

Richtlijn migraine

Locoregionale richtlijn Erasmus MC, revisie mei 2025

Neurologie: Romee Hendriks, Beatrijs Wokke

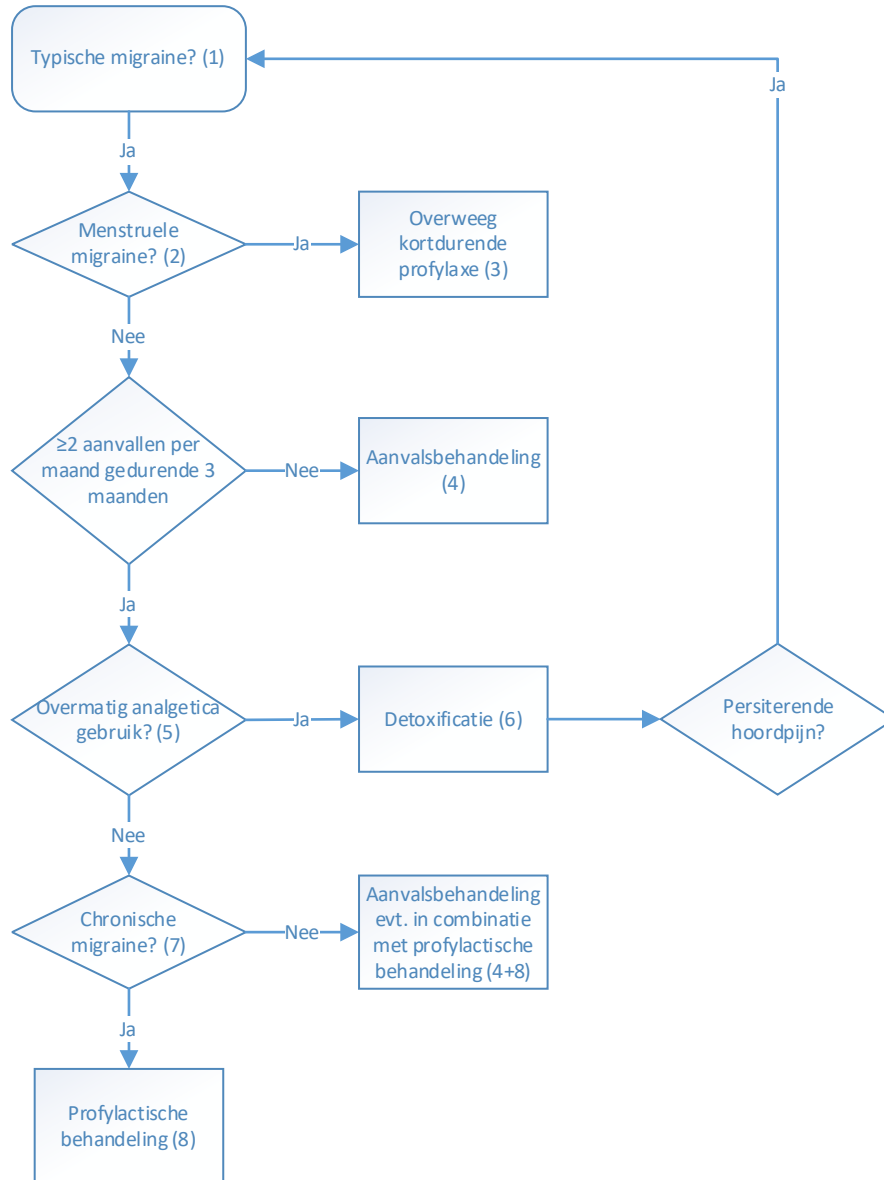
Revisie richtlijn: gewenst in mei 2027

Disclaimer 1 januari 2015. De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak

Inhoudsopgave

Stroomdiagrammen.....	3
Stroomdiagram 1: behandeling van migraine	3
Stroomdiagram 2: aanvalsbehandeling van migraine	6
Stroomdiagram 3: migraine profylaxe	7
1. Introductie.....	8
2. Soorten migraine	8
Episodische migraine met en zonder aura.....	8
Migraine met aura	8
Chronische migraine	10
Menstruele migraine.....	11
Overige uitingen van migraine	11
3. Cardiovasculair risico en migraine	11
4. Beeldvorming en migraine	12
5. Behandeling	12
5.1 Aanvalsmedicatie	12
Misselijkheid en braken	14
Aura (status)	15
5.2 Preventieve medicatie	17
Niet-medicamenteuze opties	17
Medicamenteuze opties	18
Staken van de behandeling.....	19
Referenties.....	21

Stroomdiagrammen

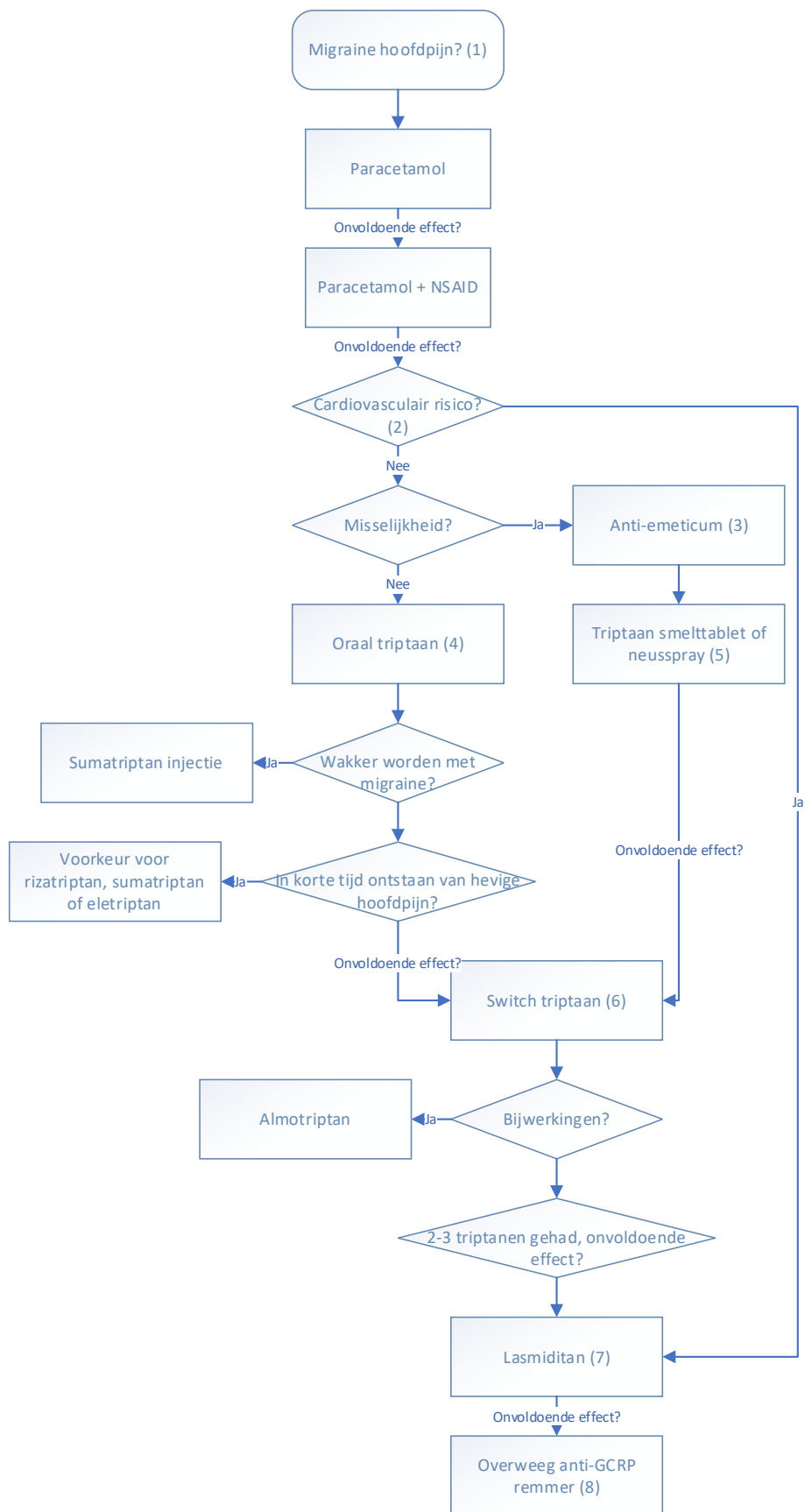


Stroomdiagram 1: behandeling van migraine

1. Het betreft een patiënt met aanvalsgewijze unilaterale, bonkende hoofdpijn met foto- of fonofobie welke 4-72 uur duurt en vaak erger wordt bij inspanning. Indien er sprake is van chronische hoofdpijn zitten er nog steeds dagen met dit fenotype tussen. Bij twijfel over soort hoofdpijn kan het behulpzaam zijn om een hoofdpijndagboek bij te houden.
2. Migraine waarbij de aanval begint op de eerste dag van de menstruatie of max. twee dagen ervoor of erna en waarbij er geen aanvallen tussen de menses voorkomen. Meestal treden ook aanvallen op tussen de menses en dan is sprake van 'menstruatie gerelateerde migraine.
3. Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's of triptanen te geven. Met enige variatie moet men dit toepassen twee dagen voor het te verwachten begin

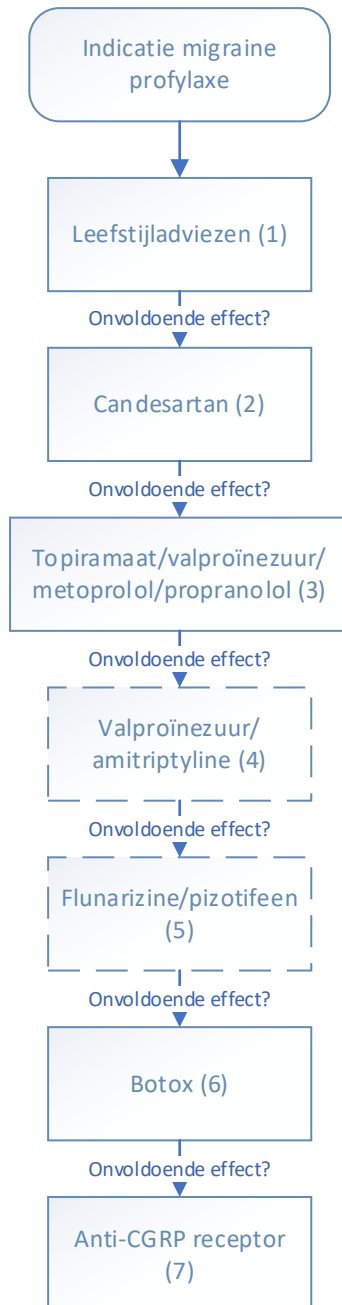
van de menstruele migraine, dagelijks gedurende 6 dagen. Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij pure menstruatie en menstruatie gerelateerde migraine.

4. Zie stroomdiagram aanvalsbehandeling bij migraine
5. Gebruik van paracetamol of NSAID's ≥ 15 dagen per maand OF van triptanen, opiaten of ergotamine ≥ 10 dagen/maand gedurende 3 maanden.
6. Staken van hoofdpijnmedicatie gedurende 2-3 maanden.
7. >15 hoofdpijndagen per maand, waarvan minimaal 8 migraine hoofdpijn.
8. Zie stroomdiagram profylactische behandeling bij migraine



Stroomdiagram 2: aanvalsbehandeling van migraine

1. Typische hoofdpijn, passend bij migraine (aanvalsgewijze unilaterale, bonkende hoofdpijn met foto- of fonofobie). Voor goede werking is het van belang om de medicatie zo snel als de herkenbare hoofdpijn ontstaat, in te nemen.
2. Voorgeschiedenis van CVA, myocard infarct, coronair vaatlijden, ongecontroleerde hypertensie, perifeer vaatlijden, hemiplegische migraine en migraine met hersenstamaura
3. Metoclopramide 10mg of domperidon 10-20mg
4. Zie [Tabel 1](#)
5. Keuze aan patiënt, neusspray geeft een nare bijmaak.
6. Kies voor een ander triptaan. Neem hiermee ook toedieningsweg en soort hoofdpijn, zoals bij de eerder genoemde stappen, mee.
7. Minder effectief dan triptanen, maar minder adverse events.
8. Wordt als aanvalsbehandeling niet vergoed



Stroomdiagram 3: migraine profylaxe

1. Zie [niet-medicamenteuze adviezen](#). Advies om een hoofdpijndagboek bij te houden voor evaluatie van de hoofdpijn.
2. Start met 1dd4mg en bouw langzaam op tot werkende dosering (8-32mg/dag)
3. Valproïnezuur bij mannen
4. Valproïnezuur bij vrouwen in de niet-vruchtbare leeftijd
5. Wordt zelden gegeven, maar kan wel overwogen worden
6. Verwijs hiervoor naar een hoofdpijncentrum in de regio (onze regio: Maastricht ziekenhuis, Sint Franciscus Gasthuis, eventueel het LUMC)
7. Hiervoor moet minimaal valproïnezuur/topiramaat EN botox geprobeerd zijn, anders wordt het niet vergoed

1. Introductie

De jaarlijkse prevalentie van migraine in Europa is ongeveer 15% bij volwassenen en ongeveer 5% bij kinderen.¹ De life-time prevalentie is bij vrouwen 33% en bij mannen 13%.²³ In Nederland hebben ongeveer 2 miljoen mensen migraine. De meeste mensen hebben episodische migraine. Naar schatting heeft zo'n 30-40% van de mensen met migraine ten minste 2 aanvallen per maand wat wordt gezien als een indicatie voor preventieve medicatie. Echter slechts zo'n 10% gebruikt deze medicatie gedurende de periode van frequente aanvallen.⁴ Van de mensen met episodische migraine transformeert elk jaar 2,5% naar chronische migraine, waarbij er op meer dan 15 dagen per maand sprake is van hoofdpijn gedurende een periode van ten minste 3 maanden (migraine chronificatie). In Nederland gaat dit om ongeveer 50.000 patiënten per jaar. Per 2 jaar gaat 26% van de patiënten met chronische migraine over in episodische migraine.^{1,2} De prevalentie van medicatie overgebruikshoofdpijn (MOH) in Nederland wordt geschat op 2,6%.²

Door de hoge prevalentie van migraine en de impact op kwaliteit van leven, staat migraine op de 3e plaats in de WHO ranglijst en op de Global Burden of Disease study 2015 van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen.^{2,5} Uit de nieuwste GBD onderzoeken blijkt dat migraine inmiddels zelfs op de 2e plaats staat van aandoeningen met de grootste ziektelast.⁶ Migraine zorgt voor veel beperkingen in het dagelijks leven, niet alleen ten tijde van migraine aanvallen, maar ook tussen aanvallen door ervaren patiënten hinder door deze aandoening, zoals concentratieproblemen, stemmingsproblemen en niet-migraneuze hoofdpijn.⁷ Migraine is niet alleen een behoorlijke belasting voor patiënten, maar ook voor hun naasten en voor de samenleving. Een schatting van de jaarlijkse kosten ten gevolge van werkverzuim vanwege migraine bedraagt zo'n 120 miljoen euro, met daarnaast nog de kosten ten gevolge van verminderde productiviteit op migraine dagen van zo'n 126 miljoen euro.^{7,8}

2. Soorten migraine

Episodische migraine met en zonder aura

International Headache Society (IHS) criteria episodische migraine⁵:

- 4 aanvallen van hoofdpijn, welke voldoen aan de volgende criteria:
 - 4-72 uur durend (onbehandeld)
 - Tenminste 2 van de volgende 4 karakteristieken:
 - Unilateraal
 - Bonkend van karakter
 - Matig tot ernstig in intensiteit van pijn
 - Verergering door (eenvoudige) inspanning of vermindering van inspanning door de pijn
 - Gepaard gaande met misselijkheid en/of braken, of fotofobie en fonofobie
- Geen alternatieve betere hoofdpijndiagnose

Migraine hoofdpijn is overwegend frontotemporale gelokaliseerd. Onder de leeftijd van 18 jaar komt deze vaker bilateraal voor, het unilaterale karakter ontstaat meestal in de late adolescentie. Een migraine aanval kan worden voorafgegaan door een prodromale fase van uren, waarbij er sprake kan zijn van vermoeidheid, concentratieproblemen, gevoeligheid voor geluid/licht, misselijkheid, wazig zicht en gapen. Dit staat los van de aanwezigheid van een eventuele aura. Deze klachten kunnen ook tot 48 uur na een migraine aanval aanhouden.⁵

Migraine met aura

Naar schatting heeft zo'n 20-40% van de mensen met migraine aura verschijnselen bij een migraine aanval.⁹ Mensen die migraine met aura hebben, hebben ook vaak migraine aanvallen zonder aura.

IHS criteria migraine met aura⁵:

- Ten minste 2 aanvallen met:
 - 1 van de volgende volledig reversibele symptomen:

- Visueel
- Sensorisch
- Taal of spraak
- Motorisch
- Hersenstam
- Retinaal
- Ten minste 3 van de volgende 6 karakteristieken:
 - Ten minste 1 aurasymptoom verloopt gradueel over > 5 minuten
 - 2 of meer aurasymptomen treden achtereenvolgens op
 - Elke individueel aura symptoom duurt 5-60 minuten (motorisch kan tot 72 uur duren)
 - Tenminste 1 aurasymptoom is unilateral
 - Tenminste 1 aurasymptoom is positief (tintelingen, flikkerscotoom)
 - De aura gaat gepaard met, of wordt binnen 60 minuten gevolgd door hoofdpijn
- Geen alternatieve, betere hoofdpijndiagnose

Een aura bestaat uit recidiverende aanvallen van unilateraal, volledig reversibele visuele, sensorische of andere CZS symptomen, welke meestal gradueel ontstaan en verergeren en gevolgd worden door hoofdpijn. Een aura duurt meestal minuten (10-60 minuten, gemiddeld 22 minuten). Visuele aura's komen het meeste voor, 90% van de aura's betreft visuele aura's.^{5,8,9}

Een visuele aura presenteert zich over het algemeen als zigzag patronen nabij het fixatiepunt, welke zich langzaam naar links of rechts uitbreiden en zo een scotoom met scintillerende (flikkerende) rand achter laten. Puur negatieve scotomen komen ook voor, deze worden vaak als acuut beschreven, echter bij goed doorvragen blijkt er toch meestal sprake van graduele uitbreiding. Na visuele aura's treden sensorische verschijnselen het vaakst op, bestaande uit langzaam uitbreidende tintelingen aan 1 kant van het lichaam, gezicht of tong. Een doof gevoel kan hierbij achterblijven. Spraak/taal problemen, meestal een afasie, komen minder vaak voor. Meerdere aura symptomen kunnen tijdens 1 aura voorkomen, deze treden dan meestal niet gelijktijdig maar achter elkaar op.⁵

Een aura wordt soms gevolgd door hoofdpijn welke niet aan de criteria voor migraine voldoet. Dit wordt nog steeds als migraine met aura beschouwd. Soms wordt een aura niet gevolgd door hoofdpijn.

Er worden een aantal specifieke aura vormen onderscheiden^{5,9,10}:

Migraine met typische aura

Hoofdpijn welke voldoet aan de migraine criteria, met een typische visuele, sensorische of taal/spraak aura (geen hersenstam, motorische of retinale symptomen), waarbij elk aura symptoom maximaal 1 uur duurt en compleet herstelt.

Typische aura zonder migraine hoofdpijn

Typische aura, welke niet binnen 60 minuten gevolgd wordt door hoofdpijn. Dit kan een diagnostisch dilemma geven, waarbij het onderscheid met een TIA soms lastig is. Wanneer een dergelijk aura boven de leeftijd van 40 jaar optreedt, er alleen maar negatieve symptomen zijn, of wanneer een aura langer duurt of juist erg kort is, moeten andere oorzaken worden uitgesloten.

Migraine met hersenstam aura (oude term basilaris migraine)

Aura symptomen afkomstig uit de hersenstam, maar zonder motorische uitval. Deze reversibele symptomen bestaan uit tenminste 2 van de volgende symptomen: dysartrie, vertigo, tinnitus, hypacusis, diplopie, ataxie, verlaagd bewustzijn. Patiënten met hersenstam aura's hebben vaak ook andere aura symptomen tijdens deze of andere aanvallen.

Hemiplegische migraine

Migraine gepaard gaande met zowel visuele/sensorische/taal-spraak aura's en motorische uitval. Dit wordt als aparte entiteit beschouwd dan typische aura's vanwege onderliggende pathofysiologische en genetische verschillen. Motorische uitval duurt meestal minder dan 72 uur, maar sporadisch is ook weken durende uitval beschreven. Is er geen 1e of 2e-graads familielid met degelijke klachten, dat wordt het als een sporadische hemiplegische migraine beschouwd.

Familiaire hemiplegische migraine (FHM)

Hemiplegische migraine waarbij er sprake is van tenminste één 1e-graads of 2e-graads familielid met aanvallen welke voldoen aan hemiplegische migraine. Hierbij kan er sprake zijn van mutaties in het CACNA1A gen (FHM1), het ATP1A2 gen (FHM2) en het SCN1A gen (FHM3). Vaak presenteert FHM zich met hersenstamaura's naast typische aura's, en aanvallen worden vrijwel altijd gevolgd door hoofdpijn. Heel sporadisch is een verlaagd bewustzijn, verwardheid, koorts en liquor pleiocytose beschreven tijdens een aanval. In 50% van de FHM families komt chronische progressieve cerebellaire ataxie voor. Dit betreft autosomaal dominant overervende ziektebeelden.

Retinale migraine

Recidiverende aanvallen van monoculaire visusstoornissen in de vorm van een aura, welke geassocieerd zijn met hoofdpijn. De visusklachten zijn reversibel.

Chronische migraine

Er is sprake van chronische migraine als patiënten gedurende 3 maanden meer dan 15 dagen per maand hoofdpijn hebben, waarvan tenminste 8 dagen voldoen aan de diagnostische criteria voor migraine.⁵

IHS criteria chronische migraine:

- Hoofdpijn op tenminste 15 dagen per maand, gedurende een periode van 3 maanden
- Patiënt moet tenminste 5 aanvallen hebben gehad welke voldoen aan de criteria voor episodische migraine
- Op tenminste 8 dagen per maand gedurende 3 maanden moet voldoen worden aan de criteria voor episodische migraine

Zo'n 50% van de patiënten die hoofdpijn hebben die verdacht is voor chronische migraine transformeert naar episodische migraine na afkicken van analgetica en hebben formeel medicatie overgebruikshoofdpijn (MOH). Andersom moet bij mensen die verdacht worden van MOH ook gedacht worden aan chronische migraine, wanneer de klachten niet verbeteren na het volledig staken van analgetica.⁵

Bij chronische migraine moet er derhalve eerst worden nagegaan of er geen sprake is van medicatie overgebruikshoofdpijn. Dit is het geval bij overmatig gebruik van paracetamol of NSAID's ≥ 15 dagen/maand of van triptanen, ergotamine, opiaten ≥ 10 dagen/maand gedurende 3 maanden. Ruim 50% van de patiënten met chronische migraine gebruikt overmatig hoofdpijnmedicatie; in de tweedelijnszorg schat men dat zelfs op 90%. Bij chronische migraine in geval van MOH moet de patiënt eerst stoppen met het gebruik van alle hoofdpijnmedicatie gedurende 2–3 maanden (detoxificatie). Na detoxificatie wordt de primaire hoofdpijndiagnose geherevalueerd en wordt zo nodig gestart met profylaxe voor episodische migraine. Indien toch sprake is van chronische migraine wordt de behandeling daar op gericht, zie verderop in deze richtlijn.

Er zijn een aantal risicofactoren bekend die het risico op chronificatie van de hoofdpijn vergroten. Dit zijn obesitas, slaapstoornissen, hoge cafeïne intake, psychiatrische aandoeningen, hoge baseline hoofdpijn frequentie, veel analgetica gebruik, vrouwelijk geslacht, lage SES, comorbide pijnstoornissen, life events en hoofd- of nektrauma in het verleden. Een aantal van deze risicofactoren zijn te voorkomen of aan te passen. Hierover moeten patiënten met migraine tijdens hun behandeling dan ook worden voorgelicht.¹¹

Menstruele migraine

Menstruele migraine is migraine waarbij de aanval begint op de eerste dag van de menstruatie of maximaal twee dagen ervoor of erna en waarbij er geen aanvallen tussen de menses voorkomen. Er is meestal geen aura. Deze vorm van migraine komt weinig voor. Meestal treden ook aanvallen op tussen de menses en dan is sprake van 'menstruatie gerelateerde migraine'. De behandeling van menstruele en menstruatie gerelateerde migraine, zowel acute als preventieve behandeling, is gelijk aan de behandeling van gewone migraine (zie verderop).² Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's (bijvoorbeeld naproxen 500mg of arcoxia 90mg 2 dagen voor begin van de menses gedurende 8 dagen) of triptanen (bijvoorbeeld frovatriptan 2dd2.5mg) te geven. Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij pure menstruatie en menstruatie gerelateerde migraine.²

Overige uitingen van migraine⁵

Status migranosus

Een status migranosus betreft een hevige migraine aanval die langer dan 72 uur duurt zonder tussentijdse verbetering bij een patiënt die bekend is met migraine.

Persisterend migraine aura zonder infarct

Aura symptomen die bij een patiënt die bekend is migraine met aura langer dan 1 week blijven bestaan, zonder dat er op beeldvorming aanwijzingen zijn voor een herseninfarct. Dit is een zeldzaam verschijnsel, waarbij klachten vaak bilateraal optreden en maanden tot jaren aanwezig kunnen zijn.

Migraneus infarct

Aura symptomen (1 of meerdere) die optreden in associatie met een herseninfarct, welke begint tijdens een typische migraine aanval met aura. Bevestigd met beeldvorming. Dit treedt vooral op in de achterste circulatie en vaker bij vrouwen dan bij mannen.

Aura status

Migraine die voldoet aan de criteria van migraine met aura, waarbij er tenminste 3 aura's optreden in een periode van 3 opeenvolgende dagen.

Vestibulaire migraine

Ten minste 5 aanvallen met vestibulaire symptomen bij een patiënt die bekend is met migraine met of zonder aura. Vestibulaire symptomen duren 5 minuten tot 72 uur, bestaan uit spontane vertigo (intern of extern), positionele vertigo of visueel geïnduceerde vertigo en beperken iemand in het dagelijks functioneren. Bij tenminste de helft van deze aanvallen is er tevens sprake van migraine hoofdpijn, foto/fonofobie of visuele aura's.

3. Cardiovasculair risico en migraine

Door de heterogeniteit van de patiënten met migraine, is het lastig om goed onderzoek te doen naar het cardiovasculair risico en migraine. Er lijkt een verhoogd risico op cardiovasculaire events te zijn, met name bij migraine met aura.^{12 13} De categorie patiënten met het grootste risico op cardiovasculaire events is rokende vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken. Hoewel het relatief risico dus verhoogd is in deze groep patiënten, blijft het absolute risico in deze groep van jonge patiënten erg laag.

Het verhoogde risico op cardiovasculaire events bij gebruik van orale anticonceptiva lijkt afhankelijk te zijn van de dosis oestrogenen. De huidige anticonceptiva bevatten een lage hoeveelheid oestrogenen, hierbij is nooit aangetoond dat het een verhoogd risico op cardiovasculaire events bij migraine geeft.^{14 15}

4. Beeldvorming en migraine

Bij patiënten met hoofdpijnaanvallen bij wie de diagnose migraine met of zonder aura volgens de IHS- criteria gesteld kan worden, is er geen indicatie voor het routinematig gebruik van beeldvormende diagnostiek in de vorm van CT of MRI/MRA-scan.

Beeldvormend onderzoek dient plaats te vinden of overwogen te worden bij:

- Twijfel over de diagnose, bijvoorbeeld bij migraine aura zonder hoofdpijn, of hersenstamaura, wanneer een acute vasculaire oorzaak wordt overwogen
- Een atypisch, verlengd of persisterend aura
- Sporadische hemiplegische migraine
- Afwijkingen bij neurologisch onderzoek
- Acute hoofdpijn of andere atypische hoofdpijnpatronen
- Herhaaldelijk steeds aan dezelfde zijde optredende neurologische aura verschijnselen
- Een oncologische voorgeschiedenis
- Ontstaan van de hoofdpijn boven de 50 jaar

5. Behandeling

5.1 Aanvalsmedicatie

De kans op succesvolle behandeling wordt beïnvloed door meerdere factoren waaronder selectie van het juiste middel, dosis, route van toediening, moment van toediening en veiligheid en bijwerkingen. Let altijd op het risico van overgebruik van analgetica. Het is derhalve bij poliklinische follow-up goed stil te staan bij het effect wat men ervaart van de voorgeschreven aanvalsmedicatie.

Wanneer er een suboptimale respons is van aanvalsbehandeling, kan dat verschillende oorzaken hebben, overweeg deze voor het wisselen van aanvalsbehandeling:

- Inadequate dosis
- Te laat starten van de behandeling*
- Het niet herhalen van behandeling
- Suboptimale route van inname (oraal, nasaal, subcutaan)
- Suboptimale opname door braken (overweeg anti-emeticum toe te voegen)
- Hoofdpijn die snel het hoogtepunt bereikt

*Voor alle behandeling geldt dat de medicatie zo snel mogelijk moet worden ingenomen of toegediend na het begin van de migraine hoofdpijn.¹⁶

Niet specifieke analgetica

Verschiede non-specifieke analgetica zijn bewezen effectief in de behandeling van een migraine aanval, waaronder acetylsalicylzuur, acetaminophen (paracetamol), ibuprofen, naproxen en diclofenac (allen level A bewijs en sterk aanbevolen door zowel de American Headache Society als de Canadian Headache Society). In verschillende studies is het effect van deze non-specifieke analgetica ten opzichte van placebo redelijk vergelijkbaar met het effect van triptanen, waarbij triptanen slechts net iets meer effectief lijken te zijn.¹⁶

Vanwege dit vergelijkbare effect, in combinatie met een gunstig bijwerkingen profiel, zijn deze middelen dus een goede keus als eerstelijns behandeling van migraine aanvallen, zeker wanneer deze mild tot matig van ernst zijn. (zie tabel 1)

Eerstelijns opties bij aanvalsbehandeling van (milde) migraine aanvallen:

- Paracetamol, 1000mg, oraal of rectaal
- Acetylsalicylzuur, 500-1000mg, oraal of rectaal
- Ibuprofen, 200-600mg, oraal
- Diclofenac, 50-200mg, oraal of rectaal
- Naproxen, 500-1000mg, oraal of rectaal
- APC (Excedrin): acetylsalicylzuur/paracetamol/cafeïne (250mg/250mg/40mg), 2 tabletten
- Migrafin: acetylsalicylzuur/metoclopramide (900mg/10mg)

Triptanen

Triptanen activeren selectief de 5HT₁-receptoragonist waardoor vasoconstrictie van gedilateerde craniale extracerebrale bloedvaten tot stand komt. Daarnaast remmen ze mogelijk ook de activiteit van de nervus trigeminus en daardoor neurogene durale perivasculaire ontstekingsreacties. Het precieze werkingsmechanisme is echter niet bekend.¹⁷

Het is belangrijk dat triptanen zo vroeg mogelijk worden ingenomen bij aanvang van migraine hoofdpijn. Bij inname tijdens de aurafase, of later in de hoofdpijnfase is de werkzaamheid minder. Wanneer de hoofdpijn wel vermindert/verdwijnt, maar terugkeert (recurrence) kan het medicijn nogmaals worden ingenomen. Wanneer het geheel geen effect gehad heeft wordt dit niet geadviseerd.

Triptanen leveren bij 42-76% van de mensen binnen 2 uur een verlichting van de pijn, tegenover 27% bij placebo. In combinatie met paracetamol of naproxen is dit respectievelijk 80% en 62%. Met name de combinatie sumatriptan + naproxen is hierbij goed onderzocht.¹⁶

Triptanen zijn over het algemeen gecontra-indiceerd bij mensen met een voorgeschiedenis van CVA, myocard infarct, coronair vaatlijden, ongecontroleerde hypertensie, perifere vaatlijden, hemiplegische migraine en migraine met hersenstamaura. Hoewel er vanwege de vasoconstrictieve effecten vaak terughoudend wordt omgegaan met triptanen is er echter geen hard bewijs dat het gebruik hiervan na een cardiovasculair event gecontra-indiceerd is. Het is niet aangetoond dat er een verband bestaat tussen gebruik van triptanen bij migraine en een verhoogd risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire events (myocard infarct, beroerte en TIA, arrhythmieën), ziekenhuisopnames vanwege cardiovasculaire, cerebrovasculaire of perifere vasculaire aandoeningen, cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit.² Een meta-analyse toonde geen significant verhoogd risico van het gebruik van triptanen op een cardiovasculair event, echter zijn de studies die meegenomen zijn wat wisselend in resultaat.¹⁸ Toename van frequentie van inname van triptanen, geeft geen hoger risico op cardiovasculaire events. Er is te overwegen om een inspanningstest uit te voeren bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, waar je triptanen wil starten, echter in de praktijk wordt dit vrijwel nooit gedaan. Voorzichtigheid is geadviseerd bij het voorschrijven van triptanen bij mensen die ook een SSRI of SNRI gebruiken, vanwege een mogelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van een serotonine syndroom. Het gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden.^{2,16,17}

Adviezen bij gebruik van triptanen^{16,17}:

- Maak bij het opstellen van een behandelplan onderscheid tussen milde aanvallen (PCM/NSAIDs) en zware migraine aanvallen (triptanen).
- Misselijkheid, braken en gastroparese zijn regelmatig oorzaak van falen van orale medicatie, overweeg in dergelijke situaties (bij milde misselijkheid waarbij drinken niet lukt) smelttabletten of (bij ernstige misselijkheid en braken) intranasale of subcutane therapie. Eventueel aanvullende anti-emetica is ook te overwegen.
- Adviseer de triptanen in te nemen zodra de migraine hoofdpijn begint: hoe sneller de behandeling start, hoe effectiever het is. Alhoewel gebruik tijdens de aura fase niet wordt aanbevolen, is dit wel veilig.

- Houdt rekening met de “time to peak” in de keuze van het triptaan: aanvallen die snel hun maximum bereiken behoeven medicijnen die snel werken en Tmax bereiken (zie tabel 2).
- Bij ‘recurrence’ welke niet op te vangen is met 1 herhaling, omdat de aanval te lang duurt, overweeg te wisselen naar één van de langer werkende triptanen (voorkeur eletriptan en evt. voor frovatriptan of naratriptan), of etoricoxib (arcoxia) 90 mg toe te voegen of naproxen 500 mg.
- Als het ene triptaan niet werkt, kan een van de andere triptanen alsnog wel effectief zijn.
- Adviseer niet vaker dan 10 dagen per maand triptanen te gebruiken, vanwege het risico op medicatie overgebruik hoofdpijn.
- Bijwerkingen van triptanen omvatten flushes, paresthesieën, slaperigheid, duizeligheid, druk op de borst.
- Bij patiënten die wakker worden met hevige migraine aanvallen met vroeg in het beloop braken zijn sumatriptan injecties een goede optie.
- Bij patiënten met milde misselijkheid, die verergerd door drinken van water bij inname van medicatie is sumatriptan neusspray een goede optie. Ook kunnen rizatriptan of zolmitriptan smelttabletten worden overwogen.
- Bij patiënten die niet reageren op orale medicatie kunnen zowel neusspray als injecties worden overwogen.
- Bij patiënten bij wie de aanval snel ontstaat en binnen korte tijd erg hevig wordt zijn rizatriptan, sumatriptan en eletriptan goede opties.
- Almotriptan worden over het algemeen het best verdragen, dit kan dus bij bijwerkingen een goede optie zijn.

Opiaten

Opiaten hebben geen plaats in de reguliere behandeling van migraine.

Aanvalsbehandeling met CGRP-antilichamen

Het neuropeptide calcitonine-gene-related peptide (CGRP) is een neuropeptide dat de nociceptieve signalering in het trigeminovasculaire systeem moduleert en werkt als een vasodilator.^{19,20} CGRP is in verband gebracht met de pathofysiologie van migraine, waarbij er tijdens een migraineaanval een verhoogde CGRP-spiegel in de vena jugularis gevonden wordt.

De betrokkenheid van CGRP in de pathofysiologie van migraine heeft niet alleen geleid tot de ontwikkeling van antilichamen voor de preventieve behandeling van migraine (zie paragraaf 4.2), maar ook tot ontwikkeling van middelen die geschikt zijn als aanvalsbehandeling. Deze antilichamen gericht tegen de CGRP receptor of het peptide zelf zijn momenteel nog volop in ontwikkeling. Het medicijn wat momenteel het verst in de ontwikkeling is, is ubrogepant. Ubrogepant werkt significant beter dan placebo, is veilig en wordt goed getolereerd.¹⁶ Ten opzichte van triptanen zijn CGRP-antilichamen minder effectief²¹. Wel zijn er minder adverse events ten opzichte van triptanen, met name minder cardiovasculaire events, dit komt vermoedelijk doordat CGRP-antilichamen niet zorgen voor vasoconstrictie.

Ditanen

Lasmiditan is een 5-HT_{1F} receptor agonist, zonder vasoconstrictieve werking. Lasmiditan heeft een vergelijkbaar effect op de hoofdpijn als CGRP-antilichamen en is minder effectief dan triptanen. Ten opzichte van placebo heeft lasmiditan wel een goed effect op de hoofdpijn 2 uur na start van de klachten.²¹ Ook zijn er meer adverse events bij lasmiditan in vergelijking met triptanen en CGRP-antilichamen, wel zijn dit vaak milde adverse events.

Misselijkheid en braken

Voor de behandeling van misselijkheid is metoclopramide 10mg of domperidon 10-20mg een goede keuze. Naast behandeling van misselijkheid kunnen deze ook de opname van de analgetica bevorderen. Het is dus raadzaam deze medicatie in te nemen voor dat de analgetica wordt ingenomen.

Aura (status)

Bij patiënten met hoog frequent geïsoleerd aura of persistierend aura (aura status) kan overwogen worden patiënten een periode te behandelen. Hiervoor zijn diamox (250 mg per week opbouwen tot 3dd250mg) of topiramaat (25 mg elke 2 weken ophogen tot 2dd50mg) mogelijk.

Tabel 1: Beschikbare analgetica voor de aanvalsbehandeling van migraine

Medicijn	Dosering	Advies	Contra-indicaties	Werking binnen (min)	Tmax (uren)	T1/2 (uren)
Niet-specifieke analgetica						
Paracetamol	1000mg	Zo nodig elke 4-6 uur, max 4gr/24h	Ernstig leverfalen	30	0.5-1.0	2.0
Acetylsalicylzuur	500-100mg	Bij incidenteel gebruik, max 4gr/24h	Ulcuslijden, maag-darmbloedingen, hemorragische diathese, ernstige nier- of leverinsufficiëntie, ernstig hartfalen	30	0.3-0.5	0.25
Ibuprofen	400-600mg	Zo nodig elke 4-6 uur, max 2400mg/24h	Ulcuslijden, maag-darmbloedingen, hemorragische diathese, ernstige nier- of leverinsufficiëntie, ernstig hartfalen, hersenbloeding	60	1.0-2.0	2.0
Naproxen	500mg	Max 1gr/24h	Ulcuslijden, maag-darmbloedingen, hemorragische diathese, ernstige nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen, hersenbloeding	30	2.0	14
Diclofenac	50mg	Max 150mg/24h	Ulcuslijden, maag-darmbloedingen, hemorragische diathese, ernstige nier- of leverinsufficiëntie, matig tot ernstig hartfalen, hersenbloeding, beenmergdepressie	60	0.5-1.0	2.0
Triptanen (serotonine receptor agonisten)						
Almotriptan (amogram)	12.5mg	Zo nodig herhalen bij terugkeren symptomen	Ischemische hartaandoeningen, ernstige hypertensie, doorgemaakt CVA of	30-130	1.4-3.8	3.2-3.7

		na 2 uur, max 25mg/24h	TIAa, perifere vasculaire aandoeningen, Lithium gebruik, ergotamine gebruik, ernstige leverfunctiestoornissen			
Eletriptan (relpax)	40mg	Zo nodig herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 80mg/24h		30	1.0-2.0	3.5-5.6
Frovatriptan (Fromirex)	2.5mg	Zo nodig herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 5mg/24h		120-180	2.0-4.0	25
Naratriptan (Naramig)	2.5mg	Zo nodig herhalen bij terugkeren symptomen na 4 uur, max 5mg/24h		60-180	2.0-3.0	5.0-6.3
Rizatriptan (Maxalt)	5 of 10mg	Zo nodig herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 20mg/24h. Bij gelijktijdig gebruik van propranolol 5mg/keer en max 10mg/24h		30-120	Tablet: 1.2 Smelttablet: 1.6-3.5	2.0-3.0
Sumatriptan (Imigran), oraal	50 of 100mg	Zo nodig herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 200mg/24h		20-30	2.5	2.0
Sumatriptan (Imigran), nasaal	1 dosis (10 of 20mg) in 1 neusgat	Max 40mg/24h		15	1.0-1.5	2.0
Sumatriptan (Imigran) subcutaan	6mg	Zo nodig herhalen bij terugkeren symptomen		10-15	0.2	1.7-2.0

		na 1 uur, 12mg/24h				
Zolmitriptan (Zomig)	2.5 of 5mg	Zo nodig herhalen bij terugkeren symptomen na 2 uur, max 10mg/24h		45	Tablet: 2.0 Smelttablet: 3.3	2.5-3.0

^a Hoewel er vanwege de vasoconstrictieve effecten vaak terughoudend wordt omgegaan met triptanen is er geen hard bewijs dat het gebruik hiervan na een cardiovasculair event gecontra-indiceerd is.

5.2 Preventieve medicatie

Het doel van preventieve medicatie is het aantal migraine aanvallen verminderen (streef naar 50% reductie in hoofdpijn frequentie), aantal dagen met migraine en hoofdpijn verminderen, ernst van de symptomen verminderen, gebruik van pijnstillers verminderen en beperkingen ten gevolge van migraine verminderen.^{11 22}

Indicatie voor preventieve behandeling^{2, 11:}

- Aanvalsfrequentie van twee of meer aanvallen per maand gedurende minimaal drie maanden
- 3 of meer matig ernstig tot ernstige hoofdpijn dagen per maand, welke leiden tot functionele beperking, en matig effectief te couperen zijn met acute behandeling
- Meer dan 6-8 hoofdpijn dagen per maand, zelfs al is acute behandeling effectief
- Contra-indicaties voor acute behandelingen
- Hele hinderlijke symptomen (hersenstam aura, hemiplegische migraine)
- Grote impact op dagelijks leven, ondanks lifestyle en triggers en acute pijnbehandelingen
- Hoog risico op medicatie overgebruikshoofdpijn

De keuzen van preventieve medicatie wordt gemaakt op basis van effect, interacties, bijwerkingenprofiel, contra-indicaties en eerdere behandelingen.

Verwachtingsmanagement en adviezen van migraine profylaxe:

- Na 2-3 maanden pas effect
- Migraine zal niet verdwijnen
- Bijwerkingen treden met name in het begin op, belangrijk om deze wel te bespreken
- 'Start low and go slow'
- Minder effectief voor de preventie van aura's

Evalueer het effect na minimaal 3 maanden. Advies om systematisch het hoofdpijndagboek bij te houden gedurende de evaluatiefase. Let op therapie ontrouw bij bijwerkingen. Bij onvoldoende werking is het advies om op te hogen of te wisselen. Pas na 6 maanden goed effect eventueel afbouwen.

Niet-medicamenteuze opties^{11 23}

- Leefstijladviezen
 - Structuur in dagelijkse ritme
 - Goede slaap hygiëne
 - Sporten
 - Stress reductie
- Vermijden van migraine triggers (indien mogelijk)
 - Stress
 - Acute stress reductie na hoog stress niveau (bijv bij start van een vakantie)
 - Weersverandering

- Omgeving: fel licht, hitte, hard geluid,
- Hormonale veranderingen (vrouwen)
- Alcohol
- Slaapdeprivatie
- Bepaalde voeding: oude gerijpte kaas, zoetstof, cafeïne (teveel gebruik of afkicken van), nitraat (bewerkt vlees)
- Dehydratie
- Acupunctuur is een bewezen effectieve behandeling, wanneer dit vergeleken wordt met geen acupunctuur, maar ook met sham acupunctuur. Vergeleken met profylactische medicatie (metoprolol, flunarizine, valproaat) heeft acupunctuur een vergelijkbaar effect, maar met minder bijwerkingen.^{22-24, B} Dit zou dus bij polyfarmacie, veel bijwerkingen of andere contra- indicaties als optie voor behandeling overwogen kunnen worden.

Medicamenteuze opties

Voor de profylactische behandeling van episodische migraine zijn propranolol, metoprolol, candesartan, topiramaat, valproïnezuur en amitriptyline bewezen effectieve behandeling. De doseringen, bijwerkingen en aanbevelingen staan in tabel 2.

Onderlinge verschillen in effectiviteit tussen deze middelen zijn klein. Uit meta-analyse komt naar voren dat amitriptyline mogelijk het meest effectief is, echter studies die directe vergelijking van amitriptyline met andere preventieve therapieën (SSRIs, topiramaat en propranolol) toepassen laten dit niet zien, dus deze bevinding is onzeker.⁷ Candesartan lijkt even effectief als propranolol, maar wordt vaak beter verdragen.³⁵ Verder zijn er enige aanwijzingen dat topiramaat effectiever is dan valproïnezuur.^{24 25}

Er is onvoldoende of geen bewijs voor gebruik van gabapentine, pregabaline, carbamazepine, oxcarbazepine, vigabatrin, acetazolamide, lamotrigine, levetiracetam, verapamil, nifedipine, nimodipine, clonidine, en sertraline voor profylactische behandeling van migraine.^{7 24 26 27 28} Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.

Op basis van effectiviteit en bijwerkingen profiel kan de volgende aanbeveling worden gemaakt^{2 11}:

1e keuze: candesartan

2e keuze: metoprolol, propranolol, topiramaat, valproïnezuur (mannen) .

3e keuze: valproïnezuur (vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn), amitriptyline.

4e keuze: flunarizine en pizotifeen.

Hierbij dient het middel gekozen te worden welke qua gebruiksgemak en eventuele bijwerkingen het beste bij patiënt past.

Chronische migraine

Voordat gestart wordt met een behandeling voor chronische migraine, dient eerst medicatie onderhouden hoofdpijn te worden uitgesloten. Indien sprake van overmatig analgetica gebruik dient vervolgens eerst detoxificatie plaats te vinden gedurende 2-3 maanden. Bij persisterende chronische migraine kan vervolgens worden overgegaan tot behandeling.

- Van de eerder besproken therapieën zijn er een aantal opties specifiek geregistreerd voor de behandeling van chronische migraine:
 - Topiramaat
 - Valproïnezuur
 - Onabotulinumtoxin A: 3-maandelijkse injecties in hoofd en nek (30-40 verschillende locaties). Het effect van deze behandeling is echter beperkt en het is nog de vraag of deze behandeling daadwerkelijk leidt tot een verbetering van iemand kwaliteit van leven en dagelijks

functioneren.^{22 29} Hiervoor verwijzen wij patiënten naar een hoofdpijncentrum in de (woon)regio. In onze regio zijn dat het Maasstad ziekenhuis of Sint Franciscus Gasthuis, eventueel verwijzing naar het LUMC.

- Anti-CGRP therapie (zie volgende paragraaf)

Preventieve behandeling met CGRP-antilichamen

Na de ontdekking van CGRP en de rol hiervan in de pathofysiologie van migraine zijn er preventieve therapieën ontwikkeld die zich richten op blokkade van dit peptide. Een drietal CGRP-remmers die vergoed worden in het basispakket voor chronische migraine (na falen van valproïnezuur of topiramaat EN botox); Galcanezumab en Fremanezumab zijn gericht tegen CGRP zelf, Erenumab is gericht tegen de CGRP-receptor. Galcanezumab, Fremanezumab en Erenumab betreffen een behandeling middels subcutane injecties. Vergeleken met placebo is het effect van CGRP-antilichamen redelijk vergelijkbaar met de reeds bestaande preventieve medicijnen, waarbij er wel aanwijzingen zijn dat het effect sneller bereikt wordt. Verschillende studies hebben echter ook laten zien dat CGRP-antilichamen effectief kunnen zijn in patiënten die op 3-4 eerdere preventieve middelen hebben gefaald.^{30 31}

³² De medicijnen worden goed verdragen en er zijn, naast lokale injectiegerelateerde bijwerkingen, nog geen belangrijke bijwerkingen gemeld.

In vergelijking met topiramaat is Erenumab effectiever en geeft het minder bijwerkingen.³³ In vergelijkend onderzoek met andere preventieve medicatie, lijkt er een betere therapietrouw te zijn van met name Galcanezumab ten opzichte van de standaard behandeling, echter is het effect geen primaire uitkomstmaat in dit onderzoek.³⁴ In vergelijking met botox heeft Galcanezumab na een jaar een grotere vermindering van hoofdpijndagen, hadden patiënten met Galcanezumab minder aanvalsmedicatie nodig en scoorden ze beter op de MIDAS (Migraine Disability Assessment test).³⁵ Over de veiligheid en bijwerkingen op de lange termijn is nog weinig bekend.

Staken van de behandeling

Er zijn weinig gegevens beschikbaar die helpen het optimale tijdstip te bepalen waarop effectieve profylactische behandeling gestopt zou kunnen worden. Over het algemeen wordt aanbevolen effectieve behandeling ten minste 3-6 maanden te continueren, alvorens te overwegen de dosis te verlagen of geheel af te bouwen. Verlagen of geheel afbouwen van de behandeling is iets wat per patiënt moet worden overwogen, en is afhankelijk van de duur, de soort en de ernst van de migraine en natuurlijk de wensen van de patiënt zelf.¹¹

Tabel 2 Behandelopties voor de profylactische behandeling van migraine^{2 4 7 11 22 24 25 26 36 37}

Medicijn	Dosering	Bijwerkingen	Contra-indicaties
Anti-epileptica			
Topiramaat	50-200mg; beginnen met 25mg, per week ophogen tot 100mg/dag in 2 giften	Cognitieve klachten, gewichtsafname, glaucoom	Nefrolithiasis, nierfunctiestoornissen
Valproïnezuur	500-1500mg verdeeld over 2 giften	Gewichtstoename, tremor, misselijkheid, alopecia, moe. Teratogeen	Leverfalen, pancreatitis, vrouwen in vruchtbare leeftijd (met kinderwens)
Calcitonine gene-related peptide (CGRP) receptor antistoffen			
Erenumab	70-140mg/maand (subcutane injectie)	Injectiereactie, obstipatie	Geen bekend
Galcanezumab	120-240mg/maand (subcutane injectie)	Injectiereactie, obstipatie	Onbekend
Fremanezumab	225mg/maand (subcutane injectie)	Injectiereactie, obstipatie	Onbekend
Antihypertensiva (β-blokkers en angiotensine receptor blokkers)			

Propranolol	40-160mg, 1x/dag (start met 20mg)	Vermoeidheid, duizeligheid, benauwdheid	Bradycardie, hypotensie, astma, hartfalen
Metoprolol	100-200mg, 1x/dag (start met 50mg)	Vermoeidheid, duizeligheid, benauwdheid	Bradycardie, hypotensie, astma, hartfalen
Candesartan	8-32mg, 1x/dag (start met 4mg)	Hypotensie, Duizeligheid	Hyperkaliëmie
Psychofarmaca			
Amitriptyline	10-100mg, verdeeld over 1-2x/dag (start met 10mg ante noctum)	Gewichtstoename, droge mond, obstipatie, sufheid	Suïcidaliteit, geleidings- of ritmestoornissen
Overig (3^e keuze middelen)			
Flunarizine	Startdosis 5-10mg ante noctum; na 2 maanden over op dagdosis om de dag of 5 dagen wel en 2 dagen niet, na 6 maanden staken.	Parkinsonisme, depressie, sedatie	Parkinsonisme, depressie
Pizotifeen	1.5mg/dag in 1-3 doses, zo nodig ophogen naar 3mg/dag. Doseringen tot 3mg mogen in 1 keer.	Gewichtstoename, sedatie	Nauwe-kamerhoek glaucoom

Referenties

- ¹ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. Geraadpleegd via: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf 2007
- ² Nederlandse Vereniging voor Neurologie: Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn. 2020.
- ³ Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53:537-542.
- ⁴ Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337-1345.
- ⁵ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
- ⁶ Collaborators GBDH. 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;17:954-976.
- ⁷ Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733.
- ⁸ Couturier EGM. Het hoofdpijn/migraine formularium: een praktische leidraad. 2009.
- ⁹ Charles A. The Migraine Aura. *Continuum (Minneap Minn)* 2018;24:1009-1022.
- ¹⁰ Goadsby PJ. Unique Migraine Subtypes, Rare Headache Disorders, and Other Disturbances. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21:1032-1040.
- ¹¹ Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *Continuum (Minneap Minn)* 2018;24:1052-1065.
- ¹² Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- ¹³ Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;353:i2610.
- ¹⁴ Calhoun AH. Hormonal Contraceptives and Migraine With Aura-Is There Still a Risk? *Headache* 2017;57:184-193.
- ¹⁵ Calhoun AH, Batur P. Combined hormonal contraceptives and migraine: An update on the evidence. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2017;84:631-638.
- ¹⁶ Vargas BB. Acute Treatment of Migraine. *Continuum (Minneap Minn)* 2018;24:1032-1051.
- ¹⁷ Becker WJ. Acute Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21:953-972.
- ¹⁸ Roberto G, Raschi E, Poluzzi E. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: Systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015;35:118-131.
- ¹⁹ Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine *N Engl J Med* 2017;377:2123-2132.
- ²⁰ Forbes RB, McCarron M, Cardwell CR. Efficacy and Contextuel (Placebo) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analyses. *Headache* 2020;60:1542-1557.
- ²¹ Yang C, Liang C, Chang C, Yang C, Shih P Yau Y, Tang K, Wang S. Comparison of New Pharmacological Agents With Triptans for Treatment of Migraine. *JAMA* 2021;4.
- ²² Loder E, Rizzoli P. Pharmacologic Prevention of Migraine: A Narrative Review of the State of the Art in 2018. *Headache* 2018;58 Suppl 3:218-229.
- ²³ Haghdoost F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Med (Wars)* 2022;17:1869-1882.
- ²⁴ Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015;35:51-62.
- ²⁵ Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010611.

-
- ²⁶ Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD002919.
- ²⁷ Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010609.
- ²⁸ Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010608.
- ²⁹ Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD011616.
- ³⁰ Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018;392:2280-2287.
- ³¹ Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1030-1040.
- ³² Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814-825.
- ³³ Reuter U, Ehrlich M, Maier-Peuschel M. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022; 42:108-118.
- ³⁴ Hepp, Z, Dodick DW, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2014; 35: 478-488.
- ³⁵ Grazzi L, Giossi R, Montisano DA, Canella M, Marcosano M, Altamura C, Vernieri F. Real-world effectiveness of Anti-CGRP monoclonal antibodies compared to OnabotulinumtoxinA (RAMO) in chronic migraine: a retrospective, observational, multicenter, cohort study. *The Journal of Headache and Pain* 2024;25:14.
- ³⁶ Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014;34:523-532.
- ³⁷ Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010610.