

Consensusvergadering – 25 mei 2023

**Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de
behandeling van migraine**



Réunion de consensus – 25 mai 2023

**L'usage rationnel des médicaments dans le traitement
de la migraine**

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Wetenschappelijk programma	11
Methodologie	19
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Programme scientifique	11
Méthodologie	19
Textes des experts	39

Voorwoord

Een van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) is het organiseren van een consensusvergadering, normaal gezien in een frequentie van twee per jaar. Die vergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijkvoering inzake medicamenteuze behandelingen in een bepaald domein te evalueren ten aanzien van andere mogelijke behandelingen en om een synthese te maken van de huidige bewijzen en van de adviezen van deskundigen in dat precieze domein. Deze consensusvergadering is al de 44^e in een lange reeks en betreft de behandeling van migraineuze aandoeningen.

Met dit onderwerp keren we overigens terug op een onderwerp dat voorheen al aan bod kwam, namelijk op 26/11/2006. Maar gezien de evolutie in behandeling van migraine in de afgelopen jaren achtte het CEG het aangewezen om een update rond de rationele aanpak van migraine te verschaffen.

Ook dit keer hebben we een aantal beperkingen moeten doorvoeren in het aantal onderwerpen dat tijdens de consensusmeeting aan bod zal komen. Ondanks deze beperking zijn we er toch van overtuigd dat alle belangrijke aspecten, zowel farmacologisch als niet-farmacologisch, en over alle leeftijdsgroepen heen, voldoende belicht zullen worden. We zijn blij hiervoor een beroep te kunnen doen op zeer hoogwaardige binnenlandse en buitenlandse sprekers. Ik wil hierbij ook een oprecht woord van dank richten aan de deskundigen die meewerkten in het Organisatiecomité, Prof. Paemeleire en Prof. Schoenen, voor hun grote inzet en enthousiasme tijdens de voorbereidingen van dit complex onderwerp.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals o.a. neurologen en gynaecologen. De problematiek van migraine is echter dermate verspreid dat in feite elke arts baat kan hebben bij de bevindingen van het juryrapport. We kijken dus nu al uit naar de bevindingen van de jury.

Zoals al voorheen aangehaald zullen de sprekers tijdens hun respectievelijke uiteenzettingen sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun eigen beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de allerrecentste publicaties mogelijk niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden volgens een welbepaalde methode georganiseerd. Een consensusconferentie is een methode om medische en professionele richtlijnen uit te werken met het oog op de vaststelling van een consensueel standpunt in een controversie over een medische procedure; daarbij is het einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusbesluiten op die een antwoord geven op bepaalde vragen. Daartoe baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht dat werd opgesteld door een onafhankelijke bibliografiegroep en anderzijds op uiteenzettingen door deskundigen die de literatuur toelichten en vervolledigen. De deskundigen moeten de waaier aan en de diversiteit van de bekende opinies over het onderwerp weergeven.

3 Consensus – Voorwoord

Ten slotte vindt er een debat plaats waarin elke deelnemer (zowel van de jury als van het publiek) de gelegenheid krijgt om zijn standpunt toe te lichten. Vervolgens trekt de jury zich terug om in alle onafhankelijkheid een antwoord op de gestelde vragen te formuleren. Binnen een redelijke termijn legt de jury haar antwoorden vast in een verslag waarvan de besluiten “ten aanzien van de klinische implicaties praktisch en direct” moeten zijn.

Die specifieke methode werd gekozen om zoveel mogelijk bewijzen aan te voeren in de consensusbesluiten die de jury heeft opgesteld, rekening houdende met het advies van de deskundige klinici in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury bieden bovendien een garantie op relevante besluiten voor de klinische praktijkvoering in het kader van de gekozen aanpak. Die werkwijze kan leiden tot een verschil tussen de besluiten die uit die consensusconferenties voortvloeien en de richtlijnen of aanbevelingen die bij een andere methodologische aanpak worden geformuleerd.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft met de efficiënte samenwerking van alle leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid, zodat een antwoord kan worden geboden op de vragen betreffende de dagelijkse praktijkvoering.

Bedankt aan iedereen voor de enorme geleverde inspanningen om deze consensusvergadering tot een geslaagd einde te brengen in nog steeds moeilijke externe omstandigheden! Zonder de flexibiliteit van eenieder zou dit nooit mogelijk zijn geweest.

Prof. Dr. Guy Hans
Voorzitter van het organisatiecomité

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM) est d'organiser une réunion de consensus normalement à une fréquence de deux par an. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres traitements possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est déjà la 44^e d'une longue série et concerne le traitement de la migraine.

Par ailleurs, avec ce thème, nous revenons à un sujet qui a déjà été abordé par le passé, le 26.11.2006 plus précisément. Mais compte tenu de l'évolution du traitement de la migraine au cours des dernières années, le CEM a jugé opportun de faire le point sur l'approche rationnelle de la migraine.

Une fois de plus, nous avons dû restreindre le nombre de sujets qui seront abordés lors de la réunion de consensus. Malgré cette limitation, nous sommes convaincus que tous les aspects importants, tant pharmacologiques que non pharmacologiques, seront suffisamment développés, et ce, pour tous les groupes d'âge. Dans ce cadre, nous sommes heureux de pouvoir faire appel à des intervenants nationaux et étrangers de haut vol. Je voudrais en profiter pour remercier très sincèrement les experts qui ont participé au Comité d'organisation, les professeurs Paemeleire et Schoenen, pour leur engagement et leur enthousiasme sans faille lors de la préparation de ce sujet complexe.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels qu'entre autres les neurologues et les gynécologues. La migraine est une problématique tellement répandue que tout médecin pourra en réalité bénéficier des conclusions du rapport du jury. Nous attendons donc déjà avec impatience les conclusions du jury.

Comme mentionné précédemment, certains aspects ne seront pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur propre décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes puissent ne pas apparaître dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. À cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et les directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le Comité d'organisation de la présente réunion de consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne.

Merci à tous pour les efforts énormes consentis afin de mener à bien cette réunion de consensus dans des circonstances externes encore difficiles ! Sans la flexibilité de chacun, cela n'aurait jamais été possible.

Prof. Dr Guy Hans
Président du Comité d'organisation

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation, groupe
bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Koen Paemeleire, Jean Schoenen

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Greet Goesart, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Juryvoorzitter: Ivan Leunckens

Lid CEG: Kris Van haecht

RIZIV: Lies Grypdonck, Els Soete

Bibliografiegroep

BCFI/CBIP

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Virginie Bedoret (huisarts)
- Souraya El Sankari (specialist) *Vicevoorzitter*
- Jean Jacquy (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts) *Voorzitter*
- Marie-Anne van Bogaert (huisarts)
- Sophie Wouters (specialist)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Céline De Spiegeleire
- Ruud Saerens

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Jan Saevels
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

- Haya Boshart
- Willem De Hertogh

Vertegenwoordigers van het publiek

- Claire Vanderick
- Monique Ver Berne

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Experts : Koen Paemeleire, Jean Schoenen

Représentants du groupe bibliographique : Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Greet Goesaert, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Président du jury : Ivan Leunckens

Membre du CEM : Kris Van haecht

INAMI : Lies Grypdonck, Els Soete

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP

Jury

Représentants des médecins

- Virginie Bedoret (médecin généraliste)
- Souraya El Sankari (spécialiste) *Vice-président*
- Jean Jacquy (spécialiste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) *Président*
- Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)
- Sophie Wouters (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

- Céline De Spiegeleire
- Ruud Saerens

Représentants des pharmaciens

- Jan Saevels
- Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

- Haya Boshart
- Willem De Hertogh

Représentants du public

- Claire Vanderick
- Monique Ver Berne

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30 Onthaal

09u15 Toespraak

Dr. Lucien Hoekx, Vertegenwoordiger van mijnheer Frank Vandenbroucke, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

09u25 Inleiding en methodologie van de consensusvergaderingen

Prof. Guy Hans, UA, Voorzitter van het Organisatiecomité, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

09u35 Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen

Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep BCFI

09u45 Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine

Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. Algemene inleiding

09u55 Commentaar van de deskundige

Prof. Jean Schoenen, ULiège

10u15 Discussie

2. Volwassenen: preventieve behandeling

10u30 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek

Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep BCFI

10u40 Commentaar van de deskundige

Prof. Koen Paemeleire, UZ Gent

11u00 Discussie

11u15 Pauze

3. Volwassenen: acute behandeling

- 11u35** [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Dr. Barbara Bosier, Bibliografiegroep BCFI
- 11u45** [Commentaar van de deskundige](#)
Prof. Jan Versijpt, UZ Brussel
- 12u05** [Discussie](#)

4. Kinderen, adolescenten (preventieve en acute behandeling)

- 12u20** [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Dr. Barbara Bosier, Bibliografiegroep BCFI
- 12u30** [Commentaar van de deskundige](#)
Prof. Massimiliano Valeriani, IRCCS Rome, Italië
- 12u50** [Discussie](#)

13u05 [Lunch](#)

5. Ouderen (preventieve en acute behandeling)

- 14u00** [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek voor delirium](#)
Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep BCFI
- 14u10** [Commentaar van de deskundige](#)
Dr. Michel Vandenheede, Clinique CHC MontLégia, Liège
- 14u25** [Discussie](#)

6. Vrouwen: menstruatiegebonden migraine, zwangerschap (preventieve en acute behandeling)

14u40 [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Dr. Abdelbari Baitar, Bibliografiegroep BCFI

14u50 [Commentaar van de deskundige](#)
Prof. Gisela Terwindt, Universiteit Leiden, Nederland

15u10 [Discussie](#)

15u25 [Pauze](#)

7. Optimale opvolging (inclusief rolverdeling/samenwerking 1^e, 2^e en 3^e lijn)

15u45 [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Dr. Abdelbari Baitar, Bibliografiegroep BCFI

15u55 [Commentaar van de deskundige](#)
Dr. Annelies Van Dycke, AZ Sint-Jan Brugge

16u15 [Discussie](#)

8. Rol van andere gezondheidszorgberoepen (teaching, educatie, therapietrouw, ...)

16u30 [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Prof. Jean-Marie Maloteaux, Bibliografiegroep BCFI

16u40 [Commentaar van de deskundige](#)
Dr. Colette Andrée, Universiteit van Basel, Zwitserland

17u00 [Discussie](#)

17u15 [Einde](#)

Programme scientifique

08h30 **Accueil**

09h15 **Allocution**

Dr Lucien Hoekx, Représentant de M. Frank Vandenbroucke, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique

09h25 **Introduction et méthodologie des réunions de consensus**

Prof. Guy Hans, UA, Président du Comité d'organisation, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

09h35 **Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques**

Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique CBIP

09h45 **Chiffres sur l'usage des médicaments dans le traitement de la migraine**

Prof. Marc Van de Castele, Service des soins de santé INAMI

1. Introduction générale

09h55 **Commentaires de l'expert**

Prof. Jean Schoenen, ULiège

10h15 **Discussion**

2. Adultes : traitement préventif

10h30 **Résumé de la recherche bibliographique**

Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique CBIP

10h40 **Commentaires de l'expert**

Prof. Koen Paemeleire, UZ Gent

11h00 **Discussion**

11h15 **Pause**

3. Adultes : traitement aigu

- 11h35** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Barbara Bosier, Groupe bibliographique CBIP
- 11h45** [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Jan Versijpt, UZ Brussel
- 12h05** [Discussion](#)

4. Enfants, adolescents (traitement préventif et aigu)

- 12h20** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Barbara Bosier, Groupe bibliographique CBIP
- 12h30** [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Massimiliano Valeriani, IRCCS Rome, Italie
- 12h50** [Discussion](#)
- 13h05** [Lunch](#)

5. Personnes âgées (traitement préventif et aigu)

- 14h00** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique CBIP
- 14h10** [Commentaires de l'expert](#)
Dr Michel Vandenheede, Clinique CHC MontLégia, Liège
- 14h25** [Discussion](#)

6. Femmes : migraine menstruelle, grossesse (traitement préventif et aigu)

- 14h40** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Abdelbari Baitar, Groupe bibliographique CBIP
- 14h50** [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Gisela Terwindt, Universiteit Leiden, Nederland
- 15h10** [Discussion](#)
- 15h25** [Pause](#)

7. Suivi optimal (y compris répartition des rôles/coopération 1^e, 2^e et 3^e ligne)

- 15h45** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Abdelbari Baitar, Groupe bibliographique CBIP
- 15h55** [Commentaires de l'expert](#)
Dr Annelies Van Dycke, AZ Sint-Jan Brugge
- 16h15** [Discussion](#)

8. Rôle des autres professionnels de la santé (enseignement, éducation, adhérence thérapeutique, ...)

- 16h30** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Prof. Jean-Marie Maloteaux, Groupe bibliographique CBIP
- 16h40** [Commentaires de l'expert](#)
Dr Colette Andrée, Université de Bâle, Suisse
- 17h00** [Discussion](#)
- 17h15** [Fin](#)

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité) bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverser betrefende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

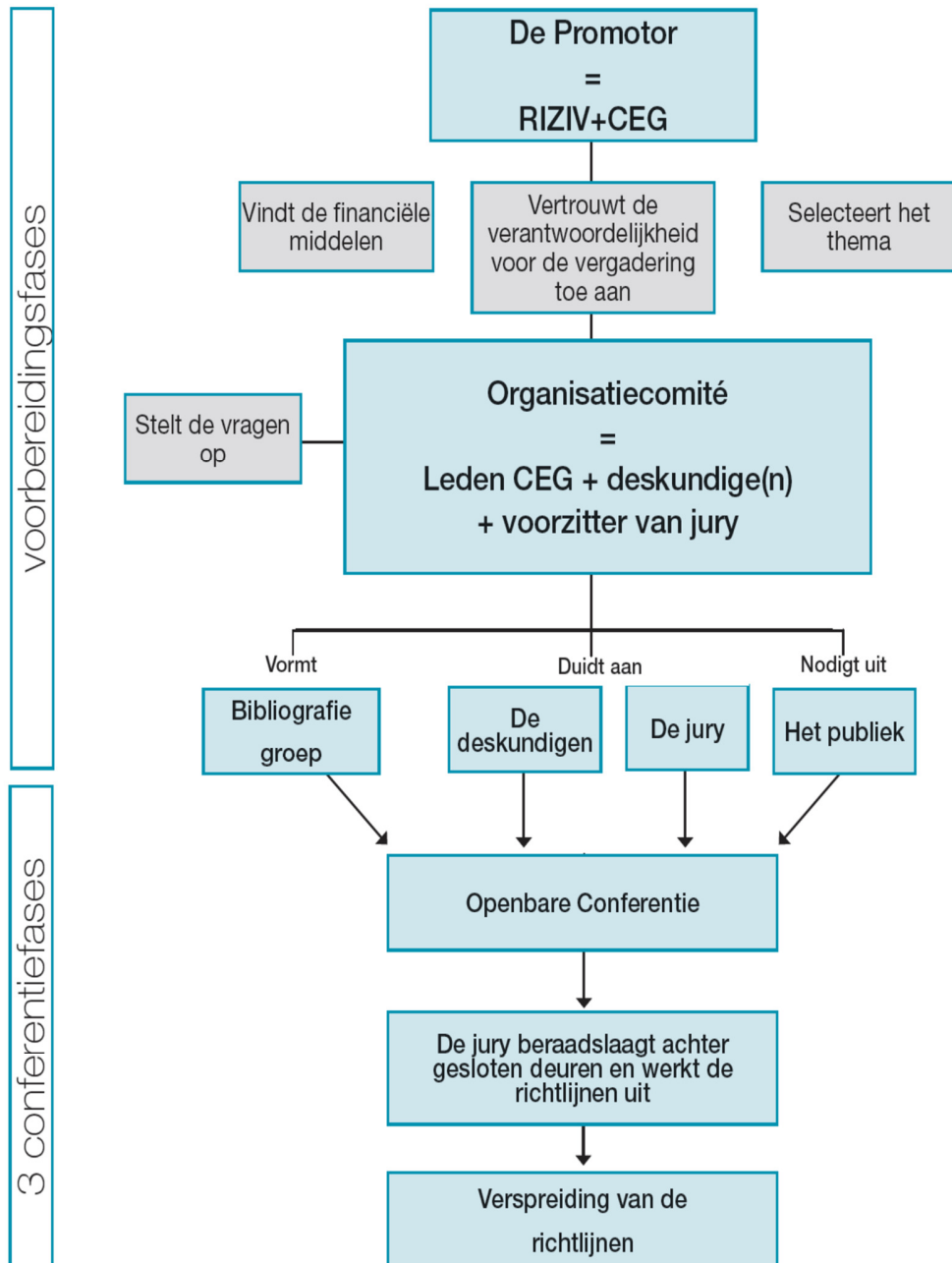
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controverser spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)
- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)

- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

Profiel

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury gegeven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten,

Geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

- ➔ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

- De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verskillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, 270: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, 271: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, 273: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1990, 16 : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

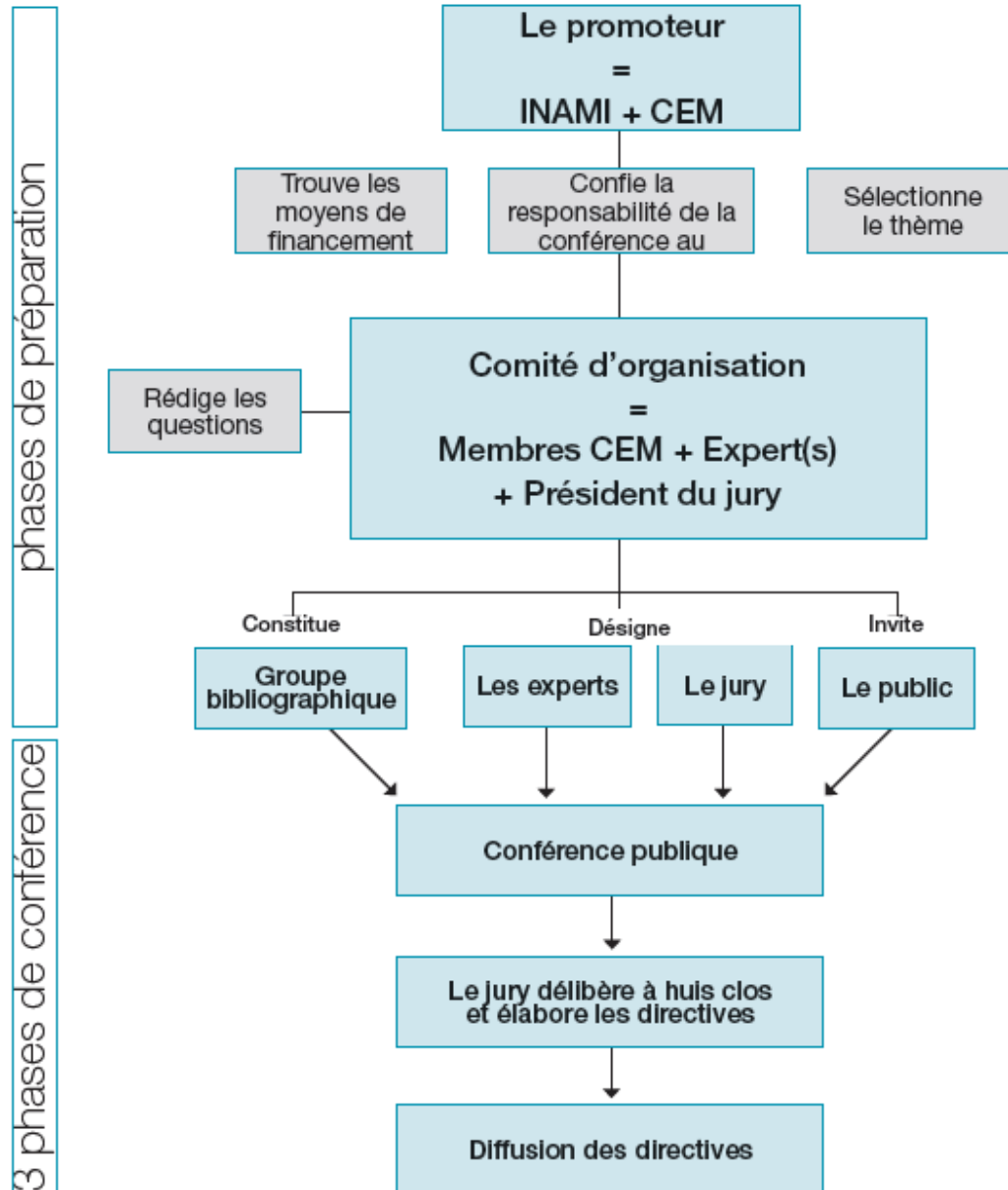
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné ?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur ?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur ?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation ?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation délèguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation ?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé ?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

33 Consensus – Méthodologie

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

Profil

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury ?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel – les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- Avant la conférence publique, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions pendant la conférence publique. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

34 Consensus – Méthodologie

- Lors de la session de “travail à huis clos”, le jury procède à la rédaction d’un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées “texte court”. Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé “texte long”, qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le “texte court” et le “texte long” sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l’issue de la conférence publique) ; le travail est intensif.
- A l’issue de la conférence, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres : ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l’analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d’organisation.

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l’une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d’organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d’information. Le travail analytique se base sur des principes d’analyse de littérature (4-16) et permet d’identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts ?

Ils sont choisis par le Comité d’organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d’organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

➔ Les experts doivent refléter l’éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts ?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d’organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d’organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d’organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

➔ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l’expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc.) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, 270 : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, 271 : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, 273 : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1990, 16 : 341-3.

Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine



Chiffres sur l'usage des médicaments dans le traitement de la migraine

Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine

–

Chiffres sur l'usage des médicaments dans le traitement de la migraine

Marc VAN DE CASTEELE, arts-internist PhD

Dept. Farmaceutisch Beleid – Dépt. Politique Pharmaceutique RIZIV-INAMI

&

Dept. Maag-, Darm- en Leverziekten UZ-KU Leuven

Inleiding – Introduction

(NL)

Databanken

De geconsulteerde databanken in deze presentatie zijn Farmanet (RIZIV), het Intermutualistisch Agentschap (IMA) en Intercontinental Marketing Services Health Inc (IMS), een databank van farmaceutische verkoop. De Farmanet databank, een RIZIV databank, bevat geanonimiseerde data over vergoede medicamenten afgeleverd in de publieke apotheken van dit land. Verbruik in ziekenhuizen is niet vervat in Farmanet. Dubbeltellingen van patiënten komen niet voor. De aantallen patiënten die opgegeven zijn, slaan daarom op unieke patiënten. Een patiënt die vergoed sumatriptan tweemaal in een jaar afhaalt bijvoorbeeld, wordt als één patiënt geteld. Andere parameters in de tabellen zijn dagdoses en uitgaven. Dagdoses zijn afgekort als DDD (*defined daily dose*) en worden door de Wereldgezondheidsorganisatie vastgelegd als rekeneenheid om volumes medicamenten uit te drukken. De RIZIV-uitgaven zijn de kosten betaald door de collectieve ziekteverzekering; remgelden, betaald door de patiënten, horen hier niet bij. In het geval van medicamenten die onder een contract tussen het RIZIV en de fabrikant vallen, tonen de RIZIV-uitgaven de uitgaven ongeacht de *ristorno's*, want deze vallen onder de geheime clausules van het contract. Dit is het geval bij de inhibitoren van calcitonine-gene related peptide (CGRP) respectievelijk CGRP-receptor.

Niet-besproken gegevens

Om reden van beknoptheid en om reden van onbekende indicatie bij gebruik zijn een aantal medicamenten hier niet besproken. Het gaat om niet-steroidale antiflogistica, paracetamol, acetylsalicylzuur, alizapride of ander gastroprokineticum, ergotamine plus coffeïne, flunarizine, beta-blokkeerders en botulisme-toxine.

Andere medicamenten zijn van de Belgische markt verdwenen, zoals oxetoron NOCERTONE en pizotifeen SANDOMIGRAN. In 2005 namen nog n=4.901 patiënten oxetoron in en in 2012, laatste jaar, nog n=2.189 patiënten. In 2005 namen nog n=2.679 patiënten pizotifeen in en in 2016, laatste jaar, nog n=164 patiënten.

(FR)

Bases de données

Les bases de données consultées pour cette présentation sont Pharmanet (INAMI), l'Agence InterMutualiste (AIM) et la Intercontinental Marketing Services Health Inc (IMS), une base de données des ventes pharmaceutiques. En ce qui concerne Pharmanet de l'INAMI, la base de données reprend les conditionnements pharmaceutiques remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au public en Belgique. Cette base de données contient des données anonymisées. L'utilisation des spécialités pharmaceutiques en officines hospitalières n'y est donc pas reprise. Les patients ne sont pas doublement comptés ce qui permet d'obtenir des nombres de « patients uniques ». Par exemple, un patient qui a reçu du sumatriptan remboursé deux fois au cours de l'année, est compté comme un seul patient. Les autres paramètres disponibles sont les doses journalières et les dépenses. Les doses journalières, abrégées DDD (*defined daily dose*), sont établies par l'Organisation Mondiale de la Santé et servent comme unité de calcul de volume. Les dépenses INAMI reprises dans le tableau représentent les coûts payés par l'assurance-maladie collective ; les quotes-parts des patients ne sont pas incluses dans ces chiffres. Dans le cas où les médicaments feraient partie d'un contrat conclu entre l'INAMI et le fabricant, les dépenses INAMI reprises dans les données Pharmanet représentent les dépenses brutes sans inclure d'éventuels reversements, puisque ceux-ci tombent sous les clauses secrètes du contrat. Ceci est le cas notamment pour les inhibiteurs du calcitonine-gene related peptide (CGRP) ou de son récepteur.

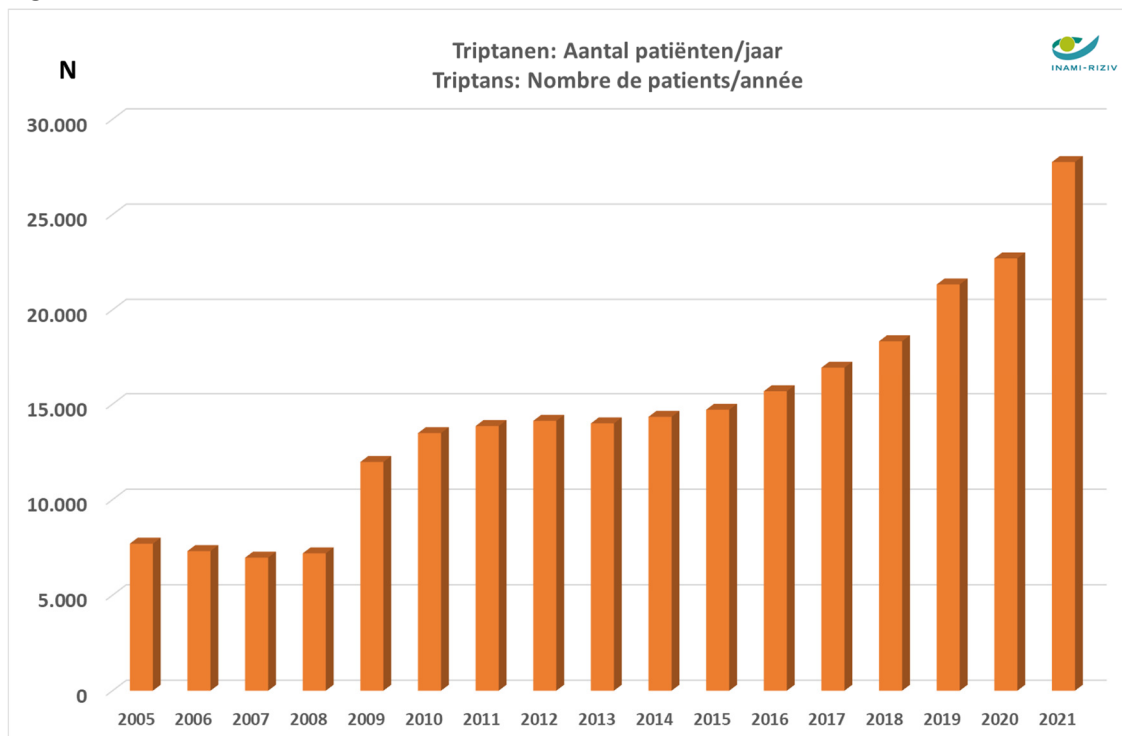
Données non-discutées

Pour des raisons de brièveté et en l'absence de connaissance de l'indication d'usage, plusieurs médicaments ne sont pas discutés. Il s'agit des antiphlogistiques non-stéroïdaux, du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de l'alizapride ou autre gastroprokinétique, de l'ergotamine plus caféine, du flunarizine, des beta-bloquants et de la toxine botulique.

D'autres médicaments ont disparu du marché belge, tels que l'oxétorone NOCERTONE et le pizotifène SANDOMIGRAN. En 2005, n=4.091 patients prenaient de l'oxétorone et en 2012, dernière année, n=2.189 patients. En 2005, n=2.679 patients prenaient du pizotifène et en 2016, dernière année, n=164 patients.

1. TRIPTANEN – TRIPTANS

Fig. 1



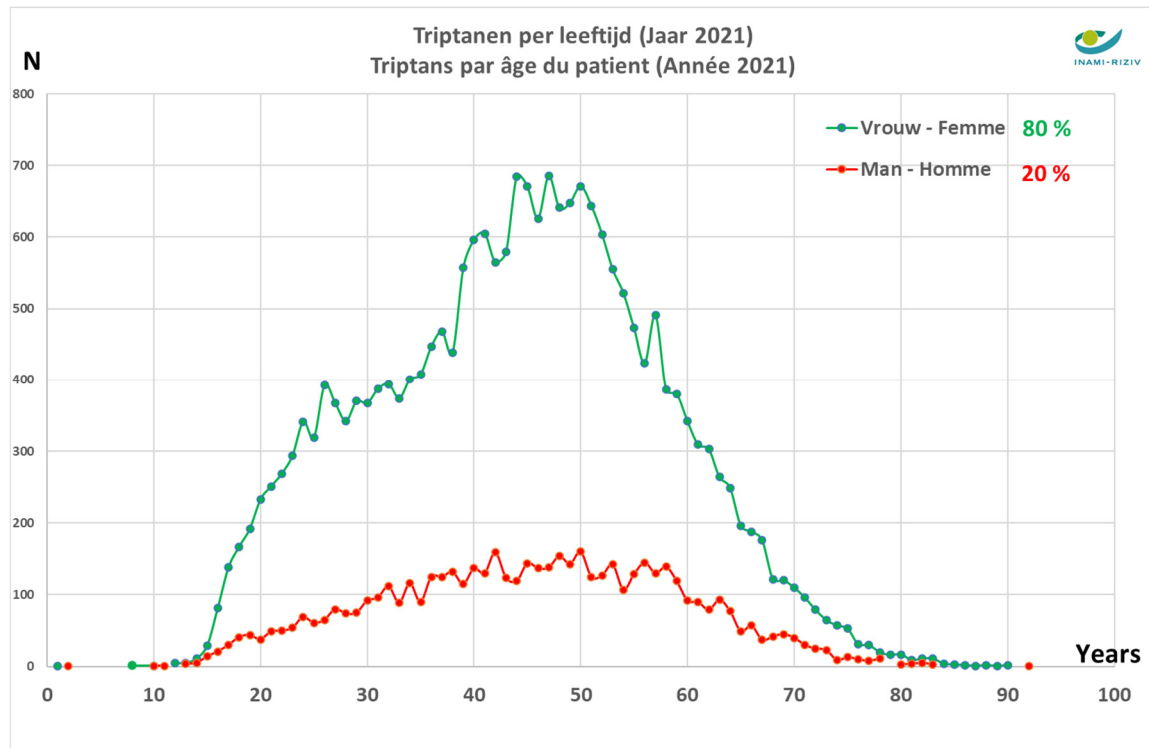
(NL)

Het aantal patiënten behandeld met een vergoedbaar triptaan, welke ook de molecule is, steeg van n=7.697 patiënten in 2005 tot n=27.755 patiënten in 2021. In 2021 werden de CGRP(-receptor) antagonisten vergoed, wat niet leidde tot een daling van het aantal patiënten in hun totaliteit.

(FR)

Le nombre de patients traités par un triptan remboursé, quelle qu'en soit la molécule, a augmenté de n=7.697 patients en 2005 à n=27.755 patients en 2021. L'année 2021 correspond à la première année de remboursement des antagonistes du CGRP et de son récepteur; aucune diminution du nombre de patients total traités par un des triptans ne s'est cependant produite.

Fig 2



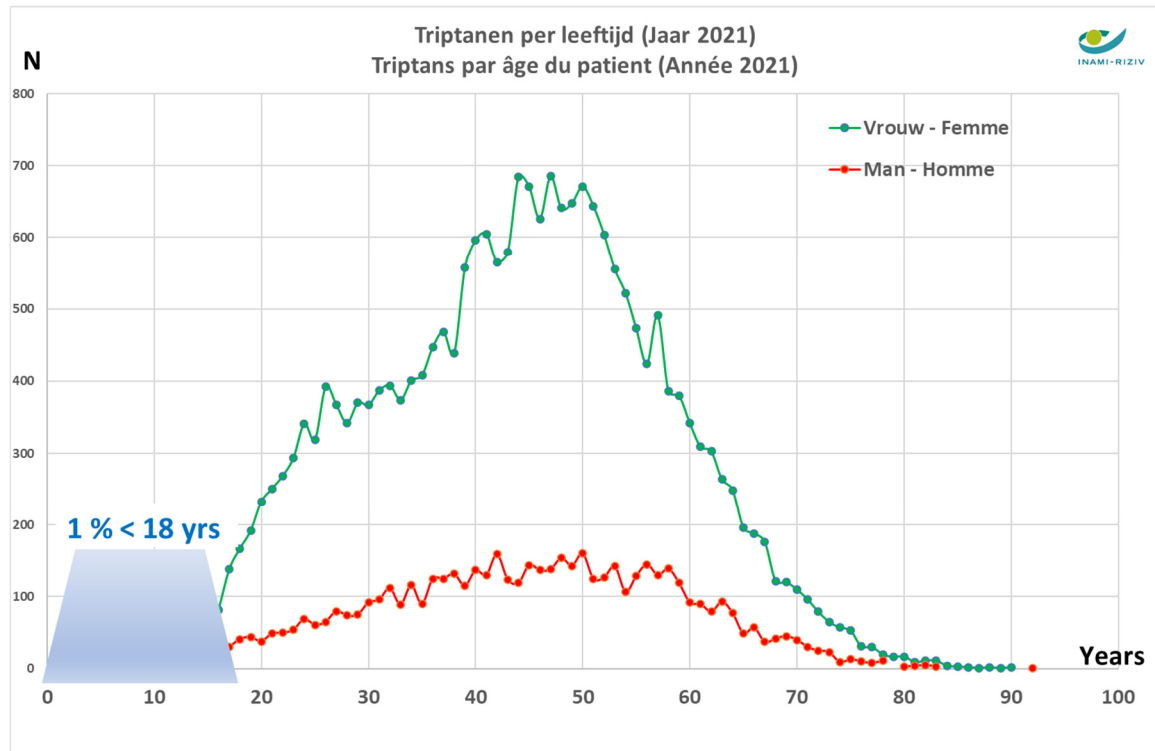
(NL)

Het merendeel van de patiënten die een triptaan innemen, zijn vrouwelijk: 80%. Bij 20% gaat het om mannen. Het gaat om data van het jaar 2021.

(FR)

La majorité des patients qui prennent un triptan sont des femmes : 80%. Vingt % sont des hommes. Il s'agit de données pour l'année 2021.

Fig 3



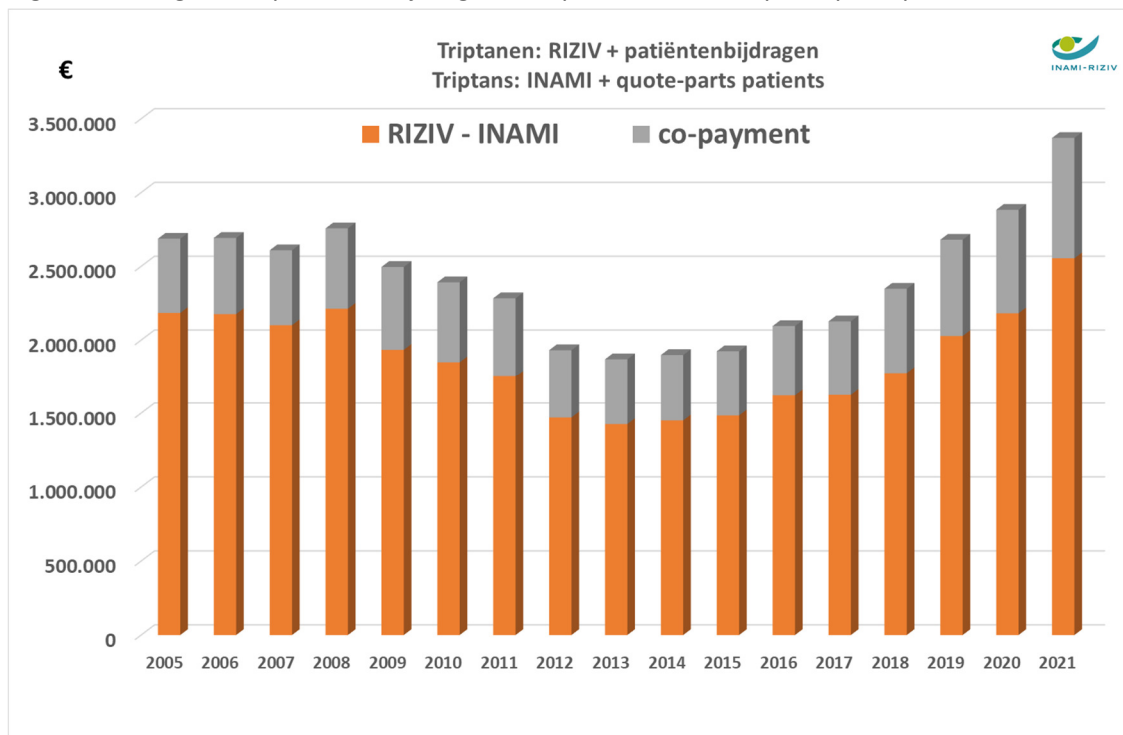
(NL)

Eén % der patiënten met een triptaan, is jonger dan 18 jaar. Het gaat om data van het jaar 2021.

(FR)

Un % des patients qui prennent un triptan a moins de 18 ans. Il s'agit de données pour l'année 2021.

Fig 4 RIZIV-uitgaven + patiëntenbijdragen – Dépenses INAMI + quote-parts patients



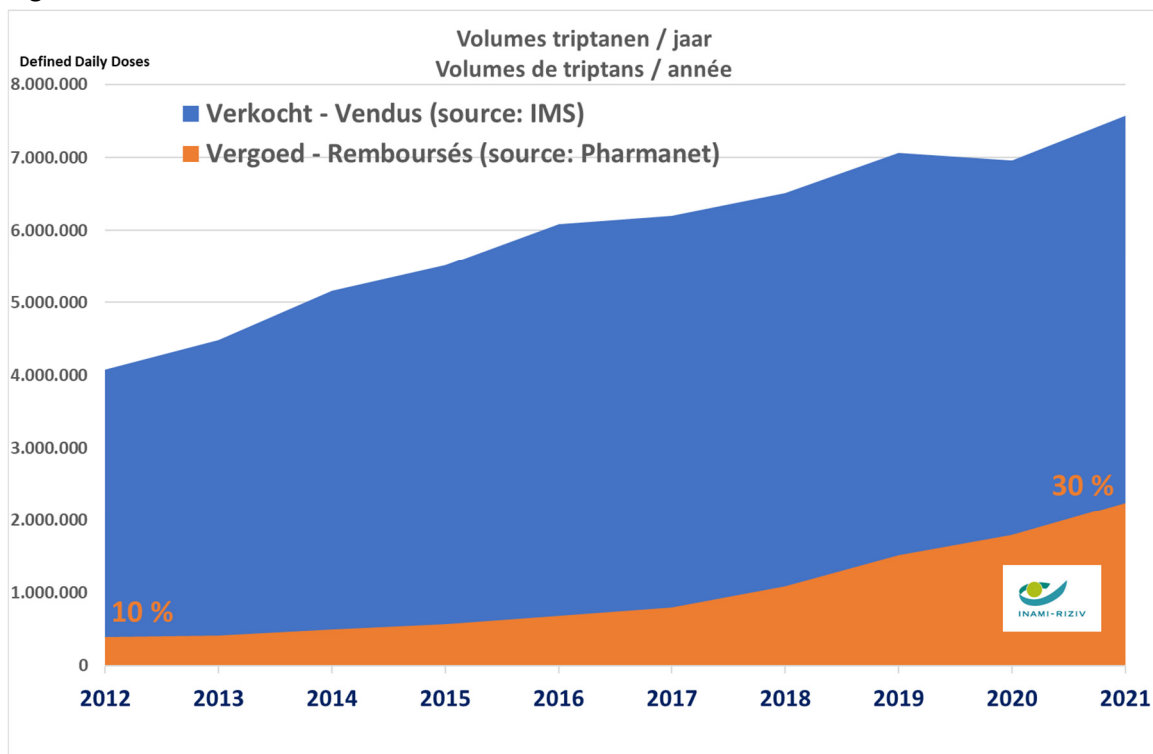
(NL)

De RIZIV-uitgaven voor de klasse der triptanen bedroegen in 2005 2,2 miljoen €. Zestien jaar later, in 2021, kostten de triptanen 2,6 miljoen €. In de tussenjaren was er een daling te wijten aan de instelling van het referentieprijzensysteem en de komst der generieken op de Belgische markt. Door volumetoename evenwel in de laatste jaren, zie zowel Fig. 1 als Fig. 5, is deze daling ongedaan gemaakt. Noteer dat bovenstaande uitgaven gelden voor de openbare apotheken. De kost van circa 25.000 € jaarlijks voor triptanen in het ziekenhuis is niet inbegrepen. De remgelden betaald door de patiënten in de publieke apotheken zijn toegenomen van 0,5 miljoen € in 2005 naar 0,8 miljoen € in het jaar 2021.

(FR)

Les dépenses INAMI pour la classe des triptans s'élevaient à 2,2 million € en 2005. Seize ans plus tard, en 2021, les triptans ont coûté 2,6 million € à l'INAMI. Entretemps une baisse des dépenses a pu être observée, et est expliquée par l'installation des prix de référence et par l'arrivée des génériques sur la marché belge. Suite à une augmentation du volume de consommation, voir aussi bien Fig. 1 que Fig. 5, cette baisse des dépenses a disparu. Veuillez noter que les dépenses ci-dessus portent sur les officines publiques. Le coût annuel d'approximativement 25.000 € pour les triptans dans les officines hospitalières n'a pas été inclus. Les quotes-parts payées par les patients dans les pharmacies, ont augmenté de 0,5 million € en 2005 à 0,8 million € en 2021.

Fig 5



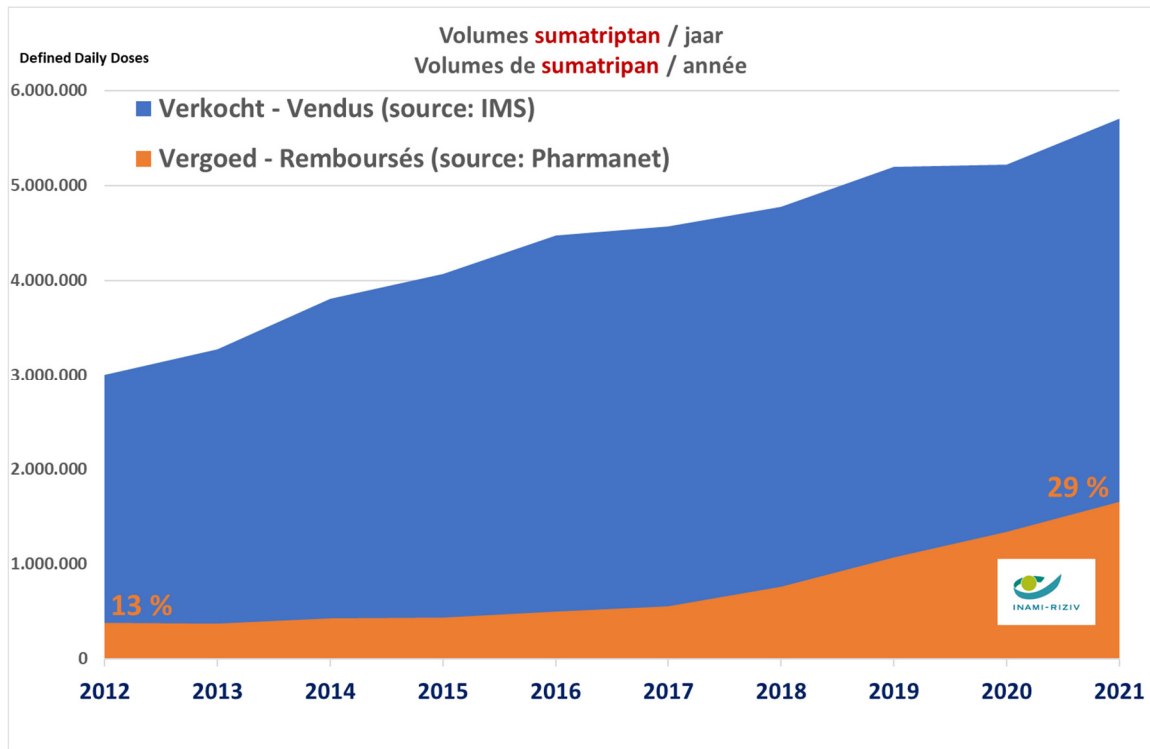
(NL)

In het blauw worden de verkochte volumes triptanen gegeven in de Belgische apotheken. De volumes zijn stijgend. Het aandeel van door het RIZIV vergoede volumes is een fractie hiervan. Het aandeel van vergoede triptanen is in oranje weergegeven. In 2012 bedroeg de proportie vergoed triptaan 10% van het totaal volume triptanen verkocht in de apotheken. In 2021 was niet alleen het volume gestegen in absolute cijfers maar ook proportioneel gestegen tot 30% van het verkochte totaal. Niet vergoede triptanen betreffen bvb neussprays of tabletten ingenomen door patiënten die niet beantwoorden aan de vergoedingscriteria.

(FR)

Les volumes de triptans vendus dans les officines belges sont représentés en bleu. Ces volumes sont en croissance. La proportion des triptans remboursés par l'INAMI ne représente qu'une fraction, symbolisée en orange. En 2012, les triptans remboursés représentaient 12% du volume total des triptans vendus dans les pharmacies. En 2021, le volume de triptans remboursés n'a pas seulement augmenté en nombres absolus mais également proportionnellement, à savoir qu'il représente en 2021 30% du total vendu. Les triptans non-remboursés comprennent p.ex. des sprays nasaux ou des comprimés à usage oral utilisés par des patients qui ne remplissent pas les critères de remboursement.

Fig 6



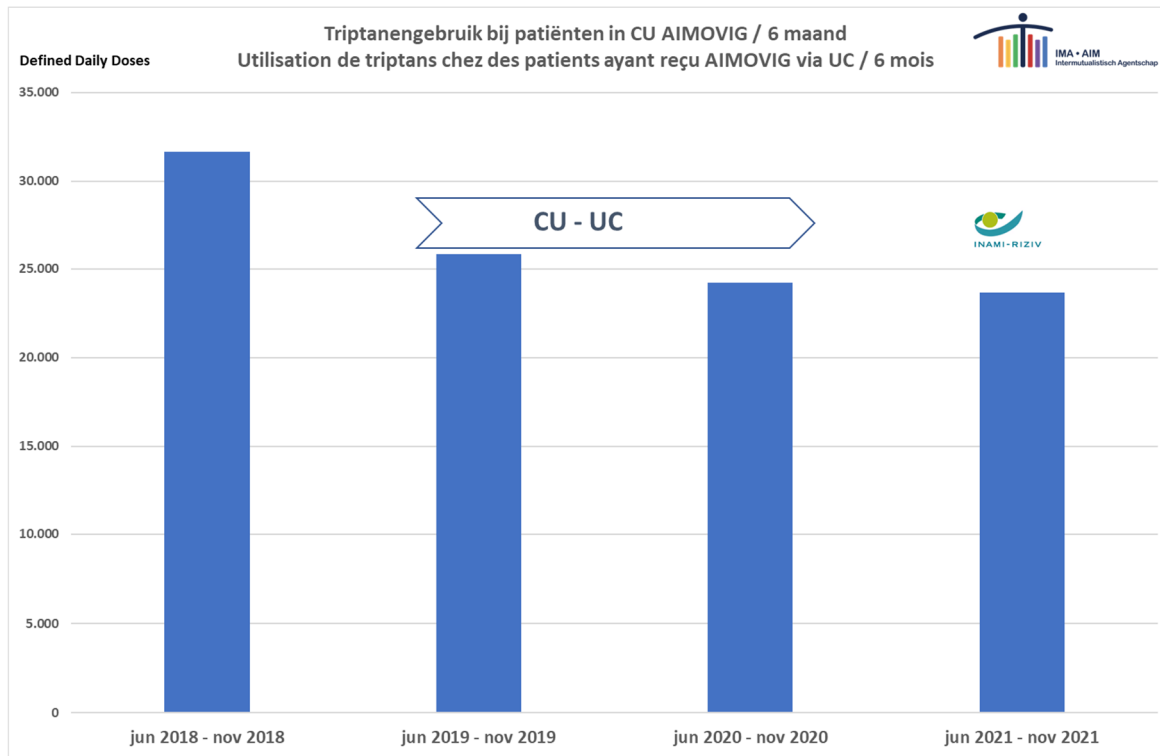
(NL)

Figuur 6 is een close-up van Figuur 5 rond sumatriptaan. In het blauw worden de verkochte volumes sumatriptaan gegeven in de Belgische apotheken; het gaat in volumetermen om het belangrijkste triptaan. De volumes zijn stijgend. Het aandeel van door het RIZIV vergoede volumes is een fractie hiervan. Het aandeel van vergoed sumatriptaan is in oranje weergegeven. In 2012 bedroeg de proportie vergoed sumatriptaan 13% van het totaal volume sumatriptaan verkocht in de apotheken. In 2021 was niet alleen het volume gestegen in absolute cijfers maar ook proportioneel gestegen tot 29% van het verkochte totaal.

(FR)

La Figure 6 est un gros plan de la Figure 5 à propos du sumatriptan. Les volumes de sumatriptan vendus dans les officines belges sont représentés en bleu ; le sumatriptan est le triptan le plus important en terme de volume. Les volumes sont en croissance. La proportion de sumatriptan remboursé par l'INAMI n'est également qu'une fraction du volume total et est représentée en orange. En 2012, le sumatriptan remboursé représentait 13% du volume total de sumatriptan vendu dans les pharmacies. En 2021, le volume de sumatriptan remboursé n'a pas seulement augmenté en nombres absolus mais également proportionnellement, à savoir 29% du total vendu.

Fig 7



CU = Compassionate Use UC = Usage compassionnel

(NL)

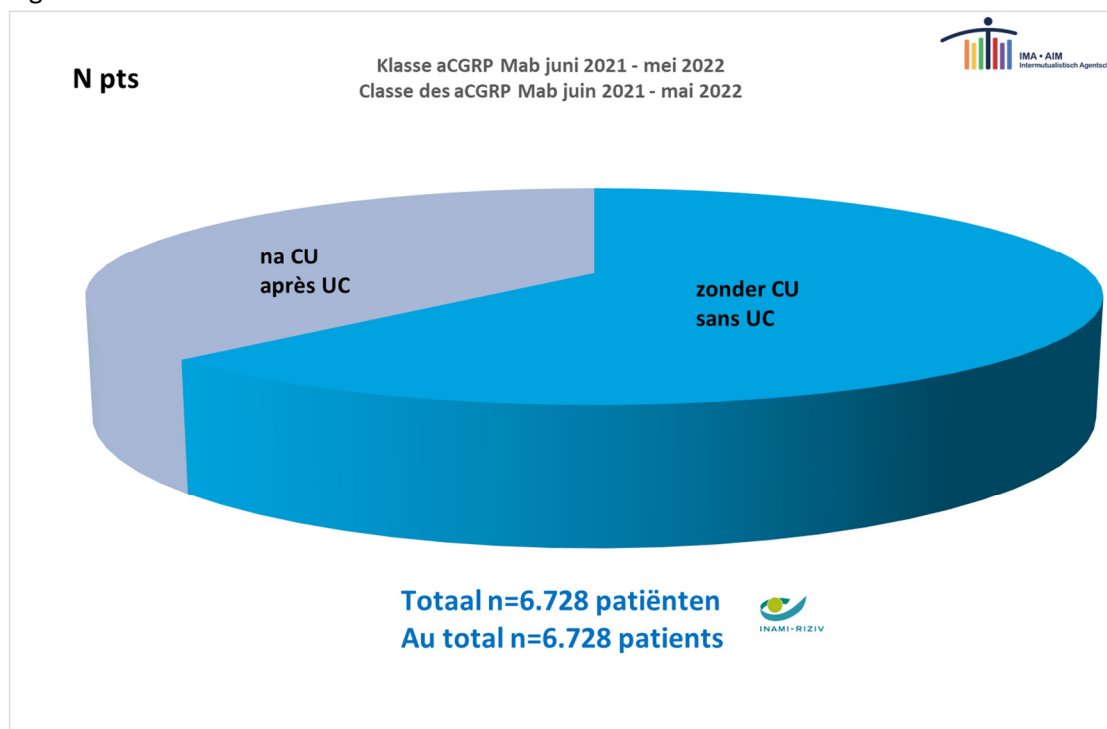
Bovenstaande figuur 7 toont het volumegebruik van triptanen per 6 maanden. De data behelzen specifiek die patiënten die in de jaren 2019-2020 erenumab AIMOVIG kregen via het compassionate use programma. De data geven een verminderd gebruik aan van triptanen, ook nadat deze patiënten door het RIZIV vergoed erenumab AIMOVIG kregen. De daling is zowat met een vijfde.

(FR)

La Figure 7 ci-dessus représente l'utilisation en volume de triptans par période de 6 mois. Les données concernent seulement les patients ayant reçu érenumab (AIMOVIG) grâce au programme d'usage compassionnel en 2019 et 2020. Les données montrent une diminution d'utilisation des triptans d'approximativement un cinquième.

2. Anti-CGRP

Fig 8



CU = Compassionate Use UC = Usage compassionnel Mab = monoclonal antibodies

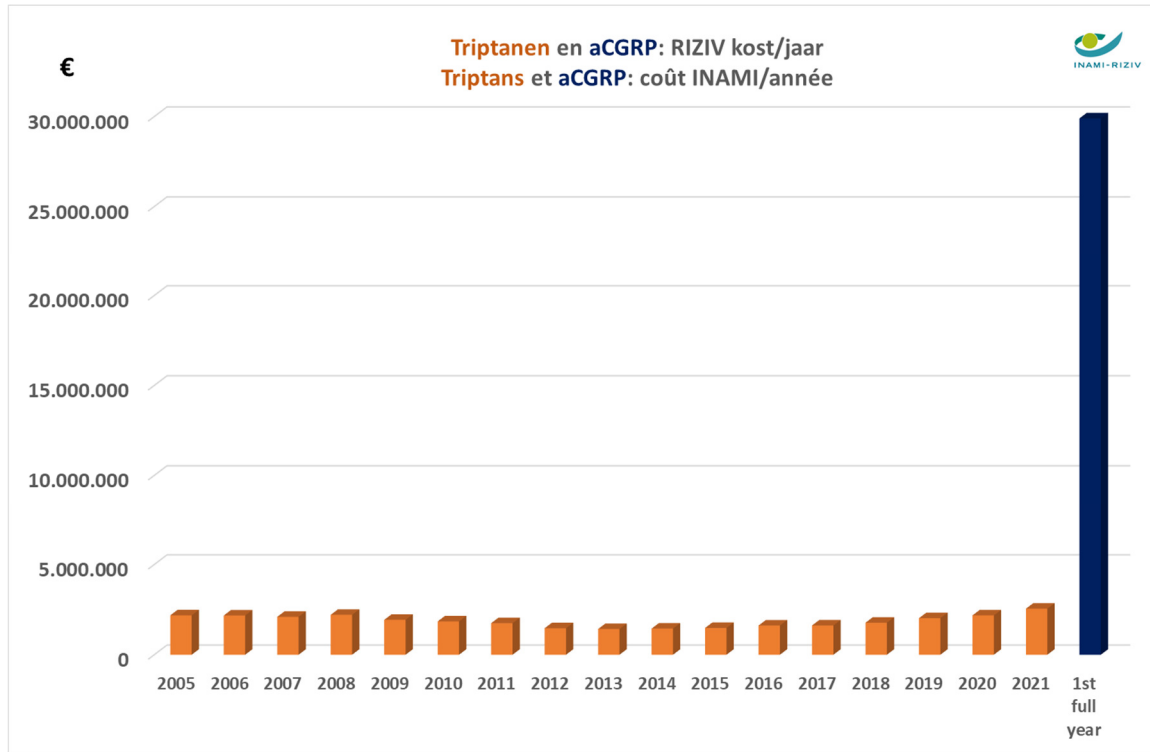
(NL)

Erenumab AIMOVIG is vergoedbaar sinds 1.6.2021; galcanezumab EMGALITY en fremanezumab AJOVY zijn vergoedbaar vanaf 1.7.2021. Teneinde data per jaar te tonen is het best de periode juni 2021 tot en met mei 2022 te nemen. Dit zijn dus de eerste 12 maanden voor AIMOVIG en de eerste 11 maanden voor EMGALITY en AJOVY. Hieruit volgt dat er n=6.728 patiënten een anti-CGRP innamen, van wie n=3.947 AIMOVIG, de eerste die dus in de vergoeding kwam. Zowat twee derde had tevoren geen compassionate use programma en één derde had dit wel.

(FR)

Erénumab AIMOVIG est remboursable depuis le 1.6.2021; galcanézumab EMGALITY et frémanézumab AJOVY sont remboursables depuis le 1.7.2021. Afin de pouvoir donner des chiffres annuels, il convient de prendre en considération la période de 12 mois de juin 2021 jusqu'au mois de mai 2022 inclus. En d'autres termes, cette période couvre les 12 premiers mois de AIMOVIG et les 11 premiers mois de EMGALITY et AJOVY. Ceci donne n=6.728 patients traités par un anti-CGRP dont n=3.947 ont reçu AIMOVIG, le premier médicament de la classe remboursé. Approximativement deux tiers des patients n'avaient pas reçu d'anti-CGRP dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, tandis que un tiers des patients avaient été précédemment traités.

Fig 9 RIZIV-uitgaven - Dépenses INAMI



(NL)

Om de kost der anti-CGRP te kennen op jaarbasis is de schatting van 29,9 miljoen RIZIV-uitgaven gebeurd door extrapolaties van onvolledige uitgaven naar een periode van 12 maanden AIMOVIG (juni 2021 – mei 2022) en naar een periode van 11 maanden EMGALITY en AJOVY (juli 2021 – mei 2022).

(FR)

Afin de connaître les dépenses annuelles de la classe des anti-CGRP, le montant de 29,9 million € a été calculé sur base d'extrapolations de dépenses incomplètes à une période de 12 mois de AIMOVIG (juin 2021 – mai 2022) ainsi qu'à une période de 11 mois pour EMGALITY et AJOVY (juillet 2021 – mai 2022).

3. Conclusie - Conclusion

(NL)

De start van de vergoeding der klasse der anti-CGRP trekt nieuwe migrainepatiënten aan die vergoedbare triptanen innemen. De kost van de anti-CGRP is belangrijk en ondanks de beperkingen van een extrapolatie, is de kost te omschrijven als een veelvoud van deze der triptanen en dit voor een aantal patiënten die (vandaag) een kwart bedragen van diegenen behandeld met triptanen.

(FR)

L'instauration du remboursement de la classe des anti-CGRP a attiré de nouveaux patients migraineux qui prenaient des triptans remboursés. Le coût des anti-CGRP est important et, bien que l'extrapolation soit sujette à des limitations, les dépenses liées à cette nouvelle classe sont beaucoup plus importantes que celles liées aux triptans et ce, pour un nombre de patients qui représente (aujourd'hui) un quart de ceux qui sont traités par des triptans.

Introduction générale



Algemene inleiding

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Jean Schoenen, ULiège

Migraines : diagnostic, impact, pathophysiologie.

Jean Schoenen

Prof Hon ULg. Unité de Recherches sur les Céphalées. Université de Liège

En introduction à la réunion de consensus, je vais tenter de répondre aux questions posées par le jury : Qu'est-ce la migraine ? Comment la diagnostiquer ? Quels sont les différents types de migraine ? Quels en sont les causes et les facteurs déclenchants ?

1. Qu'est-ce la migraine ?

La migraine est connue de longue date. La première description d'une céphalée migraineuse se trouve dans un papyrus égyptien datant de 1500 av. J.-C. et l'aura visuelle a été décrite la première fois par Hippocrate en 200 av. J.-C. (Zanchin, 2010).

La migraine est multiple et complexe aussi bien dans son expression clinique que dans ses causes et traitements. Cette complexité peut donner l'illusion que c'est une maladie sans caractéristiques ni causes précises, sans traitements efficaces et sans réel impact sur la vie. Ajoutez à cela qu'elle n'est visible ni à l'examen clinique ni au scanner cérébral et vous comprendrez pourquoi la migraine est considérée par certains comme une « non-maladie » et que les fausses informations ou « *fake news* » à son sujet foisonnent, mais aussi pourquoi les migraineux restent souvent stigmatisés dans la société.

Les migraines sont *les maladies neurologiques les plus fréquentes*. Elles affectent en moyenne 15 % de la population mondiale avec un dimorphisme sexuel marqué : 20-25 % de femmes, 5-10 % d'hommes (*Global Burden of Disease Study*, Lancet, 2020). Elles semblent moins fréquentes en Afrique et en Asie. Dans une enquête récente que nous avons menée en province de Liège sur un échantillon d'habitants choisis au hasard en utilisant un questionnaire validé (Streel *et al.*, 2015), 26 % des sujets avaient présenté des migraines durant l'année précédente : 34 % de femmes, 18 % d'hommes (Fig. 1). En 2004, les migraines affectaient en Belgique 840.000 sujets adultes ; elles n'étaient dépassées en nombre parmi les maladies du cerveau que par les troubles anxio-dépressifs (Schoenen *et al.*, 2006). Vu la fréquence

moyenne des crises, on estime que 15 crises de migraine se déclenchent à chaque minute, c'est-à-dire 900 par heure, 21.600 en 24 heures.

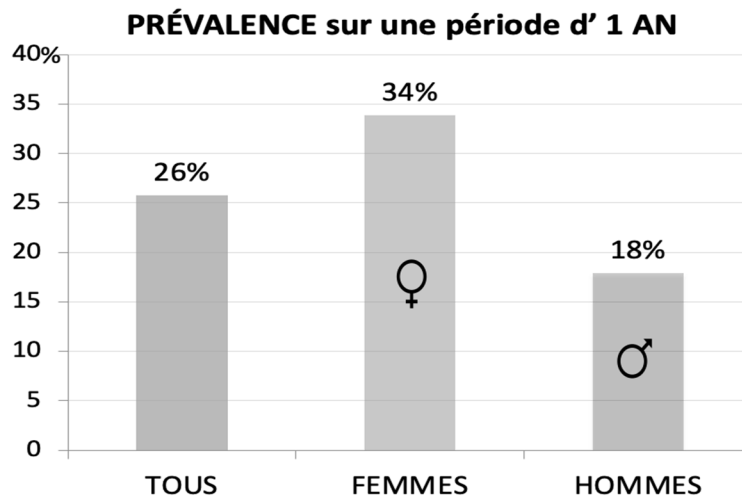


Figure 1 : Prévalence sur 1 an de la migraine dans une sous-analyse de l'enquête NESCAV en Province de Liège (751 sujets de 20-69 ans) (Streel et al. 2015)

La migraine est *la plus prévalente entre 25 et 50 ans* (Fig. 2). Contrairement à une idée reçue, la prévalence n'augmente pas significativement au fil du temps. Par exemple, entre 1990 et 2017, elle n'a augmenté que de 1,4 % aux États-Unis (Burch *et al.*, 2021), ce qui peut simplement s'expliquer par un meilleur diagnostic de la maladie. La migraine n'épargne pas les enfants dont 10% en souffre après l'âge de 6 ans, autant les garçons que les filles ; ce n'est qu'à partir de la puberté que la différence apparaît entre les sexes aux dépens des femmes (Wijga *et al.*, 2021)

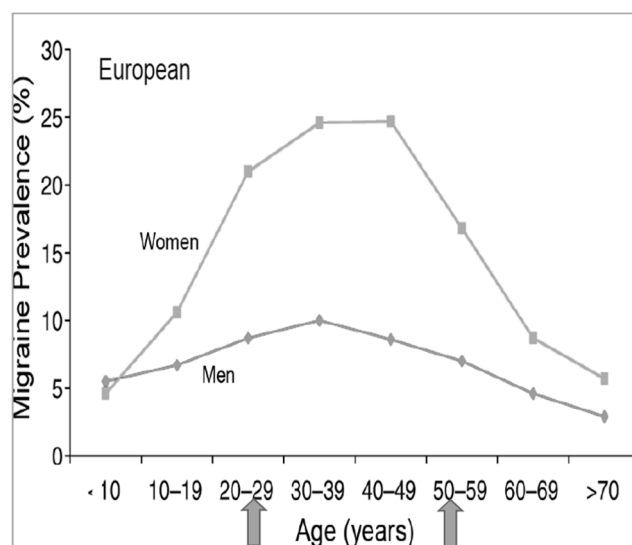


Figure 2 : Prévalence de la migraine selon le genre en Europe (Jensen & Stovner. Lancet Neurol 2008).

La *crise de migraine* est un processus séquentiel composé de plusieurs phases (voir Fig. 13). On en distingue trois ou quatre selon les sujets :

1. La première est celle des prodromes et survient plusieurs heures, voire un jour avant le mal de tête. Elle se manifeste par des symptômes divers comme une fringale pour les sucreries (notamment pour le chocolat), une fatigue importante avec bâillements, un changement d'humeur, ou encore des nausées ou des douleurs dans la nuque. Tous les sujets ne sont pas conscients de ces symptômes prodromiques, mais 30 à 40 % s'en rendent compte et, pour eux, il s'agit souvent du même symptôme.
2. Après les prodromes apparaît la céphalée dont l'intensité augmente progressivement en une ou quelques heures pour ensuite diminuer progressivement, ou plus rapidement si le traitement de crise est efficace. La migraine ne se limite pas au seul mal de tête (Fig 3). Le sujet a aussi d'autres symptômes qui peuvent être aussi ou plus invalidants que la céphalée elle-même : nausées et éventuellement vomissements, , intolérance à la lumière (photophobie), au bruit (phonophobie), aux odeurs (osmophobie), au mouvement (kinésiophobie), au simple toucher du cuir chevelu (allodynie), et souvent troubles de l'équilibre. Il s'y ajoute des difficultés de concentration et de mémoire ainsi qu'une humeur dépressive. L'ensemble de ces symptômes entraîne un état de malaise profond qui rend toute activité professionnelle ou sociale difficile, voire impossible, obligeant souvent le migraineux à se retirer ou se coucher dans l'obscurité.

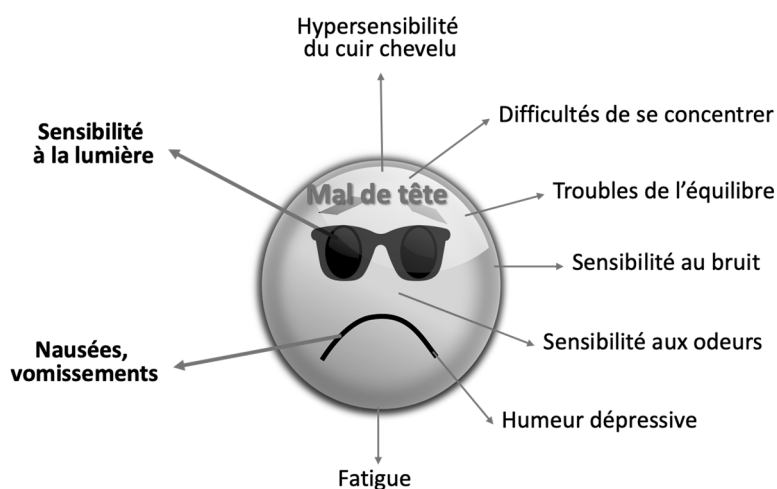
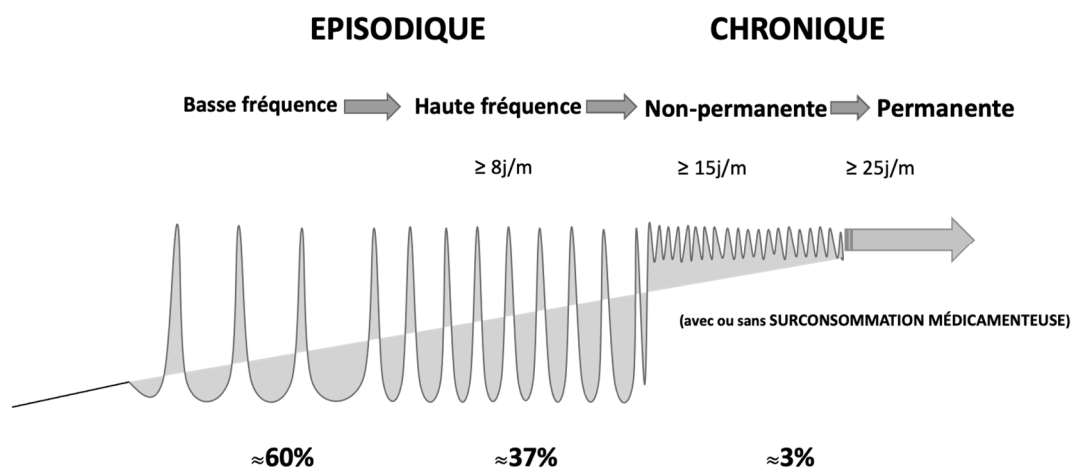


Figure 3 : La crise de migraine n'est pas seulement un mal de tête ; plusieurs autres symptômes contribuent au handicap qu'elle entraîne.

- 20% à 30% des migraineux ont en plus avant ou au début de la phase céphalalgique des manifestations neurologiques qu'on appelle aura (voir plus loin).
- Après la disparition des céphalées, il peut persister pendant un temps variable, parfois pendant 24 heures ou plus, un état postdromique marqué par une fatigue profonde, des nausées ou des difficultés de concentration.



La migraine est une *maladie invalidante*. L'étude de l'impact global des maladies pilotée par l'Office mondial de la santé (*Global Burden of Disease Study*, Lancet, 2020) montre que les migraines sont, entre 10 et 14 ans, la 2^e cause, et, entre 25 et 49 ans, la 5^e cause la plus prévalente d'années de vie perdues à cause d'une mauvaise santé (*Disability-adjusted life years – DALYs*). Parmi les affections neurologiques, la migraine est la 2^e maladie la plus invalidante, après les accidents cérébro-vasculaires (AVC). Elle est responsable de 700 années de vie perdues à cause d'une mauvaise santé (DALYs) par 100.000 personnes par an et,

malheureusement, ce chiffre n'a pas diminué entre 1990 et 2017, contrairement à celui des AVC. L'impact sociétal est aussi considérable. Contrairement aux coûts directs dus à la maladie (soins médicaux, médicaments...), les coûts indirects, générés par l'absentéisme ou la diminution de productivité au travail (« présentéisme ») sont énormes. Pour l'année 2004 (Schoenen *et al.*, 2006), les coûts totaux (directs et indirects) des céphalées ont été évalués à près d'un milliard d'euros en Belgique, ce qui les classe au 3^e rang parmi les maladies neurologiques, après les démences et les AVC. Une étude belge de 2007 a évalué à 1.650.000 le nombre de jours de travail perdus par an à cause de la migraine (Moens *et al.*, 2007). Les principaux chiffres illustrant l'impact individuel et sociétal de la migraine sont rassemblés dans la **figure 5**. Contrastant avec le fait que la migraine est un réel problème de santé publique, elle reste une maladie stigmatisée pour des raisons diverses (Shapiro 2020) et mal financée par les pouvoirs publics, que ce soit pour le remboursement des traitements ou la recherche. A titre d'exemple, dans l'étude socio-économique de Sobocki *et al* (2008), la Belgique dépensait moins d'1 € par habitant de fonds publiques de recherche pour la migraine, se classant au 16^{ème} rang des pays européens loin derrière ses pays voisins.

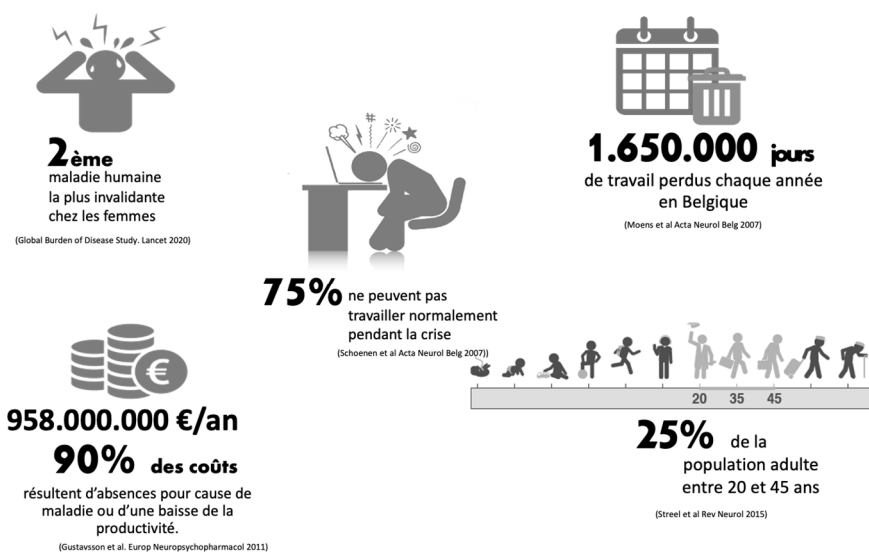


Figure 5 : L'impact individuel et sociétal de la migraine en quelques chiffres.

2. Comment diagnostiquer la migraine ?

Le *diagnostic de migraine* est clinique et basé sur des critères définis dans la Classification Internationale des Céphalées (International Classification of Headache Disorders- 3^{ème} édition- ICHD-3, *Cephalalgia*, 2018). Les caractéristiques qui distinguent la migraine des autres céphalées sont : la survenue par crises durant 4 à 72 heures ; la douleur

doit avoir au moins deux des caractères suivants : 1) elle est unilatérale (« hémicrânie ») ; 2) elle est battante ou lancinante ; 3) elle est modérée ou sévère au point de réduire ou d'empêcher les activités habituelles (alitement, absentéisme...) ; 4) elle est plus intense lorsqu'on fait un effort physique même léger ; en plus, la crise de migraine s'accompagne soit de nausées et de vomissements, soit de photo- et phonophobie; finalement, l'examen clinique, en particulier neurologique, doit être normal. Ces critères sont représentés visuellement par les « migrainicônes » de la Figure 6 (Schoenen et Sándor, 2003). Un moyen de diagnostic rapide est le questionnaire de dépistage « ID-Migraine » : si vous répondez « oui » aux trois questions, il y a plus de 90 % de (mal)chance que vous souffriez d'une migraine sans aura (ICHD-3 1.1), la forme de migraine la plus fréquente (Fig. 6 droite).

Migrainicônes

A:	$n \geq 5$		au moins 5 crises
B:	4 - 72 h		durée entre 4h et 3j
C:	1.		céphalée unilatérale
	2.		battante/lancinante
	3. ++ / +++		modérée/intense
	4.		aggravée par le mouvement
D:	1.		hypersensible à la lumière et au bruit
	2.		nausées ou vomissements
E:			normal

ID-Migraine - version Française

(Streel et al. Cephalalgia 2014)

1. Est-ce que dans les 12 derniers mois vous avez eu des maux de tête qui vous ont empêché de fonctionner normalement?
☐ oui
☐ non → Merci, vous avez terminé de répondre au questionnaire
2. Est-ce que ces maux de tête se sont accompagnés de nausées (ou de vomissements)?
☐ oui
☐ non
3. Est-ce que ces maux de tête se sont accompagnés d'une sensibilité exagérée à la lumière (soleil, néons...)?
☐ oui
☐ non

Figure 6 : Critères de diagnostic de la migraine sans aura – à gauche les critères de la Classification Internationale des Céphalées, à droite le diagnostic de dépistage par ID-Migraine.

Pour pouvoir affirmer le diagnostic de migraine, il faut du recul (p. ex., il faut avoir eu au moins cinq crises) et il est souvent utile de demander au patient de remplir prospectivement un *calendrier de migraine*, qui existe sous forme papier ou en application électronique pour smartphone. Le calendrier permet au patient de mieux percevoir le degré de gravité de sa maladie, à son médecin de confirmer ou non le diagnostic initial, et aux deux de suivre les effets d'un traitement. Une céphalée qui remplit tous les critères typiques d'une migraine avec un recul suffisant ne nécessite aucun examen complémentaire. Mais il faut savoir que des céphalées secondaires peuvent mimer une migraine et devant toute céphalée

un tant soit peu atypique, des explorations complémentaires sont nécessaires (voir plus loin) (Demarquay *et al.*, 2021).

3. Quels sont les différents types de migraine ?

A côté de la migraine sans aura décrite ci-dessus, il y a d'autres phénotypes cliniques de la maladie migraineuse. Comme signalé, la *migraine avec aura* (ICHD-3 1.2.1) affecte 20 à 30 % des migraineux (Lipton *et al.*, 2002), bien que la majorité d'entre eux peuvent aussi avoir des crises sans aura. Diagnostiquer une migraine avec aura est crucial pour plusieurs raisons. Alors que la migraine sans aura tend à s'améliorer avec l'âge, voire à disparaître notamment chez les femmes après la ménopause, la migraine avec aura souvent ne suit pas cette règle; il n'est pas rare que des auras dites « acéphalalgiques » (sans céphalée) persistent jusqu'à l'âge de 80 ou 90 ans (Wijman *et al.*, 1998). Plusieurs études, dont la célèbre *Women's Health Study* américaine, ont montré que la migraine avec aura est le facteur de risque autonome de thrombose cérébrale le plus fréquent chez les femmes avant l'âge de 50 ans, alors que la migraine sans aura et la migraine avec aura chez les hommes (*Physician's Health Study*) ne l'augmentent pas. Ce risque relatif est multiplié par 2 chez les femmes qui ont une migraine avec aura par comparaison à des non-migraineuses, par 4 si elles prennent une pilule contraceptive contenant des œstrogènes, par 10 si elles fument et par 17 si elles fument et prennent la pilule, scénario qui entraîne un supplément absolu de 68 AVC supplémentaires pour 100.000 femmes par an (Schürks *et al.*, 2009 ; Kurth et Diener, 2006 ; Kurth *et al.*, 2020). Le risque vasculaire associé à la migraine avec aura mérite d'autant plus notre attention que ces patients présentent plus fréquemment un syndrome métabolique (Streel *et al.*, 2017). Finalement l'approche thérapeutique de la migraine avec aura a des spécificités qui la distingue de celle de la migraine sans aura.

Dans 90 % des cas, l'aura migraineuse est visuelle et se manifeste comme une illusion (déformation de ce que l'on voit) ou une hallucination visuelle (on voit quelque chose qui n'existe pas). L'aura visuelle la plus typique est le scotome scintillant. Il est constitué d'une tache sombre centrale (symptôme « négatif » de perte de vue) entourée de scintillations (symptôme « positif » de stimulation visuelle), rappelant la disposition des fortifications de Vauban. Typiquement, le scotome commence par une tache sombre qui grandit au fil des minutes, repoussant vers l'extérieur les scintillations (Fig 7). Le scotome scintillant occupe en règle générale un hémichamp visuel. Si en fermant l'œil du côté de l'aura, on ne voit plus le

scotome scintillant, il s'agit peut-être d'une aura d'origine rétinienne (*migraine rétinienne*), ce qui est très rare. L'aura visuelle peut prendre d'autres formes moins typiques : vision de lignes zigzag, taches sombres ou brillantes, serpentins lumineux, ou plus rarement déformation ou fission des images (métamorphopsies), ou vision kaléidoscopique dans les nuances de gris. Contrairement à ce que l'on pensait jadis et qui est suggéré par le terme « aura », étymologiquement « souffle ou brise » précédant l'orage, ce trouble neurologique ne précède pas toujours la céphalée, mais peut aussi apparaître pendant celle-ci, généralement à son début.

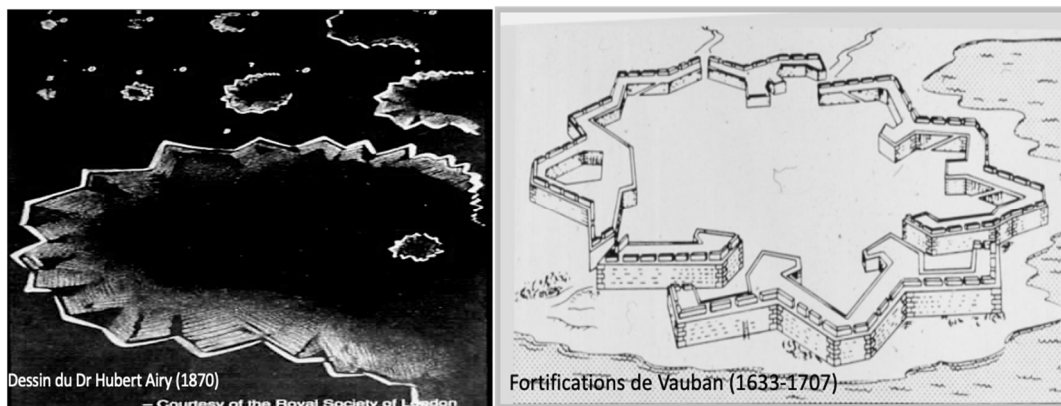


Figure 7 : dessin de la progression spatio-temporelle de son scotome scintillant par le Dr Hubert Airy (à gauche) et de fortifications de Vauban (à droite)

Chez certains patients, l'aura visuelle est suivie (ou accompagnée) par des troubles sensitifs, c'est-à-dire des hémiparesthésies cheiro-orales atteignant la main et la bouche d'un côté du corps, et parfois par des troubles de la parole avec manque de mot. Dans tous ces scénarios, les symptômes de l'aura sont réversibles et ne durent pas plus de 60 minutes. L'aura peut aussi s'exprimer par des vertiges et troubles de l'équilibre, des acouphènes, une hypoacousie, une diplopie, ou un état subconfusionnel : on parle alors de migraine avec aura du tronc cérébral (ICHD-3 1.2.2). Lorsque les troubles de l'équilibre avec instabilité sont les seules manifestations de l'aura ou accompagnent la crise de migraine sans aura, il s'agit d'une migraine vestibulaire, (ICHD-3 A1.6.6), qui est la cause la plus fréquente de vertiges chez l'adulte jeune et souvent confondue avec la maladie de Ménière (Lempert *et al.*, 2012). Exceptionnellement, l'aura se complique d'une hémiplégie, qui peut durer plusieurs heures, voire plusieurs jours. C'est le cas des migraines hémiplégiques qui peuvent être familiales (migraine hémiplégique familiale) (ICHD-3 1.2.3.1) se transmettant de parents à enfants ou

survenir chez un individu qui n'a pas d'antécédents familiaux (migraine hémiplegique sporadique) (ICHD-3 1.2.3.2).

Chez les enfants, et rarement chez l'adulte, les troubles visuo-sensitifs de l'aura peuvent entraîner une perception visuelle anormale des objets et de certaines parties du corps (dysmorphopsies) qui sont ressenties comme exagérément grandes (macropsies) ou petites (micropsies), réalisant le syndrome d'Alice au Pays des Merveilles, d'après le célèbre roman de Lewis Carroll qui, pense-t-on, était lui-même migraineux (Todd, 1955). D'autres caractéristiques distinguent la migraine de l'enfant de celle de l'adulte : une durée moins longue des crises (2h ou moins), l'importance des troubles digestifs qui peuvent supplanter la céphalée et le fait qu'il peut exister dans l'enfance des syndromes épisodiques associés à la migraine (ou « équivalents migraineux ») tels que vomissements cycliques, migraine abdominale, vertige ou torticolis paroxystique bénin (ICHD-3 1.6), parfois le mal de transport.

La *migraine chronique* (3% des migraineux) (ICHD-3 1.3) est la forme la plus invalidante. Elle est définie par la survenue d'au moins 15 jours de céphalées par mois dont au moins 8 jours de migraine typique. Elle évolue à partir d'une migraine épisodique à cause d'une série de facteurs externes ou internes, agissant souvent de concert : fréquence élevée de crises sans traitement préventif efficace, surconsommation des médicaments de crises (antalgiques, AINS, triptans..), prise de certaines hormones féminines ou mauvaises habitudes hygiéno-diététiques (vie sédentaire, excès de caféine..) et comorbidité fréquente avec des troubles anxio-dépressifs. La migraine chronique n'est pas irréversible ; elle peut repasser en mode épisodique avec le temps surtout si les éléments aggravants sont traités (Schoenen et al. 2011) (Fig 8).

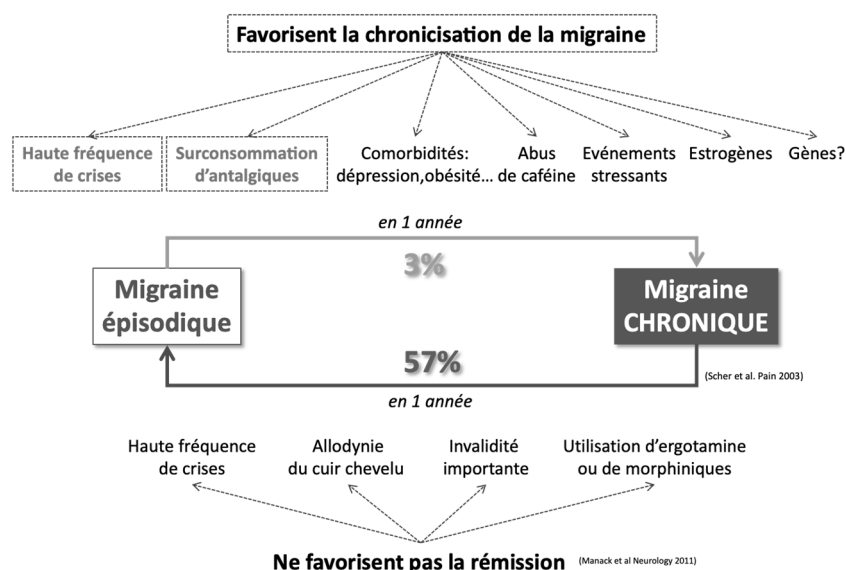


Figure 8 : Relation réciproque entre migraine épisodique et migraine chronique ; facteurs favorisant l'évolution vers une migraine chronique.

4. Comment distinguer la migraine d'autres céphalées et maladies ?

L'aura migraineuse doit être distinguée de l'*accident ischémique transitoire* (AIT), un déficit neurologique fugace d'origine thrombo-embolique, et d'une *crise d'épilepsie partielle*. Dans ces deux cas, les symptômes neurologiques sont plus brutaux et plus brefs que ceux de l'aura, parmi d'autres différences indiquées dans la **figure 9**. L'AIT et l'épilepsie nécessitent une exploration neurologique urgente pour déterminer leurs causes et les traiter.

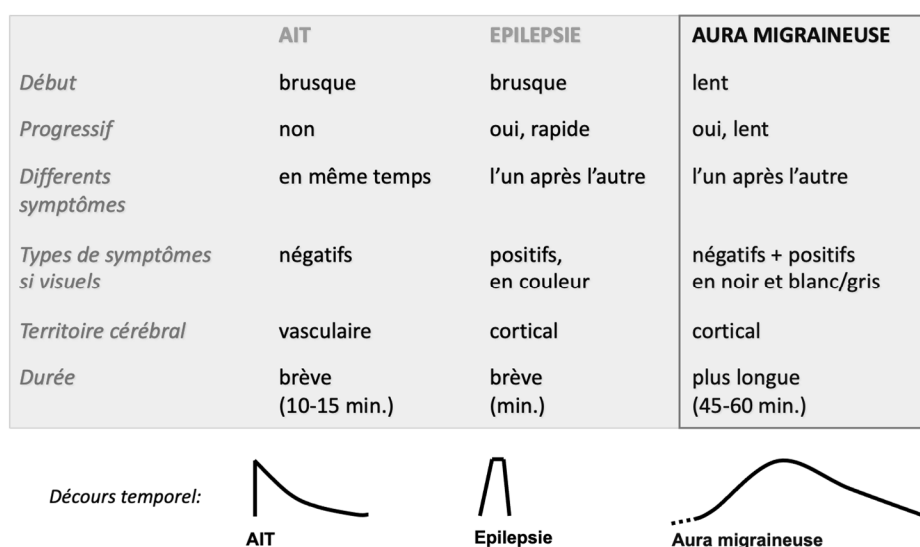


Figure 9 : Diagnostic différentiel entre accident ischémique transitoire (AIT), crise d'épilepsie partielle postérieure et aura migraineuse.

Les principales autres céphalées dites primaires, auxquelles appartient la migraine, sont les céphalées de tension et les céphalées trigémino-autonomiques.

La *céphalée de tension* se distingue de la migraine par l'absence de symptômes distinctifs et par la seule présence d'une céphalée le plus souvent constrictives et peu intense. Elle peut occasionnellement survenir chez la plupart des humains (ICHD-3 2.1), par exemple après un travail éreintant, une mauvaise position de travail, ou la conduite prolongée d'un véhicule. Elle ne devient invalidante que lorsqu'elle est fréquente voire quotidienne (ICHD-3 2.3). Vu qu'elle n'a pas de caractère typique, la céphalée de tension peut être confondue avec une céphalée secondaire, surtout si elle est d'apparition récente. Elle peut aussi mimer une migraine sans aura peu intense ou se transformer en migraine. Chez 30 % des enfants, par exemple, des céphalées de tension se transforment en migraines typiques entre 6 et 13 ans,

mais la transformation en sens inverse est aussi possible. Dans une étude américaine (Lipton *et al.*, 2002), la plupart des adultes diagnostiqués au départ comme souffrant de céphalées de tension ont reçu un diagnostic de migraine après avoir rempli pendant quelques semaines un journalier.

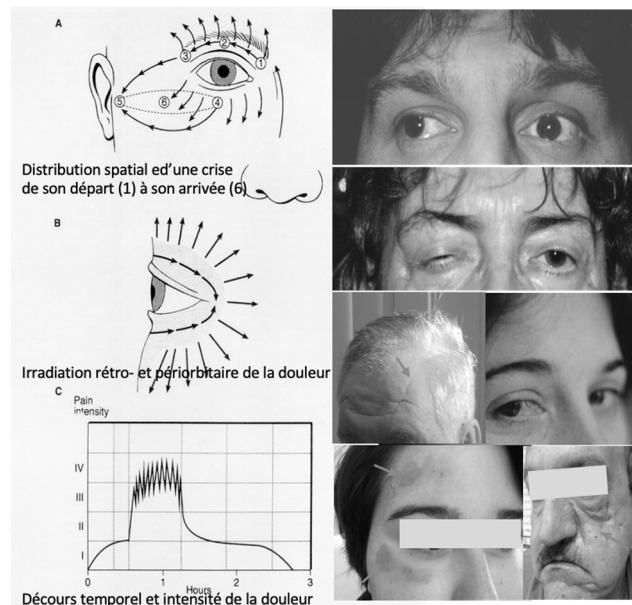


Figure 10 : Schéma, dessiné par un patient, de la distribution anatomique et du dérours temporel de sa crise de cluster headache (à gauche) ; photographies des signes autonomes ipsilatéraux au cours d'une crise (à droite) et exemples d'automutilations (en bas).

Les céphalées trigémino-autonomiques ont en commun la localisation de la douleur d'un côté dans le territoire d'innervation du trijumeau et l'association de signes autonomes ipsilatéraux au niveau de la face (œdème palpébral, ptosis, injection conjonctivale, larmoiement, obstruction nasale ou rhinorrhée). Le type le plus fréquent est le *cluster headache* (ou algie vasculaire de la face - AVF) (ICHD-3.1) où la douleur est insupportable, dure en moyenne 45 minutes mais peut se répéter plusieurs fois sur 24 heures y compris pendant la nuit et s'accompagne parfois d'automutilation (Fig 10). Le cluster headache est nettement moins fréquent que la migraine et n'atteint que 0,1% de la population, surtout des hommes. Dans sa forme épisodique (ICHD-3 3.1.1) (80% des cas), il évolue souvent de façon saisonnière avec des périodes de crises de plusieurs semaines ou mois alternant avec des périodes de rémission prolongées et il répond bien aux traitements. Dans la forme chronique (ICHD-3 3.1.2) (20% des cas) il n'y a plus de rémissions et la maladie devient réfractaire aux traitements préventifs ; la répercussion sur la qualité de vie est dramatique, raison pour laquelle on

l'appelle souvent « céphalée suicidaire » (Pohl *et al.*, 2020). Les crises de migraine peuvent aussi s'accompagner dans 30 à 40% des cas de signes autonomes crâniens ipsilatéraux, mais ceux-ci sont plus discrets que dans le cluster headache et la durée des crises est nettement plus longue.

Le cluster headache est souvent confondu avec la *névralgie du trijumeau*, bien que les douleurs soient très différentes et typiques dans cette dernière (Schoenen *et al.*, 2001) : douleurs paroxystiques, « comme des décharges électriques » d'une hémiface, atteignant le plus souvent la joue, l'aile du nez, la lèvre ou la gencive, et pouvant être déclenchées par le simple attouchement (« zones gâchettes »).

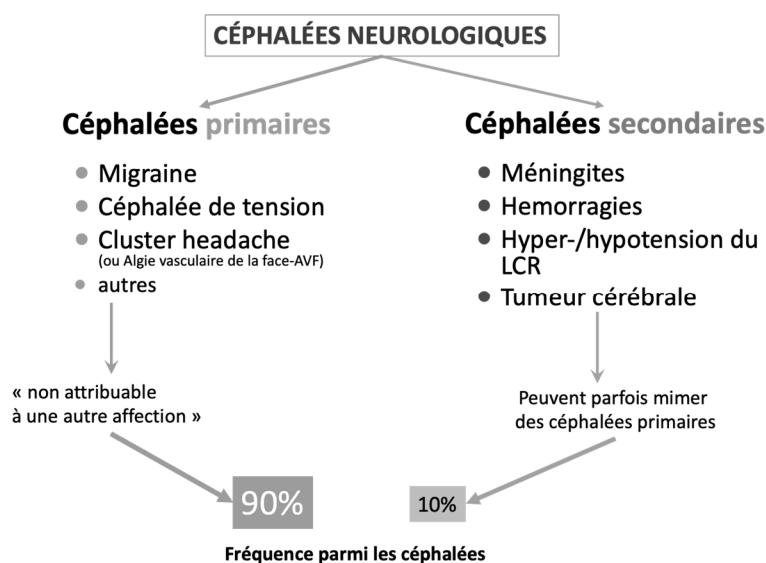


Figure 11 : Principale dichotomie diagnostique des céphalées neurologiques

En pratique clinique, la première démarche diagnostique est la distinction entre une céphalée primaire et une *céphalée secondaire* (ou symptomatique), qui est causée par une lésion du cerveau ou des méninges, ou par une pathologie ophtalmologique, otorhinolaryngologique, stomatologique ou ostéo-articulaire. Il y a 8 grands groupes de céphalées secondaires dans la classification internationale (ICHD-3 5 à 12). Les céphalées secondaires d'origine neurologique sont plus rares ($\pm 10\%$) que les céphalées primaires ($\pm 90\%$), mais il est indispensable de les identifier par des examens complémentaires adéquats, car elles peuvent mimer une céphalée primaire, sont potentiellement de mauvais pronostic, mais aussi curables (Fig 11). *A priori*, une céphalée qui dure depuis un an ou plus (chronique) est primaire et donc non dangereuse, alors qu'une céphalée qui est récente (aiguë) requiert de la prudence et souvent des examens complémentaires. Des signes d'alarme anamnestiques

et cliniques orientant vers une céphalée secondaire peuvent être classés dans l'ordre suivant pour que leurs premières lettres forment le mot « scanner » comme aide mnémotechnique : signes anormaux à l'examen clinique, changement d'une céphalée préexistante, aggravation progressive, nouvelle apparition d'une céphalée, aggravation nocturne, explosivité d'une céphalée, résistance au traitement habituellement efficace.

Parmi les céphalées secondaires les plus fréquentes, il faut retenir les *céphalées chronicisées par la surconsommation d'antalgiques* combinés (avec caféine ou/et codéine), d'antalgiques simples, d'anti-inflammatoires, de triptans ou de tartrate d'ergotamine (ICHD-3 8.2). Cette complication est plus fréquente dans les migraines, mais survient aussi dans les céphalées de tension ou même dans certaines céphalées secondaires comme les céphalées post-traumatiques. Dans l'ICHD-3, on considère que le médicament est responsable de la chronification d'une céphalée à partir d'une consommation de 10 jours par mois pour les triptans, l'ergotamine ou les antalgiques combinés et à partir de 15 jours pour les antalgiques simples et anti-inflammatoires, mais en pratique le seuil d'entrée dans le cercle vicieux est bien plus bas chez certaines personnes et le risque d'induire des céphalées par surconsommation médicamenteuse est le plus faible avec les anti-inflammatoires (Diener *et al.*, 2019).

5. Quels sont les facteurs déclencheurs et aggravants de la migraine ?

En théorie, un *facteur déclencheur* survient peu avant la crise de migraine et met pour ainsi dire le feu aux poudres, alors qu'un *facteur aggravant* agit sur un plus long terme en augmentant la fréquence des crises : il charge en quelque sorte le baril de poudre. En pratique, la frontière entre facteurs déclencheurs et aggravants peut être floue. Parmi les facteurs déclencheurs les plus fréquents (Van den Bergh *et al.*, 1987 ; Kelman, 2007) on trouve la consommation, même modérée, d'alcool (surtout de vin), le manque de sommeil ou au contraire la grasse matinée, un repas manqué, la période péri-menstruelle à cause de la chute des œstrogènes sanguins juste avant les règles ou de leur augmentation à la fin des règles (voir Fig 14), une forte odeur ou une intense lumière capable de déclencher une aura visuelle, l'ingestion de glutamate monosodique (rehausseur de goût utilisé notamment dans la cuisine chinoise) ou de donneurs d'oxyde nitrique (NO) (nitrates ajoutés comme conservateurs aux aliments ou dérivés nitrés utilisés pour traiter l'angine de poitrine), une hydratation insuffisante. Des conditions météorologiques particulières, comme une dépression

atmosphérique avec vent du sud et/ou temps orageux, l'hypoxie relative due à un séjour en altitude, des traitements par œstrogènes ou une mauvaise hygiène de vie sont plutôt des facteurs aggravants qui abaissent le seuil migraineux de façon prolongée.

Un *stress* physique (exercice intense) ou plus souvent psychique (contrariété, émotion forte...) peut induire une crise migraineuse. Le rôle du stress dans la migraine est toutefois complexe. En effet, lorsqu'il est intense, le stress peut protéger de la crise, par exemple pendant un examen pour un étudiant ou un entretien d'embauche pour un travailleur, mais dans ces situations, la crise peut survenir après le stress. La décompression socio-professionnelle de la fin de semaine est aussi tenue pour responsable de la migraine dite « du week-end ». Une accumulation de petits ennuis stressants quotidiens dans le milieu familial ou professionnel joue par contre un rôle aggravant en abaissant le seuil migraineux.

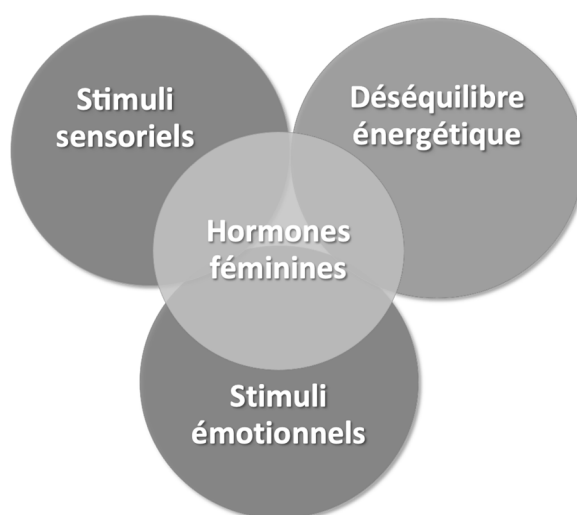


Figure 12 : Principales catégories de facteurs déclencheurs et/ou aggravants de la migraine.

C'est aussi le cas pour certaines *habitudes hygiéno-diététiques*, comme consommer de la caféine en excès (café, Cola, boissons énergisantes...) alors qu'au moment de la crise de migraine, la caféine a un effet bénéfique ; chez certains sujets, l'aspartame, l'édulcorant contenu dans les boissons édulcorées, peut aggraver la migraine. Cela mis à part, nous manquons de preuve que d'autres aliments ou une intolérance au lactose ou au gluten ont un effet spécifique sur la migraine. Le *chocolat*, par exemple, est habituellement mentionné comme déclencheur de crise, le plus souvent à tort, car une étude prospective des habitudes alimentaires montre que la fringale pour le chocolat est en réalité un prodrome migraineux, c'est-à-dire le premier symptôme de la crise (voir §1 ci-dessus) (Lisicki et Schoenen, 2021).

Il est d'autant plus facile de déclencher une crise de migraine que le seuil migraineux est bas, par exemple en période pérимenstruelle. Quand ce seuil est plus élevé, un facteur déclencheur fréquent de migraine, comme la consommation de vin, peut très bien rester sans effet et la combinaison de plusieurs facteurs est alors nécessaire pour déclencher une crise.

De façon schématique les facteurs déclencheurs et/ou aggravants de migraine se répartissent en 4 grands groupes qui illustrent les différentes facettes physiopathologiques de la migraine (Fig 12).

6. Quelles sont les causes des migraines ?

L'étiopathogénie de la migraine est complexe et peut varier entre individus. Elle est de mieux en mieux appréhendée depuis quelques décennies grâce à la recherche scientifique qui ne cesse de progresser. On peut distinguer schématiquement les causes de la crise de migraine et celles responsables de la répétition des crises. Les premières sont identifiées par des études réalisées pendant une crise et permettent en principe de mieux cibler les traitements de crise. Les secondes sont révélées par des études de migraineux dans l'intervalle intercritique et devraient aboutir à des traitements préventifs plus performants. Cette dichotomie classique est cependant malmenée par l'avènement de nouveaux traitements, comme les inhibiteurs de la transmission CGRP, permettant de bloquer la crise durablement par des administrations répétées ou grâce à une durée d'action prolongée (Schoenen et al 2020).

Causes de la crise migraineuse

Les techniques modernes d'imagerie cérébrale (IRM fonctionnelle, tomographie par émission de positons – TEP) ont permis d'identifier les aires du cerveau qui sont responsables des symptômes de la crise de migraine. La figure 13 montre les principales données physiopathologiques associées aux différentes phases de la crise de migraine.

Les *prodromes* sont associés à une activation de l'hypothalamus (Denuelle *et al.*, 2007; Manyar *et al.* 2013 ; Schulte et May, 2016), centre de contrôle du système végétatif et de l'horloge biologique. Il est possible, mais non encore prouvé, que l'activation hypothalamique soit secondaire à celle du système limbique, en particulier du noyau amygdalien, ce qui expliquerait les modifications émotionnelles de la phase prodromique, et leur rôle dans le déclenchement des crises. L'hypothalamus active ensuite le noyau spinal du trijumeau, mais

aussi la portion dorsale du pont où sont situés notamment des centres de contrôle de la douleur.

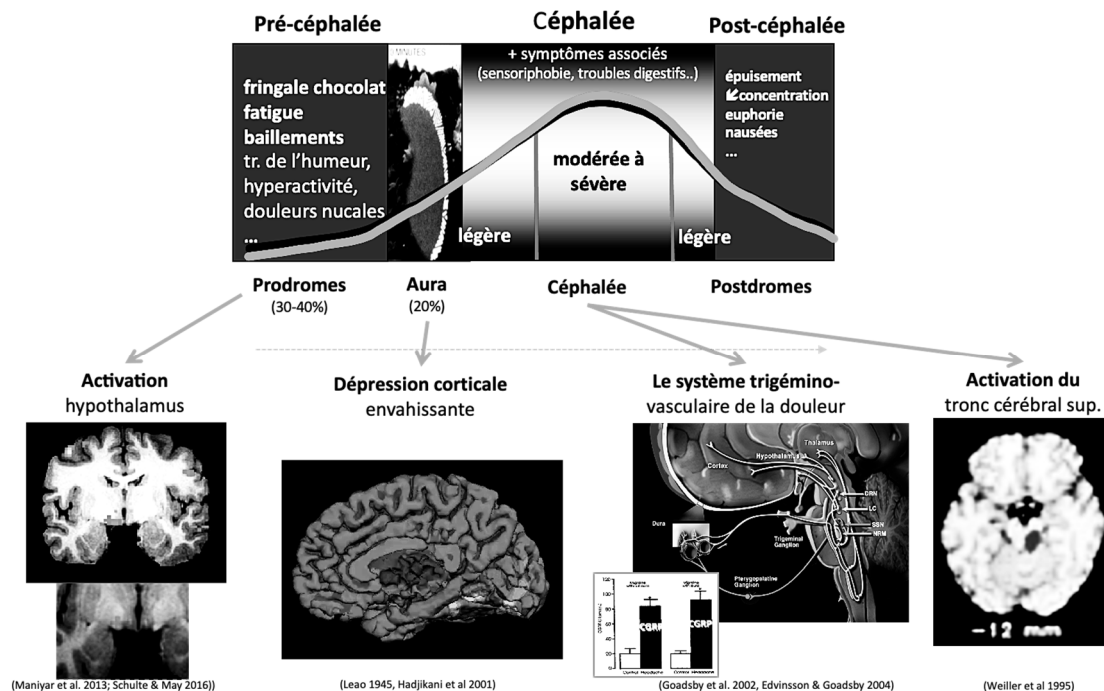


Figure 13 : Principales données physiopathologiques dans les différentes phases séquentielles de la crise migraineuse (commentaires dans le texte)

L'*aura migraineuse* est provoquée par la dépression corticale envahissante (DCE) dans les aires visuelles d'un hémisphère cérébral, ce qui engendre un scotome scintillant localisé dans la moitié opposée du champ visuel. La DCE est bien connue chez l'animal depuis les études de Leao (1944). Elle correspond à une brève dépolarisation neuronale suivie par un blocage fonctionnel dû à un bloc de dépolarisation et se propage d'arrière en avant sur le cortex cérébral ce qui se traduit chez le migraineux par des modifications spatio-temporelles caractéristiques du débit circulatoire cérébral et de la consommation d'oxygène (Hadjikani et al. 2001 ; Charles et Hansen, 2015).

La *céphalée migraineuse* naît dans les méninges par l'activation de fibres nociceptives du système trigéminovasculaire (Moskowitz, 1984), un réseau nerveux périvasculaire qui dépend de la portion viscérale de la 1^{ère} branche du trijumeau, le nerf ophtalmique, et qui permet au viscère cerveau de produire une douleur en réponse à un danger potentiel. Le câblage de ces fibres avec notamment convergence d'afférences somatiques et viscérales sur le même noyau-relais dans le tronc cérébral, le noyau spinal du trijumeau, et la somatotopie cérébrale dans l'homunculus sensitif nettement dominée par les informations provenant de

la surface du corps expliquent pourquoi la douleur migraineuse est perçue dans le front, le visage et/ou la nuque, c'est-à-dire une douleur viscérale projetée à la surface corporelle. Les neurotransmetteurs et récepteurs présents dans le système trigéminovasculaire sont les cibles des traitements de la crise migraineuse (Goadsby et al. 2002), comme le sous-type 5-HT_{1B/D} de récepteur de la sérotonine pour les triptans ou le sous-type 5-HT_{1F} pour les ditans. La découverte d'une forte augmentation du CGRP dans le sang de la veine jugulaire pendant une crise de migraine (Edvinsson & Goadsby 2004) a conduit au développement des antagonistes du récepteur du CGRP (les gépants) et des anticorps monoclonaux bloquant le CGRP ou son récepteur comme traitements anti-migraineux (Schoenen et al. 2020). De nouveaux médicaments ciblant d'autres acteurs du système trigéminovasculaire sont à l'étude, comme le récepteur du PACAP (« pituitary adenylate cyclase-activating peptide »), les récepteurs-canaux TRP (« transient receptor potential »), les canaux potassiques BK_{Ca} (activés par le calcium à grande conductance) ou K_{ATP} (sensibles à l'ATP), ou l'oxyde nitrique (NO) (Ashina, 2020).

Les *troubles digestifs* qui accompagnent la céphalée s'expliquent par le fait que le centre du vomissement et le noyau du nerf vague dans le bulbe rachidien reçoivent des collatérales des axones ascendants du noyau spinal du trijumeau. Ces collatérales peuvent atteindre aussi le noyau lacrymal, expliquant que certains migraineux ont, du côté de la céphalée, *l'œil rouge et larmoyant*. Cette forme de migraine dite « rouge » ne doit pas être confondue avec une algie vasculaire de la face (voir ci-dessus) (Obermann et al., 2007).

La *photophobie* pourrait s'expliquer par la convergence d'influx visuels et d'influx nociceptifs provenant des méninges sur le même noyau du thalamus qui relaie les informations douloureuses vers le cortex cérébral (Burstein et al., 2019).

Causes de la répétition des crises

Les migraines sont avant tout favorisées par une *prédisposition génétique* et donc héréditaires. Seule la migraine hémiplégique familiale (MHF) (voir § 3) toutefois est monogénique, c'est-à-dire causée par une mutation dans un seul gène. Trois sous-types de MHF sont connus, chacun lié à une mutation d'un gène situé sur un chromosome différent : MHF 1 – gène CACNA1A sur le chromosome 19 ; MHF 2 – gène ATP1A2 sur le chromosome 2 ; MHF 3 – gène SCN1A sur le chromosome 1 (Harder et al., 2023). Un 4^{ème} gène situé sur le chromosome 16, PRRT2, est suspecté d'être associé à la MHF parmi d'autres syndromes

neurologiques. Chaque gène permet la synthèse d'une protéine spécifique qui sera anormale en cas de mutation, ce qui se traduit dans les MHF par une excitabilité exagérée du cerveau favorisant la survenue et de la *dépression corticale envahissante* (DCE) (voir ci-dessus) et sa propagation jusqu'à des régions impliquées dans la motricité comme le cortex frontal et/ou les noyaux gris profonds (Ferrari *et al.*, 2015).

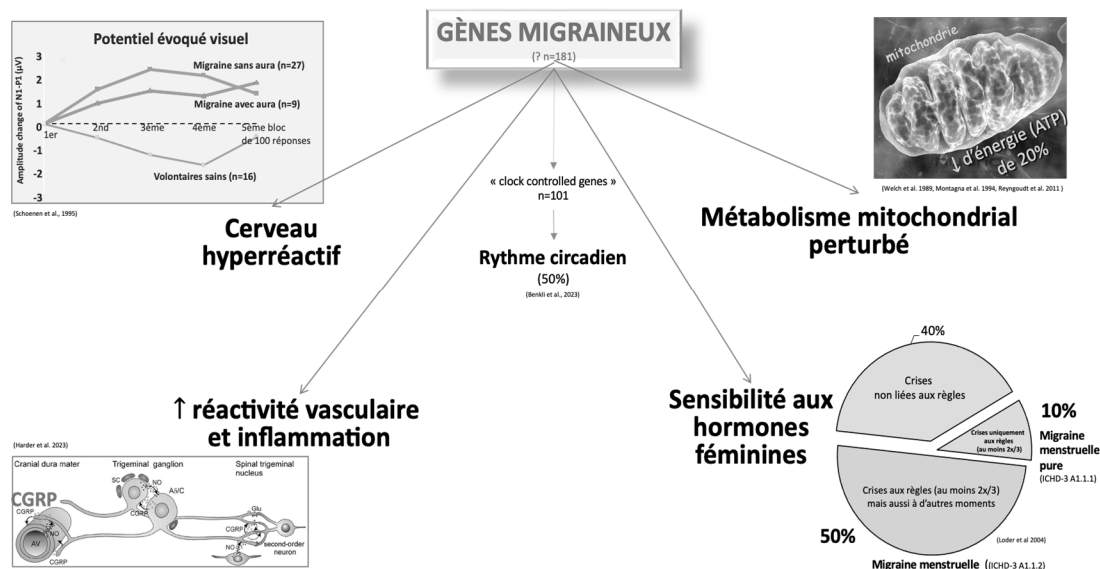


Figure 14 : Facettes physiopathologiques de la migraine qui pourraient en partie être contrôlés par la modulation des « gènes migraineux »

Les migraines communes avec ou sans aura sont favorisées par un ensemble de particularités génétiques qui varient entre migraineux : ce sont des maladies polygéniques. Ces particularités appelées « polymorphismes de nucléotide simple » sont des variants dans le génome, le plus souvent dans ses portions non codantes, qui sont fréquents chez tous les êtres humains, au contraire des mutations génétiques des MHF qui sont très rares. A ce stade, on en a identifié 181 associées à la migraine (Harder *et al.*, 2023). Pris isolément, chaque polymorphisme intervient pour tout au plus 10 % de la prédisposition génétique. Il faut un ensemble de polymorphismes génétiques pour que la maladie se déclare. Les types et le nombre des polymorphismes, c'est-à-dire *le score de risque polygénique* (Chalmer *et al.*, 2018) varie entre (famille de) migraineux et détermine *le seuil migraineux* au-delà duquel les crises apparaissent et se répètent (Sándor *et al.*, 2001). Le seuil migraineux dont on hérite n'est pas stable, mais fluctue spontanément et est modulé par les facteurs qui aggravent ou améliorent la migraine ainsi par des facteurs épigénétiques (voir § 5). Les polymorphismes génétiques modifient l'activité de gènes voisins dont les fonctions sont en partie seulement connues. On

sait que les protéines codées par ces gènes sont impliquées dans le fonctionnement et le métabolisme du cerveau, mais aussi la sensibilité aux hormones féminines, la réactivité vasculaire et inflammatoire, ainsi que les rythmes circadiens (Fig 14). Entre 2018 et 2022, le nombre de publications sur la migraine référencées dans PubMed a doublé pour dépasser 1500 par an. Les recherches multidisciplinaires sur la migraine font appel aux technologies de pointe appliquées au génome, à l'épigénétique, au transcriptome, au métabolome, à l'anatomie et au connectome cérébraux, et au microbiome intestinal entr'autres. Il m'est impossible ici d'en énumérer les derniers développements.

Deux des anomalies cérébrales fonctionnelles détectables chez certains migraineux permettent de proposer un *modèle neuro-énergétique* de la pathogénie migraineuse (Schoenen 1994 ; Gross *et al.* 2019) (Fig 15). D'une part, le cerveau du migraineux se caractérise entre les crises par un manque d'habituation dans traitement des informations sensorielles répétées, qui est par conséquent plus énergivore (Schoenen *et al.*, 1995 ; Ambrosini *et al.*, 2003). Cette particularité n'est pas stable, mais fluctue au cours du cycle migraineux, étant le plus marquée à distance d'une crise et tendant à s'effacer juste avant la crise pour disparaître pendant la crise (Àfra *et al.*, 2000). D'autre part, la réserve énergétique mitochondriale reflétée notamment par le taux cérébral d'adénosine triphosphate (ATP) est diminuée de $\pm 20\%$ chez des migraineux en intercritique (Reyngoudt *et al.*, 2011). En mesurant chez le même sujet l'activité neuronale dans les aires visuelles pendant une stimulation lumineuse et la captation de glucose dans ces aires comme indice de la réserve énergétique, on constate en effet que la plupart des migraineux ont un déséquilibre manifeste entre le travail cérébral qui est maximal et la réserve énergétique qui est faible, à l'inverse des sujets contrôles chez qui les deux sont équilibrés (Lisicki *et al.*, 2018). L'instabilité neuro-énergétique pourrait occasionner dans certaines circonstances une rupture de l'homéostasie cérébrale, c'est-à-dire un stress oxydatif et un signal d'alarme, capable d'induire une dépression corticale envahissante ou activation du système trigéminovasculaire directement ou via le système limbique et l'hypothalamus (Fig 15). Ce modèle permet de comprendre le rôle déclencheur et/ou aggravant de stimuli sensoriels et émotionnels, d'un déséquilibre énergétique, et des hormones féminines (voir § 5), mais il montre aussi les points d'impact différents et complémentaires des traitements préventifs classiques et des traitements métaboliques. Quant aux nouveaux médicaments bloquant la transmission CGRP, ils agissent à la fin de la cascade physiopathologique au niveau du système trigéminovasculaire

responsable de la crise comme des traitements de crise (voir plus haut). Ils s'en distinguent avant tout par une durée d'action très longue (pour les anticorps monoclonaux) ou par la possibilité d'une administration quotidienne, ou pluri-hebdomadaire, sans l'effet pervers de chronicisation des céphalées (pour les antagonistes du récepteur du CGRP, les gépants).

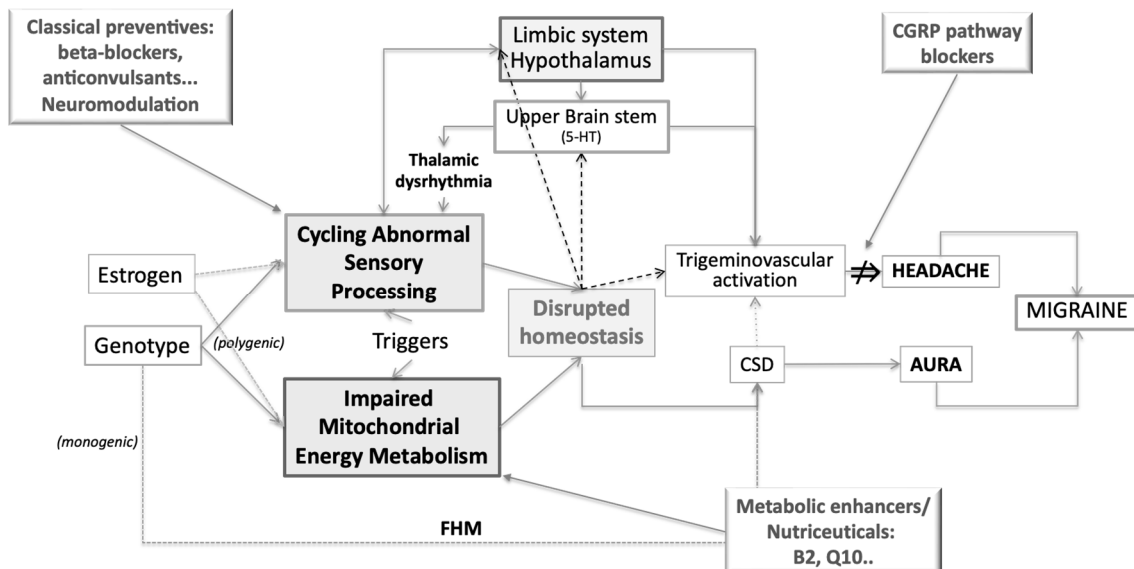


Figure 15 : Modèle neuro-énergétique de la pathogénie migraineuse et cibles des traitements anti-migraineux

Conclusions.

1. La migraine est la maladie neurologique la plus fréquente. Elle touche une femme sur trois, un homme sur six, surtout entre 25 et 50 ans. Elle peut se manifester dès l'âge de 6 ans. Elle est la 5^e maladie humaine et la 2^e maladie neurologique la plus invalidante. Son coût sociétal annuel en Belgique approche le milliard d'euros, surtout par perte de journées de travail ou de productivité. Malgré cela, elle reste une maladie stigmatisée et mal financée par les pouvoirs publics. La crise de migraine est un phénomène séquentiel qui comporte plusieurs phases caractéristiques : des prodromes, une aura (chez 20-30 % des migraineux), des céphalées avec symptômes associés, et des post-dromes.
2. Le diagnostic de migraine est clinique et basé sur des critères opérationnels définis dans la Classification Internationale des Céphalées (International Classification of Headache Disorders- 3^{ème} édition- ICHD-3, Cephalalgia, 2018).
3. L'aura migraineuse se manifeste, avant ou au début de la céphalée, par un trouble visuel typique, parfois suivi par des troubles de sensibilité ou de parole, et plus rarement par une perte de force d'un hémicorps. La migraine avec aura augmente légèrement le risque de

thrombose cérébrale, mais ce risque est nettement majoré par la prise d'une pilule contraceptive contenant des œstrogènes, et plus encore par l'association d'un tabagisme. Dans la migraine avec aura, les facteurs de risque vasculaire doivent donc être pistés et traités. Contrairement à la migraine épisodique, la migraine chronique provoque des céphalées quasi quotidiennes. Elle est la forme la plus invalidante de migraine et souvent favorisée par la surconsommation d'antidouleurs.

- 4. Toute migraine est une céphalée, mais toute céphalée n'est pas une migraine. En pratique clinique, la première démarche diagnostique est la distinction entre une céphalée primaire et une céphalée secondaire (ou symptomatique), qui est causée par une lésion du cerveau ou des méninges, ou par une pathologie ophtalmologique, otorhinolaryngologique, stomatologique ou ostéo-articulaire. La migraine est une céphalée dite primaire. Elle doit notamment être distinguée de la céphalée de tension, des algies vasculaires de la face (cluster headache), de la névralgie du trijumeau et de l'artérite temporale. La plupart des prétendues « Arnoldites » sont des migraines. Les céphalées primaires ne nécessitent pas d'examens complémentaires, si elles sont typiques. Des examens sont nécessaires en cas d'atypies, ou s'il s'agit d'une céphalée suspecte d'être secondaire.*
- 5. Les facteurs capables de déclencher une crise migraineuse sont multiples ; les plus fréquents sont les boissons alcoolisées, les règles et un événement stressant. Les facteurs aggravants augmentent la sensibilité aux déclencheurs : les dépressions météorologiques, les œstrogènes, une accumulation de stress ou de fatigue, une mauvaise hygiène de vie.*
- 6. La crise de migraine débute dans l'hypothalamus et le système limbique, responsables des prodromes. L'aura migraineuse est due à la dépression corticale envahissante qui naît dans le cortex visuel. La céphalée naît dans les méninges par l'activation de fibres nociceptives du système trigéminovasculaire. Le câblage de ces fibres et la prédilection du cerveau pour les informations somatotopiques provenant de la surface du corps expliquent la localisation de la céphalée migraineuse. Les neurotransmetteurs qu'elles utilisent sont les cibles des traitements de la crise migraineuse.*

La répétition des crises migraineuses est favorisée par une prédisposition génétique, et donc héréditaires. Les migraines hémiplégiques familiales sont monogéniques, c'est-à-dire causées par une mutation dans un seul gène. Les migraines sans et avec aura communes sont polygéniques, c'est-à-dire dues à un ensemble d'empreintes génétiques (polymorphismes de nucléotide simple) qui détermine un seuil migraineux. Les gènes associés aux migraines

jouent un rôle dans l'excitabilité, le métabolisme, la vascularisation ou l'inflammation cérébrales, ainsi que dans la sensibilité aux hormones féminines.

Entre les crises, le cerveau migraineux se caractérise par un traitement énergivore des informations sensorielles et par une diminution de sa réserve d'énergie, l'ATP. Le modèle neuro-énergétique de la pathogénie migraineuse postule qu'un déséquilibre entre le travail cérébral et les ressources énergétiques dont il dispose peut conduire à la crise via l'induction d'un stress oxydatif et l'activation de centres nerveux sensibles aux variations métaboliques. Ce modèle illustre les points d'impact différents et complémentaires des traitements préventifs classiques et des traitements métaboliques et le fait que les nouveaux médicaments bloquant la transmission CGRP agissent comme des traitements de crise durables.

Références

ÁFRA J., SÁNDOR P.S. et SCHOENEN J., "Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tend to normalize just before and during the migraine attack", *Cephalgia*, 2000;20:714-719.

AMBROSINI A., DE NOORDHOUT A.M., SANDOR P.S. et SCHOENEN J., "Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations", *Cephalgia*, 2003;23:13-31.

ASHINA M., "Migraine", *N Engl J Med*, 2020 Nov 5;383(19):1866-1876.

BENKLI B, KIM SY, KOIKE N, HAN C, TRAN C, SILVA E, YAN Y, YAGITA K, et al. Circadian Features of Cluster Headache and Migraine: A Systematic Review, Meta-analysis, and Genetic Analysis. *Neurology*. 2023 Mar 29;10.1212/WNL.0000000000207240.

BURCH R., RIZZOLI P. et LODER E., "The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys", *Headache*, 2021 Jan;61(1):60-68.

BURSTEIN R., NOSEDA R. et FULTON A.B., "Neurobiology of Photophobia", *J Neuroophthalmol*, 2019 Mar;39(1):94-102.

CHALMER M.A., ESSERLIND A.L., OLESEN J. et HANSEN T.F., « Polygenic risk score: use in migraine research", *J Headache Pain*, 2018 Apr 5;19(1):29.

CHARLES A., et HANSEN J.M., "Migraine aura: new ideas about cause, classification, and clinical significance", *Curr Opin Neurol*, 2015 Jun;28(3):255-60.

DEMARQUAY G., MOISSET X., LANTÉRI-MINET M., DE GAALON S., DONNET A., et al., "Revised guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 1: Diagnosis and assessment", *Rev. Neurol., Paris*, 2021 Sep;177(7):725-733.

DENUELLE M., FABRE N., PAYOUX P., CHOLLET F. et GERAUD G., "Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks", *Headache*, 2007 Nov-Dec;47(10):1418-26.

DIENER H.C., DODICK D., EVERS S., HOLLE D., JENSEN R.H., LIPTON R.B., PORRECA F., SILBERSTEIN S. et SCHWEDT T., "Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache", *Lancet Neurol*, 2019 Sep;18(9):891-902.

FERRARI MD, KLEVER RR, TERWINDT GM, AYATA C, VAN DEN MAAGDENBERG AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):65-80.

Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, *Lancet*, 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222.

GOADSBY PJ, EDVINSSON L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48–56.

GOADSBY PJ, LIPTON RB, FERRARI MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):257-70.

GROSS EC, LISICKI M, FISCHER D, SÀNDOR PS, SCHOENEN J. The metabolic face of migraine – from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol* 2019 Nov;15(11):627-643.

HADJIKHANI N, SANCHEZ DEL RIO M, WU O, SCHWARTZ D, BAKKER D, et al Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Apr 10;98(8):4687-92.

HARDER AV, TERWINDT GM, NYHOLT DR, VAN DEN MAAGDENBERG AM. Migraine genetics: Status and road forward. *Cephalalgia*. 2023 Feb;43(2):3331024221145962.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed., *Cephalalgia*, 2018 Jan;38(1):1-211.

KELMAN L., "The triggers or precipitants of the acute migraine attack", *Cephalalgia*, 2007 May;27(5):394-402.

KOSINSKI M., BAYLISS M.S., BJORNER J.B. et al., "A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6", *Qual Life Res*, 2003;12:963-974.

KURTH T. et DIENER H.C., "Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura", *Curr Pain Headache Rep*, 2006 Jun;10(3):214-20.

KURTH T., RIST P.M., RIDKER P.M., KOTLER G., BUBES V. et BURING J.E., "Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women", *JAMA*, 2020 Jun 9;323(22):2281-2289.

LEÃO, A. A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol*. 7, 359–390 (1944).

LEMPERT T., OLESEN J., FURMAN J., WATERSTON J., SEEMUNGAL B., et al. « Vestibular migraine: diagnostic criteria », *J Vestib Res*, 2012;22(4):167-72.

LIPTON R.B., CADY R.K., STEWART W.F., WILKS K. et HALL C., "Diagnostic lessons from the spectrum study", *Neurology*, 2002 May 14;58(9 Suppl 6):S27-31.

LIPTON R.B., SCHER A.I., KOLODNER K., LIBERMAN J., STEINER T.J. et STEWART W.F., "Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use", *Neurology*, 2002;58:885-894.

LISICKI M., D’OSTILIO K., COPPOLA G., SCHOLTES F., MAERTENS DE NOORDHOUT A., PARISI V., SCHOENEN J. et MAGIS D., "Evidence of an increased neuronal activation-to-resting glucose uptake ratio in the visual cortex of

migraine patients: a study comparing 18FDG-PET and visual evoked potentials", *J Headache Pain*, 2018 Jul 5;19(1):49.

LISICKI M. et SCHOENEN J., "Old habits die hard: Dietary patterns of migraine patients challenge our understanding of dietary triggers", *Frontiers in Neurology (Headache and Neurogenic Pain)* 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.748419

LODER E.W., "Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact", *Headache*, 2006 Oct;46 Suppl 2:S55-60.

MANIYAR FH, SPRENGER T, MONTEITH T, SCHANKIN C, GOADSBY PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. (2014) 137:232–41.

MOENS G., JOHANNIK K., VERBEEK C. et BULTERYS S., "The prevalence and characteristics of migraine among the Belgian working population", *Acta Neurol Belg*, 2007 Sep;107(3):84-90.

MONTAGNA P, CORTELLI P, BARBIROLI B. Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine. *Cephalalgia*. 1994 Jun;14(3):184-93.

MOSKOWITZ M.A., "The neurobiology of vascular head pain", *Ann Neurol*, 1984 Aug;16(2):157-68.

OBERMANN M., YOON M.S., DOMMES P., KUZNETSOVA J., MASCHKE M., WEIMAR C., LIMMROTH V., DIENER H.C. et KATSARAVA Z., "Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study", *Cephalalgia*, 2007 Jun;27(6):504-9.

POHL H., GANTENBEIN A.R., SANDOR P.S., SCHOENEN J. et ANDRÉE C., "Interictal Burden of Cluster Headache: Results of the EUROLIGHT Cluster Headache Project, an Internet-Based, Cross-Sectional Study of People With Cluster Headache", *Headache*, 2020 Feb;60(2):360-369.

REYNGOUDT H., PAEMELEIRE K., DESCAMPS B., DE DEENE Y. et ACHTEN E., "31P-MRS demonstrates a reduction in high-energy phosphates in the occipital lobe of migraine without aura patients", *Cephalalgia*, 2011 Sep;31(12):1243-53.

SÁNDOR P.S., AGOSTI R.M. et SCHOENEN J., "Migraine – advances in genetic research and possible link to neurophysiological abnormalities", *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 2001;152:183-193.

SCHOENEN J., "Pathogenesis of migraine: the biobehavioural and hypoxia theories reconciled", *Acta Neurologica Belgica*, 1994;94:79-86.

SCHOENEN J., WANG W., ALBERT A. et DELWAIDE P.J., "Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks", *European Journal of Neurology*, 1995;2:115-122.

SCHOENEN J., "Cluster Headache", *Advanced Studies in Medicine*, 2001;1:446-448.

SCHOENEN J. et SÁNDOR P., "Headache", in *Handbook of Pain Management*, Eds R. MELZACK et P.D. WALL, Chap. 33, London, Churchill Livingstone, 2003.

SCHOENEN J., FRANCO G., SCHRETLEN L. et SOBOCKI P., "Cost estimates of brain disorders in Belgium", *Acta Neurologica Belgica*, 2006;106:208-214.

SCHOENEN J., DODICK D.W. et SÁNDOR P.S., *Comorbidity in Migraine*, Oxford, Eds Wiley-Blackwell Publishing Ltd, 2011, 142 p.

SCHOENEN J., MANISE M., NONIS R., GÉRARD P. et TIMMERMANS G., "Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: an update on their added value in migraine prevention", *Revue Neurologique*, Paris, 2020;176:788-803.

SCHULTE L.H. et MAY A., "The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks", *Brain*, 2016 Jul;139(Pt 7):1987-93.

SCHÜRKS M., RIST P.M., BIGAL M.E., BURING J.E., LIPTON R.B. et KURTH T., "Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis", *BMJ*, 2009 Oct 27;339:b3914.
Shapiro 2020

SOBOCKI P., OLESEN J., JÖNSSON B. Brain research has high returns but Europe is lagging behind. *Eur J Neurol*. 2007 Jun;14(6):708-10.Streel *et al.*, 2015

STREEL S., DONNEAU A.F., HOGE A., ALBERT A., SCHOENEN J. et GUILLAUME M., "One-year prevalence of migraine using a validated extended French version of the ID Migraine™: A Belgian population-based study", *Rev Neurol*, Paris, 2015 Oct;171(10):707-14.

STREEL S., DONNEAU A.F., DARDENNE N., HOGE A., ALBERT A., SCHOENEN J. et GUILLAUME M., "Screening for the metabolic syndrome in subjects with migraine", *Cephalalgia*, 2017 Oct;37(12):1180-1188.

TODD J., "The syndrome of Alice in Wonderland", *Can Med Assoc J*, 1955;73(9).
Van den Bergh *et al.*, 1987 ;

WEILLER C, MAY A, LIMMROTH V, JÜPTNER M, KAUBE H, SCHAYCK RV, et al. . Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. (1995) 1:658–60.

WELCH KM, LEVINE SR, D'ANDREA G, SCHULTZ LR, HELPERN JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy. *Neurology*. 1989 Apr;39(4):538-41.

WIJGA A.H., GEHRING U., VAN DE PUTTE E.M., KOPPELMAN G.H., VADER S., et al. "Headache in girls and boys growing up from age 11 to 20 years: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study", *Pain*, 2021 May 1;162(5):1449-1456.

WIJMAN C.A., WOLF P.A., KASE C.S., KELLY-HAYES M. et BEISER A.S., "Migrainous visual accompaniments are not rare in late life: the Framingham Study", *Stroke*, 1998 Aug;29(8):1539-43.

ZANCHIN G., "Headache: an historical outline", Chapter 25, *Handb Clin Neurol*, 2010;95:375-86.

oooooooooooooooooooo

Volwassenen: preventieve behandeling



Adultes : traitement préventif

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Koen Paemeleire, UZ Gent

Preventieve behandeling van migraine bij volwassenen

Juryvraag 2.b. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)?

Juryvraag 2.c. Welke zijn hun mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn)?

Juryvraag 2.d. Welke zijn hun mogelijke contra-indicaties?

Juryvraag 3.a.ii. Volwassen. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen?

Prof. Dr. Koen Paemeleire

Kliniekhoofd

Dienst Neurologie

Universitair Ziekenhuis Gent

Deeltijds hoofddocent Neurofysiologie

Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen

Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Universiteit Gent

Inleiding

Voor het instellen van een preventieve behandeling voor migraine bestaan geen universeel aanvaarde criteria. In de praktijk hanteren we volgende criteria:

- Episodische migraine: minstens 2 invaliderende migrainedagen per maand ondanks geoptimaliseerde acute behandeling
- Chronische migraine (definitie: minstens 15 dagen per maand hoofdpijn waarvan minstens 8 migraine, en dit reeds meer dan 3 maanden): preventieve behandeling wordt in de regel aangeboden
- (Kans op) overgebruik van acute behandeling, waarbij overgebruik hieronder wordt gedefinieerd en dit reeds minstens 3 maanden na elkaar [1]:
 - o Gebruik van ergotamine of triptan op ≥ 10 dagen/maand
 - o Gebruik van opioïden of combinatie analgetica op ≥ 10 dagen/maand
 - o Gebruik van eenvoudige analgetica (paracetamol, ASA, NSAIDs) op ≥ 15 dagen/maand
 - o Gebruik van elke combinatie van ergotamine, triptanen, eenvoudige analgetica, en/of opioïden op ≥ 10 dagen/maand
- Storende aura verschijnselen (in het bijzonder bij de zeldzame subgroep van hemiplege migraine)

Het doel van een preventieve behandeling is de frequentie van de aanvallen te doen dalen. Bij episodische migraine streeft men naar 50 % reductie van de maandelijkse migraine dagen, bij chronische migraine kan men al tevreden zijn met 30% reductie (te noteren dat voor verdere terugbetaling van onabotulinetoxine A een reductie van 50% van de hoofdpijndagen moet zijn opgetreden na een proefbehandeling van 6 maanden). Additionele effecten van migraine preventie kunnen de reductie van de ernst en de duur van de acute aanvallen zijn en de klinische impressie is dat aanvallen soms ook beter responsief worden aan aanvalsbehandeling. Voor de patiënt zijn een verbetering van de kwaliteit van leven en beter vermogen om te functioneren (incl. familiaal, sociaal en professioneel) het meest relevant maar in de praktijk worden gevalideerde instrumenten weinig gebruikt in België. Epidemiologische studies in de USA hebben aan het licht gebracht dat preventieve behandelingen voor migraine te weinig gebruikt worden [2]. Ook in een grootschalige Belgische apotheekstudie werd tot deze conclusie gekomen [3]. Ik beschik over ongepubliceerde data uit een beperkte steekproef in 2018 bij Belgische huisartsen waaruit blijkt dat zowat elke huisarts vertrouwd is met een bètablokker, maar minder dan 30 % schrijft topiramaat, amitriptyline of flunarizine voor in migraine preventie. Eén van de uitkomsten van deze Consensusvergadering kan zijn dat de huisarts met meerdere preventieve behandelingen vertrouwd is, en pas na falen van minstens 3 preventieve behandelingsopties moet doorverwijzen naar een neuroloog.

Deze tekst beperkt zich tot de medicamenteuze preventieve behandeling van migraine. Men kan daarbij 4 aspecten onderscheiden:

1. Resultaten van klinische studies, zowel placebo-gecontroleerde studies (waarbij het effect van een geneesmiddel wordt vergeleken met placebo) als head-to-head studies (waarbij het effect van een geneesmiddel wordt vergeleken met ander geneesmiddel); deze resultaten worden samengevat op pagina 222-272 in het Syntheserapport van het Literatuuronderzoek
2. (Internationale) richtlijnen gebaseerd op deze resultaten; een overzicht wordt gegeven op pagina 40-43 in het Syntheserapport van het Literatuuronderzoek
3. Belgische registratie en terugbetalingscriteria
4. De geïndividualiseerde behandeling van de patiënt volgens de principes van evidence-based treatment

Deze 4 aspecten worden achtereenvolgens besproken.

1. Commentaren bij de resultaten van de klinische studies

De doelgroep van deze Consensusvergadering zijn de huisartsen, die het gros van de patiënten met migraine behandelen. Om die reden werd er binnen het Organisatiecomité besloten om het volgende uit de literatuurstudie te sluiten

- Chronische migraine
- Studies met onabotulinetoxine A
- Studie met monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway

Wat deze 3 betreft worden wel de richtlijnen opgenomen, en de terugbetalingsvoorwaarden (enkel neuroloog) en veiligheidsinformatie voor onabotulinetoxine A en de CGRP pathway antilichamen besproken, omdat de huisarts mee instaat voor de opvolging van de patiënt.

Voor venlafaxine werden geen studies weerhouden in het Syntheserapport van de Literatuurstudie. Toch wordt venlafaxine meegenomen in deze tekst omdat dit geneesmiddel opgenomen is in de terugbetalingsvoorwaarden van de CGRP pathway monoclonale antilichamen.

De meeste recente toevoeging aan het migraine arsenaal is rimegepant, met de dubbele indicatie van acute behandeling én preventieve voor episodische migraine bij patiënten met minstens 4 maandelijks migrainedagen. Voor beide is er nog geen terugbetaling voorzien en het geneesmiddel is erg duur (een doos van 8 pillen rimegepant 75 mg heeft een publieksprijs van € 230,68; bij preventief gebruik met 1 pil per 2 dagen worden ingenomen; bron www.bcfi.be). Rimegepant wordt op heden niet opgenomen in het algoritme van de preventieve behandeling van migraine. Atogepant is nog niet beschikbaar op de Belgische markt en wordt verder niet besproken.

De kwaliteit van de klinische studies, zoals beschreven op pagina 222 tot 281 van het Syntheserapport van de Literatuurstudie, laat vaak te wensen over. Voor de meer recente studies met de monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway is die kwaliteit veel beter (voor een review consulteer [4]).

2. (Internationale) richtlijnen en veiligheidsinformatie

Een selectie van nationale (er is geen Belgische nationale richtlijn overigens) en internationale richtlijnen worden besproken op pagina 40 tot 43 van het Syntheserapport Literatuuronderzoek, en deze wordt hier niet hernomen. Tabel 1 is overgenomen uit de meeste recente Europese consensus [5] en die publicatie sluit meest aan bij mijn visie (COI: ik ben coauteur van deze publicatie).

Op pagina 302 tot 323 van het Syntheserapport Literatuuronderzoek wordt de veiligheidsinformatie besproken van geselecteerde preventieve migraine behandelingen. De bijsluiters van de geneesmiddelen bevatten uiteraard veel informatie, die hier niet wordt opgenomen. Ik wil wel nog enkele kanttekeningen maken en een aantal praktische zaken voor de klinische praktijk bij aanhalen (zie ook Tabel 1).

- Bètablokkers inclusief hun bijwerkingen zijn goed gekend bij de huisarts. Daarbij valt op te merken dat men voorzichtig is bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) depressie. Bloeddruk en pols zijn eenvoudig op te volgen.
- Bij gebruik van candesartan wordt aangeraden de nierfunctie en kaliëmie te controleren voor de start van de behandeling en opnieuw 2 weken na de start van de behandeling of dosisverhoging. Candesartan heeft een uitstekend bijwerkingsprofiel (bloeddruk kan opgevolgd worden), waardoor het onder andere in hogervermelde Europese consensus paper als eerstelijnsbehandeling naar voren wordt geschoven, ondanks het feit dat het om off-label gebruik gaat en dat er beperkte evidentie voor is.
- Depressie is een contra-indicatie voor het gebruik van flunarizine, men vermijdt het gebruik bij ouderen wegens toegenomen kans op extrapiramidale bijwerkingen en men zal de patiënt wijzen op de potentiële bijwerkingen van gewichtstoename (vermijden bij obesitas) en depressie.
- De contra-indicaties en bijwerkingen van amitriptyline en venlafaxine zijn genoegzaam bekend. Het vermelden waard is dat een ECG voor de start van de behandeling met amitriptyline wordt aangeraden bij oudere patiënten en dat amitriptyline een negatief effect op de intra-oculaire druk en glaucoma kan hebben. Na opstarten van venlafaxine is regelmatige controle van de bloeddruk aangewezen (kans op bloeddrukstijging). Bij patiënten met comorbide depressie én obesitas wordt vaak venlafaxine verkozen boven amitriptyline (in verband met kans op gewichtstoename), ondanks beperkte evidentie voor venlafaxine in de preventieve behandeling van migraine (geen studie weerhouden in het literatuuronderzoek).
- Bij het opstarten van topiramaat licht men de patiënt zeker in over volgende bijwerkingen: koolzuuranhydrase inhibitie waardoor (onschuldige) paresthesieën en verhoogde kans op niersteenvorming, gewichtsreductie/eetlustdaling, reële kans op cognitieve en emotionele bijwerkingen. De bijsluiter van topiramaat in België vermeldt enkel (kans op) zwangerschap en overgevoeligheid als contra-indicatie (men bouwt topiramaat tijdig af voor een geplande zwangerschap). Nochtans zal men in de praktijk topiramaat vermijden bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) nierstenen (dit is geen absolute contra-indicatie, overleg met uroloog/nefroloog in verband met type niersteen en eventuele preventieve maatregelen), (een voorgeschiedenis van) depressie en anorexia nervosa, evenals geslotenhoekglaucoma. De standaarddosis van topiramaat bij migraine preventie is 2 maal 50 mg/dag, dosissen tot 2 maal 100 mg per dag worden gebruikt (in het bijzonder bij chronische migraine ± medication-overuse headache). Te noteren is dat een dagdosis van minstens 200 mg topiramaat geassocieerd is met het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva. Het is niet nodig om de topiramaat-plasmaconcentraties op te volgen. De titratiesnelheid van topiramaat bedraagt 25 mg

per 1 tot 2 weken naar de klassieke dosis van 2 maal 50 mg/dag; in de praktijk gaat de tragere titratiesnelheid gepaard met minder kans op bijwerkingen.

- Valproaat is volgens de bijsluiter enkel tegenaangewezen bij zwangerschap, bij verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen, bij mitochondriale aandoeningen en leverinsufficiëntie. In het bijzonder bij gebruik voor de preventieve behandeling van migraine bestaat een verplicht plan voor risicobeperking in België om een veilig en doeltreffend gebruik van valproaat te waarborgen (RMA versie 07/2022) maar we stellen in de praktijk echter vast dat dit plan niet steeds wordt gevolgd. Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en behandeld worden met valproaat moeten een 'Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie' tekenen; dergelijke patiënten moeten ingelicht worden over de risico's voor kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat, een negatieve zwangerschapstest afleggen bij start van de behandeling en nadien indien nodig, ingelicht worden over de noodzaak van adequate contraceptie tijdens de gehele duur van de behandeling, en de noodzaak van de behandeling moet minstens éénmaal per jaar opnieuw geëvalueerd worden door een arts-specialist. Wat betreft de preventieve behandeling van migraine is er een consensus publicatie van de European Headache Federation en de European Medicines Agency [6] waarin men stelt dat valproaat absoluut te vermijden is bij meisjes/vrouwen in de reproductieve levensjaren [6], citaat "In view of the risks for the unborn child when exposed to valproate in utero, valproate should only be used as last line medication for prophylaxis of migraine attacks in female children, adolescents and women of childbearing potential". Vóór het starten van valproaat moet een bloedonderzoek worden verricht met nazicht van PBO, hemostase, lever (transaminasen) en pancreas (lipase), en deze moeten naderhand ook worden opgevolgd (bij welke gelegenheid men ook de valproaatspiegel kan bepalen).
- De monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway hebben een zeer gunstig bijwerkingsprofiel waarbij we injectieplaatsreacties (te onderscheiden van overgevoeligheidsreacties) en constipatie (meer voorkomend met erenumab dan met de andere monoclonale antilichamen uit deze klasse; doorgaans vlot te managen; bij ernstige constipatie moet erenumab vermeden worden [4]). De bijsluiters vermelden enkel overgevoeligheid als contra-indicatie. In de praktijk worden er echter meerdere relatieve contra-indicaties gehanteerd, waarbij wordt verwezen naar [5] aangezien een gedetailleerde beschrijving buiten het bestek van deze consensusvergadering valt en het instellen van de behandeling gereserveerd is voor neurologen met expertise in de behandeling van migraine. Ook te noteren is de aanbeveling om het gebruik van deze monoclonale antilichamen stop te zetten 6 maanden voor een geplande zwangerschap [4]. In 2020 werd de bijsluiter van erenumab in de USA aangepast na melding van ontwikkelen/verslechtering van hypertensie, in de meerderheid van de patiënten vastgesteld na de eerste dosis en binnen de 7 dagen; monitoring van de bloeddruk wordt er aangeraden (in de Europese bijsluiter is dit niet opgenomen). Meer recent werd er ook evidentie voor bloeddrukstijging gerapporteerd in een Nederlandse single-center studie [7] waarbij de bloeddruk bij de meeste patiënten wel nog binnen de normale grenzen viel, dit voor erenumab, maar ook voor fremanezumab; een gelijkaardig fenomeen is niet uit te sluiten voor galcanezumab. Opvolging van de bloeddruk, zeker na de start van de behandelingen en bij patiënten met een risicoprofiel, is aangeraden.
- Onabotulinetoxine A behandeling voor chronische migraine wordt in de regel goed verdragen. Men moet het aanbevolen schema volgens de bijsluiter volgen. Af en toe treedt een wenkbrauwptose op maar die is reversibel binnen de 3 maanden. Er zijn de weinig veiligheidsgegevens om deze behandeling in de zwangerschap aan te raden.
- Preventieve behandeling met rimegepant wordt goed verdragen, nausea werd gerapporteerd.

Tabel 1: Preventieve behandeling van migraine (Tabel 4 uit referentie [5]).

Drug class	Drug	Dosage and route	Contraindications
First-line medication			
Beta blockers	Atenolol	25–100 mg oral twice daily	Asthma, cardiac failure, Raynaud disease, atrioventricular block, depression
	Bisoprolol	5–10 mg oral once daily	
	Metoprolol	50–100 mg oral twice daily or 200 mg modified-release oral once daily	
	Propranolol	80–160 mg oral once or twice daily in long-acting formulations	
Angiotensin II-receptor blocker	Candesartan	16–32 mg oral per day	Co-administration of aliskiren
Anticonvulsant	Topiramate	50–100 mg oral daily	Nephrolithiasis, pregnancy, lactation, glaucoma
Second-line medication			
Tricyclic antidepressant	Amitriptyline	10–100 mg oral at night	Age <6 years, heart failure, co-administration with monoamine oxidase inhibitors and SSRIs, glaucoma
Calcium antagonist	Flunarizine	5–10 mg oral once daily	Parkinsonism, depression
Anticonvulsant	Sodium valproate ^a	600–1,500 mg oral once daily	Liver disease, thrombocytopenia, female and of childbearing potential
Third-line medication			
Botulinum toxin	OnabotulinumtoxinA	155–195 units to 31–39 sites every 12 weeks	Infection at injection site
Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies	Erenumab	70 or 140 mg subcutaneous once monthly	Hypersensitivity Not recommended in patients with a history of stroke, subarachnoid haemorrhage, coronary heart disease, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease or impaired wound healing
	Fremanezumab	225 mg subcutaneous once monthly or 675 mg subcutaneous once quarterly	
	Galcanezumab	240 mg subcutaneous, then 120 mg subcutaneous once monthly	
	Eptinezumab	100 or 300 mg intravenous quarterly	

3. Belgische registratie en terugbetalingscriteria

Tabel 2: Preventieve behandelingen voor migraine op de Belgische markt (situatie 1 mei 2023) weerhouden op basis van de beschikbare evidentie (zie bibliografiestudie) en/of opgenomen in Belgische terugbetalingscriteria, ingedeeld volgens klasse en registratie in België.

Klasse	On-label drug	Off-label drug
Bètablokkers	metoprolol	atenolol
	propranolol	bisoprolol
		timolol
Anti-epileptica	topiramaat	valproaat*
Antidepressiva	amitriptyline	venlafaxine
Calciumantagonisten	flunarizine	
Sartanen		candesartan
Gepants	rimegepant	
CGRP pathway mAL	erenumab	
	fremanezumab	
	galcanezumab	
Botulinetoxine	onabotulinetoxine A (CM)	

* valproaat is FDA (USA) geregistreerd voor de preventieve behandeling van migraine; mAL= monoclonale antilichamen; CM = chronische migraine; mAL: monoclonale antilichamen

Op basis van deze gegevens kunnen we stellen dat de bètablokkers metoprolol en propranolol te verkiezen zijn in de Belgische context. Topiramaat, amitriptyline, flunarizine zijn on-label opties die de huisarts kan voorzien; candesartan en venlafaxine zijn off-label opties die de huisarts kan voorzien. Bij valproaat werden hogerop reeds bedenkingen geformuleerd die het gebruik ernstig moeten beperken (rekening houdend met het feit dat migraine nu eenmaal het meest voorkomt bij meisjes en vrouwen tijdens de reproductieve levensjaren). Erenumab, fremanezumab, galcanezumab en onabotulinetoxine A behoren tot de specialistische praktijk. Rimegepant kan op heden niet worden ingezet bij de preventieve behandeling van migraine wegens het ontbreken van terugbetaling.

Tabel 3: Samenvatting van de belangrijkste terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met topiramaat bij migraine [8]

Indicatie	Migraine
Voorgaande behandeling	Onvoldoende respons op propranolol, of niet verdragen, of contra-indicatie zoals opgenomen in de officiële wetenschappelijke bijsluiter van propranolol
Minimumgrens	Niet gespecificeerd
Niet cumuleerbaar met	Niet gespecificeerd
Duur proefbehandeling	Maximum 6 maanden
Vereist effect	Niet gespecificeerd

Een terugbetalingsattest voor topiramaat kan in België ook door een huisarts worden opgesteld.

Tabel 4: Terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met onabotulinetoxine A bij migraine [K.B. 01.02.2018 - IV – 9600100]

Indicatie	Chronische migraine zonder ‘misbruik’* van geneesmiddelen
Voorgaande behandeling	Falen van minstens 2 andere profylactische medicamenteuze behandelingen (niet gespecificeerd) en bijkomende niet-farmacologische behandeling omwille van beperkte effectiviteit en/of intolerantie
Minimumgrens	Minstens 15 maandelijkse hoofdpijndagen waarvan minstens 8 migraine (agenda)
Niet cumuleerbaar met	Gelijktijdige terugbetaling van een CGRP pathway mAL
Voorgeschreven door	Neuroloog met ervaring in het gebruik bij chronische migraine
Duur proefbehandeling	6 maanden (2 behandelsessies met 3 maanden interval)
Vereist effect	Reductie van minstens 50% van het aantal dagen met hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode van 6 maanden in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling (agenda)

* Het woord ‘misbruik’ is niet hetzelfde dan ‘overgebruik’, en is vatbaar voor interpretatie; mAL = monoclonaal antilichaam

De aanvraag tot terugbetaling van onabotulinetoxine A voor de preventieve behandeling van chronische migraine is in België niet mogelijk door een huisarts. Na een succesvolle proefbehandeling kan de verlenging van de terugbetaling worden aangevraagd met maximum 4 behandelingssessies waarbij “hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat de patiënt evolueert naar episodische migraine (minder dan 15 hoofdpijndagen per maand gedurende 3 opeenvolgende maanden)” [K.B. 01.02.2018 - IV – 9600200].

Tabel 5: Samenvatting van de belangrijkste terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met monoclonale antilichamen bij migraine [9]

Indicatie	Migraine met en zonder aura, chronische migraine*
Voorgaande behandeling	Falen wegens onvoldoende respons of tolerantieprobleem van - ten minste een beta-blokker (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol) tenzij in geval van contra-indicatie, én - topiramaat, tenzij in geval van contra-indicatie, en - ten minste één van volgende behandelingen: valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of onabotulinetoxine A (CM)
Minimumgrens	Minstens 8 maandelijks migraine dagen (agenda)
Niet cumuleerbaar met	Gelijktijdige terugbetaling van onabotulinetoxine A (CM) Gelijktijdige terugbetaling van een ander CGRP pathway mAL
Duur proefbehandeling	12 weken (erenumab)/3 maanden (fremanezumab, galcanezumab)
Vereist effect	Reductie van minstens 50% in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand in vergelijking met het gemiddeld aantal migrainedagen per maand gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling (agenda)

*hierbij is geen melding van de aan-of afwezigheid van medicatie overgebruik of ‘misbruik’; CM = chronische migraine; mAL = monoclonaal antilichaam

De aanvraag tot terugbetaling van deze monoclonale antilichamen voor de preventieve behandeling van migraine is in België niet mogelijk door een huisarts.

Switchen tussen de verschillende monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) is toegelaten in België. In referentie [4] stelt men: “In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may be an option”. In de praktijk wordt er vaak bij falen een switch doorgevoerd van een CGRP ligand antilichaam (fremanezumab, galcanezumab) naar een CGRP receptor antilichaam (erenumab) en omgekeerd, maar daar is geen evidentie voor [4].

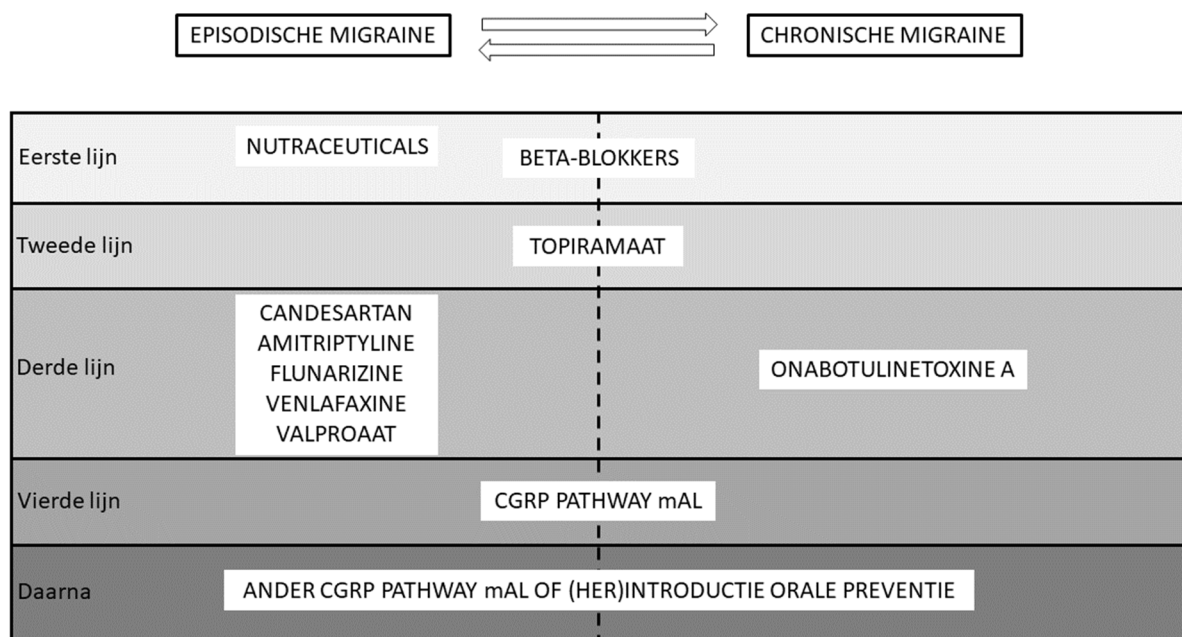
Na een succesvolle proefbehandeling met een monoclonaal antilichaam tegen de CGRP pathway (gedefinieerd als een reductie van minstens 50 % in de maandelijkse migrainedagen), kan een verlenging worden aangevraagd voor 1 jaar tijdens het welke een zogenaamde ‘*treatment holiday*’ moet worden doorgevoerd van 12 weken/3 maanden. Verdere terugbetaling is enkel mogelijk wanneer patiënt een toename heeft met opnieuw minstens 8 maandelijkse migrainedagen. In België verhit de discussie over deze ‘*treatment holiday*’ waarbij wij in vergelijking met andere landen inderdaad strenger zijn. Gerandomiseerd onderzoek ontbreekt op dit moment evenwel om robuuste uitspraken te doen over het nut, de duur en het tijdstip van deze ‘*treatment holiday*’. In de guideline van de European Headache Federation [4] stelt men: “In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal”. Feitelijk is alvast het tijdstip van de ‘*treatment holiday*’ in België na 12 maanden behandeling (3 maanden proefbehandeling + 9 maanden binnen het jaar verlenging) in overeenstemming met ondergrens gesuggereerd in deze guideline.

4. Geïndividualiseerde behandeling

De keuze voor een preventieve behandeling bij de individuele patiënt wordt door meerdere factoren bepaald.

4.1 *Wetenschappelijke evidentie en terugbetalingscriteria*

De beschikbare wetenschappelijke evidentie, zoals eerder besproken onder de paragrafen 1. en 2. is een belangrijke maar zeker niet de enige factor in de keuze voor een preventieve behandeling bij migraine. De behandelingsopties voor episodische en chronische migraine verschillen. Bij chronische migraine zijn de aanbevolen preventieve behandelingsopties topiramaat, onabotulinetoxine A en CGRP pathway monoclonale antilichamen [5]. Voor episodische migraine kan het gehele gamma preventieve behandelingen worden aangesproken met uitzondering van onabotulinetoxine A waarbij de studies in die patiëntenpopulatie negatief waren en de behandeling enkel geregistreerd is bij patiënten met chronische migraine. Rekening houdend met de Belgische terugbetalingsvoorwaarden kan men voor de preventieve behandelingsopties tot het schema in Figuur 1 komen. Te noteren is dat in dit schema de 'nutraceuticals' (meest gebruikte zijn riboflavine, coenzyme Q10, magnesium en melatonine) worden vermeld; ondanks het feit dat de wetenschappelijke evidentie daarvoor zeer beperkt is, worden deze toch als eerste lijn vermeld, de bespreking van de rationale daartoe volgt onder volgend paragraaf.

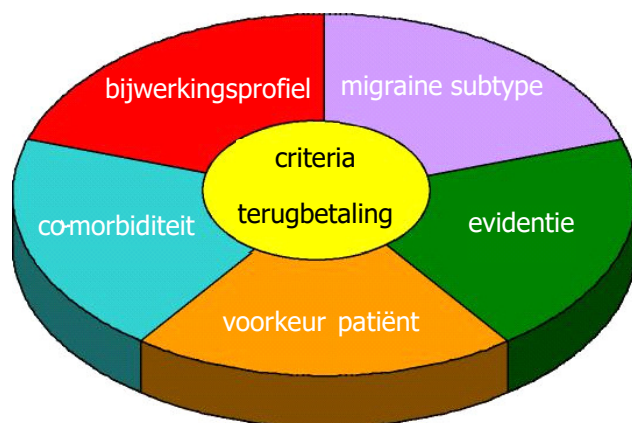


Figuur 1: Consensus schema voor preventieve migraine behandeling binnen de Belgische context (naar figuur opgesteld door Prof. Jan Versijpt).

4.2 Andere factoren

Figuur 2 geeft een meer volledig overzicht van de factoren die een rol spelen bij de keuze van een specifieke preventieve behandeling bij de individuele patiënt, met name het bijwerkingsprofiel van de beschikbare geneesmiddelen, de eventueel aanwezige comorbiditeit(en), en de voorkeur van de patiënt.

- voor discussie bijwerkingsprofiel zie hogerop
- een volledige bespreking van het belang van comorbiditeiten is niet mogelijk, er wordt verwezen naar [10]; enkele voorbeelden zijn:
 - bij hypertensie zijn bètablokker en candesartan interessante opties; opvolging van de bloeddruk onder behandeling met CGRP pathway monoclonale antilichamen is aan te bevelen zeker bij patiënten met gekende hypertensie; venlafaxine is eerder te vermijden
 - bij depressie vermijdt met flunarizine, topiramaat en bètablokker wegens een potentieel depressogeen effect, en hebben amitriptyline en venlafaxine een potentiële meerwaarde
 - bij slaapapnoe en obesitas vermijdt men geneesmiddelen die tot gewichtstoename kunnen leiden
 - bij in- en doorslaapstoornissen kan amitriptyline een goede keuze zijn
 - bij ernstige constipatie moet erenumab vermeden worden
- voorkeur patiënt
 - kostprijs
 - toedieningswijze/frequentie
 - perceptie: een substantieel deel van de migraine patiënten staat eerder weigerachtig tegenover medicatie, zij opteren vaak voor opties als magnesium, co-enzyme Q10, riboflavine, of melatonine



Figuur 2: Factoren die de keuze voor een preventieve behandeling bepalen bij de individuele patiënt.

4.3 Algemene principes bij de preventieve behandeling van migraine [11]

Een hoofdpijnagenda wordt sterk aanbevolen, en is vereist binnen de terugbetalingscontext van onabotulinetoxine A en monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway.

Migraine management bestaat naast de optie tot preventieve behandeling uit optimalisatie van acute behandeling en aanpak van triggers en risicofactoren.

Man kan de compliance voor preventieve behandeling bevorderen door:

- het principe van ‘start low, go slow’ toe te passen, dit om bijwerkingen te vermijden of ze tijdig te detecteren; het voorbeeld van topiramaat werd hogerop reeds gegeven
- realistische doelstellingen te formuleren
 - 50 % reductie bij episodische migraine
 - 30 % reductie bij chronische migraine (er werd reeds hogerop op gealludeerd dat in België echter 50 % reductie is vereist bij chronische migraine behandeld met onabotulinetoxine A, in tegenstelling bijvoorbeeld tot de UK waarbij volgens de NICE guidelines een initiële verbetering van 30 % wordt vereist na proefbehandeling van 6 maanden [12])
- de doseer frequentie zo laag mogelijk (eenmaal daags of minder) te houden (in dat opzicht hebben de monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway en onabotulinetoxine A het beste profiel) [5]
- de kostprijs vooraf te bespreken, de kost na terugbetaling voor de patiënt ligt vandaag het hoogst voor onabotulinetoxine A

Het effect van een orale preventieve behandeling wordt in de regel beoordeeld na 3 maanden. Het effect van onabotulinetoxine A bij chronische migraine wordt in België beoordeeld na een proefbehandeling van 6 maanden. Het effect van een proefbehandeling met monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway wordt in België na 12 weken/3 maanden beoordeeld. Deze termijnen zijn in lijn met Europese consensus aanbevelingen [5]:

“Assess efficacy for

- Oral preventive medication: after 2–3 months
- Monoclonal antibody treatments that target CGRP/its receptor: after 3–6 months
- OnabotulinumtoxinA: after 6–9 months “

In de regel wordt monotherapie toegepast in de preventieve behandeling van migraine. Beperkte open label data suggereren dat sommige combinatietherapieën nuttig zijn maar in een gecontroleerde studie bij chronische migraine werd geen relevante meerwaarde gezien van de combinatie van topiramaat en propranolol [13].

Afbouw van een succesvolle perorale preventieve behandeling moet naar verloop van tijd worden overwogen: “For most preventive medications, clinical experience suggests that pausing can be considered when treatment has been successful for 6–12 months” [5]. Binnen de terugbetaling van monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway en onabotulinetoxine A zijn er specifieke regels die dwingen tot stopzetten, zoals hogerop beschreven.

Referenties:

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33(9):629-808.
- [2] Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 2007;68(5):343-349.
- [3] Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. Eur J Neurol 2012;19(8):1093-1099.
- [4] Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. J Headache Pain 2022;23(1):67.
- [5] Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol 2021;17(8):501-514.
- [6] Vatzaki E, Straus S, Dogne J-M, et al. Latest clinical recommendations on valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation. J Headache Pain 2018;19(1):68.
- [7] de Vries Lentsch S, van der Arend 2 BWH, Maassen VanDenBrink A et al. Blood Pressure in Patients With Migraine Treated With Monoclonal Anti-CGRP (Receptor) Antibodies: A Prospective Follow-up Study. Neurology 2022;99(17):e1897-e1904.
- [8] <https://www.bcfi.be/nl/ampps/18739?cat=b> (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)
- [9] <https://www.bcfi.be/nl/ampps/177584?cat=b> (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)
- [10] Schoenen J, Dodick DW, Sándor PS. Comorbidity in Migraine, Wiley-Blackwell, 2011.
- [11] Paemeleire K, Magis D, Schoenen J. (2014) Migraine, Medical Treatment of. In: Aminoff M.J. and Daroff R.B. (eds.) Encyclopedia of the Neurological Sciences, 2nd edition, vol. 3, pp. 49-52. Oxford: Academic Press.
- [12] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/documents/nice-recommends-botox-for-preventing-headaches-in-adults-who-have-chronic-migraine#:~:text=5.-,The%20guidance%20recommends%20that%20Botox%20injections%20should%20be%20stopped%20if,%E2%80%9Cheadache%20days%E2%80%9D%20per%20month> (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)
- [13] Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. Neurology 2012;78(13):976-984.

Volwassenen: acute behandeling



Adultes : traitement aigu

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Jan Versijpt, UZ Brussel

HET RATIONEEL GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN BIJ DE BEHANDELING VAN MIGRAINE

Prof Jan Versijpt, MD PhD

Kliniekhoofd Neurologie

UZ Brussel

Docent VUB

2. a. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen?

Niet-specifieke migraine-aanvalsbehandeling

Acetylsalicylzuur 1000 mg

Diclofenac 50-100 mg

Ibuprofen 200-600 mg

Naproxen 500 mg

Paracetamol 1000 mg

Combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur en cafeïne (minimaal effectieve dosis respectievelijk 500/400/100mg)

Specifieke migraine-aanvalsbehandeling

TRIPTANEN (globaal ondergebruikt in België omwille van ondermeer het laattijdig terugbetaald zijn in vergelijking met andere landen, terugbetaling niet mogelijk door eerste lijn en onterecht label onder zorgverleners als 'sterke' medicijnen)

Almotriptan 12,5 mg

Eletriptan 40-80 mg

Frovatriptan 2,5 mg

Naratriptan 2,5 mg

Rizatriptan 10 mg

Sumatriptan 100 mg

Sumatriptan neusspray 20 mg/dosis

Sumatriptan 6 mg s.c. (biologische beschikbaarheid en effectiviteit aanzienlijk hoger met een *2h-pain free response* van 59%)

Zolmitriptan 2,5-5 mg

ERGOTAMINEPREPARATEN spelen geen rol meer vanwege de onvoorspelbare biologische beschikbaarheid, de variabele klinische effecten en de hoge kans op (vasculaire) bijwerkingen.

GEPANTS zoals rimegepant en ubrogepant bieden een meerwaarde als pijnstiller gezien goede tolerantie, bewezen effect bij patiënten die gecontra-indiceerd zijn voor of niet reageren op triptanen (post hoc analyses), het afwezige risico op het ontwikkelen van medicatie-overgebruikshoofdpijn (tot op heden), het preventief effect bij een hogere frequentie van innname (rimegepant) en omwille van preliminaire data die wijzen op een therapeutisch effect bij innname ervan tijdens de prodromale fase (ubrogepant, Dodick et al; AAN meeting 2023). Op dit moment is rimegepant omwille van de kostprijs geen échte optie in het therapeutisch arsenaal, ubrogepant is niet beschikbaar in België.

DITANS: lasmiditan (niet beschikbaar in België)

Reflecties aangaande het literatuuronderzoek:

- Data omtrent acute behandeling met rimegepant krijgen allen een 'low' of 'very low' *evidence* label - dit is niet in lijn met de *risk of bias* analyse in de meta-analyse waarnaar het literatuuroverzicht zelf naar verwijst
- Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophtalmoplegic neuropathy* worden allen klassiek vermeld als contra-indicaties van triptanen hoewel hier weinig tot geen evidentie voor bestaat en mee bijdraagt aan de weerstand van zorgverleners voor het gebruik van triptanen

3. Aanpak van migraine in verschillende populaties:

a. Volwassenen. Welke is de aanbevolen aanpak

i. van migraineaanvallen?

- Vanuit het standpunt van de zorgverlener en op populatieniveau is een 'step care' benadering te verkiezen waarbij er steeds gestart wordt met een acute behandeling die het minst bijwerkingen oplevert (paracetamol --> paracetamol met cafeïne --> NSAIDS, al dan niet met cafeïne --> triptanen --> triptanen in combinatie met een NSAID)
- Vanuit het standpunt van de patiënt is voor de behandeling van een aanval van migraine een 'stratified care' benadering te verkiezen waarbij de patiënt opteert voor die behandeling die hem op dat moment het meest geschikt lijkt (Lipton et al. JAMA 2000)

Als de aanvalsmedicatie bij de eerste tekenen van hoofdpijn ingenomen wordt, is de kans op succes het hoogst (*act when mild*, Goadsby et al; Cephalalgia 2008). Men dient evenwel rekening te houden met het feit dat de evidentie hiervoor eerder beperkt is en anderzijds de meeste trials slechts behandeling toelieten bij matig tot ernstige pijn.

Behandeling tijdens de aurafase heeft geen toegevoegde waarde en wordt afgeraden.

Beperk het gebruik van pijnstilling tot gemiddeld 2 dagen per week. Omdat niet alle aanvallen even goed op een behandeling reageren, kan het effect pas na drie aanvallen beoordeeld worden (> triptanen, cf. ook Sacco et al. J Headache Pain 2022).

6. Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?

Acute behandeling:

Alle triptanen zouden terugbetaald beschikbaar dienen te zijn in tegenstelling tot op dit moment slechts 3 triptanen. Door een speling van het lot zijn dan ook nog mogelijk de triptanen met de hoogste kans op een snelle werkzaamheid (sumatriptan subcutaan, rizatriptan, eletriptan en almotriptan), de laagste *recurrence rate* (rizatriptan en eletriptan), meest consistente respons (rizatriptan) en de beste *efficacy over tolerance* ratio (almotriptan) in België op dit moment te duur voor vele patiënten (cf. ook de Boer et al. Cephalalgia 2023).

Gepants en lasmiditan dienen een plaats te krijgen in het (acute) migrainelandschap tegen een aanvaardbare kost voor de patiënt.

Preventieve behandeling:

De monoclonale antilichamen genieten in België een billijke terugbetaling in vergelijking met de ons omringende landen, cf. onderstaande figuur waarin een overzicht wordt gegeven van welke restricties diverse landen in Europa inbouwen vooraleer deze mAbs terugbetaald voorgeschreven kunnen worden (Versijpt et al, in preparation).

Reimbursement?	Who can prescribe?	All three mAbs are reimbursed?	Criterion for startup?	Failed preventives required?	MOH to be treated before?	Onabotulinum toxin required in CM?
16/29 countries have some kind of reimbursement	mostly (hospital based) neurologists, sometimes also headache or pain specialists	mostly all three	varying between ≥ 4 MMD ≥ 8 MMD and only for CM; one time requirement on MIDAS score	mostly 3 failed drug(s) (classes), minority 2 or more than 3	only in three countries	only 4 countries
	Combination reimbursement allowed?	First evaluation after?	Criterion for response?	Reimbursement prolongation?	Criterion for prolongation?	Switching allowed?
	allowed in 8 countries	mostly 3 months, sometimes (extra) evaluation at 6 months	mostly 50% MMD reduction, minority is less or more stringent	mostly yearly, other vary between not specified, more narrow or broader intervals	mostly not specified, only a minority has an obligatory drug holiday	mostly yes, some only in specific directions or if side effects

Voor elk van bovenstaande criteria kan men argumenten aanbrengen om deze strenger of minder streng te maken. In België spitst de discussie zich het meest toe op de *treatment holiday* waarbij wij in vergelijking met andere landen effectief strenger zijn. Gerandomiseerd onderzoek ontbreekt op dit moment evenwel om hier robuuste conclusies omtrent te formuleren.

Enfants, adolescents (traitement
préventif et aigu)



Kinderen, adolescenten (preventieve
en acute behandeling)

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Massimiliano Valeriani, IRCCS Rome (Italy)

Acute and prophylactic treatment for migraine of children and adolescents: open issues and future perspectives

Professor Massimiliano Valeriani

Director of Developmental Neurology Unit, Ospedale
Pediatico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italy

Adjunct Professor, Center for Sensory-Motor
Interaction, Aalborg University, Aalborg, Denmark

1. Introduction

According to epidemiological studies, the prevalence of headache in children and adolescents varies from 19.3% to 88% (1). Migraine, the most common type of primary headache in pediatric age, is highly disabling. The average prevalence of pediatric migraine is 9-14% and varies according to age (1). While episodic migraine may not require a pharmacological treatment, chronic migraine (more than 15 days with headache a month) represents a noticeable social problem which can derange the whole family leading to loss of children's school and parents' work days.

Classification criteria, defined by the International Headache Society (IHS), are the main benchmarks used for the diagnosis of the different headache types in both adults and children. Nevertheless, their use in pediatric age still shows limitations, although headache duration was adapted to the pediatric population (2).

Regarding treatment of pediatric migraine, there is a significant lack of clinical studies on acute and prophylactic therapy. This is partly due to differences between countries, where therapeutic approaches are based on cultural and political factors. Few clinical trials are available in pediatric patients and they often show conflicting findings. The paucity of data on the effectiveness of treatments in young migraineurs is also due to the power of placebo effect, in terms of reduction of both frequency and intensity of migraine attacks. Though being a precious resource, the placebo effect can paradoxically represent an obstacle in controlled trials comparing the efficacy of pharmacological and non-pharmacological treatments with placebo.

2. Treatment of the acute attack

2.1 Evidence from the literature

While triptans represent the first choice drugs for the treatment of the migraine attacks in adult patients, their use in pediatric age is more limited, since only few triptans are licenced for children and adolescents. In particular, only sumatriptan nasal spray 10 mg and zolmitriptan nasal spray are licenced in Europe as from the age of 12 years. This is why in young children and often even in adolescents older than 12 years, the drugs initially used for the migraine attacks are acetaminophen and ibuprofen. While there are not randomized controlled trials (RCTs) supporting acetaminophen efficacy, two early RCTs demonstrated the superiority of ibuprofen 10 mg/Kg over both placebo and acetaminophen 15 mg/Kg (3) and that of ibuprofen 7.5 mg/kg over placebo (4). Other non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used whether acetaminophen and/or ibuprofen do not work, but only few non-controlled studies support their efficacy in pediatric age. As for triptans, the efficacy of sumatriptan nasal spray 10 mg or 20 mg, but not that of the oral formulation, has been demonstrated by some RCTs (5). While there are contrasting results about the efficacy of Zolmitriptan oral formulation as abortive therapy of the pediatric migraine attack, the use of nasal spray formulation is supported by two large RCTs (5). Other triptans are not licenced for children and adolescents by the European Medicines Agency (EMA), although there is evidence of both safety and efficacy, especially in favour of rizatriptan and eletriptan (5, 6). Barbanti et al. (5) remarked that the efficacy of triptans in pediatric migraine increases with the age and hypothesized that this could be due to the misdiagnosis of a tension-type headache (TTH) as migraine in younger children. However, this conclusion is not supported by both neurophysiological and clinical data suggesting that in pediatric age migraine and TTH are likely to represent the opposite poles of the same disease (7). An interesting Italian multicenter study investigated the use of analgesic drug in children and adolescents with primary headaches (8). While acetaminophen and

ibuprofen were used by 76% and 46% of patients respectively, triptans were prescribed to 6% of migraineurs. When the adolescent population with migraine was considered, the prevalence of triptan use was of 13%, thus suggesting that, at least in Italy, the low prescription of triptans in paediatric age does not depend only on licence limitations. On the other hand, Lindkvist et al. (9) showed that when sumatriptan nasal spray was labelled for children older than 11 years (2003), off-label prescribing to younger children (6-11 years) doubled in 2003-2004 and kept increasing in 2007.

2.2 Future perspectives

Concerning the new drugs for the acute attack which are currently under investigation, there are active trials with gepants (ubrogepant and rimegepant) and ditans (lasmiditan). All of them are recruiting patients (www.Clinicaltrials.gov).

2.3 Management of the acute attack in children and adolescent

The question 3b posed for the jury (*“Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine ?”*) cannot have a univocal answer. The reviewed Literature and the available guidelines suggest adopting different strategies according to the age. For children under the age of 12 years, ibuprofen or acetaminophen should represent the first choice drugs, with a slight preference for ibuprofen, due to the results issued from RCTs. In adolescents older than 11 years, triptans should be preferred *ab initio*, even if the choice is limited by the regulatory authority among two possibilities (sumatriptan nasal spray 10 mg e rizatriptan nasal spray). It is to be underlined that, as for sumatriptan nasal spray, the dose of 10 mg can be too low for adolescents whose body weight can even overtake that of adult patients. Moreover, in the clinical practice some young patients may report difficulties in using nasal sprays so that it can even happen that they ask for prescriptions for NSAIDs.

Of course, NSAIDs different from ibuprofen and acetaminophen can be used in both children and adolescents. Especially ketorolac, naproxen, and indomethacin prove to be useful when the first choice drugs do not work. Aspirin should be avoided under the age of 16 years for the risk of Reye's syndrome.

3. Migraine prophylaxis

Migraine prophylaxis aims at minimizing the impact of migraine by reducing the frequency and intensity of attacks. In children and adolescents, it should be considered when the frequency of attacks is higher than 4 attacks per month or the response to the symptomatic treatment is not satisfactory. While in adults the prophylactic treatment of migraine has been recently revolutionized by the introduction of the monoclonal antibodies (mABs) against CGRP or its receptor, in pediatric age it can be only still based on the “old drugs”.

3.1 The CHAMP study

In pediatric age, the main revolution that has taken place in migraine prophylaxis is certainly represented by the questioning of the idea that a pharmacological treatment can be useful for children and adolescents. Indeed, in 2017 Power et al. published the results of a multicenter RCT (Childhood and Adolescent Migraine Prevention – CHAMP) failing in demonstrating any superiority of both amitriptyline and topiramate over placebo (10). As expected, patients

treated with the active drugs experienced a higher number of side effects than those treated with placebo. Although flunarizine (not licensed by FDA) was not tested, the efficacy of placebo exceeded 60%, thus making any possible difference with any active drug unlikely. Some researchers involved in CHAMP trial suggested that psychological treatment, namely cognitive behavioral treatment – CBT, should be suggested for pediatric migraine prophylaxis, due to its safety and its potential efficacy (11). CHAMP study has several merits. First, it showed how high placebo effect can be in pediatric age. While the placebo effect may appear as a hindrance to obtaining results in RCTs, it can be used favorably to improve migraine in children. Second, it obliged clinicians to be careful in prescribing drugs which can have side effects and whose utility is questionable. However, before abandoning any available pharmacological treatments, we should also consider the limitations of the study. First, it did not include young patients with chronic migraine, which represents the real therapeutic challenge for the clinicians. Second, as all the RCTs concerning pediatric age, CHAMP did not consider the fluctuations of migraine severity often linked to the period of the year. According to what can be defined as “seasonality” of pediatric migraine, children and adolescents with migraine have higher chances to experience a low frequency of attacks during summer than during the school months. Therefore, starting any treatment in summer rather than in winter can lead to substantial different outcomes. From this point of view, it is possible that what was observed in CHAMP study represents the natural history of pediatric migraine rather than a true placebo effect (12). Lastly, in CHAMP both amitriptyline (1 mg/Kg/day) and topiramate (2 mg/Kg/day) were used at doses higher than those often suggested in the clinical practice (0.3-0.5 mg/Kg/day and 1-1.5 mg/Kg/day, respectively). This could have increased the prevalence of side effects, which might have affected the efficacy of the drugs.

3.2 Evidence from the literature

Results issued from CHAMP study should not make us forget that the efficacy of some medications in pediatric migraine prophylaxis has been supported by RCTs, even if, as already seen for the acute attack, the number of reliable investigations is unsatisfactory (13).

Topiramate is the prophylactic drug for which there is the highest number of favourable RCTs, while only the CHAMP study failed in demonstrating its efficacy compared to placebo (Table 1).

Table 1. RCTs using topiramate in children and adolescents. Those showing superiority of topiramate over placebo are in bold.

Study	Dosage	N	Primary outcome	Results
Winner et al., 2005	2 mg/kg/day vs placebo	157 (6-15 yrs)	Reduction of frequency of attacks/month > 50% > 70%	54.6% treatment group vs 46.9 % in placebo group(ns) 32 vs 14% (p<0.05)
Winner et al., 2006	50 mg vs 100 mg vs 200 mg vs placebo	51 (12-17 yrs)	Reduction of frequency of attacks/month > 50%	46% (P=.07), 63% (P=.02), and 65% (p=.04) vs 16%
Lakshmi et al. 2007	100 mg vs placebo	44 (8-14 yrs)	Reduction of frequency of attacks/month > 50% n° of attacks/month	95.2 vs 55 % p<0.05 4.2 ± 1.9 days compared with placebo (7.4± 5.9 days; p<0.05)
Lewis et al., 2009	50 vs 100 mg/day vs placebo	85 (12-17 yrs)	Reduction of frequency of attacks/month > 50%	64.2 % (p<0.05), 83% (p<0.01) vs 45 %
Powers et al., 2017	2 mg/kg/day vs placebo	145 (8-17 yrs)	Reduction of frequency of attacks/month > 50% N° of attacks/month PedMidas score	55% vs 61% (p=0.48) 11.3±5.7 to 4.6±5.3 vs 11.1±6.5 to 5.2±6.5 (p>0.05) 41.2±25 to 14.4±17.3 vs 42.9±26.7 to 19.4±20.8 (p>0.05)

The efficacy of flunarizine in pediatric migraine prophylaxis is supported by two RCTs, whereas both valproate and amitriptyline have only one RCT each in favor of their effectiveness (13). In our recent review article (13), we assigned to both topiramate and flunarizine an evidence level (EL) A, while both amitriptyline and valproate had an EL B. It is noteworthy that the use of several other drugs, including pizotifen, beta-blockers, and all nutraceuticals, is not supported by any RCT (Table 2).

Table 2. Medications commonly used for pediatric migraine prophylaxis (modified from Papetti et al. (13))

Drug pharmacological class	Evidence level	Dosage	Side effects
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS			
Flunarizine	A	5–10 mg/day	Sedation, dizziness, constipation, increased appetite, weight gain Drowsiness, asthenia, weight gain, depression and extrapyramidal symptoms
NON-SELECTIVE BETA ADRENOCEPTOR ANTAGONIST			
Propranolol	C	3 mg/kg/day	Fatigue, reduction of mood, nightmares. Less frequent adverse events: bradycardia, orthostatic hypotension, impotence, hallucinations, weight gain
TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT			
Amitriptyline	B	1 mg/Kg/day	Sedation, dizziness, constipation, increased appetite, weight gain
ANTIEPILEPTIC DRUGS			
Sodium Valproate	B	30 mg/kg/day	Somnolence, nausea/vomiting, thrombocytopenia, tremor, alopecia, increased appetite, emotional lability
Topiramate	A	2–3 mg/Kg/day	Paresthesia, somnolence, dizziness, anorexia, metabolic acidosis, cognitive/memory dysfunction
SEROTONIN MODULATORS			
Pizotifen	C	1.5 mg/day	Increased appetite, weight gain, drowsiness, sleepiness, dizziness, dry mouth, tiredness, constipation
Cyproheptadine	C	0.2–0.4 mg/kg/day	Drowsiness, fatigue, increased appetite, weight gain, dizziness
NUTRACEUTICS			
Hydroxytryptophan	C	100 mg Kg/day	Nausea, bloating Flatulence, loose stools or diarrhea
Magnesium	C	400–600 mg/day	Nausea, abdominal pain
Butterbur(petasites hybridus)	C	100–150 mg	Burping or belching Itchy eyes, diarrhea, difficulty breathing, drowsiness, liver toxicity
Riboflavin	C	400 mg/day	Diarrhea, increased urine
Coenzyme Q10	C	150–300 mg/day	Nausea and/or vomiting upset stomach, diarrhea heartburn, loss of appetite, abdominal pain or discomfort
Tenacetum parthenium –Feverfew (MIG99)	C	6.25 mg 18.75 mg TID/day	Abdominal pain, mouth ulcers, bloating, diarrhea, nausea

3.3 Other treatments

CBT has proved effective in treating chronic forms of migraine although the best results have been observed when this therapy has been combined with pharmacological therapy, particularly amitriptyline (14).

OnabotulinumtoxinA has proved effective in chronic migraine of adulthood. Its efficacy in children and adolescents has still to be demonstrated, although some promising results have been published (15).

3.4 Future perspectives

Concerning the new drugs for migraine prophylaxis which are currently under investigation, there are active trials with mABs (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, and eptinezumab) and gepants (rimegepant). All of them are recruiting patients (www.Clinicaltrials.gov).

3.5 Management of migraine prophylaxis in children and adolescent

The question 3b posed for the jury (*"Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises?"*) is very difficult to be answered. Scientific evidence in favour of the use of the available drugs is poor and this can explain why the possibilities of improving migraine in children and adolescents are still largely unsatisfactory. As mentioned above, on the base of CHAMP study's results it has been suggested that children needing a prophylaxis should be addressed to CBT. Although CBT utility should not be underestimated, psychotherapy cannot represent the only way to treat pediatric patients for several reasons. First, not all children/adolescents and their parents are compliant with such a therapy, even if its usefulness is shown as clear as possible. Second, psychological treatment is not always covered by national health systems, therefore not all families can afford its costs. Third, not all psychologists are skilled in CBT or, more generally, familiar with pediatric migraine. In these cases, psychotherapy will hardly achieve positive results.

In conclusion, according to my personal experience, available drugs should not be abandoned. Of course, possible side effects must always be considered. Families should be informed of the possibility that medications can lead to adverse events and of the managements of possible side effects.

As already mentioned for the abortive treatment, also for the prophylaxis the age represents an important factor orienting the choice of the drug. In younger children, an initial treatment with nutraceuticals should be considered. Indeed, lack of RCTs in favour of these medications does not mean that they are ineffective. As from the age of 9-10 years, the drugs whose efficacy is supported by the scientific literature (topiramate, flunarizine, amitriptyline, and valproate) can be used as first-choice treatment. The use of valproate as first-choice treatment in young girls should be avoided due to its potential teratogenicity.

References

1. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Head Pain* 2023; 24: 8.
2. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. *J Headache Pain* 2017; 23: 18.
3. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
4. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache* 2002; 42: 780-6.
5. Barbanti P, Grazzi L, Egeo G. Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 455-463.
6. Vollono C, Vigeveno F, Tarantino S, et al. Triptans other than sumatriptan in child and adolescent migraine: literature review. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 395-401.
7. Pro S, Tarantino S, Capuano A, et al. Primary headache pathophysiology in children: the contribution of clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 6-12.
8. Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, 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: 507-521.
9. Lindkvist J, Airaksinen M, Kaukonen AM, et al. Evolution of paediatric off-label use after new significant medicines become available for adults: a study on triptans in Finnish children 1994-2007. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 929-935.
10. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 376: 115-124.
11. Powers SW, Hershey AD, Coffey CS. The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) Study: "What Do We Do Now?". *Headache* 2017; 57: 180-183.
12. Colloca L. Treatment of pediatric migraine. *Engl J Med* 2017; 376: 1387-1388
13. Papetti L, Ursitti F, Moavero R, et al. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? *Front Neurol* 2019; 10: 771.
14. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2622-2630.
15. Papetti L, Frattale I, Ursitti F, et al. Real Life Data on OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Age. *J Clin Med* 2023; 12: 1802.

Personnes âgées (traitement préventif
et aigu)



Ouderen (preventieve en acute
behandeling)

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Dr Michel Vandenheede, Clinique CHC MontLégia, Liège

3. Prise en charge de la migraine dans différentes populations :

3.c. Personnes âgées. Quelle prise en charge recommandée

Dr Vandenneede Michel

Neurologue

Clinique CHC – MontLegia

Liège

1. Prise en charge des crises de migraine chez la personne âgée :

Les recommandations de prise en charge de la crise migraineuse chez la personne âgée restent les mêmes que chez l'adulte. Les antalgiques doivent être pris le plus précocement possible dans la crise. La voie d'administration dépendra des signes d'accompagnement et surtout de la présence fréquente de nausées et/ou vomissements (voie nasale, SC, ou rectale). Pour la personne âgée souffrant de crises fréquentes, l'éducation doit aborder également le risque de développement de céphalées par surconsommation médicamenteuse. Il est nécessaire et primordial d'insister chez cette population, à plus haut risque d'effets secondaires (insuffisance rénale et/ou hépatique, pathologie gastrique ulcéreuse, pathologie cardio-vasculaire), de limiter la prise des antalgiques à 2 jours par semaine ; et de ne pas prendre d'antalgiques sans ordonnances.

Dans cette population, l'anamnèse portera non seulement sur la pathologie migraineuse mais également sur les maladies concomitantes, les antécédents médico-chirurgicaux et le traitement en cours. Ces données permettront d'orienter au mieux le choix des traitements.

L'examen clinique doit, encore plus que chez les autres patients, être complet avec prise de tension artérielle systématique et examen neurologique et général de manière à exclure les céphalées secondaires : céphalées de présence tumorale, artérite temporale de Horton, etc.

Il est également à préciser que la migraine tend à diminuer avec l'âge et que la prévalence de la migraine dans la population âgée est moins importante que chez l'adulte. La migraine avec aura peut présenter une évolution différente et notamment après la ménopause chez la femme âgée, avec parfois une aggravation de la fréquence des crises avec aura et régulièrement des auras non suivies de céphalées. Jusqu'à présent aucune traitement de crise n'a été démontré efficace pour diminuer la durée et l'intensité des auras migraineuses.

Il est également important de revoir l'hygiène de vie : repas régulier, insister sur une hydratation régulière dans cette population (sensation de soif diminuant avec l'âge), évaluer le sommeil, insister sur une activité physique régulière.

1.1 Paracétamol (avec ou sans caféine)

Le paracétamol peut être proposé en première ligne en cas de contre-indication aux AINS (HTA modérée à sévère, insuffisance rénale sévère, pathologie gastrique ulcéreuse, insuffisance hépatique sévère) en limitant la prise à deux jours par semaine. Dose de 500 à 1000 mg en une prise.

1.2 Ibuprofène (et autres AINS)

Les AINS dont l'ibuprofène reste le traitement de première ligne en l'absence de contre-indication (HTA modérée à sévère, insuffisance rénale, pathologie gastrique ulcéreuse, maladie inflammatoire de l'intestin), en association éventuellement avec caféine (sauf en cas de tendance à tachycardie, ou si pathologie rythmique cardiaque connue). Dose de 400 à 600 mg en une prise.

1.3 Acide acétylsalicylique

Plutôt déconseillé en prise régulière vu le risque plus important de saignements gastro-intestinaux dans cette population plus à risque. Contre-indication en cas de prise d'autres anti agrégants plaquettaires et d'anticoagulants ; dont la fréquence de prescription s'accroît avec l'âge.

1.4 Antiémétique

L'association avec un anti émétique comme la dompéridone peut s'envisager en l'absence de contre-indication cardiaque (risque d'allongement de l'intervalle QT). En cas de nausées et surtout de vomissements fréquents, envisager une autre voie d'administration si possible. Dans le cas

contraire, un avis cardiologique doit être demandé en préalable en posant la question de manière précise : « y a-t-il une contre-indication à la dompéridone selon l'intervalle QT de ce patient ? ».

Le métoclopramide peut être envisagé avec plus de risque d'effets secondaires centraux (dyskinésies tardives, tremblement de repos/extra-pyramidal).

1.5 Triptans

Les études cliniques avec les triptans excluaient la population cible (>65 ans).

En l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaires et de pathologie cardiaque, il n'y aurait cependant pas de contre-indication à l'utilisation de triptan ; en assurant une surveillance clinique plus importante que chez l'adulte (suivi tensionnel notamment). Débuter par les triptans remboursés : zolmitriptan 2.5 mg, sumatriptan 50 mg (voire 100 mg), naratriptan 2.5 mg. Si nécessaire, l'almotriptan 12.5 mg, l'élétriptan 40 mg ou le rizatriptan 10 mg peuvent être proposés en cas d'échec des précédents mais ils ne sont pas génériques en Belgique et donc non remboursés.

1.6 Gépants

Actuellement seul le rimegépant 75 mg est commercialisé en Belgique (non remboursé) et indiqué en traitement de crise comme en traitement préventif. Ce traitement serait une alternative aux triptans en cas de non réponse aux autres traitements de crise (paracétamol, AINS, triptans) et/ou de contre-indications cardio-vasculaires à ces traitements. Aucune donnée à long terme sur la sécurité cardio vasculaire n'est cependant disponible actuellement.

2. Traitement préventif de la migraine chez la personne âgée :

Les mêmes remarques que pour les traitements de crise s'appliquent pour la population âgée : anamnèse prenant en compte les maladies concomitantes, les antécédents médico-chirurgicaux et le traitement en cours. L'ensemble de ces données pourra parfois fortement limiter les possibilités de traitement que nous pourrions proposer à cette population.

Les mêmes recommandations d'indication de traitement de fond que la population adulte s'appliquent à cette population.

L'indication d'un traitement de fond se discutant au cas par cas, prenant en compte :

- La fréquence des crises
- L'invalidité induite par les crises (arrêt des activités ménagères, sociales, familiales et/ou professionnelles)
- L'efficacité des traitements de crise
- La préférence du patient

Dans cette population plus fragile, il faudra éventuellement envisager un schéma d'instauration plus lent de manière à assurer une meilleure tolérance aux traitements et également un suivi plus rapproché (via médecin traitant notamment) pour s'assurer de cette tolérance pharmacologique et dépister la survenue d'éventuels effets secondaires.

La collaboration avec le médecin traitant sera de la plus grande importance dans cette population plus fragile.

2.1 Traitements non pharmacologiques :

La vitamine B2 peut être proposée en traitement préventif sans restriction.

Les appareils de stimulation transcutanée du nerf trijumeau peuvent également être proposés.

2.2 Beta bloquants :

La limitation de l'utilisation de ce traitement sera les maladies concomitantes (pathologie rythmique cardiaque : bradycardie – bloc auriculo-ventriculaire, hypotension, bronchopneumopathie chronique obstructive avec hyperréactivité bronchique notamment). Le métoprolol 95 mg ½ à 1 comprimé le matin (plus sélectif) sera préféré au propranolol 40 mg ½ à 1 comprimé 2 fois par jour (moins sélectif).

2.3 Candesartan :

Le candesartan peut être proposé en restant vigilant à la tolérance tensionnelle et en s'assurant que la fonction rénale est correcte au départ avec suivi si nécessaire (fonction rénale, kaliémie, prudence si sténose d'artère rénale connue dans le cadre d'une hypertension artérielle). Le traitement sera débuté à la dose de 4 mg le matin pendant 2 semaines puis 8 mg le matin. La posologie ultérieure sera discutée lors de la visite de suivi selon l'évolution, la réponse clinique, la tolérance et le contrôle biologique (fonction rénale et kaliémie).

2.4 Antiépileptiques :

L'acide valproïque et le topiramate peuvent être proposés en restant vigilant par rapport aux effets secondaires comme cela est le cas dans la population adulte. Il n'y a pas d'études sur ces traitements dans cette population. Les contre-indications au topiramate sont les antécédents de lithiases rénales, une insuffisance rénale, une dépression sévère. Les contre-indications à l'acide valproïque sont une insuffisance hépatique, une thrombocytopénie.

Il y a un risque plus fréquent d'effets cognitifs dans cette population : confusion, bradypsychie, manque du mot.

Une surveillance biologique sera à assurer en cas de prise d'acide valproïque : transaminases, plaquettes, coagulation.

Le topiramate sera instauré de manière lente jusqu'à la dose de 25 mg 2 fois par jour (12.5 mg le soir pendant 7-10 jours, 12.5 mg matin et soir pendant 7-10 jours ; 12.5 mg matin et 25 mg le soir pendant 7-10 jours puis 25 mg matin et soir). L'acide valproïque sera également instauré de manière lente jusqu'à 500 mg le soir (250 mg le soir pendant 2 semaines puis 500 mg le soir). La posologie ultérieure sera discutée lors de la visite de suivi selon l'évolution, la réponse clinique, la tolérance et éventuellement un dosage sérique (pour l'acide valproïque pour ce dernier point).

2.5 Antidépresseurs :

2.5.1 Amitriptyline :

Ce traitement peut être envisagé mais certaines contre-indications sont à retenir (glaucome à angle fermé, prostatisme, troubles du rythme cardiaque). Par ailleurs, le risque de confusion et d'hallucinations (effet anticholinergique) sera plus important dans cette population et nécessite de mettre en garde le patient et son entourage.

Le traitement sera débuté à petites doses (préparation magistrale par la pharmacie si nécessaire, de comprimés à 5 mg) 1 heure avant le coucher. La posologie ultérieure sera discutée lors de la visite de suivi selon l'évolution, la réponse clinique, la tolérance et la surveillance de la tension artérielle (risque d'hypotension orthostatique).

2.5.2 Venlafaxine

Ce traitement peut être proposé avec nécessité de mettre en garde le patient qu'il ne faut pas arrêter ce traitement de manière brutale (symptômes de sevrage). Il y a également un risque accru d'hyponatémie surtout si prise concomitante avec des diurétiques. La dose sera à diminuer en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère.

Le traitement sera débuté à 37.5 mg le matin pendant 4 semaines et ensuite majoré à 75 mg. La posologie ultérieure sera discutée lors de la visite de suivi selon l'évolution, la réponse clinique et la tolérance.

2.6 Flunarizine

Ce traitement peut être proposé mais pas de traitement à long terme (risque de syndrome extra pyramidal). Il y a également un risque de survenue de symptômes dépressifs et une éventuelle prise de poids.

2.7 Anticorps anti-CGRP

Il n'y a pas de contre-indication différente dans cette population par rapport à la population adulte (1).

Cependant l'hypertension artérielle mérite une attention particulière car ce traitement peut apporter une hausse tensionnelle (2,3).

Devant la notion de risque de retard de cicatrisation et/ou de consolidation de fracture (4,5) il faut également être vigilant sur ce point (car pas de données actuellement disponibles à ce sujet) dans cette population plus à risque de chute avec fracture (ostéoporose), ou d'interventions chirurgicales plus lourdes.

L'attention doit également être portée par rapport au risque de constipation qui semble plus fréquent avec l'érenumab même si lors d'un traitement au long cours la survenue de la constipation tend à diminuer (2). Une hydratation correcte ainsi qu'une activité physique s'imposent à nouveau pour diminuer la survenue de cet effet secondaire.

2.8 Toxine botulique

Ce traitement peut être proposé en cas de migraine chronique et après échec à au moins deux traitements de fond. La seule contre-indication est la myasthénie comme dans population adulte.

3. Risque vasculaire et population âgée (6-7) :

Aucune conclusion ne me semble pouvoir être tirée de ces publications par rapport aux risques vasculaires éventuels liés aux traitements antimigraineux (de crise et/ou de fond). Biais de sélection important notamment concernant le risque vasculaire moindre en cas de prise de triptans (traitements prescrits chez les patients sans antécédents vasculaires ou avec les facteurs de risque vasculaire les moins importants).

Il faudrait des études observationnelles, prospectives étudiant le risque vasculaire dans cette population à risque ; ainsi que l'effet éventuel des traitements de crises et préventif sur ces risques vasculaires.

On retiendra juste un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique plus important chez les migraineux que les non migraineux (risque relatif 1.2 à 1.5) et pas de maladie coronarienne.

4. Les règles actuelles de remboursement des spécialités dans le traitement de la migraine sont-elles à jour ?

4.1 Pour les traitements de crises

Il faudrait envisager également le remboursement des triptans non génériques, élargissant ainsi la gamme pouvant être prescrite à 5 triptans plutôt que 3. Pour les patients avec nausées et vomissements importants, et ne tolérant pas le sumatriptan en sous-cutané, le remboursement des formes en spray nasal de zolmitriptan et de sumatriptan mériterait d'être envisagés.

Le remboursement des gépants pour les patients avec contre-indications aux triptans et/ou ne répondant pas (ou tolérant mal) les triptans devrait également être accordé.

4.2 Pour les traitements préventifs

Les anticorps anti-CGRP devraient être stoppés après 12 mois de traitement (et pas 9 en cas de reprise de traitement après une pause de 3 mois).

Pourquoi ne pas envisager une dose de charge du glacanézumab lors de la reprise du traitement après une pause de 3 mois, comme cela est le cas lors de l'initiation ?

Les études montrent que la majorité des patients s'aggravent pendant la période d'arrêt : il semblerait intéressant de permettre la reprise du traitement lors de la pause de manière plus précoce selon la rapidité d'aggravation (après 1 mois d'arrêt ou 2 pour certains patients ; comme cela est le cas en Italie) (8-10).

Pour les patients répondeurs à la toxine botulique, la règle d'arrêt dès un retour à une migraine épisodique 3 mois consécutifs devrait être nuancée. En effet, 14 jours/mois 3 jours consécutifs et le traitement doit être stoppé. Une règle différente pourrait être proposée : telle que $< 8j/mois$ 3 mois consécutifs.

Références :

1. Sacco et al, European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. The J of Headache and Pain 2022; 23:67
2. Ashina et al, Long terme efficacy and safety of erenumab in migraine prevention : Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomised clinical trial. Eur J of Neurology 2021; 0 :1-10
3. De Vries Lentsch et al, Blood pressure in patients with migraine treated with monoclonal anti-CGRP (receptor) antibodies. A prospective follow-up study. Neurology 2022; 99: e1897-e1904
4. Chua et al, Drug safety in episodic migraine management in adults. Part 2 : preventive treatments. Current Pain and Headache Reports (2022) 26:493–504
5. Majima et al, CGRP/CGRP receptor antibodies : potential adverse effects due to blockade of neovascularization ? Trends in Pharmacological Sciences 2019;40(1):11-21.
6. McKinley et al, Risk for ischemic stroke and coronary heart disease associated with migraine and migraine medication among older adults. The Journal of Headache and Pain 2021 ; 22 : 124
7. Li H et al. Potential Channeling Bias in the Evaluation of Cardiovascular Risk: The Importance of Comparator Selection in Observational Research. Pharmaceutical medicine 2022;36: 247-59.
8. Terhart et al, Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. The Journal of Headache and Pain 2021;22:158
9. Nsaka et al, Real-world evidence following a mandatory treatment break after 1-year prophylactic treatment with calcitonin gene related peptide (pathway) monoclonal antibodies. Brain and Behav. 2022;12:e2662
10. Raffaelli et al, Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis : a prospective , longitudinal cohort study. Cephalalgia 2022; 42(4-5):326-334

Vrouwen: menstruatiegebonden
migraine, zwangerschap (preventieve
en acute behandeling)



Femmes : migraine menstruelle,
grossesse (traitement préventif et
aigu)

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Gisela Terwindt, Universiteit Leiden (Nederland)

Medicamenteuze behandeling van migraine bij vrouwen

Auteursgegevens

- Drs. B.W.H. Britt van der Arend, arts-onderzoeker, LUMC, neurologie, Leiden. De auteur heeft geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.
- Prof. Dr. G.M. Gisela Terwindt, neuroloog, LUMC, neurologie, Leiden. De auteur heeft geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.

Menstruatiegebonden migraine. Welke is de aanbevolen aanpak

1. **van acute migraineaanvallen?**
2. **om aanvallen te voorkomen?**
3. **wat met hormonale contraceptie?**

Zwangerschap en lactatie. Welke is de aanbevolen aanpak

1. **van acute migraineaanvallen?**
2. **om aanvallen te voorkomen?**

Samenvatting

Migraine is een hersenziekte die drie keer vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen. Ook worden er veranderingen gezien gedurende de levensloop van een vrouw. Tijdens de zwangerschap verbetert migraine zonder aura vaak, terwijl vrouwen met migraine in de perimenopauze een verslechtering bemerken. Hormoonfluctuaties spelen hierbij een rol, maar de exacte pathofysiologie is nog onbekend. De daling van het oestrogeen vlak voor de menstruatie kan mogelijk de drempel voor het krijgen van een migraineaanval verlagen. Migraineaanvallen worden dan ook vaker gezien in de periode van 2 dagen voor de eerste dag van de menstruatiedbloeding tot 3 dagen hierna. Deze zogenoemde perimenstruele aanvallen zijn ernstiger en langer van duur. Hierdoor keert de hoofdpijn vaker terug na inname van een triptaan ("recurrence"), omdat de halfwaardetijd van het triptaan te kort is voor de duur van de migraineaanval. Er is dan ook grote behoefte aan een vrouwspecifieke (hormonale) behandeling voor migraine.

Karakteristieken van migraine

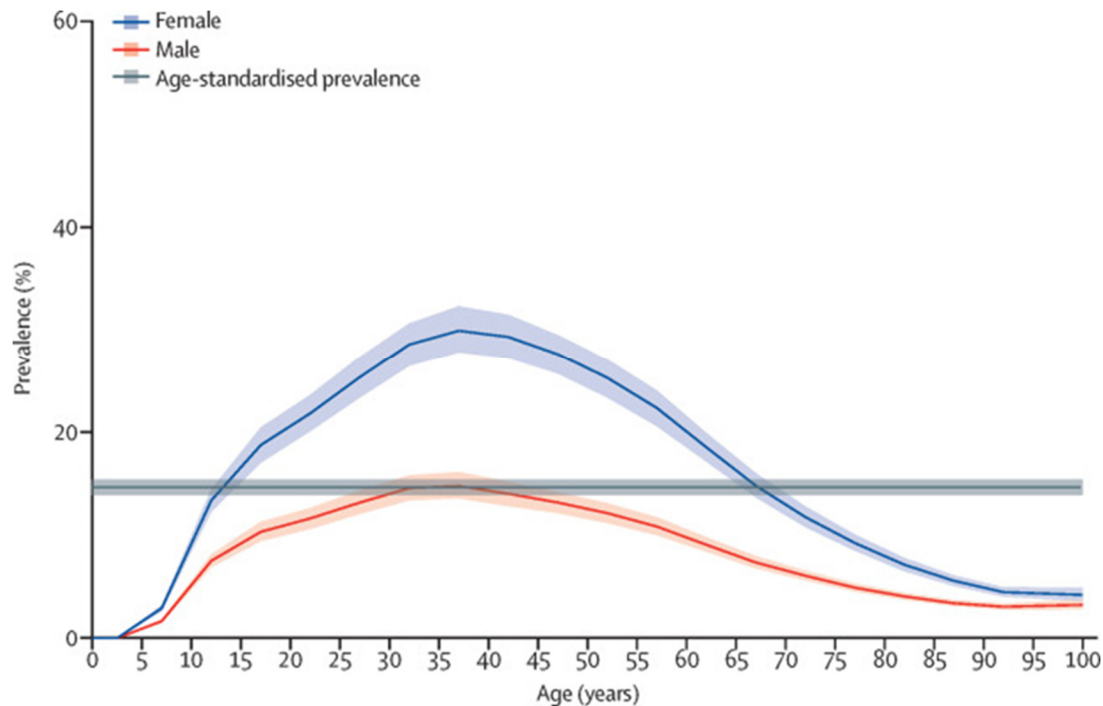
Migraine is een multifactoriële episodische hersenziekte die gekarakteriseerd wordt door terugkerende hoofdpijnaanvallen. Hierbij is er sprake van foto- en fonofobie en/of misselijkheid of braken. Een aanval duurt tussen de 4 en 72 uur, zit aan één kant van het hoofd en is het beste te omschrijven als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

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

Ongeveer 1/3 van de patiënten ervaart een aura voorafgaand aan de hoofdpijn. Dit kunnen visuele, sensibele, spraak/taal en (zelden) motorische symptomen zijn. Bijna altijd begint een aura met visuele symptomen, waarbij patiënten schitteringen, bliksemschichten, vlekjes of andere figuren zien. Deze verschijnselen breiden zich geleidelijk uit gedurende 5 minuten of meer. Ook kunnen er 2 of meerdere aurasymptomen achtereenvolgens optreden. Ieder afzonderlijk aurasymptoom duurt 5 tot 60 minuten. Er is vaak ten minste één aurasymptoom eenzijdig aanwezig. De fase tussen de aurasymptomen en de hoofdpijn duurt meestal maximaal 60 minuten, maar een aura kan ook zonder hoofdpijn optreden (migraine met aura zonder migraineuze hoofdpijn).¹

1.1 Verschillen tussen mannen en vrouwen

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



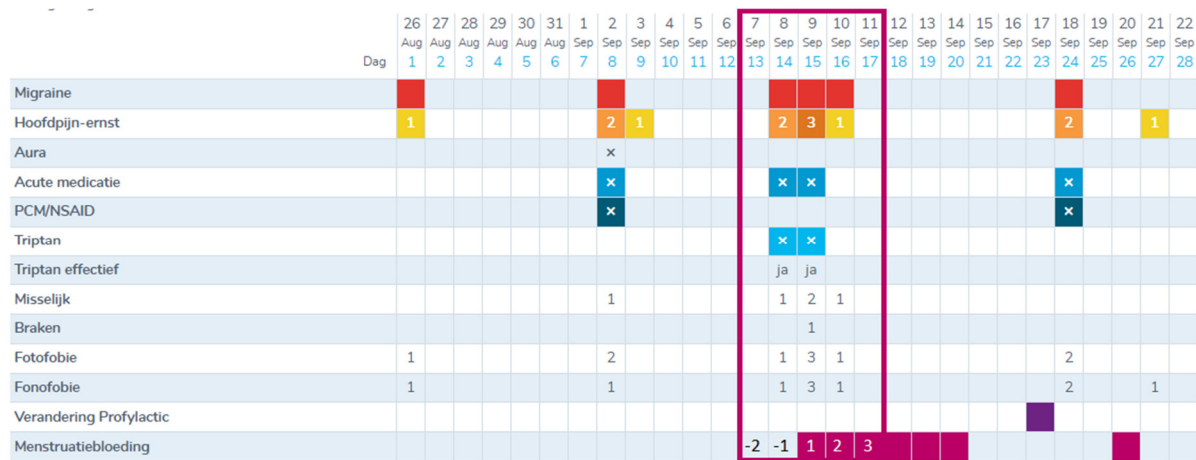
Figuur 1: lifetime prevalentie van migraine, gebaseerd op cijfers uit de Global Burden of Disease Study⁵ en de Nederlandse GEM studie⁴

Naast de hogere prevalentie bij vrouwen ten opzichte van mannen, hebben vrouwen ook een hogere ziektelast. In de Global Burden of Disease 2019 staat migraine op de tweede plaats van de meest invaliderende aandoeningen ter wereld, en onder jonge vrouwen tussen 15 en 49 jaar zelfs op de eerste plek.⁵ De frequentie en intensiteit van de aanvallen is hoger bij vrouwen en de aanvallen gaan vaker gepaard met begeleidende symptomen, zoals fotofobie, fonofobie, misselijkheid, braken en cutane allodynie.⁶ De migraine aanvallen duren bij vrouwen tevens langer dan bij mannen. Vrouwen hebben tevens een hoger risico op het krijgen van chronische migraine en medicatie-overgebruikshoofdpijn (MOH). Er is sprake van chronische migraine wanneer een patiënt gedurende 3 achtereenvolgende maanden ≥ 15 hoofdpijndagen per maand heeft, waarvan ≥ 8 dagen met migraine. Ook rapporteren vrouwen vaker een verminderde productiviteit op het werk of in het huishouden en missen zij vaker sociale activiteiten. Hoewel het aantal consultaties voor migraine hoger is bij vrouwen dan bij mannen, is de kans groter dat mannen met de diagnose migraine worden behandeld.⁷ Vrouwen met migraine lijden vaker aan angst- en depressieklachten dan mannen met migraine. Eerdere studies vonden een bidirectionele associatie tussen migraine en depressie. Dit suggereert dat er een gemeenschappelijke pathogenetische oorzaak aan beide aandoeningen ten grondslag ligt, in plaats van dat de ene aandoening het gevolg is van de andere.⁸

1.2 Diagnose van menstruele migraine

Het risico op het krijgen van een migraineaanval is het grootst in de periode van 2 dagen voor de eerste dag van de menstruatie tot en met de eerste drie dagen van de menstruatie (dag -2 t/m +3 van de menstruatiecyclus). Een migraine aanval in dit window wordt een perimenstruele migraine aanval genoemd. Als er in twee van de drie menstruatiecycli een perimenstruele migraine aanval optreedt, dan wordt er volgens de ICHD-3 criteria gesproken van menstruele migraine.¹ Vóór de menopauze heeft ongeveer 60% van de vrouwen met migraine menstruele migraine. Er wordt onderscheid gemaakt tussen pure menstruele migraine, als de aanvallen uitsluitend tijdens de menstruatie

optreden, en menstruatie-gerelateerde migraine, wanneer de aanvallen ook op andere momenten van de menstruatiecyclus optreden. Het vóórkomen van pure menstruele migraine is echter extreem zeldzaam. Meer relevant is het daarom om onderscheid te maken tussen wél of géén menstruele migraine. Bij het stellen van de diagnose is het belangrijk om gebruik te maken van hoofdpijndagboeken, waarin ook de menstruatiecyclus wordt gemonitord (figuur 2). Uit recent onderzoek blijft dat 80% van de vrouwen denkt menstruele migraine te hebben. Wanneer deze vrouwen een hoofdpijndagboek bijhouden, blijkt dit bij 2/3 van deze vrouwen ook het geval. Van de vrouwen die zelf dachten géén menstruele migraine hebben, voldoet na het bijhouden van een hoofdpijndagboek ook 2/3 aan de criteria van menstruele migraine (ongepubliceerde data, Verhagen et. al.). Het blijkt in de praktijk dus onbetrouwbaar om een patiënt zelf de diagnose menstruele migraine te laten stellen zonder het gebruik van dagboekgegevens.



Figuur 2: digitaal hoofdpijndagboek met een perimenstruele migraine aanval.⁹

1.3 Verschillen tussen perimenstruele en niet-perimenstruele migraineaanvallen

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

2 Pathofysiologie

Hoofdpijn die tijdens een migraineaanval optreedt wordt veroorzaakt door activatie van het trigeminovasculaire systeem. Dit bestaat uit nociceptieve trigeminale afferenten rondom craniële bloedvaten. Hoe dit systeem precies wordt geactiveerd is nog grotendeels onbekend. Waarschijnlijk spelen veranderingen in de hersenstam en de hypothalamus een belangrijke rol.¹¹ Het trigeminovasculaire systeem kan geactiveerd worden door 'cortical spreading depolarisation' (CSD). Dit is een depolarisatiegolf over de cortex, die wordt gezien als het elektrofyysiologische substraat voor migraine aura. Bij activatie van het trigeminovasculaire systeem worden de trigeminale afferenten, het trigeminale ganglion en de trigeminale nucleus caudalis (TNC) in de hersenstam geactiveerd. Het calcitonin gene-related peptide (CGRP) is een belangrijke neurotransmitter in deze signaaltransmissie. Vanuit de TNC wordt de sensibele informatie vervolgens overgebracht naar de thalamus, waar alle sensibele informatie samenkomt. De verwerking hiervan wordt beïnvloed door pijnmodulerende

systemen die de nociceptie kunnen faciliteren of inhiberen. In de cortex ontstaat vervolgens pijngewaarwording. CGRP is een krachtige vasodilatator en een modulator van de cerebrovasculaire nociceptie. Bovendien kan een infusie van CGRP in patiënten met migraine een migraineaanval uitlokken. Om deze redenen wordt verondersteld dat CGRP een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van migraine.

2.1 Invloed van hormoonfluctuaties

Klinische en epidemiologische studies suggereren een prominente rol voor geslachtshormonen bij migrainepatiënten. Menstruatie is een belangrijke factor die de drempel voor een migraineaanval verlaagt. Hormonale schommelingen tijdens de perimenopauze gaan ook gepaard met een verhoogde vatbaarheid voor migraine. Daarentegen wordt tijdens de zwangerschap vaak een verbetering van migraine gerapporteerd.¹² Het is dus bekend dat geslachtshormonen de gevoeligheid voor migraineaanvallen bij vrouwen beïnvloeden, maar er is nog onvoldoende begrip van het onderliggende pathofysiologische mechanisme. Er wordt verondersteld dat de plotse daling van oestrogeen voorafgaand aan de menstruatie een migraineaanval kan uitlokken. In een studie met premenopauzale vrouwen met migraine werd een snellere daling van geconjugeerde oestrogenen in urine beschreven ten opzichte van controles.¹³ In diezelfde studie werden geen verschillen gevonden tussen piekconcentraties of gemiddelde dagelijkse oestrogeenconcentraties. Een andere studie vond wel een lager serum oestradiol op dag 19-21 van de menstruatiecyclus (luteale fase) bij vrouwen met menstruele migraine, maar geen verschillen bij de start van de menstruatie.¹⁴ Beide studies vonden geen verschillen in progesteronconcentraties tijdens de luteale fase of de start van de menstruatie. Een daling van het serum oestrogeen treedt ook op tijdens de ovulatie, maar deze afname lijkt geen consistent verband te hebben met het ontstaan van migraineaanvallen. Mogelijk spelen de stijgende progesteronconcentraties, of het metabooliet allopregnanolon, een beschermende rol. Waarschijnlijk is echter de verhouding tussen de verschillende geslachtshormonen belangrijker dan de serumconcentraties op zich.

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

2.2 CGRP en hormonen

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

3 Migraine tijdens de levensloop van een vrouw

3.1 Zwangerschap en borstvoeding

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

3.2 (Peri)menopauze

De perimenopauze is de periode voor de menopauze, waarin de menstruaties veranderen, tot een jaar na de laatste menstruatie. Een jaar na de laatste menstruatie spreken we van de menopauze. De perimenopauzale fase is een belangrijke risicofactor voor verslechtering van pre-existente migraine. Een verslechtering van migrainesymptomen tijdens de perimenopauze wordt vooral gezien bij vrouwen met menstruele migraine. Een mogelijke verklaring is dat er toenemende fluctuaties van hormoonspiegels optreden, waardoor er bij deze vrouwen frequenter een hogere kans is op het krijgen van migraine. Vrouwen met migraine hebben daarnaast een hoger risico op vasomotorische symptomen tijdens de menopauze.¹⁸ Migraine met aura lijkt minder beïnvloed te worden door de (peri)menopauze.

Vanaf de (natuurlijke) menopauze verbetert migraine in ongeveer twee derde van de vrouwen met migraine zonder aura. De aanvalsfrequentie vermindert en de aanvallen worden minder ernstig. Naarmate een vrouw langer in de menopauze is, neemt het risico op migraine steeds verder af.⁶

4 Vasculair risico

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

Het risico op een herseninfarct is bij vrouwen met migraine met aura 2-2.5 keer zo hoog ten opzichte van vrouwen met migraine zonder aura. Ook zorgt het gebruik van de orale anticonceptiepillen voor een verhoging van het cardiovasculaire risicoprofiel. Wanneer vrouwen hierbij ook nog roken wordt dit relatieve risico met meer dan 30 verhoogd. Bij vrouwen met migraine met aura die roken moet het gebruik van de anticonceptiepillen dan ook worden ontraden. Stoppen met roken is echter nog beter. Er is dus geen harde contra-indicatie voor de anticonceptiepillen bij vrouwen met migraine met aura, maar het is wel goed om het vasculaire risico te bespreken. Daarnaast moet rekening worden gehouden met additionele cardiovasculaire risicofactoren, zoals diabetes mellitus, hypertensie en hyperlipidemie. In enkele studies wordt het preventieve gebruik van statines of bloedplaatjesremmers bij migrainepatiënten gesuggereerd, maar dit is niet bewezen effectief.

5 Behandeling van migraine

5.1 Acute behandeling

Niet-migraine specifieke aanvalsmedicatie bestaat uit pijnmedicatie, zoals paracetamol of een NSAID. Eventueel kan een anti-emeticum (metoclopramide of domperidon) worden voorgeschreven tegen misselijkheid en braken. Er is geen duidelijke meerwaarde van andere pijnstillers, zoals opiaten. Bij onvoldoende effectiviteit van niet-migraine specifieke aanvalsmedicatie is de volgende stap het gebruik van een triptaan. In de eerste lijn wordt vaak als eerste gekozen voor sumatriptan, omdat deze naast tabletvorm ook als subcutane injectie en neusspray verkrijgbaar is. Injecties kunnen worden voorgeschreven bij ernstige misselijkheid of braken. Van de overige triptanen hebben rizatriptan, eletriptan en almotriptan de hoogste kans op een consistent succesvolle behandeling. Het is belangrijk dat een patiënt ten minste 3 aanvallen behandelt met hetzelfde middel voor de evaluatie van de effectiviteit. De belangrijkste uitkomstmaat is de zogenaamde sustained pain response. De patiënt heeft dan een significante en blijvende reductie van de hoofdpijn (zonder terugkomst van de hoofdpijn binnen 24 uur). Bij uitblijven van een respons is een herhaalde dosering van een triptaan niet zinvol. Dit komt omdat er dan centrale sensitisatie optreedt, met activatie van tweede en derde orde neuronen in de hersenstam en thalamus. Dit proces is dan niet meer goed te doorbreken. Herhaald doseren bij uitblijven van eerste effect heeft dus geen zin en moet aan de patiënt worden uitgelegd. De timing van inname is belangrijk, dit moet namelijk niet te laat (als er al centrale sensitisatie is opgetreden), maar ook niet te vroeg gebeuren. Een triptaan dient dus aan het begin van de hoofdpijnfase te worden ingenomen, zoals weergegeven in het groene vlak in figuur 3A. Inname tijdens de aura-fase helpt niet, omdat triptanen geen effect hebben op corticale spreidende depolarisatie (CSD), het onderliggend fenomeen van de aura-symptomen. Alleen wanneer patiënten een aura ervaren vlak voor of tijdens de hoofdpijn, kan overwogen worden het triptaan al tijdens de aurafase in te nemen.

5.1.1 Vrouw specifieke acute behandeling

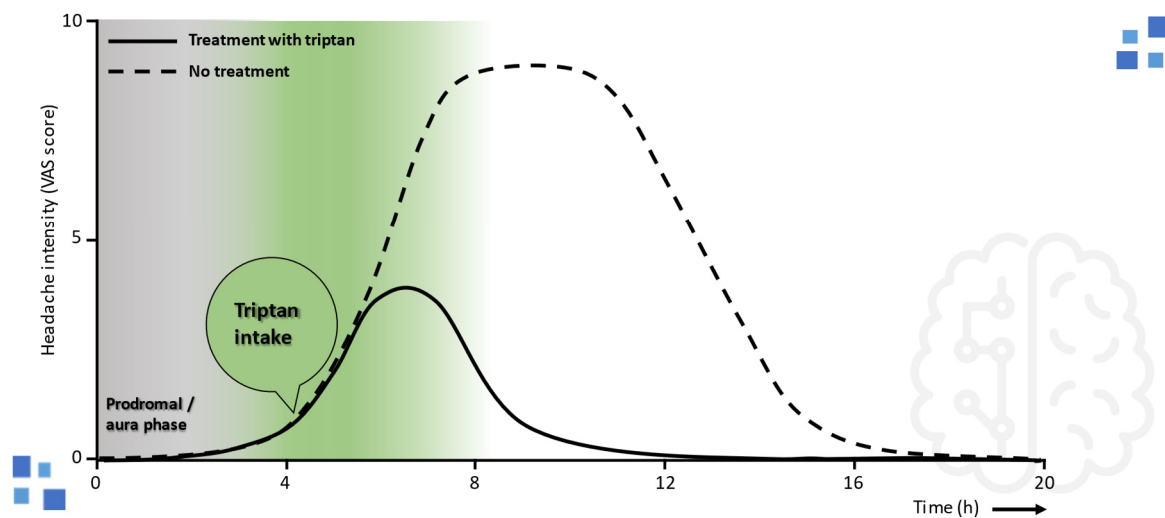
Van alle klinische onderzoeken naar triptanen heeft slechts 20% de verschillen tussen seksen in beschouwing genomen. Sekseverschillen worden echter wel gezien. Vrouwen hebben vaker bijwerkingen van triptanen. Dit kan (deels) verklaard worden door een hogere blootstelling aan het medicijn, zoals een hogere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

5.1.2 Behandeling van recurrences

Wanneer het triptaan effectief is, maar de hoofdpijn binnen 24 uur terugkeert is er sprake van een recurrence. Dit fenomeen ontstaat voornamelijk tijdens perimenstruele aanvallen. Indien er, na proefbehandeling van tenminste 3 aanvallen, recurrences blijken op te treden, moet de behandeling worden aangepast. Soms gebruikt een patiënt nog oraal sumatriptan 50 mg, wat kan worden opgehoogd naar 100 mg. Naast de behandeling met een triptaan kan een NSAID worden toegevoegd, zoals etoricoxib. De inname hiervan is afhankelijk van het tijdstip van de recurrence en wordt

weergegeven in het gele vlak in figuur 3C. Wanneer er gedurende de nacht of de volgende ochtend een recurrence optreedt, wordt aangeraden om het NSAID vóór het slapen gaan in te nemen. Een alternatieve behandeling is met eletriptan, wat een iets langere halfwaardetijd heeft. Indien bij een dosering van 40 mg nog steeds recurrences optreden, kan dit worden opgehoogd naar 80 mg per keer. Frovatriptan heeft de langste halfwaardetijd en zou theoretisch het beste moeten werken om recurrences te voorkomen. In de praktijk is dit middel echter matig effectief en is de initiële respons al onvoldoende.

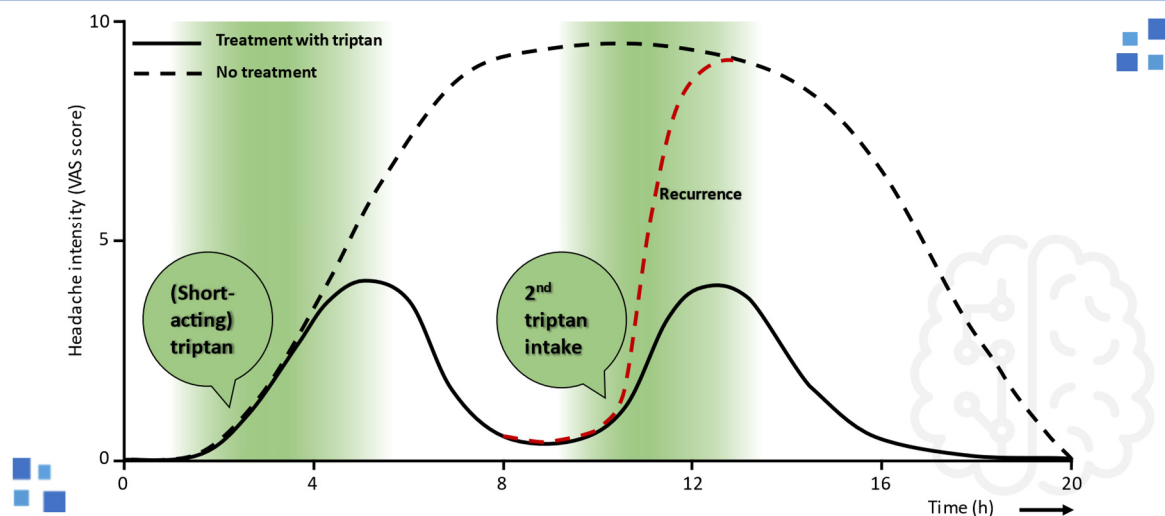
1. Timing triptan intake



Van der Arend et al. Pil. (2022)

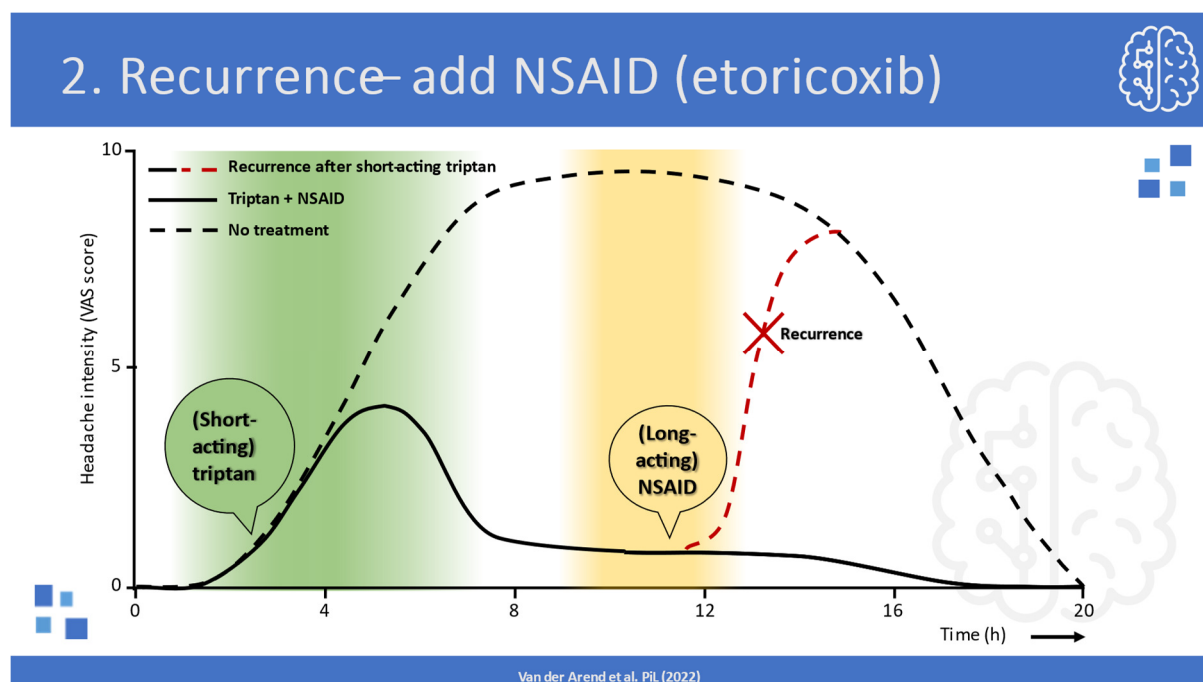
Figuur 3A: timing inname triptaan (idealiter in het groen gemarkeerde gebied)

2. Recurrence

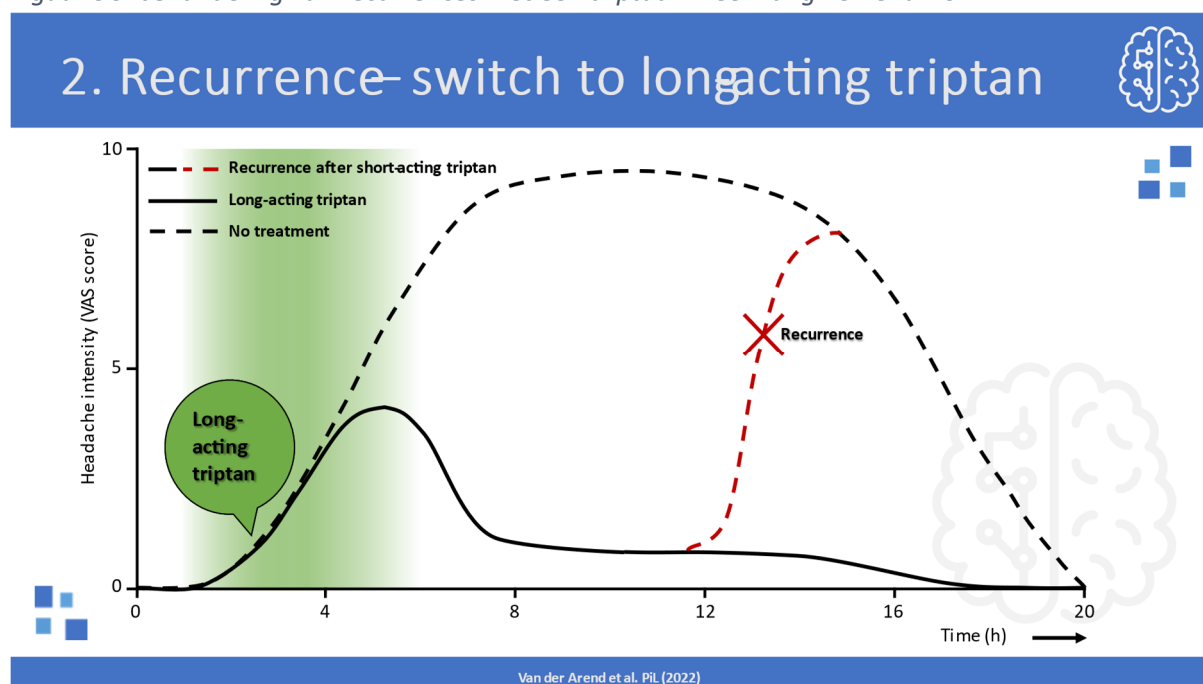


Van der Arend et al. Pil. (2022)

Figuur 3B: recurrence: het ingenomen triptaan werkt niet lang genoeg voor de langere duur van de (perimenstruele) migraineaanval, waardoor er nog een 2^e triptaan moet worden ingenomen



Figuur 3C: behandeling van recurrences met een triptaan + een langwerkend NSAID



Figuur 3D: behandeling van recurrences met een langwerkend triptaan

5.1.3 Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH)

Patiënten moeten altijd gewaarschuwd worden voor medicatieovergebruik. Overmatig gebruik van paracetamol en/of NSAID's (≥ 15 dagen per maand) of triptanen (≥ 10 dagen per maand) of een combinatie van deze middelen (≥ 10 dagen per maand) gedurende ≥ 3 maanden kan leiden tot medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).²¹ MOH kan tevens veroorzaakt worden door overmatig gebruik van cafeïne. Er is mogelijk sprake van cafeïne overgebruik als een patiënt 5 of meer cafeïne houdende dranken/middelen nuttigt per dag. Eén van de mogelijke onderliggende mechanismen van MOH bij migraine is een veranderde gevoeligheid door centrale sensitatie, waarbij 2^e en 3^e order neuronen geactiveerd worden. De patiënt merkt dit doordat bijvoorbeeld tijdens een aanval het aanraken van de hoofdhuid of huid van extremiteiten pijnlijk is. Patiënten rapporteren dit soms spontaan door te vertellen dat het dragen van een staart, bril of douchen vervelend en pijnlijk is tijdens een aanval. Bij navragen blijkt dat meer dan de helft van migrainepatiënten enigerlei van sensitatie en dus allodynie ervaart tijdens een aanval. Allodynie is een voorspeller voor een groter risico op chronificatie van migraine en MOH. Daarnaast zijn depressieve klachten een voorspeller voor medicatieovergebruik en een risicofactor voor migraine chronificatie. MOH gaat dan ook eigenlijk altijd samen met chronische migraine.²¹

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

5.2 Profylactische behandeling

Bespreek de optie van een profylacticum bij patiënten met ≥ 2 aanvallen of ≥ 4 migraine dagen per maand. Bij episodische migraine is candesartan (off label) het middel van eerste keus, vanwege een gunstig bijwerkingenprofiel. Tweede keus is een bètablokker (metoprolol of propranolol). Opbouwschema's voor migraine profylactica zijn te vinden in de richtlijn "Medicamenteuze behandeling migraine en MOH" van de NvN. In de praktijk blijken bètablokkers minder effectief bij vrouwen dan bij mannen. Ook hebben vrouwen meer bijwerkingen, zoals klachten van duizeligheid of flauwvallen doordat de bloeddruk laag wordt. Het profylactische effect van amitriptyline bij migraine is niet goed aangetoond, dit middel lijkt vooral effectief bij migrainepatiënten bij wie spanningshoofdpijn op de voorgrond staat.

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

Daarnaast zijn sinds kort de monoklonale antilichamen gericht tegen CGRP of de CGRP-receptor beschikbaar. Deze middelen richten zich tegen het eiwit CGRP zelf (eptinezumab, fremanezumab of galcanezumab) of blokkeren de receptor van CGRP (erenumab). De anti-CGRP-middelen hebben een

lange halfwaardetijd, waardoor ze slechts maandelijks of driemaandelijks moeten worden toegediend. Daarnaast is het bijwerkingenprofiel relatief gunstig, hoewel het belangrijk is om te melden dat het cardiovasculair risico op lange termijn nog onbekend is. De anti-CGRP-middelen worden in Nederland inmiddels vergoed voor chronische migraine (≥ 8 migrainedagen/maand migraine met ≥ 15 hoofdpijndagen/maand, geen MOH). De vergoeding voor episodische migraine wordt in 2022 beoordeeld.

5.2.1 Sekse verschillen in de respons op profylactica

Er zijn nog weinig onderzoeken gedaan naar de verschillen tussen mannen en vrouwen met betrekking tot migraine-profylactica. Voor vrouwen prevaleert candesartan boven bètablokkers, hoewel deze middelen in de NHG standaard beide als 1^e keuze staan beschreven. Bètablokkers hebben een ongunstiger bijwerkingenprofiel en zijn mogelijk minder effectief bij vrouwen. Voor propranolol zijn deze sekse verschillen onderzocht, waarbij er een verminderde effectiviteit werd gezien bij vrouwen (die ook orale anticonceptiva gebruikten) ten opzichte van mannen. Ook gebruiken mannen na behandeling met propranolol minder triptanen ten opzichte van vrouwen.²³ Dit suggereert een mogelijke interactie tussen propranolol en geslachtshormonen.

Anti-CGRP-middelen zouden even effectief zijn voor de bestrijding van perimenstruele aanvallen als niet-perimenstruele aanvallen (ongepubliceerde data, Verhagen et. al.). Helaas is er geen data vrijgekomen van de oorspronkelijke studies waarin onderscheid wordt gemaakt tussen mannen en vrouwen, waardoor er op dit moment nog geen mogelijkheid is om uitspraken te doen over verschillen in effectiviteit tussen mannen en vrouwen. Eén kleinere studie vond effectiviteit van fremanezumab voor mannen en vrouwen apart, maar had onvoldoende power om een vergelijking te doen tussen de geslachten.²⁴ Naast een gunstig effect op migraine, zouden anti-CGRP-middelen mogelijk een positief effect kunnen hebben op vasomotore symptomen. Tijdens opvliegers zijn CGRP-concentraties verhoogd, en postmenopauzale vrouwen met opvliegers hebben hogere CGRP-plasmaconcentraties dan premenopauzale vrouwen en postmenopauzale vrouwen zonder opvliegers.¹⁶ In muizen is aangetoond dat het blokkeren van CGRP symptomen van opvliegers kan verminderen, maar klinische studies zullen dit verder moeten uitwijzen.

5.2.2 Profylactische behandeling van menstruele migraine

Bij vrouwen met menstruatie gerelateerde migraine kan worden besloten om profylactische behandeling te starten, om de ernst en de duur van de perimenstruele migraineaanvallen te verminderen. Vaak duren perimenstruele aanvallen langer (4 dagen of meer). Hiermee kan worden voorkomen dat vrouwen meerdere dagen moeten behandelen met het risico op het ontwikkelen van MOH. Wanneer de migraineaanvallen uitsluitend optreden rondom de menstruatie wordt soms kortdurende profylaxe met NSAID's (etoricoxib 90 mg) of triptanen (frovatriptan 2,5 mg) overwogen. Hier wordt 1-2 dagen vóór de menstruatie mee gestart voor in totaal 5-7 dagen. De menstruatiecyclus moet hiervoor echter regelmatig of voorspelbaar zijn, zodat 1-2 dagen voor de start van de menstruatie kan worden gestart. Vaak rapporteren vrouwen echter uitstel maar geen afstel van aanvallen. Daarnaast wordt de kans op medicatieovergebruik door het langdurige gebruik van triptanen groot, zeker als er daarnaast ook nog migraineaanvallen buiten de menstruatie plaatsvinden. Wij zijn dus ook geen voorstander van deze aanpak en kiezen eerder voor andere profylactische behandelingen. Eerdere studies naar het effect van oestrogeensuppletie voor de preventie van migraineaanvallen bij vrouwen met menstruele migraine focusten op (extra) behandeling gedurende de perimenstruele periode.²⁵ Deze overbrugging zou ervoor moeten zorgen

dat het risico op een migraineaanval tijdens de menstruatie afneemt, maar ook daar treedt vaak uitstel en geen afstel van de aanval op.

5.3 Hormoon specifieke behandeling

In de huisartsenpraktijk wordt de orale anticonceptiepil vaak voorgeschreven bij vrouwen met migraine, hoewel het effect hiervan niet wetenschappelijk onderbouwd is. De hypothese achter het voorschrijven van de orale anticonceptiepil (wat dan zonder stopweek zou moeten gebeuren) bij migraine is gericht op het stabiliseren van vrouwelijke hormonen. Met name de daling van het oestrogeen en progesteron vlak voor de menstruatie kan hiermee voorkomen worden, met mogelijk een gunstig effect op perimenstruele aanvallen. Dit is tot op heden alleen onderzocht in te kleine studies.²⁵ Vanwege het verhoogde cardiovasculaire risico van gecombineerde hormonale anticonceptie, wordt geadviseerd om deze medicijnen niet voor te schrijven aan vrouwen met migraine met aura of vrouwen met migraine zonder aura met additionele cardiovasculaire risicofactoren.²⁵ De desogestrel pil bevat progestageen zonder oestrogeen (ook wel de 'minipil' genoemd). Vanuit een cardiovasculair oogpunt is deze anticonceptiepil veiliger. Concluderend is het bewijs voor de effectiviteit van orale anticonceptiva tot op heden onvoldoende, terwijl er wel mogelijke risico's aan verbonden zijn, met name voor vrouwen met migraine.

In een klein onderzoek werd vitamine E beschreven als effectieve behandeling voor migraine in relatie met de hormonale cyclus. Dit onderzoek had echter veel methodologische beperkingen, waaronder een korte behandelduur alleen tijdens het perimenstruele window en het gebrek aan goede uitkomstmaten.²⁶ Recent is daarom de WHAT! studie gestart, een gerandomiseerd open-label onderzoek naar de effectiviteit van continu gebruik van ethinylestradiol/levonorgestrel (30/150 µg/dag) in vergelijking met vitamine E (400 IE/dag) als behandeling voor migraine rondom de menstruatie en migraine tijdens de perimenopauze. Meer informatie over dit onderzoek is te vinden op www.whatstudy.nl.

5.3.1 Behandeling van migraine tijdens zwangerschap en borstvoeding

Effecten van hoofdpijn-medicatie zijn onvoldoende onderzocht tijdens zwangerschap en lactatie. Het gebruik van zowel acute als profylactische medicatie wordt daarom afgeraden. Profylactische medicatie moet al voor de conceptie worden gestopt, waarbij minimaal 5x de halfwaardetijd moet worden aangehouden. Eventueel kan versneld worden afgebouwd of direct worden gestopt. Bij de anti-CGRP middelen is dit zeer relevant, vanwege de lange halfwaardetijd (1 maand). Dit betekent dat 5 maanden voor de zwangerschap de medicatie niet meer toegediend moet worden. Daarom moet met alle vrouwen in de vruchtbare levensfase vóór het starten van (profylactische) medicatie worden besproken of zij in de nabije toekomst een zwangerschapswens hebben. Een samenvatting over medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie is te vinden in tabel 1 en 2.

5.3.2 (Peri)menopauzale hormoonsuppletie en anticonceptie

In tegenstelling tot het gunstige beloop van migraine in natuurlijke postmenopauzale vrouwen, is iatrogene menopauze door ovariëctomie niet geassocieerd met een verbetering van migraine-symptomen. In sommige studies wordt zelfs een toename van migraineklachten beschreven. Een ingreep met als doel verlichting van migraineklachten wordt daarom sterk afgeraden. Aangezien migraine met aura een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor is en een lagere menopauzale

leeftijd het risico op ischemische ziekten verder verhoogt, moet bij migraine met aura zeker terughoudend worden omgegaan met het induceren van vroegtijdige menopauze.

Het effect van verschillende (peri)menopauzale hormoontherapieën op migraine zonder aura is onderzocht, maar de resultaten zijn inconsistent. Continue toediening van hormonen verdient in ieder geval de voorkeur boven cyclische toediening met een stopweek. Aangezien (peri)menopauzale hormoontherapie de ovariële functie niet onderdrukt, is gecombineerde hormonale anticonceptie mogelijk effectiever in het voorkomen van aanvallen.²⁷ Het wetenschappelijk bewijs is echter beperkt tot kleine open-label studies en observationele studies. Ook voor de hormonale anticonceptiepil geldt dat continue toediening de voorkeur verdient boven cyclische toediening, aangezien migraineaanvallen vooral optreden tijdens de stopweek.

Toediening van oestrogenen bij vrouwen met migraine met aura geeft vaak een toename van de ernst van de hoofdpijn en aura's.²⁸ Aangezien migraine met aura daarnaast een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor is, moet terughoudend worden omgegaan met oestrogenen bij vrouwen met migraine met aura. Hormonale anticonceptie met alleen progesteron hebben als voordeel dat ze niet gepaard gaan met een toename van het cardiovasculair risico, maar het effect op migraine is onvoldoende onderzocht.

6 Conclusie en aanbevelingen

Migraine komt drie keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Ook is de ziektelast hoger voor vrouwen. Fluctuaties in oestrogeenconcentraties lijken een belangrijke uitlokkende factor voor migraine, waardoor het aantal aanvallen rondom de menstruatie en de perimenopauze kan toenemen. In de behandeling van migraine bij vrouwen moet gelet worden op de langere aanvalsduur van perimenstruele migraineaanvallen. Hierdoor treden er vaker recurrences op. Vrouwen hebben hierdoor meerdere dagen achtereen triptanen nodig, waardoor het risico op medicatieovergebruik groter is. Daarnaast rapporteren vrouwen ook vaker bijwerkingen van triptanen door een hogere Cmax. Het is in dat geval beter om te switchen naar een langwerkend triptaan (eletriptan 40/80 mg) of een langwerkend NSAID toe te voegen als er een respons is geweest op een triptaan. Er is op dit moment nog geen hormoon specifieke (profylactische) behandeling beschikbaar voor migraine. Het gebruik van de orale anticonceptiepil bij vrouwen met menstruele migraine zonder aura is mogelijk effectief, maar er is vanuit de patiënten zelf aangegeven dat er behoefte is aan goed bewijs voor effectiviteit (zie www.whatstudy.nl) bij jonge en perimenopauzale vrouwen. Migraine met aura is een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor, met name voor vrouwen. Vrouwen met migraine met aura moeten geadviseerd worden roken te staken, zeker als zij de anticonceptiepil slikken. In de praktijk vinden migrainepatiënten het vaak lastig om hun aanvalsfrequentie en de relatie tot de menstruatiecyclus nauwkeurig in te schatten. Het bijhouden van een (digitaal) hoofdpijndagboek wordt daarom sterk aangeraden, zowel voor de diagnostiek als voor het monitoren van ingezette behandeling(en).

Tabel 1. Acute medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie. Gebaseerd op Van Casteren et al.¹²

	1 ^{ste} trimester	2 ^{de} trimester	3 ^{de} trimester	Lactatie
Paracetamol	✓	✓	✓	✓
NSAID's*	Vermijden	Vermijden	Contra-indicatie	✓
COX-2 inhibitors**	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Vermijden	?(v)
Ergotamine	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie
Sumatriptan	?(v)	?(v)	?(v)	✓
Andere triptanen**	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	?(v)
Metoclopramide (max 5 dagen)	✓	✓	Vermijden	(v)
Domperidon (max 7 dagen)	?(v)	?(v)	?(v)	(v)

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

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

**Omvat celecoxib en etoricoxib.

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

Tabel 2. Profylactische medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie. Gebaseerd op Van Casteren et al.¹²

	1 ^{ste} trimester	2 ^{de} trimester	3 ^{de} trimester	Lactatie
Propranolol	Vermijden	?(v)	?(v)	(v)
Metoprolol	Vermijden	?(v)	?(v)	(v)
Candesartan	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	?(v)
Topiramaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Onvoldoende data
Valproaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Vermijden
Amitriptyline	(v)	(v)	Vermijden	(v)
Botulinetoxine A	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data
CGRP(receptor) antilichamen	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data

(v): data suggereert dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(v): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.

Referenties

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018/01/26 ed. 2018, p. 1-211.
2. van Casteren DS, Verhagen IE, Onderwater GL, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: A cross-sectional study. Cephalalgia. 2021;41(6):643-8.
3. Lipton RB, Buse DC, Hall CB, Tennen H, Defreitas TA, Borkowski TM, et al. Reduction in perceived stress as a migraine trigger: testing the "let-down headache" hypothesis. Neurology. 2014;82(16):1395-401.
4. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort. Neurology. 1999;53(3):537.
5. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):954-76.
6. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. The Lancet Neurology. 2017;16(1):76-87.
7. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Neurologic Clinics. 2019;37(4):631-49.
8. Stam AH, de Vries B, Janssens AC, Vanmolkot KR, Aulchenko YS, Henneman P, et al. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. Neurology. 2010;74(4):288-94.
9. Van Casteren DS, Verhagen IE, De Boer I, De Vries Lentsch S, Fronczek R, Van Zwet EW, et al. E-diary use in clinical headache practice: A prospective observational study. Cephalalgia. 2021;41(11-12):1161-71.
10. **van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. Neurology. 2021;10.1212/WNL.00000000000012723.**
11. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. The Lancet Neurology. 2018;17(2):174-82.
12. **van Casteren DS, van den Brink AM, Terwindt GM. Migraine and other headache disorders in pregnancy. Handb Clin Neurol. 2020;172:187-99.**
13. Pavlović 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.
14. Ibrahimi K, Van Oosterhout WPJ, Van Dorp W, Danser AHJ, Garrelds IM, Kushner SA, et al. Reduced trigeminovascular cyclicity in patients with menstrually related migraine. Neurology. 2015;84(2):125-31.
15. Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura. Cephalalgia. 2018;38(3):427-36.
16. de Vries Lentsch S, Rubio-Beltrán E, MaassenVanDenBrink A. Changing levels of sex hormones and calcitonin gene-related peptide (CGRP) during a woman's life: Implications for the efficacy and safety of novel antimigraine medications. Maturitas. 2021;145:73-7.
17. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. Cephalalgia. 2000;20(8):701-7.
18. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. Lancet Neurol. 2021;20(4):304-15.
19. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2009;339:b3914.

20. Van Casteren DS, Kurth T, Danser AHJ, Terwindt GM, Maassenvandenbrink A. Sex Differences in Response to Triptans. *Neurology*. 2021;96(4):162-70.
21. Pijpers JA, Wiendels NJ, Koppen H, Ferrari MD, Haan J, Terwindt GM. [Medication-overuse headache]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018;162:D1749.
22. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain*. 2019;142(5):1203-14.
23. Rubio-Beltran E, Schoon RM, Van der Berg J, Versmissen J, Danser AHJ, van den Meiracker AH, et al. Effect of propranolol in a non-invasive human model of trigeminovascular activation. *Journal of Headache and Pain*. 2018;19.
24. MaassenVanDenBrink A, Galic M, Cohen JM, Ning X, Yang R, Ramirez-Campos V, editors. Impact of age and sex on efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: results of the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study. *Journal Of Headache And Pain*; 2020.
25. Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):76.
26. Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. *Med Sci Monit*. 2009;15(1):Cr16-9.
27. MacGregor EA. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women. *Current pain and headache reports*. 2009;13(5):399-403.
28. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *The Lancet Neurology*. 2004;3(6):354-61.

Optimale opvolging (inclusief
rolverdeling/samenwerking 1^e, 2^e en 3^e
lijn)



Suivi optimal (y compris répartition
des rôles/coopération 1^e, 2^e et 3^e
ligne)

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Annelies Van Dycke, AZ Sint-Jan Brugge

Optimale opvolging
(inclusief rolverdeling/samenwerking 1^e, 2^e en 3^e lijn)
(+ Terugbetalingsregels)

Dr. Annelies Van Dycke

MD, PhD

Diensthooft neurologie

AZ Sint-Jan Brugge

1. Juryvraag 4: Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen?

ALGEMEEN:

Opvolging van patiënten met migraine gebeurt best door een goede samenwerking tussen 1^e, 2^e en indien nodig 3^e lijn, met andere woorden: de huisarts, de neuroloog en/of de hoofdpijnspecialist. Alles begint uiteraard bij het stellen van een correcte diagnose, zoals gedefinieerd door de International Headache Society (IHS).

Wanneer de diagnose van migraine wordt weerhouden, kan de huisarts starten met een acute behandelingsoptie in combinatie met niet-farmacologische behandelingen met 'lifestyle' advies (1). Bij onvoldoende beterschap is verdere verwijzing naar 2^e en/of 3^e lijn noodzakelijk voor optimalisatie van de behandeling.

Blijvende opvolging en terugkoppeling naar 1^e lijn blijft echter wel belangrijk.

Voor de opvolging is het bijhouden van een migraine dagboek essentieel.

1.1 Qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, ...)?

1.1.1 Voor de behandeling van acute migraine aanvallen

De verschillende acute behandelingsopties zijn in een eerder hoofdstuk besproken. Bij het opstarten van een acute behandeling, is de opvolging echter ook cruciaal. Enerzijds voor aanpassingen bij onvoldoende effect, maar ook voor opvolging van bijwerkingen en preventie van hoofdpijn door pijnstillerovergebruik.

Algemene pijnstilling wordt vaak in de eerste lijn reeds opgestart (waaronder vaak een NSAID of combinatiepreparaat). Bij onvoldoende effect is een verwijzing naar de neuroloog aangewezen. Deze start dan meestal een (ander) NSAID en/of een triptan.

Het is belangrijk om de patiënt te instrueren om de aanvalsbehandeling zo snel mogelijk in te nemen bij het opkomen van de migraine aanval. Indien nodig, kan de pijnstilling na 2u nogmaals herhaald worden (2).

Een tweede belangrijk punt dat met de patiënt moet besproken worden, is het beperken van het gebruik tot max. 2 dagen per week of 8 tot 10 dagen per maand om hoofdpijn door pijnstillerovergebruik te voorkomen (1,2).

Opvolging van het effect van de pijnstilling is belangrijk omdat bv. bij falen van een triptan, switch naar een ander zeker aangewezen is. Indien dit onvoldoende effect heeft, kunnen nieuwe behandelingsopties zoals de gepants een optie zijn in de toekomst (momenteel nog geen terugbetaling in België) (1).

Het moment voor opvolging na start van een nieuwe acute behandeling wordt aanbevolen na 3 behandelde aanvallen (3). Een aanvalsbehandeling moet effect hebben bij 2 van de 3 aanvallen waarbij de pijnstilling wordt gebruikt. Het tijdstip voor herevaluatie is dus afhankelijk van de aanvalsfrequentie bij de patiënt.

Bij de opvolging blijft aandacht voor de levensstijl belangrijk (1), zowel in 1^e, 2^e als 3^e lijn (zie ook verder).

De belangrijkste tool om de effectiviteit van een behandeling op te volgen is het bijhouden van een hoofdpijnkalendar (op papier of elektronisch). Hierop moet minimum de frequentie en ernst van de migraine worden genoteerd, evenals het pijnstillergebruik.

Er kan ook gebruik gemaakt worden van specifieke vragenlijsten, doch hiervoor zijn geen duidelijke richtlijnen.

Eens de acute behandeling op punt staat, kan verdere opvolging terug in 1^e lijn gebeuren.

1.1.2 Voor de profylaxe van migraine aanvallen

Bij het opstarten van een onderhoudsbehandeling wordt naast de verwachte efficaciteit van de behandeling ook rekening gehouden met comorbiditeit(en) van de patiënt. Sommige onderhoudsbehandelingen worden langzaam opgebouwd om de kans op bijwerkingen te verminderen (bv. Topiramaat, Amitriptyline etc.).

Er is een algemene consensus om een onderhoudsbehandeling na minimum 3 maanden gebruik aan de maximaal verdragen dosis te evalueren (2,3). Indien geen 50% reductie van het aantal migraine dagen, wordt dit beschouwd als onvoldoende effectief en wordt een nieuwe onderhoudsbehandeling gestart. Driemaandelijke opvolging bij de neuroloog is hiervoor dus aangewezen.

Deze richtlijnen gelden vooral voor de perorale onderhoudsbehandelingen. Voor de onderhoudsbehandelingen met onabotulinumtoxinA of CGRP monoclonale antilichamen wordt geadviseerd om de evaluatie van de efficaciteit 3 maanden of later te plannen (respectievelijk na 6 tot 9 maanden voor de botox en 3 tot 6 maanden voor de CGRP monoclonale antilichamen) (4,5,6). In België is dit op basis van de huidige terugbetalingscriteria 6 maanden na het opstarten voor onabotulinumtoxinA en 3 maanden na het opstarten voor de CGRP monoclonale antilichamen. Indien dan 50% reductie van het aantal migraine dagen bereikt is, kan verlenging van de terugbetaling in België worden aangevraagd.

Na 6 tot 12 maanden succesvolle behandeling kan een afbouw van de onderhoudsbehandeling voor migraine overwogen worden (3). Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hoogfrequente episodische migraine of chronische migraine kan een onderhoudsbehandeling langere tijd worden aangehouden. De opvolging bij de neuroloog kan eventueel afgewisseld worden met tussentijdse opvolging bij de huisarts.

Afbouw van een onderhoudsbehandeling bij langdurige controle kan geïnitieerd worden door de neuroloog met nadien terug opvolging in 1^e lijn. Het is wel aangewezen dat er een duidelijk behandelingsplan wordt gecommuniceerd naar de huisarts wanneer de patiënt terug wordt verwezen (4).

1.1.3 Niet-farmacologische behandelingen

De niet-farmacologische behandelingen wat betreft 'lifestyle'-advies zijn belangrijk bij alle patiënten met migraine (zowel bij degene die enkel nood hebben aan een aanvalsbehandeling als degene die ook een onderhoudsbehandeling nodig hebben).

Het blijft belangrijk om deze zaken ook bij de opvolging te blijven aanhalen. Het gaat enerzijds om algemene levensstijl maatregelen zoals regelmatig eten, voldoende water drinken en regelmaat aan slaap en beweging. Indien er duidelijke triggers zijn, moeten die ook vermeden worden indien mogelijk.

Bijkomend zijn ook relaxatie-oefeningen zoals ademhalingsoefeningen, mindfulness of yoga een goed advies (1,2).

1.2 Qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeit)?

Migraine kan gepaard gaan met meer angst, depressie, slaapstoornissen en andere chronische pijn-aandoeningen. Vooral bij patiënten met chronische migraine komt deze comorbiditeit frequenter voor. Daarnaast blijkt obesitas ook een belangrijke risicofactor voor transformatie van episodische naar chronische migraine. Het is belangrijk om ook dit mee aan te pakken, zowel in 1^e als 2^e/3^e lijn (4).

De comorbiditeit kan ook een invloed hebben op de keuze van bv. de onderhoudsbehandeling. Amitripyline kan bv. een positief effect hebben op depressieve stemming en de slaap en Topiramaat kan een positief effect hebben op overgewicht.

Het is ook belangrijk om het cardiovasculair profiel goed op te volgen, vooral wanneer patiënten op oudere leeftijd blijvend nood hebben aan triptanen (3). Echter ook bij jonge vrouwen met migraine met aura is het belangrijk om het anticonceptie-beleid te bekijken en rookstop te adviseren.

1.3 Rolverdeling/samenwerking 1^e, 2^e en 3^e lijn?

Zoals eerder vermeld, is een goede samenwerking tussen 1^e, 2^e en 3^e lijn essentieel voor een goede opvolging van de migraine patiënt.

Het opstarten van een aanvalsbehandeling gebeurt reeds in de 1^e lijn. Bij twijfel wat betreft de diagnose, plotse wijzigingen van de migraine(frequentie) of bij falen van de standaard aanvalsbehandelingen, is een verwijzing naar een neuroloog noodzakelijk. Indien het gaat om een moeilijke hoofdpijnproblematiek, zowel qua diagnostiek als het uitblijven van het verwachte therapeutische effect, is de tussenkomst van een neuroloog met expertise op het gebied van hoofdpijn aangewezen (3).

Indien de patiënt niet goed reageert op de voorgestelde behandeling(en) is het natuurlijk ook belangrijk om de therapietrouw en het correct gebruik van de medicatie te bevragen (3).

Het is uiteindelijk de bedoeling om patienten na advies in 2^e of 3^e lijn terug te verwijzen naar de huisarts/1^e lijn. Indien het advies enkel een optimalisatie van de aanvalsbehandeling betreft, kan dit vrij snel gebeuren.

Voor de opvolging van de onderhoudsbehandeling is dit onder andere afhankelijk van de snelheid van het effect en ook gelinkt aan de ernst van de migraine (zie ook onder punt 1.1.2).

Indien de opvolging in 2^e/3^e lijn over langere tijd verloopt (wat vaak het geval is bij chronische migraine en ook bij de nieuwere behandelingen zoals de CGRP monoclonale antilichamen), blijft een tussentijdse opvolging bij de huisarts wel aangewezen. De huisarts blijft ook het aanspreekpunt bij acute hoofdpijnproblemen. Een goede communicatie tussen huisarts en neuroloog is hiervoor noodzakelijk (4).

Referenties

1. Ailani J, Burch R, Robbins M et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021;61:1021-1039.
2. SIGN. Pharmacological management of migraine – Revised version 2023. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>; last accessed 26/04/2023.
3. Bendsdorp AJ, Bouma MD F, Schep-Akkerman AE et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (M19). NHG 2021.
4. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 2021;17: 501-14.
5. Ducros A, de Gaalon S, Roos C et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Revue neurologique* 2021;177: 734-52.
6. Sacco S, Amin FM, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J. Headache Pain* 2022 Jun 11;23(1):67.

2. **Juryvraag 6: Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?**

2.1 **BEHANDELING VAN ACUTE MIGRAINE AANVALLEN**

2.1.1 **Terugbetalingsregels triptanen:**

Regelgeving: hoofdstuk IV § 4980000 (controle: a priori) (www.bcfi.be):

De specialiteit wordt vergoed als ze is voorgeschreven voor migraine bij patiënten die voldoen aan de IHS –diagnosecriteria en die ernstige en invaliderende crisissen vertonen die onvoldoende beheerst worden door andere behandelingen van de crisis die gebruikt worden in de adequate dosis.

Op basis van een door de behandelende arts volledig ingevuld en ondertekend aanvraagformulier waarvan het model in bijlage A van deze paragraaf is opgenomen en waarin deze attesteert dat aan de voorwaarden is voldaan en dat hij weet dat de vergoeding voor een eerste aanvraag beperkt is tot een periode van 6 maanden naar rata van maximum 12 tabletten, levert de adviserend geneesheer aan de rechthebbende de machtiging af waarvan het model is vastgesteld onder “b” van bijlage III van dit besluit voor een periode van maximaal 6 maanden.

De machtiging voor vergoeding kan verlengd worden voor nieuwe periodes van maximum 12 maanden, naar rata van maximum 24 tabletten telkens op basis van een aanvraagformulier, waarvan het model is opgenomen in bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende arts, die de doeltreffendheid van de behandeling attesteert en bevestigt dat hij weet dat de vergoeding voor een verlenging beperkt is tot een periode van 12 maanden naar rata van maximum 24 tabletten .

Ingeval van een onvoldoende therapeutische respons of als 12 tabletten per 6 maand niet volstaan, moet een geneesheer-specialist in de neurologie of de neuropsychiatrie de therapeutische aanpak herzien. In dat geval kan de machtiging tot vergoeding toch verlengd worden met nieuwe periodes van 12 maanden maximum naar rata van telkens maximum 24 tabletten op basis van het aanvraagformulier, waarvan het model is opgenomen in bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende arts, die bevestigt dat hij weet dat de vergoeding voor een verlenging beperkt is tot een periode van 12 maanden naar rata van maximum 24 tabletten en die bij het formulier een gemotiveerd verslag voegt van de voornoemde geneesheer specialist dat de noodzakelijkheid van de verderzetting van de behandeling bevestigt

De gelijktijdige terugbetaling van specialiteiten opgenomen in vergoedingsgroep B-221 is nooit toegelaten.

→ **Antwoord:** akkoord met de indicatie stelling voor terugbetaling; echter enkele opmerkingen op de terugbetalingsregels:

- Soms is 24 tabletten per 12 maanden onvoldoende. Een verhoging van het aantal tabletten zou nuttig zijn bij patiënten met frequentere aanvallen
- Gelijktijdige terugbetaling van de sc (Imitrex sc, §120100) en perorale vorm is momenteel niet toegestaan. Bij sommige patiënten zijn beide toedieningsvormen nuttig. Een gelijktijdige terugbetaling van beide vormen kan bij sommige patiënten dus ook nuttig zijn

2.2 BEHANDELING VOOR PROFYLAXE VAN MIGRAINE AANVALLEN

2.2.1 Terugbetalingsregels Topamax/Topiramate:

Regelgeving: hoofdstuk IV § 3500000 (controle: a priori) (www.bcfi.be):

De specialiteit wordt slechts vergoed indien zij gebruikt wordt voor de profylactische behandeling van migraine bij rechthebbenden die voldoen aan de IHS-diagnosecriteria van migraine, bij wie een profylaxis behandeling aangewezen is wegens de frequentie en/of de intensiteit van de migraineaanvallen en bij deze die een onvoldoende respons hebben op propranolol, of die het niet verdragen, of die en contra-indicatie zoals opgenomen in de officiële wetenschappelijke bijsluiter van propranolol, vertonen.

De voorschrijvende arts moet rekening houden met een maximale dagelijkse vergoedbare dosering van 2 x 50mg per dag, die, na de titratieperiode, zal bekomen worden met een maximum van 2 tabletten per behandelingsdag.

De behandelende arts verstrekt aan de adviserend geneesheer een omstandig verslag waarin wordt aangetoond dat de patiënt aan de bovengenoemde criteria voldoet.

Op basis van dit verslag, reikt de adviserend geneesheer aan de rechthebbende de machtiging uit waarvan het model vastgesteld is onder 'd' van bijlage III van dit besluit en waarvan de geldigheidsduur tot maximum 6 maanden beperkt is.

De machtiging voor vergoeding kan verlengd worden voor nieuwe periodes van maximum 60 maanden op basis van het model "d" behoorlijk ingevuld door de behandelende arts en teruggestuurd aan de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling.

→ **Antwoord:** akkoord met de terugbetalingsregels.

2.2.2 Terugbetalingsregels onabotulinumtoxinA:

Regelgeving: §9600100: **proefperiode** van 6 maanden

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding voor een proefperiode van 6 maanden indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van chronische migraine bij volwassenen (chronische migraine volgens ICHD-3 beta), bij patiënten zonder misbruik van geneesmiddelen, als voldaan wordt aan volgende voorwaarden:

- na falen van minstens 2 andere profylactische medicamenteuze behandelingen en bijkomende niet-farmacologische behandeling omwille van beperkte effectiviteit, zijnde reductie van 50% van het aantal dagen met hoofdpijn per 4 weken tijdens de behandeling in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling, en/of intolerantie.

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist in de neurologie, met ervaring in het gebruik van de specialiteit bij chronische migraine, die attesteert dat de patiënt aan de voorwaarden hierboven vermeld voldoet.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen voor patiënten die niet eerder met de betrokken specialiteit behandeld werden voor chronische migraine is beperkt tot:

- een maximale dosis toegediend per sessie van 200 Allerganeenheden BOTOX, met maximaal 2 behandelssessies gedurende deze proefperiode van 6 maanden

d) Het aantal dagen met hoofdpijn wordt objectief beoordeeld op basis van een hoofdpijndagboek dat de patiënt dagelijks invult vanaf 4 weken voor de start van de BOTOX behandeling en waarvan een kopie bewaard wordt in het patiëntendossier. Behandeling met BOTOX wordt beschouwd als doeltreffend in geval van een reductie van 50% van het aantal dagen met hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode van 6 maanden in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling. In geval van afwezigheid van een significante verbetering wordt de behandeling met Botox stopgezet.

e) De gelijktijdige vergoeding van Botox (in de indicatie migraine zoals vermeld in paragraaf §9600100 van hoofdstuk IV van dit besluit) en specialiteiten die eveneens voor migrainebehandeling vergoed worden binnen hoofdstuk IV behalve in het geval van triptanen of topiramaat wordt nooit toegestaan.

f) De terugbetaling kan worden toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist in de neurologie vermeld onder punt b) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij weet dat het aantal vergoedbare verpakkingen is beperkt tot een maximale dosis toegediend per sessie van 200 Allerganeenheden BOTOX, met maximaal 2 behandelssessies gedurende deze proefperiode van 6 maanden.
- dat hij/zij weet dat gelijktijdige vergoeding van Botox (in de indicatie migraine zoals vermeld in paragraaf §9600100 van hoofdstuk IV van dit besluit) en specialiteiten die eveneens voor migrainebehandeling vergoed worden binnen hoofdstuk IV behalve in het geval van triptanen of topiramaat nooit wordt toegestaan.

g) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in f).

Regelgeving: §9600200: hernieuwbare periode van 12 maanden

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding voor hernieuwbare periodes van 12 maanden indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van chronische migraine bij volwassenen (chronische migraine volgens ICHD-3 beta), bij patiënten zonder misbruik van geneesmiddelen, als voldaan wordt aan volgende voorwaarden:

- De rechthebbende werd reeds behandeld met de betrokken specialiteit tijdens een proefperiode van 6 maanden met vergoeding op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf §9600100 van hoofdstuk IV van dit besluit;
- EN bij de evaluatie na deze proefperiode van 6 maanden toonde de patiënt een significante verbetering: Het aantal dagen met hoofdpijn wordt objectief beoordeeld op basis van een hoofdpijndagboek dat de patiënt dagelijks invult vanaf 4 weken voor de start van de BOTOX behandeling en waarvan een kopie bewaard wordt in het patiëntendossier. Behandeling met BOTOX wordt beschouwd als doeltreffend in geval van een reductie van 50% van het aantal dagen met

hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling.

a') Overgangsmaatregel:

De specialiteit wordt vergoed voor hernieuwbare periodes van 12 maanden indien zij gebruikt wordt voor de behandeling van chronische migraine bij volwassenen (chronische migraine volgens ICHD-3 beta), bij patiënten zonder misbruik van geneesmiddelen, als voldaan wordt aan volgende voorwaarden:

- behandeling zonder terugbetaling in de voorbije 6 maanden met BOTOX, met een significant verbetering: Het aantal dagen met hoofdpijn werd objectief beoordeeld op basis van een hoofdpijndagboek dat de patiënt dagelijks invult vanaf 4 weken voor de start van de BOTOX behandeling en waarvan een kopie bewaard wordt in het patiëntendossier. Behandeling met BOTOX wordt beschouwd als doeltreffend in geval van een reductie van 50% van het aantal dagen met hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling.

- De eerste aanvraag voor vergoeding op basis van deze overgangsmaatregel moet ingediend worden gedurende de eerste 6 maanden vanaf het begin van de huidige reglementering.

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist in de neurologie, met ervaring in het gebruik van BOTOX bij chronische migraine, die attesteert dat de patiënt aan de voorwaarden hierboven vermeld voldoet.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen is beperkt tot:

- maximaal 8 injectieflacons BOTOX (100 Allerganeenheden per injectieflacon) met een maximale dosis toegediend per sessie van 200 Allerganeenheden in een periode van 12 maanden

d) De gelijktijdige vergoeding van Botox (in de indicatie migraine zoals vermeld in paragraaf §9600200 van hoofdstuk IV van dit besluit) en specialiteiten die eveneens voor migrainebehandeling vergoed worden binnen hoofdstuk IV behalve in het geval van triptanen of topiramaat wordt nooit toegestaan.

e) De terugbetaling kan worden toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist in de neurologie vermeld onder punt b) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a), of a') waar nodig, zijn vervuld bij de betrokken patiënt;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij weet dat het aantal vergoedbare verpakkingen is beperkt tot maximaal 8 injectieflacons BOTOX (100 Allerganeenheden per injectieflacon) met een maximale dosis toegediend per sessie van 200 Allerganeenheden in een periode van 12 maanden;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat de patiënt evolueert naar episodische migraine (minder dan 15 hoofdpijndagen per maand gedurende 3 opeenvolgende maanden);
- dat hij/zij weet dat gelijktijdige vergoeding van Botox (in de indicatie migraine zoals vermeld in paragraaf §9600200 van hoofdstuk IV van dit besluit) en specialiteiten die eveneens voor migrainebehandeling vergoed worden binnen hoofdstuk IV behalve in het geval van triptanen of topiramaat nooit wordt toegestaan.

f) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in e).

→ **Antwoord:** akkoord met de terugbetalingsregels, behalve punt e bij de verlenging van de Botox: 'dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat de patiënt evolueert naar episodische migraine'.

→ Indien de patient een responder blijkt, is het direct stoppen bij evolutie naar episodische migraine soms te snel, waardoor de patient snel terug evolueert naar chronische migraine. Het lijkt me *aangewezen om een tijdelijke stopzetting pas na 6 maanden evolutie naar episodische migraine in te voeren* (met dan ook de *mogelijkheid tot herstarten* wanneer er opnieuw evolutie is naar chronische migraine).

2.2.3 Terugbetalingsregels CGRP monoclonale antilichamen:

Regelgeving: hoofdstuk IV § 10710100 / 10740100 / 10650100 (controle: a priori) (www.bcfi.be):

a) **De initiatiebehandeling** met de farmaceutische specialiteit op basis van galcanezumab/fremanezumab/erenumab komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de profylactische behandeling van migraine bij volwassen rechthebbenden die voldoen aan de IHS-diagnosecriteria van migraine zonder aura, migraine met aura of chronische migraine en indien voldaan is aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

1. Bij de rechthebbende is een profylactische behandeling voor migraine aangewezen wegens de frequentie en/of de intensiteit van de migraine-aanvallen.
2. Bij de rechthebbende faalden ten minste de volgende profylactische behandelingen wegens een tolerantieprobleem of wegens onvoldoende respons (zijnde een reductie kleiner dan 50% van het aantal migrainedagen per maand tijdens de behandeling in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling) ondanks toediening van een volledige en adequate behandelingskuur:

- ten minste een beta-blokker (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol) tenzij in geval van contra-indicatie,
- en topiramaat, tenzij in geval van contra-indicatie,
- en ten minste één van volgende behandelingen: valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of onabotulinetoxine A voor chronische migraine.

b) De rechthebbende werd nog niet eerder behandeld met de betrokken specialiteit in de context van een eerdere vergoedbare of niet-vergoedbare behandeling met de betrokken specialiteit.

c) De voorschrijvende arts houdt rekening met de dosering zoals gedefinieerd in de Samenvatting van de Karakteristieken van het Product.

d) Een eerste machtiging tot vergoeding wordt afgeleverd door de adviserend-arts op basis van een aanvraagformulier, waarvan het model is hernomen in bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de arts-specialist in de neurologie of in neuropsychiatrie die verantwoordelijk is voor de behandeling en waarop de arts-specialist in neurologie of neuropsychiatrie:

- attesteert dat de betrokken rechthebbende zich op het moment van de aanvraag in de hierboven vermelde situatie bevindt,

- en attesteert te weten dat het aantal vergoedbare verpakkingen beperkt wordt op basis van de maximale posologie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Karakteristieken van het Product,
- en attesteert dat een minimaal aantal van gemiddeld 8 migrainedagen per maand voorafgaand aan de start van de behandeling met de betrokken specialiteit werd bevestigd en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende, gemeten gedurende een minimale periode van 4 weken op basis van een door de rechthebbende zorgvuldig bijgehouden migrainedagboek,
- en er zich toe verbindt de behandeling met de betrokken specialiteit stop te zetten indien onvoldoende respons wordt waargenomen na 3 toedieningen, gedefinieerd als een afname die kleiner is dan 50%, in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand, gemeten gedurende een minimale periode van 4 weken op basis van een door de rechthebbende zorgvuldig bijgehouden migrainedagboek, in vergelijking met het minimaal aantal van gemiddeld 8 migrainedagen per maand, gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling met de betrokken specialiteit en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende,
- en de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende ter beschikking te houden van de adviserend-arts,

e) Op basis van het aanvraagformulier, hierboven vermeld, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende arts, levert de adviserend-arts aan de rechthebbende het attest af, vastgesteld onder “e” van bijlage III van de K.B. van 01.02.2018 waarvan de duur beperkt is tot beperkt is tot 3 maanden en het aantal vergoedbare verpakkingen beperkt is tot in totaal 4 verpakkingen (van 1x120 mg) van de betrokken specialiteit.

f) De gelijktijdige vergoeding van twee preventieve anti-CGRP- geneesmiddelen (vergoedingscategorie B-361) wordt nooit toegestaan.

g) De gelijktijdige vergoeding van de betrokken specialiteit en onabotulinetoxine A voor chronische migraine wordt nooit toegestaan.

Regelgeving: hoofdstuk IV § 10710200 / 10740200 / 10650200 (controle: a priori) (www.bcfi.be):

a) **De verlenging** van de behandeling met de farmaceutische specialiteit op basis van galcanezumab/fremanezumab/erenumab komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de profylactische behandeling van migraine bij volwassen rechthebbenden die voldoen aan de IHS-diagnosecriteria van migraine zonder aura, migraine met aura of chronische migraine en indien voldaan is aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

1. Bij de betrokken rechthebbende is een profylactische behandeling voor migraine aangewezen wegens de frequentie en/of de intensiteit van de migraine-aanvallen.
2. Bij de betrokken rechthebbende faalden ten minste de volgende profylactische behandelingen wegens een tolerantieprobleem of wegens onvoldoende respons (zijnde een reductie kleiner dan 50% van het aantal migrainedagen per maand tijdens de behandeling in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling) ondanks toediening van een volledige en adequate behandelingskuur:

- ten minste een beta-blokker (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol) tenzij in geval van contra-indicatie,
- en topiramaat, tenzij in geval van contra-indicatie,

- en ten minste één van volgende behandelingen: valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of onabotulinetoxine A voor chronische migraine.

b) De rechthebbende werd reeds eerder behandeld met de betrokken specialiteit in de context van een eerdere vergoedbare of niet-vergoedbare behandeling met de betrokken specialiteit. Voor deze rechthebbenden, die reeds met de betrokken specialiteit behandeld werden en die, vóór de instelling van de behandeling, voldeden aan alle voorwaarden beschreven onder punt a) hierboven, kan een vergoeding van de verlenging van deze behandeling worden toegestaan volgens de modaliteiten beschreven onder punt d) voor zover de behandeling met de betrokken specialiteit doeltreffend was, door een afname die ten minste 50% bedraagt, in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand, in vergelijking met het minimaal aantal van gemiddeld 8 migrainedagen per maand, gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling met de betrokken specialiteit en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende.

c) De voorschrijvende arts houdt rekening met de dosering zoals gedefinieerd in de Samenvatting van de Karakteristieken van het Product.

d) Een machtiging tot verlenging van de vergoeding wordt afgeleverd door de adviserend-arts op basis van een aanvraagformulier, waarvan het model is hernomen in bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de arts-specialist in de neurologie of in neuropsychiatrie die verantwoordelijk is voor de behandeling en waarop de arts-specialist in neurologie of neuropsychiatrie:

- attesteert dat de betrokken rechthebbende zich op het moment van de aanvraag in de hierboven vermelde situatie bevindt,
- en attesteert te weten dat het aantal vergoedbare verpakkingen beperkt wordt tot maximaal 9 verpakkingen per behandelperiode van 12 maanden
- en de medische noodzaak tot voortzetten van de behandeling attesteert. Deze medische noodzaak wordt, behalve voor de eerste aanvraag tot verlenging, aangetoond door het opnieuw toenemen van het gemiddeld aantal migrainedagen per maand tot een minimum van 8 migrainedagen per maand, gemeten tijdens een toegepaste “treatment holiday” op basis van een door de rechthebbende zorgvuldig bijgehouden migrainedagboek en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende.
- en er zich toe verbindt de behandeling met de betrokken specialiteit stop te zetten indien onvoldoende respons wordt waargenomen tijdens de behandeling, gedefinieerd als een afname die kleiner is dan 50%, in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand, in vergelijking met het minimaal aantal van gemiddeld 8 migrainedagen per maand, gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling met de betrokken specialiteit en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende.
- en de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende ter beschikking te houden van de adviserend-arts.

e) Op basis van het aanvraagformulier, hierboven vermeld, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende arts, levert de adviserend-arts aan de rechthebbende het attest af, vastgesteld onder “e” van bijlage III van de K.B. van 01.02.2018 waarvan de duur beperkt is tot 52 weken en het aantal vergoedbare verpakkingen beperkt is tot in totaal 9 verpakkingen van de betrokken specialiteit (1 x 120 mg).

f) De gelijktijdige vergoeding van twee preventieve anti-CGRP- geneesmiddelen (vergoedingscategorie B-361) wordt nooit toegestaan.

g) De gelijktijdige vergoeding van de betrokken specialiteit en onabotulinetoxine A voor chronische migraine wordt nooit toegestaan.

→ **Antwoord:** enkele opmerkingen op de terugbetalingsregels:

1/ Initiatiebehandeling:

- Akkoord met het starten als een derdelijnsbehandeling, echter wat betreft de keuze van de 3 noodzakelijke behandelingen voorafgaand kan dit overgelaten worden aan de neuroloog, ipv bv. de specifieke eis voor een betablocker en Topiramaat.

2/ Verlenging van de behandeling:

- Drug-free holiday: akkoord met dit concept, echter het herstarten van de behandeling na de drug-free holiday op basis van minimum 8 migraine dagen is in de praktijk niet altijd werkbaar.

Sommige patienten zijn responder na het opstarten van de behandeling met een totaal van bv. 2 migraine dagen per maand, terwijl andere patienten responder zijn met een totaal van bv. 10 dagen migraine per maand. Voor de verlenging van de behandeling na de drug-free holiday moet de ene persoon dus terug een sterke stijging hebben van het aantal migraine dagen, terwijl de andere persoon (die responder was met 10 dagen per maand) een verlenging krijgt, ook al is er geen toename van zijn/haar aantal migraine dagen tijdens de drug-free holiday.

Het lijkt me daarom aangewezen dat de beslissing tot hervatting van de behandeling aan de neuroloog wordt overgelaten van zodra er een toename van de ernst van de migraine blijkt (ongeacht van het aantal dagen). Dit is ook conform de recente Europese aanbevelingen (1).

Referenties

1. Sacco S, Amin FM, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. J. Headache Pain 2022 Jun 11;23(1):67.

Rôle des autres professionnels de la santé (enseignement, éducation, adhérence thérapeutique, ...)



Rol van andere
gezondheidszorgberoepen (teaching,
educatie, therapietrouw, ...)

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Dr Colette Andrée, University Basle (Swiss)

Role of other health professionals (other than GP's and neurologists) in supporting migraine patients and open issues in relation to non-pharmacological treatments

Dr. Colette Andrée, BSCChem, MPharm, PhD

CEO Migraine Action

Health Care, Dep. Pharmaceutical Science, University Basle

Fellow Swiss Academy Pharmaceutical Sciences

Consultant EU Horizon Health Projects

Former Vice-President, EUPHA section on Chronic Diseases

The question 5 was:

What could be the role of other health professionals (doctors other than general practitioners and neurologists, pharmacists, psychologists, nurses, physiotherapists, ...) in supporting migraine patients

As support you sent me an evaluation of non-pharmacological treatment, so I decided to divide my comments and additional information

- First in relation to the role of 'other' than Gp's and neurologists in supporting migraine patients
- Second in relation to the proposed non-pharmacologica treatment and further suggestions

PART 1

Introduction

Migraines are an unglamorous disability – the Cinderella of the medical profession, under-rated and often ignored. Despite a decade of progress, headache disorders are highly prevalent, under-recognized, under-treated, commonly mismanaged and impose a substantial health burden^(1,2). It is of great concern that, despite effective treatments exist, general practitioners' misdiagnosis and mismanagement of the headache disorders, easy access to various over the counter drugs have led to a high rate of self-medication⁽³⁾. Long-term side effects, high comorbidity with anxiety and depression, increase of secondary headaches and dependency are the major problems⁽⁴⁾. Health care failure has its roots in **education failure** at every level, and in the resulting and widespread lack of understanding^(3,5).

A study conducted in the US in 1998 indicated that a mere 50% of migraineurs in the general population were in care with a doctor. They found, moreover, that even amongst those who consulted a doctor, the majority either had been misdiagnosed, or had been diagnosed correctly but were being treated with an inappropriate therapy or, even having been diagnosed correctly and receiving a correct therapy, had not been going back for regular follow-up examinations. The study arrived at the bitter conclusion that a tiny percentage of migraineurs (6%) were managed appropriately.

The results of a more recent pan European medical analysis is concluding for a call for action in Europe to improve care for people with headache. Education of both health-care providers and the public should be central to this action⁽⁶⁾.

Pharmacological treatment alone might be insufficient. Improvement in quality of life involves an increase in self-efficacy and self-reliance of migraine patients. This might be achieved by different measures including patient education⁽⁷⁾.

A showcase of a good practice approach for continuous migraine disease-management would be a multi-stakeholder patient-centered management that consider **the needs, expectations and responsibilities** of all stakeholders and take into account the medical, socio-economic and technology dimensions in a holistic continuum of care.

The quality of care depends heavily on the quality of training and information and the communication and collaboration with and from patients and their supporting care 'team'. Establishing a multidisciplinary treatment support may, therefore, be one step toward optimised care and prevention⁽⁸⁾.

(1) Stovner, Lars Jacob; Hagen, Knut. Prevalence, burden and cost of headache disorders. Current Opinion in Neurology: June 2006 - Volume 19 -Issue 3 -p 281-285

(2) Stovner Lars Jacob, Andrée Colette. Impact of headache in Europe. The Journal of Headache and Pain 1129-2369, 2008

(3) Headache disorders and Public Health. Education and Management Implications. Geneva: WHO World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Dependence WHO/MSD/MBD/00.9.

(4) Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. J Neurol 2013; 260(8): 1960–1969.

(5) Lifting the Burden – The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide. www.l-t-b.org

(6) Katsarava et al. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. Journal of Headache and Pain (2018) 19:10 DOI 10.1186/s10194-018-0839-1

(7) S. Rohling et al Integrated headache care at the outpatient headache center of the University Hospital of Munich: The Munich model. Clinical & Translational Neuroscience July-December 2018: 1–7

(8) Scher AI, Midgette LA, Lipton RB (2008) The chronification of headache. Headache 48:16–25

The role of 'other' than Gp's and neurologists in supporting migraine patients

Politicians

There is an urgent need for **political recognition** not only that the problem exists but also that it demands remedial action in **access to care** and support for **research** activities.

The drive to produce new drugs and devices for headache offers little apparent utility if, when developed, they will not reach most patients

Higher education, universities, health care professional societies

Education of the health care providers: the core team in integrated headache care encompasses neurology, **GP's**, but not to forget health care professionals like **pharmacists, behavioural psychologists, and physiotherapists, psychiatrists, gynaecologists, ophthalmologists, ENT, sleep experts**, ...which can be consulted if necessary.

It would be helpful to develop an educational process to acquire skill and competence to function with maximal effectiveness in their specific role.

Curriculum adaptations, training courses, continuous certified education, online courses with practical workshops are some of them.

Basic and continuous education about migraine is needed for

- Better migraine management, individualized medical care, better health outcome
- Improved interprofessional collaboration
- higher interest in migraine disorder and migraine research

Patient organisations

Patients' knowledge about headache and its treatment is often poor and may lead to wrong conceptions of disease and insufficient therapy. Unfortunately, the possibilities for providing affected patients with information and instructions are very limited in many of the settings and countries, mainly **due to lack of resources and evidence**.

Education of the patient

On topics including headache classification, pathophysiology and symptomatology of migraine, complications and comorbidities of migraine, acute and prophylactic medications as well as non-pharmacological approaches and other disease management tools (diaries).

Education of the patient allows

- a shared decision-making, patient empowerment may improve adherence and compliance with treatment recommendations that also may increase the satisfaction with the treatment.
- strengthen the ability to manage and cope with headache.
- less chronification of migraine

The overall goal of the headache education is to qualify the patients themselves as experts for their own headaches.

Advocacy of migraine disorders

- Promote public health objectives /awareness of migraine disorder
- Raise awareness of the significant impact on population health and wellbeing of broader social and environmental factors
- Promote wellness and resilience in communities, school, workplace.
- Promote the importance and relevance of prevention, including increases in funding.
- Create a coalition of like-minded partners to progress migraine as a public health issue.
- Challenge stereotypes and stigma.

What are some of the possible benefits of migraine advocacy?

Advocacy can bring about positive results to

- Overcome barriers that restrict public health opportunities
- Positive changes to legislation, policies, practices, service delivery and developments, community behaviour and attitudes.
- Enable public funding for research
- People with migraine can learn that migraine is a neurobiological disease that can often be effectively treated sometimes even with correct usage of OTC drugs.

Although there are up-to-date no studies but a meeting like the one in May in Brussels 2023 would never have been taken place without awareness rising and evidence-based data.

Depending on countries, patient organisation play a more broader role (help-line, patient-centred research etc...).

Pharmacist

The pharmacist is often the first and only point of reference for the patient complaining of headache, and participates in the management of this widespread disorder. He/she should be able to understand the problem raised by the patient, recommend the most appropriate symptomatic treatment and, if necessary, refer the patient to a general practitioner or a specialist and inform about phytotherapies, micronutrients.

With proper training, the community pharmacist could be responsible for identifying patients suffering from suspected migraine symptoms that have not been diagnosed, owing to poor awareness about the problem and lack of specialist advice.⁽¹⁾

Community pharmacies are also the ideal site where the risks associated with inappropriate self-medication could be prevented.

Community pharmacists are strategically positioned as they have a clear overview of the medications taken by a patient, whether prescribed by a physician or purchased directly⁽²⁾.

Pharmacists could

- monitor patients' progress at intervals in between patient consultations, this includes follow-up to medical consultations,
- monitor drug efficacy and tolerability
- support patients with treatment changes and addressing patients' queries
- take a headache history, assess level of disability, provide and assess headache diaries and provide support and advice
- advise on lifestyle issues, trigger factors, use of medication, change of medication or withdrawal from overused analgesics.

Pharmacists have long opening hours and patients see pharmacists more often than GP's.

The pharmacy can be not only a valuable observatory for the study of headaches, but can also represent, through the counselling that a formed pharmacist might give, the first important step in seeking to build a good management relationship for subjects with headache, especially so for undiagnosed migraineurs; their referral in the first instance to the general practitioner and then to specialists and headache centres, may prevent the onset of chronic migraine and medication overuse headache.^(3,4)

1. Giaccone M, Baratta F, Allais G, Brusa P. Prevention, education and information: the role of the community pharmacist in the management of headaches. *Neurol Sci* 2014; 35:S1–S4.

2. Horvat N, Koder M, Kos M. Using the simulated patient methodology to assess paracetamol-related counseling for headache. *PLoS One* 2012; 7(12): e52510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052510> PMID: 23300691

3. Brusa P, Allais G, Bussone G, Rolando S, Giaccone M, Aguggia M et al. Migraine attacks in the pharmacy: a survey in Piedmont, Italy. *Neurol Sci* 2014; 35: S5–S9

4. Brusa et al Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in Italy *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211191> January 23, 2019

Headache nurse

Nurses play an important role in the treatment of headache patients at the specialized headache centers in Europe, however, a unified definition of nursing tasks and conduction of tasks is lacking⁽¹⁾

The additional focus on nurses' care to migraine patient is a positive direction, however many of the nurses tasks probably could be used in a broader context in general headache care.

They could like a pharmacist ⁽²⁾

- monitor patients' progress at intervals in between patient consultations, this includes follow-up to medical consultations
- monitor drug efficacy and tolerability
- support patients with treatment changes and addressing patients' queries
- take a headache history, assess level of disability, provide and assess headache diaries and provide support and advice
- advise on lifestyle issues, trigger factors, use of medication, change of medication or withdrawal from overused analgesics

1. Rasmussen, A.V., Jensen, R.H., Karlsson, L.E. *et al.* Consensus recommendations on the role of nurses in the care of headache patients: protocol for a european e-delphi study. *BMC Nurs* **22**, 52 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12912-023-01211-1>
2. Bhola R, Goadsby PJ (2011) A trans-cultural comparison of the organisation of care at headache centres world-wide. *Cephalalgia* 31:316–330

Psychologists

A psychological intervention might help to address “modifiable” risk factors for headache chronification⁽¹⁾

such as attack frequency, obesity, medication overuse, stressful life events, caffeine overuse, snoring, and other pain syndromes. Psychologists can address:

- lifestyle education, self-management,
- handling medication and risks of medication overuse.

Even though detailed scientific data are sparse, psychologists are considered important members of multidisciplinary teams. Non-pharmacological treatments are acknowledged as preventive methods especially for migraine according to European treatment guidelines for migraine.

- Psycho-physiological (relaxation often utilised with biofeedback) and cognitive-behavioural training are the core methods of this approach ^[2-5].
- These methods, usually offered in 8–12 (individual) treatment sessions, can be combined, condensed to home-based training ^[4] and transformed into self-management formats.

Self-management training achieves 42% responders regarding migraine attack prevention (mean change 23%, effect size .6). Furthermore, marked increase in perceived control over and self-confidence in attack prevention and improved migraine-specific quality of life over time

Self-efficacy, perceived control and catastrophizing, and the patient's readiness to change ^[5] and avoidance should be considered. also working on active management and coping of headache

Lifestyle factors and coping strategies will be identified, and general acceptance of the disorder will be enhanced. Besides patient education, these settings allow patients to share their experiences and discuss their individual approaches to migraine.

1. Bigal ME, Lipton RB (2009) What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Op Neurol* 22:269–276

2. Grazzi I (2007) Behavioral treatments: rationale and overview of the most common therapeutic protocols. *Neurol Sci* 28:67–69
3. Andrasik F (2007) What does the evidence show? Efficacy of behavioral treatments for recurrent headaches in adults. *Neurol Sci* 28:70–77
4. Buse DC, Andrasik F (2009) Behavioral medicine for migraine. *Neurol Clin* 27:445–465
5. Nicholson R (2010) Chronic headache: the role of the psychologist. *Curr Pain Headache Rep* 14:47–54

Other medical doctor specialities

It's important to work with a healthcare professional who is knowledgeable about migraines and can develop a personalized treatment plan based on the patients' specific needs and triggers. It's important to note that the type of healthcare professional involved in migraine treatment may vary depending on individual patient needs and preferences. It's always best to consult with a primary care physician to determine which type of specialist may be most appropriate for a specific patient situation.

While gynaecologists, paediatricians, ophthalmologists, ENT, sleep specialist and gastroenterologists may not typically be the first medical professionals one thinks of when it comes to treating migraines, their specialties can play important roles in addressing various aspects of the condition.

Gynecologist:

Migraines in women are often linked to hormonal changes during menstrual cycles, pregnancy, and menopause. Therefore, gynaecologists can be involved in managing migraines in women by prescribing hormone therapy or contraceptives to regulate hormone levels and prevent migraines.

According to a study published in the *Journal of Headache and Pain*, hormonal therapy such as oestrogen-progestogen therapy has been found to be effective in reducing migraine frequency and severity in women who experience menstrual-related migraines.

MacGregor, E. A. (2018). Contraception and headache. *Journal of Headache and Pain*, 19(1), 1-10. doi: 10.1186/s10194-018-0836-7

Paediatrician:

Paediatricians can be involved in managing migraines in children and adolescents. They can help identify triggers, such as stress or sleep disturbance, that can lead to migraines and provide education on lifestyle modifications to prevent migraines. In addition, paediatricians may prescribe medications, such as triptans or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), to manage acute migraines in children.

Winner, P., Rothner, A. D., Saper, J. R., & Acevedo, A. (2000). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Journal of Child Neurology*, 15(1), 7-12. doi: 10.1177/088307380001500103

Gastroenterologist:

Migraines are also associated with gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome (IBS) and celiac disease. Gastroenterologists can help identify and manage underlying gastrointestinal conditions that may be contributing to migraines.

A study ⁽¹⁾ suggests that the prevalence of migraines is significantly higher in patients with IBS compared to those without IBS. The study also found that treatment of IBS may lead to improvement in migraine symptoms.

1. Lee, Y. J., Park, K. S., & Cho, S. W. (2019). Association between migraine and irritable bowel syndrome: a population-based retrospective cohort study. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25(2), 267-273. doi: 10.5056/jnm18160

Otorhinolaryngologists (ORL) and ophthalmologists:

Both otorhinolaryngologists (ORL) and ophthalmologists can play a role in the treatment of migraines, although their specific roles may vary depending on the individual patient's symptoms and underlying causes of migraines.

ORL specialists can be involved in the treatment of migraines when the headaches are associated with specific triggers such as certain foods, odors, or changes in the weather. In such cases, the ORL specialist may recommend lifestyle changes or medication to avoid or minimize exposure to triggers.

Ophthalmologists may be involved in the treatment of migraines when the headaches are accompanied by visual disturbances such as flashes of light or blind spots, which are characteristic symptoms of migraine with aura. In such cases, the ophthalmologist may perform a thorough eye exam to rule out other potential causes of the visual disturbances, and may prescribe medications such as triptans or anti-epileptic drugs to manage the migraines.

A multidisciplinary approach that involves both ORL and ophthalmologists may be necessary for some patients with migraines to achieve optimal treatment outcomes.

Bordini CA, Arruda MA. The role of otolaryngology in the management of migraine. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(1):136-142. doi:10.1590/s1808-86942006000100023

Biousse V, Newman NJ. Diagnosis and management of migraine. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(4 Headache):1005-1019.

In relation to doctors the list could be enlarged by

Pain Management Specialist: They may use a variety of treatments, such as nerve blocks, injections, and non-opioid pain medications, to manage migraine symptoms.

Psychiatrist: As depression and anxiety can trigger or exacerbate migraines. They may prescribe medications or provide psychotherapy to help people manage these conditions and reduce the frequency and severity of migraines.

Sleep specialist: Lack of sleep or poor sleep quality can trigger migraines. A sleep specialist can diagnose and treat sleep disorders that may be contributing to migraine symptoms, such as sleep apnoea or restless leg syndrome

PART 2: Comments and additional information relation to the proposed non-pharmacological treatment and further suggestions

Introduction

Alternative or complementary modes of treatment often lack scientific proof of efficacy. This is true for many drugs that are used for prophylaxis of headaches as well. Many of these complementary modes are inexpensive, harmless, and possibly effective.

Acupuncture

A systematic review and meta-analysis of 22 randomized controlled trials (RCTs) involving 4985 participants found that acupuncture was significantly more effective than sham acupuncture or no acupuncture in reducing the frequency of migraines and improving quality of life in migraine sufferers (1)

A randomized controlled trial involving 150 patients with migraines found that acupuncture was more effective than flunarizine, a common migraine preventive medication, in reducing the frequency and intensity of migraines (2).

A systematic review and meta-analysis of 22 randomized controlled trials involving 4985 participants found that acupuncture was more effective than sham acupuncture or usual care in reducing the frequency of migraines and had fewer adverse effects, although the effect size was small to moderate (3).

Another meta-analysis of 29 trials involving 17,375 patients reported that acupuncture was effective in reducing the frequency of migraines, the number of days with migraine, and the intensity of pain (4).

Comment: The mechanism by which acupuncture may help to alleviate migraines is not well understood, it is thought to involve modulation of the central nervous system and release of endogenous opioids and other neurotransmitters. Acupuncture may also help to reduce inflammation and promote relaxation, which could contribute to its therapeutic effects.

The existing evidence suggests that acupuncture may be a useful adjunctive treatment for migraine, although further research is needed to fully understand the mechanisms underlying the therapeutic effects of acupuncture for migraines and to determine the most effective acupuncture protocols for migraine treatment.

Zhao, L., Chen, J., Li, Y., Sun, X., Chang, X., Zheng, H., ... Wu, X. (2017). The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 177(4), 508–515.

Li, Y., Liang, F., Yang, X., Tian, X., Yan, J., Sun, G., ... Xiong, J. (2012). Efficacy of acupuncture versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine: A randomized controlled trial. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 10(6), 626–632.

Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD001218.

Yang Y, Que Q, Ye X, et al. Verum versus sham manual acupuncture for migraine: a systematic review of randomised controlled trials. *Acupunct Med*. 2016;34(2):76-83.

Physical exercise

A study compared the effectiveness of exercise with relaxation techniques and topiramate (a medication used to prevent migraine) in preventing migraine attacks. The results showed that exercise was significantly more effective than relaxation and equally effective as topiramate in reducing the frequency of migraine attacks (1).

A randomized controlled trial investigated the effects of aerobic exercise on migraine in adolescents. The results showed that aerobic exercise significantly reduced the frequency and severity of migraine attacks, and also improved quality of life measures (2).

This pilot randomized controlled trial investigated the effects of an exercise training program on migraine. The results showed that exercise significantly reduced the frequency and duration of migraine attacks, and also improved quality of life measures (3).

Comment: The evidence suggests that physical exercise can be an effective non-pharmacological treatment for migraine, reducing the frequency and severity of headaches.

1. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. 2011;31(14):1428-1438.
2. Houle T, Nash J, Staines W, et al. Aerobic exercise in adolescents with migraine: A randomized controlled trial. *Headache*. 2019;59(3):397-410.
3. Huguenin J, De Seze J, Verney C, Allard M, Vercouillage J, Deloire M. Exercise training and migraine: a pilot randomized controlled trial. *Journal of Neurology*. 2015;262(12):2850-2857.

Butterbur

Butterbur is believed to work by reducing inflammation and constricting blood vessels in the brain. Its compounds petasins, have been shown to have anti-inflammatory properties. Butterbur has also been shown to reduce the release of histamine, a chemical that can trigger migraines in some people.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial butterbur was effective in reducing the frequency and severity of migraines. The study involved 245 patients who were randomized to receive either butterbur extract or a placebo. The group receiving butterbur had a significant reduction in the frequency of migraines, with a 48% reduction in the number of migraines experienced over the course of the study.

Another study published in the journal *Headache* in 2010 found similar results. The study involved 60 patients with migraines who were randomized to receive either butterbur extract or a placebo. The group receiving butterbur had a significant reduction in the frequency and severity of migraines, with a 50% reduction in the number of migraines experienced over the course of the study.

Comment: These studies have shown that butterbur can be an effective treatment for migraines, with fewer side effects than some prescription medications. Some butterbur products contain pyrrolizidine alkaloids (PAs), which can be toxic to the liver and cause other adverse effects. Therefore, it is important to use a butterbur product that is certified to be free of PAs.

Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2240-4.

Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000 Sep;38(9):430-5. PMID: 11020030.

Tschiggerl H, Böhm K, Franz G, Kayser M, Klimpel G, Schmiederer H. [Butterbur root extract and its active ingredient isopetasin as migraine prophylaxis]. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13-14):312-6. doi: 10.1007/s10354-007-0433-4. PMID: 17828577.

Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol*. 2004;51(2):89-97.

Tariq M, Tepper SJ, Kriegler JS. Role of petasites in migraine prevention: a systematic review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Nov;14(11):490.

Nutrition /dietary recommendation

General comments

It might always be useful to inform patient about the general importance of regular drinking (enough) water during the day and eating healthy.

Possible nutrition triggers like 'craving -and thereafter eating- chocolate' are often premonitory symptom of a migraine – no reason not to eat chocolate anymore

Food triggers (e.g. tyramine in food, caffeine, monosodium glutamate, red wine, beer...) can vary greatly from person to person, and not everyone with migraines will have food triggers. If certain foods are suspected to trigger migraines, it may be helpful to keep a headache diary

Ketogenic diet

The ketogenic diet has been used to treat epilepsy.

One study published in the journal *Headache* found that a ketogenic diet significantly reduced the frequency of migraines in 90% of participants. Another study published in the journal *Neurology* found that a ketogenic diet reduced the number of monthly migraine attacks by more than half in 50% of participants.

Comments

While more research is needed, the evidence so far suggests that the ketogenic diet may be a useful tool in managing migraines. But the ketogenic diet is a complex and demanding diet which may not be suitable for everyone, the diet may be difficult to maintain long-term and can cause side effects such as constipation, nausea, and fatigue. If a person with migraines is interested in trying a ketogenic diet, they should speak with their healthcare provider to determine if it is appropriate for them. They should also work with a registered dietitian to ensure they are getting all of the necessary nutrients and to develop a meal plan that is sustainable and enjoyable.

Gross EC, Klement RJ, Schoenen J, D'Agostino DP, Fischer D. Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention. *Nutrients*. 2020;12(8):2365. Published 2020 Aug 6.

Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):170-177.

Di Lorenzo C, Currà A, Sirianni G, et al. Diet transiently improves migraine in two twin sisters: possible role of ketogenesis?. *Funct Neurol*. 2013;28(4):305-308.

Relaxation techniques

Comments

Relaxation techniques, such as progressive muscle relaxation, biofeedback, and mindfulness meditation, have been found to be effective in reducing the frequency and severity of migraines in some patients. Relaxation techniques may help reduce stress and anxiety, which are known triggers for migraines in many people.

Relaxation techniques may not be effective for everyone with migraines, but they are a low-risk and non-invasive treatment option that can easily be combined with medication and other therapies.

Devices

Comment:

I support the following statement from your research results: In patients with episodic migraine asking for non-pharmacological treatments or achieving insufficient efficacy with pharmacological treatments, propose neuromodulation therapies, favoring remote electrical neuromodulation for the acute migraine treatment and supra-orbital transcutaneous electrical nerve stimulation for migraine prevention (Strength of recommendation: strong)

Others

Some studies suggest that omega-3 fatty acids may be a helpful addition to migraine treatment, more research is needed to determine their effectiveness.

Ramsden CE, Faurot KR, Zamora D, et al. Targeted alterations in dietary n-3 and n-6 fatty acids improve life functioning and reduce psychological distress among patients with chronic headache: A secondary analysis of a randomized trial. *Pain.* 2015;156(3):587-596.

Agostoni C, Di Tomo P, Rizzo AM, et al. Effects of a balanced omega-6/omega-3 fatty acids supplement on markers of inflammation in chronic migraine patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Lipidol.* 2017;11(3):718-729.

Farokhnia M, Shokri-Kojori E, Weinstein A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of pediatric migraine. *Headache*

Conclusion

It is important to identify which contingent of different modalities should be part of a multidisciplinary treatment programme for the individual patient.

Even though medical therapy alone may be fully appropriate in patients with infrequent headache without comorbidities, a multidisciplinary approach is recommendable in more complicated and severely affected patients.

The most productive approach to migraine management involves collaborative care.

At its most fundamental form this collaboration recognizes the presence of **two headache experts: the patient and the provider**, each one with its own expertise, responsibilities, needs, expectations and resources.

Patients can be given a list of options: aerobic exercise; isometric neck exercise; biofeedback; a single or combination product containing magnesium, riboflavin, and coenzyme Q10, butterbur, supportive devices, relaxation techniques or acupuncture. The patient must decide which of these approaches is appealing, affordable, and realistically doable.

The headache expert provider's role is to ensure that the headache expert patient is provided with sufficient guidance and feedback in order to facilitate successful management.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake
geneesmiddelen

[Drukwerk](#): RIZIV