Federatie Medisch Specialisten

Medicamenteuze behandeling migraine en MOH

Richtlijnendatabase.nl - 30-11-2018

Inhoudsopgave

Medicamenteuze behandeling migraine en MOH 1

Inhoudsopgave 2

Contra-indicaties aanvalsbehandeling migraine met triptanen 5

- Uitgangsvraag 5
- Aanbeveling 5
- Inleiding 5
- Conclusies 11
- Samenvatting literatuur 12
- Zoeken en selecteren 15
- Referenties 15
- Evidence tabellen 34
- Overwegingen 41
- Bijlage 48
  - ALGEMENE INLEIDING 48
  - GRADE EVIDENCE PROFILE 53
  - META-ANALYSES 54
  - NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN 55
  - SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES 57

Timing aanvalsbehandeling migraine 62

- Uitgangsvraag 62
- Aanbeveling 62
- Inleiding 62
- Conclusies 62
- Samenvatting literatuur 63
- Zoeken en selecteren 64
- Referenties 65
- Evidence tabellen 84
- Overwegingen 86
- Bijlage 93
  - ALGEMENE INLEIDING 93
  - GRADE EVIDENCE PROFILE 98
  - META-ANALYSES 99
  - NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN 99
  - SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES 101

Profylactische behandeling migraine 106

- Uitgangsvraag 106
- Aanbeveling 106
- Inleiding 109
- Conclusies 110
- Samenvatting literatuur 111
- Zoeken en selecteren 115
- Referenties 115
- Evidence tabellen 134
- Overwegingen 138
- Bijlage 148
  - ALGEMENE INLEIDING 148
  - GRADE EVIDENCE PROFILE 153
  - META-ANALYSES 155

NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN 156
SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES 158
Geslachtshormonen en migraine 163
Uitgangsvraag 163
Aanbeveling 163
Inleiding 163
Conclusies 164
Samenvatting literatuur 164
Zoeken en selecteren 165
Referenties 166
Evidence tabellen 184
Overwegingen 188
Bijlage 195
ALGEMENE INLEIDING 195
GRADE EVIDENCE PROFILE 200
META-ANALYSES 200
NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN 201
SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES 203
Medicatieovergebruikshoofdpijn 208
Uitgangsvraag 208
Aanbeveling 208
Inleiding 208
Conclusies 209
Samenvatting literatuur 210
Zoeken en selecteren 212
Referenties 212
Evidence tabellen 231
Overwegingen 236
Bijlage 243
ALGEMENE INLEIDING 243
GRADE EVIDENCE PROFILE 248
META-ANALYSES 248
NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN 249
SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES 251
Organisatie van zorg bij migraine 256
Uitgangsvraag 256
Aanbeveling 256
Inleiding 256
Conclusies 256
Samenvatting literatuur 257
Zoeken en selecteren 257
Referenties 258
Evidence tabellen 277
Overwegingen 279
Bijlage 287
ALGEMENE INLEIDING 287
META-ANALYSES 292
NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN 293
SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES 295
Spanningshoofdpijn 300

Uitgangsvraag 300
Aanbeveling 300
Inleiding 300
Zoeken en selecteren 302
Referenties 303
Bijlage 328
ALGEMENE INLEIDING 328
META-ANALYSES 333
NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN 334
SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES 336

Contra-indicaties aanvalsbehandeling migraine met triptanen

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

Inleiding

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

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

Volwassenen
Acetylsalicylzuur 1000 mg (evt. samen met metoclopramide 10 mg)
Diclofenac 100 mg
Ibuprofen 400-600 mg
Paracetamol 1000 mg (evt. samen met metoclopramide 10 mg)

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

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

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

Volwassenen
Almotriptan 12,5 mg tablet
Eletriptan 40 mg tablet
Frovatriptan 2,5 mg tablet
Naratriptan 2,5 mg tablet
Rizatriptan 10 mg (smelt)tablet
Sumatriptan 100 mg tablet
Sumatriptan neusspray 20 mg/dosis
Sumatriptan 6 mg s.c.
Zolmitriptan 2,5 mg tablet

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

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling.(19) Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij ernstige misselijkheid en/of braken.
Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt <24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg in 1x.
Patiënten moeten geïnstrueerd worden over de wijze van inname van een triptan (zie de module 'Timing aanvalsbehandeling migraine').

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

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

Triptanen
Er is in 2001 een meta-analyse verricht van alle orale triptanen in 53 trials. Hieruit kwam naar voren dat rizatriptan 10 mg, eletriptan 80 mg en almotriptan 12,5 mg de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling geven.(19, 21) Triptanen leiden gemiddeld bij 30% van de patiënten tot pijnvrijheid binnen 2 uur bij orale toediening en bij 60% van de patiënten bij subcutane toediening. Pijnvermindering binnen 2 uur wordt bereikt bij gemiddeld 60% van de patiënten bij orale toediening en 80% bij subcutane toediening.
Bij het kiezen van een triptan is de toedieningswijze (snelheid en effectiviteit) de eerste afweging die men moet maken. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt en kan ook de voorkeur zijn bij ernstige misselijkheid en/of braken. Inter-individueel kunnen bepaalde triptranen beter werken dan andere wat blijkt uit verschillende preferentiestudies, het is dus zinvol de andere triptanen te proberen als een patient bij een triptan onvoldoende effect of onacceptabele bijwerkingen heeft.
Triptanen worden zowel in de eerste als in de tweede lijn frequent voorgeschreven. Vanwege contra-indicaties worden patiëntengroepen zoals kinderen, zwangeren of patiënten met specifieke comorbiditeit zoals hart- en vaatziekten echter vaak hiervan uitgesloten. Deze groepen waren vaak ook specifiek uitgesloten in de effectiviteitsstudies en lange termijn studies waardoor er weinig gegevens beschikbaar zijn over werkelijke veiligheid in deze groepen. Mogelijk is er hierdoor sprake van onderbehandeling doordat voorschrijvers geen risico nemen, versterkt doordat hart- en vaatziekten als contra-indicatie in de bijsluiter staan.

Gelijktijdig gebruik van antidepressiva en triptanen en de kans op serotonerg syndroom
Dit is geen uitgangsvraag in deze richtlijn, maar dit onderwerp wordt wel kort besproken.
Het serotonerg syndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van meerdere serotonerge middelen in therapeutische dosis. De pathofysiologie van het serotonerg syndroom is niet geheel opgehelderd. Stimulatie van de 5HT-1a en 5HT2 receptoren is een van de mogelijke mechanismen.(22) Zowel selectieve serotonine reuptake inhibitors (SSRI), selectieve norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), monoamine oxidase inhibitors (MAO remmers) en tricylische antidepressiva (TCA) kunnen in theorie een serotonerg syndroom veroorzaken. Van triptanen (5HT1b, 5HT1d en 5HT1f agonisten) is bij monotherapie nog nooit een serotonerg syndroom beschreven.(23)
Het gelijktijdig gebruik van triptanen en SSRI/ SNRI komt voor bij ongeveer 2% van de triptangebruikers.(24) Het aantal patiënten dat door gelijktijdig gebruik van triptanen en SSRI/SNRI een sertotonerg syndroom ontwikkelde is niet duidelijk maar waarschijnlijk zeer klein.
In 2006 waarschuwde de Amerikaanse Food and Drug administration (FDA) dat er bij gelijktijdig gebruik van antidepressiva en triptanen een verhoogde kans bestond op het optreden van een potentieel

levensbedreigend serotonerg syndroom. Deze waarschuwing was gebaseerd op 27 gevallen tussen 1998-2002, waarvan 2 levensbedreigend waren geweest. De jaarlijkse incidentie van serotonerg syndroom bij gecombineerd gebruik wordt geschat op < 0,03%, en levensbedreigende gevallen op 0,002 %.(23)
Een post marketing triptanstudie rapporteerde over gelijktijdig gebruik van sumatriptran subcutaan en SSRI/SNRI's bij ruim 1700 patiënten, hiervan ontwikkelde niemand ernstige bijwerkingen of een serotonerg syndroom.(25) NB. Migraine en depressie komen vaak gelijktijdig voor, zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn. Gecombineerd gebruik van SSRI/SNRI's en triptanen lijkt veilig, voor de andere middelen zoals MAO-remmers en TCA's zijn er minder data. Instructie t.a.v. het herkennen van het serotonerg syndroom door de patiënt is van belang.

Cardiovasculaire contra-indicaties
In post marketing surveillance data van de FDA zijn enkele patiënten beschreven met acute cardiovasculaire ziekten direct na gebruik van triptanen. Echter deze frequentie was erg laag. In de meeste gevallen (maar niet in alle) was er sprake van onderliggende cardiovasculaire risico factoren. Tevens zijn er case reports gepubliceerd van patiënten met herseninfarcten en myocard infarcten na het gebruik van triptan.(26) Dit leidde tot zorgen omtrent veiligheid van triptan gebruik bij cardiovasculair belaste patiënten.
Verschillende farmacodynamische studies hebben effecten van triptanen bestudeerd op hartdoorbloeding en vaat diameter zonder duidelijk effect te hebben aangetoond op beiden, ook niet bij kleine studies waarbij personen met vernauwde coronairen werden onderzocht.(27)
In de afgelopen jaren is meer wetenschappelijk onderzoek specifiek naar cardiovasculaire contra-indicaties gedaan, hetgeen heeft geleid tot een uitgangsvraag voor de werkgroep.
Het is niet aangetoond dat er een verband bestaat tussen triptan gebruik bij migraine en een verhoogde kans op het bereiken van cardiovasculaire events (met name myocard infarct en andere ischemische hartaandoeningen, beroerte en TIA, arrhytmieën, ziekenhuisopnames vanwege cardiovasculaire, cerebrovasculaire of perifeer vasculaire aandoeningen, cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit.
Er is wel een relatie tussen migraine en cardiovasculaire ziekte in het algemeen en dat geldt met name voor vrouwen. In een grootschalig prospectief onderzoek dat over >20 jaar liep is aangetoond dat bij vrouwen met migraine het risico op het krijgen van, en overlijden aan hart- en vaatziekten (HVZ) anderhalf keer verhoogd is.(28) Het verhoogde risico op beroerte is al langer bekend.(29) Zeker wanneer het jonge vrouwen betreft met migraine met aura en er additionele risicofactoren meespelen, zoals anticonceptiepil gebruik en roken, kan dit oplopen tot een 30-voudig verhoogd risico op beroerte. In een groot prospectief MRI onderzoek onder de Nederlandse bevolking werden met name bij vrouwen met migraine meer witte stofafwijkingen en subklinische infarct-achtige laesies gevonden, gelukkig niet leidend tot functionele beperkingen.(30) Migraine en HVZ kunnen mogelijk gezien worden als uitingen van dezelfde systemische vaatschade.(31, 32)

Hoewel het belang van het onderkennen van migraine als cardiovasculaire risicofactor duidelijk mag zijn, is er nuancering nodig. De kans op HVZ is verhoogd onder jonge vrouwen met migraine, maar het gaat uiteindelijk om een relatief laag risico binnen deze populatie. Kennis over zinvolle preventieve maatregelen om het risico op HVZ te verlagen ontbreekt grotendeels. Of het risico op schade hoger is naarmate de frequentie van migraine aanvallen toeneemt, is op basis van de bestaande literatuur moeilijk te zeggen, behoudens dat in het MRI onderzoek een hoge frequentie of persisteren van migraine niet meer witte stofafwijkingen of infarct-laesies gaf. (30, 33) Het medicamenteus verlagen van de aanvalsfrequentie met als doel het terugbrengen van het HVZ risico lijkt op dit moment dan ook niet zinvol. Het voorschrijven van preventieve medicatie om het risico op HVZ voor migraine patiënten te verlagen, in de vorm van bloedverdunning, is nog onvoldoende onderzocht.
Bij (jonge) patienten die een beroerte of myocardinfarct doormaken wordt in de regel uitgebreid aanvullend onderzoek verricht. De vraag naar actieve of vroegere migraine, ook in de familie, hoort in de anamnese niet te ontbreken. Hoewel er vanwege de vasoconstrictieve effecten vaak terughoudend wordt omgegaan met triptanen is er geen hard bewijs dat het gebruik hiervan na een cardiovasculair event gecontra-indiceerd is.

Zwangerschap als contra-indicatie
Migraine komt voornamelijk voor bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Kennis over de effecten van triptanen op de zwangerschap en foetus is derhalve van groot belang. Hoewel migraine tijdens de zwangerschap door hormonale veranderingen vaak minder vaak voorkomt, ervaart een kwart van de zwangere vrouwen met migraine een toename in frequentie en hevigheid. Op basis van beschikbare dierstudies beoordeelde de FDA triptanen met een categorie C (dierstudies hebben een mogelijk schadelijk effect op de foetus aangetoond, adequate studies bij mensen ontbreken. Mogelijke voordelen van het gebruik zouden kunnen opwegen tegen de potentiele risico's).
In de afgelopen jaren is meer wetenschappelijk onderzoek verricht specifiek naar de effect van triptangebruik gedurende de zwangerschap hetgeen heeft geleid tot een uitgangsvraag voor de werkgroep.
Triptanen worden door de FDA ingedeeld als level C (het risico bij mensen is niet uitgesloten o.b.v. wetenschappelijk bewijs). Behandel liever met paracetamol eventueel gecombineerd met metoclopramide. (FDA level B). Ook NSAID's kunnen worden gebruikt (FDA level B) maar niet in het 3^{e} trimester (dan level D).
In sommige gevallen is het behandelen van migraine aanvallen in de zwangerschap met triptanen toch gewenst. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn in de zwangerschap.
De lactatieperiode viel buiten de onderzoeksvragen van deze richtlijn. Er werd hierover wel literatuur geraadpleegd. Paracetamol en ibuprofen worden beschouwd als veilig gedurende de lactatieperiode. Triptanen worden relatief ontraden aangezien ze een klein risico zouden vormen voor de pasgeborene.

(34) Hoewel over sumatriptan de meeste data beschikbaar is, zou eletriptan door hoge eiwitbinding mogelijk veilliger zijn.(34)

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

Zie de bij deze uitgangsvraag opgestelde GRADE evidence profielen.

Beschrijving studies

De onderwerpen cardiovasculair, zwangerschap en kinderen worden in deze evidence review verder separaat behandeld.

Cardiovasculair

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

Zwangerschap

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

Kinderen

Voor dit onderwerp zijn 18 artikelen bestudeerd.(51-68) Een aantal van deze artikelen bleek niet systematisch onderzoek te betreffen, of geen betrekking te hebben op de uitgangsvraag.(52-55, 60) Vanwege de beschikbaarheid van een aantal RCT's, zijn de niet-vergelijkende onderzoeken uit de selectie niet nader betrokken in de beantwoording van deze uitgangsvraag.(51, 57, 61-63) De verdere resultaten in deze evidence review hebben betrekking op de resultaten van 8 RCT's.(56, 58, 59, 64-68). Deze studies hebben veelal betrekking op adolescenten.
Nade literatuursearch , verscheen de Cochrane systematische review van Richer et al. over de aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten. Deze is aan de selectie van de literatuur toegevoegd.(69)

Kwaliteit van het bewijs

Cardiovasculair

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

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

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

Effectiviteit
Cardiovasculair
Meta-analyse van de geselecteerde studies is niet mogelijk vanwege grote heterogeniteit. Hall et al., Lugardon et al., Velentgas et al. en Wammes-van der Heijden et al. toonden in grote patiënt-controle onderzoeken geen statistisch significante associaties aan tussen triptangebruik en cardiovasculaire eindpunten (met name myocard infarct en andere ischemische hartaandoeningen, beroerte en TIA, arrhytmieën, ziekenhuisopnames vanwege cardiovasculaire, cerebrovasculaire of perifeer vasculaire aandoeningen, cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit), in cohorten van patiënten die triptanen voorgeschreven hadden gekregen (waarschijnlijk waren dit migrainepatiënten, maar die informatie ontbreekt vaak).(26, 37, 41, 42) In het onderzoek van Roberto et al. met onder andere patiënten met cardiale of vasculaire aandoeningen werd wel een statistisch significante relatie gevonden tussen triptangebruik en ischemische hartaandoeningen, bloedingen in het centraal zenuwstelsel en ‘cerebrale condities’, en cerebrovasculaire aandoeningen.(39) Daarentegen werd geen statistisch significante associatie gevonden tussen triptangebruik en myocard infarct en ischemische cerebrovasculaire condities.
Het niet-vergelijkende onderzoek van Tomita et al. liet zien dat bij 62 patiënten met migraine of clusterhoofdpijn bij gebruik van sumatriptan injecties bij 15% van de patiënten zogenoemde ‘chest symptoms’ werden gerapporteerd, echter hierbij traden geen ECG-veranderingen op. Deze chest symptoms worden algemeen beschouwd als non-ischemische bijwerkingen. Dit onderzoek kent vele methodologische tekortkomingen.(40)

Zwangerschap
In de systematische review van Marchenko et al. zijn meta-analyses gedaan.(49) Deze zijn te vinden bij de aanverwante producten.

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

Kinderen
Geen van de studies rapporteert over dusdanig ernstige complicaties, dat sprake zou kunnen zijn van een contra-indicatie. De studies die in deze evidence review zijn geïncludeerd waren in eerste instantie gericht op effectiviteit (bijvoorbeeld pijnvrij na 2 en 24 uur) en rapporteerden daarnaast 'adverse events'. Dit zijn in principe geen contra-indicaties. De gevonden resultaten in deze studies lopen sterk uiteen: Een aantal studies liet geen verhoogde kans op adverse events zien bij gebruik van triptanen.(56, 58, 67) In twee studies was het aantal adverse events in de interventiegroep hoger dan in de placebogroep.(64, 66) In het onderzoek van Rothner et al. waarin zolmitriptan (in verschillende doseringen) is vergeleken met placebo zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd die gerelateerd zijn aan de interventie.(64) Wel was het aantal bijwerkingen in de interventiegroepen (29-44%) hoger dan in de placebogroep (15%). De belangrijkste bijwerkingen waren gevoel van beklemming, duizeligheid, misselijkheid, gevoelsstoornissen en asthenie. Winner et al. vergeleken rizatriptan met placebo bij adolescenten met migraine.(66) Zij vonden meer bijwerkingen bij gebruik van rizatriptan (22% versus 3%). Deze bestonden uit asthenie, duizeligheid, misselijkheid en slaperigheid,er waren geen ernstige bijwerkingen, waaruit geconcludeerd kan worden dat er in deze studie gen aanwijzingen waren voor het bestaan van contra-indicaties voor gebruik van triptanen bij kinderen. In drie studies zijn statistisch significant meer adverse events gerapporteerd bij hogere dosering van de triptanen.(59, 65, 68)
De Cochrane systematische review van Richer et al. liet geen statistisch significant verschil in bijwerkingen zien tussen behandeling met triptanen en placebo (risicoverschil: 0,06; 95%BI: -0,04 tot 0,17) bij kinderen. Bij adolescenten werd wel een significant verschil zien (risicoverschil: 0,13; 95%BI: 0,08 tot 0,18). De NNH is 8.(69)
Er was een risico op milde ongewenste bijwerkingen bij het gebruik van triptanen zoals veranderde smaak, duizeligheid, neusirritatie, moeheid, misselijkheid en braken. Er werden geen serieuze adverse events gemeld bij de studies met triptanen.

Zoeken en selecteren

P: Patiënten met migraine (volwassenen en kinderen)
I: Aanvalsbehandeling van migraine (zoals bovenstaand beschreven: triptanen)

C: -
O: Contra-indicaties / adverse events / bijwerkingen:

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

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

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

- Cardiovasculair
- Zwangerschap
- Kinderen

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

Referenties

1 - Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology. 1999;53(3):537-42.

2 - Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008;7(4):354-61.

3 - Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(9995):743-800.

4 - Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Head-ache Pain. 2016;17(1):104.

5 - Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

6 - Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008;71(8):559-66.

7 - Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.

8 - Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. Cephalalgia. 2006;26(12):1434-42.

9 - Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? Cephalalgia. 2016;36(2):122-30.

10 - Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol. 2010;9(4):391-401.

11 - Neurologie NVv. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. 1e herziening. 2007.

12 - Patiënten NVvH. Chronische aangezichtspijn. Multidisciplinaire richtlijn. 2013.

13 - Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. Behav Res Ther. 2014;61:1-11.

14 - GRADE_NL. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.

15 - Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008039.

16 - Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008041.

17 - Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD009455.

18 - Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008783.

19 - Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358(9294):1668-75.

20 - Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):585-6.

21 - Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia. 2002;22(8):633-58.

22 - Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med. 2004;62(9):309-13.

23 - Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. Headache. 2007;47(2):266-9.

24 - Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. Headache. 2012;52(2):198-203.

25 - Putnam GP, O'Quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Migraine polypharmacy and the tolerability of sumatriptan: a large-scale, prospective study. Cephalalgia. 1999;19(7):668-75.

26 - Hall GC, Brown, M.M., Mo, J., MacRae, K.D. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004;62(563-568).

27 - Dodick DW, Martin, V.T., Smith, T., Silberstein, S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. Headache. 2004;44(Suppl 1):S20-S30.

28 - Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.

29 - Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

30 - Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291(4):427-34.

31 - Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72(21):1864-71.

32 - Linstra K, Wermer M, Terwindt GM. Vrouwen met migraine hebben verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd. [accepted].

33 - Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-97.

34 - David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(4):439.

35 - Elkind AH, Satin, L.Z., Nila, A., Keywood, C. Frovatriptan use in migraineus with or at high risk of coronary artery disease. Headache. 2004;44:403-10.

36 - Gnecchi-Ruscose T, Bernard, X., Pierre, P., Anderson, D., Legg, N., Enahoro, H., Winter, P.D.O., Crisp, A., Melin, J.A., Camici, P.G. Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator

reserve in migraineurs. Neurology. 2000;55:95-9.

37 - Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardio-vascular events: a nested-case-control study from the French health system database. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):801-7.

38 - Mathew NT, Hettiarachchi, J., Alderman, J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. Headache. 2003;43:962-74.

39 - Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia. 2014;34(1):5-13.

40 - Tomita MS, N., Igarashi, H., Endo, M., Sakai, F. . Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcuteaneous sumatriptan injection. Internal Medicine. 2002;41:6225-625.

41 - Velentgas P, Cole, J.A., Mo, J, Sikes, C.R., Walker, A.M. Severe vascular events in migraine patients. Headache. 2004;44:642-51.

42 - Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C.C., Egberts, A.C.G. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. . Neurology. 2006;67:1128-34.

43 - Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. Headache. 2012;52(7):1085-93.

44 - Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache. 2009;49(10):1414-22.

45 - Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache. 2014;54(7):1158-72.

46 - Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother. 2008;42(4):543-9.

47 - Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother. 2004;38(10):1726-30.

48 - Källen B, Nilsson, E., Otterblad Olausson, P. . Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine. A register study in Sweden. Drug Saf. 2011;34(8):691-703.

49 - Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache. 2015;55(4):490-501.

50 - Nezvalová-Henriksen K, Spigset, O., Nordeng, H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian

population registry study. Eur J Epidemiol. 2013;28:759-69.

51 - Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2010;50(5):795-807.

52 - Curran M.P. EHC, Wagstaff A.J. Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. CNS Drugs. 2005;19(4):335-43.

53 - Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302.

54 - Evers S, Rahmann, A., Kraemer, C., Kurlemann, G., Debus, O., Husstedt, I.W., Frese, A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67:497-9.

55 - Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(7):342.

56 - Fraser IP, Han L, Han TH, Li CC, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs in a randomized study. Headache. 2012;52(4):625-35.

57 - Hewitt DJ, Pearlman E, Hamalainen M, Lewis D, Connor KM, Michelson D, et al. Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. Headache. 2013;53(1):104-17.

58 - Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. Cephalalgia. 2012;32(10):750-65.

59 - Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2008;48(9):1326-36.

60 - Major PW, Grubisa, H.S.I., Thie, N.M.R. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. Pediatr Neurol. 2003;29:425-9.

61 - McDonald SA, Hershey, A.D., Pearlman, E., Lewis, D., Winner, P.K., Rothner, D., Linder, S.L., Runken, C., Richard, N.E., Derosier, F.J. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2011;51:1374-87.

62 - Natarajan S, Jabbour, J.T., Webster, C.J., Richardson, M.S. Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine. Headache. 2004;44:969-77.

63 - Rothner AD, Winner, P., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. . One-year

tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. Clin Ther. 2000;22:1533-46.

64 - Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. Headache. 2006;46(1):101-9.

65 - Winner P, Rothner, D., Saper, J., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics. 2000;106:989-97.

66 - Winner P, Lewis, D., Visser, H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J.K. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2002;42:49-55.

67 - Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47(4):511-8.

68 - Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache. 2006;46(2):212-22.

69 - Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220.

70 - Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. Headache. 2009;49(7):1001-4.

71 - Bates D, Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F-B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology. 1994;44:1587-15892.

72 - Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. Headache. 2009;49(3):350-63.

73 - Diaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falques M, Vila C. The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine: data from the "Act when mild" study. Int J Neurosci. 2011;121(12):655-61.

74 - Dowson AJ, Mathew, N.T., Pascual, J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. Int J Clin Pract. 2006;60(6):698-706.

75 - Evers S, Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C., Zanchin, G., Pinessi, L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. J Headache Pain. 2015;16(28):1-5.

76 - Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? Headache. 2008;48(6):914-20.

77 - Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. Cephalalgia. 2008;28(10):1031-8.

78 - Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. Headache. 2012;52(1):133-9.

79 - Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache. 2007;47(2):247-52.

80 - Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. Cephalalgia. 2012;32(3):226-35.

81 - Olesen J, Diener, H.C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol. 2004;11:671-7.

82 - Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004;55(1):19-26.

83 - Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000;123 (Pt 8):1703-9.

84 - Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. Pain Med. 2008;9(2):175-85.

85 - Barnes NP. Migraine headache in children. Clinical Evidence. 2015;6(318):1-33.

86 - Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. Neuropediatrics. 2013;44(1):3-19.

87 - Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26(5):497-505.

88 - El-Chammas K, Keyes, J., Thompson, N., Vijayakumar, J., Becher, D., Jackson, J.L. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. JAMA Pediatr. 2013;167(3):250-8.

89 - Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute

se-vere migraine headaches: a meta-analysis. Eur J Neurol. 2013;20(8):1184-90.

90 - Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effec-tiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.

91 - Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003225.

92 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010609.

93 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic mi-graine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010610.

94 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010611.

95 - Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ. 2010;182(7):E269-76.

96 - Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med. 2013;28(9):1225-37.

97 - Tomkins GE, Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E., Santoro, J.E. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. . Am J Med. 2001;111:54-63.

98 - Victor S, Ryan, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (review). Cochrane Database Syst Rev. 2003(4).

99 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, prega-balin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010608.

100 - Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitripty-line, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2016.

101 - Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.

102 - Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine

and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(16):1736-45.

103 - Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, Kroner JW, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results from the Cognitive Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. The Clinical Journal of Pain. 9000;Publish Ahead of Print.

104 - Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. Cephalalgia. 2015;35(10):894-911.

105 - Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2016.

106 - Macgregor EA. Headache in pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-47.

107 - Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health. 2015;7:773-82.

108 - Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. Cephalalgia. 2014;34(4):280-8.

109 - Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia. 2003;23(4):302-8.

110 - Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain. 2013;14:7.

111 - Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330(7482):63.

112 - Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010;123(7):612-24.

113 - Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contra-ception. BMJ. 1999;318(7175):13-8.

114 - Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia. 2004;24(6):483-90.

115 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine. A systematic review. JAMA 2006;295(15):1824-30.

116 - Calhoun A. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. South Med J. 2004;97(9):819-22.

117 - Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? Headache. 2012;52(4):648-60.

118 - Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. Headache. 2012;52(8):1246-53.

119 - Calhoun AH, Hutchinson, S. Hormonal therapies for menstrual migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:381-5.

120 - De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. Fertil Steril. 2011;96(4):917-20.

121 - Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(6):1583-633.

122 - Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain. 2007;8(5):283-8.

123 - MacGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007;33(1):36-47.

124 - Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2016;56(2):292-305.

125 - Merki-Feld GS, Imthurn, B., Langner, R., Seifert, B., Gantenbein, A.R. Positive effects of the progestin desogestrel 75 ug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. J Headache Pain. 2015;16(39):1-7.

126 - Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(5):394-400.

127 - Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:178-82.

128 - Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011;83(3):223-8.

129 - Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception. 2013;88(3):369-75.

130 - Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache. 2015;55(8):1052-71.

131 - Pringsheim T, Davenport, W.J., Dodick, D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache. Neurology. 2008;70:1555-63.

132 - Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(2):131-8.

133 - Silberstein SD, Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C. A randomized trial of frovatriptan for the in-termittent prevention of menstrual migraine. Neurology. 2004;63:261-9.

134 - Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. Headache. 2007;47(1):27-37.

135 - Vetvik KG, MacGregor, E.A., Lundqvist, C., Russel, M.B. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. J Headache Pain. 2014;15(30):1-5.

136 - Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

137 - Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2A):217-20.

138 - Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? Pain. 2005;119(1-3):49-55.

139 - Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evo-lution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008;48(8):1157-68.

140 - Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

141 - Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain. 2012;13(8):615-24.

142 - Louter MA, Wardenaar KJ, Veen G, van Oosterhout WP, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(14):1187-92.

143 - Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. Neurology. 2003;60(8):1308-12.

144 - Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depres-sion on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. J Psychosom Res. 2008;65(2):135-42.

145 - Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013;136(Pt 11):3489-96.

146 - Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. Cephalalgia. 2009;29(3):293-9.

147 - Boe MG, Mygland, A., Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. Neurology. 2007;69:26-31.

148 - Descombes S, Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Albucher, J.F., Rascol, O., Montastruc, J.L., Senard, J.M. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. Headache. 2001;41:178-82.

149 - Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. Cephalalgia. 2012;32(5):423-7.

150 - Johnson JL, Kwok YH, Sumracki NM, Swift JE, Hutchinson MR, Johnson K, et al. Glial Attenuation With Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial of Efficacy and Safety. Headache. 2015;55(9):1192-208.

151 - Kristoffersen ES, Straand, J., Russell, M.B., Lundqvist, C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. Eur J Neurol. 2015;23(Suppl.1):28-35.

152 - Kristoffersen ES, Straand, J., Vetvik, K.G., Benth, J.S., Russel, M.B., Lundqvist, C. Brief intervention

by genral practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. J Neurol 2016;263:344-53.

153 - Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):505-12.

154 - Krymchantowski AV, Moreira, P.F. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. Cephalalgia. 2003;23:982-93.

155 - Munksgaard SB, Jensen, R.H. Medication overuse headache. Headache. 2014:1251-7.

156 - Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. Cephalalgia. 2012;32(11):834-44.

157 - Negro A, Curto, M., Lionetto, L., Martelletti, P. A two-years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. J Headache Pain. 2016;17(1):1-9.

158 - Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia. 2008;28(2):152-6.

159 - Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2013;33(3):202-7.

160 - Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topir-amate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. Clin Neuropharmacol. 2011;34(2):74-8.

161 - Rossi P, Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013;14(10):1-8.

162 - Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(8):1289-97.

163 - Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. Headache. 2015;55(1):128-35.

164 - Hagen K, . Stovner, L.J. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand. 2011;124(Suppl 191):38-43.

165 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. Neurology. 2006;66(12):1894-8.

166 - Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. Eur J Neurol. 2011;18(3):396-401.

167 - Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. Cephalalgia. 2011;31(9):1039-47.

168 - Steiner TJ, World Headache A. Lifting the burden: The global campaign against headache. Lancet Neurol. 2004;3(4):204-5.

169 - Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia. 2015.

170 - Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V, van der Vliet C, Knuistingh Neven A, Assendelft WJ, et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmaco-epidemiology database analysis in 6.7 million people. Cephalalgia. 2011;31(8):943-52.

171 - Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602.

172 - Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache. 2009;49(7):990-1000.

173 - Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. Cephalalgia. 2010;30(10):1214-24.

174 - Soon YY, Siow HC, Tan CY. Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Sin-gapore: diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. Cephalalgia. 2005;25(12):1122-32.

175 - Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. Headache. 2012;52(7):1094-105.

176 - Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. J Headache Pain. 2012;13(5):379-87.

177 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalalgia. 2005;25(12):1159-67.

178 - Dekker F, van Duijn NP, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers J, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(1):20-31.

179 - Linden van der MW, Westert GP, Bakker de DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.

180 - Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, Goldstein LH, Jenkins L, McCrone P, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? BrJGenPract. 2007;57(538):388-95.

181 - Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(3):385-7.

182 - Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. Neurology. 2004;63(3):427-35.

183 - Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia. 2001;21(7):774-7.

184 - Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-3.

185 - Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443-6.

186 - Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27(3):193-210.

187 - Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-508.

188 - Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia. 2001;21(7):786-9.

189 - Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23 Suppl 1:49-52.

190 - Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary head-ache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. CNS Drugs. 2005;19(6):483-97.

191 - Holroyd KA. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(5):401-7.

192 - Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. J Consult Clin Psychol. 1992;60(4):537-51.

193 - Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005;13(3):165-74.

194 - Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. BMJ. 2005;331(7513):376-82.

195 - Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol. 2006;5(4):310-6.

196 - Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2001;21(6):637-42.

197 - Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 1995;18(3):148-54.

198 - Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clin Pharmacol Ther. 1994;56(5):576-86.

199 - Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. J Biopharm Stat. 1994;4(3):347-410.

200 - Lance JW, Curran DA. Treatment of Chronic Tension Headache. Lancet. 1964;1(7345):1236-9.

201 - Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. Headache. 1971;11(3):110-6.

202 - Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. Pain. 1994;59(2):241-9.

203 - Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? Brain. 1999;122 (Pt 9):1611-2.

204 - Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants

and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c5222.

205 - Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. Fam Pract. 2010;27(2):151-65.

206 - Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2004;24(3):161-72.

207 - Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med. 2001;111(1):54-63.

208 - Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache. 1992;32(10):509-13.

209 - Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. Headache. 1979;19(7):382-3.

210 - Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD002919.

211 - Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. Headache. 1994;34(1):44-9.

212 - Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. Cephalalgia. 2007;27(4):315-24.

213 - Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. Headache. 1994;34(1):20-4.

214 - Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. Headache. 1990;30(3):118-21.

215 - Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology. 2004;62(10):1706-11.

216 - Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. Eur J Neurol. 2007;14(2):187-93.

217 - Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(17):2208-15.

218 - Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia. 2004;24(8):675-80.

219 - Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? Cephalalgia. 2006;26(7):769-71.

220 - Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia. 2002;22(9):699-710.

221 - Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008;7(1):70-83.

222 - Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology. 1997;48(4):1100-3.

223 - Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24.

224 - Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67(3):497-9.

225 - Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(3):507-21.

226 - Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.

227 - Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology. 2004;62(6):883-7.

228 - Christensen ML, Eades SK, Fuseau E, Kempsford RD, Phelps SJ, Hak LJ. Pharmacokinetics of naratriptan in adolescent subjects with a history of migraine. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):170-5.

229 - Elkind AH, Wade A, Ishkanian G. Pharmacokinetics of frovatriptan in adolescent migraineurs. J Clin Pharmacol. 2004;44(10):1158-65.

230 - Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89.

231 - Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother. 2007;41(7):1181-90.

232 - Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. Pediatrics. 1987;79(4):593-7.

233 - Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propanolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. Dev Med Child Neurol. 1984;26(6):737-41.

234 - Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand. 1974;50(1):109-15.

235 - Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sanomigran) in the profylaxis of childhood migraine. Cephalalgia. 1985;5(3 suppl.).

236 - Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. Eur Neurol. 1986;25(1):32-5.

237 - Pandina GJ, Ness S, Polverejan E, Yuen E, Eerdekens M, Bilder RM, et al. Cognitive effects of topir-amate in migraine patients aged 12 through 17 years. Pediatr Neurol. 2010;42(3):187-95.

238 - Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics. 2009;123(3):924-34.

239 - Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2007;22(7):829-35.

240 - Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2005;45(10):1304-12.

241 - Bakola E, Skapinakis P, Tzoufi M, Damigos D, Mavreas V. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review. Eur J Pain. 2009;13(9):893-901.

242 - Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache. 2009;49(1):45-53.

243 - Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2010;12(4):269-75.

244 - Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to

245 - Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):45-9.

246 - Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. Dev Med Child Neurol. 2012;54(3):274-7.

247 - Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? Curr Pain Headache Rep. 2017;21(8):38.

Evidence tabellen

Cardiovasculair

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

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie / expositie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit en relevantie
Lugardon, 2007	Patiënt controle onderzoek	Franse ziektekostenverzekeraar	8625 triptangebruikers, gem lft 40,7 jr (sd 12,4), 80,6% vrouw. Daarvan 155 patiënten met cardiovasculair event, gematcht met 620 controles	Maximaal 18 mnd	Relatie met intensiteit van triptaangebruik	-	Associatie tussen triptangebruik en cardiovasculaire eindpunten	Geen sign associatie tussen intensiteit triptangebruik en cardiovasculaire events	Observationeel onderzoek, korte follow-up, intermediaire uitkomsten cardiovasculaire events
Mathew, 2003	Narratieve review / opinion paper								Niet systematisch onderzoek à exclusie Fabrikant als auteur
Roberto, 2014	Patiënt controle onderzoek	FDA database VS	2.131.688 records, waarvan 7808 met triptanen. Cases zijn ptn met cardiale of vasculaire aandoeningen. Controles de overigen. Geen ptn karakteristieken	-	Diverse triptanen		Reporting odds ratio voor associatie tussen triptan en cardiovasculaire outcome	Sign relatie triptanen met ischemische hartaandoeningen (ROR: 1,47; 95%BI: 1,21-1,77), bloedingen in het centraal zenuwstelsel en 'cerebrale condities' (ROR 2,95; 95%BI: 1,54-5,47) en cerebrovasculaire aandoeningen (ROR 2,25; 95%BI: 1,09-4,46). Geen sign associatie met myocard infarct, ischemische cardiovasculaire condities en ischemische colitis	Grote database, maar desondanks weinig events in sommige categorieën, auteurs twijfelen zelf aan kwaliteit data (validatie) en geven aan dat vervolgonderzoek nodig is. Zeer grote kans op reporting bias
Tomita, 2002	Niet vergelijkend onderzoek	Univ zkh, Japan	62 ptn met migraine met of zonder aura, clusterhoofdpijn, en anderen (!)	Geen	In totaal 112 subcutane sumatriptan injecties 3 mg	-	ECG-uitkomsten, adverse events	9 ptn met klachten (druk op de borst, discomfort), bij 4 ptn ECG veranderingen	Geen vergelijkend onderzoek, geen follow-up, veel missing data, zeer grote kans op bias, weinig patiënten, zeer weinig events, niet erg systematisch opgezet. Geen conclusies mogelijk o.b.v. dit onderzoek
Velentgas, 2004	Patiënt controle onderzoek	Database met verzekeringsgegevens, VS	130.411 ptn met migraine (van wie 50.383 triptangebruikers) en 130.411 gematchte controles, gem lft 38,2 jr (sd 13,2), 76% vrouw	Gem. 1,36 jr	-	-	Myocard infarct, beroerte, ventriculaire arrhytmie, instabiele angina, TIA, mortaliteit	Vgl binnen ptn met migraine: triptan vs geen triptangebruik: geen associatie tussen triptan en myocard infarct, beroerte, ventriculaire arrhytmie en TIA. Bij gebruik triptan minder instabiele angina (RR 0,72; 95%BI: 0,55-0,94) en mortaliteit (RR 0,64; 95%BI: 0,45-0,89)	Retrospectief onderzoek, geen oorzakelijke relatie aantoonbaar, grote kans op bias (interactie), auteur van fabrikant

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie / expositie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit en relevantie
Wammes-van der Heijden, 2006	Retrospectief nested patiënt controle onderzoek	Pharmo database, NL	29.672 ptn met migraine die triptanen of ergotamine gebruikten, van wie 446 ptn een diagnose met ischemie hadden, en 689 controles, gem lft 56 jr, 69% vrouw	1 jr	-	-	Relatie tussen hoeveelheid triptanen en/of ergotamine en hospitalisatie i.v.m. ischemische events	Bij gebruik triptanen geen sign associatie met ischemische events. Bij ergotamine in hoge doseringen (≥90 DDDs in 1 jr) wel relatie met hospitalisatie (adjusted OR: 2,55; 95%BI: 1,22-5,36), zeker bij eveneens gebruik cardiovsaculaire medicatie (adjusted OR: 8,52; 95%BI: 2,57-28,2)	Geen oorzakelijke relatie aantoonbaar vanwege design, onvoldoende precisie vanwege weinig events

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

Zwangerschap

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie / expositie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Berard, 2012	4 nested patiënt controle onderzoeken binnen cohort	Zwangerschapsdatabase, Canada	59.707 zwangeren, gem lft 27,3 jr (sd 5,7); 0,08% gebruikte ergotamine, 0,23% triptanen, 5,01% NSAID's.	12 mnd voor tot 12 mdn na zwangerschap	Gebruik ergotamine, triptanen of NSAID's tijdens zwangerschap	-	Major congenitale misvormingen, prematuur, geboortegewicht, spontane abortus	Uitkomst: congenitale misvormingen: geen associatie met ergotamine triptanen; NSAID adjusted OR 1,2((95%BI: 1,06-1,36 Prematuriteit: ge associatie met triptanen en NSAID/ergotami adjusted OR: 4,1 (95%BI: 1,34-12,9 Laag geboortegewich geen associatie met ergotamine, NSAID's en triptanen
Cunnington, 2009	Observationeel cohortonderzoek	Wereldwijde database zwangere gebruikers sumatriptan en naratriptan, ptn m.n. VS	829 zwangerschappen, waarvan 599 in analyse; 588 blootgesteld aan sumatriptan en 55 aan naratriptan	Tot einde zwangerschap	Sumatriptan of naratriptan	-	Voorkomen van major geboorteafwijkingen	Sumatriptan: bij 5,0% major geboorteafwijkin en, vooral bij expositie in 1e trimester. Naratriptan: 1 major geboorteafwijkin bij gebruik in 1e trimester
Ephross, 2014								
Evans, 2008	Narratieve review / opinion paper							
Hilaire, 2004	Narratieve review / opinion paper							

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie / expositie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Kallen, 2011	Observationeel cohort onderzoek	Geboorteregister, Zweden	1.211.670 zwangeren; expositie aan migraine middelen bij 3327 kinderen (3286 vrouwen) in 1e trimester, 1419 in 2e en 3e trimester	Tot einde zwangerschap	Gebruik migraine middelen	-	Zwangerschapscomplicaties, congenitale afwijkingen	Zwangerschapscomplicaties: geen associatie migrainemiddelen en diabetes, hypertensie, hyperemesis gravidarum, placenta previa, placenta abrupti vroegtijdig gebroken vliezen bloedingen. Wel associatie pre-eclampsie: 1e trimester: OR 1,4 (95%BI: 1,22-1,61 later: OR: 1,44 (95%BI: 1,17-1,76) Inductie bevalling 1e trimester: OR: 1,25 (95%BI: 1,13 1,38); later: OR 1, (95%BI: 1,23-1,65 keizersnede: 1e trimester: OR: 1,0 (95%BI: 1,00-1,19 later: OR: 1,32 (95%BI: 1,16-1,50 Geen associatie migrainemiddelen en zwangerschapsdur of geboortegewicht m.u.v. prematuriteit en migrainemiddelen in 2e/3e trimester OR: 1,50 (95%BI: 1,22-1,84). Geen associatie migrainemiddelen met neonatale diagnoses hypoglycemie, respiratoire diagnoses, CPAP mechanische ventilatie, lage Apgar, intracraniële bloedingen, neonatale convulsies, geelzucht. Geen associatie migrainemiddelen met congenitale afwijkingen
Marchenko, 2015	Systematische review met meta-analyse	-	1 patiënt controle onderzoek en 5 cohorten. Totaal 4208 kinderen van vrouwen met en 1.466.994 kinderen van vrouwen zondedr triptanen	Tot einde zwangerschap	Triptanen, ten minste in 1e trimester zwangerschap	-	Congenitale malformaties, spontane abortus, prematuriteit	Vergelijk van vrouwen met migraine die wel geen triptanen gebruikten tijdens zwangerschap: Geen associatie triptanen gebruik en congenitale malformaties, spontane abortus en prematuriteit

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie / expositie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Nezval ova-Henriksen, 2013	Observationeel cohort onderzoek	Geboorteregister, Noorwegen	181.125 zwangeren, van wie 1.465 triptanen gebruikten tijdens zwangerschap, 1.095 triptanen gebruikten voor zwangerschap en 178.565 geen triptanen gebruikten	Tot einde zwangerschap	Triptanen	-	Miskramen, congenitale malformaties, laag geboortegewicht, prematuriteit	Geen associatie tussen triptangebruik en congenitale malformatie, miskramen, laag geboortegewicht klein voor zwangerschapsdr, intensive care opname. Beperkt associatie met prematuriteit (OR 0,78; 95%BI: 0,63 0,96) en postpartum bloedingen (OR: 1,15; 95%BI: 1,00 1,33)

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

Kinderen

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

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

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie / expositie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Natarajan, 2004	Open label	Multicenter, VS	484 adolescenten migraine, gem lft 14,2 jr (sd 1,6), 60% meisjes	12 mnd	Sumatriptan neusspray 20 mg	-	Effectiviteit, adverse events, vitale parameters, laboratoriumwaarden	Bij 17% nare smaak, in studie 1 ernstig adverse event (paresthesie). Geen associatie met vitale parameters, labwaarden	Auteur vanuit fabrikant, niet vergelijkend onderzoek
Rothner, 2000	Open label	Multicenter, VS	437 adolescenten met migraine, gem lft 14,1 jr, 53% meisjes	12 mdn	Sumatriptan 10 mg, evt aangepast naar 5 mg of 20 mg	-	Effectiviteit, adverse events, tolerantie	65% adverse events, aan interventie gerelateerd bij 52% bij 10 mg en 45% bij 20 mg. Exclusie smaakverstoring: 7% adverse events in beide groepen gerelateerd aan interventie; 1 ernstig adverse event: aangezichtszenuw ischemie	Auteur vanuit fabrikant, niet vergelijkend onderzoek, forse drop-out
Rothner, 2006	Dubbelblind placebogecontroleerde RCT	Multicenter, VS & Europa	699 adolescenten met migraine, gem lft 14,2 jr (sd 1,7), 59% meisjes	7 dgn	Zolmitriptan 2.5, 5 of 10 mg	Placebo	Effectiviteit, tolerantie (lichamelijk onderzoek, ECG, laboratoriumonderzoek, adverse events)	Incidentie adverse events: 29-44% bij zolmitriptan, 15% bij placebo. Geen ernstige adverse events die aan de interventie gerelateerd zijn. Geen sign veranderingen in safety bepalingen	Auteur vanuit fabrikant, korte follow-up, single dose studie
Winner, 2006	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Multicenter VS	731 adolescenten met migraine, gem lft 14,3 jr (sd 1,7), 55% meisjes	24 uur	Sumatriptan neusspray 5 mg of 20 mg	Placebo	Effectiviteit, adverse events, vitale parameters	Geen ernstige adverse events. Adverse events: 8% bij placebo, 26% bij sumatriptan 5 mg, 33% bij sumatriptan 20 mg. Drug related adverse events: 6% bij placebo, 23% bij sumatriptan 5 mg en 32% bij sumatriptan 20 mg. Geen verschillen in vitale parameters	Auteur vanuit fabrikant, single dose studie, zeer korte follow-up
Winner, 2002	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Multicenter, VS	296 adolescenten met migraine, gem lft 14 jr, 54% meisjes	Staat niet duidelijk vermeld, vermoedelijk enkele dagen	Rizatriptan 5 mg	Placebo	Effectiviteit, adverse events, vitale parameters	Adverse events: 33,6% rizatripan, 35,4% placebo. Drug related: 22,1% rizatriptan, 2,8% placebo. Veel voorkomend: asthenie, duizeligheid, droge mond, misselijkheid, slaperigheid Geen ernstige drug related adverse events	Auteurs vanuit fabrikant, single dose, korte follow-up

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie / expositie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Winner, 2000	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Multicenter VS	510 adolescenten met migraine, gem lft 14,1 (sd 1,6), 51% meisjes	Maximaal 10 dagen	Sumatriptan neusspray 5, 10 of 20 mg	Placebo	Effectiviteit, adverse events, vitale parameters	Meer adverse events bij hogere dosering, ook bij niet drug related adverse events. Veel smaakverstoring. Geen ernstige adverse events gerelateerd aan sumatriptan. Geen sign vitale parameters veranderingen	Auteurs vanuit fabrikant, korte follow-up, single dose
Winner, 2007	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Multicenter	274 adolescenten met migraine	24 uur	Eletriptan 40 mg	Placebo	Effectiviteit (niet van belang voor deze uitgangsvraag), tolerantie	Geen ernstige adverse events, geen sign verschillen in adverse events tussen interventie en controle	Auteurs vanuit fabrikant, beperkte intention to treat populatie, single dose, korte follow-up

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

Overwegingen

Kinderen

In de uitgevoerde studies naar het effect van triptanen bij de acute behandeling van migraine bij kinderen zijn geen aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen en daarom ook geen duidelijke contra-indicaties bekend. Het soort bijwerkingen verschilt ook niet van volwassenen.
Er moet worden opgemerkt dat de meeste studies zijn verricht bij adolescenten, dus voor deze groep is een voorzichtig advies mogelijk. Voor de leeftijdsgroep < 12 jaar ontbreekt evidence, en is de aanbeveling gebaseerd op expert opinion, en hiermee onzekerder. Het is de vraag of het feit dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor effect van bepaalde triptanen bij kinderen een contra-indicatie vormt voor het gebruik hiervan. Verder onderzoek hiernaar is daarom gewenst.
Totdat er meer studies worden gedaan kan men bij kinderen wel triptanen voorschrijven voor de acute behandeling van migraine. Hierbij zal het in de regel gaan om kinderen met ernstige invaliderende migraine aanvallen, die interfereren met het dagelijks functioneren. Het is de ervaring dat de neusspray sumatriptan patient-onvriendelijk is, vanwege nasale pijn, irritatie en een vieze smaak. Verder zijn er goede ervaringen met rizatriptan als smelttablet. Men dient zich er bewust van te zijn dat de lange termijn effecten van triptanen op de neurologische ontwikkeling van kinderen niet zijn onderzocht.

Volwassenen

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

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 17-12-2017

Laatst geautoriseerd : 17-12-2017

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

Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Algemene gegevens

Deze richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en PROVA en gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

Doel

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

Doelgroep

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

Samenstelling werkgroep

- Mw. dr. Gisela Terwindt, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Dhr. dr. Wim Mulleners, neuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog / richtlijnmethodoloog, PROVA, Varsseveld, secretaris

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

Toehoorder

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

Belangenverklaringen

Naam	Namens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Wim Mulleners	NVN	Klinisch neuroloog	Chief Medical Information Officer, bestuurslid NHV, lid-beroepsgenoot regionaal tuchtcollege, beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Geen	Geen	Beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Industry sponsored geneesmiddelenonderzoek MS	Geen	Geen

Gisela Terwindt	NVN	Staflid neurologie LUMC	Vice-voorzitter WAR Hersenstichting (onbetaald), commissielid klinische fellowships/TOP subsidies NWO/ZonMW (onbetaald/betaald), bestuurslid NHV en voorzitter WAR Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (onbetaald), WAR Orphanet Nederland (onbetaald), Board of trustees International Headache Society (onbetaald), Member of Classification Committee International Headache Classification (onbetaald)	Geen	Geen	Adviserend bij Nederlandse Hoofdpijn Patiëntenvereniging, bij HCHWA-D patiëntenvereniging, bij ontwikkelen kwaliteitsindicatoren hoofdpijnzorg	Financiering voor deelproject en vanuit NWO/ ZonMW, Nederlandse hartstichting, Hersenstichting, Europese subsidie (FP7)	Momenteel bezig met onafhankelijke trial (in kader van VIDI project) naar het effect van Botox op afkicken van medicatie-overgebruik bij chronische migraine. Financiering vanuit ZonMw en Hersenstichting, die geen inspraak/invloed hebben op trial. Geen co-financiering vanuit farmacie voor deze studie. In 1996 patent op FHM1=CACNA1a gen aangevraagd	In het LUMC gaan we op korte termijn nieuwe trials doen naar de effectiviteit van CRGP-antibodies. Ook loopt er een trial naar n. occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (ICON studie). Er worden regelmatig trials opgestart in samenwerking met neurostimulatiebedrijven, cq. farmaceutische industrie. Prof. Ferrari is hier eerste aanspreekpunt voor, maar het betreft dus wel onderzoek in onze Leidse hoofdpijn onderzoeksgroep. Op DIT moment loopt er alleen CHARM studie (onafhankelijk onderzoek naar effect Botox bij afkicken medicatie bij chronische migraine, PI Terwindt) en ICON studie (n.occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (PI Ferrari). Na de zomervakantie zal naar verwachting CGRP studie bij migraine starten in samenwerking met farmacie (PI Ferrari)
Mariska Tuut	PROVA	Eigenaar PROVA	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Hans Carpay	NVN	Neuroloog/ maat MSB Gooi en Eemland (in Tergooi Ziekenhuis)	Lid RVT Epilepsiefonds (onbetaald), onderzoeker neurologie LUMC (0,1 FTE, betaald)	Geen	Geen	Lid redactie Hoofdzaken (blad NVVHP), vice-voorziter stafbestuur Tergooi	n.v.t.	n.v.t.	geen
Emile Couturier	NVN	Klinisch neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave	Onbetaalde bestuurlijke functies: Nederlandse Hoofdpijn Vereniging, Anglo Dutch Migraine Association, Vereniging Nederlandse Hoofdpijn Centra	Geen	Geen	Geen	CINTHA-trial, deels gefinancierd door Innovatiefonds zorgverzekeraars	Geen	Geen
Joost Haan	NVN	Neuroloog, vakgroeplid Alrijne ziekenhuis Leiderdorp; part-time wetenschappelijke aanstelling LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	Begeleider van onderzoekster (I de Coo) bij het ICON onderzoek (occipitale stimulatie bij cluster hoofdpijn) in het LUMC	geen	geen

Guus Schoonman	NVN	Neuroloog ETZ Tilburg	Onbetaald: Secretaris en medeoprichter werkgroep acute neurologie NVN, co-organisatie NHV jaarvergadering november 2015 Tilburg, lid redactieraad E-learning acute neurologie voor aios neurologie, co-organisatie hoofdpijn IN-zicht: jaarlijks landelijk aios hoofdpijnonderwijs (LUMC), onderzoeker LUMC Leiden en ETZ Tilburg, lid 'education subcommittee' international headache society (tussen 2010-2015 voorzitter)	Geen	Geen	Geen	Principal investigator center-TBI: europees neurotrauma onderzoek. Geen relatie met hoofdpijn	Geen	Geen
Peter van den Berg	NVN	Neuroloog		Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2014: praktisch neurologisch onderzoek video voor MSD gemaakt - dienstverlening consultancy; 2014: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker; 2012: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker 2016: Novartis – adviesraad CGRP antistoffen marketing
Natalie Wiendels	NVN	Neuroloog, chef de clinique op afdeling kinische neurofysiologie	Redactie Nervus, nascholing neurologie, uitgeverij Prelum Houten, betaald	Geen	Geen	Geen	Geen		
Hille Koppen	NVN			Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Frans Dekker	NHG*	Huisarts te Purmerend	Onderzoeker LUMC afdeling public health en eerstelijnsgeneeskunde; voorzitter commissie wetenschappelijk onderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Zwany Metting	Kinderneurologie	Neuroloog/kinderneuroloog	geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Judith Pijpers	VAAN	Arts onderzoeker	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Jikke-Mien Niermeijer	NVKN	Kinderneuroloog ETZ Tilburg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitge-breide commentaarronde.
Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnendatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Werkwijze

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

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

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

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

Methode richtlijnontwikkeling

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

Procedure voor commentaar en autorisatie

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

Zoekverantwoording

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de Richtlijnendatabase.

Bijlage

ALGEMENE INLEIDING

Migraine is een veelvoorkomende aandoening, met een grote impact op de kwaliteit van leven. In Nederland hebben naar schatting zo'n 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.(1) Dat ligt in lijn met een 1-jaars prevalentie in Europa van ongeveer 15%.(2) De wereldwijde prevalentie is geschat op bijna 960.000.000. Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, staat migraine op de 7^{e} plaats in de wereldwijde WHO ranglijst van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen en zelfs op de 3^{e} plaats bij mensen onder de 50 jaar.(3, 4)
Migraine is een aanvalsgewijze hevige, bonzende, eenzijdige hoofdpijn van 4-72 uur, die gepaard gaat met misselijkheid, braken en/of overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren (migraine zonder aura). Bij een op de drie patiënten is er sprake van auraverschijnselen voorafgaand aan de aanval. Deze verschijnselen zijn meestal visueel.(5)
Bij de meeste patiënten is er sprake van episodische migraine (<15 hoofdpijndagen per maand). Elk jaar transformeert echter 2,5% van de patiënten naar chronische migraine (≥15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥8 migraine dagen), een proces dat 'migraine chronificatie' wordt genoemd. In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar. Een belangrijke risicofactor is het frequente gebruik van acute hoofdpijnmedicatie, en als zodanig komt medicatieovergebruik bij twee derde van de chronische migraine patiënten voor, maar in de neurologenpraktijk waarschijnlijk nog meer.(5-7)
De diagnose chronische migraine en medicatieovergebruikhoofdpijn kunnen volgens de huidige classificaties dan ook naast elkaar bestaan. Medicatieovergebruikhoofdpijn (MOH) is gedefinieerd als een hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand met overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie, gedurende > 3 maanden. MOH is een secundaire hoofdpijn, die over het algemeen voorkomt bij mensen met een onderliggende primaire hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn. De prevalentie in Nederland is 2,6% en staat in de eerder genoemde WHO ranglijst op de 20ste plaats. In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen worden (in Nederland) het meest overgebruikt.(3, 5, 8-10) Overigens kan ook het overmatig gebruik van cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, energydranken) tot overgebruikhoofdpijn leiden, de grens die hierbij gehanteerd wordt is ≥5 eenheden/dag.
De diagnose spanningshoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie.. Spanningshoofdpijn wordt volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en spanningshoofdpijn moet onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn.zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

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

Migraine zonder aura
A. Ten minste vijf aanvallen die aan criteria B-D voldoen
B. Hoofdpijn gedurende 4-72 uur (onbehandeld of onsuccesvol behandeld)
C. Hoofdpijn heeft tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

1. unilaterale lokalisatie
2. pulserend karakter
3. matig of ernstige pijn

4. Verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.

D. Tijdens de hoofdpijn is er sprake van minstens één van de volgende klachten:

1. misselijkheid en/of braken
2. fotofobie én fonofobie

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

Migraine met aura
A. Tenminste twee aanvallen die aan criteria B en C voldoen
B. Een of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen: visuele, sensibele, spraak/taal-, motorische, hersenstam of retinale symptomen.
C. Tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

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

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

Chronische migraine
A. Hoofdpijn (spanningshoofdpijnachtig en/of migraineachtig) op ≥15 dagen per maand gedurende ≥3 maanden.
B. Voorkomende bij een patiënt die ten minste 5 aanvallen heeft gehad, voldoend aan de criteria voor *1.1 Migraine zonder aura* en/of *1.2 Migraine met aura.*
C. Op ≥8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden voldeed de hoofdpijn aan één of meerdere van de volgende criteria:

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

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

Medicatieovergebruikhoofdpijn
A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn
B. Overmatig gebruik gedurende >3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie
C. Kan niet beter verklaard worden door een andere hoofdpijndiagnose.

Subtypen medicatie afhankelijke hoofdpijn/cafeïne afhankelijke hoofdpijn

1. Ergotamine ≥ 10 dagen per maand
2. Triptanen op ≥ 10 dagen per maand
3. Simpele analgetica, zoals paracetamol, acetylsalicylzuur of NSAIDs, op ≥ 15 dagen per maand
4. Opioïden op ≥ 10 dagen per maand
5. Combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand
6. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, die individueel niet overmatig gebruikt worden
7. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, waarvan het type, de hoeveelheid of het patroon van gebruik niet goed geverifieerd kan worden
8. Overige medicatie die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand.
9. Cafeïne houdende dranken op ≥ 5 eenheden/dag

Spanningshoofdpijn
A. infrequente spanningshoofdpijn (<1 dag/maand), frequente spanningshoofdpijn (1-14 dagen/maand), chronische spanningshoofdpijn (15 dagen of meer/maand)
B. duur 30 minuten tot 7 dagen
C. tenminste 2 van de verschijnselen:

1. bilateraal gelokaliseerd
2. drukkend of bandvormig (niet kloppend) van karakter
3. mild of matige intensitiet
4. geen verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of tralopen.

D. Bij (in) frequente spanningshoofdpijn:

1. geen misselijkheid of braken
2. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie

Bij chronische spanningshoofdpijn:

1. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie of geringe misselijkheid
2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken

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

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

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn, die in de tweede of derde lijn (gespecialiseerd hoofdpijncentrum) behandeld worden. De richtlijn heeft betrekking op zowel kinderen als volwassenen. Voor de zorg in de eerste lijn wordt verwezen naar de NHG-Standaard Hoofdpijn. Hierin is ook informatie opgenomen over niet-medicamenteuze aspecten van de behandeling en voorlichting. Informatie voor patiënten kan gevonden worden op www.thuisarts.nl.
Clusterhoofdpijn en aangezichtspijn vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn.
De volgende uitgangsvragen worden in deze richtlijn behandeld:

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

De behandeling van spanningshoofdpijn is overgenomen uit de oude richtlijn uit 2008, en niet geactualiseerd.
Voor wat betreft behandelingsaspecten richt de richtlijn zich met name op de medicamenteuze behandeling. Over andere vormen van behandeling, bijvoorbeeld behandeling gericht op de psychologie, doet de richtlijn geen uitspraak. Desalniettemin hecht de werkgroep eraan te vermelden dat haar geen wetenschappelijk bewijs bekend is die aantoont dat er niet-medicamenteuze behandelingen zijn die de oorzaak van de migraine wegnemen. Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze, met name psychologische, maatregelen helpen om om te gaan met de chronische aandoening migraine. Daarnaast lijkt het gradueel blootstellen aan geselecteerde vermeende triggers van aanvallen beter dan het vermijden hiervan.(13) Verder hebben migraine patiënten een verhoogd risico op het krijgen van depressie en deze comorbiditeit verhoogt het risico voor chronificatie van migraine aanvallen en overgebruik van acute medicatie.

Gebruikte afkortingen

- µg: microgram
- 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- ACE: angiotensine converting enzyme
- afh: afhankelijk
- bijv: bijvoorbeeld

- CCT: Controlled clinical trial
- CPAP: continuous positive airway pressure
- d.m.v: door middel van
- DDD: defined daily doses
- dgn: dagen
- div: diverse
- ECG: electrocardiogram
- evt: eventueel
- FDA: Food & Drugs Administration
- GCP: good clinical practice
- gem: gemiddelde
- i.v.: intraveneus
- i.v.m.: in verband met
- jr: jaar
- kg: kilogram
- lab: laboratorium
- lft: leeftijd
- m.n.: met name
- m.u.v.: met uitzondering van
- max: maximaal
- MD: mean difference = gemiddeld verschil
- mg: milligram
- MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire
- mnd: maand
- MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn
- NL: Nederland
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.b.v.: op basis van
- OR: odds ratio
- PET: Positron Emissie Tomografie
- ptn: patiënten
- RCT: randomized controlled trial
- ROR: reporting odds ratio
- RR: relatief risico
- s.c.: subcutaan
- sd: standaarddeviatie
- sign: significant
- SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer

- SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer
- t.o.v.: ten opzichte van
- TCA: tricyclische antidepressiva
- TIA: transient ischemic attack
- UK: Verenigd Koninkrijk
- univ: universitair
- v.d.: van de
- v: van
- VAS: visual analogue scale
- vgl: vergelijking
- vnl: voornamelijk
- VS: Verenigde Staten
- vs: versus
- wkn: weken
- zkh: ziekenhuis

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

GRADE EVIDENCE PROFILE

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

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

1. Grote kans op reporting bias, auteurs vanuit fabrikant, gebrek aan follow-up, gebrek aan valide

data, sommige onderzoeken niet erg systematisch opgezet
2. Gebruik intermediaire uitkomstmaten
3. Data niet altijd concreet gerapporteerd, brede betrouwbaarheidsintervallen

META-ANALYSES

Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling

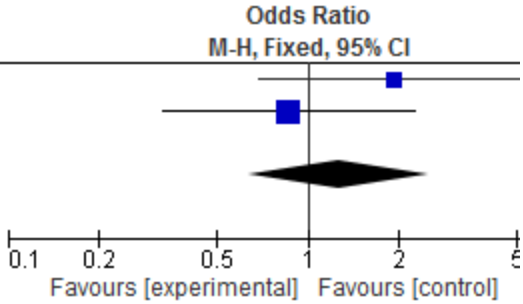
Zwangerschap

Uitkomstmaat: spontane abortus

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
O'Quinn 1999	11	96	6	96	37.4%	1.94 [0.69, 5.48]
Shuhaiber 1998	8	76	11	92	62.6%	0.87 [0.33, 2.28]
Total (95% CI)		**172**		**188**	**100.0%**	**1.27 [0.63, 2.54]**
Total events	19		17			

Heterogeneity: Chi² = 1.24, df = 1 (P = 0.26); I² = 20%
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)

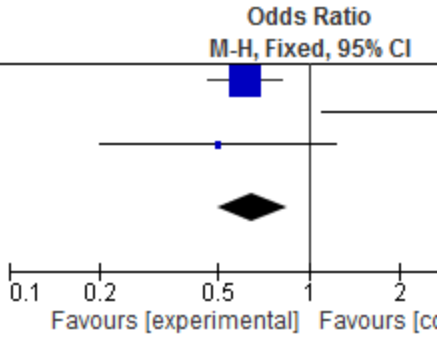


Uitkomstmaat: prematuriteit

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Nezvalova-Henriksen 2013	92	1465	108	1095	88.4%	0.61 [0.46, 0.82]
Olsen 2000	5	34	3	89	1.1%	4.94 [1.11, 21.97]
Shuhaiber 1998	8	82	16	90	10.5%	0.50 [0.20, 1.24]
Total (95% CI)		**1581**		**1274**	**100.0%**	**0.65 [0.49, 0.85]**
Total events	105		127			

Heterogeneity: Chi² = 7.58, df = 2 (P = 0.02); I² = 74%
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)

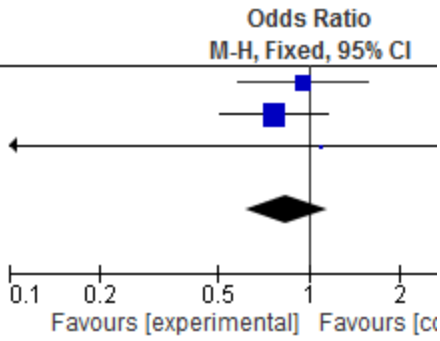


Uitkomstmaat: majeure congenitale afwijkingen

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Källen 2011	92	2777	19	550	37.3%	0.96 [0.58, 1.58]
Nezvalova-Henriksen 2013	43	1210	50	1092	61.6%	0.77 [0.51, 1.16]
Shuhaiber 1998	1	82	1	90	1.1%	1.10 [0.07, 17.86]
Total (95% CI)		**4069**		**1732**	**100.0%**	**0.84 [0.61, 1.15]**
Total events	136		70			

Heterogeneity: Chi² = 0.48, df = 2 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN

Hoewel een systematische review van aanvals – en preventieve behandeling bij kinderen en volwassenen geen uitgangsvragen waren voor deze richtlijn heeft de werkgroep gemeend een handreiking te

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

Noten bij adviezen behandeling acute migraine kinderen:
Algemeen: In de literatuur is er op dit moment beter bewijs voor de effectiviteit van triptanen dan voor de 'gewone pijnstillers' paracetamol en NSAID's. De keuze tussen deze twee categorieën lijkt in de praktijk een afweging tussen enerzijds de ernst, duur en het invaliderende karakter van de aanvallen en anderzijds de mogelijke, maar meestal milde, bijwerkingen van triptanen. Het adagium is een triptan te proberen als paracetamol of een NSAID niet effectief zijn.
Er is het meest onderzoek gedaan naar de werking van sumatriptan neusspray bij kinderen, dit middel is als enige geregistreerd voor kinderen in Nederland. Echter, het heeft wel lokale bijwerkingen, die het gebruik soms kunnen hinderen. Er is geen voorkeur aan te geven wat betreft effectiviteit of superioriteit van de andere triptanen, het onderzoek hiernaar is van onvoldoende kwaliteit.(85):
Paracetamol: Aanbeveling: er is onvoldoende bewijs dat paracetamol effectief is bij acute behandeling van migraine bij kinderen, maar omdat het een breed geaccepteerde good clinical practice is, is de werkgroep van mening dat paracetamol een behandeling van eerste keuze is,tenzij er een contra-indicatie bestaat.
In de literatuur is een RCT beschikbaar van onvoldoende kwaliteit voor opname in systematische review.(222)
NSAID's: Aanbeveling: de werkgroep is van mening dat ibuprofen mogelijk effectief is bij de acute behandeling van migraine. Hoewel er geen sterk bewijs is op basis van RCT's, is het een breed geaccepteerde behandelwijze om migraine bij kinderen te behandelen met een NSAID zoals ibuprofen.
Er zijn slechts drie RCT's in de literatuur met ibuprofen.(222-224) Er is lage kwaliteit bewijs voor het effect van ibuprofen versus placebo bij acute behandeling van migraine bij kinderen.(69)
Volgens experts is ibuprofen beter dan paracetamol bij migraine aanvallen.(225)
Triptanen: Er is toenemend bewijs uit RCT's dat sumatriptan neusspray bij kinderen van 12-17 jaar effectief is in de reductie van hoofdpijn na 2 uur.(65, 226, 227) Wel wordt er als belangrijke bijwerking verandering van de smaak gerapporteerd.
Er is beperkt bewijs (zeer lage kwaliteit bewijs) voor de effectiviteit van almotriptan.(59)
Rizatriptan vermindert de misselijkheid, maar niet de pijn. Er is een RCT van voldoende kwaliteit.(66)
Een andere studie was van onvoldoende kwaliteit. Ahonen, 2006 #1107}
Het is niet bekend of zolmitriptan en eletriptan effectief zijn: data over zolmitriptan zijn conflicterend en de kwaliteit van bewijs is laag.(64) Data over eletriptan zijn beperkt.(67)
Naratriptan is veilig bevonden bij gebruik bij kinderen in een studie(228)
Er is onvoldoende bewijs om naratriptan en eletriptan voor migraine bij kinderen te adviseren. Er zijn ook geen effectiviteits data voor frovatriptan bij kinderen.(229, 230)
Gebruik anti-emetica bij kinderen: aanbeveling: Anti-emetica kunnen zinvol zijn als misselijkheid en braken een vroeg symptoom van de aanval zijn en de inname van orale medicatie in de weg staan. Hierover zijn geen RCT's te vinden in de literatuur.

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

Beta blokkers: propanolol: Er zijn twee systematische reviews gebaseerd op 3 RCT's: hieruit wordt niet duidelijk of propranolol effectiever is dan placebo bij kinderen (zeer lage kwaliteit van bewijs).(87, 231) Resultaten van de RCT's zijn niet conclusief.(232-234)
Candesartan: Voor kinderen is de aanbeveling, zonder bewijs voor effectiviteit
Pizotifeen: hoewel dit middel veel gebruikt wordt voor migraine bij kinderen, zijn er geen goed uitgevoerde trials beschikbaar, er zijn 2 RCT's in de literatuur, beide van oudere datum.(235, 236)
Topiramaat: Er is bewijs van lage kwaliteit voor het effect van topiramaat: vergeleken met placebo lijkt het in sommige studies de hoofdpijn frequentie te reduceren na 3 en 5 maanden. De effecten verschillen per trial en per uitkomstmaat. Het middel werd vooral onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar.(237-241) Recent is een studie verschenen (CHAMP) waaruit naar voren is gekomen dat als men behandeling met topiramaat, amitryptilline en placebo vergelijkt er geen verschillen zijn in effect op migraine bij kinderen.(100)
Valproaat: Er is een systematische review gedaan in 2009 , waaruit is gebleken dat op basis van de beschikbare studies op dat moment er geen bewijs was dat valproaat meer effect had op reductie van migraine aanvallen dan placebo.(241) Divalproex was niet beter dan placebo bij migraine bij adolescenten.(242) In 2010 verscheen een RCT die valproaat vergeleek met propranolol, beide middelen werden effectief bevonden en reduceerden migraine aanvallen even goed. De hoofdpijnfrequentie was lager met propranolol dan met valproaat.(243) Bij gebrek aan verdere studies bij kinderen, wordt het in de praktijk wel toegepast als profylaxe bij kinderen, en bepaalt vooral het bijwerkingenprofiel voor welke patiënt het een geschikt middel kan zijn.
Andere anti-epileptica: hiervoor is onvoldoende bewijs beschikbaar uit de literatuur.
Amitryptilline: Uit de eerder aangehaalde CHAMP-studie is gebleken dat dit middel niet effectiever is dan placebo of topiramaat. In Nederland wordt dit middel vooral ingezet voor de behandeling van spanningshoofdpijn. Amerikaanse studies tonen meer recent effectiviteit van dit middel in combinatie met cognitieve gedragstehrapie.(244) Er lijkt onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effect bij profylaxe van migraine.
Flunarizine: Eén studie genoemd in Cochrane met significant effect.(98) In de praktijk wordt het niet regelmatig voorgeschreven. Het werd vergeleken met topiramaat en toonde vergelijkbaar effect.(245) In een observationele studie werd gerapporteerd dat het vooral goed werkt bij kinderen met hemiplegische migraine; hierbij vond men een respons bij 80% versus 51% bij andere vormen van migraine.(246)
Voor de medicamenteuze profylaxe van migraine bij kinderen is er onbekende effectiviteit van een heel aantal middelen. Een recente systematische review is niet beschikbaar.(98)
Het is nu moeilijk om te zeggen waar we staan met medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen.(247) Beperkingen bij studies met kinderen zijn een hoog placebo effect, matige kwaliteit van de studies en beperkte aantallen studies. Tevens zijn er inconsistenties in gemeten effecten. Een evidence-based advies is niet mogelijk, er zal allereerst een goede systematische review moeten worden uitgevoerd..
Niet farmacologische migraine profylaxe: Hiernaar is geen systematische review gedaan voor deze richtlijn. Aanbeveling: naar de effecten van niet-medicamenteiuze profylaxe voor migraine bij kinderen is meer onderzoek nodig. Het valt buiten de beschouwing van deze richtlijn om hier uitgebreider advies over te geven.

SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES

Aanvalsbehandeling migraine

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij migraine met ernstige misselijkheid en/of braken.
Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt < 24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg of 80 mg in 1x.

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

Volwassenen
In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).
Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico’s met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

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

Dit geldt met name voor patiënten die de ervaring hebben dat het later innemen van medicatie minder effectief is.
Dit geldt ook met name voor patiënten met allodynie tijdens een aanval en die de ervaring hebben dat het later innemen van medicatie, als de allodynie al is opgetreden, minder effectief is.
Als patiënten vanwege het advies om de aanvalsbehandeling zo snel mogelijk te nemen steeds meer aanvalsbehandeling gaan nemen moet men opletten dat er geen medicatieafhankelijke hoofdpijn ontstaat, bijvoorbeeld als de individuele aanvallen veel langer worden of het gemiddelde aantal hoofdpijndagen per maand toeneemt.

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

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

De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.
Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.
Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn).
Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.
De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.
Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.
Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsescalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.

OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	Propranolol:hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. Valproaat MGA met opbouw naar dosis van 10 mg/kg
Effectief,in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	Candesartan: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis
Effectief, slechts in een trial onderzocht	Flunarizine 1 dd 5 mg (= max bij G < 40 kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg
Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. Candesartan start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)
	2. Metoprolol start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) Propranolol start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) Valproaat MGA (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	3. Valproaat MGA (vrouwen: zie richtlijn CBG) Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	4. Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie	
Gering effectief	1. Topiramaat Valproaat
	2. Botulinetoxine A

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn
De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de

effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de ontrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie de module 'Profylactische behandeling migraine').
- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

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

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

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

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

Timing aanvalsbehandeling migraine

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

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

Inleiding

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

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

Zie de bij deze uitgangsvraag opgestelde GRADE evidence profielen.

Beschrijving studies
Er werden 12 artikelen bestudeerd.(70-81) De beoordeelde studies zijn onderverdeeld naar vier deelonderwerpen:

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

Een aantal artikelen bleek geen systematisch opgezet onderzoek te zijn of geen uitkomstmaten te bestuderen die een antwoord kunnen geven op deze uitgangsvraag.(74, 75, 77, 78) De overgebleven studies betroffen een observationeel cohortonderzoek over het moment van inname,(76) twee post-hoc analyses van RCT's en een prospectief cohortonderzoek over allodynie,(72, 73, 79), twee RCT's en

een cross-over studie over aura,(70, 71, 81) en een prospectief open label onderzoek in de categorie triptanen en andere medicatie.(80) In de verdere analyse zijn deze artikelen samen bestudeerd, vanwege de overlap in categorieën.
Er is geen evidence gevonden over de timing van de aanvalsbehandeling bij kinderen.

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

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

Tabel. Effectiviteit vroege versus late aanvalsbehandeling migraine met triptanen

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

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

Zoeken en selecteren

P: Patiënten met migraine (volwassenen en kinderen)
I: Vroege behandeling met triptanen (bijvoorbeeld tijdens aura fase, voordat hoofdpijn (matig) ernstig is

C: Latere behandeling
O: Hoofdpijnreductie
De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland. Cruciale uitkomstmaten zijn pijnreductie na 2 uur, duur van de aanval, 24 uur pijnvrij, rescue medicatie.

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

Referenties

1 - Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology. 1999;53(3):537-42.

2 - Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008;7(4):354-61.

3 - Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(9995):743-800.

4 - Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Head-ache Pain. 2016;17(1):104.

5 - Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

6 - Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008;71(8):559-66.

7 - Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.

8 - Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. Cephalalgia. 2006;26(12):1434-42.

9 - Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? Cephalalgia. 2016;36(2):122-30.

10 - Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse

headache. Lancet Neurol. 2010;9(4):391-401.

11 - Neurologie NVv. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. 1e herziening. 2007.

12 - Patiënten NVvH. Chronische aangezichtspijn. Multidisciplinaire richtlijn. 2013.

13 - Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. Behav Res Ther. 2014;61:1-11.

14 - GRADE_NL. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.

15 - Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008039.

16 - Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008041.

17 - Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD009455.

18 - Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008783.

19 - Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358(9294):1668-75.

20 - Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):585-6.

21 - Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia. 2002;22(8):633-58.

22 - Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med. 2004;62(9):309-13.

23 - Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. Headache. 2007;47(2):266-9.

24 - Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. Headache. 2012;52(2):198-203.

25 - Putnam GP, O'Quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Migraine polypharmacy and the tolerability of sumatriptan: a large-scale, prospective study. Cephalalgia.

1999;19(7):668-75.

26 - Hall GC, Brown, M.M., Mo, J., MacRae, K.D. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004;62(563-568).

27 - Dodick DW, Martin, V.T., Smith, T., Silberstein, S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. Headache. 2004;44(Suppl 1):S20-S30.

28 - Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.

29 - Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

30 - Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291(4):427-34.

31 - Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72(21):1864-71.

32 - Linstra K, Wermer M, Terwindt GM. Vrouwen met migraine hebben verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd. [accepted].

33 - Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-97.

34 - David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(4):439.

35 - Elkind AH, Satin, L.Z., Nila, A., Keywood, C. Frovatriptan use in migraineus with or at high risk of coronary artery disease. Headache. 2004;44:403-10.

36 - Gnecchi-Ruscose T, Bernard, X., Pierre, P., Anderson, D., Legg, N., Enahoro, H., Winter, P.D.O., Crisp, A., Melin, J.A., Camici, P.G. Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in migraineurs. Neurology. 2000;55:95-9.

37 - Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardio-vascular events: a nested-case-control study from the French health system database. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):801-7.

38 - Mathew NT, Hettiarachchi, J., Alderman, J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. Headache. 2003;43:962-74.

39 - Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data

mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia. 2014;34(1):5-13.

40 - Tomita MS, N., Igarashi, H., Endo, M., Sakai, F. . Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcuteaneous sumatriptan injection. Internal Medicine. 2002;41:6225-625.

41 - Velentgas P, Cole, J.A., Mo, J, Sikes, C.R., Walker, A.M. Severe vascular events in migraine patients. Headache. 2004;44:642-51.

42 - Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C.C., Egberts, A.C.G. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. . Neurology. 2006;67:1128-34.

43 - Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. Headache. 2012;52(7):1085-93.

44 - Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache. 2009;49(10):1414-22.

45 - Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache. 2014;54(7):1158-72.

46 - Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother. 2008;42(4):543-9.

47 - Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother. 2004;38(10):1726-30.

48 - Källen B, Nilsson, E., Otterblad Olausson, P. . Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine. A register study in Sweden. Drug Saf. 2011;34(8):691-703.

49 - Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache. 2015;55(4):490-501.

50 - Nezvalová-Henriksen K, Spigset, O., Nordeng, H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. Eur J Epidemiol. 2013;28:759-69.

51 - Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2010;50(5):795-807.

52 - Curran M.P. EHC, Wagstaff A.J. Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. CNS Drugs. 2005;19(4):335-43.

53 - Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302.

54 - Evers S, Rahmann, A., Kraemer, C., Kurlemann, G., Debus, O., Husstedt, I.W., Frese, A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67:497-9.

55 - Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(7):342.

56 - Fraser IP, Han L, Han TH, Li CC, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs in a randomized study. Headache. 2012;52(4):625-35.

57 - Hewitt DJ, Pearlman E, Hamalainen M, Lewis D, Connor KM, Michelson D, et al. Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. Headache. 2013;53(1):104-17.

58 - Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. Cephalalgia. 2012;32(10):750-65.

59 - Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2008;48(9):1326-36.

60 - Major PW, Grubisa, H.S.I., Thie, N.M.R. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. Pediatr Neurol. 2003;29:425-9.

61 - McDonald SA, Hershey, A.D., Pearlman, E., Lewis, D., Winner, P.K., Rothner, D., Linder, S.L., Runken, C., Richard, N.E., Derosier, F.J. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2011;51:1374-87.

62 - Natarajan S, Jabbour, J.T., Webster, C.J., Richardson, M.S. Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine. Headache. 2004;44:969-77.

63 - Rothner AD, Winner, P., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. . One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. Clin Ther. 2000;22:1533-46.

64 - Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. Headache. 2006;46(1):101-9.

65 - Winner P, Rothner, D., Saper, J., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics. 2000;106:989-97.

66 - Winner P, Lewis, D., Visser, H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J.K. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2002;42:49-55.

67 - Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47(4):511-8.

68 - Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache. 2006;46(2):212-22.

69 - Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220.

70 - Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. Headache. 2009;49(7):1001-4.

71 - Bates D, Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F-B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology. 1994;44:1587-15892.

72 - Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. Headache. 2009;49(3):350-63.

73 - Diaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falques M, Vila C. The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine: data from the "Act when mild" study. Int J Neurosci. 2011;121(12):655-61.

74 - Dowson AJ, Mathew, N.T., Pascual, J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. Int J Clin Pract. 2006;60(6):698-706.

75 - Evers S, Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C., Zanchin, G., Pinessi, L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. J Headache Pain. 2015;16(28):1-5.

76 - Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? Headache. 2008;48(6):914-20.

77 - Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. Cephalalgia. 2008;28(10):1031-8.

78 - Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. Headache. 2012;52(1):133-9.

79 - Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache. 2007;47(2):247-52.

80 - Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. Cephalalgia. 2012;32(3):226-35.

81 - Olesen J, Diener, H.C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol. 2004;11:671-7.

82 - Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004;55(1):19-26.

83 - Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000;123 (Pt 8):1703-9.

84 - Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. Pain Med. 2008;9(2):175-85.

85 - Barnes NP. Migraine headache in children. Clinical Evidence. 2015;6(318):1-33.

86 - Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. Neuropediatrics. 2013;44(1):3-19.

87 - Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26(5):497-505.

88 - El-Chammas K, Keyes, J., Thompson, N., Vijayakumar, J., Becher, D., Jackson, J.L. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. JAMA Pediatr. 2013;167(3):250-8.

89 - Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute se-vere migraine headaches: a meta-analysis. Eur J Neurol. 2013;20(8):1184-90.

90 - Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effec-tiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.

91 - Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003225.

92 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010609.

93 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010610.

94 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010611.

95 - Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ. 2010;182(7):E269-76.

96 - Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med. 2013;28(9):1225-37.

97 - Tomkins GE, Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E., Santoro, J.E. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. . Am J Med. 2001;111:54-63.

98 - Victor S, Ryan, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (review). Cochrane Database Syst Rev. 2003(4).

99 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010608.

100 - Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitripty-line, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2016.

101 - Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.

102 - Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(16):1736-45.

103 - Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, Kroner JW, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results from the Cognitive Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. The Clinical Journal of Pain. 9000;Publish Ahead of Print.

104 - Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. Cephalalgia. 2015;35(10):894-911.

105 - Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2016.

106 - Macgregor EA. Headache in pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-47.

107 - Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health. 2015;7:773-82.

108 - Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. Cephalalgia. 2014;34(4):280-8.

109 - Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia. 2003;23(4):302-8.

110 - Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain. 2013;14:7.

111 - Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330(7482):63.

112 - Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010;123(7):612-24.

113 - Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contra-ception. BMJ. 1999;318(7175):13-8.

114 - Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia. 2004;24(6):483-90.

115 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine. A systematic review. JAMA 2006;295(15):1824-30.

116 - Calhoun A. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. South Med J. 2004;97(9):819-22.

117 - Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? Headache. 2012;52(4):648-60.

118 - Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. Headache. 2012;52(8):1246-53.

119 - Calhoun AH, Hutchinson, S. Hormonal therapies for menstrual migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:381-5.

120 - De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. Fertil Steril. 2011;96(4):917-20.

121 - Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(6):1583-633.

122 - Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain. 2007;8(5):283-8.

123 - MacGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007;33(1):36-47.

124 - Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2016;56(2):292-305.

125 - Merki-Feld GS, Imthurn, B., Langner, R., Seifert, B., Gantenbein, A.R. Positive effects of the progestin desogestrel 75 ug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. J Headache Pain. 2015;16(39):1-7.

126 - Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(5):394-400.

127 - Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:178-82.

128 - Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011;83(3):223-8.

129 - Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception. 2013;88(3):369-75.

130 - Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache. 2015;55(8):1052-71.

131 - Pringsheim T, Davenport, W.J., Dodick, D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache. Neurology. 2008;70:1555-63.

132 - Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(2):131-8.

133 - Silberstein SD, Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C. A randomized trial of frovatriptan for the in-termittent prevention of menstrual migraine. Neurology. 2004;63:261-9.

134 - Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. Headache. 2007;47(1):27-37.

135 - Vetvik KG, MacGregor, E.A., Lundqvist, C., Russel, M.B. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. J Headache Pain. 2014;15(30):1-5.

136 - Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

137 - Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2A):217-20.

138 - Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? Pain. 2005;119(1-3):49-55.

139 - Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evo-lution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008;48(8):1157-68.

140 - Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

141 - Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain. 2012;13(8):615-24.

142 - Louter MA, Wardenaar KJ, Veen G, van Oosterhout WP, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(14):1187-92.

143 - Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. Neurology. 2003;60(8):1308-12.

144 - Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depres-sion on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. J Psychosom Res. 2008;65(2):135-42.

145 - Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013;136(Pt 11):3489-96.

146 - Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. Cephalalgia. 2009;29(3):293-9.

147 - Boe MG, Mygland, A., Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. Neurology. 2007;69:26-31.

148 - Descombes S, Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Albucher, J.F., Rascol, O., Montastruc, J.L., Senard, J.M. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. Headache. 2001;41:178-82.

149 - Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. Cephalalgia. 2012;32(5):423-7.

150 - Johnson JL, Kwok YH, Sumracki NM, Swift JE, Hutchinson MR, Johnson K, et al. Glial Attenuation With Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial of Efficacy and Safety. Headache. 2015;55(9):1192-208.

151 - Kristoffersen ES, Straand, J., Russell, M.B., Lundqvist, C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. Eur J Neurol. 2015;23(Suppl.1):28-35.

152 - Kristoffersen ES, Straand, J., Vetvik, K.G., Benth, J.S., Russel, M.B., Lundqvist, C. Brief intervention by genral practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. J Neurol 2016;263:344-53.

153 - Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):505-12.

154 - Krymchantowski AV, Moreira, P.F. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. Cephalalgia. 2003;23:982-93.

155 - Munksgaard SB, Jensen, R.H. Medication overuse headache. Headache. 2014:1251-7.

156 - Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. Cephalalgia. 2012;32(11):834-44.

157 - Negro A, Curto, M., Lionetto, L., Martelletti, P. A two-years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. J Headache Pain. 2016;17(1):1-9.

158 - Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia. 2008;28(2):152-6.

159 - Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2013;33(3):202-7.

160 - Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topir-amate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. Clin Neuropharmacol. 2011;34(2):74-8.

161 - Rossi P, Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013;14(10):1-8.

162 - Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(8):1289-97.

163 - Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. Headache. 2015;55(1):128-35.

164 - Hagen K, . Stovner, L.J. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand. 2011;124(Suppl 191):38-43.

165 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. Neurology. 2006;66(12):1894-8.

166 - Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. Eur J Neurol. 2011;18(3):396-401.

167 - Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. Cephalalgia. 2011;31(9):1039-47.

168 - Steiner TJ, World Headache A. Lifting the burden: The global campaign against headache. Lancet Neurol. 2004;3(4):204-5.

169 - Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia. 2015.

170 - Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V, van der Vliet C, Knuistingh Neven A, Assendelft WJ, et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmaco-epidemiology database analysis in 6.7 million people. Cephalalgia. 2011;31(8):943-52.

171 - Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602.

172 - Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache. 2009;49(7):990-1000.

173 - Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. Cephalalgia. 2010;30(10):1214-24.

174 - Soon YY, Siow HC, Tan CY. Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Sin-gapore: diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. Cephalalgia. 2005;25(12):1122-32.

175 - Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. Headache. 2012;52(7):1094-105.

176 - Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. J Headache Pain. 2012;13(5):379-87.

177 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalalgia. 2005;25(12):1159-67.

178 - Dekker F, van Duijn NP, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers J, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(1):20-31.

179 - Linden van der MW, Westert GP, Bakker de DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.

180 - Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, Goldstein LH, Jenkins L, McCrone P, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? BrJGenPract. 2007;57(538):388-95.

181 - Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(3):385-7.

182 - Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. Neurology. 2004;63(3):427-35.

183 - Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia. 2001;21(7):774-7.

184 - Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-3.

185 - Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443-6.

186 - Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27(3):193-210.

187 - Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-508.

188 - Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia. 2001;21(7):786-9.

189 - Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23 Suppl 1:49-52.

190 - Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary head-ache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. CNS Drugs. 2005;19(6):483-97.

191 - Holroyd KA. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(5):401-7.

192 - Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. J Consult Clin Psychol. 1992;60(4):537-51.

193 - Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005;13(3):165-74.

194 - Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. BMJ. 2005;331(7513):376-82.

195 - Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol. 2006;5(4):310-6.

196 - Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2001;21(6):637-42.

197 - Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 1995;18(3):148-54.

198 - Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clin Pharmacol Ther. 1994;56(5):576-86.

199 - Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. J Biopharm Stat. 1994;4(3):347-410.

200 - Lance JW, Curran DA. Treatment of Chronic Tension Headache. Lancet. 1964;1(7345):1236-9.

201 - Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. Headache. 1971;11(3):110-6.

202 - Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. Pain. 1994;59(2):241-9.

203 - Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? Brain. 1999;122 (Pt 9):1611-2.

204 - Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c5222.

205 - Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. Fam Pract. 2010;27(2):151-65.

206 - Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2004;24(3):161-72.

207 - Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med. 2001;111(1):54-63.

208 - Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache. 1992;32(10):509-13.

209 - Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. Headache. 1979;19(7):382-3.

210 - Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD002919.

211 - Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. Headache. 1994;34(1):44-9.

212 - Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. Cephalalgia. 2007;27(4):315-24.

213 - Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. Headache. 1994;34(1):20-4.

214 - Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. Headache. 1990;30(3):118-21.

215 - Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology. 2004;62(10):1706-11.

216 - Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. Eur J Neurol. 2007;14(2):187-93.

217 - Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(17):2208-15.

218 - Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia. 2004;24(8):675-80.

219 - Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? Cephalalgia. 2006;26(7):769-71.

220 - Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia. 2002;22(9):699-710.

221 - Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008;7(1):70-83.

222 - Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology. 1997;48(4):1100-3.

223 - Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24.

224 - Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67(3):497-9.

225 - Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(3):507-21.

226 - Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.

227 - Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology. 2004;62(6):883-7.

228 - Christensen ML, Eades SK, Fuseau E, Kempsford RD, Phelps SJ, Hak LJ. Pharmacokinetics of naratriptan in adolescent subjects with a history of migraine. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):170-5.

229 - Elkind AH, Wade A, Ishkanian G. Pharmacokinetics of frovatriptan in adolescent migraineurs. J Clin Pharmacol. 2004;44(10):1158-65.

230 - Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89.

231 - Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother. 2007;41(7):1181-90.

232 - Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. Pediatrics. 1987;79(4):593-7.

233 - Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propanolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. Dev Med Child Neurol. 1984;26(6):737-41.

234 - Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand. 1974;50(1):109-15.

235 - Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sanomigran) in the profylaxis of childhood migraine. Cephalalgia. 1985;5(3 suppl.).

236 - Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. Eur Neurol. 1986;25(1):32-5.

237 - Pandina GJ, Ness S, Polverejan E, Yuen E, Eerdekens M, Bilder RM, et al. Cognitive effects of topir-amate in migraine patients aged 12 through 17 years. Pediatr Neurol. 2010;42(3):187-95.

238 - Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics. 2009;123(3):924-34.

239 - Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2007;22(7):829-35.

240 - Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2005;45(10):1304-12.

241 - Bakola E, Skapinakis P, Tzoufi M, Damigos D, Mavreas V. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review. Eur J Pain. 2009;13(9):893-901.

242 - Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache. 2009;49(1):45-53.

243 - Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2010;12(4):269-75.

244 - Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to

245 - Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):45-9.

246 - Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. Dev Med Child Neurol. 2012;54(3):274-7.

247 - Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? Curr Pain Headache Rep. 2017;21(8):38.

Evidence tabellen

Allodynie

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

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

Aura

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

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

Moment inname

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

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

Triptanen en andere medicatie

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Lanteri-Minet, 2012	Prospectief open label onderzoek	Multicenter, Frankrijk	144 ptn met migraine, gem lft 40,9 (sd 10,2), 87,5% vrouw		1e fase: 3 aanvallen behandelen als voorheen. 2e fase: evt switch naar vroege dosering, weer 3 aanvallen	-	Pijnvrij na 2 uur in 2/3 aanvallen, pijnvrij na 2 uur bij 3 aanvallen, vermindering hoofdpijn, blijvend pijnvrij tot 24 uur, overige symptomen, herdosering, ptn tevredenheid	Pijnvrij na 2 uur 2/3 aanvallen: vroeg behandelen: 53%, laat behandelen: 30%: OR: 2,59 (95%BI: 1,27-5,27), bij alle aanvallen: geen sign verschil. Pijnvermindering na 2 uur 2/3 aanvallen: vroeg 81% vs laat 60%; OR: 2,73 (95%BI: 1,26-5,91). Bij alle aanvallen: Vroeg: 61% vs laat 32%; OR: 3,38 (95%BI: 1,66-6,88). Geen sign verschillen bij pijnvrij 2-24 uur	Conflict of interest bij auteurs, geen randomisatie of blindering, grote kans op vertekening, forse drop-out voor fase 2 (timing deel), brede betrouwbaarheidsintervallen (onvoldoende precisie)

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

Overwegingen

De literatuuranalyse leert ons dat er geen eenduidig antwoord is op de vraag op welk tijdstip van de aanval een patiënt zijn/haar aanvalsmedicatie het beste kan nemen. Het antwoord op deze vraag aan de individuele patiënt moet dus grotendeels gebaseerd worden op eerdere ervaringen van de patiënt, zogenaamd maatwerk. In grote lijnen kan gezegd worden dat de patiënt de medicatie het best zo snel mogelijk kan nemen, als hij/zij zeker weet dat er een migraineaanval begonnen is. Hierbij kan de patiënt de ervaring van de vorige aanvallen gebruiken, gesteund door de behandelaar die uitleg moet geven over het stellen van de diagnose 'migraine' o.b.v. de criteria (waarbij met name begeleidende verschijnselen zoals foto- en fonofobie en/of misselijkheid of braken van belang zijn). Tevens moet de behandelaar uitleggen dat de medicatie niet tijdens de aura genomen moet worden, maar tijdens de hoofdpijnfase. Triptanen hebben namelijk geen effect op de aura-verschijnselen, wat komt door cortical spreading depression (CSD). Maar triptanen hebben wel effect op de hoofdpijnfase, waarbij het trigeminovasculaire systeem wordt geactiveerd. Bij sommige patienten gaan aura en hoofdpijn min

of meer hand in hand, ook dan bepaalt de hoofdpijn het moment van inname van medicatie. Patiënten die tekenen van allodynie hebben tijdens een aanval, moet worden uitgelegd dat de kans op pijn-vrij worden na het ervaren van allodynie tijdens een aanval aanzienlijk verkleind is. Patiënten moeten uitgelegd krijgen dat bij zeer snel innemen van aanvalsmedicatie het gevaar van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bestaat (zie de module 'Medicatieovergebruikshoofdpijn').

Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 17-12-2017

Laatst geautoriseerd : 17-12-2017

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

Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Algemene gegevens

Deze richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en PROVA en gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

Doel

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

Doelgroep

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

Samenstelling werkgroep

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

Toehoorder

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

Belangenverklaringen

Naam	Namens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Wim Mulleners	NVN	Klinisch neuroloog	Chief Medical Information Officer, bestuurslid NHV, lid-beroepsgenoot regionaal tuchtcollege, beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Geen	Geen	Beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Industry sponsored geneesmiddelenonderzoek MS	Geen	Geen

Gisela Terwindt	NVN	Staflid neurologie LUMC	Vice-voorzitter WAR Hersenstichting (onbetaald), commissielid klinische fellowships/TOP subsidies NWO/ZonMW (onbetaald/betaald), bestuurslid NHV en voorzitter WAR Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (onbetaald), WAR Orphanet Nederland (onbetaald), Board of trustees International Headache Society (onbetaald), Member of Classification Committee International Headache Classification (onbetaald)	Geen	Geen	Adviserend bij Nederlandse Hoofdpijn Patiëntenvereniging, bij HCHWA-D patiëntenvereniging, bij ontwikkelen kwaliteitsindicatoren hoofdpijnzorg	Financiering voor deelproject en vanuit NWO/ ZonMW, Nederlandse hartstichting, Hersenstichting, Europese subsidie (FP7)	Momenteel bezig met onafhankelijke trial (in kader van VIDI project) naar het effect van Botox op afkicken van medicatie-overgebruik bij chronische migraine. Financiering vanuit ZonMw en Hersenstichting, die geen inspraak/invloed hebben op trial. Geen co-financiering vanuit farmacie voor deze studie. In 1996 patent op FHM1=CACNA1a gen aangevraagd	In het LUMC gaan we op korte termijn nieuwe trials doen naar de effectiviteit van CRGP-antibodies. Ook loopt er een trial naar n. occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (ICON studie). Er worden regelmatig trials opgestart in samenwerking met neurostimulatiebedrijven, cq. farmaceutische industrie. Prof. Ferrari is hier eerste aanspreekpunt voor, maar het betreft dus wel onderzoek in onze Leidse hoofdpijn onderzoeksgroep. Op DIT moment loopt er alleen CHARM studie (onafhankelijk onderzoek naar effect Botox bij afkicken medicatie bij chronische migraine, PI Terwindt) en ICON studie (n.occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (PI Ferrari). Na de zomervakantie zal naar verwachting CGRP studie bij migraine starten in samenwerking met farmacie (PI Ferrari)
Mariska Tuut	PROVA	Eigenaar PROVA	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Hans Carpay	NVN	Neuroloog/ maat MSB Gooi en Eemland (in Tergooi Ziekenhuis)	Lid RVT Epilepsiefonds (onbetaald), onderzoeker neurologie LUMC (0,1 FTE, betaald)	Geen	Geen	Lid redactie Hoofdzaken (blad NVVHP), vice-voorziter stafbestuur Tergooi	n.v.t.	n.v.t.	geen
Emile Couturier	NVN	Klinisch neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave	Onbetaalde bestuurlijke functies: Nederlandse Hoofdpijn Vereniging, Anglo Dutch Migraine Association, Vereniging Nederlandse Hoofdpijn Centra	Geen	Geen	Geen	CINTHA-trial, deels gefinancierd door Innovatiefonds zorgverzekeraars	Geen	Geen
Joost Haan	NVN	Neuroloog, vakgroeplid Alrijne ziekenhuis Leiderdorp; part-time wetenschappelijke aanstelling LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	Begeleider van onderzoekster (I de Coo) bij het ICON onderzoek (occipitale stimulatie bij cluster hoofdpijn) in het LUMC	geen	geen

Guus Schoonman	NVN	Neuroloog ETZ Tilburg	Onbetaald: Secretaris en medeoprichter werkgroep acute neurologie NVN, co-organisatie NHV jaarvergadering november 2015 Tilburg, lid redactieraad E-learning acute neurologie voor aios neurologie, co-organisatie hoofdpijn IN-zicht: jaarlijks landelijk aios hoofdpijnonderwijs (LUMC), onderzoeker LUMC Leiden en ETZ Tilburg, lid 'education subcommittee' international headache society (tussen 2010-2015 voorzitter)	Geen	Geen	Geen	Principal investigator center-TBI: europees neurotrauma onderzoek. Geen relatie met hoofdpijn	Geen	Geen
Peter van den Berg	NVN	Neuroloog		Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2014: praktisch neurologisch onderzoek video voor MSD gemaakt - dienstverlening consultancy; 2014: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker; 2012: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker 2016: Novartis – adviesraad CGRP antistoffen marketing
Natalie Wiendels	NVN	Neuroloog, chef de clinique op afdeling kinische neurofysiologie	Redactie Nervus, nascholing neurologie, uitgeverij Prelum Houten, betaald	Geen	Geen	Geen	Geen		
Hille Koppen	NVN			Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Frans Dekker	NHG*	Huisarts te Purmerend	Onderzoeker LUMC afdeling public health en eerstelijnsgeneeskunde; voorzitter commissie wetenschappelijk onderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Zwany Metting	Kinderneurologie	Neuroloog/kinderneuroloog	geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Judith Pijpers	VAAN	Arts onderzoeker	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Jikke-Mien Niermeijer	NVKN	Kinderneuroloog ETZ Tilburg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitge-breide commentaarronde.
Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnendatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Werkwijze

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

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

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

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

Methode richtlijnontwikkeling

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

Procedure voor commentaar en autorisatie

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

Zoekverantwoording

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de Richtlijnendatabase.

Bijlage

ALGEMENE INLEIDING

Migraine is een veelvoorkomende aandoening, met een grote impact op de kwaliteit van leven. In Nederland hebben naar schatting zo'n 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.(1) Dat ligt in lijn met een 1-jaars prevalentie in Europa van ongeveer 15%.(2) De wereldwijde prevalentie is geschat op bijna 960.000.000. Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, staat migraine op de 7^{e} plaats in de wereldwijde WHO ranglijst van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen en zelfs op de 3^{e} plaats bij mensen onder de 50 jaar.(3, 4)
Migraine is een aanvalsgewijze hevige, bonzende, eenzijdige hoofdpijn van 4-72 uur, die gepaard gaat met misselijkheid, braken en/of overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren (migraine zonder aura). Bij een op de drie patiënten is er sprake van auraverschijnselen voorafgaand aan de aanval. Deze verschijnselen zijn meestal visueel.(5)
Bij de meeste patiënten is er sprake van episodische migraine (<15 hoofdpijndagen per maand). Elk jaar transformeert echter 2,5% van de patiënten naar chronische migraine (≥15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥8 migraine dagen), een proces dat 'migraine chronificatie' wordt genoemd. In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar. Een belangrijke risicofactor is het frequente gebruik van acute hoofdpijnmedicatie, en als zodanig komt medicatieovergebruik bij twee derde van de chronische migraine patiënten voor, maar in de neurologenpraktijk waarschijnlijk nog meer.(5-7)
De diagnose chronische migraine en medicatieovergebruikhoofdpijn kunnen volgens de huidige classificaties dan ook naast elkaar bestaan. Medicatieovergebruikhoofdpijn (MOH) is gedefinieerd als een hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand met overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie, gedurende > 3 maanden. MOH is een secundaire hoofdpijn, die over het algemeen voorkomt bij mensen met een onderliggende primaire hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn. De prevalentie in Nederland is 2,6% en staat in de eerder genoemde WHO ranglijst op de 20ste plaats. In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen worden (in Nederland) het meest overgebruikt.(3, 5, 8-10) Overigens kan ook het overmatig gebruik van cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, energydranken) tot overgebruikhoofdpijn leiden, de grens die hierbij gehanteerd wordt is ≥5 eenheden/dag.
De diagnose spanningshoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie.. Spanningshoofdpijn wordt volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en spanningshoofdpijn moet onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn.zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

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

Migraine zonder aura
A. Ten minste vijf aanvallen die aan criteria B-D voldoen
B. Hoofdpijn gedurende 4-72 uur (onbehandeld of onsuccesvol behandeld)
C. Hoofdpijn heeft tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

1. unilaterale lokalisatie
2. pulserend karakter
3. matig of ernstige pijn

4. Verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.

D. Tijdens de hoofdpijn is er sprake van minstens één van de volgende klachten:

1. misselijkheid en/of braken
2. fotofobie én fonofobie

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

Migraine met aura
A. Tenminste twee aanvallen die aan criteria B en C voldoen
B. Een of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen: visuele, sensibele, spraak/taal-, motorische, hersenstam of retinale symptomen.
C. Tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

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

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

Chronische migraine
A. Hoofdpijn (spanningshoofdpijnachtig en/of migraineachtig) op ≥15 dagen per maand gedurende ≥3 maanden.
B. Voorkomende bij een patiënt die ten minste 5 aanvallen heeft gehad, voldoend aan de criteria voor *1.1 Migraine zonder aura* en/of *1.2 Migraine met aura.*
C. Op ≥8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden voldeed de hoofdpijn aan één of meerdere van de volgende criteria:

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

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

Medicatieovergebruikhoofdpijn
A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn
B. Overmatig gebruik gedurende >3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie
C. Kan niet beter verklaard worden door een andere hoofdpijndiagnose.

Subtypen medicatie afhankelijke hoofdpijn/cafeïne afhankelijke hoofdpijn

1. Ergotamine ≥ 10 dagen per maand
2. Triptanen op ≥ 10 dagen per maand
3. Simpele analgetica, zoals paracetamol, acetylsalicylzuur of NSAIDs, op ≥ 15 dagen per maand
4. Opioïden op ≥ 10 dagen per maand
5. Combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand
6. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, die individueel niet overmatig gebruikt worden
7. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, waarvan het type, de hoeveelheid of het patroon van gebruik niet goed geverifieerd kan worden
8. Overige medicatie die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand.
9. Cafeïne houdende dranken op ≥ 5 eenheden/dag

Spanningshoofdpijn
A. infrequente spanningshoofdpijn (<1 dag/maand), frequente spanningshoofdpijn (1-14 dagen/maand), chronische spanningshoofdpijn (15 dagen of meer/maand)
B. duur 30 minuten tot 7 dagen
C. tenminste 2 van de verschijnselen:

1. bilateraal gelokaliseerd
2. drukkend of bandvormig (niet kloppend) van karakter
3. mild of matige intensitiet
4. geen verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of tralopen.

D. Bij (in) frequente spanningshoofdpijn:

1. geen misselijkheid of braken
2. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie

Bij chronische spanningshoofdpijn:

1. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie of geringe misselijkheid
2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken

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

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

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn, die in de tweede of derde lijn (gespecialiseerd hoofdpijncentrum) behandeld worden. De richtlijn heeft betrekking op zowel kinderen als volwassenen. Voor de zorg in de eerste lijn wordt verwezen naar de NHG-Standaard Hoofdpijn. Hierin is ook informatie opgenomen over niet-medicamenteuze aspecten van de behandeling en voorlichting. Informatie voor patiënten kan gevonden worden op www.thuisarts.nl.
Clusterhoofdpijn en aangezichtspijn vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn.
De volgende uitgangsvragen worden in deze richtlijn behandeld:

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

De behandeling van spanningshoofdpijn is overgenomen uit de oude richtlijn uit 2008, en niet geactualiseerd.
Voor wat betreft behandelingsaspecten richt de richtlijn zich met name op de medicamenteuze behandeling. Over andere vormen van behandeling, bijvoorbeeld behandeling gericht op de psychologie, doet de richtlijn geen uitspraak. Desalniettemin hecht de werkgroep eraan te vermelden dat haar geen wetenschappelijk bewijs bekend is die aantoont dat er niet-medicamenteuze behandelingen zijn die de oorzaak van de migraine wegnemen. Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze, met name psychologische, maatregelen helpen om om te gaan met de chronische aandoening migraine. Daarnaast lijkt het gradueel blootstellen aan geselecteerde vermeende triggers van aanvallen beter dan het vermijden hiervan.(13) Verder hebben migraine patiënten een verhoogd risico op het krijgen van depressie en deze comorbiditeit verhoogt het risico voor chronificatie van migraine aanvallen en overgebruik van acute medicatie.

Gebruikte afkortingen

- µg: microgram
- 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- ACE: angiotensine converting enzyme
- afh: afhankelijk
- bijv: bijvoorbeeld

- CCT: Controlled clinical trial
- CPAP: continuous positive airway pressure
- d.m.v: door middel van
- DDD: defined daily doses
- dgn: dagen
- div: diverse
- ECG: electrocardiogram
- evt: eventueel
- FDA: Food & Drugs Administration
- GCP: good clinical practice
- gem: gemiddelde
- i.v.: intraveneus
- i.v.m.: in verband met
- jr: jaar
- kg: kilogram
- lab: laboratorium
- lft: leeftijd
- m.n.: met name
- m.u.v.: met uitzondering van
- max: maximaal
- MD: mean difference = gemiddeld verschil
- mg: milligram
- MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire
- mnd: maand
- MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn
- NL: Nederland
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.b.v.: op basis van
- OR: odds ratio
- PET: Positron Emissie Tomografie
- ptn: patiënten
- RCT: randomized controlled trial
- ROR: reporting odds ratio
- RR: relatief risico
- s.c.: subcutaan
- sd: standaarddeviatie
- sign: significant
- SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer

- SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer
- t.o.v.: ten opzichte van
- TCA: tricyclische antidepressiva
- TIA: transient ischemic attack
- UK: Verenigd Koninkrijk
- univ: universitair
- v.d.: van de
- v: van
- VAS: visual analogue scale
- vgl: vergelijking
- vnl: voornamelijk
- VS: Verenigde Staten
- vs: versus
- wkn: weken
- zkh: ziekenhuis

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

GRADE EVIDENCE PROFILE

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

CI: Confidence interval

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

5. Waarvan 1 post-hoc analyse

META-ANALYSES

Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling

Zwangerschap

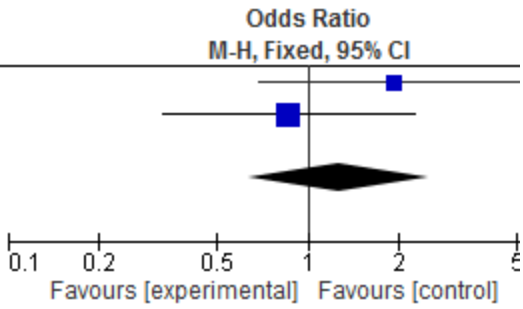
Uitkomstmaat: spontane abortus

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
O'Quinn 1999	11	96	6	96	37.4%	1.94 [0.69, 5.48]
Shuhaiber 1998	8	76	11	92	62.6%	0.87 [0.33, 2.28]
Total (95% CI)		**172**		**188**	**100.0%**	**1.27 [0.63, 2.54]**
Total events	19		17			

Heterogeneity: Chi² = 1.24, df = 1 (P = 0.26); I² = 20%

Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)



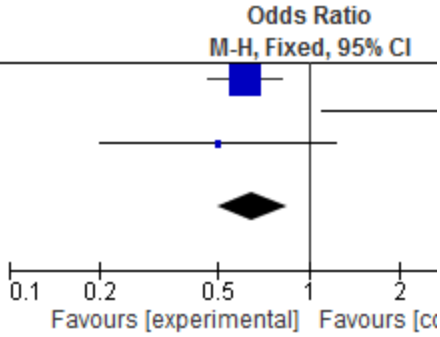
Uitkomstmaat: prematuriteit

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Nezvalova-Henriksen 2013	92	1465	108	1095	88.4%	0.61 [0.46, 0.82]
Olsen 2000	5	34	3	89	1.1%	4.94 [1.11, 21.97]
Shuhaiber 1998	8	82	16	90	10.5%	0.50 [0.20, 1.24]
Total (95% CI)		**1581**		**1274**	**100.0%**	**0.65 [0.49, 0.85]**
Total events	105		127			

Heterogeneity: Chi² = 7.58, df = 2 (P = 0.02); I² = 74%

Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)



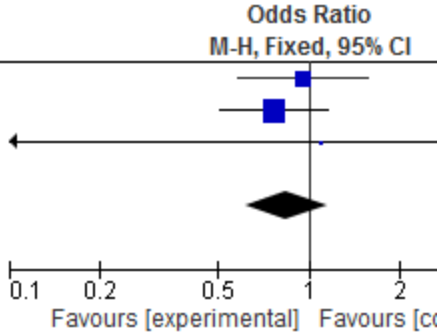
Uitkomstmaat: majeure congenitale afwijkingen

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Källen 2011	92	2777	19	550	37.3%	0.96 [0.58, 1.58]
Nezvalova-Henriksen 2013	43	1210	50	1092	61.6%	0.77 [0.51, 1.16]
Shuhaiber 1998	1	82	1	90	1.1%	1.10 [0.07, 17.86]
Total (95% CI)		**4069**		**1732**	**100.0%**	**0.84 [0.61, 1.15]**
Total events	136		70			

Heterogeneity: Chi² = 0.48, df = 2 (P = 0.79); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN

Hoewel een systematische review van aanvals – en preventieve behandeling bij kinderen en volwassenen geen uitgangsvragen waren voor deze richtlijn heeft de werkgroep gemeend een handreiking te moeten doen voor de middelen die hiervoor kunnen worden gekozen. Deze handreiking is gebaseerd op een niet-systematische raadpleging van de literatuur alsmede de mening van de werkgroepleden.

Het is de werkgroep bekend dat de praktijkvariatie in migrainebehandeling groot is, zeker wanneer er geen kwalitatief hoogwaardig bewijs is, zoals voor de behandeling van kinderen. De werkgroep heeft gemeend, wanneer kwalitatief bewijs ontbreekt, geen uitspraak te moeten over de hierarchische volgorde van behandeling; voor de preventieve behandeling is ervoor gekozen de categorie van bewijs te vermelden.

Noten bij adviezen behandeling acute migraine kinderen:
Algemeen: In de literatuur is er op dit moment beter bewijs voor de effectiviteit van triptanen dan voor de 'gewone pijnstillers' paracetamol en NSAID's. De keuze tussen deze twee categorieën lijkt in de praktijk een afweging tussen enerzijds de ernst, duur en het invaliderende karakter van de aanvallen en anderzijds de mogelijke, maar meestal milde, bijwerkingen van triptanen. Het adagium is een triptan te proberen als paracetamol of een NSAID niet effectief zijn.
Er is het meest onderzoek gedaan naar de werking van sumatriptan neusspray bij kinderen, dit middel is als enige geregistreerd voor kinderen in Nederland. Echter, het heeft wel lokale bijwerkingen, die het gebruik soms kunnen hinderen. Er is geen voorkeur aan te geven wat betreft effectiviteit of superioriteit van de andere triptanen, het onderzoek hiernaar is van onvoldoende kwaliteit.(85):
Paracetamol: Aanbeveling: er is onvoldoende bewijs dat paracetamol effectief is bij acute behandeling van migraine bij kinderen, maar omdat het een breed geaccepteerde good clinical practice is, is de werkgroep van mening dat paracetamol een behandeling van eerste keuze is,tenzij er een contra-indicatie bestaat.
In de literatuur is een RCT beschikbaar van onvoldoende kwaliteit voor opname in systematische review.(222)
NSAID's: Aanbeveling: de werkgroep is van mening dat ibuprofen mogelijk effectief is bij de acute behandeling van migraine. Hoewel er geen sterk bewijs is op basis van RCT's, is het een breed geaccepteerde behandelwijze om migraine bij kinderen te behandelen met een NSAID zoals ibuprofen.
Er zijn slechts drie RCT's in de literatuur met ibuprofen.(222-224) Er is lage kwaliteit bewijs voor het effect van ibuprofen versus placebo bij acute behandeling van migraine bij kinderen.(69)
Volgens experts is ibuprofen beter dan paracetamol bij migraine aanvallen.(225)
Triptanen: Er is toenemend bewijs uit RCT's dat sumatriptan neusspray bij kinderen van 12-17 jaar effectief is in de reductie van hoofdpijn na 2 uur.(65, 226, 227) Wel wordt er als belangrijke bijwerking verandering van de smaak gerapporteerd.
Er is beperkt bewijs (zeer lage kwaliteit bewijs) voor de effectiviteit van almotriptan.(59)
Rizatriptan vermindert de misselijkheid, maar niet de pijn. Er is een RCT van voldoende kwaliteit.(66)
Een andere studie was van onvoldoende kwaliteit. Ahonen, 2006 #1107}
Het is niet bekend of zolmitriptan en eletriptan effectief zijn: data over zolmitriptan zijn conflicterend en de kwaliteit van bewijs is laag.(64) Data over eletriptan zijn beperkt.(67)
Naratriptan is veilig bevonden bij gebruik bij kinderen in een studie(228)
Er is onvoldoende bewijs om naratriptan en eletriptan voor migraine bij kinderen te adviseren. Er zijn ook geen effectiviteits data voor frovatriptan bij kinderen.(229, 230)
Gebruik anti-emetica bij kinderen: aanbeveling: Anti-emetica kunnen zinvol zijn als misselijkheid en braken een vroeg symptoom van de aanval zijn en de inname van orale medicatie in de weg staan. Hierover zijn geen RCT's te vinden in de literatuur.

Noten bij schema migraine profylaxe bij kinderen:
Aanbeveling: in sommige gevallen is naast een duidelijk advies over leefregels een plaats voor medicamenteuze profylaxe, ondanks het feit dat er onvoldoende kwalitatief goed bewijs hiervoor is uit studies bij kinderen.
Beta blokkers: propanolol: Er zijn twee systematische reviews gebaseerd op 3 RCT's: hieruit wordt niet duidelijk of propranolol effectiever is dan placebo bij kinderen (zeer lage kwaliteit van bewijs).(87, 231)
Resultaten van de RCT's zijn niet conclusief.(232-234)

Candesartan: Voor kinderen is de aanbeveling, zonder bewijs voor effectiviteit
Pizotifeen: hoewel dit middel veel gebruikt wordt voor migraine bij kinderen, zijn er geen goed uitgevoerde trials beschikbaar, er zijn 2 RCT's in de literatuur, beide van oudere datum.(235, 236)
Topiramaat: Er is bewijs van lage kwaliteit voor het effect van topiramaat: vergeleken met placebo lijkt het in sommige studies de hoofdpijn frequentie te reduceren na 3 en 5 maanden. De effecten verschillen per trial en per uitkomstmaat. Het middel werd vooral onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar.(237-241) Recent is een studie verschenen (CHAMP) waaruit naar voren is gekomen dat als men behandeling met topiramaat, amitryptilline en placebo vergelijkt er geen verschillen zijn in effect op migraine bij kinderen.(100)
Valproaat: Er is een systematische review gedaan in 2009 , waaruit is gebleken dat op basis van de beschikbare studies op dat moment er geen bewijs was dat valproaat meer effect had op reductie van migraine aanvallen dan placebo.(241) Divalproex was niet beter dan placebo bij migraine bij adolescenten.(242) In 2010 verscheen een RCT die valproaat vergeleek met propranolol, beide middelen werden effectief bevonden en reduceerden migraine aanvallen even goed. De hoofdpijnfrequentie was lager met propranolol dan met valproaat.(243) Bij gebrek aan verdere studies bij kinderen, wordt het in de praktijk wel toegepast als profylaxe bij kinderen, en bepaalt vooral het bijwerkingenprofiel voor welke patiënt het een geschikt middel kan zijn.
Andere anti-epileptica: hiervoor is onvoldoende bewijs beschikbaar uit de literatuur.
Amitryptilline: Uit de eerder aangehaalde CHAMP-studie is gebleken dat dit middel niet effectiever is dan placebo of topiramaat. In Nederland wordt dit middel vooral ingezet voor de behandeling van spanningshoofdpijn. Amerikaanse studies tonen meer recent effectiviteit van dit middel in combinatie met cognitieve gedragstehrapie.(244) Er lijkt onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effect bij profylaxe van migraine.
Flunarizine: Eén studie genoemd in Cochrane met significant effect.(98) In de praktijk wordt het niet regelmatig voorgeschreven. Het werd vergeleken met topiramaat en toonde vergelijkbaar effect.(245) In een observationele studie werd gerapporteerd dat het vooral goed werkt bij kinderen met hemiplegische migraine; hierbij vond men een respons bij 80% versus 51% bij andere vormen van migraine.(246)
Voor de medicamenteuze profylaxe van migraine bij kinderen is er onbekende effectiviteit van een heel aantal middelen. Een recente systematische review is niet beschikbaar.(98)
Het is nu moeilijk om te zeggen waar we staan met medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen.(247) Beperkingen bij studies met kinderen zijn een hoog placebo effect, matige kwaliteit van de studies en beperkte aantallen studies. Tevens zijn er inconsistenties in gemeten effecten. Een evidence-based advies is niet mogelijk, er zal allereerst een goede systematische review moeten worden uitgevoerd..
Niet farmacologische migraine profylaxe: Hiernaar is geen systematische review gedaan voor deze richtlijn. Aanbeveling: naar de effecten van niet-medicamenteiuze profylaxe voor migraine bij kinderen is meer onderzoek nodig. Het valt buiten de beschouwing van deze richtlijn om hier uitgebreider advies over te geven.

SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES

Aanvalsbehandeling migraine

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij migraine met ernstige misselijkheid en/of braken.
Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt < 24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg of 80 mg in 1x.

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

Volwassenen
In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).
Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

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

hoofdpijndagen per maand toeneemt.

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

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

De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.
Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.
Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn).
Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.
De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.
Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.
Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsescalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.

© 2012 - 2018 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	Propranolol:hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. Valproaat MGA met opbouw naar dosis van 10 mg/kg
Effectief,in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	Candesartan: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis
Effectief, slechts in een trial onderzocht	Flunarizine 1 dd 5 mg (= max bij G < 40 kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg
Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. Candesartan start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)
	2. Metoprolol start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) Propranolol start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) Valproaat MGA (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	3. Valproaat MGA (vrouwen: zie richtlijn CBG) Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	4. Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie	
Gering effectief	1. Topiramaat Valproaat
	2. Botulinetoxine A

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn
De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de

effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de ontrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie de module 'Profylactische behandeling migraine').
- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

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

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

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

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

Profylactische behandeling migraine

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

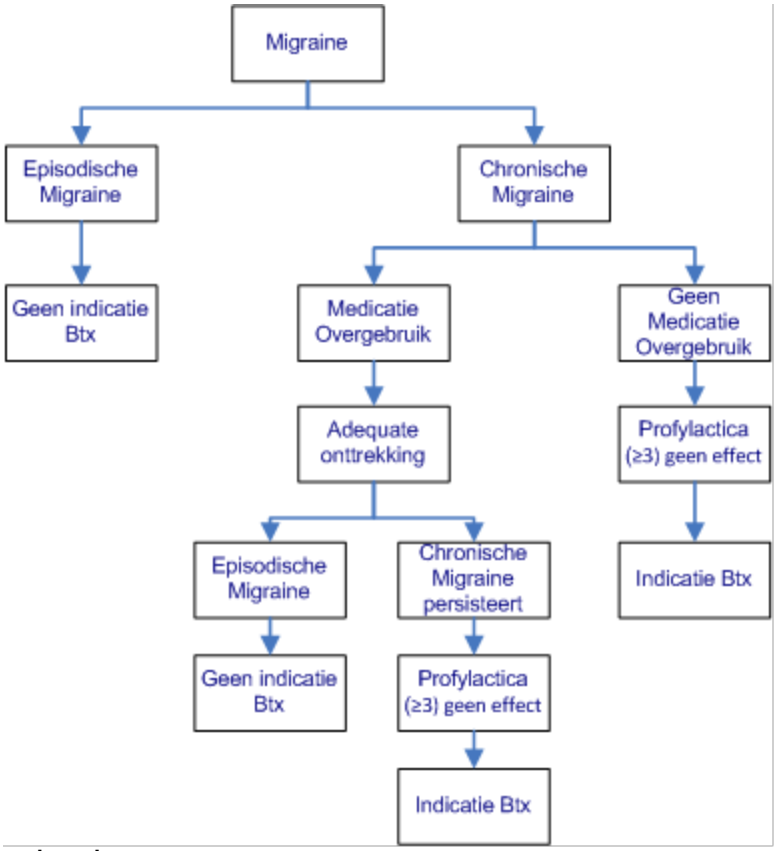
1. De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.
2. Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.
3. Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn).
4. Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.
5. De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.
6. Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.

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

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

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

Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	Valproaat MGA (vrouwen: zie richtlijn CBG) Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie	
Gering effectief	Topiramaat Valproaat Botulinetoxine A



Inleiding

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

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

gedoseerde en gebruikte aanvalsbehandeling

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

Conclusies

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

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

Samenvatting literatuur

Zie de bij deze uitgangsvraag opgestelde GRADE evidence profielen.

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

Kinderen

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

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

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

Volwassenen
De kwaliteit van bewijs wordt bepaald door de methodologische kwaliteit, het risico op bias en de omvang van de studiepopulatie en deze aspecten variëren aanzienlijk tussen de verschillende

geneesmiddelen en individuele studies. Methodologische tekortkomingen blijken deels samen te hangen met de leeftijd van individuele studies en zijn een weerspiegeling van ontwikkelingen in de definitie van het begrip 'migraine' alsook het design van clinical trials. Het zal geen verbazing wekken dat de grote studies financieel mogelijk zijn gemaakt door de patenthouder van het onderzochte middel en inherent daaraan een potentieel risico op selectieve rapportage en publicatiebias hebben.

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

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

Kinderen
Er is geen significant voordeel aangetoond voor de preventieve behandeling van migraine bij kinderen met propranolol ten opzichte van placebo voor wat betreft het aantal hoofdpijnaanvallen per maand (gemiddeld verschil: -1,38; 95%BI: -4,41 tot 1,65). Twee RCT's die propranolol vergelijken met topiramaat laten tegenstrijdig resultaat zien en zijn derhalve niet conclusief. Datzelfde geldt voor de vergelijking van flunarizine en placebo; hierbij zijn in de review van Barnes twee tegenstrijdige systematische reviews gevonden.(85) Bij vergelijking van flunarizine met propranolol wordt geen significant verschil gevonden wanneer gekeken wordt naar reductie van hoofdpijndagen (OR: 0,81; 95%BI: 0,15 – 4,40). Voor de evaluatie van de effectiviteit van pizotifeen zijn geen geschikte onderzoeken gevonden. Bij vergelijking van topiramaat met placebo werd een absoluut verschil in aantal hoofdpijnaanvallen per maand gevonden van 0,71, in het voordeel van topiramaat (95%BI: -1,19 tot -0,24).
De analyses in de systematische review van Victor et al. hebben betrekking op weinig patiënten, en hebben brede betrouwbaarheidsintervallen. De volgende middelen bleken hierbij niet bewezen effectief: nimodipine, papaverine, trazodone, L-5-hydroxytryptofaan, clonidine, metoclopramide, en domperidon. (98)
De RCT van Powers et al. liet geen verschil in effectiviteit zien tussen amitriptyline, topiramaat en placebo.(101) hierbij moet worden opgemerkt dat er in die studie een placebo effect was van 62%, dus dat hiermee werkzaamheid van een van beide middelen zeer moeilijk aantoonbaar is. Dit hoge placebo effect wordt regelmatig gezien bij medicatie studies bij kinderen.

Volwassenen

In de review van Jackson et al. zijn separate analyses uitgevoerd per behandelduur en weergegeven per 4 weken.(90) Samenvattend is er goed bewijs gevonden voor de effectiviteit van amitriptyline, atenolol, flunarizine, fluoxetine, metoprolol, pizotifeen, propranolol, topiramaat en valproaat. Dit effect is voor de meeste interventies gezien op de uitkomst 'gemiddeld aantal hoofdpijndagen per maand', maar ook voor het aantal patiënten met 50% of meer afname van hoofdpijndagen. Voorts is er enig bewijs gevonden voor effectiviteit van candesartan, lisinopril, captopril en bisoprolol, echter het aantal studies hiernaar is beperkt. Er is onvoldoende bewijs voor effectiviteit van de volgende middelen: alfablokkers, acetazolamide, carbamazepine, carisbamate, clonazepam, gabapentine, oxcarbazepine, vigabatrine, acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol, calciumkanaalblokkers (exclusief flunarizine), SSRI's, SNRI's en doxepine. Er is enige controverse gevonden tussen de systematische reviews omtrent de plaatsbepaling van levetiracetam. Waar Jackson et al. concludeerden dat dit middel aangetoond effectief is, is het in de Cochrane review in de categorie 'onvoldoende bewijs' geplaatst.(99)
Voor captopril, lisinopril, bisoprolol en flunarizine wordt een significant voordeel van behandeling pas na langdurigere behandeling gezien, variërend van 8 tot 16 weken. Netwerk meta-analyse (vergelijking van meerdere interventies met elkaar) suggereerde dat amitriptyline effectiever is dan de overige middelen, maar dit bleek niet uit de individuele studies en deze bevinding is daardoor erg onzeker.
Positieve resultaten ten opzichte van placebo op het aantal aanvallen per maand zijn gevonden bij: levetiracetam (MD (mean difference = gemiddeld verschil): -2,7; 95%BI: -4,4 tot -0,97), atenolol (MD: -2,2; 95%BI: -3,7 tot -0,37), metoprolol (MD: -0,94; 95%BI: -1,4 tot -0,46), amitiptyline (MD: -0,94; 95%BI: -1,79 tot -0,46), clomipramine (MD: -0,46; 95%BI: -0,74 tot -0,18), propranolol (MD na 20 weken: -1,0; 95%BI: -1,7 tot -0,37), valproaat (MD na 12 weken: -1,5 (95%BI: -2,1 tot -0,80)), pizotifen (SMD: -0,44; 95%BI: -0,69 tot -0,20) en angiotensine receptor blokkers (SMD: -1,12 (95%BI: -1,97 tot -0,27)).
Bij behandeling met flunarizine is bij korte onderzoeksduren geen verschil met placebo gevonden, bij langere onderzoeksduren was dit wel het geval (bijvoorbeeld bij 16 weken: MD: -1,2; 95% BI: -2,0 tot -0,38). Omdat het gaat om profylactische behandeling, wordt meer waarde gehecht aan de resultaten van het langduriger gebruik.
Uit de review van Linde et al. bleek dat topiramaat het aantal hoofdpijndagen per maand reduceerde met 1,20 (95%BI: -1,59 tot -0,80). Daarnaast bleek hieruit dat topiramaat in vergelijking met placebo leidt tot een hoger percentage patiënten met ten minste 50% reductie van het aantal hoofdpijnaanvallen per maand (RR: 2,02; 95%BI: 1,57-2,60). De NNT is hierbij 4. Er zijn aanwijzingen dat een hogere dosering (200 of 100 mg) daarbij effectiever is dan een lage dosering (50 mg).(93)
De andere review van Linde et al. liet een gunstig effect zien van valproaat in vergelijking met placebo. Divalproex sodium bleek geassocieerd met een groter percentage patiënten dat ten minste 50% reductie van het aantal hoofdpijnaanvallen kreeg (RR: 2,18; 95%BI: 1,28-3,72). De NNT was 5. Wanneer werd gekeken naar natrium valproaat werd een vergelijkbaar effect gevonden (RR: 2,83; 95%BI: 1,27-6,31; NNT: 3). Het aantal hoofdpijndagen per maand nam hierbij gemiddeld af met 4,31 (-8,32 tot -0,30).(94)

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

Zoeken en selecteren

P: Patiënten (kinderen en volwassenen) met migraine, bij wie preventieve behandeling geïndiceerd is
I: Combinatie van preventieve behandeling
C: -
O: Verandering in aantal hoofdpijndagen
De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland. Cruciale uitkomstmaten zijn verandering van aantal hoofdpijndagen.

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 20 november 2015.
De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoeken)).

Referenties

1 - Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology. 1999;53(3):537-42.

2 - Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008;7(4):354-61.

3 - Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(9995):743-800.

4 - Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Head-ache Pain. 2016;17(1):104.

5 - Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

6 - Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008;71(8):559-66.

7 - Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.

8 - Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. Cephalalgia. 2006;26(12):1434-42.

9 - Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? Cephalalgia. 2016;36(2):122-30.

10 - Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol. 2010;9(4):391-401.

11 - Neurologie NVv. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. 1e herziening. 2007.

12 - Patiënten NVvH. Chronische aangezichtspijn. Multidisciplinaire richtlijn. 2013.

13 - Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. Behav Res Ther. 2014;61:1-11.

14 - GRADE_NL. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.

15 - Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008039.

16 - Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008041.

17 - Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD009455.

18 - Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008783.

19 - Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358(9294):1668-75.

20 - Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):585-6.

21 - Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia. 2002;22(8):633-58.

22 - Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med. 2004;62(9):309-13.

23 - Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. Headache. 2007;47(2):266-9.

24 - Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. Headache. 2012;52(2):198-203.

25 - Putnam GP, O'Quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Migraine polypharmacy and the tolerability of sumatriptan: a large-scale, prospective study. Cephalalgia. 1999;19(7):668-75.

26 - Hall GC, Brown, M.M., Mo, J., MacRae, K.D. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004;62(563-568).

27 - Dodick DW, Martin, V.T., Smith, T., Silberstein, S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. Headache. 2004;44(Suppl 1):S20-S30.

28 - Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.

29 - Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

30 - Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291(4):427-34.

31 - Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72(21):1864-71.

32 - Linstra K, Wermer M, Terwindt GM. Vrouwen met migraine hebben verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd. [accepted].

33 - Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-97.

34 - David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. Curr Neurol Neurosci Rep.

2014;14(4):439.

35 - Elkind AH, Satin, L.Z., Nila, A., Keywood, C. Frovatriptan use in migraineus with or at high risk of coronary artery disease. Headache. 2004;44:403-10.

36 - Gnecchi-Ruscose T, Bernard, X., Pierre, P., Anderson, D., Legg, N., Enahoro, H., Winter, P.D.O., Crisp, A., Melin, J.A., Camici, P.G. Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in migraineurs. Neurology. 2000;55:95-9.

37 - Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardio-vascular events: a nested-case-control study from the French health system database. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):801-7.

38 - Mathew NT, Hettiarachchi, J., Alderman, J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. Headache. 2003;43:962-74.

39 - Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia. 2014;34(1):5-13.

40 - Tomita MS, N., Igarashi, H., Endo, M., Sakai, F. . Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcuteaneous sumatriptan injection. Internal Medicine. 2002;41:6225-625.

41 - Velentgas P, Cole, J.A., Mo, J, Sikes, C.R., Walker, A.M. Severe vascular events in migraine patients. Headache. 2004;44:642-51.

42 - Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C.C., Egberts, A.C.G. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. . Neurology. 2006;67:1128-34.

43 - Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. Headache. 2012;52(7):1085-93.

44 - Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache. 2009;49(10):1414-22.

45 - Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache. 2014;54(7):1158-72.

46 - Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother. 2008;42(4):543-9.

47 - Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother. 2004;38(10):1726-30.

48 - Källen B, Nilsson, E., Otterblad Olausson, P. . Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine. A register study in Sweden. Drug Saf. 2011;34(8):691-703.

49 - Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache. 2015;55(4):490-501.

50 - Nezvalová-Henriksen K, Spigset, O., Nordeng, H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. Eur J Epidemiol. 2013;28:759-69.

51 - Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2010;50(5):795-807.

52 - Curran M.P. EHC, Wagstaff A.J. Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. CNS Drugs. 2005;19(4):335-43.

53 - Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302.

54 - Evers S, Rahmann, A., Kraemer, C., Kurlemann, G., Debus, O., Husstedt, I.W., Frese, A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67:497-9.

55 - Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(7):342.

56 - Fraser IP, Han L, Han TH, Li CC, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs in a randomized study. Headache. 2012;52(4):625-35.

57 - Hewitt DJ, Pearlman E, Hamalainen M, Lewis D, Connor KM, Michelson D, et al. Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. Headache. 2013;53(1):104-17.

58 - Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. Cephalalgia. 2012;32(10):750-65.

59 - Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2008;48(9):1326-36.

60 - Major PW, Grubisa, H.S.I., Thie, N.M.R. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. Pediatr Neurol. 2003;29:425-9.

61 - McDonald SA, Hershey, A.D., Pearlman, E., Lewis, D., Winner, P.K., Rothner, D., Linder, S.L., Runken,

C., Richard, N.E., Derosier, F.J. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2011;51:1374-87.

62 - Natarajan S, Jabbour, J.T., Webster, C.J., Richardson, M.S. Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine. Headache. 2004;44:969-77.

63 - Rothner AD, Winner, P., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. . One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. Clin Ther. 2000;22:1533-46.

64 - Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. Headache. 2006;46(1):101-9.

65 - Winner P, Rothner, D., Saper, J., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics. 2000;106:989-97.

66 - Winner P, Lewis, D., Visser, H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J.K. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2002;42:49-55.

67 - Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47(4):511-8.

68 - Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache. 2006;46(2):212-22.

69 - Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220.

70 - Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. Headache. 2009;49(7):1001-4.

71 - Bates D, Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F-B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology. 1994;44:1587-15892.

72 - Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. Headache. 2009;49(3):350-63.

73 - Diaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falques M, Vila C. The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine: data from the "Act when mild" study. Int J Neurosci. 2011;121(12):655-61.

74 - Dowson AJ, Mathew, N.T., Pascual, J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. Int J Clin Pract. 2006;60(6):698-706.

75 - Evers S, Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C., Zanchin, G., Pinessi, L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. J Headache Pain. 2015;16(28):1-5.

76 - Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? Headache. 2008;48(6):914-20.

77 - Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. Cephalalgia. 2008;28(10):1031-8.

78 - Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. Headache. 2012;52(1):133-9.

79 - Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache. 2007;47(2):247-52.

80 - Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. Cephalalgia. 2012;32(3):226-35.

81 - Olesen J, Diener, H.C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol. 2004;11:671-7.

82 - Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004;55(1):19-26.

83 - Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000;123 (Pt 8):1703-9.

84 - Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. Pain Med. 2008;9(2):175-85.

85 - Barnes NP. Migraine headache in children. Clinical Evidence. 2015;6(318):1-33.

86 - Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. Neuropediatrics. 2013;44(1):3-19.

87 - Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26(5):497-505.

88 - El-Chammas K, Keyes, J., Thompson, N., Vijayakumar, J., Becher, D., Jackson, J.L. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. JAMA Pediatr. 2013;167(3):250-8.

89 - Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute se-vere migraine headaches: a meta-analysis. Eur J Neurol. 2013;20(8):1184-90.

90 - Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effec-tiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.

91 - Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003225.

92 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010609.

93 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic mi-graine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010610.

94 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010611.

95 - Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ. 2010;182(7):E269-76.

96 - Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med. 2013;28(9):1225-37.

97 - Tomkins GE, Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E., Santoro, J.E. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. . Am J Med. 2001;111:54-63.

98 - Victor S, Ryan, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (review). Cochrane Database Syst Rev. 2003(4).

99 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, prega-balin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010608.

100 - Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitripty-line, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2016.

101 - Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.

102 - Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(16):1736-45.

103 - Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, Kroner JW, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results from the Cognitive Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. The Clinical Journal of Pain. 9000;Publish Ahead of Print.

104 - Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. Cephalalgia. 2015;35(10):894-911.

105 - Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2016.

106 - Macgregor EA. Headache in pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-47.

107 - Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health. 2015;7:773-82.

108 - Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. Cephalalgia. 2014;34(4):280-8.

109 - Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia. 2003;23(4):302-8.

110 - Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain. 2013;14:7.

111 - Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330(7482):63.

112 - Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010;123(7):612-24.

113 - Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contra-ception. BMJ. 1999;318(7175):13-8.

114 - Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication

overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia. 2004;24(6):483-90.

115 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine. A systematic review. JAMA 2006;295(15):1824-30.

116 - Calhoun A. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. South Med J. 2004;97(9):819-22.

117 - Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? Headache. 2012;52(4):648-60.

118 - Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. Headache. 2012;52(8):1246-53.

119 - Calhoun AH, Hutchinson, S. Hormonal therapies for menstrual migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:381-5.

120 - De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. Fertil Steril. 2011;96(4):917-20.

121 - Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(6):1583-633.

122 - Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain. 2007;8(5):283-8.

123 - MacGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007;33(1):36-47.

124 - Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2016;56(2):292-305.

125 - Merki-Feld GS, Imthurn, B., Langner, R., Seifert, B., Gantenbein, A.R. Positive effects of the progestin desogestrel 75 ug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. J Headache Pain. 2015;16(39):1-7.

126 - Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only

contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(5):394-400.

127 - Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:178-82.

128 - Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011;83(3):223-8.

129 - Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception. 2013;88(3):369-75.

130 - Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache. 2015;55(8):1052-71.

131 - Pringsheim T, Davenport, W.J., Dodick, D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache. Neurology. 2008;70:1555-63.

132 - Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(2):131-8.

133 - Silberstein SD, Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C. A randomized trial of frovatriptan for the in-termittent prevention of menstrual migraine. Neurology. 2004;63:261-9.

134 - Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. Headache. 2007;47(1):27-37.

135 - Vetvik KG, MacGregor, E.A., Lundqvist, C., Russel, M.B. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. J Headache Pain. 2014;15(30):1-5.

136 - Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

137 - Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2A):217-20.

138 - Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of de-

pendence? Pain. 2005;119(1-3):49-55.

139 - Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evo-lution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008;48(8):1157-68.

140 - Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

141 - Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain. 2012;13(8):615-24.

142 - Louter MA, Wardenaar KJ, Veen G, van Oosterhout WP, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(14):1187-92.

143 - Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. Neurology. 2003;60(8):1308-12.

144 - Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depres-sion on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. J Psychosom Res. 2008;65(2):135-42.

145 - Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013;136(Pt 11):3489-96.

146 - Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. Cephalalgia. 2009;29(3):293-9.

147 - Boe MG, Mygland, A., Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. Neurology. 2007;69:26-31.

148 - Descombes S, Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Albucher, J.F., Rascol, O., Montastruc, J.L., Senard, J.M. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. Headache. 2001;41:178-82.

149 - Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. Cephalalgia. 2012;32(5):423-7.

150 - Johnson JL, Kwok YH, Sumracki NM, Swift JE, Hutchinson MR, Johnson K, et al. Glial Attenuation With Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial of Efficacy and Safety. Headache. 2015;55(9):1192-208.

151 - Kristoffersen ES, Straand, J., Russell, M.B., Lundqvist, C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. Eur J Neurol. 2015;23(Suppl.1):28-35.

152 - Kristoffersen ES, Straand, J., Vetvik, K.G., Benth, J.S., Russel, M.B., Lundqvist, C. Brief intervention by genral practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. J Neurol 2016;263:344-53.

153 - Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):505-12.

154 - Krymchantowski AV, Moreira, P.F. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. Cephalalgia. 2003;23:982-93.

155 - Munksgaard SB, Jensen, R.H. Medication overuse headache. Headache. 2014:1251-7.

156 - Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. Cephalalgia. 2012;32(11):834-44.

157 - Negro A, Curto, M., Lionetto, L., Martelletti, P. A two-years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. J Headache Pain. 2016;17(1):1-9.

158 - Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia. 2008;28(2):152-6.

159 - Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2013;33(3):202-7.

160 - Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topir-amate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. Clin Neuropharmacol. 2011;34(2):74-8.

161 - Rossi P, Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013;14(10):1-8.

162 - Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. Eur

Neuropsychopharmacol. 2014;24(8):1289-97.

163 - Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. Headache. 2015;55(1):128-35.

164 - Hagen K, . Stovner, L.J. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand. 2011;124(Suppl 191):38-43.

165 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. Neurology. 2006;66(12):1894-8.

166 - Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. Eur J Neurol. 2011;18(3):396-401.

167 - Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. Cephalalgia. 2011;31(9):1039-47.

168 - Steiner TJ, World Headache A. Lifting the burden: The global campaign against headache. Lancet Neurol. 2004;3(4):204-5.

169 - Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia. 2015.

170 - Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V, van der Vliet C, Knuistingh Neven A, Assendelft WJ, et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmaco-epidemiology database analysis in 6.7 million people. Cephalalgia. 2011;31(8):943-52.

171 - Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602.

172 - Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache. 2009;49(7):990-1000.

173 - Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. Cephalalgia. 2010;30(10):1214-24.

174 - Soon YY, Siow HC, Tan CY. Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Sin-gapore: diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. Cephalalgia. 2005;25(12):1122-32.

175 - Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional

multidisciplinary treatment program. Headache. 2012;52(7):1094-105.

176 - Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. J Headache Pain. 2012;13(5):379-87.

177 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalalgia. 2005;25(12):1159-67.

178 - Dekker F, van Duijn NP, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers J, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(1):20-31.

179 - Linden van der MW, Westert GP, Bakker de DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.

180 - Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, Goldstein LH, Jenkins L, McCrone P, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? BrJGenPract. 2007;57(538):388-95.

181 - Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(3):385-7.

182 - Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. Neurology. 2004;63(3):427-35.

183 - Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia. 2001;21(7):774-7.

184 - Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-3.

185 - Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443-6.

186 - Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27(3):193-210.

187 - Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-508.

188 - Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia. 2001;21(7):786-9.

189 - Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia.

2003;23 Suppl 1:49-52.

190 - Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary head-ache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. CNS Drugs. 2005;19(6):483-97.

191 - Holroyd KA. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(5):401-7.

192 - Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. J Consult Clin Psychol. 1992;60(4):537-51.

193 - Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005;13(3):165-74.

194 - Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. BMJ. 2005;331(7513):376-82.

195 - Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol. 2006;5(4):310-6.

196 - Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2001;21(6):637-42.

197 - Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 1995;18(3):148-54.

198 - Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clin Pharmacol Ther. 1994;56(5):576-86.

199 - Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. J Biopharm Stat. 1994;4(3):347-410.

200 - Lance JW, Curran DA. Treatment of Chronic Tension Headache. Lancet. 1964;1(7345):1236-9.

201 - Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. Headache. 1971;11(3):110-6.

202 - Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not

alter pericranial muscle activity readings. Pain. 1994;59(2):241-9.

203 - Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? Brain. 1999;122 (Pt 9):1611-2.

204 - Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c5222.

205 - Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. Fam Pract. 2010;27(2):151-65.

206 - Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2004;24(3):161-72.

207 - Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med. 2001;111(1):54-63.

208 - Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache. 1992;32(10):509-13.

209 - Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. Headache. 1979;19(7):382-3.

210 - Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD002919.

211 - Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. Headache. 1994;34(1):44-9.

212 - Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. Cephalalgia. 2007;27(4):315-24.

213 - Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. Headache. 1994;34(1):20-4.

214 - Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. Headache. 1990;30(3):118-21.

215 - Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology. 2004;62(10):1706-11.

216 - Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. Eur J Neurol. 2007;14(2):187-93.

217 - Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of

chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(17):2208-15.

218 - Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia. 2004;24(8):675-80.

219 - Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? Cephalalgia. 2006;26(7):769-71.

220 - Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia. 2002;22(9):699-710.

221 - Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008;7(1):70-83.

222 - Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology. 1997;48(4):1100-3.

223 - Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24.

224 - Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67(3):497-9.

225 - Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(3):507-21.

226 - Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.

227 - Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology. 2004;62(6):883-7.

228 - Christensen ML, Eades SK, Fuseau E, Kempsford RD, Phelps SJ, Hak LJ. Pharmacokinetics of naratriptan in adolescent subjects with a history of migraine. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):170-5.

229 - Elkind AH, Wade A, Ishkanian G. Pharmacokinetics of frovatriptan in adolescent migraineurs. J Clin Pharmacol. 2004;44(10):1158-65.

230 - Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89.

231 - Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother. 2007;41(7):1181-90.

232 - Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. Pediatrics. 1987;79(4):593-7.

233 - Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propanolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. Dev Med Child Neurol. 1984;26(6):737-41.

234 - Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand. 1974;50(1):109-15.

235 - Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sanomigran) in the profylaxis of childhood migraine. Cephalalgia. 1985;5(3 suppl.).

236 - Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. Eur Neurol. 1986;25(1):32-5.

237 - Pandina GJ, Ness S, Polverejan E, Yuen E, Eerdekens M, Bilder RM, et al. Cognitive effects of topir-amate in migraine patients aged 12 through 17 years. Pediatr Neurol. 2010;42(3):187-95.

238 - Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics. 2009;123(3):924-34.

239 - Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2007;22(7):829-35.

240 - Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2005;45(10):1304-12.

241 - Bakola E, Skapinakis P, Tzoufi M, Damigos D, Mavreas V. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review. Eur J Pain. 2009;13(9):893-901.

242 - Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache. 2009;49(1):45-53.

243 - Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the

prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2010;12(4):269-75.

244 - Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to

245 - Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):45-9.

246 - Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. Dev Med Child Neurol. 2012;54(3):274-7.

247 - Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? Curr Pain Headache Rep. 2017;21(8):38.

Evidence tabellen

Kinderen

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Barnes, 2015	Systematische review met GRADE evaluatie	Kinderen	Diverse studies, zowel voor aanvalsbehandeling als profylactische behandeling met diverse interventies en diverse ptn		Betablokkers, flunarizine, pizotifen, topiramate	Placebo of andere interventie behandeling	Preventie migraine hoofdpijn	Niet bekend of betablokkers beter zijn dan placebo, zwak inconsistent bewijs. Niet bekend of flunarizine beter is dan placebo voor duur migraine en frequentie aanvallen, zeer lage kwaliteit bewijs. Geen bewijs voor effect pizotifen als profylaxe. Topiramaat kan nuttig zijn als profylaxe vgl met placebo, beperkt bewijs	Weinig ptn met weinig events per onderzoeksarm, gedeeltelijk observationeel onderzoek, indirect bewijs, inconsistent bewijs
Bonfert, 2013	Systematische review								Oudere systematische review dan Barnes, 2015, met vergelijkbare uitgangsvraag à exclusie

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Damen, 2006	Systematische review								Oudere systematische review dan Barnes, 2015, met vergelijkbare uitgangsvraag à exclusie
El-Chammas, 2013									Oudere systematische review dan Barnes, 2015, met vergelijkbare uitgangsvraag à exclusie
Victor, 2003	Cochrane systematische review met meta-analyses	Kinderen	RCT's met kinderen met episodische migraine en profylaxe indicatie		Hier gerapporteerd: nimpdipine, papaverine, trazodone, L-5-hydroxytryptofaan, clonidine, metoclopramide, domperidon	Placebo	Hier gerapporteerd: aantal aanvallen	Geen sign verschillen in aantal aanvallen tussen placebo en nimodipine, papaverine, trazodone, L-5-hydroxytriptofaan, clonidine, metoclopramide, en domperidon	Oudere studie dan Barnes, 2015, geen rapportage resultaten zelfde ptn en interventies. Wel rapportage overige interventies. Goed opgezette systematische review, forse risk of bias in geïncludeerde studies, vanwege randomisatie en blindering. Oude studies (1974-1993), mogelijk ander 'soort' ptn, weinig ptn per arm (zeer grote imprecision)
Powers, 2016	Dubbelblinde placebogeontroleerde RCT	Kinderen, VS	361 kinderen met migraine, gem lft 14,2 (sd 2,4), 68% meisjes	24 wkn	Amitriptyline 1 mg/kg	Topiramaat 2 mg/kg Placebo	Reductie 50% afname aantal hoofdpijndagen, hinder van hoofdpijn, reductie aantal hoofdpijndagen, adverse events	Geen verschil in ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen, hoofdpijndagen en kwaliteit van leven tussen de drie groepen.	Veel uitval, weinig patiënten in placebo-arm

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

Volwassenen

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Adelman, 2008	Post hoc analyse 4 RCT's	Multicenter, wereldwijd	1.580 ptn, gem lft 40,1 (sd 11,5), 85% vrouw	Mediaan: 141-176 dgn	Topiramaat 50mg, 100 mg, of 200mg/dag	Placebo	Veiligheid	Geen uitkomsten van belang voor deze uitgangsvraag	Auteurs vanuit fabrikant, post hoc analyse (mogelijk selectief) Geen studie over effectiviteit profylaxe à exclusie

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Huang, 2013	Systematische review met meta-analyse		8 RCT's, 905 ptn acute ernstige migraine	24-72 uur	Steroids (dexamethason 10-24 mg, oraal, i.v.)	Placebo	Relapsematige/ernstige hoofdpijn 24-72 uur na behandeling	Geen uitkomsten van belang voor deze uitgangsvraag	Geen studie over profylaxe à exclusie
Jackson, 2015	Systematische review met meta-analyse		179 RCT's met migraine ptn met profylaxe behandeling	4-82 wkn	ACE-remmers, alpha blokkers, angiotensine receptor blocker, anticonvulsive, betablokker, calciumkanaalblokker, flunarizine, pizotifen, tricyclische antidepressiva, SSRI/SNRI	Placebo of directe vergelijking	Aantal aanvallen/mnd, >50% verbetering	<u>Vgl met placebo</u> <u>Episodische migraine (< 15 aanvallen/mnd) Aantal aanvallen/mnd</u>: *Alfablokkers*: geen sign verschil; *Aceremmers*: bij 4 en 8 wkn gebruik enalapril geen sign verschl; bij 12 wkn lisinopril: MD: -1,4 (95%BI: -2,6 tot -0,2); 16 wkn captopril: MD: -0,86 (95%BI: -1,5 tot -0,21); *Angiotensine receptor blokkers*: geen sign verschil; *Anticonvulsiva*: geen sign verschil met acetazolamide, carbamazipine, carisbamate, clonazepam, gabapentin, oxcarbazepine en vigabatrin. Lamotrigine: verschil bij 4 wkn gebruik (MD: -1,2; 95%BI: -2,2 tot -0,18), maar geen sign verschil bij 12 wkn gebruik. Levetiracetam: MD -2,7 (95%BI: -4,4 tot -0,97). Topiramaat: sign verschillen bij alle doseringen en alle onderzoeksduren, bijv. 24 weken: MD: -1,1 (95%BI: -1,4 tot -0,77); *Betablokkers*: geen sign verschil met acebutolol, alprenonol, oxprenolol, en pindolol. Atenolol: MD: -2,2 (95%BI: -3,7 tot -0,37). Bispolol: geen sign verschil bij 4 wkn, bij 8 wkn: MD: -0,61 (95%BI: -1,1 tot -0,16). Metoprolol: MD: -0,94 (95% BI: -1,4 tot -0,46). Propranolol: sign verschillen bij alle onderzoeksduren, bijv. 20 wkn: MD: -1,0 (95%BI: -1,7 tot -0,37). Tomolol: geen sign verschil bij 8 wkn, bij 12 wkn: MD: -1,7 (95% BI: -2,7 tot -0,7); *Calciumkanaalblokkers*: geen sign verschillen; *Flunarizine*: geen sign verschil bij onderzoeksduren 4, 8 en 20 wkn. Bij 12 wkn: MD: -1,1 (95%BI: -1,6 tot -0,67), 16 wkn: MD: -1,2 (95%BI: -2,0 tot -0,38); *SSRI*: geen sign verschillen; *SNRI:* geen sign verschil; *Pizotifen*: sign verschillen bij alle onderzoeksduren, bijv. 12 wkn: MD: -0,43 (95%BI: -0,66 tot -0,21); *TCA*: amitriptyline: 24 wkn: MD: -1,29 (95%BI: -1,79 tot -0,46); clomipramine: MD: -0,46 (95%BI: -0,74 tot -0,18); opipramol: sign verschillen bij 4 en 12 wkn, 12 wkn: MD: -1,3 (95%BI: -2,5 tot -0,12). Geen sign verschil doxepine; <u>>50%</u>	Goed opgezette systematische review met meta-analyses, geïncludeerde studies van wisselende kwaliteit (laag tot matig), vanwege problemen met randomisatie, blindering, incomplete outcome data, selectieve rapportage, sponsoring door fabrikant, geen intention-to-treat analyse; omrekenen in absolute data bij RR's niet mogelijk vanwege gebrek aan gegevens

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
								verbetering: geen sign verschillen met ACE remmers, angiotensine receptor blokkers, calciumkanaalblokkers en tetracyclische middelen. *Anticonvulsiva*: geen sign verschil met acetazolamide, carisbamate, lamotrigeine, levetiracetam, oxcarbazepine; topiramate: sign verschillen bij alle onderzoeksduren, bijv. 26 wkn: RR: 1,8 (95%BI: 1,5-2,2); *Betablokkers*: sign verschillen propranolol bij alle onderzoeksduren, bijv. 26 wkn: RR: 2,0 (95%BI: 1,4-2,9); timolol, bijv. 12 wkn: RR: 1,9 (95%BI: 1,4-2,5), geen sign verschil met metoprolol. *TCA*: wel sign verschil bij 4 wkn (RR: 1,7; 95%BI: 1,2-2,6), geen sign verschillen bij 8, 12 en 26 wkn. Directe vgl Geen sign verschillen aangetoond (div vgl)	
Linde, 2004	Cochrane systematische review met meta-analyses		58 RCT's met 5072 ptn		Propranolol	Placebo of andere medicatie	Aanvallen, hoofdpijndagen, pijnintensiteit, hoofdpijn index, globale respons	Zelfde uitkomstmaten als Jackson, 2015. Oudere studie dan Jackson, 2015. Daarom resultaten hier niet gerapporteerd, vanwege duplicatie	Goed opgezette systematische review, wel forse risk of bias in de geïncludeerde studies (problemen met randomisatie, blindering, geen intention-to-treat analyses)
Linde, 2013	Cochrane systematische review met meta-analyses		6 RCT's met 1009 ptn met migraine en profylaxe		Gabapentine	Placebo	Frequentie hoofdpijn, >50% reductie, kwaliteit van leven, adverse events	Zelfde uitkomstmaten als Jackson, 2015. Oudere studie dan Jackson, 2015. Daarom resultaten hier niet gerapporteerd, vanwege duplicatie	Goed opgezette systematische review, forse risk of bias in geïnclueerde studies, vanwege problemen met randomisatie, blindering, en forse dropout
Linde, 2013	Cochrane systematische review met meta-analyses		17 RCT's met 3543 ptn met migraine en profylaxe		Topiramaat	Placebo, of andere medicatie, of topiramaat in versch doseringen	Frequentie hoofdpijn, >50% reductie, kwaliteit van leven, adverse events	Topiramaat (alle doseringen) vs placebo: afname aanvallen per maand: -1,20 (95%BI: -1,59 tot -0,80). ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen: RR: 2,02 (95%BI: 1,57-2,60); NNT: 4 Dosisvergelijking: afname aanvallen per maand: 100 mg vs 50 mg: -0,71 (95%BI: -1,32 tot -0,10); 200 mg vs 50 mg: -0,96 (95%BI: -1,53 tot -0,40); 200 mg vs 100 mg: 0,03 (95%BI: -0,55 tot 0,61); ≥50% reductie hoofdpijnaanvallen: 100 mg vs 50 mg: OR: 1,80 (95%BI: 1,25-2,60); 200 mg vs 50 mg: OR: 1,66 (95%BI: 1,15-2,41); 200 mg vs 100 mg: OR: 0,93 (95%BI: 0,69-1,24)	Goed opgezette systematische review, met risk of bias in geïncludeerde studies vanwege problemen met randomisatie, blindering, incomplete data, selectieve rapportage

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

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

Overwegingen

Kinderen

Factoren die ontbreken om van goed bewijs naar een aanbeveling te komen zijn: het ontbreken van voldoende goede studies naar het effect van profylactische behandeling van migraine bij kinderen. Reden waarom deze studies niet worden uitgevoerd zijn mogelijk gelegen in de regelgeving die jarenlang zeer streng was voor het ondernemen van medicatiestudies bij kinderen, het grote placebo effect bij kinderen, de kleinere patiëntenaantallen, het grotere risico op voortijdig beëindigen van

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

Volwassenen

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

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

Per jaar hebben zo'n 500.000 patiënten in Nederland chronische migraine, wat betekent dat zij minimaal 15 dagen per maand hoofdpijn hebben waarvan minstens 8 dagen migraine. Meer dan de helft van deze patiënten gebruikt teveel medicatie om deze hoofdpijn (tijdelijk) te onderdrukken. In de neurologenpraktijk kan dit percentage nog veel hoger zijn, tot wel 90%. Hiermee wordt chronische

migraine zonder medicatie overgebruik eerder uitzondering dan regel. Zie flow chart voor behandeling van chronische migraine (en de module 'Medicatieovergebruikhoofdpijn'). Zie ook in de flow chart de indicatie voor Botuline toxine A. Botuline toxine A is niet effectief bij episodische migraine.(102)
De kwaliteit van bewijs is laag tot zeer laag vanwege heterogentiteit tussen de verschillende studies, samenhangend met variabele methodologische kwaliteit, grote verschillen in de omvang van de studiepopulaties, verschillen in financiele onafhankelijkheid van de studies en verschillen in al dan niet gerapporteerde bronnen voor bias. Bovendien zijn er grote verschillen in bijwerkingen (zowel naar aard als naar aantal) en het percentage uitvallers en ontbreken van affectiviteit.
Er zijn onvoldoende overtuigende argumenten om op basis van de beschikbare gegevens een voorkeur voor een van de middelen uit te spreken wat betreft hun effectiviteit. Bijwerkingen worden bij alle middelen in meer of mindere mate gerapporteerd, er zijn onvoldoende vergelijkende data tussen middelen beschikbaar om de keuze voor een middel op te baseren. Het bijwerkingenprofiel van de middelen is doorgaans erg verschillend en kan meegewogen worden bij de keuze.
Omdat de middelen voor een andere indicatie ontwikkeld zijn (doorgaans aandoeningen die geassocieerd zijn met migraine) kan men zich bij de keuze van een middel mede laten leiden door eventuele comorbide aandoeningen.
Er is geen bewijs voor voordeel van bepaalde opbouwschema's ten opzichte van andere.
Opbouwschema's in trials zijn (medisch) ingegeven door de duur van de trial, de prakijk leert dat ' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdragelijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.

Rationale

Kinderen

Goed bewijs voor het effect van profylactische behandeling van migraine bij kinderen ontbreekt. Wel is er recent een goede studie gedaan, de CHAMP studie, waaruit blijkt dat migraine profylaxe bij kinderen met topiramaat en amitriptyline geen duidelijk beter effect geeft in reductie van het aantal migraine aanvallen ten opzichte van placebo.(100) In deze studie waren er bij de patiënten die met actieve medicatie werden behandeld meer bijwerkingen gerapporteerd, waarvan 5 matig-ernstig. Op grond van deze bevindingen lijkt enige terughoudendheid bij de keuze voor deze middelen gegrond te zijn, hoewel aangemerkt moet worden dat er wel een heel hoog placebo effect van 61 % was in deze studie, en daarmee de conclusie dat de actieve medicatie geen effect heeft minder hard gesteld kan worden.
Helaas is er geen goede studie naar het effect van propranolol bij kinderen. Op dit moment vormt dit middel wel een middel van eerste keus in de richtlijn als het gaat om profylaxe van migraine, hoewel goed bewijs bij kinderen hiervoor tot dusver ontbreekt.
Verder is er nog geen literatuur over de effectiviteit van het wat nieuwere middel candesartan als migraine profylacticum bij kinderen. Wel wordt, mede gezien het toedieningsgemak en het relatief gunctige bijwerkingprofiel, en de positieve resultaten bij volwassenen in de praktijk gebruik gemaakt

van dit middel.

Volwassenen
Gebaseerd op de kwaliteit van bewijs (grootte van de onderzoekspopulatie, methodologische kwaliteit, consistentie van verschillende bevindingen, financiële onafhankelijk en andere potentiële bronnen van bias) is er enig bewijs voor de effectiviteit van topiramaat, valproaat en betablokkers (propranolol, metoprolol en atenolol) en in mindere mate ook voor amitriptyline, candesartan, flunarizine, methysergide en pizotifeen. De werkzaamheid van captopril, fluoxetine, levetiracetam en lisinopril is onvoldoende onderbouwd en derhalve onzeker.
Teratogeniteit en het risico op ontwikkelingsstoornissen beperken de bruikbaarheid van valproaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij adequate anticonceptie verzekerd is, en is derhalve een relevant probleem bij deze patiëntengroep. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) ontraadt het gebruik van valproaat bij meisjes, vrouwelijke adolescenten, vrouwen die zwanger kunnen worden en zwangere vrouwen tenzij de andere mogelijke behandelingen ondoeltreffend zijn of niet verdragen worden (http://db.cbg-meb.nl/ARMs/h13157_armm.pdf). Voorts zijn er voorlichtingsmaterialen beschikbaar die door de arts actief gebruikt moeten worden bij het voorschrijven van valproaat aan de genoemde risicogroep. Ook aan topiramaat zijn teratogene risico's verbonden. Gebruik van candesartan, flunarizine en methysergide tijdens de zwangerschap wordt ontraden. De conclusie is dus dat in het algemeen geldt dat, wanneer er sprake is van zwangerschapswens, het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart moet worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.
Zowel uit de klinische trials als klinische ervaring blijkt dat bijwerkingen divers zijn (afhankelijk van de interventie), vaak gerapporteerd worden en niet zelden reden zijn om de behandeling na kortere of langere tijd te staken. Hoewel er geen betrouwbare vergelijkende gegevens zijn is de ervaring in de Nederlandse praktijk dat uitval het geringst is met candesartan en behandeling met dit middel het langst kan worden gecontinueerd.
Bij patiënten met migraine waarbij hinderlijke aura's op de voorgrond staan is de hoofdpijn vaak minder uitgesproken. In die situaties gaat de voorkeur uit naar behandeling met lamotrigine, acetazolamide, valproaat, topiramaat of levetiracetam. (104)
In de aanbeveling zijn middelen opgenomen, gerangschikt naar de mate van bijwerkingen. Een belangrijk deel van deze middelen zijn off-label. Voor meer informatie hierover verwijst de werkgroep naar het Farmacotherapeutisch Kompas.

Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 17-12-2017

Laatst geautoriseerd : 17-12-2017

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

Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Algemene gegevens

Deze richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en PROVA en gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

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

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

Samenstelling werkgroep

- Mw. dr. Gisela Terwindt, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Dhr. dr. Wim Mulleners, neuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog / richtlijnmethodoloog, PROVA, Varsseveld, secretaris
- Dhr. dr. Peter van den Berg, neuroloog, Isala Klinieken, Zwolle, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. dr. Hans Carpay, neuroloog, Ziekenhuis Tergooi, Hilversum en Blaricum, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. drs. Emile Couturier, neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave, Amsterdam, namens

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

- Dhr. dr. Frans Dekker, huisarts, Huisartsenpraktijk Molentocht, Purmerend, namens Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dhr. dr. Joost Haan, neuroloog, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp / Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. drs. Hille Koppen, neuroloog, Hagaziekenhuis, Den Haag, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Mw. dr. Jikke-Mien Niermeijer, kinderneuroloog, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, namens Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
- Mw. Judith Pijpers, MSc., arts-onderzoeker, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dhr. dr. Guus Schoonman, neuroloog, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Mw. dr. Natalie Wiendels, neuroloog, Medisch Centrum Slotervaart, Amsterdam, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Toehoorder

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

Belangenverklaringen

Naam	Namens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Wim Mulleners	NVN	Klinisch neuroloog	Chief Medical Information Officer, bestuurslid NHV, lid-beroepsgenoot regionaal tuchtcollege, beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Geen	Geen	Beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Industry sponsored geneesmiddelenonderzoek MS	Geen	Geen

Gisela Terwindt	NVN	Staflid neurologie LUMC	Vice-voorzitter WAR Hersenstichting (onbetaald), commissielid klinische fellowships/TOP subsidies NWO/ZonMW (onbetaald/betaald), bestuurslid NHV en voorzitter WAR Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (onbetaald), WAR Orphanet Nederland (onbetaald), Board of trustees International Headache Society (onbetaald), Member of Classification Committee International Headache Classification (onbetaald)	Geen	Geen	Adviserend bij Nederlandse Hoofdpijn Patiëntenvereniging, bij HCHWA-D patiëntenvereniging, bij ontwikkelen kwaliteitsindicatoren hoofdpijnzorg	Financiering voor deelproject en vanuit NWO/ ZonMW, Nederlandse hartstichting, Hersenstichting, Europese subsidie (FP7)	Momenteel bezig met onafhankelijke trial (in kader van VIDI project) naar het effect van Botox op afkicken van medicatie-overgebruik bij chronische migraine. Financiering vanuit ZonMw en Hersenstichting, die geen inspraak/invloed hebben op trial. Geen co-financiering vanuit farmacie voor deze studie. In 1996 patent op FHM1=CACNA1a gen aangevraagd	In het LUMC gaan we op korte termijn nieuwe trials doen naar de effectiviteit van CRGP-antibodies. Ook loopt er een trial naar n. occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (ICON studie). Er worden regelmatig trials opgestart in samenwerking met neurostimulatiebedrijven, cq. farmaceutische industrie. Prof. Ferrari is hier eerste aanspreekpunt voor, maar het betreft dus wel onderzoek in onze Leidse hoofdpijn onderzoeksgroep. Op DIT moment loopt er alleen CHARM studie (onafhankelijk onderzoek naar effect Botox bij afkicken medicatie bij chronische migraine, PI Terwindt) en ICON studie (n.occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (PI Ferrari). Na de zomervakantie zal naar verwachting CGRP studie bij migraine starten in samenwerking met farmacie (PI Ferrari)
Mariska Tuut	PROVA	Eigenaar PROVA	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Hans Carpay	NVN	Neuroloog/ maat MSB Gooi en Eemland (in Tergooi Ziekenhuis)	Lid RVT Epilepsiefonds (onbetaald), onderzoeker neurologie LUMC (0,1 FTE, betaald)	Geen	Geen	Lid redactie Hoofdzaken (blad NVVHP), vice-voorziter stafbestuur Tergooi	n.v.t.	n.v.t.	geen
Emile Couturier	NVN	Klinisch neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave	Onbetaalde bestuurlijke functies: Nederlandse Hoofdpijn Vereniging, Anglo Dutch Migraine Association, Vereniging Nederlandse Hoofdpijn Centra	Geen	Geen	Geen	CINTHA-trial, deels gefinancierd door Innovatiefonds zorgverzekeraars	Geen	Geen
Joost Haan	NVN	Neuroloog, vakgroeplid Alrijne ziekenhuis Leiderdorp; part-time wetenschappelijke aanstelling LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	Begeleider van onderzoekster (I de Coo) bij het ICON onderzoek (occipitale stimulatie bij cluster hoofdpijn) in het LUMC	geen	geen

Guus Schoonman	NVN	Neuroloog ETZ Tilburg	Onbetaald: Secretaris en medeoprichter werkgroep acute neurologie NVN, co-organisatie NHV jaarvergadering november 2015 Tilburg, lid redactieraad E-learning acute neurologie voor aios neurologie, co-organisatie hoofdpijn IN-zicht: jaarlijks landelijk aios hoofdpijnonderwijs (LUMC), onderzoeker LUMC Leiden en ETZ Tilburg, lid 'education subcommittee' international headache society (tussen 2010-2015 voorzitter)	Geen	Geen	Geen	Principal investigator center-TBI: europees neurotrauma onderzoek. Geen relatie met hoofdpijn	Geen	Geen
Peter van den Berg	NVN	Neuroloog		Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2014: praktisch neurologisch onderzoek video voor MSD gemaakt - dienstverlening consultancy; 2014: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker; 2012: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker 2016: Novartis – adviesraad CGRP antistoffen marketing
Natalie Wiendels	NVN	Neuroloog, chef de clinique op afdeling kinische neurofysiologie	Redactie Nervus, nascholing neurologie, uitgeverij Prelum Houten, betaald	Geen	Geen	Geen	Geen		
Hille Koppen	NVN			Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Frans Dekker	NHG*	Huisarts te Purmerend	Onderzoeker LUMC afdeling public health en eerstelijnsgeneeskunde; voorzitter commissie wetenschappelijk onderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Zwany Metting	Kinderneurologie	Neuroloog/kinderneuroloog	geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Judith Pijpers	VAAN	Arts onderzoeker	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Jikke-Mien Niermeijer	NVKN	Kinderneuroloog ETZ Tilburg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitge-breide commentaarronde.
Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnendatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Werkwijze

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

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

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

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

Methode richtlijnontwikkeling

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

Procedure voor commentaar en autorisatie

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

Zoekverantwoording

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de Richtlijnendatabase.

Bijlage

ALGEMENE INLEIDING

Migraine is een veelvoorkomende aandoening, met een grote impact op de kwaliteit van leven. In Nederland hebben naar schatting zo'n 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.(1) Dat ligt in lijn met een 1-jaars prevalentie in Europa van ongeveer 15%.(2) De wereldwijde prevalentie is geschat op bijna 960.000.000. Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, staat migraine op de 7^{e} plaats in de wereldwijde WHO ranglijst van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen en zelfs op de 3^{e} plaats bij mensen onder de 50 jaar.(3, 4)
Migraine is een aanvalsgewijze hevige, bonzende, eenzijdige hoofdpijn van 4-72 uur, die gepaard gaat met misselijkheid, braken en/of overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren (migraine zonder aura). Bij een op de drie patiënten is er sprake van auraverschijnselen voorafgaand aan de aanval. Deze verschijnselen zijn meestal visueel.(5)
Bij de meeste patiënten is er sprake van episodische migraine (<15 hoofdpijndagen per maand). Elk jaar transformeert echter 2,5% van de patiënten naar chronische migraine (≥15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥8 migraine dagen), een proces dat 'migraine chronificatie' wordt genoemd. In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar. Een belangrijke risicofactor is het frequente gebruik van acute hoofdpijnmedicatie, en als zodanig komt medicatieovergebruik bij twee derde van de chronische migraine patiënten voor, maar in de neurologenpraktijk waarschijnlijk nog meer.(5-7)
De diagnose chronische migraine en medicatieovergebruikhoofdpijn kunnen volgens de huidige classificaties dan ook naast elkaar bestaan. Medicatieovergebruikhoofdpijn (MOH) is gedefinieerd als een hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand met overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie, gedurende > 3 maanden. MOH is een secundaire hoofdpijn, die over het algemeen voorkomt bij mensen met een onderliggende primaire hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn. De prevalentie in Nederland is 2,6% en staat in de eerder genoemde WHO ranglijst op de 20ste plaats. In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen worden (in Nederland) het meest overgebruikt.(3, 5, 8-10) Overigens kan ook het overmatig gebruik van cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, energydranken) tot overgebruikhoofdpijn leiden, de grens die hierbij gehanteerd wordt is ≥5 eenheden/dag.
De diagnose spanningshoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie.. Spanningshoofdpijn wordt volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en spanningshoofdpijn moet onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn.zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

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

Migraine zonder aura
A. Ten minste vijf aanvallen die aan criteria B-D voldoen
B. Hoofdpijn gedurende 4-72 uur (onbehandeld of onsuccesvol behandeld)
C. Hoofdpijn heeft tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

1. unilaterale lokalisatie
2. pulserend karakter
3. matig of ernstige pijn

4. Verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.

D. Tijdens de hoofdpijn is er sprake van minstens één van de volgende klachten:

1. misselijkheid en/of braken
2. fotofobie én fonofobie

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

Migraine met aura
A. Tenminste twee aanvallen die aan criteria B en C voldoen
B. Een of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen: visuele, sensibele, spraak/taal-, motorische, hersenstam of retinale symptomen.
C. Tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

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

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

Chronische migraine
A. Hoofdpijn (spanningshoofdpijnachtig en/of migraineachtig) op ≥15 dagen per maand gedurende ≥3 maanden.
B. Voorkomende bij een patiënt die ten minste 5 aanvallen heeft gehad, voldoend aan de criteria voor *1.1 Migraine zonder aura* en/of *1.2 Migraine met aura.*
C. Op ≥8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden voldeed de hoofdpijn aan één of meerdere van de volgende criteria:

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

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

Medicatieovergebruikhoofdpijn
A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn
B. Overmatig gebruik gedurende >3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie
C. Kan niet beter verklaard worden door een andere hoofdpijndiagnose.

Subtypen medicatie afhankelijke hoofdpijn/cafeïne afhankelijke hoofdpijn

1. Ergotamine ≥ 10 dagen per maand
2. Triptanen op ≥ 10 dagen per maand
3. Simpele analgetica, zoals paracetamol, acetylsalicylzuur of NSAIDs, op ≥ 15 dagen per maand
4. Opioïden op ≥ 10 dagen per maand
5. Combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand
6. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, die individueel niet overmatig gebruikt worden
7. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, waarvan het type, de hoeveelheid of het patroon van gebruik niet goed geverifieerd kan worden
8. Overige medicatie die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand.
9. Cafeïne houdende dranken op ≥ 5 eenheden/dag

Spanningshoofdpijn
A. infrequente spanningshoofdpijn (<1 dag/maand), frequente spanningshoofdpijn (1-14 dagen/maand), chronische spanningshoofdpijn (15 dagen of meer/maand)
B. duur 30 minuten tot 7 dagen
C. tenminste 2 van de verschijnselen:

1. bilateraal gelokaliseerd
2. drukkend of bandvormig (niet kloppend) van karakter
3. mild of matige intensitiet
4. geen verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of tralopen.

D. Bij (in) frequente spanningshoofdpijn:

1. geen misselijkheid of braken
2. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie

Bij chronische spanningshoofdpijn:

1. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie of geringe misselijkheid
2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken

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

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

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn, die in de tweede of derde lijn (gespecialiseerd hoofdpijncentrum) behandeld worden. De richtlijn heeft betrekking op zowel kinderen als volwassenen. Voor de zorg in de eerste lijn wordt verwezen naar de NHG-Standaard Hoofdpijn. Hierin is ook informatie opgenomen over niet-medicamenteuze aspecten van de behandeling en voorlichting. Informatie voor patiënten kan gevonden worden op www.thuisarts.nl.
Clusterhoofdpijn en aangezichtspijn vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn.
De volgende uitgangsvragen worden in deze richtlijn behandeld:

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

De behandeling van spanningshoofdpijn is overgenomen uit de oude richtlijn uit 2008, en niet geactualiseerd.
Voor wat betreft behandelingsaspecten richt de richtlijn zich met name op de medicamenteuze behandeling. Over andere vormen van behandeling, bijvoorbeeld behandeling gericht op de psychologie, doet de richtlijn geen uitspraak. Desalniettemin hecht de werkgroep eraan te vermelden dat haar geen wetenschappelijk bewijs bekend is die aantoont dat er niet-medicamenteuze behandelingen zijn die de oorzaak van de migraine wegnemen. Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze, met name psychologische, maatregelen helpen om om te gaan met de chronische aandoening migraine. Daarnaast lijkt het gradueel blootstellen aan geselecteerde vermeende triggers van aanvallen beter dan het vermijden hiervan.(13) Verder hebben migraine patiënten een verhoogd risico op het krijgen van depressie en deze comorbiditeit verhoogt het risico voor chronificatie van migraine aanvallen en overgebruik van acute medicatie.

Gebruikte afkortingen

- µg: microgram
- 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- ACE: angiotensine converting enzyme
- afh: afhankelijk
- bijv: bijvoorbeeld

- CCT: Controlled clinical trial
- CPAP: continuous positive airway pressure
- d.m.v: door middel van
- DDD: defined daily doses
- dgn: dagen
- div: diverse
- ECG: electrocardiogram
- evt: eventueel
- FDA: Food & Drugs Administration
- GCP: good clinical practice
- gem: gemiddelde
- i.v.: intraveneus
- i.v.m.: in verband met
- jr: jaar
- kg: kilogram
- lab: laboratorium
- lft: leeftijd
- m.n.: met name
- m.u.v.: met uitzondering van
- max: maximaal
- MD: mean difference = gemiddeld verschil
- mg: milligram
- MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire
- mnd: maand
- MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn
- NL: Nederland
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.b.v.: op basis van
- OR: odds ratio
- PET: Positron Emissie Tomografie
- ptn: patiënten
- RCT: randomized controlled trial
- ROR: reporting odds ratio
- RR: relatief risico
- s.c.: subcutaan
- sd: standaarddeviatie
- sign: significant
- SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer

- SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer
- t.o.v.: ten opzichte van
- TCA: tricyclische antidepressiva
- TIA: transient ischemic attack
- UK: Verenigd Koninkrijk
- univ: universitair
- v.d.: van de
- v: van
- VAS: visual analogue scale
- vgl: vergelijking
- vnl: voornamelijk
- VS: Verenigde Staten
- vs: versus
- wkn: weken
- zkh: ziekenhuis

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

GRADE EVIDENCE PROFILE

Uitgangsvraag opbouwschema's preventieve behandeling migraine – kinderen

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

CI: Confidence interval

Uitgangsvraag opbouwschema's preventieve behandeling migraine – volwassenen

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

CI: Confidence interval

Topiramaat

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

CI: Confidence interval

Valproaat

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

CI: Confidence interval

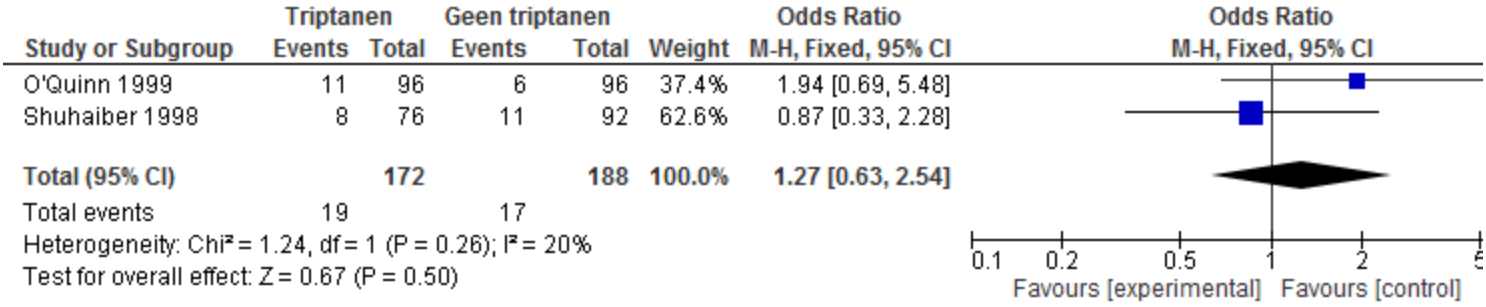
META-ANALYSES

Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling

Zwangerschap

Uitkomstmaat: spontane abortus

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

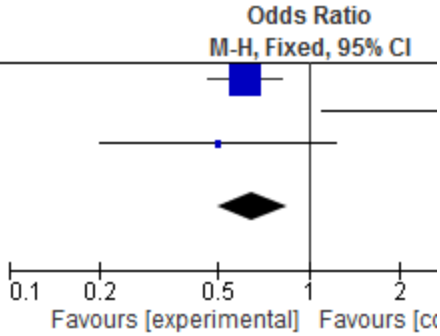


Uitkomstmaat: prematuriteit

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Nezvalova-Henriksen 2013	92	1465	108	1095	88.4%	0.61 [0.46, 0.82]
Olsen 2000	5	34	3	89	1.1%	4.94 [1.11, 21.97]
Shuhaiber 1998	8	82	16	90	10.5%	0.50 [0.20, 1.24]
Total (95% CI)		**1581**		**1274**	**100.0%**	**0.65 [0.49, 0.85]**
Total events	105		127			

Heterogeneity: Chi² = 7.58, df = 2 (P = 0.02); I² = 74%
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)

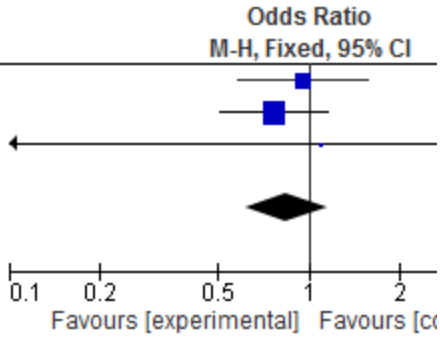


Uitkomstmaat: majeure congenitale afwijkingen

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Källen 2011	92	2777	19	550	37.3%	0.96 [0.58, 1.58]
Nezvalova-Henriksen 2013	43	1210	50	1092	61.6%	0.77 [0.51, 1.16]
Shuhaiber 1998	1	82	1	90	1.1%	1.10 [0.07, 17.86]
Total (95% CI)		**4069**		**1732**	**100.0%**	**0.84 [0.61, 1.15]**
Total events	136		70			

Heterogeneity: Chi² = 0.48, df = 2 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN

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

Noten bij adviezen behandeling acute migraine kinderen:
Algemeen: In de literatuur is er op dit moment beter bewijs voor de effectiviteit van triptanen dan voor de 'gewone pijnstillers' paracetamol en NSAID's. De keuze tussen deze twee categorieën lijkt in de praktijk een afweging tussen enerzijds de ernst, duur en het invaliderende karakter van de aanvallen en anderzijds de mogelijke, maar meestal milde, bijwerkingen van triptanen. Het adagium is een triptan te proberen als paracetamol of een NSAID niet effectief zijn.
Er is het meest onderzoek gedaan naar de werking van sumatriptan neusspray bij kinderen, dit middel is als enige geregistreerd voor kinderen in Nederland. Echter, het heeft wel lokale bijwerkingen, die het gebruik soms kunnen hinderen. Er is geen voorkeur aan te geven wat betreft effectiviteit of superioriteit van de andere triptanen, het onderzoek hiernaar is van onvoldoende kwaliteit.(85):
Paracetamol: Aanbeveling: er is onvoldoende bewijs dat paracetamol effectief is bij acute behandeling van migraine bij kinderen, maar omdat het een breed geaccepteerde good clinical practice is, is de werkgroep van mening dat paracetamol een behandeling van eerste keuze is,tenzij er een contra-indicatie bestaat.
In de literatuur is een RCT beschikbaar van onvoldoende kwaliteit voor opname in systematische review. (222)

NSAID's: Aanbeveling: de werkgroep is van mening dat ibuprofen mogelijk effectief is bij de acute behandeling van migraine. Hoewel er geen sterk bewijs is op basis van RCT's, is het een breed geaccepteerde behandelwijze om migraine bij kinderen te behandelen met een NSAID zoals ibuprofen. Er zijn slechts drie RCT's in de literatuur met ibuprofen.(222-224) Er is lage kwaliteit bewijs voor het effect van ibuprofen versus placebo bij acute behandeling van migraine bij kinderen.(69)
Volgens experts is ibuprofen beter dan paracetamol bij migraine aanvallen.(225)
Triptanen: Er is toenemend bewijs uit RCT's dat sumatriptan neusspray bij kinderen van 12-17 jaar effectief is in de reductie van hoofdpijn na 2 uur.(65, 226, 227) Wel wordt er als belangrijke bijwerking verandering van de smaak gerapporteerd.
Er is beperkt bewijs (zeer lage kwaliteit bewijs) voor de effectiviteit van almotriptan.(59)
Rizatriptan vermindert de misselijkheid, maar niet de pijn. Er is een RCT van voldoende kwaliteit.(66) Een andere studie was van onvoldoende kwaliteit. Ahonen, 2006 #1107}
Het is niet bekend of zolmitriptan en eletriptan effectief zijn: data over zolmitriptan zijn conflicterend en de kwaliteit van bewijs is laag.(64) Data over eletriptan zijn beperkt.(67)
Naratriptan is veilig bevonden bij gebruik bij kinderen in een studie(228)
Er is onvoldoende bewijs om naratriptan en eletriptan voor migraine bij kinderen te adviseren. Er zijn ook geen effectiviteits data voor frovatriptan bij kinderen.(229, 230)
Gebruik anti-emetica bij kinderen: aanbeveling: Anti-emetica kunnen zinvol zijn als misselijkheid en braken een vroeg symptoom van de aanval zijn en de inname van orale medicatie in de weg staan. Hierover zijn geen RCT's te vinden in de literatuur.

Noten bij schema migraine profylaxe bij kinderen:
Aanbeveling: in sommige gevallen is naast een duidelijk advies over leefregels een plaats voor medicamenteuze profylaxe, ondanks het feit dat er onvoldoende kwalitatief goed bewijs hiervoor is uit studies bij kinderen.
Beta blokkers: propanolol: Er zijn twee systematische reviews gebaseerd op 3 RCT's: hieruit wordt niet duidelijk of propranolol effectiever is dan placebo bij kinderen (zeer lage kwaliteit van bewijs).(87, 231) Resultaten van de RCT's zijn niet conclusief.(232-234)
Candesartan: Voor kinderen is de aanbeveling, zonder bewijs voor effectiviteit
Pizotifeen: hoewel dit middel veel gebruikt wordt voor migraine bij kinderen, zijn er geen goed uitgevoerde trials beschikbaar, er zijn 2 RCT's in de literatuur, beide van oudere datum.(235, 236)
Topiramaat: Er is bewijs van lage kwaliteit voor het effect van topiramaat: vergeleken met placebo lijkt het in sommige studies de hoofdpijn frequentie te reduceren na 3 en 5 maanden. De effecten verschillen per trial en per uitkomstmaat. Het middel werd vooral onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar.(237-241) Recent is een studie verschenen (CHAMP) waaruit naar voren is gekomen dat als men behandeling met topiramaat, amitryptilline en placebo vergelijkt er geen verschillen zijn in effect op migraine bij kinderen.(100)
Valproaat: Er is een systematische review gedaan in 2009 , waaruit is gebleken dat op basis van de beschikbare studies op dat moment er geen bewijs was dat valproaat meer effect had op reductie van migraine aanvallen dan placebo.(241) Divalproex was niet beter dan placebo bij migraine bij adolescenten.(242) In 2010 verscheen een RCT die valproaat vergeleek met propranolol, beide middelen werden effectief bevonden en reduceerden migraine aanvallen even goed. De hoofdpijnfrequentie was lager met propranolol dan met valproaat.(243) Bij gebrek aan verdere studies bij kinderen, wordt het in de praktijk wel toegepast als profylaxe bij kinderen, en bepaalt vooral het bijwerkingenprofiel voor welke patiënt het een geschikt middel kan zijn.
Andere anti-epileptica: hiervoor is onvoldoende bewijs beschikbaar uit de literatuur.
Amitryptilline: Uit de eerder aangehaalde CHAMP-studie is gebleken dat dit middel niet effectiever is dan placebo of topiramaat. In Nederland wordt dit middel vooral ingezet voor de behandeling van spanningshoofdpijn. Amerikaanse studies tonen meer recent effectiviteit van dit middel in combinatie

met cognitieve gedragstehrapie.(244) Er lijkt onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effect bij profylaxe van migraine.
Flunarizine: Eén studie genoemd in Cochrane met significant effect.(98) In de praktijk wordt het niet regelmatig voorgeschreven. Het werd vergeleken met topiramaat en toonde vergelijkbaar effect.(245) In een observationele studie werd gerapporteerd dat het vooral goed werkt bij kinderen met hemiplegische migraine; hierbij vond men een respons bij 80% versus 51% bij andere vormen van migraine.(246)
Voor de medicamenteuze profylaxe van migraine bij kinderen is er onbekende effectiviteit van een heel aantal middelen. Een recente systematische review is niet beschikbaar.(98)
Het is nu moeilijk om te zeggen waar we staan met medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen.(247) Beperkingen bij studies met kinderen zijn een hoog placebo effect, matige kwaliteit van de studies en beperkte aantallen studies. Tevens zijn er inconsistenties in gemeten effecten. Een evidence-based advies is niet mogelijk, er zal allereerst een goede systematische review moeten worden uitgevoerd..
Niet farmacologische migraine profylaxe: Hiernaar is geen systematische review gedaan voor deze richtlijn. Aanbeveling: naar de effecten van niet-medicamenteiuze profylaxe voor migraine bij kinderen is meer onderzoek nodig. Het valt buiten de beschouwing van deze richtlijn om hier uitgebreider advies over te geven.

SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES

Aanvalsbehandeling migraine

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij migraine met ernstige misselijkheid en/of braken.
Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt < 24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg of 80 mg in 1x.

Contra-indicaties

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

Volwassenen
In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).
Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

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

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

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

De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.
Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.
Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn).
Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens

de zwangerschap.
De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.
Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.
Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsescalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.

OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	Propranolol:hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. Valproaat MGA met opbouw naar dosis van 10 mg/kg
Effectief,in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	Candesartan: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis
Effectief, slechts in een trial onderzocht	Flunarizine 1 dd 5 mg (= max bij G < 40 kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg
Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. Candesartan start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)
	2. Metoprolol start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) Propranolol start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) Valproaat MGA (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	3. Valproaat MGA (vrouwen: zie richtlijn CBG) Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	4. Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie	
Gering effectief	1. Topiramaat Valproaat
	2. Botulinetoxine A

Geslachtshormonen en migraine
Acute en preventieve behandeling van pure menstruele migraine en menstruatie gerelateerde migraine is gelijk aan de behandeling van gewone migraine.
Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's of triptanen te geven.

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn
De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de ontrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie de module 'Profylactische behandeling migraine').
- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

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

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

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

- Amitriptyline is mogelijk effectief voor de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn,

advies start 10 mg a.n. Opbouwen per maand tot 40 mg/dag (max 75-100 mg).

- Er zijn enige aanwijzingen dat mirtazapine werkzaam is bij de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn, advies start 15 mg. Opbouwen per maand tot 30 mg/dag.
- Er is geen bewijs dat SSRI's effectief zijn bij de profylaxe van spanningshoofdpijn.
- De effectiviteit van botulinetoxine bij de profylaxe van spanningshoofdpijn is niet aangetoond.

© 2012 - 2018 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Geslachtshormonen en migraine

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

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

Inleiding

Vóór de puberteit komt migraine vrijwel even vaak voor bij jongens als bij meisjes. Na de puberteit neemt de frequentie bij vrouwen echter sterk toe, om uiteindelijk bijna driemaal zo hoog te worden rond het veertigste levensjaar.(105) Men denkt dat het verschil in prevalentie tussen mannen en vrouwen deels het gevolg is van effecten van geslachtshormonen. Tijdens de zwangerschap treedt vaak een verbetering op van migraine zonder aura maar migraine met aura verbetert vaak niet.(106) Peri-menopauzaal wordt de migraine bij veel vrouwen erger en post-menopauzaal verdwijnt deze bij een deel van de vrouwen.(107)
Slechts een kleine groep vrouwen met migraine heeft 'pure menstruele migraine' die gedefinieerd wordt als migraine waarbij de aanval begint op de eerste dag van de menstruatie of maximaal twee dagen ervoor of erna en waarbij er geen aanvallen tussen de menses voorkomen. Bij de meeste vrouwen die rapporteren dat ze menstruatie-gebonden migraine hebben treden ook aanvallen tussen de menstruaties op, er is dan sprake van "menstruatie gerelateerde migraine".(11) Er wordt gedacht dat met name een sterke daling van oestrogenen voor de menstruatie deze aanvallen uitlokt, maar er is nog maar beperkt onderzoek gedaan. (89) Aanvallen van migraine tijdens de menstruatie gaan vaker gepaard met heftigere pijn en misselijkheid, er zijn meestal geen aura verschijnselen, en ze duren langer en reageren minder goed op aanvalsmedicatie.(108) (109, 110)
Er is toenemend bewijs dat migraine, vooral migraine met aura, het risico van cardiovasculaire ziekte (HR

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

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

Zie de bij deze uitgangsvraag opgestelde GRADE evidence profielen.

Beschrijving studies

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

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Een groot deel van de geïncludeerde studies had een niet vergelijkend design, waardoor er een forse kans op vertekening is (bijvoorbeeld regression-to-the-mean). Daarnaast kenden de studies veelal een beperkt aantal patiënten, een forse drop-out, en diverse

methodologische tekortkomingen (bijvoorbeeld problemen met randomisatie, blindering, recall bias, selectie van patiënten).

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

Zoeken en selecteren

P: Vrouwen met menstruele of menstruatiegerelateerde migraine
I: Hormonale profylaxe
Orale anticonceptiva
C: Geen hormonale profylaxe
Geen orale anticonceptiva
O: Verbetering van migraine uitkomsten
De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland. Cruciale uitkomstmaten zijn verandering in aantal hoofdpijndagen.

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

- Menopauze
- Orale anticonceptie
- Hormonale profylaxe

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

Referenties

1 - Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology. 1999;53(3):537-42.

2 - Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008;7(4):354-61.

3 - Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(9995):743-800.

4 - Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Head-ache Pain. 2016;17(1):104.

5 - Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

6 - Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008;71(8):559-66.

7 - Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.

8 - Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. Cephalalgia. 2006;26(12):1434-42.

9 - Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? Cephalalgia. 2016;36(2):122-30.

10 - Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol. 2010;9(4):391-401.

11 - Neurologie NVv. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. 1e herziening. 2007.

12 - Patiënten NVvH. Chronische aangezichtspijn. Multidisciplinaire richtlijn. 2013.

13 - Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. Behav Res Ther. 2014;61:1-11.

14 - GRADE_NL. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.

15 - Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008039.

16 - Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008041.

17 - Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD009455.

18 - Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008783.

19 - Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358(9294):1668-75.

20 - Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):585-6.

21 - Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia. 2002;22(8):633-58.

22 - Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med. 2004;62(9):309-13.

23 - Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. Headache. 2007;47(2):266-9.

24 - Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. Headache. 2012;52(2):198-203.

25 - Putnam GP, O'Quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Migraine polypharmacy and the tolerability of sumatriptan: a large-scale, prospective study. Cephalalgia. 1999;19(7):668-75.

26 - Hall GC, Brown, M.M., Mo, J., MacRae, K.D. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004;62(563-568).

27 - Dodick DW, Martin, V.T., Smith, T., Silberstein, S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. Headache. 2004;44(Suppl 1):S20-S30.

28 - Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.

29 - Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

30 - Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291(4):427-34.

31 - Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72(21):1864-71.

32 - Linstra K, Wermer M, Terwindt GM. Vrouwen met migraine hebben verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd. [accepted].

33 - Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-97.

34 - David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(4):439.

35 - Elkind AH, Satin, L.Z., Nila, A., Keywood, C. Frovatriptan use in migraineus with or at high risk of coronary artery disease. Headache. 2004;44:403-10.

36 - Gnecchi-Ruscose T, Bernard, X., Pierre, P., Anderson, D., Legg, N., Enahoro, H., Winter, P.D.O., Crisp, A., Melin, J.A., Camici, P.G. Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in migraineurs. Neurology. 2000;55:95-9.

37 - Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardio-vascular events: a nested-case-control study from the French health system database. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):801-7.

38 - Mathew NT, Hettiarachchi, J., Alderman, J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. Headache. 2003;43:962-74.

39 - Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia. 2014;34(1):5-13.

40 - Tomita MS, N., Igarashi, H., Endo, M., Sakai, F. . Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcuteaneous sumatriptan injection. Internal Medicine. 2002;41:6225-625.

41 - Velentgas P, Cole, J.A., Mo, J, Sikes, C.R., Walker, A.M. Severe vascular events in migraine patients. Headache. 2004;44:642-51.

42 - Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C.C., Egberts, A.C.G. Risk

of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. . Neurology. 2006;67:1128-34.

43 - Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. Headache. 2012;52(7):1085-93.

44 - Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache. 2009;49(10):1414-22.

45 - Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache. 2014;54(7):1158-72.

46 - Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother. 2008;42(4):543-9.

47 - Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother. 2004;38(10):1726-30.

48 - Källen B, Nilsson, E., Otterblad Olausson, P. . Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine. A register study in Sweden. Drug Saf. 2011;34(8):691-703.

49 - Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache. 2015;55(4):490-501.

50 - Nezvalová-Henriksen K, Spigset, O., Nordeng, H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. Eur J Epidemiol. 2013;28:759-69.

51 - Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2010;50(5):795-807.

52 - Curran M.P. EHC, Wagstaff A.J. Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. CNS Drugs. 2005;19(4):335-43.

53 - Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302.

54 - Evers S, Rahmann, A., Kraemer, C., Kurlemann, G., Debus, O., Husstedt, I.W., Frese, A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67:497-9.

55 - Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(7):342.

56 - Fraser IP, Han L, Han TH, Li CC, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs in a randomized study. Headache. 2012;52(4):625-35.

57 - Hewitt DJ, Pearlman E, Hamalainen M, Lewis D, Connor KM, Michelson D, et al. Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. Headache. 2013;53(1):104-17.

58 - Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. Cephalalgia. 2012;32(10):750-65.

59 - Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2008;48(9):1326-36.

60 - Major PW, Grubisa, H.S.I., Thie, N.M.R. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. Pediatr Neurol. 2003;29:425-9.

61 - McDonald SA, Hershey, A.D., Pearlman, E., Lewis, D., Winner, P.K., Rothner, D., Linder, S.L., Runken, C., Richard, N.E., Derosier, F.J. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2011;51:1374-87.

62 - Natarajan S, Jabbour, J.T., Webster, C.J., Richardson, M.S. Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine. Headache. 2004;44:969-77.

63 - Rothner AD, Winner, P., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. . One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. Clin Ther. 2000;22:1533-46.

64 - Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. Headache. 2006;46(1):101-9.

65 - Winner P, Rothner, D., Saper, J., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics. 2000;106:989-97.

66 - Winner P, Lewis, D., Visser, H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J.K. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2002;42:49-55.

67 - Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47(4):511-8.

68 - Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache. 2006;46(2):212-22.

69 - Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220.

70 - Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. Headache. 2009;49(7):1001-4.

71 - Bates D, Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F-B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology. 1994;44:1587-15892.

72 - Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. Headache. 2009;49(3):350-63.

73 - Diaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falques M, Vila C. The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine: data from the "Act when mild" study. Int J Neurosci. 2011;121(12):655-61.

74 - Dowson AJ, Mathew, N.T., Pascual, J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. Int J Clin Pract. 2006;60(6):698-706.

75 - Evers S, Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C., Zanchin, G., Pinessi, L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. J Headache Pain. 2015;16(28):1-5.

76 - Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? Headache. 2008;48(6):914-20.

77 - Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. Cephalalgia. 2008;28(10):1031-8.

78 - Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. Headache. 2012;52(1):133-9.

79 - Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache. 2007;47(2):247-52.

80 - Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. Cephalalgia. 2012;32(3):226-35.

81 - Olesen J, Diener, H.C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol. 2004;11:671-7.

82 - Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004;55(1):19-26.

83 - Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000;123 (Pt 8):1703-9.

84 - Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. Pain Med. 2008;9(2):175-85.

85 - Barnes NP. Migraine headache in children. Clinical Evidence. 2015;6(318):1-33.

86 - Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. Neuropediatrics. 2013;44(1):3-19.

87 - Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26(5):497-505.

88 - El-Chammas K, Keyes, J., Thompson, N., Vijayakumar, J., Becher, D., Jackson, J.L. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. JAMA Pediatr. 2013;167(3):250-8.

89 - Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute se-vere migraine headaches: a meta-analysis. Eur J Neurol. 2013;20(8):1184-90.

90 - Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effec-tiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.

91 - Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003225.

92 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010609.

93 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic mi-graine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010610.

94 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010611.

95 - Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ. 2010;182(7):E269-76.

96 - Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med. 2013;28(9):1225-37.

97 - Tomkins GE, Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E., Santoro, J.E. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. . Am J Med. 2001;111:54-63.

98 - Victor S, Ryan, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (review). Cochrane Database Syst Rev. 2003(4).

99 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010608.

100 - Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitripty-line, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2016.

101 - Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.

102 - Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(16):1736-45.

103 - Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, Kroner JW, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results from the Cognitive Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. The Clinical Journal of Pain. 9000;Publish Ahead of Print.

104 - Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. Cephalalgia. 2015;35(10):894-911.

105 - Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2016.

106 - Macgregor EA. Headache in pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-47.

107 - Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health. 2015;7:773-82.

108 - Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. Cephalalgia. 2014;34(4):280-8.

109 - Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia. 2003;23(4):302-8.

110 - Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain. 2013;14:7.

111 - Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330(7482):63.

112 - Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010;123(7):612-24.

113 - Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contra-ception. BMJ. 1999;318(7175):13-8.

114 - Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia. 2004;24(6):483-90.

115 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine. A systematic review. JAMA 2006;295(15):1824-30.

116 - Calhoun A. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. South Med J. 2004;97(9):819-22.

117 - Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? Headache. 2012;52(4):648-60.

118 - Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. Headache. 2012;52(8):1246-53.

119 - Calhoun AH, Hutchinson, S. Hormonal therapies for menstrual migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:381-5.

120 - De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. Fertil Steril. 2011;96(4):917-20.

121 - Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The

American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(6):1583-633.

122 - Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain. 2007;8(5):283-8.

123 - MacGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007;33(1):36-47.

124 - Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2016;56(2):292-305.

125 - Merki-Feld GS, Imthurn, B., Langner, R., Seifert, B., Gantenbein, A.R. Positive effects of the progestin desogestrel 75 ug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. J Headache Pain. 2015;16(39):1-7.

126 - Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(5):394-400.

127 - Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:178-82.

128 - Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011;83(3):223-8.

129 - Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception. 2013;88(3):369-75.

130 - Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache. 2015;55(8):1052-71.

131 - Pringsheim T, Davenport, W.J., Dodick, D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache. Neurology. 2008;70:1555-63.

132 - Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(2):131-8.

133 - Silberstein SD, Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C. A randomized trial of frovatriptan for the

in-termittent prevention of menstrual migraine. Neurology. 2004;63:261-9.

134 - Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. Headache. 2007;47(1):27-37.

135 - Vetvik KG, MacGregor, E.A., Lundqvist, C., Russel, M.B. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. J Headache Pain. 2014;15(30):1-5.

136 - Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

137 - Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2A):217-20.

138 - Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? Pain. 2005;119(1-3):49-55.

139 - Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evo-lution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008;48(8):1157-68.

140 - Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

141 - Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain. 2012;13(8):615-24.

142 - Louter MA, Wardenaar KJ, Veen G, van Oosterhout WP, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(14):1187-92.

143 - Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. Neurology. 2003;60(8):1308-12.

144 - Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depres-sion on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. J Psychosom Res. 2008;65(2):135-42.

145 - Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013;136(Pt 11):3489-96.

146 - Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. Cephalalgia. 2009;29(3):293-9.

147 - Boe MG, Mygland, A., Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. Neurology. 2007;69:26-31.

148 - Descombes S, Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Albucher, J.F., Rascol, O., Montastruc, J.L., Senard, J.M. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. Headache. 2001;41:178-82.

149 - Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. Cephalalgia. 2012;32(5):423-7.

150 - Johnson JL, Kwok YH, Sumracki NM, Swift JE, Hutchinson MR, Johnson K, et al. Glial Attenuation With Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial of Efficacy and Safety. Headache. 2015;55(9):1192-208.

151 - Kristoffersen ES, Straand, J., Russell, M.B., Lundqvist, C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. Eur J Neurol. 2015;23(Suppl.1):28-35.

152 - Kristoffersen ES, Straand, J., Vetvik, K.G., Benth, J.S., Russel, M.B., Lundqvist, C. Brief intervention by genral practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. J Neurol 2016;263:344-53.

153 - Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):505-12.

154 - Krymchantowski AV, Moreira, P.F. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. Cephalalgia. 2003;23:982-93.

155 - Munksgaard SB, Jensen, R.H. Medication overuse headache. Headache. 2014:1251-7.

156 - Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. Cephalalgia. 2012;32(11):834-44.

157 - Negro A, Curto, M., Lionetto, L., Martelletti, P. A two-years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. J Headache Pain. 2016;17(1):1-9.

158 - Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia. 2008;28(2):152-6.

159 - Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2013;33(3):202-7.

160 - Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topir-amate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. Clin Neuropharmacol. 2011;34(2):74-8.

161 - Rossi P, Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013;14(10):1-8.

162 - Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(8):1289-97.

163 - Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. Headache. 2015;55(1):128-35.

164 - Hagen K, . Stovner, L.J. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand. 2011;124(Suppl 191):38-43.

165 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. Neurology. 2006;66(12):1894-8.

166 - Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. Eur J Neurol. 2011;18(3):396-401.

167 - Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. Cephalalgia. 2011;31(9):1039-47.

168 - Steiner TJ, World Headache A. Lifting the burden: The global campaign against headache. Lancet Neurol. 2004;3(4):204-5.

169 - Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia. 2015.

170 - Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V, van der Vliet C, Knuistingh Neven A, Assendelft WJ, et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmaco-epidemiology database

analysis in 6.7 million people. Cephalalgia. 2011;31(8):943-52.

171 - Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602.

172 - Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache. 2009;49(7):990-1000.

173 - Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. Cephalalgia. 2010;30(10):1214-24.

174 - Soon YY, Siow HC, Tan CY. Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Sin-gapore: diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. Cephalalgia. 2005;25(12):1122-32.

175 - Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. Headache. 2012;52(7):1094-105.

176 - Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. J Headache Pain. 2012;13(5):379-87.

177 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalalgia. 2005;25(12):1159-67.

178 - Dekker F, van Duijn NP, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers J, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(1):20-31.

179 - Linden van der MW, Westert GP, Bakker de DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.

180 - Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, Goldstein LH, Jenkins L, McCrone P, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? BrJGenPract. 2007;57(538):388-95.

181 - Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(3):385-7.

182 - Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. Neurology. 2004;63(3):427-35.

183 - Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia. 2001;21(7):774-7.

184 - Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-3.

185 - Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443-6.

186 - Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27(3):193-210.

187 - Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-508.

188 - Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia. 2001;21(7):786-9.

189 - Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23 Suppl 1:49-52.

190 - Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary head-ache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. CNS Drugs. 2005;19(6):483-97.

191 - Holroyd KA. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(5):401-7.

192 - Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. J Consult Clin Psychol. 1992;60(4):537-51.

193 - Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005;13(3):165-74.

194 - Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. BMJ. 2005;331(7513):376-82.

195 - Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol. 2006;5(4):310-6.

196 - Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2001;21(6):637-42.

197 - Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for

the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 1995;18(3):148-54.

198 - Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clin Pharmacol Ther. 1994;56(5):576-86.

199 - Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. J Biopharm Stat. 1994;4(3):347-410.

200 - Lance JW, Curran DA. Treatment of Chronic Tension Headache. Lancet. 1964;1(7345):1236-9.

201 - Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. Headache. 1971;11(3):110-6.

202 - Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. Pain. 1994;59(2):241-9.

203 - Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? Brain. 1999;122 (Pt 9):1611-2.

204 - Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c5222.

205 - Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. Fam Pract. 2010;27(2):151-65.

206 - Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2004;24(3):161-72.

207 - Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med. 2001;111(1):54-63.

208 - Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache. 1992;32(10):509-13.

209 - Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. Headache. 1979;19(7):382-3.

210 - Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD002919.

211 - Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. Headache. 1994;34(1):44-9.

212 - Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. Cephalalgia. 2007;27(4):315-24.

213 - Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. Headache. 1994;34(1):20-4.

214 - Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. Headache. 1990;30(3):118-21.

215 - Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology. 2004;62(10):1706-11.

216 - Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. Eur J Neurol. 2007;14(2):187-93.

217 - Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(17):2208-15.

218 - Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia. 2004;24(8):675-80.

219 - Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? Cephalalgia. 2006;26(7):769-71.

220 - Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia. 2002;22(9):699-710.

221 - Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008;7(1):70-83.

222 - Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology. 1997;48(4):1100-3.

223 - Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24.

224 - Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67(3):497-9.

225 - Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(3):507-21.

226 - Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.

227 - Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology. 2004;62(6):883-7.

228 - Christensen ML, Eades SK, Fuseau E, Kempsford RD, Phelps SJ, Hak LJ. Pharmacokinetics of naratriptan in adolescent subjects with a history of migraine. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):170-5.

229 - Elkind AH, Wade A, Ishkanian G. Pharmacokinetics of frovatriptan in adolescent migraineurs. J Clin Pharmacol. 2004;44(10):1158-65.

230 - Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89.

231 - Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother. 2007;41(7):1181-90.

232 - Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. Pediatrics. 1987;79(4):593-7.

233 - Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propanolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. Dev Med Child Neurol. 1984;26(6):737-41.

234 - Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand. 1974;50(1):109-15.

235 - Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sanomigran) in the profylaxis of childhood migraine. Cephalalgia. 1985;5(3 suppl.).

236 - Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. Eur Neurol. 1986;25(1):32-5.

237 - Pandina GJ, Ness S, Polverejan E, Yuen E, Eerdekens M, Bilder RM, et al. Cognitive effects of topir-amate in migraine patients aged 12 through 17 years. Pediatr Neurol. 2010;42(3):187-95.

238 - Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics. 2009;123(3):924-34.

239 - Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2007;22(7):829-35.

240 - Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2005;45(10):1304-12.

241 - Bakola E, Skapinakis P, Tzoufi M, Damigos D, Mavreas V. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review. Eur J Pain. 2009;13(9):893-901.

242 - Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache. 2009;49(1):45-53.

243 - Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2010;12(4):269-75.

244 - Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to

245 - Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):45-9.

246 - Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. Dev Med Child Neurol. 2012;54(3):274-7.

247 - Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? Curr Pain Headache Rep. 2017;21(8):38.

Evidence tabellen

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Brandes, 2006	Narratieve review / opinion paper							Niet systematisch onderzoek, niet specifiek gericht op interventies à exclusie	
Calhoun, 2004	Pilot onderzoek open label	Universiteitsklinieke neurologie, VS	11 vrouwen met cyclus gerelateerde migraine, gem lft 41 jr	28 dgn	20 µg ethinyl estradiol op dag 1-21, 0,9 mg geconjugeerd oestrogeen op dag 22-28	-	Hoofdpijn intensiteit, bloedingen	Alle ptn >50% reductie aantal hoofdpijn dgn. Gem aantal dgn van 7,6 naar 1,6 / mnd	Niet vergelijkend onderzoek, zeer kleine populatie, zeer lage kwaliteit bewijs, conflict of interest auteur

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Calhoun, 2009	Narratieve review / opinion paper	-						Niet systematisch onderzoek à exclusie	
Calhoun, 2012a	Retrospectief onderzoek	Universiteitkliniek neurologie, VS	28 vrouwen met cyclus gerelateerde migraine met aura, gem lft 32 jr	12 wkn	Vaginale ring met etonogesterel 0,120 mg en ethinyl estradiol 15 µg	-		Hoofdpijnindex gem van 43,7 naar 27,0; bij 91% cyclus geassocieerde migraine opgelost, aantal aura's/maand van 3,2 naar 0,2 (p<0,0005)	Retrospectief onderzoek, forse kans op vertekening, redelijk grote dropout door bijwerkingen, conflict of interest auteur
Calhoun, 2012b	Narratieve review / opinion paper							Niet systematisch onderzoek à exclusie	
De Leo, 2011	Niet geblinderde RCT	Universitaire gynaecologie kliniek, Italië	60 vrouwen met menstruele migraine zonder aura, gem lft 28 jr	3 mnd	21 ethinyl E_2 20 µg/drospirenone 3 mg + 7 placebo's	24 ethinyl E_2 20 µg /drospirenone 3 mg + 4 placebo's	Duur en ernst aanvallen	Afname hoofdpijnintensiteit en aantal dgn met migraine in beide groepen. Bij 24/4 regime grotere afname dan bij 21/7 regime. Geen precieze kwantificering. Toetsing lijkt significant, maar statistiek is niet vermeld	Geen blindering, kleine onderzoeksarmen, geen placebo controlearm, regression to the mean waarschijnlijk, forse kans op vertekening resultaten
Goldstein, 2006	Richtlijn American Heart Association / American Stroke Association		Richtlijn over primaire preventie van beroerte					Onvoldoende data om specifieke behandeling aan te bevelen die het risico op beroerte bij vrouwen met migraine reduceert	Richtlijn, geen systematisch opgezet onderzoek à exclusie
Guidotti, 2007	Pilot onderzoek, niet gerandomiseerd, open label, parallel	Afdeling neurologie, algemeen ziekenhuis, Italië	38 vrouwen met menstruele migraine	1 week	Frovatriptan (2,5 mg) per os	Transdermaal oestrogen 25 µg of naproxen sodium 500 mg per os	Ernst hoofdpijn	Minder hoofdpijndagen bij behandelgroep met frovatriptan, met name bij ptn met échte menstruele migraine. Minder ernstige hoofdpijn bij alle 3 behandelgroepen, vooral bij behandeling met frovatriptan	Geen randomisatie en blindering, kleine onderzoeksarmen, korte follow-up, geen vergelijkbare onderzoeksarmen (bijv lft, type migraine, eerdere behandelingen), waarschijnlijk regression to the mean. Minimale beschrijving methoden en resultaten Teveel kans op bias à exclusie
MacGregor, 2007	Narratieve review / opinion paper							Niet systematisch onderzoek à exclusie	

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Martin, 2016	Observationeel dwarsdoorsnede onderzoek	Populatie onderzoek, VS	3664 vrouwen met migraine, gem lft 46 jr	-			Aantal hoofdpijndagen/mnd (≥10 vs <10)	≥10 hoofdpijndagen/mnd: premenopausal: 8%, perimenopausal: 12,2%, postmenopausal: 12%. OR vgl met premenopausaal: perimenopausaal: 1,62 (95%BI: 1,23-2,12), postmenopausaal: 1,76 (95%BI: 1,03-1,94)	Geen onderzoek over inteventies; derhalve niet bruikbaar voor deze uitgangsvraag, mogelijk nuttig als achtergrondinformatie à exclusie
Merki-Feld, 2013	Retrospectief onderzoek	Universitsk liniek gynaecologie, Zwitserland	37 vrouwen met migraine met proxylaxe therapie, gem lft 33,5 jr (sd 8,2)	3 mnd	Progeston contraceptive 75 µg desogestrel	-	MIDAS scores (bijv. Ziekteverzuim, huishoudelijk werk, sociale activiteiten, hoofdpijndagen, pijn intensiteit, graad)	Sign reductie alle MIDAS scores bij baseline en bij gebruik progesteron: Totaalscore van 27,4 naar 11,1. Aantal werkverzuimdagen: van 4,5 naar 1,0. Dgn zonder huishoudelijk werk van 4,8 naar 2,5. Gemiste dgn sociale activiteiten: van 6,2 naar 1,8. Aantal hoofdpijndagen: van 22,7 naar 13,5. Pijnintensiteit van 6,0 naar 4,9. Graad: van 3,4 naar 2,2	Selectie ptn, geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, forse drop-out, conflict of interest auteur, beperkt aantal ptn
Merki-Feld, 2015	Retrospectief onderzoek	Universitsk liniek gynaecologie, Zwitserland	42 vrouwen met migraine, gem lft 35,1 (sd 8,9)	180 dgn	Progeston contraceptive 75 µg desogestrel	-	Voor-na vgl: aantal migraine en hoofdpijn dgn, pijnscore, MIDAS score, grad, medicatiegebruik	Vgl baseline met behandeling tijdens dgn 91-180: alle resultaten sign: aantal hoofdpijn dgn van 4,1 naar 3,0; migraine dgn van 5,8 naar 3,6; hoofdpijnintensiteit van 15,7 naar 10,7. MIDAS score van 36,3 naar 16,0, verzuimdagen werk van 7,0 naar 2,6, dgn zonder huishoudelijk werk van 7,6 naar 3,9, dgn zonder sociale activiteiten van 9,8 naar 3,1	Conflict of interest auteur, geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, forse dropout, selectie ptn, posthoc analyses, beperkt aantal ptn
Morotti, 2014	Retrospectief onderzoek	Universitsk liniek gynaecologie, Italië	53 vrouwen met migraine zonder aura, gem lft 30 jr	6 mnd	Desogestrel 75µg/dag (alleen progeston)	Desogestrel 150µg en ethinylestradiol 20µg (combinatie)	Aantal migraine dgn, aantal hoofdpijn dgn, intensiteit, pijnscore, pijn medicatie, triptangebruik	Verbetering tussen baseline en 3 en 6 mnd bij beide behandelingen (maar dit kan gevolg zijn regression-to-the-mean en selectie), maar geen sign verschil tussen beide groepen na 6 mnd	Geen randomisatie, retrospectief onderzoek, selectie ptn, forse drop-out, beperkt aantal ptn
Nappi, 2011	Prospectief pilot onderzoek	Universitsk linieken hoofdpijn, Italië	30 vrouwen migraine met aura (15 die niet eerder orale contraceptie gebruiken en 15 met orale contraceptie), gem lft 31 jr	6 mnd (vooraf 3 mnd run-in)	Desogestrel 75µg/dag (alleen progeston)	-	Aantal migraine aanvallen, duur aura, duur hoofdpijn, ernst, focale neurologiche symptomen, overige verschijnselen, gebruik analgetica	Vgl run-in met na 6 mnd, sign verschillen: aantallen aanvallen van 3,9 naar 2,9; duur visueel aura van 16,3 naar 11,4 min, duur symptomen aura van 33,6 naar 18,6 min. Geen sign verschil in duur migraine aanval en gebruik analgetica	Geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, weinig ptn, selectie ptn

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Nappi, 2013	Prospectief pilot onderzoek	Universiteitskliniek hoofdpijn, Italië	32 vrouwen menstrueel geassocieerde migraine (18 die niet eerder orale contraceptive gebruikten en 14 met orale contraceptie), gem lft 40,6 jr (sd 3,5)	6 mnd (vooraf 3 mnd run-in)	Orale anticonceptie estradiol valerate en dieno-gest (oestrogen step down en progeston step-up gedurende cyclus)	-	Aantal migraine aanvallen, duur hoofdpijn, Ernst, gebruik analgetica	Vgl baseline met na 6 mnd: sign verschillen: aantal aanvallen van 2,7 (sd 0,9) naar 2,0 (sd 0,7), duur hoofdpijn van 44,7 (sd 13,5) naar 24,1 (sd 9,2), duur ernstige pijn van 21,9 (sd 7,4) naar 15,0 (sd 5,0). Geen sign verschillen in met migraine geassocieerde verschijnselen	Conflict of interest auteur, geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, beperkt aantal ptn, selectie ptn
Nierenburg, 2015	Systematische review		36 RCT's menstruele migraine, waarvan 3 over behandeling met orale contraceptiva; alle 3 separaat besproken voor deze evidence review	-	Divers	Divers	Divers	Geen aanvullende resultaten buiten de in deze review reeds gevonden resultaten	Goede systematische review, bestendigt valide search
Pringsheim, 2008	Systematische review		18 RCT's over menstruele migraine, waarvan géén over gebruik orale contraceptiva	-	Divers	Divers	Divers		Artikel gaat niet in op uitgangsvraag van belang voor deze evidence review à exclusie
Ripa, 2015	Narratieve review		22 studies (met name dwarsdoorsnede	-					Geen systematische evaluatie uitkomstmaten à exclusie
Shuster, 2011	Narratieve review / opinion paper								Niet systematisch onderzoek à exclusie
Silberstein, 2014	Dubbelblinde placebo gecontroleerde cross-over RCT	Multicenter, UK	546 vrouwen met menstruatie geassocieerde migraine, gem lft 37,6 jr	3 cycli	Frovatriptan 2,5 mg 4 dd / 2 dd	Placebo	Incidentie menstruatie geassociceerde migraine, ernst, duur, geassocieerde symptomen, functionaliteit, gebruik rescue medicatie, patiënt tevredenheid	Gaat niet over hormonaal ingrijpen à exclusie	Onderzoek gesponsord door fabrikant, gaat niet over uitgangsvraag

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Sulak, 2007	Prospectief cohort onderzoek open label	Gynaecologie afdeling, VS	114 vrouwen met migraine die een combinatie oraal anticonceptie middel gebruiken, gem lft 32 jr	168 dgn na 2 cycli run-in (standaard 21/7 regime)	Combinatiepil progestin drosperinone3 mg / 30 µg ethinyl estradiol gedurende 168 dgn	-	Verschillende hoofdpijnschalen	Vgl run-in met periode 168 dgn: sign verschillen voor dgn per week dat productiviteit <50% was: 0,33 (sd 0,07) vs 0,17 (sd 0,04), aantal dgn dat geen huishouden gedaan kon worden: 0,18 (sd 0,013) vs 0,09 (sd 0,02), aantal dgn dat huishoudelijke productiviteit <50% was: 0,40 (sd 0,07) vs 0,25 (sd 0,05), sociale activiteiten <50%: 0,34 (sd 0,07) vs 0,20 (sd 0,04), duur hoofdpijn 3,8 (sd 0,7) vs 2,3 (sd 0,4) uur, aantal malen persisterende hoofdpijn ondanks medicatie 0,43 (sd 0,08) vs 0,26 (sd 0,05). Geen sign verschillen in ziekteverzuim, en verzuim voor sociale activiteiten	Geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, forse drop-out, selectie ptn
Vetvik, 2014	Dwarsdoorsnede onderzoek	Populatiestudie, Noorwegen	141 vrouwen met menstruele migraine, van wie 49 hormonale anticonceptie gebruiken, daarvan 23 amenorrhoe	-	-	-	Antwoorden in interview over invloed contraceptie op menstruele migraine	Vgl ptn met hormonale anticonceptie: met vs zonder amenorrhoe: bij amenorrhoe grotere kans op reductie aantal aanvallen: OR: 3,5 (95%BI: 1,1-11,4), grotere kans op migrainevrije afgelopen maand: OR: 16,1 (95%BI: 1,8-140,4). Geen associatie met intensiteit en duur aanval	Geen vgl onderzoek, geen interventies, interview met ptn, diverse vormen vertekening mogelijk, bijv recall bias, selectie ptn, weinig ptn per subgroep, zeer brede betrouwbaarheidsintervallen

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

Overwegingen

In een recente studie werd gesuggereerd dat met name de snellere daling van oestrogeen E1c voor de menstruatie bij migraine vrouwen t.a.v. gezonde vrouwen een rol speelt, er was echter geen relatie met het al of niet optreden van (migraineuze) hoofdpijn in deze studie.(136) Daarbij komt dat de rol van andere geslachtshormonen nog onvoldoende is onderzocht. Ook is er geen bewijs dat orale anticonceptie, met het al dan niet toevoegen van oestrogenen (prikpil of combinatiepil) die deze daling zouden opvangen, leidt tot een verbetering van (menstruele/menstruatie gerelateerde) migraine. Daarom is de werkgroep van mening dat, alleen wanneer een vrouw met menstruele migraine de (gecombineerde) anticonceptiepil reeds gebruikt als voorbehoedsmiddel, overwogen kan worden om de pil continu (dus zonder inlassen van een stopweek) te gebruiken. Alleen bij het optreden van doorbraakbloedingen wordt een stopweek geadviseerdDe prothrombotische risico's samenhangend met het gebruik van de gecombineerde orale anticonceptiepil moeten, net als bij vrouwen zonder migraine, meegewogen worden. Daarenboven moet specifiek voor vrouwen met migraine met aura rekening gehouden worden met een verhoogd cardiovasculair risico.
WHO en US Centers for Disease Control beschouwen migraine met aura een contra-indicatie voor het gebruik van orale gecombineerde anticonceptiva wegens het risico op ischemisch CVA.(98) Hoewel

pilgebruik het risico op beroerte bij migraine met aura in combinatie met roken lijkt te verhogen, levert het bestaande onderzoek over anticonceptie bij migraine patiënten tegenstrijdige conclusies op. Mogelijk is het gebruik van een pil met alleen progestageen of een levonorgestrel houdend spiraal veiliger en kunnen oude generatie combinatiepillen met oestrogeen en toediening in de vorm van pleisters en vaginale ringen beter worden vermeden bij vrouwen met migraine met aura. Bij vrouwen met migraine met aura, die roken en orale anticonceptiva gebruiken moet het roken ten zeerste worden ontraden.(32)
Er is geen bewijs voor hormonale behandeling bij vrouwen met toename van migraine aanvallen rondom de menopauze.

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

Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 17-12-2017

Laatst geautoriseerd : 17-12-2017

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

Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Algemene gegevens

Deze richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en PROVA en gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

Doel

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

Doelgroep

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

Samenstelling werkgroep

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

Toehoorder

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

Belangenverklaringen

Naam	Namens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Wim Mulleners	NVN	Klinisch neuroloog	Chief Medical Information Officer, bestuurslid NHV, lid-beroepsgenoot regionaal tuchtcollege, beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Geen	Geen	Beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Industry sponsored geneesmiddelenonderzoek MS	Geen	Geen
Gisela Terwindt	NVN	Staflid neurologie LUMC	Vice-voorzitter WAR Hersenstichting (onbetaald), commissielid klinische fellowships/TOP subsidies NWO/ZonMW (onbetaald/betaald), bestuurslid NHV en voorzitter WAR Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (onbetaald), WAR Orphanet Nederland (onbetaald), Board of trustees International Headache Society (onbetaald), Member of Classification Committee International Headache Classification (onbetaald)	Geen	Geen	Adviserend bij Nederlandse Hoofdpijn Patiëntenvereniging, bij HCHWA-D patiëntenvereniging, bij ontwikkelen kwaliteitsindicatoren hoofdpijnzorg	Financiering voor deelproject en vanuit NWO/ZonMW, Nederlandse hartstichting, Hersenstichting, Europese subsidie (FP7)	Momenteel bezig met onafhankelijke trial (in kader van VIDI project) naar het effect van Botox op afkicken van medicatie-overgebruik bij chronische migraine. Financiering vanuit ZonMw en Hersenstichting, die geen inspraak/invloed hebben op trial. Geen co-financiering vanuit farmacie voor deze studie. In 1996 patent op FHM1=CACNA1a gen aangevraagd	In het LUMC gaan we op korte termijn nieuwe trials doen naar de effectiviteit van CRGP-antibodies. Ook loopt er een trial naar n. occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (ICON studie). Er worden regelmatig trials opgestart in samenwerking met neurostimulatiebedrijven, cq. farmaceutische industrie. Prof. Ferrari is hier eerste aanspreekpunt voor, maar het betreft dus wel onderzoek in onze Leidse hoofdpijn onderzoeksgroep. Op DIT moment loopt er alleen CHARM studie (onafhankelijk onderzoek naar effect Botox bij afkicken medicatie bij chronische migraine, PI Terwindt) en ICON studie (n.occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (PI Ferrari). Na de zomervakantie zal naar verwachting CGRP studie bij migraine starten in samenwerking met farmacie (PI Ferrari)
Mariska Tuut	PROVA	Eigenaar PROVA	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Hans Carpay	NVN	Neuroloog/maat MSB Gooi en Eemland (in Tergooi Ziekenhuis)	Lid RVT Epilepsiefonds (onbetaald), onderzoeker neurologie LUMC (0,1 FTE, betaald)	Geen	Geen	Lid redactie Hoofdzaken (blad NVVHP), vice-voorziter stafbestuur Tergooi	n.v.t.	n.v.t.	geen

Emile Coutu rier	NVN	Klinisch neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave	Onbetaalde bestuurlijke functies: Nederlandse Hoofdpijn Vereniging, Anglo Dutch Migraine Association, Vereniging Nederlandse Hoofdpijn Centra	Geen	Geen	Geen	CINTHA-trial, deels gefinancierd door Innovatiefon ds zorgverzeke raars	Geen	Geen
Joost Haan	NVN	Neuroloog, vakgroeplid Alrijne ziekenhuis Leiderdorp; part-time wetenschap pelijke aanstelling LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	Begeleider van onderzoekst er (I de Coo) bij het ICON onderzoek (occipitale stimulatie bij cluster hoofdpijn) in het LUMC	geen	geen
Guus Scho onma n	NVN	Neuroloog ETZ Tilburg	Onbetaald: Secretaris en medeoprichter werkgroep acute neurologie NVN, co-organisatie NHV jaarvergadering november 2015 Tilburg, lid redactieraad E-learning acute neurologie voor aios neurologie, co-organisatie hoofdpijn IN-zicht: jaarlijks landelijk aios hoofdpijnonderwijs (LUMC), onderzoeker LUMC Leiden en ETZ Tilburg, lid 'education subcommittee' international headache society (tussen 2010-2015 voorzitter)	Geen	Geen	Geen	Principal investigator center-TBI: europees neurotraum a onderzoek. Geen relatie met hoofdpijn	Geen	Geen
Peter van den Berg	NVN	Neuroloog		Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2014: praktisch neurologisch onderzoek video voor MSD gemaakt - dienstverlening consultancy; 2014: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker; 2012: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker 2016: Novartis – adviesraad CGRP antistoffen marketing
Natali e Wien dels	NVN	Neuroloog, chef de clinique op afdeling kinische neurofysiolo gie	Redactie Nervus, nascholing neurologie, uitgeverij Prelum Houten, betaald	Geen	Geen	Geen	Geen		
Hille Kopp en	NVN			Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Frans Dekker	NHG*	Huisarts te Purmerend	Onderzoeker LUMC afdeling public health en eerstelijnsgeneeskunde; voorzitter commissie wetenschappelijk onderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Zwany Metting	Kinderneurologie	Neuroloog/kinderneuroloog	geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Judith Pijpers	VAAN	Arts onderzoeker	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Jikke-Mien Niermeijer	NVKN	Kinderneuroloog ETZ Tilburg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitge-breide commentaarronde.
Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnendatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Werkwijze

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

Knelpuntenanalyse

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

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

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

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

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

Zoekverantwoording

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de Richtlijnendatabase.

Bijlage

ALGEMENE INLEIDING

Migraine is een veelvoorkomende aandoening, met een grote impact op de kwaliteit van leven. In Nederland hebben naar schatting zo'n 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.(1) Dat ligt in lijn met een 1-jaars prevalentie in Europa van ongeveer 15%.(2) De wereldwijde prevalentie is geschat op bijna 960.000.000. Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, staat migraine op de 7^{e} plaats in de wereldwijde WHO ranglijst van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen en zelfs op de 3^{e} plaats bij mensen onder de 50 jaar.(3, 4)
Migraine is een aanvalsgewijze hevige, bonzende, eenzijdige hoofdpijn van 4-72 uur, die gepaard gaat met misselijkheid, braken en/of overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren (migraine zonder aura). Bij een op de drie patiënten is er sprake van auraverschijnselen voorafgaand aan de aanval. Deze verschijnselen zijn meestal visueel.(5)
Bij de meeste patiënten is er sprake van episodische migraine (<15 hoofdpijndagen per maand). Elk jaar transformeert echter 2,5% van de patiënten naar chronische migraine (≥15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥8 migraine dagen), een proces dat 'migraine chronificatie' wordt genoemd. In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar. Een belangrijke risicofactor is het frequente gebruik van acute hoofdpijnmedicatie, en als zodanig komt medicatieovergebruik bij twee derde van de chronische migraine patiënten voor, maar in de neurologenpraktijk waarschijnlijk nog meer.(5-7)
De diagnose chronische migraine en medicatieovergebruikhoofdpijn kunnen volgens de huidige classificaties dan ook naast elkaar bestaan. Medicatieovergebruikhoofdpijn (MOH) is gedefinieerd als een hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand met overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie, gedurende > 3 maanden. MOH is een secundaire hoofdpijn, die over het algemeen voorkomt bij mensen met een onderliggende primaire hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn. De prevalentie in Nederland is 2,6% en staat in de eerder genoemde WHO ranglijst op de 20ste plaats. In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen worden (in Nederland) het meest overgebruikt.(3, 5, 8-10) Overigens kan ook het overmatig gebruik van cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, energydranken) tot overgebruikhoofdpijn leiden, de grens die hierbij gehanteerd wordt is ≥5 eenheden/dag.
De diagnose spanningshoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie.. Spanningshoofdpijn wordt volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en spanningshoofdpijn moet onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn.zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

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

Migraine zonder aura
A. Ten minste vijf aanvallen die aan criteria B-D voldoen
B. Hoofdpijn gedurende 4-72 uur (onbehandeld of onsuccesvol behandeld)
C. Hoofdpijn heeft tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

1. unilaterale lokalisatie
2. pulserend karakter
3. matig of ernstige pijn

4. Verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.

D. Tijdens de hoofdpijn is er sprake van minstens één van de volgende klachten:

1. misselijkheid en/of braken
2. fotofobie én fonofobie

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

Migraine met aura
A. Tenminste twee aanvallen die aan criteria B en C voldoen
B. Een of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen: visuele, sensibele, spraak/taal-, motorische, hersenstam of retinale symptomen.
C. Tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

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

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

Chronische migraine
A. Hoofdpijn (spanningshoofdpijnachtig en/of migraineachtig) op ≥15 dagen per maand gedurende ≥3 maanden.
B. Voorkomende bij een patiënt die ten minste 5 aanvallen heeft gehad, voldoend aan de criteria voor *1.1 Migraine zonder aura* en/of *1.2 Migraine met aura.*
C. Op ≥8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden voldeed de hoofdpijn aan één of meerdere van de volgende criteria:

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

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

Medicatieovergebruikhoofdpijn
A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn
B. Overmatig gebruik gedurende >3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie
C. Kan niet beter verklaard worden door een andere hoofdpijndiagnose.

Subtypen medicatie afhankelijke hoofdpijn/cafeïne afhankelijke hoofdpijn

1. Ergotamine ≥ 10 dagen per maand
2. Triptanen op ≥ 10 dagen per maand
3. Simpele analgetica, zoals paracetamol, acetylsalicylzuur of NSAIDs, op ≥ 15 dagen per maand
4. Opioïden op ≥ 10 dagen per maand
5. Combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand
6. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, die individueel niet overmatig gebruikt worden
7. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, waarvan het type, de hoeveelheid of het patroon van gebruik niet goed geverifieerd kan worden
8. Overige medicatie die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand.
9. Cafeïne houdende dranken op ≥ 5 eenheden/dag

Spanningshoofdpijn
A. infrequente spanningshoofdpijn (<1 dag/maand), frequente spanningshoofdpijn (1-14 dagen/maand), chronische spanningshoofdpijn (15 dagen of meer/maand)
B. duur 30 minuten tot 7 dagen
C. tenminste 2 van de verschijnselen:

1. bilateraal gelokaliseerd
2. drukkend of bandvormig (niet kloppend) van karakter
3. mild of matige intensitiet
4. geen verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of tralopen.

D. Bij (in) frequente spanningshoofdpijn:

1. geen misselijkheid of braken
2. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie

Bij chronische spanningshoofdpijn:

1. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie of geringe misselijkheid
2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken

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

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

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn, die in de tweede of derde lijn (gespecialiseerd hoofdpijncentrum) behandeld worden. De richtlijn heeft betrekking op zowel kinderen als volwassenen. Voor de zorg in de eerste lijn wordt verwezen naar de NHG-Standaard Hoofdpijn. Hierin is ook informatie opgenomen over niet-medicamenteuze aspecten van de behandeling en voorlichting. Informatie voor patiënten kan gevonden worden op www.thuisarts.nl.
Clusterhoofdpijn en aangezichtspijn vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn.
De volgende uitgangsvragen worden in deze richtlijn behandeld:

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

De behandeling van spanningshoofdpijn is overgenomen uit de oude richtlijn uit 2008, en niet geactualiseerd.
Voor wat betreft behandelingsaspecten richt de richtlijn zich met name op de medicamenteuze behandeling. Over andere vormen van behandeling, bijvoorbeeld behandeling gericht op de psychologie, doet de richtlijn geen uitspraak. Desalniettemin hecht de werkgroep eraan te vermelden dat haar geen wetenschappelijk bewijs bekend is die aantoont dat er niet-medicamenteuze behandelingen zijn die de oorzaak van de migraine wegnemen. Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze, met name psychologische, maatregelen helpen om om te gaan met de chronische aandoening migraine. Daarnaast lijkt het gradueel blootstellen aan geselecteerde vermeende triggers van aanvallen beter dan het vermijden hiervan.(13) Verder hebben migraine patiënten een verhoogd risico op het krijgen van depressie en deze comorbiditeit verhoogt het risico voor chronificatie van migraine aanvallen en overgebruik van acute medicatie.

Gebruikte afkortingen

- µg: microgram
- 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- ACE: angiotensine converting enzyme
- afh: afhankelijk
- bijv: bijvoorbeeld

- CCT: Controlled clinical trial
- CPAP: continuous positive airway pressure
- d.m.v: door middel van
- DDD: defined daily doses
- dgn: dagen
- div: diverse
- ECG: electrocardiogram
- evt: eventueel
- FDA: Food & Drugs Administration
- GCP: good clinical practice
- gem: gemiddelde
- i.v.: intraveneus
- i.v.m.: in verband met
- jr: jaar
- kg: kilogram
- lab: laboratorium
- lft: leeftijd
- m.n.: met name
- m.u.v.: met uitzondering van
- max: maximaal
- MD: mean difference = gemiddeld verschil
- mg: milligram
- MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire
- mnd: maand
- MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn
- NL: Nederland
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.b.v.: op basis van
- OR: odds ratio
- PET: Positron Emissie Tomografie
- ptn: patiënten
- RCT: randomized controlled trial
- ROR: reporting odds ratio
- RR: relatief risico
- s.c.: subcutaan
- sd: standaarddeviatie
- sign: significant
- SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer

- SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer
- t.o.v.: ten opzichte van
- TCA: tricyclische antidepressiva
- TIA: transient ischemic attack
- UK: Verenigd Koninkrijk
- univ: universitair
- v.d.: van de
- v: van
- VAS: visual analogue scale
- vgl: vergelijking
- vnl: voornamelijk
- VS: Verenigde Staten
- vs: versus
- wkn: weken
- zkh: ziekenhuis

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

GRADE EVIDENCE PROFILE

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

CI: Confidence interval

META-ANALYSES

Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling

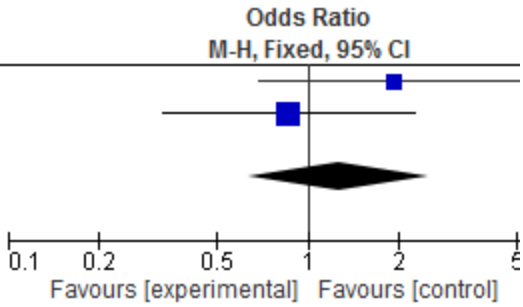
Zwangerschap

Uitkomstmaat: spontane abortus

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
O'Quinn 1999	11	96	6	96	37.4%	1.94 [0.69, 5.48]
Shuhaiber 1998	8	76	11	92	62.6%	0.87 [0.33, 2.28]
Total (95% CI)		**172**		**188**	**100.0%**	**1.27 [0.63, 2.54]**
Total events	19		17			

Heterogeneity: Chi² = 1.24, df = 1 (P = 0.26); I² = 20%
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)

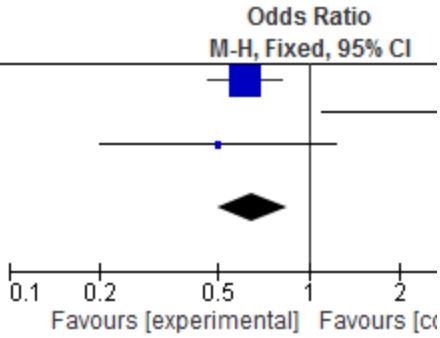


Uitkomstmaat: prematuriteit

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Nezvalova-Henriksen 2013	92	1465	108	1095	88.4%	0.61 [0.46, 0.82]
Olsen 2000	5	34	3	89	1.1%	4.94 [1.11, 21.97]
Shuhaiber 1998	8	82	16	90	10.5%	0.50 [0.20, 1.24]
Total (95% CI)		**1581**		**1274**	**100.0%**	**0.65 [0.49, 0.85]**
Total events	105		127			

Heterogeneity: Chi² = 7.58, df = 2 (P = 0.02); I² = 74%
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)

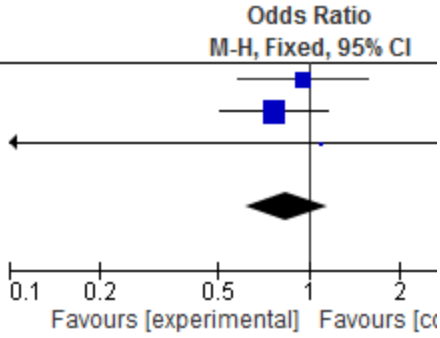


Uitkomstmaat: majeure congenitale afwijkingen

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Källen 2011	92	2777	19	550	37.3%	0.96 [0.58, 1.58]
Nezvalova-Henriksen 2013	43	1210	50	1092	61.6%	0.77 [0.51, 1.16]
Shuhaiber 1998	1	82	1	90	1.1%	1.10 [0.07, 17.86]
Total (95% CI)		**4069**		**1732**	**100.0%**	**0.84 [0.61, 1.15]**
Total events	136		70			

Heterogeneity: Chi² = 0.48, df = 2 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN

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

Noten bij adviezen behandeling acute migraine kinderen:
Algemeen: In de literatuur is er op dit moment beter bewijs voor de effectiviteit van triptanen dan voor de 'gewone pijnstillers' paracetamol en NSAID's. De keuze tussen deze twee categorieën lijkt in de praktijk een afweging tussen enerzijds de ernst, duur en het invaliderende karakter van de aanvallen en anderzijds de mogelijke, maar meestal milde, bijwerkingen van triptanen. Het adagium is een triptan

te proberen als paracetamol of een NSAID niet effectief zijn.
Er is het meest onderzoek gedaan naar de werking van sumatriptan neusspray bij kinderen, dit middel is als enige geregistreerd voor kinderen in Nederland. Echter, het heeft wel lokale bijwerkingen, die het gebruik soms kunnen hinderen. Er is geen voorkeur aan te geven wat betreft effectiviteit of superioriteit van de andere triptanen, het onderzoek hiernaar is van onvoldoende kwaliteit.(85):
Paracetamol: Aanbeveling: er is onvoldoende bewijs dat paracetamol effectief is bij acute behandeling van migraine bij kinderen, maar omdat het een breed geaccepteerde good clinical practice is, is de werkgroep van mening dat paracetamol een behandeling van eerste keuze is,tenzij er een contra-indicatie bestaat.
In de literatuur is een RCT beschikbaar van onvoldoende kwaliteit voor opname in systematische review.(222)
NSAID's: Aanbeveling: de werkgroep is van mening dat ibuprofen mogelijk effectief is bij de acute behandeling van migraine. Hoewel er geen sterk bewijs is op basis van RCT's, is het een breed geaccepteerde behandelwijze om migraine bij kinderen te behandelen met een NSAID zoals ibuprofen.
Er zijn slechts drie RCT's in de literatuur met ibuprofen.(222-224) Er is lage kwaliteit bewijs voor het effect van ibuprofen versus placebo bij acute behandeling van migraine bij kinderen.(69)
Volgens experts is ibuprofen beter dan paracetamol bij migraine aanvallen.(225)
Triptanen: Er is toenemend bewijs uit RCT's dat sumatriptan neusspray bij kinderen van 12-17 jaar effectief is in de reductie van hoofdpijn na 2 uur.(65, 226, 227) Wel wordt er als belangrijke bijwerking verandering van de smaak gerapporteerd.
Er is beperkt bewijs (zeer lage kwaliteit bewijs) voor de effectiviteit van almotriptan.(59)
Rizatriptan vermindert de misselijkheid, maar niet de pijn. Er is een RCT van voldoende kwaliteit.(66)
Een andere studie was van onvoldoende kwaliteit. Ahonen, 2006 #1107}
Het is niet bekend of zolmitriptan en eletriptan effectief zijn: data over zolmitriptan zijn conflicterend en de kwaliteit van bewijs is laag.(64) Data over eletriptan zijn beperkt.(67)
Naratriptan is veilig bevonden bij gebruik bij kinderen in een studie(228)
Er is onvoldoende bewijs om naratriptan en eletriptan voor migraine bij kinderen te adviseren. Er zijn ook geen effectiviteits data voor frovatriptan bij kinderen.(229, 230)
Gebruik anti-emetica bij kinderen: aanbeveling: Anti-emetica kunnen zinvol zijn als misselijkheid en braken een vroeg symptoom van de aanval zijn en de inname van orale medicatie in de weg staan. Hierover zijn geen RCT's te vinden in de literatuur.

Noten bij schema migraine profylaxe bij kinderen:
Aanbeveling: in sommige gevallen is naast een duidelijk advies over leefregels een plaats voor medicamenteuze profylaxe, ondanks het feit dat er onvoldoende kwalitatief goed bewijs hiervoor is uit studies bij kinderen.
Beta blokkers: propanolol: Er zijn twee systematische reviews gebaseerd op 3 RCT's: hieruit wordt niet duidelijk of propranolol effectiever is dan placebo bij kinderen (zeer lage kwaliteit van bewijs).(87, 231)
Resultaten van de RCT's zijn niet conclusief.(232-234)
Candesartan: Voor kinderen is de aanbeveling, zonder bewijs voor effectiviteit
Pizotifeen: hoewel dit middel veel gebruikt wordt voor migraine bij kinderen, zijn er geen goed uitgevoerde trials beschikbaar, er zijn 2 RCT's in de literatuur, beide van oudere datum.(235, 236)
Topiramaat: Er is bewijs van lage kwaliteit voor het effect van topiramaat: vergeleken met placebo lijkt het in sommige studies de hoofdpijn frequentie te reduceren na 3 en 5 maanden. De effecten verschillen per trial en per uitkomstmaat. Het middel werd vooral onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar.(237-241) Recent is een studie verschenen (CHAMP) waaruit naar voren is gekomen dat als men behandeling met topiramaat, amitryptilline en placebo vergelijkt er geen verschillen zijn in effect op migraine bij kinderen.(100)
Valproaat: Er is een systematische review gedaan in 2009 , waaruit is gebleken dat op basis van de beschikbare studies op dat moment er geen bewijs was dat valproaat meer effect had op reductie van

migraine aanvallen dan placebo.(241) Divalproex was niet beter dan placebo bij migraine bij adolescenten.(242) In 2010 verscheen een RCT die valproaat vergeleek met propranolol, beide middelen werden effectief bevonden en reduceerden migraine aanvallen even goed. De hoofdpijnfrequentie was lager met propranolol dan met valproaat.(243) Bij gebrek aan verdere studies bij kinderen, wordt het in de praktijk wel toegepast als profylaxe bij kinderen, en bepaalt vooral het bijwerkingenprofiel voor welke patiënt het een geschikt middel kan zijn.
Andere anti-epileptica: hiervoor is onvoldoende bewijs beschikbaar uit de literatuur.
Amitryptilline: Uit de eerder aangehaalde CHAMP-studie is gebleken dat dit middel niet effectiever is dan placebo of topiramaat. In Nederland wordt dit middel vooral ingezet voor de behandeling van spanningshoofdpijn. Amerikaanse studies tonen meer recent effectiviteit van dit middel in combinatie met cognitieve gedragstehrapie.(244) Er lijkt onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effect bij profylaxe van migraine.
Flunarizine: Eén studie genoemd in Cochrane met significant effect.(98) In de praktijk wordt het niet regelmatig voorgeschreven. Het werd vergeleken met topiramaat en toonde vergelijkbaar effect.(245) In een observationele studie werd gerapporteerd dat het vooral goed werkt bij kinderen met hemiplegische migraine; hierbij vond men een respons bij 80% versus 51% bij andere vormen van migraine.(246)
Voor de medicamenteuze profylaxe van migraine bij kinderen is er onbekende effectiviteit van een heel aantal middelen. Een recente systematische review is niet beschikbaar.(98)
Het is nu moeilijk om te zeggen waar we staan met medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen.(247) Beperkingen bij studies met kinderen zijn een hoog placebo effect, matige kwaliteit van de studies en beperkte aantallen studies. Tevens zijn er inconsistenties in gemeten effecten. Een evidence-based advies is niet mogelijk, er zal allereerst een goede systematische review moeten worden uitgevoerd..
Niet farmacologische migraine profylaxe: Hiernaar is geen systematische review gedaan voor deze richtlijn. Aanbeveling: naar de effecten van niet-medicamenteiuze profylaxe voor migraine bij kinderen is meer onderzoek nodig. Het valt buiten de beschouwing van deze richtlijn om hier uitgebreider advies over te geven.

SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES

Aanvalsbehandeling migraine

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij migraine met ernstige misselijkheid en/of braken.
Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt < 24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg of 80 mg in 1x.

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

Volwassenen
In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).
Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

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

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

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

De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.
Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.
Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn).
Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.
De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.
Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.
Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsescalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.

© 2012 - 2018 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	Propranolol:hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. Valproaat MGA met opbouw naar dosis van 10 mg/kg
Effectief,in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	Candesartan: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis
Effectief, slechts in een trial onderzocht	Flunarizine 1 dd 5 mg (= max bij G < 40 kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg
Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. Candesartan start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)
	2. Metoprolol start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) Propranolol start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) Valproaat MGA (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	3. Valproaat MGA (vrouwen: zie richtlijn CBG) Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	4. Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie	
Gering effectief	1. Topiramaat Valproaat
	2. Botulinetoxine A

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn
De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de

effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de ontrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie de module 'Profylactische behandeling migraine').
- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

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

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

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

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn

Uitgangsvraag

Welke behandeling is effectief bij patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn?

Aanbeveling

De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de ontrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie de module 'Profylactische behandeling migraine').
- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

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

Inleiding

Medicatieovergebruikshoofdpijn is een aggravatie van een voorheen primaire vorm van hoofdpijn (migraine of spanningshoofdpijn) door chronisch overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie. Pijnmedicatie ingenomen voor een andere aandoening kan hier ook aan bijdragen. Frequentie, regelmaat en duur van de inname zijn belangrijke bepalende risico's.(11) Per jaar hebben zo'n 500.000

patiënten in Nederland chronische migraine, wat betekent dat zij minimaal 15 dagen per maand hoofdpijn hebben waarvan minstens 8 dagen migraine. Meer dan de helft van deze patiënten gebruikt teveel medicatie om deze hoofdpijn (tijdelijk) te onderdrukken. In de neurologenpraktijk kan dit percentage nog veel hoger zijn, tot wel 90%. Hiermee wordt chronische migraine zonder medicatie overgebruik eerder uitzondering dan regel. Comorbide depressie komt vaak voor bij chronische migraine patiënten.(137) Depressie is ook een belangrijke voorspeller voor medicatie overgebruik.(138) Comorbide depressie verhoogt dus het risico op chronificatie van migraine en is dus een belangrijke factor in de behandeling.(139-141) Andersom geeft migraine een verhoogd risico op het ontstaan van depressie en is een hoge migraine frequentie geassocieerd met een hogere depressie prevalentie.(142-144) Er lijkt dus een driehoeksrelatie te zijn tussen migraine chronificatie, depressie en medicatie overgebruik. Het ervaren van allodynie tijdens een migraine aanval is hierbij een aanvullende risicofactor voor chronifciatie van aanvallen.(142, 145) Voor de relatie tussen spanningshoofdpijn, depressie en medicatie overgebruik geldt hetzelfde als voor migraine, maar dit is minder goed onderzocht.(138, 140).

Medicatieovergebruikshoofdpijn:

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

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

Zie de bij deze uitgangsvraag opgestelde GRADE evidence profielen.

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

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

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

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

Effectiviteit van verschillende methoden van onttrekking en ondersteunende maatregelen
Een niet geblindeerd onderzoek onder 137 patiënten met 'gecompliceerde' medicatieovergebruikshoofdpijn met een follow-up van tien weken vergeleek drie strategieën: alleen advies om te stoppen met medicatie, een poliklinisch detoxificatieprogramma inclusief 10 dagen prednison en geïndividualiseerde profylaxe, en een klinisch detoxificatieprogramma zoals het poliklinisch programma inclusief opname van 8 – 10 dagen, en anti-emetica per infuus.(161) Definitie van 'gecompliceerd' was onder andere op basis van (psychiatrische) comorbiditeit of dagelijks medicatie gebruik. Ter bestrijding van onttrekkingssymptomen mochten patiënten andere pijnstillers gebruiken dan hun gebruikelijke. De groep opgenomen patiënten had hierbij gemiddeld de grootste reductie van het aantal hoofdpijndagen (76%), in vergelijking met poliklinische detoxificatie (52%) en alleen stopadvies (50%) ($p<0,001$). In een onderzoek onder 97 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn, waarin 20 dagen celecoxib werd vergeleken met prednison (en verder detoxificatieprogramma met abrupte stop van medicatie en profylaxe met topiramaat) werd in beide groepen een verbetering van het aantal hoofdpijndagen per week gezien, maar geen verschil tussen beide groepen.(163) In een studie met 100 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn met een follow-up van 28 dagen bleek geen meerwaarde van orale prednisolon gedurende de eerste zes dagen van medicatie-onttrekking ten opzichte van placebo.(147) Een studie onder 17 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn met een week onttrekking en een follow-up van vier weken liet eveneens geen voordeel van amitriptyline zien ten opzichte van placebo.(148) Een onderzoek onder 34 patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn toonde geen verschil tussen acht weken ibudilast en placebo na een follow-up van 6 maanden, en ook geen verschil tussen baseline en acht weken ibudilast.(150) In een ander onderzoek weren 88 migraine patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn

gedurende 3 maanden onttrokken, waarvan eerst zes dagen opname, gevolgd door 12 weken valproinezuur of placebo.(162) Hierna werd de preventieve medicatie gestaakt. Na 12 weken follow-up werd een verschil gezien in aantal patiënten dat >50% reductie van het aantal hoofdpijndagen per maand had (45% versus 24%, OR: 3,4 (95%BI: 1,1 – 11,1)), maar na follow-up van 24 weken was er geen verschil meer tussen beide groepen (35% versus 41%, OR: 0,7; 95%BI: 0,3 – 2,0).

Zoeken en selecteren

P: Patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn
I: Ontwennen (& interventies daarbij)
C: Niet ontwennen
O: Vermindering aantal hoofdpijndagen
De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.
De belangrijkste uitkomstmaat is het aantal hoofdpijndagen per maand.

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 27 oktober 2015.
De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoeken)).

Referenties

1 - Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology. 1999;53(3):537-42.

2 - Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008;7(4):354-61.

3 - Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(9995):743-800.

4 - Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Head-ache Pain. 2016;17(1):104.

5 - Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

6 - Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008;71(8):559-66.

7 - Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.

8 - Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. Cephalalgia. 2006;26(12):1434-42.

9 - Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? Cephalalgia. 2016;36(2):122-30.

10 - Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol. 2010;9(4):391-401.

11 - Neurologie NVv. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. 1e herziening. 2007.

12 - Patiënten NVvH. Chronische aangezichtspijn. Multidisciplinaire richtlijn. 2013.

13 - Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. Behav Res Ther. 2014;61:1-11.

14 - GRADE_NL. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.

15 - Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008039.

16 - Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008041.

17 - Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD009455.

18 - Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008783.

19 - Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358(9294):1668-75.

20 - Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):585-6.

21 - Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia. 2002;22(8):633-58.

22 - Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med. 2004;62(9):309-13.

23 - Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. Headache. 2007;47(2):266-9.

24 - Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. Headache. 2012;52(2):198-203.

25 - Putnam GP, O'Quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Migraine polypharmacy and the tolerability of sumatriptan: a large-scale, prospective study. Cephalalgia. 1999;19(7):668-75.

26 - Hall GC, Brown, M.M., Mo, J., MacRae, K.D. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004;62(563-568).

27 - Dodick DW, Martin, V.T., Smith, T., Silberstein, S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. Headache. 2004;44(Suppl 1):S20-S30.

28 - Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.

29 - Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

30 - Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291(4):427-34.

31 - Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72(21):1864-71.

32 - Linstra K, Wermer M, Terwindt GM. Vrouwen met migraine hebben verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd. [accepted].

33 - Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-97.

34 - David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(4):439.

35 - Elkind AH, Satin, L.Z., Nila, A., Keywood, C. Frovatriptan use in migraineus with or at high risk of coronary artery disease. Headache. 2004;44:403-10.

36 - Gnecchi-Ruscose T, Bernard, X., Pierre, P., Anderson, D., Legg, N., Enahoro, H., Winter, P.D.O., Crisp, A., Melin, J.A., Camici, P.G. Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator

reserve in migraineurs. Neurology. 2000;55:95-9.

37 - Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardio-vascular events: a nested-case-control study from the French health system database. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):801-7.

38 - Mathew NT, Hettiarachchi, J., Alderman, J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. Headache. 2003;43:962-74.

39 - Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia. 2014;34(1):5-13.

40 - Tomita MS, N., Igarashi, H., Endo, M., Sakai, F. . Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcuteaneous sumatriptan injection. Internal Medicine. 2002;41:6225-625.

41 - Velentgas P, Cole, J.A., Mo, J, Sikes, C.R., Walker, A.M. Severe vascular events in migraine patients. Headache. 2004;44:642-51.

42 - Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C.C., Egberts, A.C.G. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. . Neurology. 2006;67:1128-34.

43 - Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. Headache. 2012;52(7):1085-93.

44 - Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache. 2009;49(10):1414-22.

45 - Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache. 2014;54(7):1158-72.

46 - Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother. 2008;42(4):543-9.

47 - Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother. 2004;38(10):1726-30.

48 - Källen B, Nilsson, E., Otterblad Olausson, P. . Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine. A register study in Sweden. Drug Saf. 2011;34(8):691-703.

49 - Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache. 2015;55(4):490-501.

50 - Nezvalová-Henriksen K, Spigset, O., Nordeng, H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian

population registry study. Eur J Epidemiol. 2013;28:759-69.

51 - Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2010;50(5):795-807.

52 - Curran M.P. EHC, Wagstaff A.J. Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. CNS Drugs. 2005;19(4):335-43.

53 - Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302.

54 - Evers S, Rahmann, A., Kraemer, C., Kurlemann, G., Debus, O., Husstedt, I.W., Frese, A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67:497-9.

55 - Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(7):342.

56 - Fraser IP, Han L, Han TH, Li CC, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs in a randomized study. Headache. 2012;52(4):625-35.

57 - Hewitt DJ, Pearlman E, Hamalainen M, Lewis D, Connor KM, Michelson D, et al. Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. Headache. 2013;53(1):104-17.

58 - Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. Cephalalgia. 2012;32(10):750-65.

59 - Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2008;48(9):1326-36.

60 - Major PW, Grubisa, H.S.I., Thie, N.M.R. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. Pediatr Neurol. 2003;29:425-9.

61 - McDonald SA, Hershey, A.D., Pearlman, E., Lewis, D., Winner, P.K., Rothner, D., Linder, S.L., Runken, C., Richard, N.E., Derosier, F.J. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2011;51:1374-87.

62 - Natarajan S, Jabbour, J.T., Webster, C.J., Richardson, M.S. Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine. Headache. 2004;44:969-77.

63 - Rothner AD, Winner, P., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. . One-year

tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. Clin Ther. 2000;22:1533-46.

64 - Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. Headache. 2006;46(1):101-9.

65 - Winner P, Rothner, D., Saper, J., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics. 2000;106:989-97.

66 - Winner P, Lewis, D., Visser, H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J.K. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2002;42:49-55.

67 - Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47(4):511-8.

68 - Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache. 2006;46(2):212-22.

69 - Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220.

70 - Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. Headache. 2009;49(7):1001-4.

71 - Bates D, Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F-B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology. 1994;44:1587-15892.

72 - Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. Headache. 2009;49(3):350-63.

73 - Diaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falques M, Vila C. The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine: data from the "Act when mild" study. Int J Neurosci. 2011;121(12):655-61.

74 - Dowson AJ, Mathew, N.T., Pascual, J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. Int J Clin Pract. 2006;60(6):698-706.

75 - Evers S, Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C., Zanchin, G., Pinessi, L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. J Headache Pain. 2015;16(28):1-5.

76 - Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? Headache. 2008;48(6):914-20.

77 - Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. Cephalalgia. 2008;28(10):1031-8.

78 - Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. Headache. 2012;52(1):133-9.

79 - Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache. 2007;47(2):247-52.

80 - Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. Cephalalgia. 2012;32(3):226-35.

81 - Olesen J, Diener, H.C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol. 2004;11:671-7.

82 - Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004;55(1):19-26.

83 - Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000;123 (Pt 8):1703-9.

84 - Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. Pain Med. 2008;9(2):175-85.

85 - Barnes NP. Migraine headache in children. Clinical Evidence. 2015;6(318):1-33.

86 - Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. Neuropediatrics. 2013;44(1):3-19.

87 - Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26(5):497-505.

88 - El-Chammas K, Keyes, J., Thompson, N., Vijayakumar, J., Becher, D., Jackson, J.L. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. JAMA Pediatr. 2013;167(3):250-8.

89 - Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute

se-vere migraine headaches: a meta-analysis. Eur J Neurol. 2013;20(8):1184-90.

90 - Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effec-tiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.

91 - Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003225.

92 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010609.

93 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic mi-graine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010610.

94 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010611.

95 - Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ. 2010;182(7):E269-76.

96 - Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med. 2013;28(9):1225-37.

97 - Tomkins GE, Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E., Santoro, J.E. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. . Am J Med. 2001;111:54-63.

98 - Victor S, Ryan, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (review). Cochrane Database Syst Rev. 2003(4).

99 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, prega-balin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010608.

100 - Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitripty-line, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2016.

101 - Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.

102 - Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine

and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(16):1736-45.

103 - Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, Kroner JW, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results from the Cognitive Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. The Clinical Journal of Pain. 9000;Publish Ahead of Print.

104 - Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. Cephalalgia. 2015;35(10):894-911.

105 - Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2016.

106 - Macgregor EA. Headache in pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-47.

107 - Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health. 2015;7:773-82.

108 - Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. Cephalalgia. 2014;34(4):280-8.

109 - Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia. 2003;23(4):302-8.

110 - Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain. 2013;14:7.

111 - Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330(7482):63.

112 - Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010;123(7):612-24.

113 - Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contra-ception. BMJ. 1999;318(7175):13-8.

114 - Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia. 2004;24(6):483-90.

115 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine. A systematic review. JAMA 2006;295(15):1824-30.

116 - Calhoun A. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. South Med J. 2004;97(9):819-22.

117 - Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? Headache. 2012;52(4):648-60.

118 - Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. Headache. 2012;52(8):1246-53.

119 - Calhoun AH, Hutchinson, S. Hormonal therapies for menstrual migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:381-5.

120 - De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. Fertil Steril. 2011;96(4):917-20.

121 - Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(6):1583-633.

122 - Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain. 2007;8(5):283-8.

123 - MacGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007;33(1):36-47.

124 - Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2016;56(2):292-305.

125 - Merki-Feld GS, Imthurn, B., Langner, R., Seifert, B., Gantenbein, A.R. Positive effects of the progestin desogestrel 75 ug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. J Headache Pain. 2015;16(39):1-7.

126 - Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(5):394-400.

127 - Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:178-82.

128 - Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011;83(3):223-8.

129 - Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception. 2013;88(3):369-75.

130 - Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache. 2015;55(8):1052-71.

131 - Pringsheim T, Davenport, W.J., Dodick, D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache. Neurology. 2008;70:1555-63.

132 - Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(2):131-8.

133 - Silberstein SD, Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C. A randomized trial of frovatriptan for the in-termittent prevention of menstrual migraine. Neurology. 2004;63:261-9.

134 - Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. Headache. 2007;47(1):27-37.

135 - Vetvik KG, MacGregor, E.A., Lundqvist, C., Russel, M.B. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. J Headache Pain. 2014;15(30):1-5.

136 - Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

137 - Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2A):217-20.

138 - Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? Pain. 2005;119(1-3):49-55.

139 - Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evo-lution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008;48(8):1157-68.

140 - Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

141 - Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain. 2012;13(8):615-24.

142 - Louter MA, Wardenaar KJ, Veen G, van Oosterhout WP, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(14):1187-92.

143 - Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. Neurology. 2003;60(8):1308-12.

144 - Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depres-sion on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. J Psychosom Res. 2008;65(2):135-42.

145 - Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013;136(Pt 11):3489-96.

146 - Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. Cephalalgia. 2009;29(3):293-9.

147 - Boe MG, Mygland, A., Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. Neurology. 2007;69:26-31.

148 - Descombes S, Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Albucher, J.F., Rascol, O., Montastruc, J.L., Senard, J.M. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. Headache. 2001;41:178-82.

149 - Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. Cephalalgia. 2012;32(5):423-7.

150 - Johnson JL, Kwok YH, Sumracki NM, Swift JE, Hutchinson MR, Johnson K, et al. Glial Attenuation With Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial of Efficacy and Safety. Headache. 2015;55(9):1192-208.

151 - Kristoffersen ES, Straand, J., Russell, M.B., Lundqvist, C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. Eur J Neurol. 2015;23(Suppl.1):28-35.

152 - Kristoffersen ES, Straand, J., Vetvik, K.G., Benth, J.S., Russel, M.B., Lundqvist, C. Brief intervention

by genral practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. J Neurol 2016;263:344-53.

153 - Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):505-12.

154 - Krymchantowski AV, Moreira, P.F. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. Cephalalgia. 2003;23:982-93.

155 - Munksgaard SB, Jensen, R.H. Medication overuse headache. Headache. 2014:1251-7.

156 - Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. Cephalalgia. 2012;32(11):834-44.

157 - Negro A, Curto, M., Lionetto, L., Martelletti, P. A two-years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. J Headache Pain. 2016;17(1):1-9.

158 - Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia. 2008;28(2):152-6.

159 - Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2013;33(3):202-7.

160 - Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topir-amate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. Clin Neuropharmacol. 2011;34(2):74-8.

161 - Rossi P, Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013;14(10):1-8.

162 - Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(8):1289-97.

163 - Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. Headache. 2015;55(1):128-35.

164 - Hagen K, . Stovner, L.J. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand. 2011;124(Suppl 191):38-43.

165 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. Neurology. 2006;66(12):1894-8.

166 - Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. Eur J Neurol. 2011;18(3):396-401.

167 - Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. Cephalalgia. 2011;31(9):1039-47.

168 - Steiner TJ, World Headache A. Lifting the burden: The global campaign against headache. Lancet Neurol. 2004;3(4):204-5.

169 - Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia. 2015.

170 - Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V, van der Vliet C, Knuistingh Neven A, Assendelft WJ, et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmaco-epidemiology database analysis in 6.7 million people. Cephalalgia. 2011;31(8):943-52.

171 - Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602.

172 - Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache. 2009;49(7):990-1000.

173 - Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. Cephalalgia. 2010;30(10):1214-24.

174 - Soon YY, Siow HC, Tan CY. Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Sin-gapore: diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. Cephalalgia. 2005;25(12):1122-32.

175 - Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. Headache. 2012;52(7):1094-105.

176 - Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. J Headache Pain. 2012;13(5):379-87.

177 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalalgia. 2005;25(12):1159-67.

178 - Dekker F, van Duijn NP, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers J, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(1):20-31.

179 - Linden van der MW, Westert GP, Bakker de DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.

180 - Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, Goldstein LH, Jenkins L, McCrone P, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? BrJGenPract. 2007;57(538):388-95.

181 - Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(3):385-7.

182 - Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. Neurology. 2004;63(3):427-35.

183 - Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia. 2001;21(7):774-7.

184 - Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-3.

185 - Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443-6.

186 - Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27(3):193-210.

187 - Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-508.

188 - Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia. 2001;21(7):786-9.

189 - Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23 Suppl 1:49-52.

190 - Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary head-ache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. CNS Drugs. 2005;19(6):483-97.

191 - Holroyd KA. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(5):401-7.

192 - Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. J Consult Clin Psychol. 1992;60(4):537-51.

193 - Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005;13(3):165-74.

194 - Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. BMJ. 2005;331(7513):376-82.

195 - Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol. 2006;5(4):310-6.

196 - Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2001;21(6):637-42.

197 - Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 1995;18(3):148-54.

198 - Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clin Pharmacol Ther. 1994;56(5):576-86.

199 - Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. J Biopharm Stat. 1994;4(3):347-410.

200 - Lance JW, Curran DA. Treatment of Chronic Tension Headache. Lancet. 1964;1(7345):1236-9.

201 - Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. Headache. 1971;11(3):110-6.

202 - Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. Pain. 1994;59(2):241-9.

203 - Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? Brain. 1999;122 (Pt 9):1611-2.

204 - Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants

and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c5222.

205 - Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. Fam Pract. 2010;27(2):151-65.

206 - Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2004;24(3):161-72.

207 - Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med. 2001;111(1):54-63.

208 - Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache. 1992;32(10):509-13.

209 - Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. Headache. 1979;19(7):382-3.

210 - Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD002919.

211 - Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. Headache. 1994;34(1):44-9.

212 - Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. Cephalalgia. 2007;27(4):315-24.

213 - Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. Headache. 1994;34(1):20-4.

214 - Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. Headache. 1990;30(3):118-21.

215 - Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology. 2004;62(10):1706-11.

216 - Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. Eur J Neurol. 2007;14(2):187-93.

217 - Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(17):2208-15.

218 - Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia. 2004;24(8):675-80.

219 - Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? Cephalalgia. 2006;26(7):769-71.

220 - Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia. 2002;22(9):699-710.

221 - Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008;7(1):70-83.

222 - Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology. 1997;48(4):1100-3.

223 - Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24.

224 - Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67(3):497-9.

225 - Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(3):507-21.

226 - Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.

227 - Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology. 2004;62(6):883-7.

228 - Christensen ML, Eades SK, Fuseau E, Kempsford RD, Phelps SJ, Hak LJ. Pharmacokinetics of naratriptan in adolescent subjects with a history of migraine. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):170-5.

229 - Elkind AH, Wade A, Ishkanian G. Pharmacokinetics of frovatriptan in adolescent migraineurs. J Clin Pharmacol. 2004;44(10):1158-65.

230 - Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89.

231 - Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother. 2007;41(7):1181-90.

232 - Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. Pediatrics. 1987;79(4):593-7.

233 - Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propanolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. Dev Med Child Neurol. 1984;26(6):737-41.

234 - Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand. 1974;50(1):109-15.

235 - Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sanomigran) in the profylaxis of childhood migraine. Cephalalgia. 1985;5(3 suppl.).

236 - Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. Eur Neurol. 1986;25(1):32-5.

237 - Pandina GJ, Ness S, Polverejan E, Yuen E, Eerdekens M, Bilder RM, et al. Cognitive effects of topir-amate in migraine patients aged 12 through 17 years. Pediatr Neurol. 2010;42(3):187-95.

238 - Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics. 2009;123(3):924-34.

239 - Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2007;22(7):829-35.

240 - Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2005;45(10):1304-12.

241 - Bakola E, Skapinakis P, Tzoufi M, Damigos D, Mavreas V. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review. Eur J Pain. 2009;13(9):893-901.

242 - Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache. 2009;49(1):45-53.

243 - Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2010;12(4):269-75.

244 - Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to

245 - Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):45-9.

246 - Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. Dev Med Child Neurol. 2012;54(3):274-7.

247 - Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? Curr Pain Headache Rep. 2017;21(8):38.

Evidence tabellen

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Altieri, 2009	Pilot onderzoek	Univ hoofdpijncentrum, Italië	26 ptn met MOH en migraine, en detoxificatie programma, gem lft 45 jr (sd 10), allen vrouw	12 mnd	Korte termijn psychodynamische psychotherapie + controle	Farmacologische therapie + kort psychodynamisch onderzoek	Aantal hoofdpijn dgn/mnd, medicatiegebruik, intensiteit hoofdpijn, relapse, kwaliteit v. leven, ontwikkeling chronische migraine	Sign minder hoofdpijn, medicatiegebruik en kwaliteit v. leven bij follow-up in beide groepen. Bij psychotherapie minder hoofdpijndagen en medicatiegebruik dan bij controle na 12 mnd. Relapse na 12 mnd lager bij psychotherapie (OR 0,18 (95%BI: 0,03-1,0)). Kans op chronische migraine groter zonder psychotherapie: OR: 2,75 (95%BI: 1,17-6,41)
Boe, 2007	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Afdeling neurologie, Noorwegen	100 ptn met MOH en migraine (65%), spanningshoofdpijn (13%), of combinatie (22%), 74% vrouw, gem lft 42 jr	28 dgn	Orale prednisolon gedurende 1e 6 dgn medicijn onttrekking	Placebo	'gemiddelde hoofdpijn', gebaseerd op aantal dgn hoofdpijn en gem intensiteit gedurende 1e 6 dgn, aantal dgn zonder of met milde hoofdpijn, aantal dgn met matige of ernstige hoofdpijn, intensiteit	Geen verschil aangetoond tussen beide groepen
Descombes, 2001	Dubbelblind gerandomiseerd pilot onderzoek	Universiteitskliniek neurologie, Frankrijk	17 ptn met MOH, 82% vrouw, gem lft 44 jr, bij 94% migriane	4 wkn (+ 4 wkn run-in)	Amitriptyline iv (25-75 mg 7 dgn)	Actieve placebo (trihexyphenidyl)	Frequentie hoofdpijn, gebruik analgetica, kwaliteit v. leven	In amitryptilinegroep 45% vermindering hoofdpijn en in trihexyphenidilgroep 28% minder hoofdpijn (niet sign), geen sign verschil in gebruik analgetica
Diener, 2012	Narratieve review / opinion paper							Niet systematisch onderzoek à exclusie

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Hagen, 2011	Open label RCT	Multicenter, universiteitskliniek en neurologie, Noorwegen	60 ptn met MOH	4 jr	Abrupte stop medicatie met preventieve behandeling na 3 mnd Of Preventieve behandeling zonder abrupte stop medicatie	Geen preventieve behandeling, geen abrupte stop medicatie	Verandering in aantal hoofdpijn dgn/mnd, verandering in medicatiegebruik, hoofdpijnindex, >50% reductie in hoofdpijn dgn	Na 1 jr: geen verschil in aantal hoofdpijn dgn tussen groepen, wel reductie alle groepen. Bij preventieve behandeling meer reductie van hoofdpijnindex dan in abrupte stopgroep, en meer ptn met >50% verbetering t.o.v. controlegroep; Na 4 jr: Reductie t.o.v. baseline aantal hoofdpijn dgn/mnd, medicatuegebruik, hoofdpijnindex en ziekteverzuim, maar 34% nog steeds MOH
Johnson, 2015	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Populatiestudie, Australië	34 ptn met MOH, gem lft 43 jr, 74% vrouw	6 mnd	Ibudilast 40 mg 2 dd 8 wkn	Placebo	Verandering hoofdpijnindex, aantal hoofdpijn dgn, hoofdpijn duur, intensiteit, opioïden intake, kwaliteit leven	Geen sign verschil in hoofdpijnindex tussen baseline en follow-up en tussen beide groepen; ook geen verschil in overige uitkomstmaten
Kristoffersen, Eur J Neur 2015								
Kristoffersen, Neurol Neurosurg Psych 2015								
Kristofferssen, 2016	Geblinderde pragmatische cluster RCT	50 huisartspraktijken, Noorwegen	60 ptn met MOH, gem lft 42,1 jr, 87% vrouw, 70% had migraine	6 mnd	Korte interventie: 1-dgs cursus huisartsen, consultatie ptn individuele risicoprofilering en besluitvorming, informatie over verminderen medicatie	Normale zorg	Reductie aantal hoofdpijn dgn, chronische hoofdpijn, medicatie overgebruik, >25%/>50% reductie hoofdpijn dgn, MIDAS, kwaliteit v. leven	Interventie vs controle, na 6 mnd, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en migraine: 5,9 (95%BI: 1,1-10,8) minder hoofdpijndgn/mnd, 6,2 (95%BI: 1,1-11,3) minder medicatie dgn/mnd. Geen sign verschil in MIDAS en kwaliteit v. leven

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Krymchantowski, 2003	Randomized controlled trial	Univ hoofdpijn centrum, Brazilië	150 ptn met MOH en migraine, gem lft 40,3 jr (sd 13,8), 83% vrouw	5 wkn	Stoppen met alle acute medicatie, met: 1. 6 dgn prednison of 2. 6 dgn niets of 3. 6 dgn naratriptan Dan 5 wkn preventieve behandeling	Zie interventie	Hoofdpijn frequentie en intensiteit, symptomen van terugtrekking, gebruik rescue medicatie, compliance gedurende follow-up en frequentie hoofdpijn, verminder >50%	Tijdens 1e 6 dgn: geen sign verschil tussen groepen in ernst hoofdpijn. Meer 'terugtrekkingssymptomen' bij prednison en geen preventieve behandeling vs naratriptan (misselijkheid, nerveusheid). Geen verschil in gebruik acute medicatie, bij prednisongebruik of naratriptangebruik minder rescue medicatie dan bij geen interventie; Geen follow-up data na 5 wkn
Munksgaard, 2012	Niet gerandomiseerd prospectief vergelijkend onderzoek, open label	Hoofdpijncentrum, Denemarken	98 ptn met MOH, gem lft 43 jr, 78% vrouw	1 jr	Abrupte stop medicatie, start profylaxe, met individuele uitleg voor ptn over welke medicatie wel (bijv beperkt NSAID's) en niet gebruik mag worden	'Hoofdpijnschool': multidisciplinair educatieprogramma groepen ptn, met 6 sessies, abrupte stop medicatie, sedativa en anti-emetica toegestaan	Genezing MOH (geen medicatie overgebruik meer), >50% reductie in hoofdpijn frequentie, relatieve reductie hoofdpijn frequentie	Individuele uitleg vs hoofdpijnschool, na 12 mnd: genezing 80% en 85%, responders 49% en 49% Geen relevante sign verschillen tussen beide groepen
Munksgaard, 2014	Narratieve review / opinion paper							Geen systematisch onderzoek à exclusie
Negro, 2016	Prospectief vergelijkend onderzoek (geen randomisatie)	Univ hoofdpijnkliniek, Italië	275 ptn met MOH en chronische migraine, gem lft 45 jr; 80% vrouw	2 jr	Onabotulinum-toxinA 195U elke 3 mnd	Onabotulinum-toxinA 155U elke 3 mnd	Aantal hoofdpijn dgn/mnd, aantal migraine dgn/mnd, medicatie, kwalieit v. leven	Sign verschil tussen 195U en baseline voor alle uitkomstmaten, bijv. bij 24 mnd follow-up: aantal hoofdpijn dgn/mnd van 22,2 naar 4,1; migraine dgn/mnd van 21,6 naar 3,8 en medicatie dgn van 21,0 naar 3,7; 195U sign effectiever dan 155U in reductie hoofdpijn dgn, migraine dgn en dgn met medicatie, en kwaliteit v. leven; Geen sign verschil in adverse events

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Pageler, 2008	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Universitaire neurologie afdeling, Duitsland	20 ptn met MOH	5 dgn	Prednison 1 dd gedurende 1e 5 dgn v. stoppen met medicatie	Placebo	Aantal uren met matige of ernstige hoofdpijn tijdens 1e 72 en 120 uur na stoppen medicatie, en gebruik rescue medicatie	72 uur: prednison gem 18,1 uur en placebo 36,7 uur hoofdpijn (p=0,031); 120 uur: prednison 27,2 uur en placebo 42,7 uur hoofdpijn (p=0,05); Geen sign verschil in rescue medicatie, geen adverse events
Pijpers, 2016	Retrospectief onderzoek	Universitaire hoofdpijnkliniek, Nederland	416 ptn met MOH en advies om medicatie te stoppen	2-3 mnd	Abrupte stop medicatie met support door hoofdpijnverpleegkundige	Abrupte stop medicatie zonder support door hoofdpijnverpleegkundige	Succesvolle stop medicatie, >50% reductie hoofdpijn, relatieve reductie hoofdpijn	Succesvolle stop medicatie: 60,7% zonder hoofdpijnverpleegkundige en 73,1% met hoofdpijnverpleegkundige. Factoren met relatie met succesvolle stop medicatie: hogere leeftijd (OR: 0,98; 95%BI: 0,96-0,399), inzet verpleegkundige (OR: 1,73; 95%BI: 1,11-2,71), dagelijks gebruik medicatie bij baseline (OR: 0,50; 95%BI: 0,30-0,83)
Rabe, 2013	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Multicenter, neurologie afdelingen, Duitsland en Oostenrijk	96 ptn met MOH, gem lft 41 jr (sd 12)	14 dgn	Prednison 100 mg 5 dgn tijdens stop medicatie	Placebo	Aantal uren matige of ernstige hoofdpijn 1e 3 dgn en op dgn 5-14, gebruik rescue medicatie, hoofdpijnindex	Geen sign verschillen tussen prednisone en placebo in hoofdpijnuren en hoofdpijnindex. Gebruik rescuemedicatie: geen verschil na 14 dgn. Meer rescuemedicatie 1e 5 dgn in placebogroep (2,3 vs 1,1)
Rizatto, 2011	Prospectief open label onderzoek	Universitaire hoofdpijnkliniek, Italië	100 ptn met MOH, gem lft 43,5 jr, 69% vrouw	2 mnd baseline, 4 wkn interventie titratie dosering, 4 mnd interventie	Pregabalin tot 150 mg/dg	Topiramate tot 100 mg/dg	Reductie aantal hoofdpijn dgn, reductie aantal dgn rescue medicatie, reductie hoofdpijn ernst, >50% reductie in migraine dgn, MIDAS	Sign reductie aantal hoofdpijn dgn/mnd in beide groepen: pregabaline van 21,8 (sd 4,8) naar 5,1 (sd 3,8); topiramate van 21,8 (sd 4,9) naar 5,3 (sd 3,5). Sign reductie ernst aanvallen in beide groepen en ook in subgroepen v. ernst. MIDAS score na follow-up beter dan bij baseline: pregabalin van 67,4 (sd 43,8) naar 16,3 (sd 14,6); topiramate van 67,0 (sd 44,3) naar 17,1 (sd 5,5)

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Rossi, 2013	Open label RCT	Hoofdpijnkliniek, Italië	137 ptn met MOH en migraine, 80,3% vrouw, gem lft 46 (sd 12)	10 wkn	A: advies om te stoppen met medicatie. B: poliklinisch detoxificatieprogramma: advies om abrupt te stoppen met medicatie + prednison 1e 10 dgn + geïndividualiseer de preventieve behandeling. C. detoxificatieprogramma met opname: abrupte stop medicatie + observatie en ondersteuning 8-10 dgn + prednison 10 dgn + geïndividualiseer de preventieve behandeling + voeding en anti-emetica per infuus	Zie interventie	Responders (NSAID <15 dgn/mnd of overige symptomatische medicatie <10 dgn/mnd), compliance behandeling, >50% reductie hoofdpijn frequentie	Responders: 61% bij alleen advies, 61% bij poliklinische detoxificatie, 89% bij opname detoxificatie (p=0,003). Responders met hoofdpijnverbetering: 54% bij alleen advies, 57% bij poliklinische detoxificatie, 84% bij opname detoxificatie (p=0,003). Gem. reductie aantal hoofdpijn dgn: 50% bij alleen advies, 52% bij poliklinische detoxificatie, 76% bij opname detoxificatie (p<0,001). Aantal ptn dat follow-up miste: 24% bij alleen advies, 20% bij poliklinische detoxificatie, 4% bij opname detoxificatie (p<0,025)
Sarchielli, 2014	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Multicenter, Italië	88 ptn met MOH en migraine, 78% vrouw	24 wkn	4 wkn baseline, 6 dgn opname met detoxificatie, 12 wkn sodium valproaat 800 mg/dag	4 wkn baseline, 6 dgn opname met detoxificatie, 12 wkn placebo	>50% reductie hoofdpijndgn/mnd na 3 mnd behandeling, hoofdpijndgn, hoofdpijnintensiteit, frequentie, duur en intensiteit aanvallen, medicatiedgn, MIDAS, div kwaliteit v. leven schalen, adverse events	>50% reductie aantal hoofdpijn dgn/mnd: na 12 wkn: valproaat 45%, placebo 24%; adj. OR: 3,4 (95%BI: 1,1-11,1). Na 24 wkn: valproaat 35%, placebo 41%; adj OR: 0,7 (95%BI: 0,3-2,0). Geen sign verschillen in aantal hoofdpijn dgn/mnd, medicatie dgn/mnd, verandering ernst hoofdpijn, MIDAS en div. andere schalen

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten
Taghdiri, 2015	Dubbelblinde RCT	Private hoofdpijnkliniek, Iran	97 ptn met MOH, gem lft 37 jr, 89% vrouw	8 wkn	Standaard detoxificatie met abrupte stop medicatie, profylaxe met topiramaat. Celecoxib 5 dgn 400 mg, 5 dgn 300 mg, 5 dgn 200 mg, 5 dgn 100 mg	Standaard detoxificatie met abrupte stop medicatie, profylaxe met topiramaat. Prednison 5 dgn 75 mg, 5 dgn 50 mg, 5 dgn 25 mg, 5 dgn 12,5 mg	Verandering in aantal hoofdpijn dgn, frequentie gebruik rescue medicatie, intensiteit	Vgl baseline met wk 8: Reductie hoofdpijn dgn/wk in beide groepen: celecoxib van 5,92 (sd 1,2) naar 1,29 (sd 1,0); prednison van 5,63 (sd 1,8) naar 1,02 (sd 1,0). Reductie intensiteit migraine aanvallen in beide groepen: celecoxib van 8 (7-10) naar 4 (2-7); prednison van 9 (7-10) naar 4 (0-8). Geen verschillen tussen beide onderzoeksarmen

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

Overwegingen

Het is niet mogelijk een gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde studie naar de effectiviteit van onttrekking uit te voeren. Het effect van onttrekking wordt veelal getoond door observationele studies . (9, 114, 156, 165, 166)
Naast de data uit deze observationele studies, is het ook de algemene klinische ervaring dat, zowel binnen de huisartspraktijk als in hoofdpijnklinieken, het merendeel van de patiënten na 3 maanden een >50% reductie van aantal hoofdpijndagen per maand bereikt. Naast het verminderen van hoofdpijn, is voorkomen van systemische toxiciteit door medicatieovergebruik een argument voor ontwenning. Echter, onttrekking is een zware behandeling, die niet door alle patiënten wordt volgehouden. Om de onttrekkingssymptomen te verlichten zijn er verschillende studies verricht, welke geen duidelijk voordeel lieten zien van een bepaalde onttrekkingsmethode. Zo wordt door vele behandelaars geopperd om profylactische behandeling zo vroeg mogelijk te starten. Er zijn aanwijzingen dat dit tot mogelijk tot hogere succespercentages leidt. Argumenten tegen het starten van profylaxe tijdens de onttrekkingsperiode zijn enerzijds dat de onderliggende primaire hoofdpijndiagnose vaak niet bekend is, wat de keuze van de profylactische medicatie bemoeilijkt, en anderzijds dat een aanzienlijk deel van de patiënten na onttrekking helemaal geen profylaxe nodig heeft en zodoende onnodig profylactische medicatie voorgeschreven krijgt. Het gebruik van prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen heeft geen meerwaarde. Er zijn aanwijzingen dat ondersteunende, motiverende gesprekken tijdens onttrekking, uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige, leiden tot hogere succespercentages voor onttrekking.

Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 17-12-2017

Laatst geautoriseerd : 17-12-2017

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

Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Algemene gegevens

Deze richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en PROVA en gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

Doel

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

Doelgroep

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

Samenstelling werkgroep

- Mw. dr. Gisela Terwindt, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Dhr. dr. Wim Mulleners, neuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter

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

Toehoorder

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

Belangenverklaringen

Naam	Namens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Wim Mulleners	NVN	Klinisch neuroloog	Chief Medical Information Officer, bestuurslid NHV, lid-beroepsgenoot regionaal tuchtcollege, beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Geen	Geen	Beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Industry sponsored geneesmiddelenonderzoek MS	Geen	Geen

Gisela Terwindt	NVN	Staflid neurologie LUMC	Vice-voorzitter WAR Hersenstichting (onbetaald), commissielid klinische fellowships/TOP subsidies NWO/ZonMW (onbetaald/betaald), bestuurslid NHV en voorzitter WAR Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (onbetaald), WAR Orphanet Nederland (onbetaald), Board of trustees International Headache Society (onbetaald), Member of Classification Committee International Headache Classification (onbetaald)	Geen	Geen	Adviserend bij Nederlandse Hoofdpijn Patiëntenvereniging, bij HCHWA-D patiëntenvereniging, bij ontwikkelen kwaliteitsindicatoren hoofdpijnzorg	Financiering voor deelproject en vanuit NWO/ ZonMW, Nederlandse hartstichting, Hersenstichting, Europese subsidie (FP7)	Momenteel bezig met onafhankelijke trial (in kader van VIDI project) naar het effect van Botox op afkicken van medicatie-overgebruik bij chronische migraine. Financiering vanuit ZonMw en Hersenstichting, die geen inspraak/invloed hebben op trial. Geen co-financiering vanuit farmacie voor deze studie. In 1996 patent op FHM1=CACNA1a gen aangevraagd	In het LUMC gaan we op korte termijn nieuwe trials doen naar de effectiviteit van CRGP-antibodies. Ook loopt er een trial naar n. occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (ICON studie). Er worden regelmatig trials opgestart in samenwerking met neurostimulatiebedrijven, cq. farmaceutische industrie. Prof. Ferrari is hier eerste aanspreekpunt voor, maar het betreft dus wel onderzoek in onze Leidse hoofdpijn onderzoeksgroep. Op DIT moment loopt er alleen CHARM studie (onafhankelijk onderzoek naar effect Botox bij afkicken medicatie bij chronische migraine, PI Terwindt) en ICON studie (n.occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (PI Ferrari). Na de zomervakantie zal naar verwachting CGRP studie bij migraine starten in samenwerking met farmacie (PI Ferrari)
Mariska Tuut	PROVA	Eigenaar PROVA	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Hans Carpay	NVN	Neuroloog/ maat MSB Gooi en Eemland (in Tergooi Ziekenhuis)	Lid RVT Epilepsiefonds (onbetaald), onderzoeker neurologie LUMC (0,1 FTE, betaald)	Geen	Geen	Lid redactie Hoofdzaken (blad NVVHP), vice-voorziter stafbestuur Tergooi	n.v.t.	n.v.t.	geen
Emile Couturier	NVN	Klinisch neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave	Onbetaalde bestuurlijke functies: Nederlandse Hoofdpijn Vereniging, Anglo Dutch Migraine Association, Vereniging Nederlandse Hoofdpijn Centra	Geen	Geen	Geen	CINTHA-trial, deels gefinancierd door Innovatiefonds zorgverzekeraars	Geen	Geen
Joost Haan	NVN	Neuroloog, vakgroeplid Alrijne ziekenhuis Leiderdorp; part-time wetenschappelijke aanstelling LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	Begeleider van onderzoekster (I de Coo) bij het ICON onderzoek (occipitale stimulatie bij cluster hoofdpijn) in het LUMC	geen	geen

Guus Schoonman	NVN	Neuroloog ETZ Tilburg	Onbetaald: Secretaris en medeoprichter werkgroep acute neurologie NVN, co-organisatie NHV jaarvergadering november 2015 Tilburg, lid redactieraad E-learning acute neurologie voor aios neurologie, co-organisatie hoofdpijn IN-zicht: jaarlijks landelijk aios hoofdpijnonderwijs (LUMC), onderzoeker LUMC Leiden en ETZ Tilburg, lid 'education subcommittee' international headache society (tussen 2010-2015 voorzitter)	Geen	Geen	Geen	Principal investigator center-TBI: europees neurotrauma onderzoek. Geen relatie met hoofdpijn	Geen	Geen
Peter van den Berg	NVN	Neuroloog		Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2014: praktisch neurologisch onderzoek video voor MSD gemaakt - dienstverlening consultancy; 2014: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker; 2012: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker 2016: Novartis – adviesraad CGRP antistoffen marketing
Natalie Wiendels	NVN	Neuroloog, chef de clinique op afdeling kinische neurofysiologie	Redactie Nervus, nascholing neurologie, uitgeverij Prelum Houten, betaald	Geen	Geen	Geen	Geen		
Hille Koppen	NVN			Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Frans Dekker	NHG*	Huisarts te Purmerend	Onderzoeker LUMC afdeling public health en eerstelijnsgeneeskunde; voorzitter commissie wetenschappelijk onderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Zwany Metting	Kinderneurologie	Neuroloog/kinderneuroloog	geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Judith Pijpers	VAAN	Arts onderzoeker	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Jikke-Mien Niermeijer	NVKN	Kinderneuroloog ETZ Tilburg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitge-breide commentaarronde.
Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnendatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Werkwijze

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

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

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

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

Methode richtlijnontwikkeling

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

Procedure voor commentaar en autorisatie

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

Zoekverantwoording

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de Richtlijnendatabase.

Bijlage

ALGEMENE INLEIDING

Migraine is een veelvoorkomende aandoening, met een grote impact op de kwaliteit van leven. In Nederland hebben naar schatting zo'n 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.(1) Dat ligt in lijn met een 1-jaars prevalentie in Europa van ongeveer 15%.(2) De wereldwijde prevalentie is geschat op bijna 960.000.000. Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, staat migraine op de 7^{e} plaats in de wereldwijde WHO ranglijst van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen en zelfs op de 3^{e} plaats bij mensen onder de 50 jaar.(3, 4)
Migraine is een aanvalsgewijze hevige, bonzende, eenzijdige hoofdpijn van 4-72 uur, die gepaard gaat met misselijkheid, braken en/of overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren (migraine zonder aura). Bij een op de drie patiënten is er sprake van auraverschijnselen voorafgaand aan de aanval. Deze verschijnselen zijn meestal visueel.(5)
Bij de meeste patiënten is er sprake van episodische migraine (<15 hoofdpijndagen per maand). Elk jaar transformeert echter 2,5% van de patiënten naar chronische migraine (≥15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥8 migraine dagen), een proces dat 'migraine chronificatie' wordt genoemd. In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar. Een belangrijke risicofactor is het frequente gebruik van acute hoofdpijnmedicatie, en als zodanig komt medicatieovergebruik bij twee derde van de chronische migraine patiënten voor, maar in de neurologenpraktijk waarschijnlijk nog meer.(5-7)
De diagnose chronische migraine en medicatieovergebruikhoofdpijn kunnen volgens de huidige classificaties dan ook naast elkaar bestaan. Medicatieovergebruikhoofdpijn (MOH) is gedefinieerd als een hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand met overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie, gedurende > 3 maanden. MOH is een secundaire hoofdpijn, die over het algemeen voorkomt bij mensen met een onderliggende primaire hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn. De prevalentie in Nederland is 2,6% en staat in de eerder genoemde WHO ranglijst op de 20ste plaats. In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen worden (in Nederland) het meest overgebruikt.(3, 5, 8-10) Overigens kan ook het overmatig gebruik van cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, energydranken) tot overgebruikhoofdpijn leiden, de grens die hierbij gehanteerd wordt is ≥5 eenheden/dag.
De diagnose spanningshoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie.. Spanningshoofdpijn wordt volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en spanningshoofdpijn moet onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn.zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

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

Migraine zonder aura
A. Ten minste vijf aanvallen die aan criteria B-D voldoen
B. Hoofdpijn gedurende 4-72 uur (onbehandeld of onsuccesvol behandeld)
C. Hoofdpijn heeft tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

1. unilaterale lokalisatie
2. pulserend karakter
3. matig of ernstige pijn

4. Verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.

D. Tijdens de hoofdpijn is er sprake van minstens één van de volgende klachten:

1. misselijkheid en/of braken
2. fotofobie én fonofobie

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

Migraine met aura
A. Tenminste twee aanvallen die aan criteria B en C voldoen
B. Een of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen: visuele, sensibele, spraak/taal-, motorische, hersenstam of retinale symptomen.
C. Tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

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

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

Chronische migraine
A. Hoofdpijn (spanningshoofdpijnachtig en/of migraineachtig) op ≥15 dagen per maand gedurende ≥3 maanden.
B. Voorkomende bij een patiënt die ten minste 5 aanvallen heeft gehad, voldoend aan de criteria voor *1.1 Migraine zonder aura* en/of *1.2 Migraine met aura.*
C. Op ≥8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden voldeed de hoofdpijn aan één of meerdere van de volgende criteria:

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

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

Medicatieovergebruikhoofdpijn
A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn
B. Overmatig gebruik gedurende >3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie
C. Kan niet beter verklaard worden door een andere hoofdpijndiagnose.

Subtypen medicatie afhankelijke hoofdpijn/cafeïne afhankelijke hoofdpijn

1. Ergotamine ≥ 10 dagen per maand
2. Triptanen op ≥ 10 dagen per maand
3. Simpele analgetica, zoals paracetamol, acetylsalicylzuur of NSAIDs, op ≥ 15 dagen per maand
4. Opioïden op ≥ 10 dagen per maand
5. Combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand
6. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, die individueel niet overmatig gebruikt worden
7. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, waarvan het type, de hoeveelheid of het patroon van gebruik niet goed geverifieerd kan worden
8. Overige medicatie die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand.
9. Cafeïne houdende dranken op ≥ 5 eenheden/dag

Spanningshoofdpijn
A. infrequente spanningshoofdpijn (<1 dag/maand), frequente spanningshoofdpijn (1-14 dagen/maand), chronische spanningshoofdpijn (15 dagen of meer/maand)
B. duur 30 minuten tot 7 dagen
C. tenminste 2 van de verschijnselen:

1. bilateraal gelokaliseerd
2. drukkend of bandvormig (niet kloppend) van karakter
3. mild of matige intensitiet
4. geen verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of tralopen.

D. Bij (in) frequente spanningshoofdpijn:

1. geen misselijkheid of braken
2. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie

Bij chronische spanningshoofdpijn:

1. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie of geringe misselijkheid
2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken

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

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

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn, die in de tweede of derde lijn (gespecialiseerd hoofdpijncentrum) behandeld worden. De richtlijn heeft betrekking op zowel kinderen als volwassenen. Voor de zorg in de eerste lijn wordt verwezen naar de NHG-Standaard Hoofdpijn. Hierin is ook informatie opgenomen over niet-medicamenteuze aspecten van de behandeling en voorlichting. Informatie voor patiënten kan gevonden worden op www.thuisarts.nl.
Clusterhoofdpijn en aangezichtspijn vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn.
De volgende uitgangsvragen worden in deze richtlijn behandeld:

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

De behandeling van spanningshoofdpijn is overgenomen uit de oude richtlijn uit 2008, en niet geactualiseerd.
Voor wat betreft behandelingsaspecten richt de richtlijn zich met name op de medicamenteuze behandeling. Over andere vormen van behandeling, bijvoorbeeld behandeling gericht op de psychologie, doet de richtlijn geen uitspraak. Desalniettemin hecht de werkgroep eraan te vermelden dat haar geen wetenschappelijk bewijs bekend is die aantoont dat er niet-medicamenteuze behandelingen zijn die de oorzaak van de migraine wegnemen. Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze, met name psychologische, maatregelen helpen om om te gaan met de chronische aandoening migraine. Daarnaast lijkt het gradueel blootstellen aan geselecteerde vermeende triggers van aanvallen beter dan het vermijden hiervan.(13) Verder hebben migraine patiënten een verhoogd risico op het krijgen van depressie en deze comorbiditeit verhoogt het risico voor chronificatie van migraine aanvallen en overgebruik van acute medicatie.

Gebruikte afkortingen

- µg: microgram
- 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- ACE: angiotensine converting enzyme
- afh: afhankelijk
- bijv: bijvoorbeeld

- CCT: Controlled clinical trial
- CPAP: continuous positive airway pressure
- d.m.v: door middel van
- DDD: defined daily doses
- dgn: dagen
- div: diverse
- ECG: electrocardiogram
- evt: eventueel
- FDA: Food & Drugs Administration
- GCP: good clinical practice
- gem: gemiddelde
- i.v.: intraveneus
- i.v.m.: in verband met
- jr: jaar
- kg: kilogram
- lab: laboratorium
- lft: leeftijd
- m.n.: met name
- m.u.v.: met uitzondering van
- max: maximaal
- MD: mean difference = gemiddeld verschil
- mg: milligram
- MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire
- mnd: maand
- MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn
- NL: Nederland
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.b.v.: op basis van
- OR: odds ratio
- PET: Positron Emissie Tomografie
- ptn: patiënten
- RCT: randomized controlled trial
- ROR: reporting odds ratio
- RR: relatief risico
- s.c.: subcutaan
- sd: standaarddeviatie
- sign: significant
- SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer

- SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer
- t.o.v.: ten opzichte van
- TCA: tricyclische antidepressiva
- TIA: transient ischemic attack
- UK: Verenigd Koninkrijk
- univ: universitair
- v.d.: van de
- v: van
- VAS: visual analogue scale
- vgl: vergelijking
- vnl: voornamelijk
- VS: Verenigde Staten
- vs: versus
- wkn: weken
- zkh: ziekenhuis

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

GRADE EVIDENCE PROFILE

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Impreci sie	Andere factoren	ontwenning	geen ontwenning	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Aantal hoofdpijndagen per maand												
	randomized trials	ernstig[1]	niet ernstig	ernstig	ernstig	Niet gevonden			-	Niet te bereken nen	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	

CI: Confidence interval

1. Problemen met randomisatie en blindering in een aantal geïncludeerde studies

META-ANALYSES

Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling

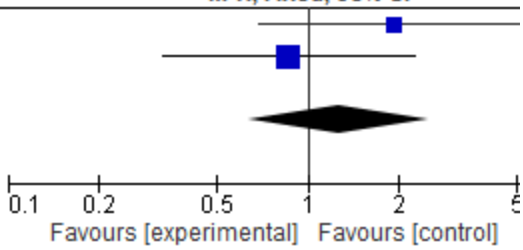
Zwangerschap

Uitkomstmaat: spontane abortus

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
O'Quinn 1999	11	96	6	96	37.4%	1.94 [0.69, 5.48]
Shuhaiber 1998	8	76	11	92	62.6%	0.87 [0.33, 2.28]
Total (95% CI)		**172**		**188**	**100.0%**	**1.27 [0.63, 2.54]**
Total events	19		17			

Heterogeneity: Chi² = 1.24, df = 1 (P = 0.26); I² = 20%
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)

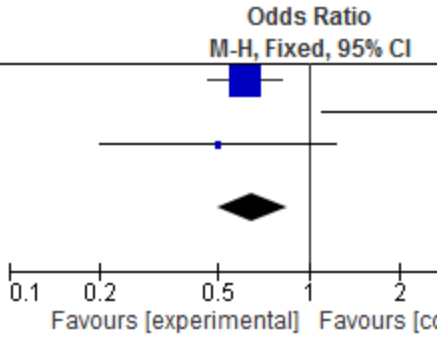


Uitkomstmaat: prematuriteit

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Nezvalova-Henriksen 2013	92	1465	108	1095	88.4%	0.61 [0.46, 0.82]
Olsen 2000	5	34	3	89	1.1%	4.94 [1.11, 21.97]
Shuhaiber 1998	8	82	16	90	10.5%	0.50 [0.20, 1.24]
Total (95% CI)		**1581**		**1274**	**100.0%**	**0.65 [0.49, 0.85]**
Total events	105		127			

Heterogeneity: Chi² = 7.58, df = 2 (P = 0.02); I² = 74%
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)

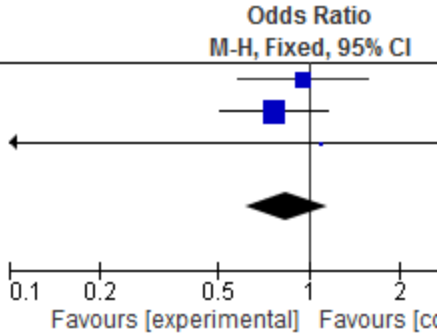


Uitkomstmaat: majeure congenitale afwijkingen

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Källen 2011	92	2777	19	550	37.3%	0.96 [0.58, 1.58]
Nezvalova-Henriksen 2013	43	1210	50	1092	61.6%	0.77 [0.51, 1.16]
Shuhaiber 1998	1	82	1	90	1.1%	1.10 [0.07, 17.86]
Total (95% CI)		**4069**		**1732**	**100.0%**	**0.84 [0.61, 1.15]**
Total events	136		70			

Heterogeneity: Chi² = 0.48, df = 2 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN

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

Noten bij adviezen behandeling acute migraine kinderen:
Algemeen: In de literatuur is er op dit moment beter bewijs voor de effectiviteit van triptanen dan voor de 'gewone pijnstillers' paracetamol en NSAID's. De keuze tussen deze twee categorieën lijkt in de praktijk een afweging tussen enerzijds de ernst, duur en het invaliderende karakter van de aanvallen en anderzijds de mogelijke, maar meestal milde, bijwerkingen van triptanen. Het adagium is een triptan

te proberen als paracetamol of een NSAID niet effectief zijn.
Er is het meest onderzoek gedaan naar de werking van sumatriptan neusspray bij kinderen, dit middel is als enige geregistreerd voor kinderen in Nederland. Echter, het heeft wel lokale bijwerkingen, die het gebruik soms kunnen hinderen. Er is geen voorkeur aan te geven wat betreft effectiviteit of superioriteit van de andere triptanen, het onderzoek hiernaar is van onvoldoende kwaliteit.(85):
Paracetamol: Aanbeveling: er is onvoldoende bewijs dat paracetamol effectief is bij acute behandeling van migraine bij kinderen, maar omdat het een breed geaccepteerde good clinical practice is, is de werkgroep van mening dat paracetamol een behandeling van eerste keuze is,tenzij er een contra-indicatie bestaat.
In de literatuur is een RCT beschikbaar van onvoldoende kwaliteit voor opname in systematische review.(222)
NSAID's: Aanbeveling: de werkgroep is van mening dat ibuprofen mogelijk effectief is bij de acute behandeling van migraine. Hoewel er geen sterk bewijs is op basis van RCT's, is het een breed geaccepteerde behandelwijze om migraine bij kinderen te behandelen met een NSAID zoals ibuprofen.
Er zijn slechts drie RCT's in de literatuur met ibuprofen.(222-224) Er is lage kwaliteit bewijs voor het effect van ibuprofen versus placebo bij acute behandeling van migraine bij kinderen.(69)
Volgens experts is ibuprofen beter dan paracetamol bij migraine aanvallen.(225)
Triptanen: Er is toenemend bewijs uit RCT's dat sumatriptan neusspray bij kinderen van 12-17 jaar effectief is in de reductie van hoofdpijn na 2 uur.(65, 226, 227) Wel wordt er als belangrijke bijwerking verandering van de smaak gerapporteerd.
Er is beperkt bewijs (zeer lage kwaliteit bewijs) voor de effectiviteit van almotriptan.(59)
Rizatriptan vermindert de misselijkheid, maar niet de pijn. Er is een RCT van voldoende kwaliteit.(66)
Een andere studie was van onvoldoende kwaliteit. Ahonen, 2006 #1107}
Het is niet bekend of zolmitriptan en eletriptan effectief zijn: data over zolmitriptan zijn conflicterend en de kwaliteit van bewijs is laag.(64) Data over eletriptan zijn beperkt.(67)
Naratriptan is veilig bevonden bij gebruik bij kinderen in een studie(228)
Er is onvoldoende bewijs om naratriptan en eletriptan voor migraine bij kinderen te adviseren. Er zijn ook geen effectiviteits data voor frovatriptan bij kinderen.(229, 230)
Gebruik anti-emetica bij kinderen: aanbeveling: Anti-emetica kunnen zinvol zijn als misselijkheid en braken een vroeg symptoom van de aanval zijn en de inname van orale medicatie in de weg staan. Hierover zijn geen RCT's te vinden in de literatuur.

Noten bij schema migraine profylaxe bij kinderen:
Aanbeveling: in sommige gevallen is naast een duidelijk advies over leefregels een plaats voor medicamenteuze profylaxe, ondanks het feit dat er onvoldoende kwalitatief goed bewijs hiervoor is uit studies bij kinderen.
Beta blokkers: propanolol: Er zijn twee systematische reviews gebaseerd op 3 RCT's: hieruit wordt niet duidelijk of propranolol effectiever is dan placebo bij kinderen (zeer lage kwaliteit van bewijs).(87, 231)
Resultaten van de RCT's zijn niet conclusief.(232-234)
Candesartan: Voor kinderen is de aanbeveling, zonder bewijs voor effectiviteit
Pizotifeen: hoewel dit middel veel gebruikt wordt voor migraine bij kinderen, zijn er geen goed uitgevoerde trials beschikbaar, er zijn 2 RCT's in de literatuur, beide van oudere datum.(235, 236)
Topiramaat: Er is bewijs van lage kwaliteit voor het effect van topiramaat: vergeleken met placebo lijkt het in sommige studies de hoofdpijn frequentie te reduceren na 3 en 5 maanden. De effecten verschillen per trial en per uitkomstmaat. Het middel werd vooral onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar.(237-241) Recent is een studie verschenen (CHAMP) waaruit naar voren is gekomen dat als men behandeling met topiramaat, amitryptilline en placebo vergelijkt er geen verschillen zijn in effect op migraine bij kinderen.(100)
Valproaat: Er is een systematische review gedaan in 2009 , waaruit is gebleken dat op basis van de beschikbare studies op dat moment er geen bewijs was dat valproaat meer effect had op reductie van

migraine aanvallen dan placebo.(241) Divalproex was niet beter dan placebo bij migraine bij adolescenten.(242) In 2010 verscheen een RCT die valproaat vergeleek met propranolol, beide middelen werden effectief bevonden en reduceerden migraine aanvallen even goed. De hoofdpijnfrequentie was lager met propranolol dan met valproaat.(243) Bij gebrek aan verdere studies bij kinderen, wordt het in de praktijk wel toegepast als profylaxe bij kinderen, en bepaalt vooral het bijwerkingenprofiel voor welke patiënt het een geschikt middel kan zijn.
Andere anti-epileptica: hiervoor is onvoldoende bewijs beschikbaar uit de literatuur.
Amitryptilline: Uit de eerder aangehaalde CHAMP-studie is gebleken dat dit middel niet effectiever is dan placebo of topiramaat. In Nederland wordt dit middel vooral ingezet voor de behandeling van spanningshoofdpijn. Amerikaanse studies tonen meer recent effectiviteit van dit middel in combinatie met cognitieve gedragstehrapie.(244) Er lijkt onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effect bij profylaxe van migraine.
Flunarizine: Eén studie genoemd in Cochrane met significant effect.(98) In de praktijk wordt het niet regelmatig voorgeschreven. Het werd vergeleken met topiramaat en toonde vergelijkbaar effect.(245) In een observationele studie werd gerapporteerd dat het vooral goed werkt bij kinderen met hemiplegische migraine; hierbij vond men een respons bij 80% versus 51% bij andere vormen van migraine.(246)
Voor de medicamenteuze profylaxe van migraine bij kinderen is er onbekende effectiviteit van een heel aantal middelen. Een recente systematische review is niet beschikbaar.(98)
Het is nu moeilijk om te zeggen waar we staan met medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen.(247) Beperkingen bij studies met kinderen zijn een hoog placebo effect, matige kwaliteit van de studies en beperkte aantallen studies. Tevens zijn er inconsistenties in gemeten effecten. Een evidence-based advies is niet mogelijk, er zal allereerst een goede systematische review moeten worden uitgevoerd..
Niet farmacologische migraine profylaxe: Hiernaar is geen systematische review gedaan voor deze richtlijn. Aanbeveling: naar de effecten van niet-medicamenteiuze profylaxe voor migraine bij kinderen is meer onderzoek nodig. Het valt buiten de beschouwing van deze richtlijn om hier uitgebreider advies over te geven.

SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES

Aanvalsbehandeling migraine

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij migraine met ernstige misselijkheid en/of braken.
Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt < 24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg of 80 mg in 1x.

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

Volwassenen
In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).
Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

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

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

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

De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.
Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.
Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn).
Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens de zwangerschap.
De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.
Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.
Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsescalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.

© 2012 - 2018 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	Propranolol:hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. Valproaat MGA met opbouw naar dosis van 10 mg/kg
Effectief,in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	Candesartan: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis
Effectief, slechts in een trial onderzocht	Flunarizine 1 dd 5 mg (= max bij G < 40 kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg
Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. Candesartan start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)
	2. Metoprolol start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) Propranolol start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) Valproaat MGA (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	3. Valproaat MGA (vrouwen: zie richtlijn CBG) Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	4. Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie	
Gering effectief	1. Topiramaat Valproaat
	2. Botulinetoxine A

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn
De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de

effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de ontrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie de module 'Profylactische behandeling migraine').
- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

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

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

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

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

Organisatie van zorg bij migraine

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Inleiding

Patiënten met hoofdpijn worden door verschillende zorgverleners gezien, of helemaal niet omdat ze niet om hulp vragen. Er bestaan ernstige twijfels of deze zelfzorg wel adequaat is, omdat dit enerzijds leidt tot onderdiagnostiek en onderbehandeling, maar anderzijds ook tot medicatie-overgebruik van over-the-counter medicatie.(167, 168) De WHO streeft ernaar dat 75% van de migrainepatiënten met een medisch professional de diagnose heeft besproken en passende interventie is ingezet.
De vraag is of elke patiënt ook naar een hoofdpijncentrum verwezen moet worden en of er bewijs is voor een multidisciplinaire aanpak van hoofdpijn. Hierbij speelt mogelijk vooral patiënteducatie en niet-medicamenteuze behandeling zoals begeleiding door een hoofdpijnverpleegkundige bij de acute medicatie-onttrekking een belangrijke rol (zie ook de module 'Medicatieovergebruikshoofdpijn').(169)
Er is nog veel onduidelijkheid waar het multidisciplinaire team naast de hoofdpijnverpleegkundige dan uit zou moeten bestaan. Psychologen zijn bijvoorbeeld (net als verpleegkundigen) gericht op een gedragsmatige aanpak. Daarnaast is ook de mate van intensiteit van begeleiding niet eenduidig.
Naar doelmatigheid van hoofdpijnzorg in de zin van 'inzicht gevend welke behandelwijze het beste resultaat geeft tegen welke kosten' is nog geen onderzoek gedaan. Zeker is wel dat chronische hoofdpijnaandoeningen,zoals migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn, hoge (zorg)kosten geven. (170, 171) en dat het aanpakken van deze problematiek altijd in zekere mate kosteneffectief zal zijn.

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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

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

Zoeken en selecteren

P: patiënten met hoofdpijn (migraine, chronische hoofdpijn, medicatieovergebruikshoofdpijn)
I: multidisciplinaire zorg, tertiaire hoofdpijn zorg
C: minder gespecialiseerde zorg
O: kwaliteit van leven, aantal hoofdpijndagen per maand, aantal patiënten dat >50% verbetering in hoofdpijndagen heeft, gebruik analgetica, relapse naar medicatieovergebruik

De setting voor deze uitgangsvraag is zowel de eerste als tweede, als derdelijns gezondheidszorg in Nederland.
Cruciale uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven, aantal hoofdpijndagen per maand, aantal patiënten dat >50% verbetering in hoofdpijndagen heeft, gebruik analgetica, relapse naar medicatieovergebruik.

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 2 november 2015.
De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (systematisch opgezet vergelijkend onderzoek).
Vanwege de aard van de vraag is besloten bij deze uitgangsvraag geen GRADE evidence profiel te maken, maar zijn de gevonden studies separaat beschreven. De conclusies bij deze vraag zijn derhalve niet gegradeerd.
Vanuit de werkgroep zijn na de literatuursearch nog enkele artikelen toegevoegd.

Referenties

1 - Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology. 1999;53(3):537-42.

2 - Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008;7(4):354-61.

3 - Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(9995):743-800.

4 - Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Head-ache Pain. 2016;17(1):104.

5 - Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

6 - Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008;71(8):559-66.

7 - Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.

8 - Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. Cephalalgia. 2006;26(12):1434-42.

9 - Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? Cephalalgia. 2016;36(2):122-30.

10 - Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol. 2010;9(4):391-401.

11 - Neurologie NVv. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. 1e herziening. 2007.

12 - Patiënten NVvH. Chronische aangezichtspijn. Multidisciplinaire richtlijn. 2013.

13 - Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. Behav Res Ther. 2014;61:1-11.

14 - GRADE_NL. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.

15 - Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008039.

16 - Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008041.

17 - Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD009455.

18 - Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008783.

19 - Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358(9294):1668-75.

20 - Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):585-6.

21 - Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT 1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia. 2002;22(8):633-58.

22 - Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med. 2004;62(9):309-13.

23 - Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. Headache. 2007;47(2):266-9.

24 - Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. Headache. 2012;52(2):198-203.

25 - Putnam GP, O'Quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Migraine po-

lypharmacy and the tolerability of sumatriptan: a large-scale, prospective study. Cephalalgia. 1999;19(7):668-75.

26 - Hall GC, Brown, M.M., Mo, J., MacRae, K.D. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004;62(563-568).

27 - Dodick DW, Martin, V.T., Smith, T., Silberstein, S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. Headache. 2004;44(Suppl 1):S20-S30.

28 - Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardio-vascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.

29 - Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

30 - Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291(4):427-34.

31 - Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72(21):1864-71.

32 - Linstra K, Wermer M, Terwindt GM. Vrouwen met migraine hebben verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd. [accepted].

33 - Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-97.

34 - David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(4):439.

35 - Elkind AH, Satin, L.Z., Nila, A., Keywood, C. Frovatriptan use in migraineus with or at high risk of coronary artery disease. Headache. 2004;44:403-10.

36 - Gnecchi-Ruscose T, Bernard, X., Pierre, P., Anderson, D., Legg, N., Enahoro, H., Winter, P.D.O., Crisp, A., Melin, J.A., Camici, P.G. Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in migraineurs. Neurology. 2000;55:95-9.

37 - Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardio-vascular events: a nested-case-control study from the French health system database. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):801-7.

38 - Mathew NT, Hettiarachchi, J., Alderman, J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. Headache. 2003;43:962-74.

39 - Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia. 2014;34(1):5-13.

40 - Tomita MS, N., Igarashi, H., Endo, M., Sakai, F. . Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcuteaneous sumatriptan injection. Internal Medicine. 2002;41:6225-625.

41 - Velentgas P, Cole, J.A., Mo, J, Sikes, C.R., Walker, A.M. Severe vascular events in migraine patients. Headache. 2004;44:642-51.

42 - Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C.C., Egberts, A.C.G. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. . Neurology. 2006;67:1128-34.

43 - Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. Headache. 2012;52(7):1085-93.

44 - Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache. 2009;49(10):1414-22.

45 - Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache. 2014;54(7):1158-72.

46 - Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother. 2008;42(4):543-9.

47 - Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother. 2004;38(10):1726-30.

48 - Källen B, Nilsson, E., Otterblad Olausson, P. . Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine. A register study in Sweden. Drug Saf. 2011;34(8):691-703.

49 - Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache. 2015;55(4):490-501.

50 - Nezvalová-Henriksen K, Spigset, O., Nordeng, H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. Eur J Epidemiol. 2013;28:759-69.

51 - Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2010;50(5):795-807.

52 - Curran M.P. EHC, Wagstaff A.J. Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. CNS Drugs. 2005;19(4):335-43.

53 - Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302.

54 - Evers S, Rahmann, A., Kraemer, C., Kurlemann, G., Debus, O., Husstedt, I.W., Frese, A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67:497-9.

55 - Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(7):342.

56 - Fraser IP, Han L, Han TH, Li CC, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs in a randomized study. Headache. 2012;52(4):625-35.

57 - Hewitt DJ, Pearlman E, Hamalainen M, Lewis D, Connor KM, Michelson D, et al. Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. Headache. 2013;53(1):104-17.

58 - Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. Cephalalgia. 2012;32(10):750-65.

59 - Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2008;48(9):1326-36.

60 - Major PW, Grubisa, H.S.I., Thie, N.M.R. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. Pediatr Neurol. 2003;29:425-9.

61 - McDonald SA, Hershey, A.D., Pearlman, E., Lewis, D., Winner, P.K., Rothner, D., Linder, S.L., Runken, C., Richard, N.E., Derosier, F.J. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2011;51:1374-87.

62 - Natarajan S, Jabbour, J.T., Webster, C.J., Richardson, M.S. Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine. Headache. 2004;44:969-77.

63 - Rothner AD, Winner, P., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. . One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. Clin Ther. 2000;22:1533-46.

64 - Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. Headache. 2006;46(1):101-9.

65 - Winner P, Rothner, D., Saper, J., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics. 2000;106:989-97.

66 - Winner P, Lewis, D., Visser, H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J.K. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2002;42:49-55.

67 - Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47(4):511-8.

68 - Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache. 2006;46(2):212-22.

69 - Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220.

70 - Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. Headache. 2009;49(7):1001-4.

71 - Bates D, Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F-B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology. 1994;44:1587-15892.

72 - Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. Headache. 2009;49(3):350-63.

73 - Diaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falques M, Vila C. The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine: data from the "Act when mild" study. Int J Neurosci. 2011;121(12):655-61.

74 - Dowson AJ, Mathew, N.T., Pascual, J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. Int J Clin Pract. 2006;60(6):698-706.

75 - Evers S, Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C., Zanchin, G., Pinessi, L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. J Headache Pain. 2015;16(28):1-5.

76 - Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? Headache. 2008;48(6):914-20.

77 - Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. Cephalalgia. 2008;28(10):1031-8.

78 - Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. Headache. 2012;52(1):133-9.

79 - Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache. 2007;47(2):247-52.

80 - Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. Cephalalgia. 2012;32(3):226-35.

81 - Olesen J, Diener, H.C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol. 2004;11:671-7.

82 - Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004;55(1):19-26.

83 - Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000;123 (Pt 8):1703-9.

84 - Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. Pain Med. 2008;9(2):175-85.

85 - Barnes NP. Migraine headache in children. Clinical Evidence. 2015;6(318):1-33.

86 - Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. Neuropediatrics. 2013;44(1):3-19.

87 - Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26(5):497-505.

88 - El-Chammas K, Keyes, J., Thompson, N., Vijayakumar, J., Becher, D., Jackson, J.L. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. JAMA Pediatr. 2013;167(3):250-8.

89 - Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute se-vere migraine headaches: a meta-analysis. Eur J Neurol. 2013;20(8):1184-90.

90 - Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effec-tiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.

91 - Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003225.

92 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010609.

93 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010610.

94 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010611.

95 - Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ. 2010;182(7):E269-76.

96 - Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med. 2013;28(9):1225-37.

97 - Tomkins GE, Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E., Santoro, J.E. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. . Am J Med. 2001;111:54-63.

98 - Victor S, Ryan, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (review). Cochrane Database Syst Rev. 2003(4).

99 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010608.

100 - Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitripty-line, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2016.

101 - Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.

102 - Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(16):1736-45.

103 - Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, Kroner JW, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results from the Cognitive Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. The Clinical Journal of Pain. 9000;Publish Ahead of Print.

104 - Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. Cephalalgia. 2015;35(10):894-911.

105 - Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2016.

106 - Macgregor EA. Headache in pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-47.

107 - Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health. 2015;7:773-82.

108 - Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. Cephalalgia. 2014;34(4):280-8.

109 - Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia. 2003;23(4):302-8.

110 - Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain. 2013;14:7.

111 - Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330(7482):63.

112 - Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010;123(7):612-24.

113 - Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contra-ception. BMJ. 1999;318(7175):13-8.

114 - Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia. 2004;24(6):483-90.

115 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine. A systematic review. JAMA 2006;295(15):1824-30.

116 - Calhoun A. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. South Med J. 2004;97(9):819-22.

117 - Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? Headache. 2012;52(4):648-60.

118 - Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. Headache. 2012;52(8):1246-53.

119 - Calhoun AH, Hutchinson, S. Hormonal therapies for menstrual migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:381-5.

120 - De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. Fertil Steril. 2011;96(4):917-20.

121 - Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(6):1583-633.

122 - Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain. 2007;8(5):283-8.

123 - MacGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007;33(1):36-47.

124 - Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2016;56(2):292-305.

125 - Merki-Feld GS, Imthurn, B., Langner, R., Seifert, B., Gantenbein, A.R. Positive effects of the progestin desogestrel 75 ug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. J Headache Pain. 2015;16(39):1-7.

126 - Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(5):394-400.

127 - Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:178-82.

128 - Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011;83(3):223-8.

129 - Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception. 2013;88(3):369-75.

130 - Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache. 2015;55(8):1052-71.

131 - Pringsheim T, Davenport, W.J., Dodick, D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache. Neurology. 2008;70:1555-63.

132 - Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(2):131-8.

133 - Silberstein SD, Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C. A randomized trial of frovatriptan for the in-termittent prevention of menstrual migraine. Neurology. 2004;63:261-9.

134 - Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. Headache. 2007;47(1):27-37.

135 - Vetvik KG, MacGregor, E.A., Lundqvist, C., Russel, M.B. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. J Headache Pain. 2014;15(30):1-5.

136 - Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

137 - Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2A):217-20.

138 - Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? Pain. 2005;119(1-3):49-55.

139 - Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evo-lution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008;48(8):1157-68.

140 - Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

141 - Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain. 2012;13(8):615-24.

142 - Louter MA, Wardenaar KJ, Veen G, van Oosterhout WP, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(14):1187-92.

143 - Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. Neurology. 2003;60(8):1308-12.

144 - Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depres-sion on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. J Psychosom Res. 2008;65(2):135-42.

145 - Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013;136(Pt 11):3489-96.

146 - Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. Cephalalgia. 2009;29(3):293-9.

147 - Boe MG, Mygland, A., Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. Neurology. 2007;69:26-31.

148 - Descombes S, Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Albucher, J.F., Rascol, O., Montastruc, J.L., Senard, J.M. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. Headache. 2001;41:178-82.

149 - Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. Cephalalgia. 2012;32(5):423-7.

150 - Johnson JL, Kwok YH, Sumracki NM, Swift JE, Hutchinson MR, Johnson K, et al. Glial Attenuation With Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial of Efficacy and Safety. Headache. 2015;55(9):1192-208.

151 - Kristoffersen ES, Straand, J., Russell, M.B., Lundqvist, C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. Eur J Neurol. 2015;23(Suppl.1):28-35.

152 - Kristoffersen ES, Straand, J., Vetvik, K.G., Benth, J.S., Russel, M.B., Lundqvist, C. Brief intervention by genral practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. J Neurol 2016;263:344-53.

153 - Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):505-12.

154 - Krymchantowski AV, Moreira, P.F. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. Cephalalgia. 2003;23:982-93.

155 - Munksgaard SB, Jensen, R.H. Medication overuse headache. Headache. 2014:1251-7.

156 - Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. Cephalalgia. 2012;32(11):834-44.

157 - Negro A, Curto, M., Lionetto, L., Martelletti, P. A two-years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. J Headache Pain. 2016;17(1):1-9.

158 - Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia. 2008;28(2):152-6.

159 - Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2013;33(3):202-7.

160 - Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topir-amate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. Clin Neuropharmacol. 2011;34(2):74-8.

161 - Rossi P, Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013;14(10):1-8.

162 - Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(8):1289-97.

163 - Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. Headache. 2015;55(1):128-35.

164 - Hagen K, . Stovner, L.J. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand. 2011;124(Suppl 191):38-43.

165 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. Neurology. 2006;66(12):1894-8.

166 - Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. Eur J Neurol. 2011;18(3):396-401.

167 - Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. Cephalalgia. 2011;31(9):1039-47.

168 - Steiner TJ, World Headache A. Lifting the burden: The global campaign against headache. Lancet Neurol. 2004;3(4):204-5.

169 - Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia. 2015.

170 - Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V, van der Vliet C, Knuistingh Neven A, Assendelft WJ, et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmaco-epidemiology database analysis in 6.7 million people. Cephalalgia. 2011;31(8):943-52.

171 - Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602.

172 - Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache. 2009;49(7):990-1000.

173 - Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. Cephalalgia. 2010;30(10):1214-24.

174 - Soon YY, Siow HC, Tan CY. Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Sin-gapore: diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. Cephalalgia. 2005;25(12):1122-32.

175 - Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. Headache. 2012;52(7):1094-105.

176 - Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. J Headache Pain. 2012;13(5):379-87.

177 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalalgia. 2005;25(12):1159-67.

178 - Dekker F, van Duijn NP, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers J, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(1):20-31.

179 - Linden van der MW, Westert GP, Bakker de DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.

180 - Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, Goldstein LH, Jenkins L, McCrone P, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? BrJGenPract. 2007;57(538):388-95.

181 - Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(3):385-7.

182 - Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. Neurology. 2004;63(3):427-35.

183 - Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia. 2001;21(7):774-7.

184 - Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-3.

185 - Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443-6.

186 - Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27(3):193-210.

187 - Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-508.

188 - Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia. 2001;21(7):786-9.

189 - Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23 Suppl 1:49-52.

190 - Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary head-ache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. CNS Drugs. 2005;19(6):483-97.

191 - Holroyd KA. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(5):401-7.

192 - Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. J Consult Clin Psychol. 1992;60(4):537-51.

193 - Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005;13(3):165-74.

194 - Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. BMJ. 2005;331(7513):376-82.

195 - Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol. 2006;5(4):310-6.

196 - Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2001;21(6):637-42.

197 - Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 1995;18(3):148-54.

198 - Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clin Pharmacol Ther. 1994;56(5):576-86.

199 - Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. J Biopharm Stat. 1994;4(3):347-410.

200 - Lance JW, Curran DA. Treatment of Chronic Tension Headache. Lancet. 1964;1(7345):1236-9.

201 - Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. Headache. 1971;11(3):110-6.

202 - Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. Pain. 1994;59(2):241-9.

203 - Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? Brain. 1999;122 (Pt 9):1611-2.

204 - Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c5222.

205 - Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. Fam Pract. 2010;27(2):151-65.

206 - Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2004;24(3):161-72.

207 - Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med. 2001;111(1):54-63.

© 2012 - 2018 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

208 - Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache. 1992;32(10):509-13.

209 - Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. Headache. 1979;19(7):382-3.

210 - Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD002919.

211 - Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. Headache. 1994;34(1):44-9.

212 - Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. Cephalalgia. 2007;27(4):315-24.

213 - Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. Headache. 1994;34(1):20-4.

214 - Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. Headache. 1990;30(3):118-21.

215 - Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology. 2004;62(10):1706-11.

216 - Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. Eur J Neurol. 2007;14(2):187-93.

217 - Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(17):2208-15.

218 - Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia. 2004;24(8):675-80.

219 - Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? Cephalalgia. 2006;26(7):769-71.

220 - Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia. 2002;22(9):699-710.

221 - Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008;7(1):70-83.

222 - Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology. 1997;48(4):1100-3.

223 - Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24.

224 - Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67(3):497-9.

225 - Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(3):507-21.

226 - Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.

227 - Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology. 2004;62(6):883-7.

228 - Christensen ML, Eades SK, Fuseau E, Kempsford RD, Phelps SJ, Hak LJ. Pharmacokinetics of naratriptan in adolescent subjects with a history of migraine. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):170-5.

229 - Elkind AH, Wade A, Ishkanian G. Pharmacokinetics of frovatriptan in adolescent migraineurs. J Clin Pharmacol. 2004;44(10):1158-65.

230 - Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89.

231 - Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother. 2007;41(7):1181-90.

232 - Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. Pediatrics. 1987;79(4):593-7.

233 - Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propanolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. Dev Med Child Neurol. 1984;26(6):737-41.

234 - Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand. 1974;50(1):109-15.

235 - Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sanomigran) in the profylaxis of childhood migraine. Cephalalgia. 1985;5(3 suppl.).

236 - Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. Eur Neurol. 1986;25(1):32-5.

237 - Pandina GJ, Ness S, Polverejan E, Yuen E, Eerdekens M, Bilder RM, et al. Cognitive effects of topir-amate in migraine patients aged 12 through 17 years. Pediatr Neurol. 2010;42(3):187-95.

238 - Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics. 2009;123(3):924-34.

239 - Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2007;22(7):829-35.

240 - Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2005;45(10):1304-12.

241 - Bakola E, Skapinakis P, Tzoufi M, Damigos D, Mavreas V. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review. Eur J Pain. 2009;13(9):893-901.

242 - Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache. 2009;49(1):45-53.

243 - Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2010;12(4):269-75.

244 - Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to

245 - Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):45-9.

246 - Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. Dev Med Child Neurol. 2012;54(3):274-7.

247 - Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? Curr Pain Headache Rep. 2017;21(8):38.

Evidence tabellen

Eerste auteur, jaartal	Type studie	Setting	Patiënten	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Diener, 2011	Narrative review / opinion paper							Geen systematisch onderzoek à exclusie	
Gunreben-Stempfle, 2009	Prospectief onderzoek	Pijnkliniek, Duitsland	168 ptn met hoofdpijn (migraine of spanningshoofdpijn), gem lft 42 jr, 80% vrouw	22 wkn	96 uur intensieve multidisciplinaire hoofdpijnbehandeling (16 dgn behandeling in 8 wkn)	a. 20 uur communicatie en discussie over behandeling hoofdpijn en ontspanning (uit eerder eerder studie)	Verandering in hoofdpijn parameters	Ptn met migraine en spanningshoofdpijn alleen als totaal onderzocht, geen subanalyse voor alleen ptn met migraine. In combinatie met grote kans op bias à exclusie	Vgl met data uit ander onderzoek; geen vergelijkbare groepen, dus eigenlijk geen vgl onderzoek, zeer grote kans op vertekening door andere onderzoeksopzet

						b. Basiszorghuisartsen			
Jensen, 2010	Retrospectief niet vergelijkend onderzoek	Hoofdpijnkliniek, Denemarken	Alle naar hoofdpijnkliniek verwezen ptn in 2 jr: 1326 ptn, gem lft 43,7 jr; 70% vrouw		Multidisciplinaire behandeling	-	Hoofdpijn frequentie, intensiteit, duur aanval, verzuim	Migraine: frequentie gem v 7,5 naar 2,9 dgn/mnd, intensiteit gem v 2,5 naar 0,4 (op schaal 0-3), duur gem v 17,4 naar 2,8 uur, verzuim gem v 3,1 naar 1,2 dgn/mnd. MOH: frequentie gem v 27,6 naar 14 dgn/mnd, intensiteit gem v 2,1 naar 0,7 (schaal 0-3), duur v 12,9 naar geen, verzuim: geen data bekend	Geen vgl onderzoek, regression-to-the-mean waarschijnlijk, veel missing data
Soon, 2005	Overzichtsartikel, niet specifiek over interventie	Hoofdpijnkliniek, Singapore	38 ptn met migraine, gem lft 37 jr, 74% vrouw	3 mnd	Hoofdpijnkliniek		MIDAS, aantal hoofdpijn dgn, pijnscore, kwaliteit v. leven	Baseline vgl met 3 mnd: reductie aantal hoofdpijn dgn/mnd met 61%, pijnscore met 22%, MIDAS 87% (p<0,05)	Interventies niet beschreven in relatie tot uitkomst, weinig ptn, geen vgl met andere interventie, weinig betrouwbare resultaten
Wallasch, J Headache Pain 2012	Prospectief observationeel onderzoek	Hoofdpijnkliniek, Duitsland	545 ptn met hoofdpijn (86% migraine), gem lft 43,1 (sd 13), 89,7% vrouw	1 jr	Verschillende behandelgroepen afhankelijk v. ernst hoofdpijn: 0: geen chronische hoofdpijn à terug naar huisarts met behandeladvies; 1: matige chroniciteit à educatie, zelfmanagement voor preventie, evt. optimalisatie medicatie; 2: ernstige chroniciteit à 1 + max 12 poliklinische sessies: groepsessies en individuele afspraken met neuroloog, psycholoog en fysiotherapeut; 3: ernstige chroniciteit + additionele problemen à 2 + opname 5-7 dgn met stop medicatie	-		Reductie aantal hoofdpijn dgn: 6,8 dgn/mnd, frequentie daalde van 15,0 (sd 8,2) naar 8,2 (sd 8,6). 61% had reductie frequentie >50%. Reductie MIDAS van 56,0 (61,3) naar 35,9 (sd 55,1). Aantal medicatie dgn/mnd van 10,9 (sd 7,3) naar 4,0 (sd 3,6)	Observationeel onderzoek, geen vgl, zeer forse uitval (slechts 160 ptn in follow-up), regression-to-the-mean, betrouwbaarheid data zeer laag

Wallasch, Headache 2012	Prospectief observatieel onderzoek	Hoofdpijnkliniek, Duitsland	201 ptn, gem lft 42,6 jr (sd 13,3), 90% vrouw, 31% migraine, 34% MOH, 29% migraine + spanningshoofdpijn	12 mnd	Zie Wallasch, J Headache Pain, 2012	-	Reductie aantal hoofdpijn dgn/mnd >50%, reductie MIDAS > 50%, verzuim, medicatiegebruik, angst en depressie	Deelpopulatie v. Wallasch, Headache 2012 à hier verder niet gerapporteerd	Niet vgl onderzoek
Zeeberg, 2005	Retrospectief onderzoek	Hoofdpijnkliniek, Denemarken	336 ptn met hoofdpijn, gem lft 46 jr, 68% vrouw	1e bezoek tot ontslag, gem 7,8 mnd	Multidisciplinaire aanpak in team (niet specifiek omschreven)	-	Aantal hoofdpijn dgn/mnd, intensiteit hoofdpijn, verzuim	Geen MOH: Reductie in aantal hoofdpijn dgn bij alle soorten hoofdpijn, behalve posttraumatisch; zelfde geldt voor intensiteit; verzuim lager bij ptn met episodische spanningshoofdpijn en migraine. Wel MOH: Reductie in aantal hoofdpijn dgn	Geen vgl onderzoek, geen specifieke omschrijving interventie, regression-to-the-mean waarschijnlijk, lage betrouwbaarheid data

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

Overwegingen

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

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

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

- twijfel aan de diagnose;
- onvoldoende effect behandeling spanningshoofdpijn;

- onvoldoende reactie op paracetamol of NSAID bij migraine;
- instellen op triptanen;
- preventieve behandeling van migraine.

In Nederland wordt weinig doorverwezen voor de klacht hoofdpijn, in vergelijking met andere aandoeningen met hoge ziektelast, zoals diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, artrose, astma en COPD. Niet-recent onderzoek (2004) liet een verwijsfrequentie onder de detectiedrempel zien.(179) Dat er toch veel patiënten door de tweede lijn worden gezien komt door de hoge prevalentie van de aandoening. Het deel van de hoofdpijnpatiënten dat vervolgens wordt gezien in multidisciplinaire teams is weer een fractie van diegene die de neuroloog bezoeken.
Er is weinig onderzoek naar de verschillen tussen patiënten die zelfzorg toepassen, patiënten die de eerste lijn bezoeken en patiënten die een neurologie polikliniek of multidisciplinaire hoofdpijninstelling bezoeken. Het weinige onderzoek dat er is laat zien, dat er bij die drie groepen van patiënten weinig of geen verschil is in klassieke parameters als ernst van de hoofdpijn, impact van de hoofdpijn, nevenaandoeningen angst of depressie en tevredenheid met geleverde (eerstelijns-)zorg. (180, 181)
Wel verschillend is er dat er voorafgaand aan de verwijzing meer spreekuurcontacten zijn, dat er meer klachten aan de hoofdpijn worden toegedicht, dat er sterker emotionele representatie is van hoofdpijn, dat verwezen patiënten in het algemeen in hogere mate zorgelijk zijn en dat ze angstiger zijn ten aanzien van de hoofdpijnsymptomen.(180)
Integrale multidisciplinaire aanpak kan een efficiënte therapeutisch optie zijn bij hoofdpijnpatiënten met een hoge ziektelast en complexe meervoudige hulpvraag. Studies op dit gebied zijn er beperkt en zonder controlegroepen.

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

Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 17-12-2017

Laatst geautoriseerd : 17-12-2017

Jaarlijks wordt door de commissie richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie bepaald of actualisatie van de richtlijn nodig is. Indien dit wenselijk wordt geacht, dan spant de Nederlandse

Vereniging voor Neurologie zich ervoor in de herziening te realiseren (bijvoorbeeld in organisatie en door hiervoor de financiële middelen te vergaren). Een eventuele herziening kan ook modulair, dus per module/uitgangsvraag, plaatsvinden.

Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Algemene gegevens

Deze richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en PROVA en gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

Doel

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

Doelgroep

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

Samenstelling werkgroep

- Mw. dr. Gisela Terwindt, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Dhr. dr. Wim Mulleners, neuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog / richtlijnmethodoloog, PROVA, Varsseveld, secretaris
- Dhr. dr. Peter van den Berg, neuroloog, Isala Klinieken, Zwolle, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. dr. Hans Carpay, neuroloog, Ziekenhuis Tergooi, Hilversum en Blaricum, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. drs. Emile Couturier, neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave, Amsterdam, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. dr. Frans Dekker, huisarts, Huisartsenpraktijk Molentocht, Purmerend, namens Nederlands

Huisartsen Genootschap

- Dhr. dr. Joost Haan, neuroloog, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp / Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Dhr. drs. Hille Koppen, neuroloog, Hagaziekenhuis, Den Haag, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Mw. dr. Jikke-Mien Niermeijer, kinderneuroloog, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, namens Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
- Mw. Judith Pijpers, MSc., arts-onderzoeker, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dhr. dr. Guus Schoonman, neuroloog, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Mw. dr. Natalie Wiendels, neuroloog, Medisch Centrum Slotervaart, Amsterdam, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Toehoorder

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

Belangenverklaringen

Naam	Namens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Wim Mulleners	NVN	Klinisch neuroloog	Chief Medical Information Officer, bestuurslid NHV, lid-beroepsgenoot regionaal tuchtcollege, beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Geen	Geen	Beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Industry sponsored geneesmiddelenonderzoek MS	Geen	Geen

Gisela Terwindt	NVN	Staflid neurologie LUMC	Vice-voorzitter WAR Hersenstichting (onbetaald), commissielid klinische fellowships/TOP subsidies NWO/ZonMW (onbetaald/betaald), bestuurslid NHV en voorzitter WAR Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (onbetaald), WAR Orphanet Nederland (onbetaald), Board of trustees International Headache Society (onbetaald), Member of Classification Committee International Headache Classification (onbetaald)	Geen	Geen	Adviserend bij Nederlandse Hoofdpijn Patiëntenvereniging, bij HCHWA-D patiëntenvereniging, bij ontwikkelen kwaliteitsindicatoren hoofdpijnzorg	Financiering voor deelproject en vanuit NWO/ ZonMW, Nederlandse hartstichting, Hersenstichting, Europese subsidie (FP7)	Momenteel bezig met onafhankelijke trial (in kader van VIDI project) naar het effect van Botox op afkicken van medicatie-overgebruik bij chronische migraine. Financiering vanuit ZonMw en Hersenstichting, die geen inspraak/invloed hebben op trial. Geen co-financiering vanuit farmacie voor deze studie. In 1996 patent op FHM1=CACNA1a gen aangevraagd	In het LUMC gaan we op korte termijn nieuwe trials doen naar de effectiviteit van CRGP-antibodies. Ook loopt er een trial naar n. occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (ICON studie). Er worden regelmatig trials opgestart in samenwerking met neurostimulatiebedrijven, cq. farmaceutische industrie. Prof. Ferrari is hier eerste aanspreekpunt voor, maar het betreft dus wel onderzoek in onze Leidse hoofdpijn onderzoeksgroep. Op DIT moment loopt er alleen CHARM studie (onafhankelijk onderzoek naar effect Botox bij afkicken medicatie bij chronische migraine, PI Terwindt) en ICON studie (n.occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (PI Ferrari). Na de zomervakantie zal naar verwachting CGRP studie bij migraine starten in samenwerking met farmacie (PI Ferrari)
Mariska Tuut	PROVA	Eigenaar PROVA	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Hans Carpay	NVN	Neuroloog/ maat MSB Gooi en Eemland (in Tergooi Ziekenhuis)	Lid RVT Epilepsiefonds (onbetaald), onderzoeker neurologie LUMC (0,1 FTE, betaald)	Geen	Geen	Lid redactie Hoofdzaken (blad NVVHP), vice-voorziter stafbestuur Tergooi	n.v.t.	n.v.t.	geen
Emile Couturier	NVN	Klinisch neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave	Onbetaalde bestuurlijke functies: Nederlandse Hoofdpijn Vereniging, Anglo Dutch Migraine Association, Vereniging Nederlandse Hoofdpijn Centra	Geen	Geen	Geen	CINTHA-trial, deels gefinancierd door Innovatiefonds zorgverzekeraars	Geen	Geen
Joost Haan	NVN	Neuroloog, vakgroeplid Alrijne ziekenhuis Leiderdorp; part-time wetenschappelijke aanstelling LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	Begeleider van onderzoekster (I de Coo) bij het ICON onderzoek (occipitale stimulatie bij cluster hoofdpijn) in het LUMC	geen	geen

Guus Schoonman	NVN	Neuroloog ETZ Tilburg	Onbetaald: Secretaris en medeoprichter werkgroep acute neurologie NVN, co-organisatie NHV jaarvergadering november 2015 Tilburg, lid redactieraad E-learning acute neurologie voor aios neurologie, co-organisatie hoofdpijn IN-zicht: jaarlijks landelijk aios hoofdpijnonderwijs (LUMC), onderzoeker LUMC Leiden en ETZ Tilburg, lid 'education subcommittee' international headache society (tussen 2010-2015 voorzitter)	Geen	Geen	Geen	Principal investigator center-TBI: europees neurotrauma onderzoek. Geen relatie met hoofdpijn	Geen	Geen
Peter van den Berg	NVN	Neuroloog		Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2014: praktisch neurologisch onderzoek video voor MSD gemaakt - dienstverlening consultancy; 2014: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker; 2012: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker 2016: Novartis – adviesraad CGRP antistoffen marketing
Natalie Wiendels	NVN	Neuroloog, chef de clinique op afdeling kinische neurofysiologie	Redactie Nervus, nascholing neurologie, uitgeverij Prelum Houten, betaald	Geen	Geen	Geen	Geen		
Hille Koppen	NVN			Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Frans Dekker	NHG*	Huisarts te Purmerend	Onderzoeker LUMC afdeling public health en eerstelijnsgeneeskunde; voorzitter commissie wetenschappelijk onderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Zwany Metting	Kinderneurologie	Neuroloog/kinderneuroloog	geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Judith Pijpers	VAAN	Arts onderzoeker	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Jikke-Mien Niermeijer	NVKN	Kinderneuroloog ETZ Tilburg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitge-breide commentaarronde.
Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnendatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Werkwijze

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

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

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

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

Methode richtlijnontwikkeling

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

Procedure voor commentaar en autorisatie

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

Zoekverantwoording

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de Richtlijnendatabase.

Bijlage

ALGEMENE INLEIDING

Migraine is een veelvoorkomende aandoening, met een grote impact op de kwaliteit van leven. In Nederland hebben naar schatting zo'n 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.(1) Dat ligt in lijn met een 1-jaars prevalentie in Europa van ongeveer 15%.(2) De wereldwijde prevalentie is geschat op bijna 960.000.000. Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, staat migraine op de 7^{e} plaats in de wereldwijde WHO ranglijst van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen en zelfs op de 3^{e} plaats bij mensen onder de 50 jaar.(3, 4)
Migraine is een aanvalsgewijze hevige, bonzende, eenzijdige hoofdpijn van 4-72 uur, die gepaard gaat met misselijkheid, braken en/of overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren (migraine zonder aura). Bij een op de drie patiënten is er sprake van auraverschijnselen voorafgaand aan de aanval. Deze verschijnselen zijn meestal visueel.(5)
Bij de meeste patiënten is er sprake van episodische migraine (<15 hoofdpijndagen per maand). Elk jaar transformeert echter 2,5% van de patiënten naar chronische migraine (≥15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥8 migraine dagen), een proces dat 'migraine chronificatie' wordt genoemd. In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar. Een belangrijke risicofactor is het frequente gebruik van acute hoofdpijnmedicatie, en als zodanig komt medicatieovergebruik bij twee derde van de chronische migraine patiënten voor, maar in de neurologenpraktijk waarschijnlijk nog meer.(5-7)
De diagnose chronische migraine en medicatieovergebruikhoofdpijn kunnen volgens de huidige classificaties dan ook naast elkaar bestaan. Medicatieovergebruikhoofdpijn (MOH) is gedefinieerd als een hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand met overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie, gedurende > 3 maanden. MOH is een secundaire hoofdpijn, die over het algemeen voorkomt bij mensen met een onderliggende primaire hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn. De prevalentie in Nederland is 2,6% en staat in de eerder genoemde WHO ranglijst op de 20ste plaats. In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen worden (in Nederland) het meest overgebruikt.(3, 5, 8-10) Overigens kan ook het overmatig gebruik van cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, energydranken) tot overgebruikhoofdpijn leiden, de grens die hierbij gehanteerd wordt is ≥5 eenheden/dag.
De diagnose spanningshoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie.. Spanningshoofdpijn wordt volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en spanningshoofdpijn moet onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn.zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

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

Migraine zonder aura
A. Ten minste vijf aanvallen die aan criteria B-D voldoen
B. Hoofdpijn gedurende 4-72 uur (onbehandeld of onsuccesvol behandeld)
C. Hoofdpijn heeft tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

1. unilaterale lokalisatie
2. pulserend karakter
3. matig of ernstige pijn

4. Verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.

D. Tijdens de hoofdpijn is er sprake van minstens één van de volgende klachten:

1. misselijkheid en/of braken
2. fotofobie én fonofobie

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

Migraine met aura
A. Tenminste twee aanvallen die aan criteria B en C voldoen
B. Een of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen: visuele, sensibele, spraak/taal-, motorische, hersenstam of retinale symptomen.
C. Tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

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

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

Chronische migraine
A. Hoofdpijn (spanningshoofdpijnachtig en/of migraineachtig) op ≥15 dagen per maand gedurende ≥3 maanden.
B. Voorkomende bij een patiënt die ten minste 5 aanvallen heeft gehad, voldoend aan de criteria voor *1.1 Migraine zonder aura* en/of *1.2 Migraine met aura.*
C. Op ≥8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden voldeed de hoofdpijn aan één of meerdere van de volgende criteria:

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

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

Medicatieovergebruikhoofdpijn
A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn
B. Overmatig gebruik gedurende >3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie
C. Kan niet beter verklaard worden door een andere hoofdpijndiagnose.

Subtypen medicatie afhankelijke hoofdpijn/cafeïne afhankelijke hoofdpijn

1. Ergotamine ≥ 10 dagen per maand
2. Triptanen op ≥ 10 dagen per maand
3. Simpele analgetica, zoals paracetamol, acetylsalicylzuur of NSAIDs, op ≥ 15 dagen per maand
4. Opioïden op ≥ 10 dagen per maand
5. Combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand
6. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, die individueel niet overmatig gebruikt worden
7. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, waarvan het type, de hoeveelheid of het patroon van gebruik niet goed geverifieerd kan worden
8. Overige medicatie die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand.
9. Cafeïne houdende dranken op ≥ 5 eenheden/dag

Spanningshoofdpijn
A. infrequente spanningshoofdpijn (<1 dag/maand), frequente spanningshoofdpijn (1-14 dagen/maand), chronische spanningshoofdpijn (15 dagen of meer/maand)
B. duur 30 minuten tot 7 dagen
C. tenminste 2 van de verschijnselen:

1. bilateraal gelokaliseerd
2. drukkend of bandvormig (niet kloppend) van karakter
3. mild of matige intensitiet
4. geen verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of tralopen.

D. Bij (in) frequente spanningshoofdpijn:

1. geen misselijkheid of braken
2. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie

Bij chronische spanningshoofdpijn:

1. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie of geringe misselijkheid
2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken

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

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

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn, die in de tweede of derde lijn (gespecialiseerd hoofdpijncentrum) behandeld worden. De richtlijn heeft betrekking op zowel kinderen als volwassenen. Voor de zorg in de eerste lijn wordt verwezen naar de NHG-Standaard Hoofdpijn. Hierin is ook informatie opgenomen over niet-medicamenteuze aspecten van de behandeling en voorlichting. Informatie voor patiënten kan gevonden worden op www.thuisarts.nl.
Clusterhoofdpijn en aangezichtspijn vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn.
De volgende uitgangsvragen worden in deze richtlijn behandeld:

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

De behandeling van spanningshoofdpijn is overgenomen uit de oude richtlijn uit 2008, en niet geactualiseerd.
Voor wat betreft behandelingsaspecten richt de richtlijn zich met name op de medicamenteuze behandeling. Over andere vormen van behandeling, bijvoorbeeld behandeling gericht op de psychologie, doet de richtlijn geen uitspraak. Desalniettemin hecht de werkgroep eraan te vermelden dat haar geen wetenschappelijk bewijs bekend is die aantoont dat er niet-medicamenteuze behandelingen zijn die de oorzaak van de migraine wegnemen. Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze, met name psychologische, maatregelen helpen om om te gaan met de chronische aandoening migraine. Daarnaast lijkt het gradueel blootstellen aan geselecteerde vermeende triggers van aanvallen beter dan het vermijden hiervan.(13) Verder hebben migraine patiënten een verhoogd risico op het krijgen van depressie en deze comorbiditeit verhoogt het risico voor chronificatie van migraine aanvallen en overgebruik van acute medicatie.

Gebruikte afkortingen

- µg: microgram
- 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- ACE: angiotensine converting enzyme
- afh: afhankelijk
- bijv: bijvoorbeeld

- CCT: Controlled clinical trial
- CPAP: continuous positive airway pressure
- d.m.v: door middel van
- DDD: defined daily doses
- dgn: dagen
- div: diverse
- ECG: electrocardiogram
- evt: eventueel
- FDA: Food & Drugs Administration
- GCP: good clinical practice
- gem: gemiddelde
- i.v.: intraveneus
- i.v.m.: in verband met
- jr: jaar
- kg: kilogram
- lab: laboratorium
- lft: leeftijd
- m.n.: met name
- m.u.v.: met uitzondering van
- max: maximaal
- MD: mean difference = gemiddeld verschil
- mg: milligram
- MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire
- mnd: maand
- MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn
- NL: Nederland
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.b.v.: op basis van
- OR: odds ratio
- PET: Positron Emissie Tomografie
- ptn: patiënten
- RCT: randomized controlled trial
- ROR: reporting odds ratio
- RR: relatief risico
- s.c.: subcutaan
- sd: standaarddeviatie
- sign: significant
- SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer

- SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer
- t.o.v.: ten opzichte van
- TCA: tricyclische antidepressiva
- TIA: transient ischemic attack
- UK: Verenigd Koninkrijk
- univ: universitair
- v.d.: van de
- v: van
- VAS: visual analogue scale
- vgl: vergelijking
- vnl: voornamelijk
- VS: Verenigde Staten
- vs: versus
- wkn: weken
- zkh: ziekenhuis

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

META-ANALYSES

Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling

Zwangerschap

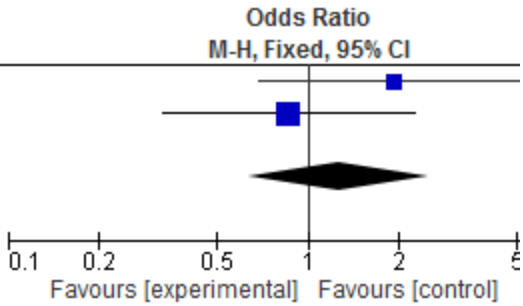
Uitkomstmaat: spontane abortus

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
O'Quinn 1999	11	96	6	96	37.4%	1.94 [0.69, 5.48]
Shuhaiber 1998	8	76	11	92	62.6%	0.87 [0.33, 2.28]
Total (95% CI)		**172**		**188**	**100.0%**	**1.27 [0.63, 2.54]**
Total events	19		17			

Heterogeneity: Chi² = 1.24, df = 1 (P = 0.26); I² = 20%

Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)

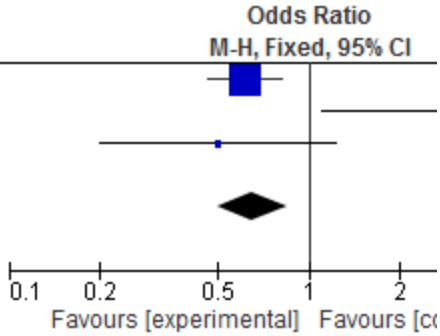


Uitkomstmaat: prematuriteit

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Nezvalova-Henriksen 2013	92	1465	108	1095	88.4%	0.61 [0.46, 0.82]
Olsen 2000	5	34	3	89	1.1%	4.94 [1.11, 21.97]
Shuhaiber 1998	8	82	16	90	10.5%	0.50 [0.20, 1.24]
Total (95% CI)		**1581**		**1274**	**100.0%**	**0.65 [0.49, 0.85]**
Total events	105		127			

Heterogeneity: Chi² = 7.58, df = 2 (P = 0.02); I² = 74%
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)

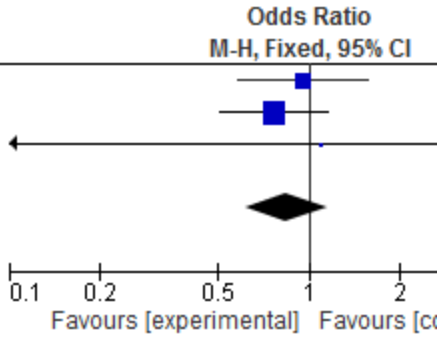


Uitkomstmaat: majeure congenitale afwijkingen

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Källen 2011	92	2777	19	550	37.3%	0.96 [0.58, 1.58]
Nezvalova-Henriksen 2013	43	1210	50	1092	61.6%	0.77 [0.51, 1.16]
Shuhaiber 1998	1	82	1	90	1.1%	1.10 [0.07, 17.86]
Total (95% CI)		**4069**		**1732**	**100.0%**	**0.84 [0.61, 1.15]**
Total events	136		70			

Heterogeneity: Chi² = 0.48, df = 2 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN

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

Noten bij adviezen behandeling acute migraine kinderen:
Algemeen: In de literatuur is er op dit moment beter bewijs voor de effectiviteit van triptanen dan voor de 'gewone pijnstillers' paracetamol en NSAID's. De keuze tussen deze twee categorieën lijkt in de praktijk een afweging tussen enerzijds de ernst, duur en het invaliderende karakter van de aanvallen en anderzijds de mogelijke, maar meestal milde, bijwerkingen van triptanen. Het adagium is een triptan te proberen als paracetamol of een NSAID niet effectief zijn.
Er is het meest onderzoek gedaan naar de werking van sumatriptan neusspray bij kinderen, dit middel is als enige geregistreerd voor kinderen in Nederland. Echter, het heeft wel lokale bijwerkingen, die het gebruik soms kunnen hinderen. Er is geen voorkeur aan te geven wat betreft effectiviteit of superioriteit van de andere triptanen, het onderzoek hiernaar is van onvoldoende kwaliteit.(85):
Paracetamol: Aanbeveling: er is onvoldoende bewijs dat paracetamol effectief is bij acute behandeling van migraine bij kinderen, maar omdat het een breed geaccepteerde good clinical practice is, is de werkgroep van mening dat paracetamol een behandeling van eerste keuze is,tenzij er een contra-indicatie bestaat.
In de literatuur is een RCT beschikbaar van onvoldoende kwaliteit voor opname in systematische review. (222)

NSAID's: Aanbeveling: de werkgroep is van mening dat ibuprofen mogelijk effectief is bij de acute behandeling van migraine. Hoewel er geen sterk bewijs is op basis van RCT's, is het een breed geaccepteerde behandelwijze om migraine bij kinderen te behandelen met een NSAID zoals ibuprofen. Er zijn slechts drie RCT's in de literatuur met ibuprofen.(222-224) Er is lage kwaliteit bewijs voor het effect van ibuprofen versus placebo bij acute behandeling van migraine bij kinderen.(69)
Volgens experts is ibuprofen beter dan paracetamol bij migraine aanvallen.(225)
Triptanen: Er is toenemend bewijs uit RCT's dat sumatriptan neusspray bij kinderen van 12-17 jaar effectief is in de reductie van hoofdpijn na 2 uur.(65, 226, 227) Wel wordt er als belangrijke bijwerking verandering van de smaak gerapporteerd.
Er is beperkt bewijs (zeer lage kwaliteit bewijs) voor de effectiviteit van almotriptan.(59)
Rizatriptan vermindert de misselijkheid, maar niet de pijn. Er is een RCT van voldoende kwaliteit.(66) Een andere studie was van onvoldoende kwaliteit. Ahonen, 2006 #1107}
Het is niet bekend of zolmitriptan en eletriptan effectief zijn: data over zolmitriptan zijn conflicterend en de kwaliteit van bewijs is laag.(64) Data over eletriptan zijn beperkt.(67)
Naratriptan is veilig bevonden bij gebruik bij kinderen in een studie(228)
Er is onvoldoende bewijs om naratriptan en eletriptan voor migraine bij kinderen te adviseren. Er zijn ook geen effectiviteits data voor frovatriptan bij kinderen.(229, 230)
Gebruik anti-emetica bij kinderen: aanbeveling: Anti-emetica kunnen zinvol zijn als misselijkheid en braken een vroeg symptoom van de aanval zijn en de inname van orale medicatie in de weg staan. Hierover zijn geen RCT's te vinden in de literatuur.

Noten bij schema migraine profylaxe bij kinderen:
Aanbeveling: in sommige gevallen is naast een duidelijk advies over leefregels een plaats voor medicamenteuze profylaxe, ondanks het feit dat er onvoldoende kwalitatief goed bewijs hiervoor is uit studies bij kinderen.
Beta blokkers: propanolol: Er zijn twee systematische reviews gebaseerd op 3 RCT's: hieruit wordt niet duidelijk of propranolol effectiever is dan placebo bij kinderen (zeer lage kwaliteit van bewijs).(87, 231) Resultaten van de RCT's zijn niet conclusief.(232-234)
Candesartan: Voor kinderen is de aanbeveling, zonder bewijs voor effectiviteit
Pizotifeen: hoewel dit middel veel gebruikt wordt voor migraine bij kinderen, zijn er geen goed uitgevoerde trials beschikbaar, er zijn 2 RCT's in de literatuur, beide van oudere datum.(235, 236)
Topiramaat: Er is bewijs van lage kwaliteit voor het effect van topiramaat: vergeleken met placebo lijkt het in sommige studies de hoofdpijn frequentie te reduceren na 3 en 5 maanden. De effecten verschillen per trial en per uitkomstmaat. Het middel werd vooral onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar.(237-241) Recent is een studie verschenen (CHAMP) waaruit naar voren is gekomen dat als men behandeling met topiramaat, amitryptilline en placebo vergelijkt er geen verschillen zijn in effect op migraine bij kinderen.(100)
Valproaat: Er is een systematische review gedaan in 2009 , waaruit is gebleken dat op basis van de beschikbare studies op dat moment er geen bewijs was dat valproaat meer effect had op reductie van migraine aanvallen dan placebo.(241) Divalproex was niet beter dan placebo bij migraine bij adolescenten.(242) In 2010 verscheen een RCT die valproaat vergeleek met propranolol, beide middelen werden effectief bevonden en reduceerden migraine aanvallen even goed. De hoofdpijnfrequentie was lager met propranolol dan met valproaat.(243) Bij gebrek aan verdere studies bij kinderen, wordt het in de praktijk wel toegepast als profylaxe bij kinderen, en bepaalt vooral het bijwerkingenprofiel voor welke patiënt het een geschikt middel kan zijn.
Andere anti-epileptica: hiervoor is onvoldoende bewijs beschikbaar uit de literatuur.
Amitryptilline: Uit de eerder aangehaalde CHAMP-studie is gebleken dat dit middel niet effectiever is dan placebo of topiramaat. In Nederland wordt dit middel vooral ingezet voor de behandeling van spanningshoofdpijn. Amerikaanse studies tonen meer recent effectiviteit van dit middel in combinatie

met cognitieve gedragstehrapie.(244) Er lijkt onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effect bij profylaxe van migraine.
Flunarizine: Eén studie genoemd in Cochrane met significant effect.(98) In de praktijk wordt het niet regelmatig voorgeschreven. Het werd vergeleken met topiramaat en toonde vergelijkbaar effect.(245) In een observationele studie werd gerapporteerd dat het vooral goed werkt bij kinderen met hemiplegische migraine; hierbij vond men een respons bij 80% versus 51% bij andere vormen van migraine.(246)
Voor de medicamenteuze profylaxe van migraine bij kinderen is er onbekende effectiviteit van een heel aantal middelen. Een recente systematische review is niet beschikbaar.(98)
Het is nu moeilijk om te zeggen waar we staan met medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen.(247) Beperkingen bij studies met kinderen zijn een hoog placebo effect, matige kwaliteit van de studies en beperkte aantallen studies. Tevens zijn er inconsistenties in gemeten effecten. Een evidence-based advies is niet mogelijk, er zal allereerst een goede systematische review moeten worden uitgevoerd..
Niet farmacologische migraine profylaxe: Hiernaar is geen systematische review gedaan voor deze richtlijn. Aanbeveling: naar de effecten van niet-medicamenteiuze profylaxe voor migraine bij kinderen is meer onderzoek nodig. Het valt buiten de beschouwing van deze richtlijn om hier uitgebreider advies over te geven.

SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES

Aanvalsbehandeling migraine

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij migraine met ernstige misselijkheid en/of braken.
Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt < 24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg of 80 mg in 1x.

Contra-indicaties

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

Volwassenen
In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).
Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

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

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

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

De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.
Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.
Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn).
Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens

de zwangerschap.
De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.
Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.
Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsescalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.

OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	Propranolol:hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. Valproaat MGA met opbouw naar dosis van 10 mg/kg
Effectief,in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	Candesartan: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis
Effectief, slechts in een trial onderzocht	Flunarizine 1 dd 5 mg (= max bij G < 40 kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg
Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. Candesartan start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)
	2. Metoprolol start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) Propranolol start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) Valproaat MGA (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	3. Valproaat MGA (vrouwen: zie richtlijn CBG) Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	4. Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie	
Gering effectief	1. Topiramaat Valproaat
	2. Botulinetoxine A

Geslachtshormonen en migraine
Acute en preventieve behandeling van pure menstruele migraine en menstruatie gerelateerde migraine is gelijk aan de behandeling van gewone migraine.
Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's of triptanen te geven.

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn
De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de ontrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie de module 'Profylactische behandeling migraine').
- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

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

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

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

- Amitriptyline is mogelijk effectief voor de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn,

advies start 10 mg a.n. Opbouwen per maand tot 40 mg/dag (max 75-100 mg).

- Er zijn enige aanwijzingen dat mirtazapine werkzaam is bij de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn, advies start 15 mg. Opbouwen per maand tot 30 mg/dag.
- Er is geen bewijs dat SSRI's effectief zijn bij de profylaxe van spanningshoofdpijn.
- De effectiviteit van botulinetoxine bij de profylaxe van spanningshoofdpijn is niet aangetoond.

© 2012 - 2018 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Spanningshoofdpijn

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Inleiding

Spanningshoofdpijn werd vroeger spierspanningshoofdpijn, psychomyogene hoofdpijn, stress hoofdpijn, idiopathische essentiële hoofdpijn, gewone hoofdpijn en psychogene hoofdpijn genoemd voordat in 1988 volgens de ICD classificatie de naam spanningshoofdpijn (tension-type headache) werd ingevoerd.(101, 182) Er is geen uitspraak te doen over de genese, de oorzaak of het gevolg van deze vorm van hoofdpijn.
Spanningshoofdpijn is een in fysiek opzicht onschuldige kwaal en de meeste mensen met een dergelijke hoofdpijn consulteren nooit een arts. Toch is spanningshoofdpijn een van de belangrijkste vormen van hoofdpijn gezien de hoge frequentie van voorkomen ervan in de algemene populatie. In epidemiologische studies wordt een prevalentie genoemd voor episodische spanningshoofdpijn van 63%; 56% bij mannen en 71% bij vrouwen; voor chronische spanningshoofdpijn 3%; 2% voor mannen en 5% voor vrouwen.(183, 184) Deze prevalentie neemt af met het toenemen van de leeftijd. Slechts 16% van de mensen met spanningshoofdpijn consulteert ooit de huisarts, 4% de specialist; waabrij geldt hoe meer pijnklachten, des te frequenter het artsenbezoek. Het socioeconomische effect van spanningshoofdpijn is groter dan iedere andere vorm van hoofdpijn, omdat er een groter deel van de populatie aan lijdt.(185, 186) Wanneer dit wordt uitgedrukt in het aantal ziektedagen per jaar per 1000 werknemers, wordt dit voor migraine berekend op 270 dagen, en voor spanningshoofdpijn op 820 dagen.
Terwijl men bij deze vorm van hoofdpijn voorheen van een primair psychogene oorzaak uitging, zijn er thans veel studies die op z'n minst bij de zwaardere vormen een neurobiologische genese als oorzaak aangeven. De precieze pathofysiologie van spanningshoofdpijn is niet bekend. Perifere mechanismen

spelen waarschijnlijk bij episodische spanningshoofdpijn een rol, terwijl centrale pijnmechanismen bij chronische spanningshoofdpijn een rol spelen. Ten onrechte wordt spanningshoofdpijn vaak geassocieerd met spanningen, stress, nekafwijkingen of toegenomen spierspanning.(187-189) Er is soms sprake van bijkomende depressieve klachten. Ook is er bij de chronische vorm van spanningshoofdpijn vaak sprake van overgebruik van analgetica en/of cafeïne onttrekkingsverschijnselen.(190) (zie de module 'Medicatieovergebruikshoofdpijn')

Diagnose

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

Niet-medicamenteuze behandeling

Zoals de naam 'spannings'hoofdpijn al suggereert, werd in het verleden aangenomen dat er een duidelijke relatie bestond met spierspanning. Als gevolg hiervan is er in de afgelopen 40 jaar met name veel onderzoek gedaan naar de effectiviteit van niet-medicamenteuze behandelingen, die gericht zijn op het verlagen van spierspanning. Veel gebruikte methodes zijn electromyografische (EMG) biofeedback van de voorhoofdspieren en ontspanningstraining. De laatste 20 jaar is ook cognitieve gedragstherapie een vaak toegepaste methode. Deze behandeling is gebaseerd op de bevinding dat hoe iemand denkt over zijn/haar pijn/stress (cognities) en hoe hij/zij hiermee omgaat de kans op het optreden van hoofdpijn beïnvloed. Cognitieve gedragstherapie wordt vaak gecombineerd met ontspanningstraining.(191) Toevoeging van biofeedback lijkt vooralsnog niet noodzakelijk. Onderzoek toont aan dat de verbetering stabiel is tot enkele jaren na behandeling, met name als patiënten blijven oefenen naar behoefte.(192, 193)
Acupunctuur bleek voor spanningshoofdpijneffectiever dan wachtlijst controle, maar even effectief als placebo of 'sham' acupunctuur.(194-196)
Er zijn aanwijzingen dat fysiotherapie en/of manuele therapie een mogelijk een beperkt effect hebben bij de chronische vormen van spanningshoofdpijn;
Ten aanzien van de overige behandelingen geldt dat er geen evidente aanwijzingen zijn voor het effect van massage, waaronder chiropractie.(197)

Medicamenteuze behandeling

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

module 'Medicatieovergebruikshoofdpijn').

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

Aanvalsbehandeling van chronische spanningshoofdpijn
Het enige medicament dat in meerdere gecontroleerde studies werd beoordeeld op de effectiviteit in de behandeling van chronische spanningshoofdpijn is het tricyclische antidepressivum amitriptyline.(200-205) Het bewijs over de effectiviteit ervan is inconsistent. Amitriptyline is een serotonine en noradrenaline re-uptake remmer. De dosering waarmee wordt begonnen is meestal 25 mg vespere. Pas na 6 weken kan het effect worden beoordeeld en de dosering zonodig worden verhoogd tot maximaal 50 mg. Een behandelperiode van 3 tot 6 maanden is vaak voldoende, zonodig kan het middel langer worden voorgeschreven. Een aantal van de soms optredende bijwerkingen is tijdelijk, zoals de sedering en de orthostatische hypotensie. Het is gecontraïndiceerd bij AV-blok, prostatisme en glaucoom. Waarom dit middel werkt is vooralsnog onduidelijk. In het algemeen wordt aangenomen dat het niet door het antidepressieve effect komt, maar mogelijk door het serotonine-potentiërende effect van de reuptake remming, waardoor het descenderende antinociceptieve hersenstam systeem wordt geaktiveerd.(187, 202, 206)
Van vele andere antidepressiva wordt eveneens enige invloed op spanningshoofdpijn beschreven.(207) Zo werd van doxepine, een tricyclisch antidepressivum en van maprotiline een tetracyclisch antidepressivum enig effect bij chronische spanningshoofdpijn aangetoond.(208, 209) Ook van de nieuwere antidepressiva, fluvoxamine, venlafaxine (serotonine-norepinephrine reuptake inhibitor/SNRI) en paroxetine (selectieve 5HT-re-uptake remmers) en het antiserotoninerge mianserine en clomipramine, van de dopamine antagonist sulpiride en van tizanidine (een alpha-2-adrenergische agonist met antispastische en antinociceptieve eigenschappen) wordt een gunstig effect op spanningshoofdpijn beschreven.(208, 210-214) In meerdere studies werd van mirtazapine bij de behandeling van chronische spanningshoofdpijn goede resultaten gezien.(215, 216) Combinatietherapie met zowel antidepressiva als niet-medicamenteuze therapie lijkt bij chronische spanningshoofdpijn betere resultaten te hebben dan elk van de therapieën afzonderlijk.(217)
Botulinetoxine behandeling lijkt geen significant effect te hebben.(218-220).
In open trials gaf het toevoegen van tizanidine (tot maximaal 18 mg/dag, maar meestal werd gestopt bij 2x4 mg) aan amitriptyline bij sommige patiënten enige (extra) verlichting.(221)

Zoeken en selecteren

In PubMed en MEDLINE werd een zoekopdracht uitgevoerd met de sleutelwoorden: episodische en chronische spanningshoofdpijn, acute en preventieve medicamenteuze behandeling. Als keywords werden gebruikt: tension-headache, tension-headache-drugtherapy, tension-headache-prevention, tension-headache-prevention-and-control, tensionheadache-therapy, tension-type.
Veel van de klinische studies aangaande spanningshoofdpijn bevatten heterogene populaties van patiënten met spanningshoofdpijn klachten, omdat deze lijden aan selectiebias, omdat zij vaak patiënten bevatten met tevens migraine of andere vormen van hoofdpijn; of omdat vaak andere en ruimere insluitingcriteria werden gehanteerd voordat de IHS in 1988 zijn diagnostische criteria formuleerde; tenslotte omdat meestal niet op het overmatig gebruik van analgetica of op cafeïne onttrekkingsverschijnselen is gecontroleerd.

Referenties

1 - Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology. 1999;53(3):537-42.

2 - Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008;7(4):354-61.

3 - Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(9995):743-800.

4 - Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Head-ache Pain. 2016;17(1):104.

5 - Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

6 - Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008;71(8):559-66.

7 - Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.

8 - Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. Cephalalgia. 2006;26(12):1434-42.

9 - Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? Cephalalgia. 2016;36(2):122-30.

10 - Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse

headache. Lancet Neurol. 2010;9(4):391-401.

11 - Neurologie NVv. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. 1e herziening. 2007.

12 - Patiënten NVvH. Chronische aangezichtspijn. Multidisciplinaire richtlijn. 2013.

13 - Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. Behav Res Ther. 2014;61:1-11.

14 - GRADE_NL. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.

15 - Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008039.

16 - Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008041.

17 - Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD009455.

18 - Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008783.

19 - Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358(9294):1668-75.

20 - Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):585-6.

21 - Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia. 2002;22(8):633-58.

22 - Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med. 2004;62(9):309-13.

23 - Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. Headache. 2007;47(2):266-9.

24 - Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. Headache. 2012;52(2):198-203.

25 - Putnam GP, O'Quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Migraine polypharmacy and the tolerability of sumatriptan: a large-scale, prospective study. Cephalalgia.

1999;19(7):668-75.

26 - Hall GC, Brown, M.M., Mo, J., MacRae, K.D. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004;62(563-568).

27 - Dodick DW, Martin, V.T., Smith, T., Silberstein, S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. Headache. 2004;44(Suppl 1):S20-S30.

28 - Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.

29 - Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

30 - Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291(4):427-34.

31 - Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72(21):1864-71.

32 - Linstra K, Wermer M, Terwindt GM. Vrouwen met migraine hebben verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd. [accepted].

33 - Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-97.

34 - David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(4):439.

35 - Elkind AH, Satin, L.Z., Nila, A., Keywood, C. Frovatriptan use in migraineus with or at high risk of coronary artery disease. Headache. 2004;44:403-10.

36 - Gnecchi-Ruscose T, Bernard, X., Pierre, P., Anderson, D., Legg, N., Enahoro, H., Winter, P.D.O., Crisp, A., Melin, J.A., Camici, P.G. Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in migraineurs. Neurology. 2000;55:95-9.

37 - Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardio-vascular events: a nested-case-control study from the French health system database. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):801-7.

38 - Mathew NT, Hettiarachchi, J., Alderman, J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. Headache. 2003;43:962-74.

39 - Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data

mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia. 2014;34(1):5-13.

40 - Tomita MS, N., Igarashi, H., Endo, M., Sakai, F. . Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcuteaneous sumatriptan injection. Internal Medicine. 2002;41:6225-625.

41 - Velentgas P, Cole, J.A., Mo, J, Sikes, C.R., Walker, A.M. Severe vascular events in migraine patients. Headache. 2004;44:642-51.

42 - Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C.C., Egberts, A.C.G. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. . Neurology. 2006;67:1128-34.

43 - Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. Headache. 2012;52(7):1085-93.

44 - Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache. 2009;49(10):1414-22.

45 - Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache. 2014;54(7):1158-72.

46 - Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother. 2008;42(4):543-9.

47 - Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother. 2004;38(10):1726-30.

48 - Källen B, Nilsson, E., Otterblad Olausson, P. . Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine. A register study in Sweden. Drug Saf. 2011;34(8):691-703.

49 - Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache. 2015;55(4):490-501.

50 - Nezvalová-Henriksen K, Spigset, O., Nordeng, H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. Eur J Epidemiol. 2013;28:759-69.

51 - Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2010;50(5):795-807.

52 - Curran M.P. EHC, Wagstaff A.J. Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. CNS Drugs. 2005;19(4):335-43.

53 - Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302.

54 - Evers S, Rahmann, A., Kraemer, C., Kurlemann, G., Debus, O., Husstedt, I.W., Frese, A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67:497-9.

55 - Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(7):342.

56 - Fraser IP, Han L, Han TH, Li CC, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs in a randomized study. Headache. 2012;52(4):625-35.

57 - Hewitt DJ, Pearlman E, Hamalainen M, Lewis D, Connor KM, Michelson D, et al. Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. Headache. 2013;53(1):104-17.

58 - Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. Cephalalgia. 2012;32(10):750-65.

59 - Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2008;48(9):1326-36.

60 - Major PW, Grubisa, H.S.I., Thie, N.M.R. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. Pediatr Neurol. 2003;29:425-9.

61 - McDonald SA, Hershey, A.D., Pearlman, E., Lewis, D., Winner, P.K., Rothner, D., Linder, S.L., Runken, C., Richard, N.E., Derosier, F.J. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2011;51:1374-87.

62 - Natarajan S, Jabbour, J.T., Webster, C.J., Richardson, M.S. Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine. Headache. 2004;44:969-77.

63 - Rothner AD, Winner, P., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. . One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. Clin Ther. 2000;22:1533-46.

64 - Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. Headache. 2006;46(1):101-9.

65 - Winner P, Rothner, D., Saper, J., Nett, R., Asgharnejad, M., Laurenza, A., Austin, R., Peykamian, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics. 2000;106:989-97.

66 - Winner P, Lewis, D., Visser, H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J.K. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2002;42:49-55.

67 - Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47(4):511-8.

68 - Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache. 2006;46(2):212-22.

69 - Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220.

70 - Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. Headache. 2009;49(7):1001-4.

71 - Bates D, Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F-B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology. 1994;44:1587-15892.

72 - Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. Headache. 2009;49(3):350-63.

73 - Diaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falques M, Vila C. The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine: data from the "Act when mild" study. Int J Neurosci. 2011;121(12):655-61.

74 - Dowson AJ, Mathew, N.T., Pascual, J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. Int J Clin Pract. 2006;60(6):698-706.

75 - Evers S, Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C., Zanchin, G., Pinessi, L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. J Headache Pain. 2015;16(28):1-5.

76 - Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? Headache. 2008;48(6):914-20.

77 - Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. Cephalalgia. 2008;28(10):1031-8.

78 - Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. Headache. 2012;52(1):133-9.

79 - Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache. 2007;47(2):247-52.

80 - Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. Cephalalgia. 2012;32(3):226-35.

81 - Olesen J, Diener, H.C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol. 2004;11:671-7.

82 - Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004;55(1):19-26.

83 - Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000;123 (Pt 8):1703-9.

84 - Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. Pain Med. 2008;9(2):175-85.

85 - Barnes NP. Migraine headache in children. Clinical Evidence. 2015;6(318):1-33.

86 - Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. Neuropediatrics. 2013;44(1):3-19.

87 - Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26(5):497-505.

88 - El-Chammas K, Keyes, J., Thompson, N., Vijayakumar, J., Becher, D., Jackson, J.L. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. JAMA Pediatr. 2013;167(3):250-8.

89 - Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute se-vere migraine headaches: a meta-analysis. Eur J Neurol. 2013;20(8):1184-90.

90 - Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effec-tiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.

91 - Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003225.

92 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010609.

93 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010610.

94 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010611.

95 - Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ. 2010;182(7):E269-76.

96 - Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med. 2013;28(9):1225-37.

97 - Tomkins GE, Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E., Santoro, J.E. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. . Am J Med. 2001;111:54-63.

98 - Victor S, Ryan, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (review). Cochrane Database Syst Rev. 2003(4).

99 - Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD010608.

100 - Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitripty-line, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2016.

101 - Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.

102 - Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(16):1736-45.

103 - Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, Kroner JW, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results from the Cognitive Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. The Clinical Journal of Pain. 9000;Publish Ahead of Print.

104 - Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. Cephalalgia. 2015;35(10):894-911.

105 - Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2016.

106 - Macgregor EA. Headache in pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-47.

107 - Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health. 2015;7:773-82.

108 - Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. Cephalalgia. 2014;34(4):280-8.

109 - Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia. 2003;23(4):302-8.

110 - Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain. 2013;14:7.

111 - Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330(7482):63.

112 - Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010;123(7):612-24.

113 - Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contra-ception. BMJ. 1999;318(7175):13-8.

114 - Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia. 2004;24(6):483-90.

115 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine. A systematic review. JAMA 2006;295(15):1824-30.

116 - Calhoun A. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. South Med J. 2004;97(9):819-22.

117 - Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? Headache. 2012;52(4):648-60.

118 - Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. Headache. 2012;52(8):1246-53.

119 - Calhoun AH, Hutchinson, S. Hormonal therapies for menstrual migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:381-5.

120 - De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. Fertil Steril. 2011;96(4):917-20.

121 - Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(6):1583-633.

122 - Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain. 2007;8(5):283-8.

123 - MacGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007;33(1):36-47.

124 - Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2016;56(2):292-305.

125 - Merki-Feld GS, Imthurn, B., Langner, R., Seifert, B., Gantenbein, A.R. Positive effects of the progestin desogestrel 75 ug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. J Headache Pain. 2015;16(39):1-7.

126 - Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(5):394-400.

127 - Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:178-82.

128 - Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011;83(3):223-8.

129 - Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception. 2013;88(3):369-75.

130 - Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache. 2015;55(8):1052-71.

131 - Pringsheim T, Davenport, W.J., Dodick, D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache. Neurology. 2008;70:1555-63.

132 - Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(2):131-8.

133 - Silberstein SD, Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C. A randomized trial of frovatriptan for the in-termittent prevention of menstrual migraine. Neurology. 2004;63:261-9.

134 - Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. Headache. 2007;47(1):27-37.

135 - Vetvik KG, MacGregor, E.A., Lundqvist, C., Russel, M.B. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. J Headache Pain. 2014;15(30):1-5.

136 - Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

137 - Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2A):217-20.

138 - Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? Pain. 2005;119(1-3):49-55.

139 - Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evo-lution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008;48(8):1157-68.

140 - Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

141 - Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain. 2012;13(8):615-24.

142 - Louter MA, Wardenaar KJ, Veen G, van Oosterhout WP, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(14):1187-92.

143 - Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. Neurology. 2003;60(8):1308-12.

144 - Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depres-sion on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. J Psychosom Res. 2008;65(2):135-42.

145 - Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013;136(Pt 11):3489-96.

146 - Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, Fagiolo D, Tarolla E, Mercurio A, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. Cephalalgia. 2009;29(3):293-9.

147 - Boe MG, Mygland, A., Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. Neurology. 2007;69:26-31.

148 - Descombes S, Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Albucher, J.F., Rascol, O., Montastruc, J.L., Senard, J.M. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. Headache. 2001;41:178-82.

149 - Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. Cephalalgia. 2012;32(5):423-7.

150 - Johnson JL, Kwok YH, Sumracki NM, Swift JE, Hutchinson MR, Johnson K, et al. Glial Attenuation With Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial of Efficacy and Safety. Headache. 2015;55(9):1192-208.

151 - Kristoffersen ES, Straand, J., Russell, M.B., Lundqvist, C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. Eur J Neurol. 2015;23(Suppl.1):28-35.

152 - Kristoffersen ES, Straand, J., Vetvik, K.G., Benth, J.S., Russel, M.B., Lundqvist, C. Brief intervention by genral practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. J Neurol 2016;263:344-53.

153 - Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):505-12.

154 - Krymchantowski AV, Moreira, P.F. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. Cephalalgia. 2003;23:982-93.

155 - Munksgaard SB, Jensen, R.H. Medication overuse headache. Headache. 2014:1251-7.

156 - Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. Cephalalgia. 2012;32(11):834-44.

157 - Negro A, Curto, M., Lionetto, L., Martelletti, P. A two-years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. J Headache Pain. 2016;17(1):1-9.

158 - Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia. 2008;28(2):152-6.

159 - Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2013;33(3):202-7.

160 - Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topir-amate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. Clin Neuropharmacol. 2011;34(2):74-8.

161 - Rossi P, Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013;14(10):1-8.

162 - Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(8):1289-97.

163 - Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. Headache. 2015;55(1):128-35.

164 - Hagen K, . Stovner, L.J. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand. 2011;124(Suppl 191):38-43.

165 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. Neurology. 2006;66(12):1894-8.

166 - Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. Eur J Neurol. 2011;18(3):396-401.

167 - Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. Cephalalgia. 2011;31(9):1039-47.

168 - Steiner TJ, World Headache A. Lifting the burden: The global campaign against headache. Lancet Neurol. 2004;3(4):204-5.

169 - Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia. 2015.

170 - Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V, van der Vliet C, Knuistingh Neven A, Assendelft WJ, et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmaco-epidemiology database analysis in 6.7 million people. Cephalalgia. 2011;31(8):943-52.

171 - Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602.

172 - Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache. 2009;49(7):990-1000.

173 - Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. Cephalalgia. 2010;30(10):1214-24.

174 - Soon YY, Siow HC, Tan CY. Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Sin-gapore: diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. Cephalalgia. 2005;25(12):1122-32.

175 - Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. Headache. 2012;52(7):1094-105.

176 - Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. J Headache Pain. 2012;13(5):379-87.

177 - Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalalgia. 2005;25(12):1159-67.

178 - Dekker F, van Duijn NP, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers J, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(1):20-31.

179 - Linden van der MW, Westert GP, Bakker de DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.

180 - Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, Goldstein LH, Jenkins L, McCrone P, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? BrJGenPract. 2007;57(538):388-95.

181 - Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(3):385-7.

182 - Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. Neurology. 2004;63(3):427-35.

183 - Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia. 2001;21(7):774-7.

184 - Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-3.

185 - Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443-6.

186 - Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27(3):193-210.

187 - Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-508.

188 - Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia. 2001;21(7):786-9.

189 - Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23 Suppl 1:49-52.

190 - Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary head-ache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. CNS Drugs. 2005;19(6):483-97.

191 - Holroyd KA. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(5):401-7.

192 - Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. J Consult Clin Psychol. 1992;60(4):537-51.

193 - Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005;13(3):165-74.

194 - Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. BMJ. 2005;331(7513):376-82.

195 - Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol. 2006;5(4):310-6.

196 - Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2001;21(6):637-42.

197 - Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 1995;18(3):148-54.

198 - Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clin Pharmacol Ther. 1994;56(5):576-86.

199 - Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. J Biopharm Stat. 1994;4(3):347-410.

200 - Lance JW, Curran DA. Treatment of Chronic Tension Headache. Lancet. 1964;1(7345):1236-9.

201 - Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. Headache. 1971;11(3):110-6.

202 - Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. Pain. 1994;59(2):241-9.

203 - Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? Brain. 1999;122 (Pt 9):1611-2.

204 - Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c5222.

205 - Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. Fam Pract. 2010;27(2):151-65.

206 - Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2004;24(3):161-72.

207 - Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med. 2001;111(1):54-63.

208 - Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache. 1992;32(10):509-13.

209 - Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. Headache. 1979;19(7):382-3.

210 - Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD002919.

211 - Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. Headache. 1994;34(1):44-9.

212 - Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. Cephalalgia. 2007;27(4):315-24.

213 - Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. Headache. 1994;34(1):20-4.

214 - Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. Headache. 1990;30(3):118-21.

215 - Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology. 2004;62(10):1706-11.

216 - Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. Eur J Neurol. 2007;14(2):187-93.

217 - Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(17):2208-15.

218 - Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia. 2004;24(8):675-80.

219 - Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? Cephalalgia. 2006;26(7):769-71.

220 - Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia. 2002;22(9):699-710.

221 - Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008;7(1):70-83.

222 - Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology. 1997;48(4):1100-3.

223 - Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24.

224 - Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology. 2006;67(3):497-9.

225 - Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(3):507-21.

226 - Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.

227 - Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology. 2004;62(6):883-7.

228 - Christensen ML, Eades SK, Fuseau E, Kempsford RD, Phelps SJ, Hak LJ. Pharmacokinetics of naratriptan in adolescent subjects with a history of migraine. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):170-5.

229 - Elkind AH, Wade A, Ishkanian G. Pharmacokinetics of frovatriptan in adolescent migraineurs. J Clin Pharmacol. 2004;44(10):1158-65.

230 - Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89.

231 - Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother. 2007;41(7):1181-90.

232 - Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. Pediatrics. 1987;79(4):593-7.

233 - Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propanolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. Dev Med Child Neurol. 1984;26(6):737-41.

234 - Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand. 1974;50(1):109-15.

235 - Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sanomigran) in the profylaxis of childhood migraine. Cephalalgia. 1985;5(3 suppl.).

236 - Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. Eur Neurol. 1986;25(1):32-5.

237 - Pandina GJ, Ness S, Polverejan E, Yuen E, Eerdekens M, Bilder RM, et al. Cognitive effects of topir-amate in migraine patients aged 12 through 17 years. Pediatr Neurol. 2010;42(3):187-95.

238 - Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics. 2009;123(3):924-34.

239 - Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2007;22(7):829-35.

240 - Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2005;45(10):1304-12.

241 - Bakola E, Skapinakis P, Tzoufi M, Damigos D, Mavreas V. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review. Eur J Pain. 2009;13(9):893-901.

242 - Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache. 2009;49(1):45-53.

243 - Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2010;12(4):269-75.

244 - Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to

245 - Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):45-9.

246 - Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. Dev Med Child Neurol. 2012;54(3):274-7.

247 - Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? Curr Pain Headache Rep. 2017;21(8):38.

Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 17-12-2017

Laatst geautoriseerd : 17-12-2017

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

Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Algemene gegevens

Deze richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en PROVA en gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

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

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

Samenstelling werkgroep

- Mw. dr. Gisela Terwindt, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter
- Dhr. dr. Wim Mulleners, neuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter

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

Toehoorder

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

Belangenverklaringen

Naam	Namens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Wim Mulleners	NVN	Klinisch neuroloog	Chief Medical Information Officer, bestuurslid NHV, lid-beroepsgenoot regionaal tuchtcollege, beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Geen	Geen	Beroepsbelangencommissie neurologie, raad beroepsbelangen	Industry sponsored geneesmiddelenonderzoek MS	Geen	Geen

Gisela Terwindt	NVN	Staflid neurologie LUMC	Vice-voorzitter WAR Hersenstichting (onbetaald), commissielid klinische fellowships/TOP subsidies NWO/ZonMW (onbetaald/betaald), bestuurslid NHV en voorzitter WAR Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (onbetaald), WAR Orphanet Nederland (onbetaald), Board of trustees International Headache Society (onbetaald), Member of Classification Committee International Headache Classification (onbetaald)	Geen	Geen	Adviserend bij Nederlandse Hoofdpijn Patiëntenvereniging, bij HCHWA-D patiëntenvereniging, bij ontwikkelen kwaliteitsindicatoren hoofdpijnzorg	Financiering voor deelproject en vanuit NWO/ ZonMW, Nederlandse hartstichting, Hersenstichting, Europese subsidie (FP7)	Momenteel bezig met onafhankelijke trial (in kader van VIDI project) naar het effect van Botox op afkicken van medicatie-overgebruik bij chronische migraine. Financiering vanuit ZonMw en Hersenstichting, die geen inspraak/invloed hebben op trial. Geen co-financiering vanuit farmacie voor deze studie. In 1996 patent op FHM1=CACNA1a gen aangevraagd	In het LUMC gaan we op korte termijn nieuwe trials doen naar de effectiviteit van CRGP-antibodies. Ook loopt er een trial naar n. occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (ICON studie). Er worden regelmatig trials opgestart in samenwerking met neurostimulatiebedrijven, cq. farmaceutische industrie. Prof. Ferrari is hier eerste aanspreekpunt voor, maar het betreft dus wel onderzoek in onze Leidse hoofdpijn onderzoeksgroep. Op DIT moment loopt er alleen CHARM studie (onafhankelijk onderzoek naar effect Botox bij afkicken medicatie bij chronische migraine, PI Terwindt) en ICON studie (n.occipitalis stimulatie bij clusterhoofdpijn (PI Ferrari). Na de zomervakantie zal naar verwachting CGRP studie bij migraine starten in samenwerking met farmacie (PI Ferrari)
Mariska Tuut	PROVA	Eigenaar PROVA	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Hans Carpay	NVN	Neuroloog/ maat MSB Gooi en Eemland (in Tergooi Ziekenhuis)	Lid RVT Epilepsiefonds (onbetaald), onderzoeker neurologie LUMC (0,1 FTE, betaald)	Geen	Geen	Lid redactie Hoofdzaken (blad NVVHP), vice-voorziter stafbestuur Tergooi	n.v.t.	n.v.t.	geen
Emile Couturier	NVN	Klinisch neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave	Onbetaalde bestuurlijke functies: Nederlandse Hoofdpijn Vereniging, Anglo Dutch Migraine Association, Vereniging Nederlandse Hoofdpijn Centra	Geen	Geen	Geen	CINTHA-trial, deels gefinancierd door Innovatiefonds zorgverzekeraars	Geen	Geen
Joost Haan	NVN	Neuroloog, vakgroeplid Alrijne ziekenhuis Leiderdorp; part-time wetenschappelijke aanstelling LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	Begeleider van onderzoekster (I de Coo) bij het ICON onderzoek (occipitale stimulatie bij cluster hoofdpijn) in het LUMC	geen	geen

Guus Schoonman	NVN	Neuroloog ETZ Tilburg	Onbetaald: Secretaris en medeoprichter werkgroep acute neurologie NVN, co-organisatie NHV jaarvergadering november 2015 Tilburg, lid redactieraad E-learning acute neurologie voor aios neurologie, co-organisatie hoofdpijn IN-zicht: jaarlijks landelijk aios hoofdpijnonderwijs (LUMC), onderzoeker LUMC Leiden en ETZ Tilburg, lid 'education subcommittee' international headache society (tussen 2010-2015 voorzitter)	Geen	Geen	Geen	Principal investigator center-TBI: europees neurotrauma onderzoek. Geen relatie met hoofdpijn	Geen	Geen
Peter van den Berg	NVN	Neuroloog		Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2014: praktisch neurologisch onderzoek video voor MSD gemaakt - dienstverlening consultancy; 2014: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker; 2012: geaccrediteerde nascholing migraine en hoofdpijn voor huisartsen - MSD - dienstverlening spreker 2016: Novartis – adviesraad CGRP antistoffen marketing
Natalie Wiendels	NVN	Neuroloog, chef de clinique op afdeling kinische neurofysiologie	Redactie Nervus, nascholing neurologie, uitgeverij Prelum Houten, betaald	Geen	Geen	Geen	Geen		
Hille Koppen	NVN			Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Frans Dekker	NHG*	Huisarts te Purmerend	Onderzoeker LUMC afdeling public health en eerstelijnsgeneeskunde; voorzitter commissie wetenschappelijk onderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Zwany Metting	Kinderneurologie	Neuroloog/kinderneuroloog	geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Judith Pijpers	VAAN	Arts onderzoeker	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Jikke-Mien Niermeijer	NVKN	Kinderneuroloog ETZ Tilburg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitge-breide commentaarronde.
Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnendatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Werkwijze

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

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

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

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

Methode richtlijnontwikkeling

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

Procedure voor commentaar en autorisatie

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

Zoekverantwoording

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de Richtlijnendatabase.

Bijlage

ALGEMENE INLEIDING

Migraine is een veelvoorkomende aandoening, met een grote impact op de kwaliteit van leven. In Nederland hebben naar schatting zo'n 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.(1) Dat ligt in lijn met een 1-jaars prevalentie in Europa van ongeveer 15%.(2) De wereldwijde prevalentie is geschat op bijna 960.000.000. Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, staat migraine op de 7^{e} plaats in de wereldwijde WHO ranglijst van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen en zelfs op de 3^{e} plaats bij mensen onder de 50 jaar.(3, 4)
Migraine is een aanvalsgewijze hevige, bonzende, eenzijdige hoofdpijn van 4-72 uur, die gepaard gaat met misselijkheid, braken en/of overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren (migraine zonder aura). Bij een op de drie patiënten is er sprake van auraverschijnselen voorafgaand aan de aanval. Deze verschijnselen zijn meestal visueel.(5)
Bij de meeste patiënten is er sprake van episodische migraine (<15 hoofdpijndagen per maand). Elk jaar transformeert echter 2,5% van de patiënten naar chronische migraine (≥15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥8 migraine dagen), een proces dat 'migraine chronificatie' wordt genoemd. In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar. Een belangrijke risicofactor is het frequente gebruik van acute hoofdpijnmedicatie, en als zodanig komt medicatieovergebruik bij twee derde van de chronische migraine patiënten voor, maar in de neurologenpraktijk waarschijnlijk nog meer.(5-7)
De diagnose chronische migraine en medicatieovergebruikhoofdpijn kunnen volgens de huidige classificaties dan ook naast elkaar bestaan. Medicatieovergebruikhoofdpijn (MOH) is gedefinieerd als een hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand met overgebruik van acute hoofdpijnmedicatie, gedurende > 3 maanden. MOH is een secundaire hoofdpijn, die over het algemeen voorkomt bij mensen met een onderliggende primaire hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn. De prevalentie in Nederland is 2,6% en staat in de eerder genoemde WHO ranglijst op de 20ste plaats. In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen worden (in Nederland) het meest overgebruikt.(3, 5, 8-10) Overigens kan ook het overmatig gebruik van cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, energydranken) tot overgebruikhoofdpijn leiden, de grens die hierbij gehanteerd wordt is ≥5 eenheden/dag.
De diagnose spanningshoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en na zonodig uitsluiten van andere pathologie.. Spanningshoofdpijn wordt volgens de diagnostische criteria van de ICHD-III beta onderverdeeld in een episodische en een chronische vorm en spanningshoofdpijn moet onderscheiden worden van andere vormen van dagelijkse hoofdpijn.zoals o.a. de medicatieovergebruikshoofdpijn, hemicrania continua, new daily persistent headache, nummulaire hoofdpijn, en hoofdpijn gerelateerd aan inspanning, zoals seksuele activiteit.(5)

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

Migraine zonder aura
A. Ten minste vijf aanvallen die aan criteria B-D voldoen
B. Hoofdpijn gedurende 4-72 uur (onbehandeld of onsuccesvol behandeld)
C. Hoofdpijn heeft tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

1. unilaterale lokalisatie
2. pulserend karakter
3. matig of ernstige pijn

4. Verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.

D. Tijdens de hoofdpijn is er sprake van minstens één van de volgende klachten:

1. misselijkheid en/of braken
2. fotofobie én fonofobie

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

Migraine met aura
A. Tenminste twee aanvallen die aan criteria B en C voldoen
B. Een of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen: visuele, sensibele, spraak/taal-, motorische, hersenstam of retinale symptomen.
C. Tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:

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

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

Chronische migraine
A. Hoofdpijn (spanningshoofdpijnachtig en/of migraineachtig) op ≥15 dagen per maand gedurende ≥3 maanden.
B. Voorkomende bij een patiënt die ten minste 5 aanvallen heeft gehad, voldoend aan de criteria voor *1.1 Migraine zonder aura* en/of *1.2 Migraine met aura.*
C. Op ≥8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden voldeed de hoofdpijn aan één of meerdere van de volgende criteria:

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

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

Medicatieovergebruikhoofdpijn
A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn
B. Overmatig gebruik gedurende >3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie
C. Kan niet beter verklaard worden door een andere hoofdpijndiagnose.

Subtypen medicatie afhankelijke hoofdpijn/cafeïne afhankelijke hoofdpijn

1. Ergotamine ≥ 10 dagen per maand
2. Triptanen op ≥ 10 dagen per maand
3. Simpele analgetica, zoals paracetamol, acetylsalicylzuur of NSAIDs, op ≥ 15 dagen per maand
4. Opioïden op ≥ 10 dagen per maand
5. Combinatiepreparaten op ≥ 10 dagen per maand
6. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, die individueel niet overmatig gebruikt worden
7. Gecombineerde medicatiesoorten op ≥ 10 dagen per maand, waarvan het type, de hoeveelheid of het patroon van gebruik niet goed geverifieerd kan worden
8. Overige medicatie die gebruikt kan worden als acute hoofdpijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand.
9. Cafeïne houdende dranken op ≥ 5 eenheden/dag

Spanningshoofdpijn
A. infrequente spanningshoofdpijn (<1 dag/maand), frequente spanningshoofdpijn (1-14 dagen/maand), chronische spanningshoofdpijn (15 dagen of meer/maand)
B. duur 30 minuten tot 7 dagen
C. tenminste 2 van de verschijnselen:

1. bilateraal gelokaliseerd
2. drukkend of bandvormig (niet kloppend) van karakter
3. mild of matige intensitiet
4. geen verergering door of vermijding van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of tralopen.

D. Bij (in) frequente spanningshoofdpijn:

1. geen misselijkheid of braken
2. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie

Bij chronische spanningshoofdpijn:

1. niet meer dan 1 van fotofobie of fonofobie of geringe misselijkheid
2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken

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

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

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met migraine en/of medicatieovergebruikshoofdpijn, die in de tweede of derde lijn (gespecialiseerd hoofdpijncentrum) behandeld worden. De richtlijn heeft betrekking op zowel kinderen als volwassenen. Voor de zorg in de eerste lijn wordt verwezen naar de NHG-Standaard Hoofdpijn. Hierin is ook informatie opgenomen over niet-medicamenteuze aspecten van de behandeling en voorlichting. Informatie voor patiënten kan gevonden worden op www.thuisarts.nl.
Clusterhoofdpijn en aangezichtspijn vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn.
De volgende uitgangsvragen worden in deze richtlijn behandeld:

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

De behandeling van spanningshoofdpijn is overgenomen uit de oude richtlijn uit 2008, en niet geactualiseerd.
Voor wat betreft behandelingsaspecten richt de richtlijn zich met name op de medicamenteuze behandeling. Over andere vormen van behandeling, bijvoorbeeld behandeling gericht op de psychologie, doet de richtlijn geen uitspraak. Desalniettemin hecht de werkgroep eraan te vermelden dat haar geen wetenschappelijk bewijs bekend is die aantoont dat er niet-medicamenteuze behandelingen zijn die de oorzaak van de migraine wegnemen. Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze, met name psychologische, maatregelen helpen om om te gaan met de chronische aandoening migraine. Daarnaast lijkt het gradueel blootstellen aan geselecteerde vermeende triggers van aanvallen beter dan het vermijden hiervan.(13) Verder hebben migraine patiënten een verhoogd risico op het krijgen van depressie en deze comorbiditeit verhoogt het risico voor chronificatie van migraine aanvallen en overgebruik van acute medicatie.

Gebruikte afkortingen

- µg: microgram
- 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- ACE: angiotensine converting enzyme
- afh: afhankelijk
- bijv: bijvoorbeeld

- CCT: Controlled clinical trial
- CPAP: continuous positive airway pressure
- d.m.v: door middel van
- DDD: defined daily doses
- dgn: dagen
- div: diverse
- ECG: electrocardiogram
- evt: eventueel
- FDA: Food & Drugs Administration
- GCP: good clinical practice
- gem: gemiddelde
- i.v.: intraveneus
- i.v.m.: in verband met
- jr: jaar
- kg: kilogram
- lab: laboratorium
- lft: leeftijd
- m.n.: met name
- m.u.v.: met uitzondering van
- max: maximaal
- MD: mean difference = gemiddeld verschil
- mg: milligram
- MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire
- mnd: maand
- MOH: medicatieovergebruikshoofdpijn
- NL: Nederland
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.b.v.: op basis van
- OR: odds ratio
- PET: Positron Emissie Tomografie
- ptn: patiënten
- RCT: randomized controlled trial
- ROR: reporting odds ratio
- RR: relatief risico
- s.c.: subcutaan
- sd: standaarddeviatie
- sign: significant
- SNRI: serotonine en noradrenalineheropnameremmer

- SSRI: selectieve serotonine heropnameremmer
- t.o.v.: ten opzichte van
- TCA: tricyclische antidepressiva
- TIA: transient ischemic attack
- UK: Verenigd Koninkrijk
- univ: universitair
- v.d.: van de
- v: van
- VAS: visual analogue scale
- vgl: vergelijking
- vnl: voornamelijk
- VS: Verenigde Staten
- vs: versus
- wkn: weken
- zkh: ziekenhuis

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

META-ANALYSES

Uitgangsvraag contra-indicaties aanvalsbehandeling

Zwangerschap

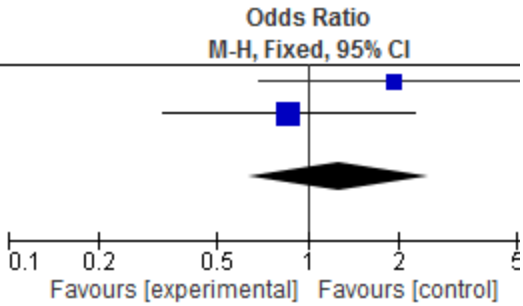
Uitkomstmaat: spontane abortus

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
O'Quinn 1999	11	96	6	96	37.4%	1.94 [0.69, 5.48]
Shuhaiber 1998	8	76	11	92	62.6%	0.87 [0.33, 2.28]
Total (95% CI)		**172**		**188**	**100.0%**	**1.27 [0.63, 2.54]**
Total events	19		17			

Heterogeneity: Chi² = 1.24, df = 1 (P = 0.26); I² = 20%

Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)

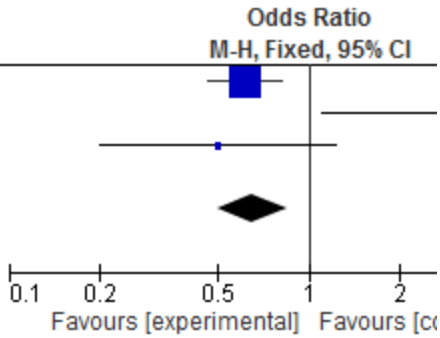


Uitkomstmaat: prematuriteit

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Nezvalova-Henriksen 2013	92	1465	108	1095	88.4%	0.61 [0.46, 0.82]
Olsen 2000	5	34	3	89	1.1%	4.94 [1.11, 21.97]
Shuhaiber 1998	8	82	16	90	10.5%	0.50 [0.20, 1.24]
Total (95% CI)		**1581**		**1274**	**100.0%**	**0.65 [0.49, 0.85]**
Total events	105		127			

Heterogeneity: Chi² = 7.58, df = 2 (P = 0.02); I² = 74%
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)

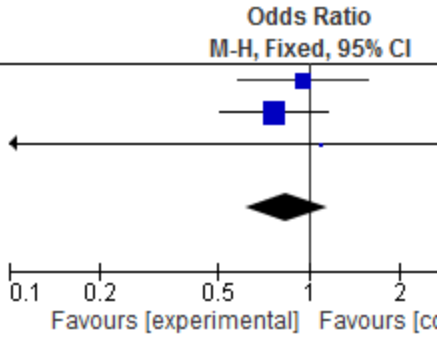


Uitkomstmaat: majeure congenitale afwijkingen

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

Study or Subgroup	Triptanen Events	Triptanen Total	Geen triptanen Events	Geen triptanen Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Källen 2011	92	2777	19	550	37.3%	0.96 [0.58, 1.58]
Nezvalova-Henriksen 2013	43	1210	50	1092	61.6%	0.77 [0.51, 1.16]
Shuhaiber 1998	1	82	1	90	1.1%	1.10 [0.07, 17.86]
Total (95% CI)		**4069**		**1732**	**100.0%**	**0.84 [0.61, 1.15]**
Total events	136		70			

Heterogeneity: Chi² = 0.48, df = 2 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



NOTEN BIJ AANBEVELING BEHANDELING KINDEREN

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

Noten bij adviezen behandeling acute migraine kinderen:
Algemeen: In de literatuur is er op dit moment beter bewijs voor de effectiviteit van triptanen dan voor de 'gewone pijnstillers' paracetamol en NSAID's. De keuze tussen deze twee categorieën lijkt in de praktijk een afweging tussen enerzijds de ernst, duur en het invaliderende karakter van de aanvallen en anderzijds de mogelijke, maar meestal milde, bijwerkingen van triptanen. Het adagium is een triptan te proberen als paracetamol of een NSAID niet effectief zijn.
Er is het meest onderzoek gedaan naar de werking van sumatriptan neusspray bij kinderen, dit middel is als enige geregistreerd voor kinderen in Nederland. Echter, het heeft wel lokale bijwerkingen, die het gebruik soms kunnen hinderen. Er is geen voorkeur aan te geven wat betreft effectiviteit of superioriteit van de andere triptanen, het onderzoek hiernaar is van onvoldoende kwaliteit.(85):
Paracetamol: Aanbeveling: er is onvoldoende bewijs dat paracetamol effectief is bij acute behandeling van migraine bij kinderen, maar omdat het een breed geaccepteerde good clinical practice is, is de werkgroep van mening dat paracetamol een behandeling van eerste keuze is,tenzij er een contra-indicatie bestaat.
In de literatuur is een RCT beschikbaar van onvoldoende kwaliteit voor opname in systematische review. (222)

NSAID's: Aanbeveling: de werkgroep is van mening dat ibuprofen mogelijk effectief is bij de acute behandeling van migraine. Hoewel er geen sterk bewijs is op basis van RCT's, is het een breed geaccepteerde behandelwijze om migraine bij kinderen te behandelen met een NSAID zoals ibuprofen. Er zijn slechts drie RCT's in de literatuur met ibuprofen.(222-224) Er is lage kwaliteit bewijs voor het effect van ibuprofen versus placebo bij acute behandeling van migraine bij kinderen.(69)
Volgens experts is ibuprofen beter dan paracetamol bij migraine aanvallen.(225)
Triptanen: Er is toenemend bewijs uit RCT's dat sumatriptan neusspray bij kinderen van 12-17 jaar effectief is in de reductie van hoofdpijn na 2 uur.(65, 226, 227) Wel wordt er als belangrijke bijwerking verandering van de smaak gerapporteerd.
Er is beperkt bewijs (zeer lage kwaliteit bewijs) voor de effectiviteit van almotriptan.(59)
Rizatriptan vermindert de misselijkheid, maar niet de pijn. Er is een RCT van voldoende kwaliteit.(66) Een andere studie was van onvoldoende kwaliteit. Ahonen, 2006 #1107}
Het is niet bekend of zolmitriptan en eletriptan effectief zijn: data over zolmitriptan zijn conflicterend en de kwaliteit van bewijs is laag.(64) Data over eletriptan zijn beperkt.(67)
Naratriptan is veilig bevonden bij gebruik bij kinderen in een studie(228)
Er is onvoldoende bewijs om naratriptan en eletriptan voor migraine bij kinderen te adviseren. Er zijn ook geen effectiviteits data voor frovatriptan bij kinderen.(229, 230)
Gebruik anti-emetica bij kinderen: aanbeveling: Anti-emetica kunnen zinvol zijn als misselijkheid en braken een vroeg symptoom van de aanval zijn en de inname van orale medicatie in de weg staan. Hierover zijn geen RCT's te vinden in de literatuur.

Noten bij schema migraine profylaxe bij kinderen:
Aanbeveling: in sommige gevallen is naast een duidelijk advies over leefregels een plaats voor medicamenteuze profylaxe, ondanks het feit dat er onvoldoende kwalitatief goed bewijs hiervoor is uit studies bij kinderen.
Beta blokkers: propanolol: Er zijn twee systematische reviews gebaseerd op 3 RCT's: hieruit wordt niet duidelijk of propranolol effectiever is dan placebo bij kinderen (zeer lage kwaliteit van bewijs).(87, 231) Resultaten van de RCT's zijn niet conclusief.(232-234)
Candesartan: Voor kinderen is de aanbeveling, zonder bewijs voor effectiviteit
Pizotifeen: hoewel dit middel veel gebruikt wordt voor migraine bij kinderen, zijn er geen goed uitgevoerde trials beschikbaar, er zijn 2 RCT's in de literatuur, beide van oudere datum.(235, 236)
Topiramaat: Er is bewijs van lage kwaliteit voor het effect van topiramaat: vergeleken met placebo lijkt het in sommige studies de hoofdpijn frequentie te reduceren na 3 en 5 maanden. De effecten verschillen per trial en per uitkomstmaat. Het middel werd vooral onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar.(237-241) Recent is een studie verschenen (CHAMP) waaruit naar voren is gekomen dat als men behandeling met topiramaat, amitryptilline en placebo vergelijkt er geen verschillen zijn in effect op migraine bij kinderen.(100)
Valproaat: Er is een systematische review gedaan in 2009 , waaruit is gebleken dat op basis van de beschikbare studies op dat moment er geen bewijs was dat valproaat meer effect had op reductie van migraine aanvallen dan placebo.(241) Divalproex was niet beter dan placebo bij migraine bij adolescenten.(242) In 2010 verscheen een RCT die valproaat vergeleek met propranolol, beide middelen werden effectief bevonden en reduceerden migraine aanvallen even goed. De hoofdpijnfrequentie was lager met propranolol dan met valproaat.(243) Bij gebrek aan verdere studies bij kinderen, wordt het in de praktijk wel toegepast als profylaxe bij kinderen, en bepaalt vooral het bijwerkingenprofiel voor welke patiënt het een geschikt middel kan zijn.
Andere anti-epileptica: hiervoor is onvoldoende bewijs beschikbaar uit de literatuur.
Amitryptilline: Uit de eerder aangehaalde CHAMP-studie is gebleken dat dit middel niet effectiever is dan placebo of topiramaat. In Nederland wordt dit middel vooral ingezet voor de behandeling van spanningshoofdpijn. Amerikaanse studies tonen meer recent effectiviteit van dit middel in combinatie

met cognitieve gedragstehrapie.(244) Er lijkt onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effect bij profylaxe van migraine.
Flunarizine: Eén studie genoemd in Cochrane met significant effect.(98) In de praktijk wordt het niet regelmatig voorgeschreven. Het werd vergeleken met topiramaat en toonde vergelijkbaar effect.(245) In een observationele studie werd gerapporteerd dat het vooral goed werkt bij kinderen met hemiplegische migraine; hierbij vond men een respons bij 80% versus 51% bij andere vormen van migraine.(246)
Voor de medicamenteuze profylaxe van migraine bij kinderen is er onbekende effectiviteit van een heel aantal middelen. Een recente systematische review is niet beschikbaar.(98)
Het is nu moeilijk om te zeggen waar we staan met medicamenteuze profylaxe voor migraine bij kinderen.(247) Beperkingen bij studies met kinderen zijn een hoog placebo effect, matige kwaliteit van de studies en beperkte aantallen studies. Tevens zijn er inconsistenties in gemeten effecten. Een evidence-based advies is niet mogelijk, er zal allereerst een goede systematische review moeten worden uitgevoerd..
Niet farmacologische migraine profylaxe: Hiernaar is geen systematische review gedaan voor deze richtlijn. Aanbeveling: naar de effecten van niet-medicamenteiuze profylaxe voor migraine bij kinderen is meer onderzoek nodig. Het valt buiten de beschouwing van deze richtlijn om hier uitgebreider advies over te geven.

SAMENVATTING MET BEHANDELADVIES

Aanvalsbehandeling migraine

Niet-specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Specifieke migraine aanvalsbehandeling

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

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 40 mg en almotriptan 12,5 mg geven de hoogste kans op consistent succesvolle behandeling. Sumatriptan s.c. heeft als voordeel dat het sneller werkt dan tabletten en andere toedieningsvormen en kan ook de voorkeur zijn bij migraine met ernstige misselijkheid en/of braken.
Om de kans op recurrences (effectieve behandeling maar de migraine komt < 24 uur terug) te reduceren kan men etoricoxib 90 mg of naproxen 500 mg toevoegen (inname afhankelijk van recurrence paar uur na inname triptan of voor het slapen gaan) of als triptan kiezen voor eletriptan 40 mg of 80 mg in 1x.

Contra-indicaties

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

Volwassenen
In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).
Het routinematig gebruik van triptanen in de zwangerschap wordt afgeraden gezien er onvoldoende bewijs is dat gebruik veilig zou zijn voor het ongeboren kind. Bespreek de risico's met de patiënt en kies, wanneer er geen alternatief is, voor sumatriptan oraal aangezien hiervan meeste data beschikbaar zijn tijdens de zwangerschap.

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

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

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

De praktijk leert dat bij het voorschrijven van profylactica het adagium' begin laag en verhoog traag' het meeste kans van slagen heeft omdat de kans op onverdraaglijke bijwerkingen hiermee verminderd wordt.
Titreer naar de ondergrens van de geadviseerde therapeutische breedte, evalueer het effect niet eerder dan na 2-3 maanden behandeling, primair op geleide van frequentie; dit kan gedocumenteerd worden in een dagboek of kalender.
Behandel eerst eventueel overmatig gebruik van aanvalsmedicatie d detoxificatie (zie ook de module medicatieovergebruikshoofdpijn).
Wanneer er sprake is van zwangerschapswens moet het gebruik van preventieve medicatie gestaakt of niet gestart worden. Omdat bij de meerderheid van de zwangerschappen de frequentie en ernst van migraine beduidend afneemt is er in het algemeen geen indicatie voor preventieve behandeling tijdens

de zwangerschap.
De volgorde van voorkeur wordt mede bepaald door het bijwerkingenprofiel van het profylacticum, comorbiditeit en voorkeur van de patient.
Blijf actief en kritisch evalueren over effect en bijwerkingen en bespreek hoe lang de behandeling voortgezet kan worden.
Onderstaande doseringsschema's kunnen gezien worden als een suggestie voor een opbouwschema, waarbij het accent ligt op het zoveel mogelijk vermijden van bijwerkingen. Als gevolg daarvan geschiedt de doseringsescalatie traag, wat in de praktijk ongewenst kan zijn of minder geaccepteerd door de patiënt. In die gevallen kan een sneller schema gevolgd worden.

OPBOUWSCHEMA BIJ KINDEREN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, in studies bij volwassenen en bij kinderen, matig- geen bewijs	Propranolol:hiervoor wordt een opbouwschema geadviseerd, oraal: 8 tot 12 jaar: 40 mg/dag in 2 doses. 12 tot 18 jaar: 80 mg/dag in 2 doses. Valproaat MGA met opbouw naar dosis van 10 mg/kg
Effectief,in studies bij volwassenen, bij kinderen niet onderzocht	Candesartan: ≥ 6 jaar en < 50 kg: 4-8 mg/dag in 1 dosis; ≥ 6 jaar en ≥ 50 kg: 4-16 mg/dag in 1 dosis
Effectief, slechts in een trial onderzocht	Flunarizine 1 dd 5 mg (= max bij G < 40 kg) , opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg bij kinderen van > 40 kg
Gering effectief, in studies onvoldoende bewijs	Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 25-30 mg Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 2,0 mg) Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond)
OPBOUWSCHEMA BIJ VOLWASSENEN	Geneesmiddel
Episodische migraine	
Effectief, gunstig veiligheidsprofiel	1. Candesartan start: 1 dd 4 mg, per maand opvoeren; doel: 1 dd 8-16 mg (max 32 mg)
	2. Metoprolol start: 1dd 50 mg, opbouwen per 2 weken tot 1 dd 100 mg; doel: 1 dd 100-200 mg (max 200 mg) Propranolol start 2 dd 10 mg, opbouwen 20 mg per 2 weken tot 2 dd 40 mg, vanaf 80 mg retardvorm, doel: 1 dd 80-160 mg Topiramaat start: 1 dd 15/25 mg, per week of per 2 weken opvoeren; doel 2 dd 50 mg (kan verder tot max 200 mg maar geen verschil in effect met 100 mg aangetoond) Valproaat MGA (mannen) start 1 dd 300 mg, opvoeren per 2 weken; doel 2 dd 300-500 mg (max 1500 mg)
Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel	3. Valproaat MGA (vrouwen: zie richtlijn CBG) Flunarizine 1 dd 5 mg, opvoeren per maand tot 1 dd 10 mg Amitriptyline a.n. start: 1 dd 10 mg, opvoeren met 10 mg per 4-6 weken; doel: 1 dd 40 mg (max 75-100 mg)
Gering effectief	4. Pizotifeen 1 dd 0,5 mg, opvoeren per week tot 1 dd 1,5 mg (max 4,5 mg)
Chronische migraine, behandel eerst overmatig gebruik aanvalsmedicatie door detoxificatie	
Gering effectief	1. Topiramaat Valproaat
	2. Botulinetoxine A

Geslachtshormonen en migraine
Acute en preventieve behandeling van pure menstruele migraine en menstruatie gerelateerde migraine is gelijk aan de behandeling van gewone migraine.
Alleen bij pure menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID's of triptanen te geven.

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn
De beste behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn is:

- Abrupt staken van alle acute medicatie en dit volhouden gedurende 2 maanden voor triptanen en gedurende 3 maanden voor analgetica en combinaties van acute medicatie. Voorlichting t.a.v. de effectiviteit van deze interventie (50% conversie naar episodische migraine, 25% zelfs geen preventieve medicatie nodig) is noodzakelijk.
- Poliklinische ontwenning is bij de meeste patiënten een effectieve methode, en is de voorkeursmethode.
- Het is niet zinvol om tijdens onttrekking andere acute hoofdpijnmedicatie te gebruiken ter verlichting van onttrekkingssymptomen/hoofdpijnaanval
- Er is geen indicatie voor prednison ter verlichting van onttrekkingssymptomen.
- Er is geen indicatie voor het starten van profylactische behandeling tijdens de ontrekkingsfase.
- Ondersteun de patiënt tijdens de onttrekkingsperiode regelmatig, eventueel uitgevoerd door een hoofdpijnverpleegkundige.
- Herevalueer de primaire hoofdpijndiagnose na onttrekking en start zo nodig profylaxe (zie de module 'Profylactische behandeling migraine').
- Waarschuw voor gevaar van terugval en evalueer medicatiegebruik bij vervolgconsulten. Hanteer bij migraine bijvoorbeeld de 2x 2 regel (max 2 aanvallen per maand behandelen gedurende max 2 dagen achtereen).
- Houdt rekening met comorbide depressie(ve) symptomen.

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

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

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

- Amitriptyline is mogelijk effectief voor de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn,

advies start 10 mg a.n. Opbouwen per maand tot 40 mg/dag (max 75-100 mg).

- Er zijn enige aanwijzingen dat mirtazapine werkzaam is bij de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn, advies start 15 mg. Opbouwen per maand tot 30 mg/dag.
- Er is geen bewijs dat SSRI's effectief zijn bij de profylaxe van spanningshoofdpijn.
- De effectiviteit van botulinetoxine bij de profylaxe van spanningshoofdpijn is niet aangetoond.