst, gebruik analgetica                                                                                 | Vgl baseline met na 6 mnd: sign verschillen: aantal aanvallen van 2,7 (sd 0,9) naar 2,0 (sd 0,7), duur hoofdpijn van 44,7 (sd 13,5) naar 24,1 (sd 9,2), duur ernstige pijn van 21,9 (sd 7,4) naar 15,0 (sd 5,0). Geen sign verschillen in met migraine geassocieerde verschijnselen    | Conflict of interest auteur, geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, beperkt aantal ptn, selectie ptn |
| Nierenburg, 2015       | Systematische review                               |                                        | 36 RCT's menstruele migraine, waarvan 3 over behandeling met orale contraceptiva; alle 3 separaat besproken voor deze evidence review                  | -                                                 | Divers                                                                                                             | Divers   | Divers                                                                                                                                               | Geen aanvullende resultaten buiten de in deze review reeds gevonden resultaten                                                                                                                                                                                                         | Goede systematische review, bestendigt valide search                                                                     |
| Pringsheim, 2008       | Systematische review                               |                                        | 18 RCT's over menstruele migraine, waarvan géén over gebruik orale contraceptiva                                                                       | -                                                 | Divers                                                                                                             | Divers   | Divers                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Artikel gaat niet in op uitgangsvraag van belang voor deze evidence review → exclusie                                    |
| Ripa, 2015             | Narratieve review                                  |                                        | 22 studies (met name dwarsdoorsnede                                                                                                                    | -                                                 |                                                                                                                    |          |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Geen systematische evaluatie uitkomstmaten → exclusie                                                                    |
| Shuster, 2011          | Narratieve review / opinion paper                  |                                        |                                                                                                                                                        |                                                   |                                                                                                                    |          |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niet systematisch onderzoek → exclusie                                                                                   |
| Silberstein, 2014      | Dubbelblinde placebo gecontroleerde cross-over RCT | Multicenter, UK                        | 546 vrouwen met menstruatie geassocieerde migraine, gem lft 37,6 jr                                                                                    | 3 cycli                                           | Frovatriptan 2,5 mg 4 dd / 2 dd                                                                                    | Placebo  | Incidentie menstruatie geassocieerde migraine, ernst, duur, geassocieerde symptomen, functionaliteit, gebruik rescue medicatie, patiënt tevredenheid | Gaat niet over hormonaal ingrijpen → exclusie                                                                                                                                                                                                                                          | Onderzoek gesponsord door fabrikant, gaat niet over uitgangsvraag                                                        |
| Sulak, 2007            | Prospectief cohort onderzoek open label            | Gynaecologie afdeling, VS              | 114 vrouwen met migraine die een combinatie oraal anticonceptie middel gebruiken, gem lft 32 jr                                                        | 168 dgn na 2 cycli run-in (standaard 21/7 regime) | Combinatiepil progestin drospirinone 3 mg / 30 µg ethinyl estradiol gedurende 168 dgn                              | -        | Verschillende hoofdpijnschalen                                                                                                                       | Vgl run-in met periode 168 dgn: sign verschillen voor dgn per week dat productiviteit <50% was: 0,33 (sd 0,07) vs 0,17 (sd 0,04), aantal dgn dat geen huishouden gedaan kon worden: 0,18 (sd 0,013) vs 0,09 (sd 0,02), aantal dgn dat huishoudelijke productiviteit <50% was: 0,40 (sd | Geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, forse dropout, selectie ptn                                   |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie              | Setting                     | Patiënten                                                                                                | Follow-up | Interventie | Controle | Uitkomstmaten                                                            | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kwaliteit                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|----------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                          |                             |                                                                                                          |           |             |          |                                                                          | 0,07) vs 0,25 (sd 0,05), sociale activiteiten <50%: 0,34 (sd 0,07) vs 0,20 (sd 0,04), duur hoofdpijn 3,8 (sd 0,7) vs 2,3 (sd 0,4) uur, aantal malen persisterende hoofdpijn ondanks medicatie 0,43 (sd 0,08) vs 0,26 (sd 0,05). Geen sign verschillen in ziekteverzuim, en verzuim voor sociale activiteiten |                                                                                                                                                                                                |
| Vetvik, 2014           | Dwarsdoorsnede onderzoek | Populatiesstudie, Noorwegen | 141 vrouwen met menstruele migraine, van wie 49 hormonale anticonceptie gebruiken, daarvan 23 amenorrhoe | -         | -           | -        | Antwoorden in interview over invloed contraceptie op menstruele migraine | Vgl ptn met hormonale anticonceptie: met vs zonder amenorrhoe: bij amenorrhoe grotere kans op reductie aantal aanvallen: OR: 3,5 (95%BI: 1,1-11,4), grotere kans op migrainevrije afgelopen maand: OR: 16,1 (95%BI: 1,8-140,4). Geen associatie met intensiteit en duur aanval                               | Geen vgl onderzoek, geen interventies, interview met ptn, diverse vormen vertekening mogelijk, bijv recall bias, selectie ptn, weinig ptn per subgroep, zeer brede betrouwbaarheidsintervallen |

Afkortingen: µg: microgram, 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, dgn: dagen, gem: gemiddelde, jr: jaar, lft: leeftijd, mg: milligram, MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire, mnd: maand, OR: odds ratio, ptn: patiënten, sd: standaarddeviatie, sign: significant, vgl: vergelijking, VS: Verenigde Staten, vs: versus, wkn: weken

### Uitgangsvraag medicatieovergebruikshoofdpijn

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                             | Setting                        | Patiënten                                                                                  | Follow-up | Interventie                                               | Controle                                                  | Uitkomstmaten                                                                                                                    | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kwaliteit                                                                                     |
|------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Altieri, 2009          | Pilot onderzoek                         | Univ hoofdpijncentrum, Italië  | 26 ptn met MOH en migraine, en detoxificatie programma, gem lft 45 jr (sd 10), allen vrouw | 12 mnd    | Korte termijn psychodynamische psychotherapie + controle  | Farmacologische therapie + kort psychodynamisch onderzoek | Aantal hoofdpijn dgn/mnd, medicatiegebruik, intensiteit hoofdpijn, relapse, kwaliteit v. leven, ontwikkeling chronische migraine | Sign minder hoofdpijn, medicatiegebruik en kwaliteit v. leven bij follow-up in beide groepen. Bij psychotherapie minder hoofdpijndagen en medicatiegebruik dan bij controle na 12 mnd. Relapse na 12 mnd lager bij psychotherapie (OR 0,18 (95%BI: 0,03-1,0)). Kans op chronische migraine groter zonder psychotherapie: OR: 2,75 (95%BI: 1,17-6,41) | Geen randomisatie, grote kans op vertekening door selectie groepen, zeer kleine aantallen ptn |
| Boe, 2007              | Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT | Afdeling neurologie, Noorwegen | 100 ptn met MOH en migraine (65%), spanningshoofdpijn (13%), of combinatie (22%),          | 28 dgn    | Orale prednisolon gedurende 1e 6 dgn medicijn onttrekking | Placebo                                                   | 'gemiddelde hoofdpijn', gebaseerd op aantal dgn hoofdpijn en gem intensiteit gedurende 1e 6 dgn, aantal dgn zonder of met        | Geen verschil aangetoond tussen beide groepen                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Goed opgezet onderzoek, goede blinding en randomisatie                                        |

| Eerste auteur, jaartal                     | Type studie                                | Setting                                                   | Patiënten                                                  | Follow-up              | Interventie                                                                                                                | Controle                                                  | Uitkomstmaten                                                                                                            | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kwaliteit                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |                                            |                                                           | 74% vrouw, gem lft 42 jr                                   |                        |                                                                                                                            |                                                           | milde hoofdpijn, aantal dgn met matige of ernstige hoofdpijn, intensiteit                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                   |
| Descombes, 2001                            | Dubbelblind gerandomiseerd pilot onderzoek | Universiteitskliniek neurologie, Frankrijk                | 17 ptn met MOH, 82% vrouw, gem lft 44 jr, bij 94% migraine | 4 wkn (+ 4 wkn run-in) | Amitriptyline iv (25-75 mg 7 dgn)                                                                                          | Actieve placebo (trihexyphenidyl)                         | Frequentie hoofdpijn, gebruik analgetica, kwaliteit v. leven                                                             | In amitriptylinegroep 45% vermindering hoofdpijn en in trihexyphenidylgroep 28% minder hoofdpijn (niet sign), geen sign verschil in gebruik analgetica                                                                                                                                                                                                                                            | Zeer weinig ptn, onvoldoende precisie, blokrandomisatie niet logisch bij zo weinig ptn                                            |
| Diener, 2012                               | Narratieve review / opinion paper          |                                                           |                                                            |                        |                                                                                                                            |                                                           |                                                                                                                          | Niet systematisch onderzoek → exclusie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                   |
| Hagen, 2011                                | Open label RCT                             | Multicenter, universiteitsklinieken neurologie, Noorwegen | 60 ptn met MOH                                             | 4 jr                   | Abrupte stop medicatie met preventieve behandeling na 3 mnd<br>Of<br>Preventieve behandeling zonder abrupte stop medicatie | Geen preventieve behandeling, geen abrupte stop medicatie | Verandering in aantal hoofdpijn dgn/mnd, verandering in medicatiegebruik, hoofdpijnindex, >50% reductie in hoofdpijn dgn | <u>Na 1 jr</u> : geen verschil in aantal hoofdpijn dgn tussen groepen, wel reductie alle groepen. Bij preventieve behandeling meer reductie van hoofdpijnindex dan in abrupte stopgroep, en meer ptn met >50% verbetering t.o.v. controlegroep;<br><u>Na 4 jr</u> : Reductie t.o.v. baseline aantal hoofdpijn dgn/mnd, medicatiegebruik, hoofdpijnindex en ziekteverzuim, maar 34% nog steeds MOH | Geen blinding, weinig ptn, mogelijk selectieve uitval, trendeffect in alle groepen mogelijk als gevolg van regression-to-the-mean |
| Johnson, 2015                              | Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT    | Populatiestudie, Australië                                | 34 ptn met MOH, gem lft 43 jr, 74% vrouw                   | 6 mnd                  | Ibuprofen 40 mg 2 dd 8 wkn                                                                                                 | Placebo                                                   | Verandering hoofdpijnindex, aantal hoofdpijn dgn, hoofdpijn duur, intensiteit, opioïden intake, kwaliteit leven          | Geen sign verschil in hoofdpijnindex tussen baseline en follow-up en tussen beide groepen; ook geen verschil in overige uitkomstmaten                                                                                                                                                                                                                                                             | Auteur vanuit fabrikant, zeer beperkt aantal ptn, problemen met randomisatie, veel missing data                                   |
| Kristoffersen, Eur J Neur 2015             |                                            |                                                           |                                                            |                        |                                                                                                                            |                                                           |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Zelfde onderzoekspopulatie en interventie als Kristoffersen, 2016, zie aldaar → exclusie                                          |
| Kristoffersen, Neurol Neurosurg Psych 2015 |                                            |                                                           |                                                            |                        |                                                                                                                            |                                                           |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Zelfde onderzoekspopulatie en interventie als Kristoffersen, 2016, zie aldaar → exclusie                                          |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                                                        | Setting                          | Patiënten                                                         | Follow-up | Interventie                                                                                                                                         | Controle                                                                                                                                        | Uitkomstmaten                                                                                                                                                      | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kwaliteit                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kristoffersen, 2016    | Geblindeerde pragmatische cluster RCT                              | 50 huisartspraktijken, Noorwegen | 60 ptn met MOH, gem lft 42,1 jr, 87% vrouw, 70% had migraine      | 6 mnd     | Korte interventie: 1-dgs cursus huisartsen, consultatie ptn individuele risicoprofilering en besluitvorming, informatie over verminderen medicatie  | Normale zorg                                                                                                                                    | Reductie aantal hoofdpijn dgn, chronische hoofdpijn, medicatie overgebruik, >25%/>50% reductie hoofdpijn dgn, MIDAS, kwaliteit v. leven                            | Interventie vs controle, na 6 mnd, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en migraine: 5,9 (95%BI: 1,1-10,8) minder hoofdpijndgn/mnd, 6,2 (95%BI: 1,1-11,3) minder medicatie dgn/mnd. Geen sign verschil in MIDAS en kwaliteit v. leven                                                                                                                                                     | Weinig ptn per onderzoekarm, blinding kan in dit geval leiden tot vertekening                                                                                                                  |
| Krymchantowski, 2003   | Randomized controlled trial                                        | Univ hoofdpijn centrum, Brazilië | 150 ptn met MOH en migraine, gem lft 40,3 jr (sd 13,8), 83% vrouw | 5 wkn     | Stoppen met alle acute medicatie, met:<br>1. 6 dgn prednison of<br>2. 6 dgn niets of<br>3. 6 dgn naratriptan<br>Dan 5 wkn preventieve behandeling   | Zie interventie                                                                                                                                 | Hoofdpijn frequentie en intensiteit, symptomen van terugtrekking, gebruik rescue medicatie, compliance gedurende follow-up en frequentie hoofdpijn, verminder >50% | Tijdens 1 <sup>e</sup> 6 dgn: geen sign verschil tussen groepen in ernst hoofdpijn. Meer 'terugtrekkingssymptomen' bij prednison en geen preventieve behandeling vs naratriptan (misselijkheid, nerveusheid). Geen verschil in gebruik acute medicatie, bij prednisongebruik of naratriptan-gebruik minder rescue medicatie dan bij geen interventie; <u>Geen follow-up data na 5 wkn</u> | Doorzichtige randomisatie procedure, geen blinding, geen informed consent procedure, veelheid aan resultaten beschreven, die post hoc lijken, forse kans op vertekening, selectieve rapportage |
| Munksgaard, 2012       | Niet gerandomiseerd prospectief vergelijkend onderzoek, open label | Hoofdpijncentrum, Denemarken     | 98 ptn met MOH, gem lft 43 jr, 78% vrouw                          | 1 jr      | Abrupte stop medicatie, start profylaxe, met individuele uitleg voor ptn over welke medicatie wel (bijv beperkt NSAID's) en niet gebruik mag worden | 'Hoofdpijn-school': multidisciplinair educatieprogramma groepen ptn, met 6 sessies, abrupte stop medicatie, sedativa en anti-emetica toegestaan | Genezing MOH (geen medicatie overgebruik meer), >50% reductie in hoofdpijn frequentie, relatieve reductie hoofdpijn frequentie                                     | Individuele uitleg vs hoofdpijn-school, na 12 mnd: genezing 80% en 85%, responders 49% en 49%<br>Geen relevante sign verschillen tussen beide groepen                                                                                                                                                                                                                                     | Geen randomisatie en blinding, vgl tussen groepen niet mogelijk. Verschillen met baseline kunnen verklaard worden door regression-to-the-mean, behoorlijke drop-out                            |
| Munksgaard, 2014       | Narratieve review / opinion paper                                  |                                  |                                                                   |           |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                    | Geen systematisch onderzoek → exclusie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                |
| Negro, 2016            | Prospectief vergelijkend onderzoek (geen randomisatie)             | Univ hoofdpijnkliniek, Italië    | 275 ptn met MOH en chronische migraine, gem lft 45 jr, 80% vrouw  | 2 jr      | Onabotulinum-toxinA 195U elke 3 mnd                                                                                                                 | Onabotulinum-toxinA 155U elke 3 mnd                                                                                                             | Aantal hoofdpijn dgn/mnd, aantal migraine dgn/ mnd, medicatie, kwaliteit v. leven                                                                                  | Sign verschil tussen 195U en baseline voor alle uitkomstmaten, bijv. bij 24 mnd follow-up: aantal hoofdpijn dgn/mnd van 22,2 naar 4,1; migraine dgn/mnd van 21,6 naar 3,8 en medicatie dgn van 21,0 naar 3,7; 195U sign effectiever dan 155U in reductie hoofdpijn dgn, migraine                                                                                                          | Conflict of interest auteurs, geen randomisatie. Vgl 195U tussen baseline en follow-up: geen vgl onderzoek                                                                                     |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                             | Setting                                                     | Patiënten                                         | Follow-up                                              | Interventie                                                            | Controle                                                            | Uitkomstmaten                                                                                                                       | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kwaliteit                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                         |                                                             |                                                   |                                                        |                                                                        |                                                                     |                                                                                                                                     | dgn en dgn met medicatie, en kwaliteit v. leven; Geen sign verschil in adverse events                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Pageler, 2008          | Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT | Universitaire neurologie afdeling, Duitsland                | 20 ptn met MOH                                    | 5 dgn                                                  | Prednison 1 dd gedurende 1 <sup>e</sup> 5 dgn v. stoppen met medicatie | Placebo                                                             | Aantal uren met matige of ernstige hoofdpijn tijdens 1 <sup>e</sup> 72 en 120 uur na stoppen medicatie, en gebruik rescue medicatie | 72 uur: prednison gem 18,1 uur en placebo 36,7 uur hoofdpijn (p=0,031); 120 uur: prednison 27,2 uur en placebo 42,7 uur hoofdpijn (p=0,05); Geen sign verschil in rescue medicatie, geen adverse events                                                                                                                                | Zeer kleine ptn populatie, dropout 10%                                                                                                                                                                                                      |
| Pijpers, 2016          | Retrospectief onderzoek                 | Universitaire hoofdpijnkliniek, Nederland                   | 416 ptn met MOH en advies om medicatie te stoppen | 2-3 mnd                                                | Abrupte stop medicatie met support door hoofdpijnverpleegkundige       | Abrupte stop medicatie zonder support door hoofdpijnverpleegkundige | Succesvolle stop medicatie, >50% reductie hoofdpijn, relatieve reductie hoofdpijn                                                   | Succesvolle stop medicatie: 60,7% zonder hoofdpijnverpleegkundige en 73,1% met hoofdpijnverpleegkundige. Factoren met relatie met succesvolle stop medicatie: hogere leeftijd (OR: 0,98; 95%BI: 0,96-0,399), inzet verpleegkundige (OR: 1,73; 95%BI: 1,11-2,71), dagelijks gebruik medicatie bij baseline (OR: 0,50; 95%BI: 0,30-0,83) | Belangen auteurs, niet gerandomiseerd onderzoek, verschil tijdlijn tussen interventie en controle, hierdoor mogelijk vertekening, interventie en controlegroep verschilden bij baseline op belangrijke punten bijv lft, geslacht, medicatie |
| Rabe, 2013             | Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT | Multicenter, neurologie afdelingen, Duitsland en Oostenrijk | 96 ptn met MOH, gem lft 41 jr (sd 12)             | 14 dgn                                                 | Prednison 100 mg 5 dgn tijdens stop medicatie                          | Placebo                                                             | Aantal uren matige of ernstige hoofdpijn 1 <sup>e</sup> 3 dgn en op dgn 5-14, gebruik rescue medicatie, hoofdpijnindex              | Geen sign verschillen tussen prednison en placebo in hoofdpijnuren en hoofdpijnindex. Gebruik rescue medicatie: geen verschil na 14 dgn. Meer rescuemedicatie 1 <sup>e</sup> 5 dgn in placebogroep (2,3 vs 1,1)                                                                                                                        | Blokrandomisatie, korte follow-up, desondanks veel missing data                                                                                                                                                                             |
| Rizatto, 2011          | Prospectief open label onderzoek        | Universitaire hoofdpijnkliniek, Italië                      | 100 ptn met MOH, gem lft 43,5 jr, 69% vrouw       | 2 mnd baseline, 4 wkn interventie titratie dosering, 4 | Pregabalin tot 150 mg/dg                                               | Topiramate tot 100 mg/dg                                            | Reductie aantal hoofdpijn dgn, reductie aantal dgn rescue medicatie, reductie hoofdpijn ernst, >50% reductie in migraine dgn, MIDAS | Sign reductie aantal hoofdpijn dgn/mnd in beide groepen: pregabalin van 21,8 (sd 4,8) naar 5,1 (sd 3,8); topiramate van 21,8 (sd 4,9) naar 5,3 (sd 3,5). Sign reductie ernst aanvallen in beide groepen en ook in subgroepen v. ernst. MIDAS score na follow-up beter dan bij baseline: pregabalin van 67,4                            | Geen randomisatie, geen blinding, regression-to-the-mean mogelijk                                                                                                                                                                           |

| Eerste auteur, jaartal | Type studie                             | Setting                        | Patiënten                                                    | Follow-up       | Interventie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Controle                                                                                                                                     | Uitkomstmaten                                                                                                                                                                                         | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kwaliteit                                                                           |
|------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                         |                                |                                                              | mnd interventie |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                       | (sd 43,8) naar 16,3 (sd 14,6); topiramate van 67,0 (sd 44,3) naar 17,1 (sd 5,5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                     |
| Rossi, 2013            | Open label RCT                          | Hoofdpijnkliniek, Italië       | 137 ptn met MOH en migraine, 80,3% vrouw, gem lft 46 (sd 12) | 10 wkn          | A: advies om te stoppen met medicatie. B: poliklinisch detoxificatieprogramma: advies om abrupt te stoppen met medicatie + prednison 1 <sup>e</sup> 10 dgn + geïndividualiseerde preventieve behandeling. C. detoxificatieprogramma met opname: abrupte stop medicatie + observatie en ondersteuning 8-10 dgn + prednison 10 dgn + geïndividualiseerde preventieve behandeling + voeding en anti-emetica per infuus | Zie interventie                                                                                                                              | Responders (NSAID <15 dgn/mnd of overige symptomatische medicatie <10 dgn/mnd), compliance behandeling, >50% reductie hoofdpijn frequentie                                                            | Responders: 61% bij alleen advies, 61% bij poliklinische detoxificatie, 89% bij opname detoxificatie (p=0,003). Responders met hoofdpijnverbetering: 54% bij alleen advies, 57% bij poliklinische detoxificatie, 84% bij opname detoxificatie (p=0,003). Gem. reductie aantal hoofdpijn dgn: 50% bij alleen advies, 52% bij poliklinische detoxificatie, 76% bij opname detoxificatie (p<0,001). Aantal ptn dat follow-up miste: 24% bij alleen advies, 20% bij poliklinische detoxificatie, 4% bij opname detoxificatie (p<0,025) | Geen blinding (niet mogelijk), ptn niet geïnformeerd over studie                    |
| Sarchielli, 2014       | Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT | Multicenter, Italië            | 88 ptn met MOH en migraine, 78% vrouw                        | 24 wkn          | 4 wkn baseline, 6 dgn opname met detoxificatie, 12 wkn sodium valproaat 800 mg/dag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4 wkn baseline, 6 dgn opname met detoxificatie, 12 wkn placebo                                                                               | >50% reductie hoofdpijndgn/mnd na 3 mnd behandeling, hoofdpijndgn, hoofdpijntensiteit, frequentie, duur en intensiteit aanvallen, medicatiedgn, MIDAS, div kwaliteit v. leven schalen, adverse events | >50% reductie aantal hoofdpijn dgn/mnd: na 12 wkn: valproaat 45%, placebo 24%; adj. OR: 3,4 (95%BI: 1,1-11,1). Na 24 wkn: valproaat 35%, placebo 41%; adj OR: 0,7 (95%BI: 0,3-2,0). Geen sign verschillen in aantal hoofdpijn dgn/mnd, medicatie dgn/mnd, verandering ernst hoofdpijn, MIDAS en div. andere schalen                                                                                                                                                                                                                | Conflict of interest auteur, power niet gehaald, onvoldoende precisie in resultaten |
| Taghdiri, 2015         | Dubbelblinde RCT                        | Private hoofdpijnkliniek, Iran | 97 ptn met MOH, gem lft 37 jr, 89% vrouw                     | 8 wkn           | Standaard detoxificatie met abrupte stop medicatie, profylaxe met topiramaat. Celecoxib 5 dgn 400 mg, 5 dgn 300 mg, 5 dgn 200 mg, 5 dgn 100 mg                                                                                                                                                                                                                                                                      | Standaard detoxificatie met abrupte stop medicatie, profylaxe met topiramaat. Prednison 5 dgn 75 mg, 5 dgn 50 mg, 5 dgn 25 mg, 5 dgn 12,5 mg | Verandering in aantal hoofdpijn dgn, frequentie gebruik rescue medicatie, intensiteit                                                                                                                 | Vgl baseline met wk 8: Reductie hoofdpijn dgn/wk in beide groepen: celecoxib van 5,92 (sd 1,2) naar 1,29 (sd 1,0); prednison van 5,63 (sd 1,8) naar 1,02 (sd 1,0). Reductie intensiteit migraine aanvallen in beide groepen: celecoxib van 8 (7-10) naar 4 (2-7); prednison van 9 (7-10) naar 4 (0-8). Geen verschillen tussen beide onderzoekarmen                                                                                                                                                                                | Geen placebogroep, regression-to-the-mean effect mogelijk, grote dropout            |

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, bijv: bijvoorbeeld, dgn: dagen, div: diverse, gem: gemiddelde, jr: jaar, lft: leeftijd, mg: milligram, MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire, mnd: maand, MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, OR: odds ratio, ptn: patiënten, RCT: randomized controlled trial, sd: standaarddeviatie, sign: significant, t.o.v.: ten opzichte van, univ: universitair, v: van, vgl: vergelijking, vs: versus, wkn: weken

## Uitgangsvraag doelmatige organisatie van zorg

| Eerste auteur, jaartal         | Type studie                                        | Setting                      | Patiënten                                                                             | Follow-up | Interventie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Controle                                                                                                                      | Uitkomstmaten                                              | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kwaliteit                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diener, 2011                   | Narratieve review / opinion paper                  |                              |                                                                                       |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                               |                                                            | Geen systematisch onderzoek → exclusie                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                            |
| Gunreben-Stempfle, 2009        | Prospectief onderzoek                              | Pijnkliniek, Duitsland       | 168 ptn met hoofdpijn (migraine of spanningshoofdpijn), gem lft 42 jr, 80% vrouw      | 22 wkn    | 96 uur intensieve multidisciplinaire hoofdpijn-behandeling (16 dgn behandeling in 8 wkn)                                                                                                                                                                                                                                                                             | a. 20 uur communicatie en discussie over behandeling hoofdpijn en ontspanning (uit eerdere studie)<br>b. Basiszorg huisartsen | Verandering in hoofdpijn parameters                        | Ptn met migraine en spanningshoofdpijn alleen als totaal onderzocht, geen subanalyse voor alleen ptn met migraine. In combinatie met grote kans op bias → exclusie                                                                                                                                           | Vgl met data uit ander onderzoek; geen vergelijkbare groepen, dus eigenlijk geen vgl onderzoek, zeer grote kans op vertekening door andere onderzoeksopzet |
| Jensen, 2010                   | Retrospectief niet vergelijkend onderzoek          | Hoofdpijnkliniek, Denemarken | Alle naar hoofdpijnkliniek verwezen ptn in 2 jr: 1326 ptn, gem lft 43,7 jr; 70% vrouw |           | Multidisciplinaire behandeling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -                                                                                                                             | Hoofdpijn frequentie, intensiteit, duur aanval, verzuim    | Migraine: frequentie gem v 7,5 naar 2,9 dgn/mnd, intensiteit gem v 2,5 naar 0,4 (op schaal 0-3), duur gem v 17,4 naar 2,8 uur, verzuim gem v 3,1 naar 1,2 dgn/mnd. MOH: frequentie gem v 27,6 naar 14 dgn/mnd, intensiteit gem v 2,1 naar 0,7 (schaal 0-3), duur v 12,9 naar geen, verzuim: geen data bekend | Geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, veel missing data                                                                               |
| Soon, 2005                     | Overzichtsartikel, niet specifiek over interventie | Hoofdpijnkliniek, Singapore  | 38 ptn met migraine, gem lft 37 jr, 74% vrouw                                         | 3 mnd     | Hoofdpijnkliniek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                               | MIDAS, aantal hoofdpijn dgn, pijnscore, kwaliteit v. leven | Baseline vgl met 3 mnd: reductie aantal hoofdpijn dgn/mnd met 61%, pijnscore met 22%, MIDAS 87% (p<0,05)                                                                                                                                                                                                     | Interventies niet beschreven in relatie tot uitkomst, weinig ptn, geen vgl met andere interventie, weinig betrouwbare resultaten                           |
| Wallasch, J Headache Pain 2012 | Prospectief observationeel onderzoek               | Hoofdpijnkliniek, Duitsland  | 545 ptn met hoofdpijn (86% migraine), gem lft 43,1 (sd 13), 89,7% vrouw               | 1 jr      | Verschillende behandelgroepen afhankelijk v. ernst hoofdpijn: 0: geen chronische hoofdpijn → terug naar huisarts met behandeladvies; 1: matige chroniciteit → educatie, zelfmanagement voor preventie, evt. optimalisatie medicatie; 2: ernstige chroniciteit → 1 + max 12 poliklinische sessies: groepsessies en individuele afspraken met neuroloog, psycholoog en | -                                                                                                                             |                                                            | Reductie aantal hoofdpijn dgn: 6,8 dgn/mnd, frequentie daalde van 15,0 (sd 8,2) naar 8,2 (sd 8,6). 61% had reductie frequentie >50%. Reductie MIDAS van 56,0 (61,3) naar 35,9 (sd 55,1). Aantal medicatie dgn/mnd van 10,9 (sd 7,3) naar 4,0 (sd 3,6)                                                        | Observationeel onderzoek, geen vgl, zeer forse uitval (slechts 160 ptn in follow-up), regression-to-the-mean, betrouwbaarheid data zeer laag               |

| Eerste auteur, jaartal  | Type studie                          | Setting                      | Patiënten                                                                                               | Fol-low-up                                       | Interventie                                                                                              | Controle | Uitkomstmaten                                                                                               | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                     | Kwaliteit                                                                                                                      |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                                      |                              |                                                                                                         |                                                  | fysiotherapeut; 3: ernstige chroniciteit + additionele problemen → 2 + opname 5-7 dgn met stop medicatie |          |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |
| Wallasch, Headache 2012 | Prospectief observationeel onderzoek | Hoofdpijnkliniek, Duitsland  | 201 ptn, gem lft 42,6 jr (sd 13,3), 90% vrouw, 31% migraine, 34% MOH, 29% migraine + spanningshoofdpijn | 12 mnd                                           | Zie Wallasch, J Headache Pain, 2012                                                                      | -        | Reductie aantal hoofdpijn dgn/mnd >50%, reductie MIDAS > 50%, verzuim, medicatiegebruik, angst en depressie | Deelpopulatie v. Wallasch, Headache 2012 → hier verder niet gerapporteerd                                                                                                                                                                                      | Niet vgl onderzoek                                                                                                             |
| Zeeberg, 2005           | Retrospectief onderzoek              | Hoofdpijnkliniek, Denemarken | 336 ptn met hoofdpijn, gem lft 46 jr, 68% vrouw                                                         | 1 <sup>e</sup> bezoeken tot ontslag, gem 7,8 mnd | Multidisciplinaire aanpak in team (niet specifiek omschreven)                                            | -        | Aantal hoofdpijn dgn/mnd, intensiteit hoofdpijn, verzuim                                                    | <u>Geen MOH</u> : Reductie in aantal hoofdpijn dgn bij alle soorten hoofdpijn, behalve posttraumatisch; zelfde geldt voor intensiteit; verzuim lager bij ptn met episodische spanningshoofdpijn en migraine. <u>Wel MOH</u> : Reductie in aantal hoofdpijn dgn | Geen vgl onderzoek, geen specifieke omschrijving interventie, regression-to-the-mean waarschijnlijk, lage betrouwbaarheid data |

Afkortingen: dgn: dagen, gem: gemiddelde, jr: jaar, lft: leeftijd, max: maximaal, MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire, mnd: maand, MOH: medicatieovergebruik, ptn: patiënten, sd: standaarddeviatie, v: van, vgl: vergelijking, wkn: weken



## Bijlage 4. GRADE evidence profielen

## Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling migraine

| Beoordeling kwaliteit van bewijs                    |                        |                           |                |                      |                           |                 | Aantal patiënten        |                    | Effect                     |                                                       | Kwaliteit van bewijs | Importantie |
|-----------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|-------------|
| Aantal studies                                      | Studieopzet            | Risk of bias              | Inconsistentie | Indirect bewijs      | Onnauwkeurigheid          | Andere factoren | Interventieschema       | andere behandeling | Relatief (95% CI)          | Absoluut (95% CI)                                     |                      |             |
| Contra-indicaties cardiovasculair                   |                        |                           |                |                      |                           |                 |                         |                    |                            |                                                       |                      |             |
| 6                                                   | observationale studies | zeer ernstig <sup>1</sup> | niet ernstig   | ernstig <sup>2</sup> | zeer ernstig <sup>3</sup> | niet gevonden   | 0 patiënten 0 controles |                    | niet gepoold               | -                                                     | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |
|                                                     |                        |                           |                |                      |                           |                 | -                       | 0.0%               |                            | niet gepoold                                          |                      |             |
| Contra-indicaties zwangerschap - spontane abortus   |                        |                           |                |                      |                           |                 |                         |                    |                            |                                                       |                      |             |
| 2                                                   | observationale studies | ernstig                   | niet ernstig   | niet ernstig         | zeer ernstig              | niet gevonden   | 19/172 (11.0%)          | 17/188 (9.0%)      | OR 1.24<br>(0.63 tot 2.54) | 19 meer per 1.000<br>(from 31 minder tot 111 meer)    | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |
|                                                     |                        |                           |                |                      |                           |                 |                         | 9.0%               |                            | 19 meer per 1.000<br>(from 31 minder tot 111 meer)    |                      |             |
| Contra-indicaties - prematuriteit                   |                        |                           |                |                      |                           |                 |                         |                    |                            |                                                       |                      |             |
| 3                                                   | observationale studies | ernstig                   | niet ernstig   | niet ernstig         | ernstig                   | niet gevonden   | 105/1581 (6.6%)         | 127/1274 (10.0%)   | OR 0.65<br>(0.49 tot 0.85) | 33 minder per 1.000<br>(from 14 minder tot 48 minder) | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |
|                                                     |                        |                           |                |                      |                           |                 |                         | 10.0%              |                            | 33 minder per 1.000<br>(from 14 minder tot 48 minder) |                      |             |
| Contra-indicaties - majeure congenitale afwijkingen |                        |                           |                |                      |                           |                 |                         |                    |                            |                                                       |                      |             |
| 3                                                   | observationale studies | ernstig                   | niet ernstig   | niet ernstig         | ernstig                   | niet gevonden   | 136/4069 (3.3%)         | 70/1732 (4.0%)     | OR 0.84<br>(0.61 tot 1.15) | 6 minder per 1.000<br>(from 6 meer tot 15 minder)     | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |
|                                                     |                        |                           |                |                      |                           |                 |                         | 4.0%               |                            | 6 minder per 1.000<br>(from 6 meer tot 15 minder)     |                      |             |
| Contra-indicaties bij kinderen                      |                        |                           |                |                      |                           |                 |                         |                    |                            |                                                       |                      |             |
| 8                                                   | gerandomiseerde trials | zeer ernstig              | zeer ernstig   | zeer ernstig         | niet ernstig              | niet gevonden   |                         |                    | niet gepoold               |                                                       | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. Grote kans op reporting bias, auteurs vanuit fabrikant, gebrek aan follow-up, gebrek aan valide data, sommige onderzoeken niet erg systematisch opgezet
2. Gebruik intermediaire uitkomstmaten
3. Data niet altijd concreet gerapporteerd, brede betrouwbaarheidsintervallen

# Uitgangsvraag timing aanvalsbehandeling migraine

| Beoordeling kwaliteit van bewijs |                                     |                           |                |                      |                           |                 | Aantal patiënten   |                  | Effect            |                   | Kwaliteit van bewijs                 | Importantie |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|---------------------------|-----------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------|
| Aantal studies                   | Studieopzet                         | Risk of bias              | Inconsistentie | Indirect bewijs      | Onnauwkeurigheid          | Andere factoren | vroege behandeling | late behandeling | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) |                                      |             |
| Reductie pijn na 2 uur           |                                     |                           |                |                      |                           |                 |                    |                  |                   |                   |                                      |             |
| 6                                | observationale studies <sup>1</sup> | zeer ernstig <sup>2</sup> | ernstig        | ernstig <sup>3</sup> | zeer ernstig <sup>4</sup> | niet gevonden   |                    |                  | Niet te berekenen | Niet te berekenen | <div>⊕○○○</div> <div>ZEER LAAG</div> | CRUCIAAL    |
| Duur aanval                      |                                     |                           |                |                      |                           |                 |                    |                  |                   |                   |                                      |             |
| 0                                |                                     |                           |                |                      |                           |                 |                    |                  | Niet te berekenen |                   | -                                    | CRUCIAAL    |
| 24 uur pijnvrij                  |                                     |                           |                |                      |                           |                 |                    |                  |                   |                   |                                      |             |
| 4                                | observationale studies <sup>1</sup> | zeer ernstig <sup>2</sup> | ernstig        | niet ernstig         | ernstig <sup>4</sup>      | niet gevonden   |                    |                  | Niet te berekenen | Niet te berekenen | <div>⊕○○○</div> <div>ZEER LAAG</div> | CRUCIAAL    |
| Gebruik rescue medicatie         |                                     |                           |                |                      |                           |                 |                    |                  |                   |                   |                                      |             |
| 2                                | gerandomiseerde trials <sup>5</sup> | zeer ernstig <sup>2</sup> | ernstig        | niet ernstig         | niet ernstig              | niet gevonden   |                    |                  | Niet te berekenen | Niet te berekenen | <div>⊕○○○</div> <div>ZEER LAAG</div> | CRUCIAAL    |

CI: Confidence interval

1. Diverse studieopzetten: RCT's, post-hoc analyse van RCT's, prospectief open label onderzoek, cross-over studie
2. Problemen met randomisatie en blinding in RCT's, post-hoc analyses
3. Soms gerapporteerd met termijn 1 uur
4. Kleine aantallen patiënten in studies, een aantal studies underpowered
5. Waarvan 1 post-hoc analyse

### Uitgangsvraag opbouwschema's preventieve behandeling migraine – kinderen

| Beoordeling kwaliteit van bewijs                                                                                                                    |                        |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten     |              | Effect            |                   | Kwaliteit van bewijs | Importantie |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|--------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| Aantal studies                                                                                                                                      | Studieopzet            | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | profylactisch schema | ander schema | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) |                      |             |
| Aantal hoofdpijndagen per maand - propranolol versus placebo                                                                                        |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                   |                      |             |
| 3                                                                                                                                                   | gerandomiseerde trials | zeer ernstig | ernstig        | ernstig         | niet ernstig     | niet gevonden   |                      |              | -                 | 0<br>(0 tot 0 )   | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |
| Aantal hoofdpijndagen per maand - propranolol versus topiramaat                                                                                     |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                   |                      |             |
| 2                                                                                                                                                   | gerandomiseerde trials | zeer ernstig | niet ernstig   | zeer ernstig    | niet ernstig     | niet gevonden   |                      |              | -                 | 0<br>(0 tot 0 )   | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |
| Aantal hoofdpijndagen per maand - flunarizine versus placebo                                                                                        |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                   |                      |             |
| 3                                                                                                                                                   | gerandomiseerde trials | zeer ernstig | niet ernstig   | zeer ernstig    | niet ernstig     | niet gevonden   |                      |              | -                 | 0<br>(0 tot 0 )   | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |
| Aantal hoofdpijndagen per maand - flunarizine versus propranolol                                                                                    |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                   |                      |             |
| 1                                                                                                                                                   | gerandomiseerde trials | zeer ernstig | niet ernstig   | zeer ernstig    | niet ernstig     | niet gevonden   |                      |              | -                 | 0<br>(0 tot 0 )   | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    | CRUCIAAL    |
| Aantal hoofdpijndagen per maand - topiramaat versus placebo                                                                                         |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                   |                      |             |
| 3                                                                                                                                                   | gerandomiseerde trials | zeer ernstig | niet ernstig   | niet ernstig    | niet ernstig     | niet gevonden   |                      |              | -                 | 0<br>(0 tot 0 )   | ⊕⊕○○<br>LAAG         | CRUCIAAL    |
| Aantal hoofdpijndagen per maand - nimodipine, papaverine, trazodone, L-5-hydroxytryptofaan, clonidine, metoclopramide, of domperidon versus placebo |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                   |                      |             |
|                                                                                                                                                     | gerandomiseerde trials | zeer ernstig | niet ernstig   | niet ernstig    | zeer ernstig     | niet gevonden   |                      |              | -                 | Niet te berekenen | ⊕○○○<br>ZEER LAAG    |             |

CI: Confidence interval

### Uitgangsvraag opbouwschema's preventieve behandeling migraine – volwassenen

| Beoordeling kwaliteit van bewijs                       |                        |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten     |              | Effect            |                   | Kwaliteit van bewijs      | Importantie |
|--------------------------------------------------------|------------------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|--------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------------|
| Aantal studies                                         | Studieopzet            | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | profylactisch schema | ander schema | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) |                           |             |
| Aantal hoofdpijndagen per maand - diverse interventies |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                   |                           |             |
|                                                        | Gerandomiseerde trials | zeer ernstig | ernstig        | niet ernstig    | ernstig          | niet gevonden   |                      |              |                   | Niet te berekenen | <div>⊕○○○</div> ZEER LAAG | CRUCIAAL    |

CI: Confidence interval

## Topiramaat

| Beoordeling kwaliteit van bewijs             |                        |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten     |              | Effect            |                         | Kwaliteit van bewijs | Importantie |
|----------------------------------------------|------------------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|--------------|-------------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| Aantal studies                               | Studieopzet            | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | profylactisch schema | ander schema | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI)       |                      |             |
| Aantal hoofdpijndagen per maand - topiramaat |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                         |                      |             |
| 9                                            | Gerandomiseerde trials | ernstig      | Niet ernstig   | niet ernstig    | Niet ernstig     | niet gevonden   | 893                  | 900          |                   | -1,20 (-1,59 tot -0,80) | ⊕⊕⊕○<br>MATIG        | CRUCIAAL    |
| ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen- topiramaat |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                         |                      |             |
| 9                                            | Gerandomiseerde trials | ernstig      | Niet ernstig   | niet ernstig    | Niet ernstig     | niet gevonden   | 660                  | 586          | 2,02 (1,57-2,60)  | NNT: 4                  | ⊕⊕⊕○<br>MATIG        | CRUCIAAL    |

CI: Confidence interval

## Valproaat

| Beoordeling kwaliteit van bewijs                          |                        |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten     |              | Effect            |                         | Kwaliteit van bewijs | Importantie |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|--------------|-------------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| Aantal studies                                            | Studieopzet            | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | profylactisch schema | ander schema | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI)       |                      |             |
| ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen – divalproex sodium      |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                         |                      |             |
| 4                                                         | Gerandomiseerde trials | ernstig      | Niet ernstig   | niet ernstig    | Ernstig          | niet gevonden   | 349                  | 225          | 2,18 (1,28-3,72)  | NNT: 5                  | ⊕⊕○○<br>LAAG         | CRUCIAAL    |
| ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen- sodium valproaat        |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                         |                      |             |
| 1                                                         | Gerandomiseerde trials | ernstig      | Niet ernstig   | niet ernstig    | Zeer ernstig     | niet gevonden   | 34                   | 34           | 2,83 (1,27-6,31)  | NNT: 3                  | ⊕⊕○○<br>LAAG         | CRUCIAAL    |
| Afname aantal hoofdpijndagen per maand - sodium valproaat |                        |              |                |                 |                  |                 |                      |              |                   |                         |                      |             |
| 2                                                         | Gerandomiseerde trials | ernstig      | Niet ernstig   | niet ernstig    | Zeer ernstig     | niet gevonden   | 63                   | 63           |                   | -4,31 (-8,32 tot -0,30) | ⊕⊕○○<br>LAAG         | CRUCIAAL    |

CI: Confidence interval

### Uitgangsvraag geslachtshormonen en migraine

| Beoordeling kwaliteit van bewijs |                          |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten                         |                                               | Effect            |                   | Kwaliteit van bewijs      | Importantie |
|----------------------------------|--------------------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------------|
| Aantal studies                   | Studieopzet              | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | hormonale profylaxe/orale anticonceptiva | geen hormonale profylaxe/orale anticonceptiva | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) |                           |             |
| Aantal hoofdpijndagen per maand  |                          |              |                |                 |                  |                 |                                          |                                               |                   |                   |                           |             |
|                                  | Observationeel onderzoek | zeer ernstig | niet ernstig   | ernstig         | niet ernstig     | niet gevonden   |                                          |                                               | -                 | Niet te berekenen | <div>⊕○○○</div> ZEER LAAG | CRUCIAAL    |

CI: Confidence interval

### Uitgangsvraag medicatieovergebruikshoofdpijn

| Beoordeling kwaliteit van bewijs |                   |                      |                |                 |            |                 | Aantal patiënten |                 | Effect            |                   | Kwaliteit van bewijs                 | Importantie |
|----------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|-----------------|------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------|
| Aantal studies                   | Studieopzet       | Risk of bias         | Inconsistentie | Indirect bewijs | Imprecisie | Andere factoren | ontwenning       | geen ontwenning | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) |                                      |             |
| Aantal hoofdpijndagen per maand  |                   |                      |                |                 |            |                 |                  |                 |                   |                   |                                      |             |
|                                  | randomized trials | ernstig <sup>1</sup> | niet ernstig   | ernstig         | ernstig    | Niet gevonden   |                  |                 | -                 | Niet te berekenen | <div>⊕○○○</div> <div>ZEER LAAG</div> |             |

CI: Confidence interval

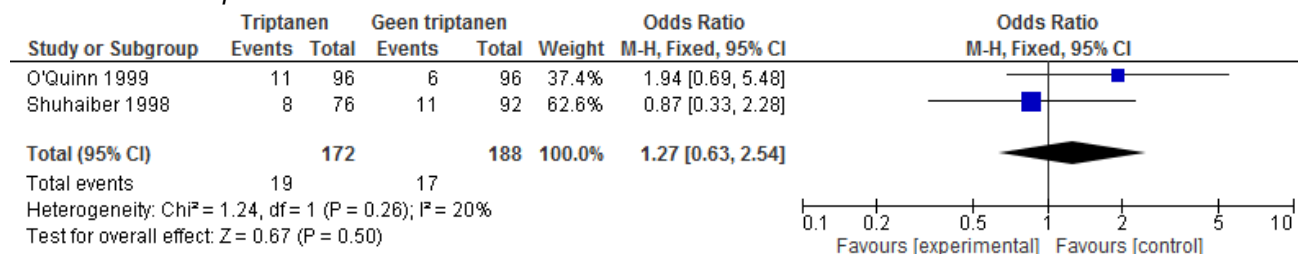
- Problemen met randomisatie en blinding in een aantal geïnccludeerde studies

## Bijlage 5. Meta-analyses

*Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling*

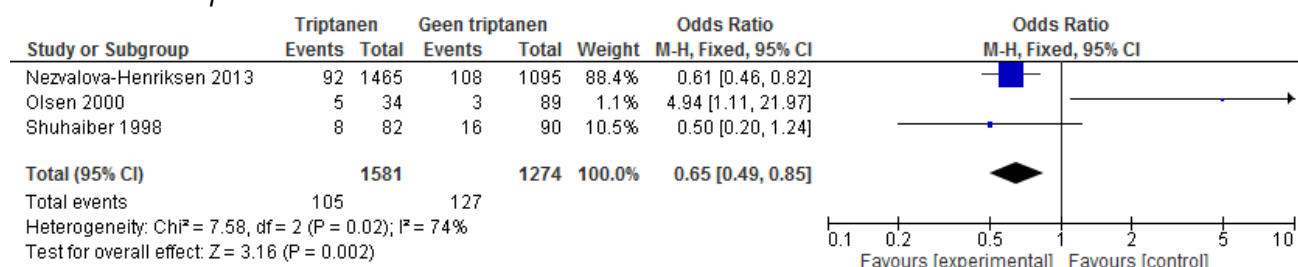
*Zwangerschap*

*Uitkomstmaat: spontane abortus*



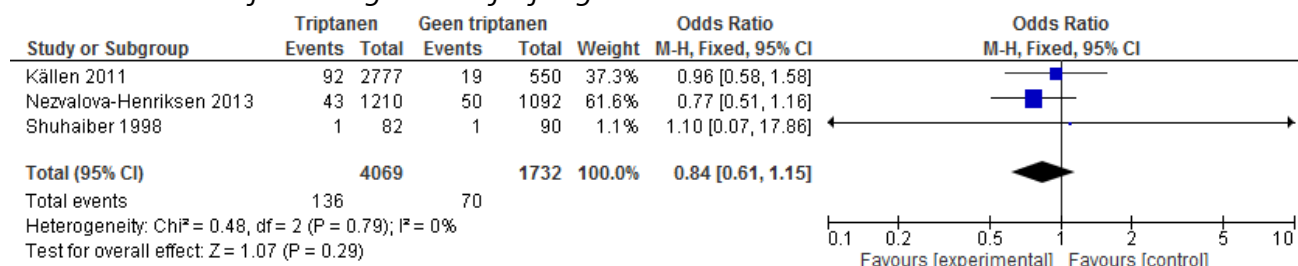
*Figuur B5-1. Meta-analyse van het risico op spontane abortus bij gebruik van triptanen in de zwangerschap*

*Uitkomstmaat: prematuriteit*



*Figuur B5-2. Meta-analyse van het risico op prematuriteit bij gebruik van triptanen in de zwangerschap*

*Uitkomstmaat: majeure congenitale afwijkingen*



*Figuur B5-3. Meta-analyse van het risico op majeure congenitale afwijkingen bij gebruik van triptanen in de zwangerschap*

## Bijlage 6. Noten bij aanbevelingen behandeling kinderen

Hoewel een systematische review van aanvals – en preventieve behandeling bij kinderen en volwassenen geen uitgangsvragen waren voor deze richtlijn heeft de werkgroep gemeend een handreiking te moeten doen voor de middelen die hiervoor kunnen worden gekozen. Deze handreiking is gebaseerd op een niet-systematische raadpleging van de literatuur alsmede de mening van de werkgroepleden. Het is de werkgroep bekend dat de praktijkvariatie in migrainebehandeling groot is, zeker wanneer er geen kwalitatief hoogwaardig bewijs is, zoals voor de behandeling van kinderen. De werkgroep heeft gemeend, wanneer kwalitatief bewijs ontbreekt, geen uitspraak te moeten over de hiërarchische volgorde van behandeling; voor de preventieve behandeling is ervoor gekozen de categorie van bewijs te vermelden.

### *Noten bij adviezen behandeling acute migraine kinderen:*

**Algemeen:** In de literatuur is er op dit moment beter bewijs voor de effectiviteit van triptanen dan voor de 'gewone pijnstillers' paracetamol en NSAID's. De keuze tussen deze twee categorieën lijkt in de praktijk een afweging tussen enerzijds de ernst, duur en het invaliderende karakter van de aanvallen en anderzijds de mogelijke, maar meestal milde, bijwerkingen van triptanen. Het adagium is een triptan te proberen als paracetamol of een NSAID niet effectief zijn.

Er is het meest onderzoek gedaan naar de werking van sumatriptan neusspray bij kinderen, dit middel is als enige geregistreerd voor kinderen in Nederland. Echter, het heeft wel lokale bijwerkingen, die het gebruik soms kunnen hinderen. Er is geen voorkeur aan te geven wat betreft effectiviteit of superioriteit van de andere triptanen, het onderzoek hiernaar is van onvoldoende kwaliteit.(85)

**Paracetamol:** Aanbeveling: er is onvoldoende bewijs dat paracetamol effectief is bij acute behandeling van migraine bij kinderen, maar omdat het een breed geaccepteerde good clinical practice is, is de werkgroep van mening dat paracetamol een behandeling van eerste keuze is, tenzij er een contra-indicatie bestaat.

In de literatuur is een RCT beschikbaar van onvoldoende kwaliteit voor opname in systematische review.(222)

**NSAID's:** Aanbeveling: de werkgroep is van mening dat ibuprofen mogelijk effectief is bij de acute behandeling van migraine. Hoewel er geen sterk bewijs is op basis van RCT's, is het een breed geaccepteerde behandelwijze om migraine bij kinderen te behandelen met een NSAID zoals ibuprofen. Er zijn slechts drie RCT's in de literatuur met ibuprofen.(222-224) Er is lage kwaliteit bewijs voor het effect van ibuprofen versus placebo bij acute behandeling van migraine bij kinderen.(69)

Volgens experts is ibuprofen beter dan paracetamol bij migraine aanvallen.(225)

**Triptanen:** Er is toenemend bewijs uit RCT's dat sumatriptan neusspray bij kinderen van 12-17 jaar effectief is in de reductie van hoofdpijn na 2 uur.(65, 226, 227) Wel wordt er als belangrijke bijwerking verandering van de smaak gerapporteerd.

Er is beperkt bewijs (zeer lage kwaliteit bewijs) voor de effectiviteit van almotriptan.(59)

Rizatriptan vermindert de misselijkheid, maar niet de pijn. Er is een RCT van voldoende kwaliteit.(66) Een andere studie was van onvoldoende kwaliteit. Ahonen, 2006 #1107}

Het is niet bekend of zolmitriptan en eletriptan effectief zijn: data over zolmitriptan zijn conflicterend en de kwaliteit van bewijs is laag.(64) Data over eletriptan zijn beperkt.(67)

Naratriptan is veilig bevonden bij gebruik bij kinderen in een studie(228)

Er is onvoldoende bewijs om naratriptan en eletriptan voor migraine bij kinderen te adviseren. Er zijn ook geen effectiviteits data voor frovatriptan bij kinderen.(229, 230)

**Gebruik anti-emetica bij kinderen:** aanbeveling: Anti-emetica kunnen zinvol zijn als misselijkheid en braken een vroeg symptoom van de aanval zijn en de inname van orale medicatie in de weg staan. Hierover zijn geen RCT's te vinden in de literatuur.

*Noten bij schema migraine profylaxe bij kinderen:*

**Aanbeveling:** in sommige gevallen is naast een duidelijk advies over leefregels een plaats voor medicamenteuze profylaxe, ondanks het feit dat er onvoldoende kwalitatief goed bewijs hiervoor is uit studies bij kinderen.

**Beta blokkers:** propranolol: Er zijn twee systematische reviews gebaseerd op 3 RCT's: hieruit wordt niet duidelijk of propranolol effectiever is dan placebo bij kinderen (zeer lage kwaliteit van bewijs). (87, 231) Resultaten van de RCT's zijn niet conclusief. (232-234)

**Candesartan:** Voor kinderen is de aanbeveling, zonder bewijs voor effectiviteit

**Pizotifeen:** hoewel dit middel veel gebruikt wordt voor migraine bij kinderen, zijn er geen goed uitgevoerde trials beschikbaar, er zijn 2 RCT's in de literatuur, beide van oudere datum. (235, 236)

**Topiramaat:** Er is bewijs van lage kwaliteit voor het effect van topiramaat: vergeleken met placebo lijkt het in sommige studies de hoofdpijn frequentie te reduceren na 3 en 5 maanden. De effecten verschillen per trial en per uitkomstmaat. Het middel werd vooral onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar. (237-241) Recent is een studie verschenen (CHAMP) waaruit naar voren is gekomen dat als men behandeling met topiramaat, amitriptyline en placebo vergelijkt er geen verschillen zijn in effect op migraine bij kinderen. (100)

**Valproaat:** Er is een systematische review gedaan in 2009, waaruit is gebleken dat op basis van de beschikbare studies op dat moment er geen bewijs was dat valproaat meer effect had op reductie van migraine aanvallen dan placebo. (241) Divalproex was niet beter dan placebo bij migraine bij adolescenten. (242) In 2010 verscheen een RCT die valproaat vergeleek met propranolol, beide middelen werden effectief bevonden en reduceerden migraine aanvallen even goed. De hoofdpijn frequentie was lager met propranolol dan met valproaat. (243) Bij gebrek aan verdere studies bij kinderen, wordt het in de praktijk wel toegepast als profylaxe bij kinderen, en bepaalt vooral het bijwerkingenprofiel voor welke patiënt het een geschikt middel kan zijn.

**Andere anti-epileptica:** hiervoor is onvoldoende bewijs beschikbaar uit de literatuur.

**Amitriptylline:** Uit de eerder aangehaalde CHAMP-studie is gebleken dat dit middel niet effectiever is dan placebo of topiramaat. In Nederland wordt dit middel vooral ingezet voor de behandeling van spanningshoofdpijn. Amerikaanse studies tonen meer recent effectiviteit van dit middel in combinatie met cognitieve gedragstherapie. (244) Er lijkt onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effect bij profylaxe van migraine.

**Flunarizine:** Eén studie genoemd in Cochrane met significant effect. (98) In de praktijk wordt het niet regelmatig voorgeschreven. Het werd vergeleken met topiramaat en toonde vergelijkbaar effect. (245) In een observationele studie werd gerapporteerd dat het vooral goed werkt bij kinderen met hemiplegische migraine; hierbij vond men een respons bij 80% versus 51% bij andere vormen van migraine. (246)

**Voor de medicamenteuze profylaxe** van migraine bij kinderen is er onbekende effectiviteit van een heel aantal middelen. Een recente systematische review is niet beschikbaar. (98)

Het is nu moeilijk om te zeggen waar we staan met medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen. (247) Beperkingen bij studies met kinderen zijn een hoog placebo effect, matige kwaliteit van de studies en beperkte aantallen studies. Tevens zijn er inconsistenties in gemeten effecten. Een evidence-based advies is niet mogelijk, er zal allereerst een goede systematische review moeten worden uitgevoerd..

**Niet farmacologische migraine profylaxe:** Hiernaar is geen systematische review gedaan voor deze richtlijn. Aanbeveling: naar de effecten van niet-medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen is meer onderzoek nodig. Het valt buiten de beschouwing van deze richtlijn om hier uitgebreider advies over te geven.



## Bijlage 7. Belangenverklaringen

| Naam            | Na-mens | Hoofdfunctie             | Nevenwerkzaamheden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Persoonlijke financiële belangen | Persoonlijke relaties | Reputatie-management                                                                                                                               | Extern gefinancierd onderzoek                                                                                            | Kennis-valorisatie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Overige belangen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|---------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wim Mulle-ners  | NVN     | Klinisch neuroloog       | Chief Medical Information Officer, bestuurslid NHV, lid-beroepsge-noot regionaal tuchtcollege, be-roepsbelangencommissie neurolo-gie, raad beroepsbelangen                                                                                                                                                                                                                                                   | Geen                             | Geen                  | Beroepsbelan-gencommissie neurologie, raad beroepsbelangen                                                                                         | Industry spon-sored genees-middelenon-derzoek MS                                                                         | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gisela Terwindt | NVN     | Staflid neuro-logie LUMC | Vice-voorzitter WAR Hersenstich-ting (onbetaald), commissielid kli-nische fellowships/TOP subsidies NWO/ZonMW (onbetaald/betaald), bestuurslid NHV en voorzitter WAR Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (onbetaald), WAR Orphanet Neder-land (onbetaald), Board of trustees International Headache Society (onbetaald), Member of Classifica-tion Committee International Headache Classification (onbe-taald) | Geen                             | Geen                  | Adviserend bij Nederlandse Hoofdpijn Patiën-tenvereniging, bij HCHWA-D pati-entenvereniging, bij ontwikkelen kwaliteitsindica-toren hoofdpijn-zorg | Financiering voor deelpro-jecten vanuit NWO/ ZonMW, Nederlandse hartstichting, Hersenstich-ting, Europese subsidie (FP7) | Momenteel bezig met onafhankelijke trial (in kader van VIDI project) naar het effect van Botox op afkicken van medicatie-overgebruik bij chronische migraine. Financiering vanuit ZonMw en Hersenstichting, die geen in-spraak/invloed hebben op trial. Geen co-financiering vanuit farmacie voor deze studie. In 1996 patent op FHM1=CACNA1a gen aangevraagd | In het LUMC gaan we op korte ter-mijn nieuwe trials doen naar de ef-fectiviteit van CRGP-antibodies. Ook loopt er een trial naar n. occi-pitalis stimulatie bij clusterhoofd-pijn (ICON studie). Er worden re-gelmatig trials opgestart in sa-menwerking met neurostimulatie-bedrijven, cq. farmaceutische in-dustrie. Prof. Ferrari is hier eerste aanspreekpunt voor, maar het be-treft dus wel onderzoek in onze Leidse hoofdpijn onderzoeks-groep. Op DIT moment loopt er al-leen CHARM studie (onafhankelijk onderzoek naar effect Botox bij af-kicken medicatie bij chronische migraine, PI Terwindt) en ICON studie (n.occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (PI Ferrari). Na de zomervakantie zal naar verwach-tig CGRP studie bij migraine star-ten in samenwerking met farma-cie (PI Ferrari) |
| Mariska Tuut    | PROVA   | Eigenaar PROVA           | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Geen                             | Geen                  | Geen                                                                                                                                               | Geen                                                                                                                     | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Naam            | Na-mens | Hoofdfunctie                                                                                               | Nevenwerkzaamheden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Persoonlijke financiële belangen | Persoonlijke relaties | Reputatie-management                                                     | Extern gefinancierd onderzoek                                                                                           | Kennis-valorisatie | Overige belangen |
|-----------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| Hans Carpay     | NVN     | Neuroloog/maat MSB Gooi en Eemland (in Tergooi Ziekenhuis)                                                 | Lid RVT Epilepsiefonds (onbetaald), onderzoeker neurologie LUMC (0,1 FTE, betaald)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Geen                             | Geen                  | Lid redactie Hoofdzaken (blad NVVHP), vice-voorziter stafbestuur Tergooi | n.v.t.                                                                                                                  | n.v.t.             | geen             |
| Emile Couturier | NVN     | Klinisch neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave                                                              | Onbetaalde bestuurlijke functies: Nederlandse Hoofdpijn Vereniging, Anglo Dutch Migraine Association, Vereniging Nederlandse Hoofdpijn Centra                                                                                                                                                                                                                                                                                | Geen                             | Geen                  | Geen                                                                     | CINTHA-trial, deels gefinancierd door Innovatiefonds zorgverzekeraars                                                   | Geen               | Geen             |
| Joost Haan      | NVN     | Neuroloog, vakgroep lid Alrijne ziekenhuis Leiderdorp; part-time wetenschappelijke aanstelling LUMC Leiden | geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | geen                             | geen                  | geen                                                                     | Begeleider van onderzoekster (I de Co) bij het ICON onderzoek (occipitale stimulatie bij cluster hoofdpijn) in het LUMC | geen               | geen             |
| Guus Schoonman  | NVN     | Neuroloog ETZ Tilburg                                                                                      | Onbetaald: Secretaris en medeoprichter werkgroep acute neurologie NVN, co-organisatie NHV jaarvergadering november 2015 Tilburg, lid redactieraad E-learning acute neurologie voor aios neurologie, co-organisatie hoofdpijn IN-zicht: jaarlijks landelijk aios hoofdpijnonderwijs (LUMC), onderzoeker LUMC Leiden en ETZ Tilburg, lid 'education subcommittee' international headache society (tussen 2010-2015 voorzitter) | Geen                             | Geen                  | Geen                                                                     | Principal investigator center-TBI: europees neurotrauma onderzoek. Geen relatie met hoofdpijn                           | Geen               | Geen             |

| Naam                  | Na-mens           | Hoofdfunctie                                                     | Nevenwerkzaamheden                                                                                                                                    | Persoonlijke financiële belangen | Persoonlijke relaties | Reputatie-management | Extern gefinancierd onderzoek | Kennis-valorisatie | Overige belangen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peter van den Berg    | NVN               | Neuroloog                                                        |                                                                                                                                                       | Geen                             | Geen                  | Geen                 | Geen                          | Geen               | 2014: praktisch neurologisch onderzoek video voor MSD gemaakt - dienstverlening consultancy; 2014: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker; 2012: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker<br>2016: Novartis – adviesraad CGRP antistoffen marketing |
| Natalie Wiendels      | NVN               | Neuroloog, chef de clinique op afdeling kinische neurofysiologie | Redactie Nervus, nascholing neurologie, uitgeverij Prelum Houten, betaald                                                                             | Geen                             | Geen                  | Geen                 | Geen                          |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hille Koppen          | NVN               |                                                                  |                                                                                                                                                       | Geen                             | Geen                  | Geen                 | Geen                          | Geen               | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Frans Dekker          | NHG*              | Huisarts te Purmerend                                            | Onderzoeker LUMC afdeling public health en eerstelijns geneeskunde; voorzitter commissie wetenschappelijk onderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap | Geen                             | Geen                  | Geen                 | Geen                          | Geen               | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zwany Metting         | Kinder-neurologie | Neuroloog/kinderneuroloog                                        | geen                                                                                                                                                  | Geen                             | Geen                  | Geen                 | Geen                          | Geen               | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Judith Pijpers        | VAAN              | Arts onderzoeker                                                 | Geen                                                                                                                                                  | Geen                             | Geen                  | Geen                 | Geen                          | Geen               | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Jikke-Mien Niermeijer | NVKN              | Kinderneuroloog ETZ Tilburg                                      | Geen                                                                                                                                                  | Geen                             | Geen                  | Geen                 | Geen                          | Geen               | Geen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## Bijlage 8. Gebruikte afkortingen

- µg: microgram
- 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- ACE: angiotensine convertend enzym
- afh: afhankelijk
- bijv: bijvoorbeeld
- CCT: Controlled clinical trial
- CPAP: continuous positive airway pressure
- d.m.v: door middel van
- DDD: defined daily doses
- dgn: dagen
- div: diverse
- ECG: electrocardiogram
- evt: eventueel
- FDA: Food & Drugs Administration
- GCP: good clinical practice
- gem: gemiddelde
- i.v.: intraveneus
- i.v.m.: in verband met
- jr: jaar
- kg: kilogram
- lab: laboratorium
- lft: leeftijd
- m.n.: met name
- m.u.v.: met uitzondering van
- max: maximaal
- MD: mean difference = gemiddeld verschil
- mg: milligram
- MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire
- mnd: maand
- MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn
- NL: Nederland
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.b.v.: op basis van
- OR: odds ratio
- PET: Positron Emissie Tomografie
- ptn: patiënten
- RCT: randomized controlled trial
- ROR: reporting odds ratio
- RR: relatief risico
- s.c.: subcutaan
- sd: standaarddeviatie
- sign: significant
- SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer
- SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer
- t.o.v.: ten opzichte van
- TCA: tricyclische antidepressiva
- TIA: transient ischemic attack
- UK: Verenigd Koninkrijk
- univ: universitair
- v.d.: van de
- v: van
- VAS: visual analogue scale
- vgl: vergelijking
- vnl: voornamelijk
- VS: Verenigde Staten
- vs: versus
- wkn: weken
- zkh: ziekenhuis

## Bijlage 9. Referenties

1. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology*. 1999;53(3):537-42.
2. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):354-61.
3. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
4. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016;17(1):104.
5. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
6. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71(8):559-66.
7. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014;348:g1416.
8. Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*. 2006;26(12):1434-42.
9. Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? *Cephalalgia*. 2016;36(2):122-30.
10. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):391-401.
11. Neurologie NVv. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. 1e herziening. 2007.
12. Patiënten NVvH. Chronische aangezichtspijn. Multidisciplinaire richtlijn. 2013.
13. Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 2014;61:1-11.
14. GRADE\_NL. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.
15. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD008039.
16. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD008041.
17. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(10):CD009455.
18. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD008783.
19. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-75.
20. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(5):585-6.
21. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002;22(8):633-58.
22. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med*. 2004;62(9):309-13.
23. Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. *Headache*. 2007;47(2):266-9.
24. Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. *Headache*. 2012;52(2):198-203.
25. Putnam GP, O'Quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Migraine polypharmacy and the tolerability of sumatriptan: a large-scale, prospective study. *Cephalalgia*. 1999;19(7):668-75.
26. Hall GC, Brown, M.M., Mo, J., MacRae, K.D. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004;62(563-568).
27. Dodick DW, Martin, V.T., Smith, T., Silberstein, S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache*. 2004;44(Suppl 1):S20-S30.
28. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2610.

29. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914.
30. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291(4):427-34.
31. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72(21):1864-71.
32. Linstra K, Wermer M, Terwindt GM. Vrouwen met migraine hebben verhoogd risico op hart- en vaatziekten. *Ned Tijdschr Geneeskd*. [accepted].
33. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA*. 2012;308(18):1889-97.
34. David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(4):439.
35. Elkind AH, Satin, L.Z., Nila, A., Keywood, C. Frovatriptan use in migraineurs with or at high risk of coronary artery disease. *Headache*. 2004;44:403-10.
36. Gnecci-Ruscone T, Bernard, X., Pierre, P., Anderson, D., Legg, N., Enahoro, H., Winter, P.D.O., Crisp, A., Melin, J.A., Camici, P.G. Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in migraineurs. *Neurology*. 2000;55:95-9.
37. Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardiovascular events: a nested-case-control study from the French health system database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):801-7.
38. Mathew NT, Hettiarachchi, J., Alderman, J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *Headache*. 2003;43:962-74.
39. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Cephalalgia*. 2014;34(1):5-13.
40. Tomita MS, N., Igarashi, H., Endo, M., Sakai, F. Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcutaneous sumatriptan injection. *Internal Medicine*. 2002;41:6225-625.
41. Velentgas P, Cole, J.A., Mo, J, Sikes, C.R., Walker, A.M. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004;44:642-51.
42. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C.C., Egberts, A.C.G. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology*. 2006;67:1128-34.
43. Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Headache*. 2012;52(7):1085-93.
44. Cunningham M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache*. 2009;49(10):1414-22.
45. Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache*. 2014;54(7):1158-72.
46. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT<sub>1</sub> agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):543-9.
47. Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2004;38(10):1726-30.
48. Källen B, Nilsson, E., Otterblad Olausson, P. Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine. A register study in Sweden. *Drug Saf*. 2011;34(8):691-703.
49. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015;55(4):490-501.
50. Nezvalová-Henriksen K, Spigset, O., Nordeng, H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:759-69.
51. Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. *Headache*. 2010;50(5):795-807.
52. Curran M.P. EHC, Wagstaff A.J. Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. *CNS Drugs*. 2005;19(4):335-43.
53. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics*. 2005;116(2):e295-302.
54. Evers S, Rahmann, A., Kraemer, C., Kurlmann, G., Debus, O., Husstedt, I.W., Frese, A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology*. 2006;67:497-9.
55. Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(7):342.
56. Fraser IP, Han L, Han TH, Li CC, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs in a randomized study. *Headache*. 2012;52(4):625-35.

57. Hewitt DJ, Pearlman E, Hamalainen M, Lewis D, Connor KM, Michelson D, et al. Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. *Headache*. 2013;53(1):104-17.
58. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia*. 2012;32(10):750-65.
59. Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2008;48(9):1326-36.
60. Major PW, Grubisa, H.S.I., Thie, N.M.R. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. *Pediatr Neurol*. 2003;29:425-9.
61. McDonald SA, Hershey, A.D., Pearlman, E., Lewis, D., Winner, P.K., Rothner, D., Linder, S.L., Runken, C., Richard, N.E., Derosier, F.J. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. *Headache*. 2011;51:1374-87.
62. Natarajan S, Jabbour, J.T., Webster, C.J., Richardson, M.S. Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine. *Headache*. 2004;44:969-77.
63. Rothner AD, Winner, P., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. . One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. *Clin Ther*. 2000;22:1533-46.
64. Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache*. 2006;46(1):101-9.
65. Winner P, Rothner, D., Saper, J., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics*. 2000;106:989-97.
66. Winner P, Lewis, D., Visser, H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J.K. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2002;42:49-55.
67. Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(4):511-8.
68. Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache*. 2006;46(2):212-22.
69. Richer L, Billingham L, Lindsell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD005220.
70. Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. *Headache*. 2009;49(7):1001-4.
71. Bates D, Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F-B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology*. 1994;44:1587-1589.
72. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache*. 2009;49(3):350-63.
73. Diaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falques M, Vila C. The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine: data from the "Act when mild" study. *Int J Neurosci*. 2011;121(12):655-61.
74. Dowson AJ, Mathew, N.T., Pascual, J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. *Int J Clin Pract*. 2006;60(6):698-706.
75. Evers S, Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C., Zanchin, G., Pinessi, L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. *J Headache Pain*. 2015;16(28):1-5.
76. Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? *Headache*. 2008;48(6):914-20.
77. Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia*. 2008;28(10):1031-8.
78. Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. *Headache*. 2012;52(1):133-9.
79. Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. *Headache*. 2007;47(2):247-52.
80. Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia*. 2012;32(3):226-35.
81. Olesen J, Diener, H.C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol*. 2004;11:671-7.
82. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2004;55(1):19-26.



83. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123 ( Pt 8):1703-9.
84. Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain Med*. 2008;9(2):175-85.
85. Barnes NP. Migraine headache in children. *Clinical Evidence*. 2015;6(318):1-33.
86. Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. *Neuropediatrics*. 2013;44(1):3-19.
87. Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia*. 2006;26(5):497-505.
88. El-Chammas K, Keyes, J., Thompson, N., Vijayakumar, J., Becher, D., Jackson, J.L. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. *JAMA Pediatr*. 2013;167(3):250-8.
89. Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute severe migraine headaches: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):1184-90.
90. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130733.
91. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003225.
92. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD010609.
93. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD010610.
94. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD010611.
95. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ*. 2010;182(7):E269-76.
96. Shamlivan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med*. 2013;28(9):1225-37.
97. Tomkins GE, Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E., Santoro, J.E. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med*. 2001;111:54-63.
98. Victor S, Ryan, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4).
99. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD010608.
100. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 2016.
101. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96.
102. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(16):1736-45.
103. Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, Kroner JW, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results from the Cognitive Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. *The Clinical Journal of Pain*. 9000;Publish Ahead of Print.
104. Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. *Cephalalgia*. 2015;35(10):894-911.
105. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2016.
106. Macgregor EA. Headache in pregnancy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-47.
107. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015;7:773-82.
108. Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 2014;34(4):280-8.
109. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia*. 2003;23(4):302-8.



110. Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2013;14:7.
111. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330(7482):63.
112. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-24.
113. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*. 1999;318(7175):13-8.
114. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004;24(6):483-90.
115. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine. A systematic review. *JAMA*. 2006;295(15):1824-30.
116. Calhoun A. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. *South Med J*. 2004;97(9):819-22.
117. Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? *Headache*. 2012;52(4):648-60.
118. Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache*. 2012;52(8):1246-53.
119. Calhoun AH, Hutchinson, S. Hormonal therapies for menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:381-5.
120. De Leo V, Sclaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011;96(4):917-20.
121. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(6):1583-633.
122. Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2007;8(5):283-8.
123. MacGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007;33(1):36-47.
124. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016;56(2):292-305.
125. Merki-Feld GS, Imthurn B, Langner R, Seifert B, Gantenbein A.R. Positive effects of the progestin desogestrel 75 ug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. *J Headache Pain*. 2015;16(39):1-7.
126. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(5):394-400.
127. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:178-82.
128. Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception*. 2011;83(3):223-8.
129. Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013;88(3):369-75.
130. Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. *Headache*. 2015;55(8):1052-71.
131. Pringsheim T, Davenport, W.J., Dodick, D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache. *Neurology*. 2008;70:1555-63.
132. Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(2):131-8.
133. Silberstein SD, Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*. 2004;63:261-9.

134. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007;47(1):27-37.
135. Vetvik KG, MacGregor, E.A., Lundqvist, C., Russel, M.B. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain*. 2014;15(30):1-5.
136. Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology*. 2016;87(1):49-56.
137. Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2A):217-20.
138. Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain*. 2005;119(1-3):49-55.
139. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-68.
140. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-9.
141. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012;13(8):615-24.
142. Louter MA, Wardenaar KJ, Veen G, van Oosterhout WP, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. *Cephalalgia*. 2014;34(14):1187-92.
143. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308-12.
144. Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depression on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. *J Psychosom Res*. 2008;65(2):135-42.
145. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(Pt 11):3489-96.
146. Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. *Cephalalgia*. 2009;29(3):293-9.
147. Boe MG, Mygland, A., Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. *Neurology*. 2007;69:26-31.
148. Descombes S, Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Albucher, J.F., Rascol, O., Montastruc, J.L., Senard, J.M. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. *Headache*. 2001;41:178-82.
149. Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia*. 2012;32(5):423-7.
150. Johnson JL, Kwok YH, Sumracki NM, Swift JE, Hutchinson MR, Johnson K, et al. Glial Attenuation With Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial of Efficacy and Safety. *Headache*. 2015;55(9):1192-208.
151. Kristoffersen ES, Straand, J., Russell, M.B., Lundqvist, C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. *Eur J Neurol*. 2015;23(Suppl.1):28-35.
152. Kristoffersen ES, Straand, J., Vetvik, K.G., Benth, J.S., Russel, M.B., Lundqvist, C. Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *J Neurol*. 2016;263:344-53.
153. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):505-12.
154. Krymchantowski AV, Moreira, P.F. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia*. 2003;23:982-93.
155. Munksgaard SB, Jensen, R.H. Medication overuse headache. *Headache*. 2014;1251-7.
156. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia*. 2012;32(11):834-44.
157. Negro A, Curto, M., Lionetto, L., Martelletti, P. A two-years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2016;17(1):1-9.
158. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28(2):152-6.
159. Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(3):202-7.

160. Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topiramate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(2):74-8.
161. Rossi P, Faroni J.V., Tassorelli C., Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain.* 2013;14(10):1-8.
162. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(8):1289-97.
163. Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. *Headache.* 2015;55(1):128-35.
164. Hagen K, Stovner, L.J. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(Suppl 191):38-43.
165. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology.* 2006;66(12):1894-8.
166. Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol.* 2011;18(3):396-401.
167. Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. *Cephalalgia.* 2011;31(9):1039-47.
168. Steiner TJ, World Headache A. Lifting the burden: The global campaign against headache. *Lancet Neurol.* 2004;3(4):204-5.
169. Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. *Cephalalgia.* 2015.
170. Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V, van der Vliet C, Knuistingh Neven A, Assendelft WJ, et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmaco-epidemiology database analysis in 6.7 million people. *Cephalalgia.* 2011;31(8):943-52.
171. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545-602.
172. Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. *Headache.* 2009;49(7):990-1000.
173. Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. *Cephalalgia.* 2010;30(10):1214-24.
174. Soon YY, Siow HC, Tan CY. Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Singapore: diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. *Cephalalgia.* 2005;25(12):1122-32.
175. Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. *Headache.* 2012;52(7):1094-105.
176. Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. *J Headache Pain.* 2012;13(5):379-87.
177. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. *Cephalalgia.* 2005;25(12):1159-67.
178. Dekker F, van Duijn NP, Ongerling JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers J, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (derde herziening). *Huisarts Wet* 2014;57(1):20-31.
179. Linden van der MW, Westert GP, Bakker de DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.
180. Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, Goldstein LH, Jenkins L, McCrone P, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? *BrJGenPract.* 2007;57(538):388-95.
181. Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2006;77(3):385-7.
182. Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology.* 2004;63(3):427-35.
183. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 2001;21(7):774-7.
184. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA.* 1998;279(5):381-3.

185. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46(4):443-6.
186. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
187. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508.
188. Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. *Cephalalgia*. 2001;21(7):786-9.
189. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia*. 2003;23 Suppl 1:49-52.
190. Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary headache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. *CNS Drugs*. 2005;19(6):483-97.
191. Holroyd KA. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(5):401-7.
192. Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60(4):537-51.
193. Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. *Complement Ther Med*. 2005;13(3):165-74.
194. Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;331(7513):376-82.
195. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):310-6.
196. Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2001;21(6):637-42.
197. Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther*. 1995;18(3):148-54.
198. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56(5):576-86.
199. Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. *J Biopharm Stat*. 1994;4(3):347-410.
200. Lance JW, Curran DA. Treatment of Chronic Tension Headache. *Lancet*. 1964;1(7345):1236-9.
201. Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. *Headache*. 1971;11(3):110-6.
202. Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. *Pain*. 1994;59(2):241-9.
203. Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? *Brain*. 1999;122 ( Pt 9):1611-2.
204. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c5222.
205. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. *Fam Pract*. 2010;27(2):151-65.
206. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2004;24(3):161-72.
207. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med*. 2001;111(1):54-63.
208. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind crossover study. *Headache*. 1992;32(10):509-13.
209. Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. *Headache*. 1979;19(7):382-3.
210. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD002919.
211. Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. *Headache*. 1994;34(1):44-9.
212. Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007;27(4):315-24.
213. Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache*. 1994;34(1):20-4.

214. Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. *Headache*. 1990;30(3):118-21.
215. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004;62(10):1706-11.
216. Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. *Eur J Neurol*. 2007;14(2):187-93.
217. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(17):2208-15.
218. Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2004;24(8):675-80.
219. Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? *Cephalalgia*. 2006;26(7):769-71.
220. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia*. 2002;22(9):699-710.
221. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008;7(1):70-83.
222. Hamalainen ML, Hopppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology*. 1997;48(4):1100-3.
223. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;63(12):2215-24.
224. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlmann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology*. 2006;67(3):497-9.
225. Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(3):507-21.
226. Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(1-2):3-9.
227. Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hopppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology*. 2004;62(6):883-7.
228. Christensen ML, Eades SK, Fuseau E, Kempsford RD, Phelps SJ, Hak LJ. Pharmacokinetics of naratriptan in adolescent subjects with a history of migraine. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(2):170-5.
229. Elkind AH, Wade A, Ishkanian G. Pharmacokinetics of frovatriptan in adolescent migraineurs. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(10):1158-65.
230. Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. *Paediatr Drugs*. 2010;12(6):379-89.
231. Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7):1181-90.
232. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics*. 1987;79(4):593-7.
233. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol*. 1984;26(6):737-41.
234. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand*. 1974;50(1):109-15.
235. Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sanomigran) in the prophylaxis of childhood migraine. *Cephalalgia*. 1985;5(3 suppl.).
236. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. *Eur Neurol*. 1986;25(1):32-5.
237. Pandina GJ, Ness S, Polverejan E, Yuen E, Eerdekens M, Bilder RM, et al. Cognitive effects of topiramate in migraine patients aged 12 through 17 years. *Pediatr Neurol*. 2010;42(3):187-95.
238. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009;123(3):924-34.
239. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2007;22(7):829-35.



- 240. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45(10):1304-12.
- 241. Bakola E, Skapinakis P, Tzoufi M, Damigos D, Mavreas V. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review. *Eur J Pain*. 2009;13(9):893-901.
- 242. Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. *Headache*. 2009;49(1):45-53.
- 243. Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(4):269-75.
- 244. Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to  $\leq 4$  Per Month. *Headache*. 2016;56(4):711-6.
- 245. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):45-9.
- 246. Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(3):274-7.
- 247. Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(8):38.