

NHG-Standaard Hoofdpijn

Details bij NHG-Standaard Hoofdpijn
Versie 5.0, xxxx 2021

Detail Retinale migraine

- 5 Volgens de criteria van de International Headache Society (IHS) bestaat de klassieke presentatie van retinale migraine uit monoculaire visuele verschijnselen, gevolgd door typische migraine hoofdpijn, waarbij er geen andere oorzaak gevonden wordt voor de voorbijgaande monoculaire visusdaling. Hoogstwaarschijnlijk is het een aparte, niet aan migraine gerelateerde ziekte-entiteit. Er is in de neurologische en oogheeskundige literatuur geen consensus over de diagnose 'retinale migraine'.
- 10

- Retinale migraine moet onderscheiden worden van migraine met aura. De visuele symptomen die bij een aura vaak optreden zijn binoculair gelokaliseerd, als gevolg van de occipitaal gelokaliseerde, zogenaamde 'cortical spreading depression'. In het verleden werd een migraine met een typisch flikkerscotoom 'migraine ophtalmique' of 'oogmigraine' genoemd. Deze termen moeten vermeden worden, om verwarring met retinale migraine te voorkomen [Haan 2010].
- 15

Detail Begrippen

20 In 1988 is door de International Headache Society (IHS) een voor onderzoekdoeleinden
bruikbare classificatie geïntroduceerd, de International Classification of Headache disorders
(ICHD). In 2013 werd de bètaversie van de derde herziene versie gepubliceerd (ICHD-3) [IHS
2013] Deze herziening is in 2018 definitief aangenomen [IHS 2018]. Deze classificatie biedt de
25 mogelijkheid om onderscheid te maken tussen primaire hoofdpijnvormen zoals migraine, en
aangezichtspijnen en de secundaire hoofdpijnvormen zoals post-traumatische hoofdpijnen of
infecties die gepaard gaan met hoofdpijn. De term medicatieovergebruikshoofdpijn sluit aan bij
de naamgeving in de internationale literatuur. We bespreken hier de diagnostische criteria voor
de meest voorkomende vormen van hoofdpijn: spanningshoofdpijn, migraine zonder en met
aura, chronische migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn, hoofdpijn veroorzaakt door
30 onttrekking van cafeïne en clusterhoofdpijn. Zie de website van het IHS (<https://ichd-3.org/evolution-of-ihs-classification-1-3/>) voor de definities van andere vormen van hoofdpijn,
zoals *primary cough headache*, *primary thunderclap headache*, *primary exertional headache* etc.
Op deze website is ook de volledige lijst te vinden van middelen die hoofdpijn kunnen geven,
door gebruik of door onttrekking. Zie de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn
35 (2013) voor meer informatie over aangezichtspijn (als bijlage opgenomen bij deze standaard op
www.nhg.org). Over de term cervicogene hoofdpijn is geen consensus, vaak betreft het
neklachten, spanningshoofdpijn of migraine. Daarom wordt deze term in deze standaard niet
genoemd.

Diagnostische criteria van spanningshoofdpijn

40 **Weinig frequente en frequente spanningshoofdpijn:**

- A. - weinig frequent (*infrequent episodic*): minstens 10 episodes < 1 dag per maand (< 12
dagen per jaar) die aan criteria B-D voldoen óf
- frequent (*frequent episodic*): minstens 10 episodes 1-14 dagen per maand gedurende
minstens 3 maanden (≥ 12 dagen en < 180 dagen per jaar) die aan criteria B-D voldoen.
- 45 B. Hoofdpijn gedurende 30 minuten tot 7 dagen.
- C. Ten minste 2 van de volgende 4 kenmerken:
1. bilateraal gelokaliseerd;
 2. drukkend of knellend (niet kloppend) van karakter;
 3. milde of matige intensiteit;
 - 50 4. geen verergering door eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.
- D. Beide van de volgende criteria:
1. geen misselijkheid of braken;
 2. geen fotofobie en fonofobie, of alleen één van beide.
- E. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3 diagnose.

55 **Chronische spanningshoofdpijn:**

- A. Hoofdpijn ≥ 15 dagen per maand gemiddeld > 3 maanden per jaar (≥ 180 dagen per jaar) en
voldoet aan criteria B-D.
- B. Hoofdpijn duurt uren tot dagen, of is continu aanwezig.
- C. Ten minste 2 van de volgende 4 kenmerken:
- 60 1. bilateraal gelokaliseerd;
 2. drukkend of knellend (niet kloppend) van karakter;
 3. milde of matige intensiteit;
 4. geen verergering door eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.

- 65 D. Beide van de volgende criteria:
1. niet meer dan één van de volgende kenmerken: fotofobie, fonofobie of lichte misselijkheid;
 2. geen matige of ernstige misselijkheid of braken.
- E. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3 diagnose.

70 Diagnostische criteria van migraine

Migraine zonder aura

- A. Ten minste 5 aanvallen die aan criteria B-D voldoen.
- B. Hoofdpijn gedurende 4 tot 72 uur (onbehandeld, of niet succesvol behandeld).
- C. Hoofdpijn voldoet aan tenminste 2 van de volgende 4 kenmerken:
- 75
1. éézijdige lokalisatie;
 2. pulserend/bonzend karakter;
 3. matig tot ernstige pijn;
 4. verergering door of vermindering van eenvoudige lichaamsbeweging zoals wandelen of traplopen.
- 80 D. Tijdens de hoofdpijn 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.
- 85 Voor kinderen zijn de volgende kanttekeningen van toepassing:
- De duur van een aanval kan 2-72 uur duren (in plaats van 4-72 uur bij volwassenen)
 - De hoofdpijn is vaker bilateraal (meestal frontotemporale) gelokaliseerd dan bij volwassenen
 - Foto- en fonofobie kunnen afleidbaar zijn uit het gedrag

90 Migraine met aura

- A. Ten minste 2 aanvallen die aan criteria B en C voldoen.
- B. 1 of meer van de volgende volledig reversibele aura symptomen:
1. visueel;
 2. sensibel;
 - 95 3. spraak / taal;
 4. motoriek;
 5. hersenstam: dysartrie, vertigo, tinnitus, slechthorendheid, diplopie, ataxie of verminderd bewustzijn;
 6. retinaal.
- 100 C. Ten minste 3 van de volgende 6 kenmerken:
1. ten minste 1 aurasymptoom ontwikkelt zich geleidelijk over ≥ 5 minuten
 2. 2 of meer symptomen treden achtereenvolgens op;
 3. elk aurasymptoom duurt 5 - 60 minuten;
 4. ten minste 1 aurasymptoom is unilateraal gelokaliseerd;
 - 105 5. ten minste 1 aurasymptoom is positief (bijv. tintelingen, flikkeringen)
 6. de aura gaat gepaard met hoofdpijn of volgt op de aura binnen 60 minuten.
- D. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3 diagnose.

- 110 Bij kinderen en adolescenten kunnen er minder typische, bilaterale, visuele symptomen optreden als aura.

Chronische migraine

- 115 A. Hoofdpijn (lijkend op spanningshoofdpijn of op migraine) op ≥ 15 dagen per maand gedurende > 3 maanden, die aan criteria B en C voldoet.
- B. Ten minste 5 eerdere aanvallen, die voldoen aan de criteria voor migraine zonder aura (criteria B- D) of migraine met aura (criteria B+C).
- 120 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 migraine zonder aura
 2. criteria b en c voor migraine met aura
 - 120 3. door de patiënt bij het begin ervaren werd als migraine en verbeterd door triptanen of ergotamine.
- D. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3 diagnose.

125 * Chronische migraine betreft meestal medicatieovergebruikshoofdpijn. Zie Detail Chronische migraine

Menstruele migraine (met of zonder aura)

- 130 A. Aanvallen bij een vrouw in de reproductieve levensfase, die aan de criteria voor migraine met aura of migraine zonder aura voldoen en aan criterium B.
- B. Aanvallen treden alleen in de periode van 2 dagen voor begin van de menstruatie tot dag 3 van de menstruatie op, tijdens minstens 2 op de 3 menstruaties en niet op andere momenten in de cyclus.

Menstruatie gerelateerde migraine (met of zonder aura)

- 135 A. Aanvallen bij een vrouw in de reproductieve levensfase, die aan de criteria voor migraine met aura of migraine zonder aura voldoen en aan criterium B.
- B. Aanvallen treden in de periode van 2 dagen voor begin van de menstruatie tot dag 3 van de menstruatie op, tijdens minstens 2 op de 3 menstruaties en ook op andere momenten in de cyclus.

140 Diagnostische criteria van medicatieovergebruikshoofdpijn

- A. Hoofdpijn op ≥ 15 dagen per maand bij een patiënt met een eerder bestaande vorm van hoofdpijn.
- B. Regelmatig te veel gebruik gedurende > 3 maanden van een of meer soorten medicatie, die gebruikt kan worden als acute hoofdpijn medicatie.
- 145 C. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3 diagnose.

Voorbeelden van medicamenten die medicatieovergebruikshoofdpijn kunnen veroorzaken:

- Gebruik van eenvoudige analgetica zoals paracetamol, acetylsalicylzuur en NSAID's op ≥ 15 dagen per maand gedurende > 3 maanden.
- 150 • Gebruik van 1 of meer triptanen op ≥ 10 dagen per maand gedurende > 3 maanden.
- Gebruik van opioïden op ≥ 10 dagen per maand gedurende > 3 maanden.
- Gebruik van ergotamine ≥ 10 dagen per maand gedurende > 3 maanden
- Gebruik van combinatiepreparaten ≥ 10 dagen per maand gedurende > 3 maanden.
- 155 • Gebruik van een combinatie van ergotamine, triptanen, niet-opioïd analgetica en/of opioïden ≥ 10 dagen per maand gedurende > 3 maanden zonder overmatig gebruik van elke soort apart.

Hoofdpijn veroorzaakt door onttrekking van cafeïne (=coffeïne)

- A. Hoofdpijn die voldoet aan criteria C.
- 160 B. Onderbroken consumptie van cafeïne, normaliter > 200 mg/dag gedurende > 2 weken (koffie, thee, icetea, cola, chocolade).
- C. Bewijs voor oorzakelijk verband, beide van de volgende criteria:
 - 1. Hoofdpijn ontstaat binnen 24 uur na laatste intake van cafeïne
 - 2. Minstens 1 van de volgende 2 kenmerken:
 - 165 a. Hoofdpijn verdwijnt binnen 1 uur na inname van 100 mg cafeïne.
 - b. Hoofdpijn verdwijnt na 7 dagen totale onthouding van cafeïne.

Diagnostische criteria van clusterhoofdpijn

- A. Ten minste 5 aanvallen die aan criteria B-D voldoen.
- B. Hevige of zeer hevige unilaterale orbitale, supra-orbitale en/of temporale pijn die onbehandeld 15 tot 180 minuten duurt.
- 170 C. Minstens 1 van de volgende 2 criteria:
 - 1. ten minste één van de volgende verschijnselen aan de zijde van de hoofdpijn:
 - a. conjunctivale injectie en/of tranenvloed
 - b. neusverstopping en/of rinorroe
 - c. oedeem van het ooglid
 - 175 d. zweten van gezicht en voorhoofd
 - e. miosis en/of ptosis
 - 2. gevoel van rusteloosheid of agitatie.
- D. Frequentie aanvallen: eens in de 2 dagen tot 8 keer per dag.
- E. Niet beter beschreven door een andere ICHD-3 diagnose.

180

Detail Epidemiologie hoofdpijn algemeen

185 Hoofdpijn is een veelvoorkomende klacht. Van alle kinderen en (jong)volwassenen heeft ongeveer de helft wel eens hoofdpijn. Vrouwen hebben over het algemeen vaker hoofdpijn dan mannen. Deze noot beschrijft de prevalentie van hoofdpijn in de algemene bevolking en de incidentie in de huisartsenpraktijk.

Prevalentie hoofdpijn in de algemene bevolking

190 In een review van alleen Europese artikelen werd de prevalentie in de algemene bevolking van hoofdpijn, spanningshoofdpijn en migraine berekend. Eén inclusiecriteria was dat onderzoeken de IHS-criteria hadden gebruikt, maar onderzoeken met afgeleide criteria werden ook geïnccludeerd [Stovner 2010].

195 Van alle volwassenen had 61% van de vrouwen en 45% van de mannen het voorgaande jaar hoofdpijnklachten (34 onderzoeken, n = 205.164). Bij kinderen (vanaf 5 jaar) en jeugd bedroeg de prevalentie 53% (12 onderzoeken, n = 37.367). Voor kinderen werd bij alle hoofdpijnen een toename in prevalentie beschreven bij het ouder worden. In een andere systematische review (38 datasets, n = 80.876) werd de prevalentie (op enig moment tijdens de jeugd) van hoofdpijn bij kinderen berekend; deze bedroeg 58,4% (95%-BI 58,1 tot 58,8) [Abu-Arafeh 2010]. In een
200 Nederlands onderzoek in de algemene bevolking rapporteerden ouders dat 69% van de kinderen met een leeftijd tussen 6 en 16 jaar het afgelopen jaar minimaal 1 keer hoofdpijn heeft gehad en 46% minstens 2 keer. De gemiddelde leeftijd waarop de hoofdpijn begon bedroeg 7-8 jaar en de prevalentie steeg met de leeftijd [Van Duijn 2002].

Incidentie hoofdpijn in de huisartsenpraktijk

205 De incidentie van 'hoofdpijn' (ICPC-code N01) in de huisartsenpraktijk bedroeg in 2018 22,1 per 1000 patiënten per jaar. De incidentie is bij vrouwen hoger dan bij mannen (28,8 vs. 15,2 per 1000 patiënten per jaar).

Ziektelast

210 De hoogste prevalentie en mate van beperkingen (YLD) van hoofdpijn (zowel spanningshoofdpijn als migraine) wordt gezien bij vrouwen van jonge en middelbare leeftijd (vooral 35-39 jaar).

Sociaal-economische status

215 Er was geen duidelijke relatie tussen het optreden van hoofdpijn en de sociaal-economische ontwikkeling [GBD]. Al zijn er aanwijzingen dat spanningshoofdpijn iets meer voorkomt bij een hoger opleidingsniveau en inkomen, en migraine juist meer voorkomt bij een lager opleidingsniveau en lager inkomen. Dit is echter beperkt onderzocht [GBD 2018, Herekar 2017, Schwartz 1998].

220 **Detail Epidemiologie spanningshoofdpijn**

Prevalentie spanningshoofdpijn in de algemene bevolking

Spanningshoofdpijn komt veel voor, de beschreven prevalentie varieert. De Global Burden of Disease Study uit 2016 is gebaseerd op een verzameling gegevens afkomstig uit 135 populatie-gebonden cross-sectionele onderzoeken. Alleen onderzoek die de IHS criteria gebruikten werden geïnccludeerd. De prevalentie van spanningshoofdpijn in deze studie bedroeg wereldwijd 26,1% (vrouwen 30,8% en mannen 21,4%). In de review van Stovner had 63% van de volwassenen (n = 66.798) het voorgaande jaar spanningshoofdpijn doorgemaakt (chronisch 3%) en 15% van de kinderen (n = 24.951). In een Zwitsers prospectief onderzoek (n = 591, follow-up 30 jaar) was de 1-jaarsprevalentie (mediaan) van spanningshoofdpijn bij volwassenen 8,5% [Merikangas 2011]. Het verschil in de prevalentie is mogelijk te verklaren door de diverse manieren van meten (vragenlijsten of interviews), en in hoeverre de IHS-criteria strikt zijn toegepast. De hoogste prevalentie wordt gevonden op de leeftijd 30-39 jaar voor mannen en vrouwen [Schwartz 1998].

Op basis van de Global Burden of Disease Study staat spanningshoofdpijn van alle ziekten op de 3^e plaats wat betreft de prevalentie.

Incidentie spanningshoofdpijn in de huisartsenpraktijk

De incidentie van spanningshoofdpijn' (ICPC-code N02) bedraagt 6,3 per 1000 patiënten per jaar (9,0 bij vrouwen en 3,6 bij mannen). De prevalentie bedraagt 5,4 per 1000 patiënten per jaar.

Ziektelast

Spanningshoofdpijn gaat vaak gepaard met belangrijke beperkingen in het functioneren, bijvoorbeeld op het gebied van werk en sociale contacten. Op een ranglijst van 291 ziektebeelden waarin de mate van beperkingen per ziektebeeld is berekend (op grond van de *years lived with disability* (YLD, berekend op grond van prevalentie, de gemiddelde tijd dat patiënten hoofdpijn hebben en ernst van disfunctioneren)), staat spanningshoofdpijn op de 28^e plaats.

De hoogste prevalentie en mate van beperkingen (YLD) van hoofdpijn (zowel spanningshoofdpijn als migraine) wordt gezien bij vrouwen met een leeftijd van 35-39 jaar.

Sociaal-economische status

Er was geen duidelijke relatie tussen het optreden van hoofdpijn en de sociaal-economische ontwikkeling [GBD 2018]. Al zijn er aanwijzingen dat spanningshoofdpijn iets meer voorkomt bij een hoger opleidingsniveau en inkomen. Dit is echter beperkt onderzocht [GBD 2018, Herekar 2017, Schwartz 1998].

255

Detail Pathofysiologie spanningshoofdpijn

260 De pathofysiologie van spanningshoofdpijn is hoogstwaarschijnlijk multifactorieel; zowel
persoonlijke als omgevingsfactoren spelen een rol. Eerder ging men uit van een primair
psychogene oorzaak, maar volgens de huidige inzichten spelen ook somatische en genetische
factoren een rol. De huidige hypothese is dat perifere pijnmechanismen (myofasciale nociceptie)
265 een rol spelen bij het ontstaan van kortdurende spanningshoofdpijn en centrale
pijnmechanismen (sensitisatie en inadequate endogene pijncontrole) bij chronische
spanningshoofdpijn. In welke mate spanningen, stress, toegenomen spierspanning en
nekafwijkingen een rol spelen bij het ontstaan van verhoogde spiergevoeligheid en het
270 chronisch worden van de klachten, is niet bekend [Bendtsen 2009, Fumal 2008, Jay 2017,
Semenov 2015].
Er zijn associaties gevonden met leeftijd (hogere leeftijd, minder spanningshoofdpijn), aantal
gezondheidsproblemen (meer problemen, meer spanningshoofdpijn) en slaap (meer verstoring
van de slaap, meer spanningshoofdpijn) [Yokoyama 2009].

Detail Comorbiditeit spanningshoofdpijn [ONGEWIJZIGD]

275 In Nederland is een onderzoek verricht onder de algemene bevolking (25 tot 55 jaar) middels
vragenlijsten via 16 huisartsenpraktijken. De mate van comorbiditeit bij chronische hoofdpijn
(> 15 dagen per maand, $n = 176$) werd vergeleken met comorbiditeit bij niet-frequente
280 hoofdpijn (1 tot 4 dagen per maand, $n = 141$) [Wiendels 2006]. Er waren vooral meer
psychiatrische aandoeningen, endocriene aandoeningen (schildklieraandoeningen, diabetes
mellitus) en mammacarcinoom ($p < 0,003$) in de chronische hoofdpijngroep. Deze patiënten
gebruikten meer medicatie en de kwaliteit-van-leven-scores waren significant lager dan in de
groep met niet-frequente hoofdpijn.

Angst en depressie komen vaak samen voor met spanningshoofdpijn (dit is waarschijnlijk een
associatie die beide kanten op werkt) [Bendtsen 2009, Song 2016].

285 **Detail Epidemiologie migraine**

Prevalentie migraine in de algemene bevolking

De Global Burden of Disease Study vond dat de prevalentie van migraine wereldwijd 14.4% bedraagt (vrouwen 18,9% en mannen 9,8%). In de review van Stovner et al. werd migraine door 17,6% van de vrouwen en 8% van de mannen (n = 191.441) gerapporteerd. Bij kinderen 290 bedroeg de prevalentie 9,1% bij de meisjes en 5,2% bij de jongens (n = 36.139). Van Duijn vond dat 1 op de 6 van de kinderen met hoofdpijn migraine had. In de systematische review van Abu-Arafeh et al. was de prevalentie van migraine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar namelijk 7,7% (95%-BI 7,6 tot 7,8). Migraine komt vaker voor bij meisjes dan bij jongens (OR 1,67, 95%-BI 1,60 tot 1,75).

295 In het onderzoek van Merikangas et al. naar de prevalentie van hoofdpijn was de cumulatieve prevalentie van migraine zonder aura bij mannen en vrouwen 36% (vrouwen 50,7%, mannen 20,7%) en van migraine met aura 3,0% (vrouwen 3,9%, mannen 2,1%). De 1-jaarsprevalentie van migraine met aura bedroeg 0,9%. Op basis van de Global Burden of Disease Study staat migraine van alle ziekten op de 6^e plaats wat betreft prevalentie.

300 **Incidentie migraine in de huisartsenpraktijk**

De incidentie van migraine (ICPC-code N89) in de huisartsenpraktijk bedraagt 6,9 per 1000 patiënten per jaar (10,4 bij vrouwen en 3,3 bij mannen). De prevalentie bedraagt 16,0 per 1000 patiënten per jaar (Nivel 2019). <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/jaarcijfers-aandoeningen-incidenties-en-prevalenties>, geraadpleegd dd. 27-7-2020.

305 **Ziektelast**

Vooraf leidt tot het ervaren van beperkingen. Geschat wordt dat migraine wereldwijd, van de 291 onderzochte ziektebeelden, na lagerugpijn de meeste beperkingen teweegbrengt (op grond van de *years lived with disability* (YLD, berekend op grond van prevalentie, de gemiddelde tijd dat patiënten hoofdpijn hebben en ernst van disfunctioneren).

310 De hoogste prevalentie en mate van beperkingen (YLD) van hoofdpijn (zowel spanningshoofdpijn als migraine) wordt gezien bij vrouwen met een leeftijd van 35 en 39 jaar.

Etniciteit

In een review werden 9 onderzoeken geïncludeerd (aantal patiënten niet beschreven) naar de prevalentie van migraine of ernstige hoofdpijn onder de verschillende etnische groepen in de 315 USA. Migraine kwam vaker voor bij personen van Kaukasische oorsprong (prevalentie 15,5%) dan bij mensen van West- of Zuid-Afrikaanse afkomst (prevalentie 14,45%). Bij personen van Aziatische afkomst was de prevalentie het laagst (9,2%) [Loder 2015]. In hoeverre deze cijfers van toepassing zijn in Nederland, is niet bekend.

Sociaal-economische status

320 Er was geen duidelijke relatie tussen het optreden van hoofdpijn en de sociaal-economische ontwikkeling [GBD 2018]. Al zijn er aanwijzingen dat migraine meer voorkomt bij een lager opleidingsniveau en lager inkomen. Dit is echter beperkt onderzocht [GBD 2018, Herekar 2017].

325 **Detail Pathofysiologie migraine**

Pathofysiologie

De exacte pathofysiologie van migraine is niet bekend. In het verleden werd gedacht dat vasodilatatie de oorzaak van de hoofdpijn is. Deze theorie is inmiddels achterhaald. Migraine wordt nu beschouwd als een complexe aandoening waarbij het zenuwstelsel verstoord raakt, onder andere door neurovasculaire mechanismen.

330 Wat tot nu toe bekend is, is dat migrainehoofdpijn wordt veroorzaakt door activatie van het trigeminovasculaire systeem, dat bestaat uit nociceptieve afferenten van de 5e hersenzenuw (N. trigeminus) rondom craniale bloedvaten. Bij activatie van het trigeminovasculaire systeem worden de trigeminale afferenten, het trigeminale ganglion en de trigeminale kernen in de
335 hersenstam geactiveerd, wat samengaat met een prikkeling van de zenuwuiteinden rond de bloedvaten in de hersenvliezen. Tegelijkertijd neemt de onderdrukking van de pijngeleiding in de hersenstam naar hoger gelegen pijn-percipiërende hersendelen als de thalamus tijdelijk af. Dit heeft de hoofdpijn en andere migraineverschijnselen als gevolg. Het calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP) is hierbij een belangrijke neurotransmitter. Medicijnen als
340 sumatriptan remmen onder andere de afgifte van CGRP en kunnen zo een aanval onderdrukken. Bij het aura speelt waarschijnlijk een zogeheten corticale spreidingsdepressie ('cortical spreading depression') een rol. Hierbij treedt er een kortdurende golf van depolarisatie van neuronen en gliacellen op, die zich verspreid over de hersenschors. Dit legt de hersenactiviteit tijdelijk stil. Na enkele seconden herstelt de hersenactiviteit zich, gevolgd door een kortdurende
345 hyperemie van 1-2 minuten, waarna een fase met een verminderde doorbloeding begint die 1-2 uur kan duren en waarbij de doorbloeding met wel 20-30% kan afnemen (het betreft de stroomsnelheid; de diameter van de bloedvaten verandert niet). Vooral deze laatste fase wordt verantwoordelijk gehouden voor het ontstaan van de focale neurologische uitval – de auraverschijnselen – en kan, in zeldzame gevallen, leiden tot een migraineus infarct.
350 Een aura kan bestaan uit oculaire symptomen (tweezijdig) en/of unilaterale uitvalsverschijnselen.

Gevoeligheid voor aura's is, net als migraine zelf, genetisch bepaald. Maar hoe de hersenprikkel die het aura in gang zet ontstaat, is onduidelijk [Ekker 2016, Kuks 2016, Pijpers 2018].

Relatie overgewicht en migraine

355 Er wordt ook een associatie gezien tussen overgewicht en migraine, en dan vooral bij vrouwen in de reproductieve fase [Gelaye 2017, Ornello 2015, Pavlovic 2017]. Hormonale verandering spelen mogelijk een rol bij deze associatie, omdat bij vrouwen boven de 55 jaar geen associatie wordt gezien tussen obesitas en migraine [Pavlovic 2017]. Het mechanisme tussen obesitas en migraine is onbekend. Verschillende mogelijkheden worden gesuggereerd, waaronder:
360 inflammatie, disregulatie van de hypothalamus (met invloed op neurotransmitters, peptides, adipocytokines en geslachtshormonen) en specifieke eetpatronen (mogelijk als gevolg van de migraine, bijv. in de prodromale fase) en gedragspatronen [Pavlovic 2017]. Tot voor kort was het onvoldoende onderzocht of gewichtsverlies een gunstige invloed heeft op de aanvalsfrequentie. Het was onduidelijk of interventies gericht op gewichtsverlies bij migraine
365 zinvol is [Bond 2018]. Een review met meta-analyse [Di Vincenzo 2020] laat echter zien dat gewichtsverlies (door bariatrische chirurgie of door een gedragsmatige interventie) voor een verlaging van hoofdpijnfrequentie en ernst van de hoofdpijn zorgt.

Fasen migraine-aanval

Een migraine-aanval kan verdeeld worden in verschillende fasen:

- 370 - prodromale fase: van uren-dagen (stemmingsstoornis, nekpijn, spierpijn, behoefte aan specifieke voedingsmiddelen, vermoeidheid, gevoeligheid voor geuren of geluiden)
- aura (enkele minuten tot een uur), bij circa 1/3 van de patiënten

- pijn/migraine fase (4 tot 72 uur)
- postdromale fase (uren tot dagen)

375 **Detail Familiaal voorkomen migraine**

- Eerstegraadsfamilieleden van een patiënt met migraine met aura blijken een 3,8 maal verhoogd risico om migraine met aura te hebben in vergelijking met personen zonder eerstegraadsfamilieleden met migraine met aura. Het risico op migraine zonder aura is bij hen niet verhoogd. Eerstegraadsfamilieleden van een patiënt met migraine zonder aura hebben een 1,9 maal vergroot risico op het hebben van migraine zonder aura en 1,4 maal op migraine met aura [Russell 1995, Russell 1993].
- Hoe jonger de leeftijd van de eerste aanval, hoe groter de kans dat een eerstegraads familielid ook migraine krijgt. Daarnaast lijkt bij mannen een groter aantal dagen migraine per maand geassocieerd te zijn met een verhoogd risico voor familieleden [Pelzer 2019].

Detail Triggers migraine-aanval

- Aangenomen wordt dat migrainepatiënten een verlaagde drempel hebben voor het ontstaan van migraineaanvallen, waardoor inwendige of uitwendige prikkels ('zogenoemde triggers') gemakkelijk tot een migraineaanval kunnen leiden.
- Van verschillende factoren is beschreven dat ze migraine-aanvallen kunnen uitlokken: vasten, cafeïne onttrekking, alcohol, rust na een stressvolle periode, verandering in luchtdruk (lage luchtdruk), slaapgebrek, smaakversterker glutaminezuur (onder andere in Chinees eten en kant-en-klaarmaaltijden), nitraten en aspartaam. De literatuur is hier niet eenduidig over. In de praktijk krijgen de hierboven genoemde factoren vaak een te zwaar gewicht, doordat symptomen in de prodromale fase, zoals een stemmingsverandering of vermoeidheid, als een trigger worden aangemerkt. Het eten van chocolade in de prodromale fase, als uiting van een toegenomen behoefte aan het eten van bepaalde voedingsmiddelen, kan bijvoorbeeld foutief als een trigger worden beschouwd [Marmura 2018].
- Een trigger die vaak genoemd wordt is rode wijn. Rode wijn lokt echter niet consequent en zeker niet altijd een aanval uit. Dit blijkt uit een cross-sectioneel onderzoek (n= 2197) waarin door 35,6% van de patiënten met migraine alcohol als trigger werd beschreven. Met name rode wijn (77,8% van de patiënten) werd als trigger aangemerkt. Rode wijn leidde echter bij slechts 8,8% van de deelnemers altijd tot migraine. Dit zou er op kunnen wijzen dat er sprake is van een fluctuerende triggerdrempel, die ook afhankelijk is van andere factoren [Onderwater 2019].

Detail Relatie vrouwelijke geslachtshormonen en migraine

410 Migraine begint bij vrouwen vaak tijdens puberteit, rondom de menarche. Meer dan de helft van
de vrouwen met migraine meldt een associatie tussen migraine en menstruatie. De meeste
vrouwen hebben ook migraine op andere momenten in de cyclus: menstruatie gerelateerde
migraine. Minder dan 10% van de vrouwen met migraine heeft alleen aanvallen rondom de
menstruatie: pure menstruele migraine [IHS 2018]. Deze vorm van migraine gaat meestal niet
415 met een aura gepaard. Puur menstruele migraine en menstruatiegerelateerde migraine hebben
een prevalentie van respectievelijk 1 en 7%.
Tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding heeft ca 60-70% van de vrouwen
minder aanvallen. Tijdens de overgang nemen de aanvallen soms toe en na de overgang
verdwijnen vaak de aanvallen.
420 Dit suggereert een invloed van de geslachtshormonen op de gevoeligheid voor het optreden van
migraine aanvallen. Dat schommelingen in de oestrogeenspiegel bij migraine een rol spelen is
aangetoond, in hoeverre andere hormonen, zoals progesteron of prolactine van invloed zijn, is
onvoldoende onderzocht [Delaruelle 2018].

Migraine en zwangerschap

425 Een systematische review over 14 case-control en cohortstudies toont dat zwangere vrouwen
met migraine een hogere kans hebben op pre-eclampsie (OR 2,07; 95%-BI 1,51 – 2,85) en laag
geboortegewicht (OR 1,18; 95%-BI 1,03-1,34). Het risico op vroeggeboorte was niet significant
verhoogd. In de onderzoeken werden zowel vrouwen met migraine met aura als zonder aura
430 geïncludeerd, in slechts 2 onderzoeken werd tussen deze 2 vormen gedifferentieerd. Of er
verschil is in risico tussen vrouwen met en zonder aura is niet bekend.
Het verhoogde risico op pre-eclampsie en een laag geboortegewicht is mogelijk het gevolg van
het zelfde mechanisme dat leidt tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (zie detail risico
op hart- en vaatziekten). Of behandeling leidt tot een betere uitkomst, is onbekend, al zijn er
aanwijzingen dat laag gedoseerde acetylsalicylzuur tijdens de zwangerschap tot een betere
435 uitkomst zou kunnen leiden. Dit is echter op dit moment onvoldoende onderzocht om aan te
bevelen [Aukes 2019]

Detail Risico op hart- en vaatziekten

Uitgangsvraag

440 Wat is het risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen en mannen met migraine, met of zonder aura?

Achtergrond

445 Bekend is dat vrouwen met migraine met aura, een circa 2x verhoogd risico hebben op een herseninfarct. Er zijn inmiddels aanwijzingen dat er ook een verhoogd risico is op andere hart- en vaatziekten en dat ook mannen, en patiënten met migraine zonder aura een verhoogd risico hebben. Zo is migraine recent opgenomen in de QRISK 3, een predictiemodel om het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten bij mannen en vrouwen vast te stellen [Hippisley-Cox 2017].

Methode

450 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in Pubmed in augustus 2019.

Resultaten

Resultaat zoekactie

455 De zoekactie leverde 1 meta-analyse op naar het risico op cardio-en cerebrovasculaire eindpunten bij migraine [Mahmoud 2018]. Een aanvullende search na de zoekdatum van deze meta-analyse leverde 1 prospectief cohortonderzoek op [Adelborg 2018].

Samenvatting van het bewijs

Mahmoud 2018

460 In een meta-analyse over 16 cohortonderzoeken (n= 1.152.407; 394.942 patiënten met migraine, 757.465 patiënten zonder migraine) werd onderzocht of migraine gepaard gaat met een verhoogd risico op cardio- en cerebrovasculaire eindpunten [Mahmoud 2018]. Cohortonderzoeken waarin cardiovasculaire uitkomsten werden gerapporteerd in zowel patiënten met als zonder migraine werden geïnccludeerd. De cohorten varieerden van 917
465 patiënten tot 260822 patiënten en waren afkomstig uit 6 landen (USA, IJsland, UK, Taiwan, Noorwegen, Zweden). De follow-up in de geïnccludeerde onderzoeken varieerde van 1 tot 26 jaar. De mediane leeftijd en ziekte duur van de patiënten bij inclusie werden niet gerapporteerd. Alle geïnccludeerde onderzoeken corrigeerden voor leeftijd en de meesten ook voor hypertensie, diabetes en hyperlipidemie. Primaire uitkomstmaten waren MACCE (*major cardiovasculaire en/of cerebrovasculaire events*) en totale mortaliteit. De uitkomstmaat MACCE werd niet
470 gedefinieerd. De volgende resultaten werden gevonden (zie **tabel 1**):

- 475 - *Major cardiovasculaire en/of cerebrovasculaire events (MACCE, niet gedefinieerd)*: het risico was hoger bij patiënten met migraine (4 onderzoeken, n=164,382): RR 1,09; 95%-BI 0,98 tot 1,22; gecorrigeerde HR 1,42; 95%-BI 1,26 tot 1,60).
- *Beroerte (hersenvloeding en -infarct)*: het risico is verhoogd bij patiënten met migraine (13 onderzoeken, n=1.033.248; gemiddelde follow-upduur 5,8 jaar). Beroerte: RR 1,32; 95%-1,03 tot 1,68; gecorrigeerde HR 1,42; 95%-BI 1,25 tot 1,61); herseninfarct
480 (gecorrigeerde HR 1,29; 95%-BI 1,08 tot 1,54); hersenvloeding (gecorrigeerde HR 1,43; 95%-BI 1,03 tot 1,99).

- Bij subgroepanalyse bleek het risico alleen verhoogd bij patiënten met aura. (zie **tabel 2**).
 - Een subgroepanalyse naar geslacht toonde geen verschil tussen mannen en vrouwen. (zie **tabel 3**).
- 485
- *Myocardinfarct*: het risico op myocardinfarct was verhoogd bij patiënten met migraine (7 onderzoeken, n= 645.299; gemiddelde follow-upduur 8,8 jaar: RR 1,37; 95%-BI 1,10 tot 1,71; gecorrigeerde HR 1,23; 95%-BI 1,03 tot 1,43).
 - Subgroepanalyse naar aanwezigheid van aura werd niet verricht.
 - Subgroepanalyse naar geslacht toonde geen verschil tussen mannen en vrouwen. (zie **tabel 3**).
 - *Totale mortaliteit*: het risico was niet verhoogd (6 onderzoeken, n=445825, gemiddelde follow-up duur 4,9 jaar)
 - Bij subgroepanalyse bleek dit risico alleen verhoogd bij patiënten met aura: gecorrigeerde HR 1,20; 95%-BI 1,12 tot 1,30) (zie **tabel 2**).
 - Subgroepanalyse naar geslacht toonde geen verschil tussen mannen en vrouwen. (zie **tabel 3**).
- 490
- 495

Tabel 1. Risico (gecorrigeerde hazard ratio's) op cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met migraine

Uitkomstmaat	Risico (gecorrigeerde HR)
MACCE	1,42 (95%-BI 1,26 - 1,60)
Beroerte	1,32 (95%-BI 1,03 - 1,68)
Herseneninfarct	1,28 (95%-BI 1,08 - 1,54)
Hersenenbloeding	1,43 (95%-BI 1,03-1,99)
Myocardinfarct	1,23 (95%-BI 1,03- 1,43)
Totale mortaliteit	0,93 (95%-BI 0,78 - 1,10)

500

Tabel 2. Risico (gecorrigeerde HR) op cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met migraine; subgroepanalyses naar aanwezigheid van aura

Uitkomstmaat	Zonder aura	Met aura	Significant verschil tussen groepen?
Beroerte	HR 1,11 (95%-BI 0,94 - 1,31)	HR 1,56; 95%-BI 1,30 - 1,87)	Significant; P _{interaction} =0.01,
Myocardinfarct	NR	NR	NR
Totale mortaliteit	HR 0,96 (95%-BI 0,86 - 1,07)	HR 1,21 (95%-BI 1,12 - 1,30)	Significant; P _{interaction} <0.001

NR= niet gerapporteerd

505 **Tabel 3. Risico (gecorrigeerde HR) op cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met migraine; subgroepanalyses naar geslacht; de verschillen tussen mannen en vrouwen zijn niet significant verschillend.**

Uitkomstmaat	Mannen	Vrouwen	Significant verschil tussen groepen?
Beroerte	1,36 (95%-BI 1,10 - 1,69);	1,38 (95%-BI 1,17 - 1,61)	NS

Myocardinfarct	1,03 (95%-BI 0,63 – 1,70);	1,44 (95%-BI 1,26 – 1,64).	NS
Totale mortaliteit	1,16 (95% BI 1,04 tot 1,29);	1,02 (95%BI 0,77 tot 1,33).	NS

NS= niet significant

510 Bij al deze uitkomsten was sprake van een aanzienlijke heterogeniteit (I^2 40% tot 91%). Dit kan deels verklaard worden door de manier waarop de diagnose migraine werd gesteld, door de aan-/afwezigheid van een aura bij de migraine, hoe uitkomsten werden vastgesteld en de duur van de follow-up periode. De heterogeniteit bij de subgroep analyses was lager.

Adelborg 2018

515 In het prospectieve cohortonderzoek van Adelborg, werden 51032 patiënten met een eerste diagnose migraine (geregistreerd in het Danish National Patient Registry (DNPR)) en 510320 mensen uit de algemene bevolking (geregistreerd in Danish Civil Registration System) gevolgd van 1995 tot 2013 [Adelborg 2018]. De mediane leeftijd bij inclusie bedroeg 35 jaar. Patiënten met een eerdere cardiovasculaire aandoening (AMI, beroerte, perifere arterieel vaatlijden, veneuze trombo-embolie, atriumfibrilleren of -flutter of hartfalen) werden geëxcludeerd. De patiënten werden gematcht op basis van leeftijd, geslacht en kalenderjaar van diagnose. Informatie over de aanwezigheid van aura was voor 59% van de patiënten bekend. Uitkomstmaten waren myocardinfarct, herseninfarct, hersenbloeding, perifere arterieel vaatlijden, veneuze trombo-embolie, atriumfibrilleren of atrium flutter en hartfalen. Er werd gecorrigeerd voor verschillende cardiovasculaire risicofactoren zoals diabetes mellitus, obesitas en alcoholgebruik. In een aanvullende analyse werd ook gecorrigeerd voor roken en BMI. Diverse uitkomstmaten kwamen significant vaker voor bij patiënten met migraine (met en zonder aura) zie **tabel 4**.

530 **Tabel 4. Risico (gecorrigeerde hazard ratio's) op cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met migraine**

Uitkomstmaat	Risico (gecorrigeerde HR)
Herseninfarct	2,26 (95%-BI 2,11 – 2,41)
Hersenbloeding	1,94 (95%-BI 1,68 - 2,23)
Myocardinfarct	1,49 (95%-BI 1,36 - 1,64)
Veneuze trombo-embolie	1,59 (95%-BI 1,45 – 1,74)
Atriumfibrilleren/-flutter	1,25 (95%-BI 1,16 - 1,36)
Hartfalen	1,04 (95%-BI 0,93 – 1,16)
Perifere arterieel vaatlijden	1,12 (95%-BI 0,96 – 1,30)

Ook na aanvullende correctie voor roken en BMI bleven de associaties aanwezig. De absolute risico's voor deze uitkomstmaten zijn echter laag. Zo bedroegen de cumulatieve incidenties per 1000 patiënten na 19 jaar follow-up (migraine patiënten vs. algemene bevolking): myocard infarct 25 vs. 17; herseninfarct 45 vs. 25; hersenbloeding 11 vs. 6; veneuze trombo-embolie 27 vs. 18; atriumfibrilleren/atriumflutter 47 vs. 34).

540 Het relatieve risico op een herseninfarct of - bloeding was vooral in het eerste jaar na de diagnose sterk verhoogd (herseninfarct: gecorrigeerde HR 8,37; 95%-BI 7,17 tot 9,78; hersenbloeding 7,89; 95%-BI 5,85 tot 10,62). Voor de overige uitkomstmaten was dit minder duidelijk. Gezien de veelal relatief jonge leeftijd bij diagnose (in dit onderzoek bedroeg de mediane leeftijd 35 jaar) waren de absolute risico's echter laag (bijv. patiënten met een leeftijd tussen 30 en 39 jaar en een ziekte duur tot 1 jaar bedroeg de cumulatieve incidentie van een herseninfarct per 1000 patiënten: 4,2; hersenbloeding: 0,90 ; myocardinfarct 0,18) De absolute risico's namen toe bij een langere ziekte duur en hogere leeftijd (bijv. patiënten 50-59 jaar, ziekte duur 5-19 jaar, cumulatieve incidentie herseninfarct per 1000 migraine patiënten: 71,56, hersenbloeding 16,43, myocardinfarct 44,66).

Subgroepanalyses:

- 550 • *Aura*: de risico's voor de meeste uitkomstmaten waren bij patiënten met migraine met aura hoger dan bij patiënten zonder aura (zie **tabel 6**). Het is niet beschreven of de verschillen significant zijn (p voor interactie niet gerapporteerd).
- *Geslacht*: de risico's voor de meeste uitkomstmaten waren bij vrouwen hoger dan bij mannen (zie **tabel 5**). Het is niet beschreven of de verschillen significant zijn (p voor interactie niet gerapporteerd).
- 555 • *Behandeling*: er waren geen duidelijke verschillen op de verschillende uitkomstmaten indien werd uitgesplitst naar gebruik van NSAID's en triptanen.

Tabel 5. Risico (gecorrigeerde HR) op cardiovasculaire aandoeningen (0-19 jaar na diagnose migraine), subgroepanalyses naar geslacht

Uitkomstmaat	Mannen	Vrouwen
Herseninfarct	2,17 (95%-BI 1,92 - 2,45)	2,29 (95%-BI 2,11 - 2,49)
Hersenbloeding	2,13 (95%-BI 1,64 - 2,76)	1,88 (95%-BI 1,59 - 2,22)
Myocardinfarct	1,44 (95%-BI 1,24 - 1,66)	1,54 (95%-BI 1,36 - 1,75)
Veneuze trombo-embolie	1,48 (95%-BI 1,23 - 1,79)	1,63 (95%-BI 1,47 - 1,80)
Atriumfibrilleren	1,11 (95%-BI 0,97 - 1,27)	1,34 (95%-BI 1,22 - 1,48)
Hartfalen	0,95 (0,79 - 1,15)	1,09 (0,95 - 1,25)
Perifeer arterieel vaatlijden	1,21 (0,94 - 1,57)	1,08 (0,90 - 1,29)

560 **Tabel 6. Risico (gecorrigeerde HR) op cardiovasculaire aandoeningen (0-19 jaar na diagnose migraine), subgroepanalyses naar aanwezigheid van aura**

Uitkomstmaat	Zonder aura	Met aura
Herseninfarct	1,81 (1,58 - 2,06)	2,49 (2,16 - 2,86)
Hersenbloeding	1,70 (1,31 - 2,21)	1,82 (1,34 - 2,48)
Myocardinfarct	1,22 (1,01 - 1,48)	1,74 (1,44 - 2,11)
Veneuze trombo-embolie	1,57 (1,34 - 1,84)	1,49 (1,22 - 1,81)
Atriumfibrilleren	1,16 (0,99 - 1,35)	1,31 (1,11 - 1,55)
Hartfalen	1,24 (1,02 - 1,51)	1,02 (0,80 - 1,30)
Perifeer arterieel vaatlijden	0,86 (0,63 - 1,16)	1,38 (1,03 - 1,85)

565 De genoemde risico's in dit cohortonderzoek van Adelborg zijn hoger dan in de meta-analyse van Mahmoud. De auteurs geven zelf als mogelijk verklaring dat de patiënten in de DNRP uit de tweedelij afkomstig zijn. Mogelijk betreft dit patiënten met meer ernstige vormen van migraine. In andere onderzoeken zijn ook patiënten uit de 1^e lijn en algemene bevolking betrokken.

570 Bij de interpretatie van de resultaten betreffende hersenbloeding moet er rekening mee worden gehouden dat arterioveneuze malformaties of aneurysmata klachten kunnen geven die lijken op migraine. Mogelijk is bij een deel van de patiënten dus foutief in eerste instantie de diagnose migraine is gesteld waardoor er sprake is van een overschatting van het risico op een hersenbloeding.

Conclusie

575 Patiënten met migraine met aura hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (herseninfarct, hersenbloeding, myocardinfarct, mogelijk ook atriumfibrilleren en veneuze trombo-embolie). De risico's zijn het hoogst voor vrouwen. Migraine met aura lijkt een onafhankelijke risicofactor te zijn. Waarschijnlijk is migraine zonder aura ook een risicofactor, de risico's zijn lager en minder eenduidig aangetoond.

580 Overwegingen

Er is voldoende bewijs dat migraine een risicofactor is voor hart- en vaatziekten, met name voor het herseninfarct. Dit verband is voor migraine met aura het meest overtuigend aangetoond. Het is onduidelijk of het verhoogde risico het gevolg is van het pathofysiologisch mechanisme dat ten grondslag ligt aan migraine met aura of dat zowel het herseninfarct als migraine met aura een uiting zijn van dezelfde predispositie voor vasculair disfunctioneren. Waarschijnlijk is de oorzaak multifactorieel; hypothesen zijn een genetische predispositie, systemische vasculopathie, hypercoagulabiliteit, een relatie met NSAID-gebruik en de aanwezigheid van een patent foramen ovale. Waarschijnlijk ligt atherosclerose niet ten grondslag aan het verhoogde risico op herseninfarct bij migraine patiënten [Adelborg 2018, Mahmoud 2018].

585
590 Vanwege het verhoogde risico wordt aanbevolen om bij patiënten met migraine te overwegen een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen. Mede gezien de leeftijd van de patiënten met migraine zijn de absolute risico's op een cardiovasculaire aandoening laag, en zal het opstellen van een risicoprofiel veelal weinig consequenties hebben. Daarom sluiten wij voor wat betreft de leeftijdsgrens waarboven het opstellen van het cardiovasculair risicoprofiel overwogen kan worden en de frequentie van de evaluatie hiervan aan bij de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. Voor wat betreft de leeftijdsgrens voor vrouwen adviseren wij echter, conform mannen, een leeftijdsgrens van 40 jaar te hanteren in plaats van ≥ 50 jaar of postmenopauzaal. De reden hiervoor is dat het risico op hart- en vaatziekten bij migraine hoger is voor vrouwen dan voor mannen

595
600 Daarom wordt aanbevolen om het opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel vanaf 40-jarige leeftijd te overwegen, en het 5-jaarlijks te evalueren (of vaker indien het geschatte risico dichtbij een behandelgrens ligt, zie [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement](#)). Daarnaast moet alle patiënten met migraine roken worden ontraden.

605 Bij gebruik van de SCORE – tabel voor berekening van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met migraine zal het risico onderschat worden. Mede omdat niet bekend is of interventies (statines, antihypertensiva) tot risicoreductie op cardiovasculaire aandoeningen leiden bij deze patiëntpopulatie, is het niet mogelijk om een aanbeveling op te stellen of bij deze patiënten het resultaat van de schatting vermenigvuldigd moet worden (zoals bij patiënten met reumatoïde artritis wordt aanbevolen).

610 Daarnaast is mogelijk ook het risico op atriumfibrilleren en veneuze trombo-embolie verhoogd; screening hierop, resp. preventieve behandeling wordt niet aanbevolen. Redenen hiervoor zijn dat het verband eerst eenduidig moet worden aangetoond en vervolgens de effectiviteit van screening c.q. preventieve behandeling onderzocht dient te worden.

615 Primair preventieve behandeling met trombocytenuitremmers bij patiënten met migraine wordt niet aanbevolen, aangezien de effectiviteit en veiligheid hiervan bij deze patiëntpopulatie niet is onderzocht.

Aanbeveling

- Informeer patiënten over het verhoogde risico op een herseninfarct, hersenbloeding en hartinfarct.
- 620 • Ontraad roken aan alle patiënten met migraine.
- Besteed ook aandacht aan andere risicofactoren voor herseninfarct (hypertensie, roken, diabetes mellitus, obesitas, hormonale anticonceptie)
- Overweeg een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen bij patiënten (zowel vrouwen als mannen) met migraine (met of zonder aura), vanaf de leeftijd van 40 jaar; evalueer dit 1x per 625 5 jaar (of vaker indien het geschatte risico dichtbij een behandelgrens ligt, zie [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement](#)).

630

Detail Epidemiologie medicatieovergebruikshoofdpijn

- 635 Op basis van gegevens van 16 Nederlandse huisartsenpraktijken uit 2003 wordt geschat dat de prevalentie van chronische hoofdpijn onder volwassenen (25-55 jaar) 3,7% bedraagt en dat bijna tweederde van deze patiënten medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) heeft [Van Deventer 2011, Wiendels 2006]. Dit komt ongeveer overeen met de gerapporteerde prevalentie van MOH bij volwassenen van ongeveer 1 tot 2% in een meer recent gepubliceerde review [Diener 2019].
- 640 Een meta-analyse van 3 onderzoeken naar het voorkomen van medicatieovergebruikshoofdpijn rapporteert dat 73,4% voortkomt uit migraine en 26,6% uit spanningshoofdpijn [GBD 2018]. Een Nederlands onderzoek naar chronische hoofdpijn in de algemene bevolking toont andere resultaten. Van de 177 patiënten met chronische hoofdpijn, hadden 104 patiënten medicatieovergebruikshoofdpijn. Bij 53% was de onderliggende hoofdpijn spanningshoofdpijn en bij 24% migraine. Bij de overige patiënten was ofwel sprake van een niet classificeerbare hoofdpijn of van verschillende soorten hoofdpijn naast elkaar [Wiendels 2008].
- 645 Elk jaar transformeert 2,5% van de patiënten met episodische migraine naar chronische migraine (≥ 15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥ 8 migraine dagen). In Nederland zijn dit dus zo'n 50.000 patiënten per jaar [NVN 2017]. Veel patiënten die pijnstillers (zelfzorg middelen) gebruiken zijn niet bekend bij de huisarts. Veelal stoppen deze patiënten op een gegeven moment zelf met het overmatig gebruik van de pijnstillers.
- 650 Medicatieovergebruikshoofdpijn komt 4 keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen; de hoogste prevalentie wordt gezien tussen de 50 en 60 jaar [Diener 2019].

655 **Detail Pathofysiologie medicatieovergebruikshoofdpijn**

Als grenzen voor overgebruik wordt inname van analgetica (paracetamol, NSAID's) op ≥ 15 dagen per maand of van triptanen, opioïden of combinaties van pijnmedicatie (waarbij geen sprake hoeft te zijn van overgebruik van elke soort apart) op ≥ 10 dagen per maand gehanteerd (zie Detail Begrippen). Leidend hierbij is het totaal aantal dagen waarop de medicatie gebruikt wordt en niet het totaal aantal doseringen of de totale dosis per dag [IHS 2018].

660 In principe kunnen alle soorten acute hoofdpijnmedicatie bij patiënten met hoofdpijn tot MOH leiden, maar er is het meeste overgebruik van simpele analgetica, en vervolgens triptanen of combinaties van deze middelen (in Nederland). Patiënten die te veel triptanen gebruiken ontwikkelen sneller MOH dan bij gebruik van te veel paracetamol of NSAID's.

665 Bij medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is er altijd sprake van een onderliggende hoofdpijn, meestal migraine of spanningshoofdpijn, waarvan de typische kenmerken vaak vervaagd zijn door het medicatie-overgebruik. Iemand moet al gevoelig zijn voor hoofdpijn om medicatie-overgebruikshoofdpijn te ontwikkelen. Patiënten zonder aanleg voor hoofdpijn die veel pijnmedicatie gebruiken voor een andere aandoening, kunnen wel hoofdpijn als bijwerking

670 ervaren.
Het exacte pathofysiologische mechanisme wat ten grondslag ligt aan MOH is niet bekend. Waarschijnlijk is er sprake van een genetische predispositie. Een van de mogelijke onderliggende mechanismen is een veranderde gevoeligheid door centrale sensitatie. Dit is een secundair fenomeen dat ontstaat als gevolg van herhaalde stimulatie van de thalamus en is

675 zowel bij migraine als spanningshoofdpijn beschreven. Dit zou tot een toename van de frequentie van optreden van de hoofdpijn leiden.

Medicatie-overgebruik lijkt bij deze centrale sensitatie een rol te spelen. Zo tonen longitudinale onderzoeken bij patiënten met medicatie-overgebruikshoofdpijn een verhoogde gevoeligheid voor mechanische pijn vergeleken met gezonde controlepersonen; dit herstelde na

680 ontwenningstherapie. De veranderingen in de pijn modulerende banen zijn ook aangetoond met elektrofysiologisch en beeldvormend onderzoek.

Centrale sensitatie treedt ook op bij andere aandoeningen die gepaard gaan met pijn. Toch ontwikkelen patiënten zonder aanleg voor hoofdpijn die veel pijnmedicatie gebruiken geen hoofdpijn. Een hypothese die dit verklaart is dat medicatie-overgebruik met name de

685 gevoeligheid van het trigeminale systeem verhoogt, en dat er al een intrinsieke verhoogde gevoeligheid voor hoofdpijn moet zijn, wil het overgebruik tot hoofdpijn leiden. Overgebruik van hoofdpijnmedicatie zou dan tot centrale sensitatie leiden via de trigeminale neuronen, die bij andere pijnandoeningen geen rol spelen [Diener 2019, Pijpers 2018].

690 Bij patiënten met medicatie-overgebruikshoofdpijn is vaak sprake van psychiatrische comorbiditeit, met name depressie of een angststoornis.

Depressie is een voorspeller voor medicatie-overgebruik en een risicofactor voor een toename van de migraine frequentie. Bovendien is psychiatrische comorbiditeit geassocieerd met een slechtere uitkomst van de behandeling bij patiënten met medicatie-overgebruikshoofdpijn [Pijpers 2018].

695

Detail Epidemiologie clusterhoofdpijn

700 Clusterhoofdpijn komt zelden voor. Een meta-analyse berekende een life-time prevalentie van 0,12% en een jaarprevalentie van 0,053% [Fischera 2008]. Het komt ongeveer 3 maal vaker bij mannen voor dan bij vrouwen. Clusterhoofdpijn komt het meest voor tussen 20 en 40 jaar [Manzoni 2016].

705 De incidentie van 'clusterhoofdpijn' (ICPC-code N90) in de huisartsenpraktijk bedroeg in 2018 0,4 per 1000 patiënten per jaar (0,3 bij vrouwen, 0,4 bij mannen). De prevalentie bedroeg 0,8 per 1000 patiëntjaren (NIVEL, 2018) <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/jaarcijfers-aandoeningen-incidenties-en-prevalenties>, geraadpleegd 2-7-2020.

Detail Pathofysiologie clusterhoofdpijn

Bij 85 tot 90% van de patiënten met clusterhoofdpijn is sprake van een episodische vorm waarbij er een reeks van aanvallen optreedt altemnerend met pijnvrije episodes.

De meeste patiënten rapporteren 1 tot 2 episodes per jaar, meestal in het voor- of najaar.

710 Patiënten herkennen vaak een patroon in de aanvallen. Zo is er vaak sprake van een circadiaan patroon: aanvallen treden meestal op rond 17.00 uur en in de vroege nacht. Er is nog geen verklaring waarom clusterhoofdpijnaanvallen in cyclussen, soms op vaste tijden van de dag of op bepaalde tijden in het jaar, optreden.

715 Bij 10-15% van de patiënten is sprake van chronische clusterhoofdpijn, waarbij de aanvallen niet in remissie gaan binnen 12 maanden of als de remissie binnen die periode maximaal 1 maand duurt. Chronische clusterhoofdpijn ontstaat meestal vanuit episodische clusterhoofdpijn. De etiologie en pathofysiologie van *clusterhoofdpijn* zijn grotendeels onbekend. Mogelijk is er een genetische component (er zijn families waarbij meerdere familieleden clusterhoofdpijn hebben), er is echter vooralsnog geen gen geïdentificeerd.

720 Hoe aanvallen beginnen en waar de pijn vandaan komt is niet bekend. Bekend is dat bij een aanval zowel het trigeminovasculaire systeem, de parasympathische zenuwvezels als de hypothalamus betrokken zijn bij het ontstaan van aanvallen [Hoffmann 2018]. Tijdens een clusterperiode kunnen bepaalde factoren aanleiding geven tot het optreden van aanvallen. Dit zijn onder andere vasodilatoren (alcohol, nitraten), histamine, lange vlieguren of verblijf op grote hoogte.

725 Roken komt meer voor bij patiënten met clusterhoofdpijn; ook lijken patiënten die roken of gerookt hebben ernstigere klachten te hebben dan patiënten die nooit gerookt hebben [Lund 2019]. Stoppen met roken leverde in een retrospectieve studie geen verbetering op van de clusterhoofdpijn [Ferrari 2013].

730 Een observationeel onderzoek toonde eveneens dat patiënten meer alcohol drinken en een hoger BMI hebben dan controlepatiënten. Clusterhoofdpijn gaat vaak gepaard met psychiatrische co-morbiditeit, zoals depressie en angststoornis [Hoffmann 2018, Lund 2019].

735

Detail Alarmsymptomen

A Volwassenen

Uitgangsvraag

740 Wat is de diagnostische waarde van klinische kenmerken (maligniteit in de voorgeschiedenis,
hogere leeftijd (> 50 jaar of > 65 jaar), systemische kenmerken (zoals koorts), peracut begin
van de hoofdpijn, neurologische uitvalsverschijnselen, posttraumatisch begin van de hoofdpijn,
immuun compromitterende aandoeningen, ontstaan hoofdpijn door hoesten, persen,
houdingsafhankelijke hoofdpijn) voor het vaststellen van een ernstige oorzaak van hoofdpijn bij
745 volwassenen?

Achtergrond

Bij minder dan 2% van de patiënten met hoofdpijn in de eerste lijn is er sprake van secundaire
hoofdpijn waar een ernstige aandoening, zoals een subarachnoïdale bloeding, hersentumor,
hersenasces of intracranieële bloeding aan ten grondslag ligt [Do 2019, Kuruvilla 2015]. Bij de
750 overige patiënten is er meestal sprake van primaire hoofdpijn: spanningshoofdpijn, migraine of
medicatieovergebruikshoofdpijn.

Om een primaire van een secundaire hoofdpijn te onderscheiden worden alarmsymptomen ('red
flags') gebruikt. Het is de vraag wat de diagnostische waarde is van deze klinische kenmerken,
zoals die genoemd worden in verschillende (inter)nationale richtlijnen (o.a. NICE, BASH).

755 Methode

Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag wordt een review gebruikt waarin de
testeigenschappen van 'rode' en 'oranje' vlaggen bij hoofdpijn werd onderzocht [Do 2019]. De in
deze review besproken rode en oranje vlaggen zijn ontleend aan het SNNOOP10 acroniem: een
(niet-gevalideerde) lijst van 15 rode en oranje vlaggen voor een secundaire oorzaak van de
760 hoofdpijn.

Per klinisch kenmerk wordt de literatuur kort samengevat en zo nodig aangevuld met resultaten
uit andere RCT's en observationele onderzoeken. De kwaliteit van de onderzoeken is niet
afzonderlijk beoordeeld en gepresenteerd, maar over het algemeen kennen deze onderzoeken
beperkingen in de opzet en uitvoering, waardoor er kans op vertekening van de resultaten
765 bestaat.

Resultaten

Koorts, nekstijfheid, bewustzijnsdaling

Koorts en hoofdpijn hebben samen een hoge sensitiviteit voor infecties van het centrale
zenuwstelsel (bacteriële meningitis, virale meningitis, encephalitis (HSV) hersenasces). De
770 specificiteit is laag, aangezien deze klachten ook een uiting kunnen zijn van andere infecties,
zoals bovenste luchtweginfecties. De specificiteit stijgt bij aanwezigheid van andere klachten
zoals nekstijfheid, gedaald bewustzijn en neurologische uitval. De testeigenschappen zijn niet
gekwantificeerd.

Maligniteit in voorgeschiedenis

775 15 tot 32% van de patiënten met een voorgeschiedenis van een maligniteit (die kan
metastaseren naar de hersenen) met een nieuwe of een veranderende hoofdpijn, heeft
hersenenmetastasen (zie Detail Ernstige oorzaken van hoofdpijn) [Christiaans 2002].

Peracuuut begin van hevige hoofdpijn (thunderclap hoofdpijn)

780 Met thunderclap headache wordt een hevige hoofdpijn bedoeld, die peracuuut begint en die binnen een minuut de maximale intensiteit bereikt. In 3 prospectieve onderzoeken varieerde het percentage patiënten met acute hoofdpijn (in de 2^e en 3^e lijn) waarbij een SAB werd vastgesteld tussen 6,2 en 25%; 12% van de patiënten had een andere ernstige neurologische aandoening (bijv. meningoencephalitis of cerebrale veneuze sinus trombose).

785 Aanwezigheid van de volgende factoren doen de kans op een SAB als oorzaak van de hoofdpijn vergroten: leeftijd > 40 jaar, nekpijn/nekstijfheid, daling bewustzijn, begin tijdens inspanning. In de helft van de patiënten met een SAB is een peracuuut begin van de hoofdpijn het enige symptoom (zie Detail Ernstige oorzaken van hoofdpijn).

Neurologische uitvalsverschijnselen (inclusief bewustzijnsdaling)

790 Hoofdpijn voorafgegaan door passagère neurologische uitvalsverschijnselen is meestal het gevolg van migraine met aura. Het beloop is meestal kenmerkend. Differentiaaldiagnostisch moet, zeker bij een eerste aanval, gedacht worden aan een hersenbloeding, herseninfarct, infecties van het centrale zenuwstelsel of hersentumoren. Aanhoudende uitvalsverschijnselen in combinatie met hoofdpijn zijn in de regel (niet gekwantificeerd) oorzaak van een structurele
795 oorzaak en reden voor nadere diagnostiek [Schoenen 2004].

Hogere leeftijd

Hoewel de incidentie van oudere patiënten die contact zoeken in verband met hoofdpijn daalt, neemt de kans op een ernstige oorzaak van de hoofdpijn toe. In een tweedelijns populatie had 15% van de patiënten ≥65 jaar (n= 193) die de polikliniek neurologie bezocht in verband met
800 hoofdpijn een ernstige oorzaak hiervan (bijv. hersentumor, beroerte, arteriitis temporalis). Bij de patiënten < 65 jaar was dit 1,6% [Do 2019].

Van de patiënten ≥ 65 jaar met een nieuwe, onbekende hoofdpijn heeft 50-80% spanningshoofdpijn. Naar schatting heeft maximaal 15-30% een secundaire oorzaak. Migraine begint vrijwel nooit boven de leeftijd van 65 jaar. Bij de meeste patiënten neemt migraine na 50-
805 60 jaar af in zowel ernst als frequentie [Kuruvilla 2015, Van Oosterhout 2016].

Posttraumatisch begin hoofdpijn

Zie de NHG-Standaard Hoofdtrauma voor richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van een hoofdtrauma bij kinderen en volwassenen in het acute stadium.

Hoofdpijn alleen komt na een hoofdtrauma frequent voor; incidentiecijfers variëren (in een tweedelijns populatie patiënten met hoofdtrauma met bewustzijnsverlies en/of amnesie) tussen
810 11 en 23% na 3 maanden. In de eerstelijns populatie met een licht hoofdtrauma liggen deze cijfers lager. Hoofdpijn alleen heeft, ongeacht de ernst, weinig voorspellende waarde voor intracranieel letsel (zie [NHG-Standaard Hoofdtrauma](#)).

815 Een subduraal hematoom kan ook na enkele dagen (subacuuut) of enkele weken (chronisch) ontstaan. Wanneer een subduraal hematoom zich na enkele weken manifesteert zijn de klachten van de patiënt meer atypisch: vermindering van initiatief en interesse, toegenomen slaperigheid, soms hoofdpijn, en geleidelijk ontstaan van enkel- of dubbelzijdige neurologische uitval.

820 Subacute en chronische subdurale hematomen komen vooral voor bij ouderen maar ook bij kinderen jonger dan een jaar (bijvoorbeeld het 'shaken baby'-syndroom). Patiënten met een verhoogd valrisico (zoals ouderen), problematisch alcoholgebruik of patiënten die anticoagulantia gebruiken, hebben een verhoogd risico op een subduraal hematoom als gevolg van een val.

825 Hoofdpijn na een recent hoofdtrauma (< 6 weken) wordt alleen als risicofactor voor intracranieel letsel (subduraal hematoom) beschouwd, indien de hoofdpijn ernstig is,

progressief is en/of als er bijkomende symptomen zijn (neurologische uitval, cognitieve verandering), gebruik van anticoagulantia of een leeftijd ≥ 60 jaar.

830 *Immuuncompromitterende aandoeningen*

Er zijn veel aandoeningen en behandelingen die het afweersysteem aantasten. Tot die aandoeningen behoren onder andere hematologische maligniteiten, systemische auto-immuunziekten (reumatoïde artritis), hiv-infectie (met name bij een CD4-getal $< 0,4 \times 10^9/l$), hypogammaglobulinemie, agammaglobulinemie, status na splenectomie of

835 beenmergtransplantatie, chronische nierziekte en gegeneraliseerde maligniteit. Voorbeelden van immunosuppressieve behandelingen zijn glucocorticosteroiden, cytostatica, DMARD's en bestraling. De meeste immuuncompromitterende aandoeningen en geneesmiddelen ondermijnen vooral de cellulaire immuniteit. Bij de geneesmiddelen bestaat er meestal een dosis-responsrelatie: bij oplopende dosering wordt de cellulaire afweer steeds meer aangetast
840 [Opstelten 2009].

Bij een verlaagd immuunsysteem bestaat er kans op opportunistische infecties, zoals cerebrale toxoplasmose, lymfoom van het centraal zenuwstelsel en progressieve multifocale leukoencefalopathie. De kans hierop is afhankelijk van de mate van immuunsuppressie.

845 Patiënten met HIV hebben frequent (38-61%) hoofdpijn, meestal is dit spanningshoofdpijn, migraine of een bijwerking van de antiretrovirale medicatie. Bij een CD4 getal $\leq 200 / \mu L$ neemt de kans op opportunistische infecties toe [Sheikh 2014].

Een nieuwe of veranderde hoofdpijn bij immuungecompromiteerde patiënten is een alarmsymptoom, zeker in geval van bijkomende symptomen zoals koorts of uitvalsverschijnselen.

850 *Klachten ontstaan na hoesten of persen*

Bij hoofdpijn die ontstaat bij hoesten, persen of de Valsalva- manoeuvre is in circa 40% van de gevallen een onderliggende aandoening aantoonbaar, meestal een Chiari I malformatie of afwijkingen in de fossa posterior (zoals een arachnoïdale cyste, aneurysma of meningeoom). In de overige gevallen spreekt men van een primaire (benigne) hoesthoofdpijn [Cordenier 2013].

855 *Houdingsafhankelijke hoofdpijn*

Hoofdpijn die direct of binnen enkele seconden optreedt na het innemen van een zittende/staande positie en die weer snel verdwijnt bij liggen wijst op een verlaagde druk van de liquor cerebrospinalis (liquorhypotensiesyndroom). Dit is meestal het gevolg van een lumbaalpunctie. Het kan ook optreden na een neurochirurgische operatie of epiduraal
860 anesthesie. Soms treedt het spontaan op door liquorlekkage door een lek in de dura.

Inspanningshoofdpijn

Hoofdpijn die optreedt tijdens of binnen 30 minuten na inspanning (sporten, seks) komt regelmatig voor (prevalentie naar schatting 1-13%). Inspanningshoofdpijn komt 4 keer vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. De hoofdpijn lijkt vaak op migraine, en kan ook gepaard gaan met verschijnselen als braken en foto-/fonofobie. Bij 80% van de patiënten is sprake van een
865 primaire aandoening, waarbij er meerdere aanvallen op kunnen treden. Een ernstige oorzaak, zoals een subarachnoïdale bloeding, dissectie of reversibel cerebraal vasoconstrictie syndroom, is zeldzaam. Vooral een eenmalige episode, vrouwelijk geslacht, hogere leeftijd (> 40 jaar) een langere duur van de hoofdpijn (> 24 uur) en bijkomende verschijnselen zijn redenen voor
870 aanvullende diagnostiek [Alvarez 2014, Sandoe 2018].

Conclusie

Ernstige pathologie als oorzaak van hoofdpijn is zeldzaam. Er is weinig onderzoek van voldoende kwaliteit verricht naar de diagnostische waarde van klinische kenmerken voor de aanwezigheid van een ernstige oorzaak van hoofdpijn. Voor zover bekend is de diagnostische waarde van individuele klinische kenmerken beperkt.

Van bewijs naar aanbeveling

Er is een gebrek aan prospectief onderzoek en er is geen gevalideerde beslisregel voor de 1^e lijn. De kenmerken die in **tabel 1** in de hoofdtekst worden genoemd zijn met name gebaseerd op alarmsymptomen die genoemd worden in andere (inter)nationale richtlijnen en deels op basis van consensus. Zelfs bij aanwezigheid van een alarmsymptoom is de kans op klinisch relevante afwijkingen bij beeldvormende diagnostiek klein: gemiddeld 3,4% in een eerstelijns populatie met hoofdpijn [Young 2018].

Bij hoofdpijn die past binnen de criteria van migraine of spanningshoofdpijn zonder alarmsymptomen en zonder afwijkingen bij neurologisch onderzoek is een ernstige oorzaak van de hoofdpijn met voldoende zekerheid uit te sluiten [Kuruville 2015].

Ook aanwezigheid van een enkel kenmerk, genoemd in tabel 1 in de hoofdtekst, hoeft niet altijd gevolgd te worden door verwijzing voor aanvullende diagnostiek naar de oorzaak van de klachten. Waarschijnlijk wordt de diagnostische waarde vergroot door het combineren van verschillende klinische kenmerken. De huisarts maakt op basis hiervan een afweging over de waarschijnlijkheid van een ernstige oorzaak.

Aanwezigheid van één of meer van de volgende kenmerken zijn wel altijd reden voor verwijzing:

- peracut ontstaan van hevige, onbekende hoofdpijn
- hevige hoofdpijn in combinatie met systemische verschijnselen zoals nekstijfheid, petechiën en/of gedaald bewustzijn
- nieuwe focale neurologische uitvalsverschijnselen (die niet te verklaren zijn door bijv. een perifere drukneuropathie)
- voorgeschiedenis maligniteit (vooral melanoom, mamma- en longcarcinoom), immuuncompromiterende aandoeningen of immuunsuppressieve medicatie
- recent trauma (< 6 weken), met bijkomende symptomen (neurologische uitval, cognitieve verandering), gebruik van anticoagulantia of een leeftijd ≥ 60 jaar.
- nieuwe epileptische insulten

In richtlijnen wordt wisselend een leeftijd ≥ 50 jaar of ≥ 65 jaar aangehouden als alarmsymptoom; op grond van de stijgende prevalentie van arteriitis temporalis en hersentumoren boven de leeftijd ≥ 50 jaar, moet men bij een nieuwe hoofdpijn ≥ 50 jaar alert zijn op een secundaire oorzaak van de hoofdpijn. De absolute kans op een onderliggende aandoening is echter nog steeds klein.

Aanbeveling

- Bel een ambulance met A1-indicatie of leg een spoedvisite in geval van:
 - peracut ontstaan van hevige, onbekende hoofdpijn
 - hevige hoofdpijn in combinatie met systemische verschijnselen zoals nekstijfheid, petechiën en/of gedaald bewustzijn
- Evalueer aan de hand van **tabel 1** of er aanwijzingen zijn voor een andere ernstige oorzaak van de hoofdpijn waarvoor op korte termijn verwijzing naar de 2e lijn noodzakelijk is.
 - alarmsymptomen voor een ernstige oorzaak bij een onbekende hoofdpijn zijn:
 - nieuwe focale neurologische uitvalsverschijnselen

- 920
- voorgeschiedenis maligniteit (vooral melanoom, mamma- en longcarcinoom), immuuncompromitterende aandoeningen of medicatie
 - recent trauma (< 6 weken), met bijkomende symptomen (neurologische uitval, cognitieve verandering), gebruik van anticoagulantia of een leeftijd \geq 60 jaar.
- 925
- nieuwe epileptische aanvallen
 - wees extra alert op een secundaire oorzaak van de hoofdpijn bij een onbekende, aanhoudende of progressieve hoofdpijn bij kinderen < 6 jaar en volwassenen \geq 50 jaar.

930 **B Kinderen**

Hoofdpijn komt regelmatig voor bij kinderen. De meest voorkomende oorzaak van hoofdpijn bij kinderen is spanningshoofdpijn. De meest gestelde diagnoses bij kinderen met hoofdpijn die op de spoedeisende hulp komen zijn een virale luchtweginfectie (39-57%) en migraine (16-18%) [Blume 2017].

935 Ernstige aandoeningen als verklaring voor de hoofdpijn, zoals een hersentumor, meningitis, hydrocephalus of intracraniële hypertensie, zijn zeldzaam. Bij kinderen met hoofdpijn als enige symptoom is de prevalentie van een ernstige hersenaandoening kleiner dan 1% [Trofimova 2018].

940 Over het algemeen wordt een leeftijd < 6 jaar als alarmsymptoom voor een ernstige hersenaandoening beschouwd. Voor de overige alarmsymptomen kan worden aangesloten bij de alarmsymptomen voor volwassenen [Blume 2017, Kelly 2018, Trofimova 2018].

945 Er zijn tegenstrijdige aanbevelingen of een occipitale lokalisatie van de hoofdpijn bij kinderen als een alarmsymptoom voor ernstige hersenaandoeningen, zoals een tumor of Chiari I malformatie, beschouwd moet worden. In de IHS criteria wordt een occipitale lokalisatie van hoofdpijn bij kinderen en adolescenten als zeldzaam omschreven en als indicatie om alert te zijn op onderliggende pathologie [IHS 2018].

950 De conclusie van meerdere, mede naar aanleiding van deze aanbeveling, gepubliceerde onderzoeken is dat bij 7-16% van de kinderen met hoofdpijn in de tweede lijn (SEH of polikliniek kinderneurologie) de hoofdpijn occipitaal gelokaliseerd is. De prevalentie van ernstige onderliggende pathologie bij occipitaal gelokaliseerde hoofdpijn in deze onderzoeken is dermate laag, dat als er geen afwijkingen zijn bij neurologisch onderzoek en er anamnestic geen andere alarmsymptomen zijn, beeldvormende diagnostiek niet zinvol is [Bear 2017, Genizi 2017, Irwin 2018].

955 **Aanbeveling**

Wees bij een aanhoudende of progressieve hoofdpijn bij een kind < 6 jaar alert op een secundaire oorzaak van de hoofdpijn.

Detail Ernstige oorzaken van hoofdpijn

960

In dit detail worden een aantal ernstige oorzaken van onbekende hoofdpijn besproken.

Primaire hersentumoren

Epidemiologie

965 De incidentie van hersentumoren in de huisartsenpraktijk is zeer laag: circa 7 per 100.000
persoonsjaren. Primaire hersentumoren komen vaker voor bij mannen. De incidentie neemt toe
met het ouder worden. Circa 30% is benigne, dit betreft vooral meningeomen. Gliomen worden
in 4 stadia onderverdeeld, waarbij stadium IV, glioblastoma multiforme, het meest kwaadaardig
is. De 1-jaarsoverleving bij gliomen stadium 2 bedraagt 90% en bij stadium 4 gliomen 36%. De
970 kans op een primaire hersentumor bij een patient met hoofdpijn in de eerste lijn, zonder
maligniteit in de voorgeschiedenis is laag, circa 0,01% [Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie
2015].

Pathofysiologie

Alleen van therapeutische ioniserende straling is vastgesteld dat het een risicofactor voor het
ontwikkelen van een glioom is, bijv. radiotherapie op de kinderleeftijd.
975 Klinische presentatie: de incidentie van hoofdpijn bij het stellen van de diagnose varieert tussen
23 en 56%. Slechts 2-16% van de patiënten had alleen hoofdpijn bij presentatie. Andere
symptomen zijn insulten, motorische uitval, verwardheid, geheugenproblemen, visusklachten.
Aanvullende diagnostiek: bij patiënten met verdenking op een hersentumor heeft een MRI
(zonder en met contrast) de voorkeur [Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie 2015]. De
980 sensitiviteit en specificiteit voor het vaststellen van een intracraniële tumor zijn respectievelijk
92 en 99%. CT onderzoek is minder sensitief en specifiek (respectievelijk 81 en 92%). Met name
de achterste schedelgroeve is minder goed in beeld te brengen met CT [Kuruvilla 2015].

Alarmsymptomen

985 In een case control onderzoek in de eerstelijns in de UK (n= 3505 patiënten met hersentumor,
17173 controlepatiënten (gematcht obv huisartsenpraktijk, geslacht en leeftijd) bleek het
achtergrond risico op een hersentumor 0,013%. Een positief voorspellende waarde hadden: een
eerste insult 1.2% (95%-BI 1.0 - 1.4); zwakte 0,14% (95% BI = 0,11- 0,18); hoofdpijn 0.09%
(95% BI 0.08 - 0.10); verwardheid 0,20% (95% BI 0.16 - 0.24); geheugenverlies 0.036% (95%
990 BI 0.026 - 0.052); visusstoornis 0.035% (95% BI 0.025 - 0.051), krachtsverlies bij onderzoek
0.026% (95% BI 0.024 t- 0.030); all P<0.001, except for visual disorder, P = 0.005.
Bij patiënten > 60 jaar met een eerste insult was de kans op een hersentumor 2,3%, met alleen
hoofdpijn 0,12%.
Zelfs bij aanwezigheid van de bovengenoemde symptomen is de kans op een hersentumor in de
eerste lijn zeer laag. Vooral een eerste insult moet reden zijn voor nadere diagnostiek. De
995 overige symptomen zijn op zich onvoldoende reden voor verdere diagnostiek naar een primaire
hersentumor [Hamilton 2007].

Hersenmetastasen

Epidemiologie

1000 Patiënten met solide tumoren ontwikkelen in 10-40% hersenmetastasen. De exacte incidentie is
niet bekend. De incidentie van hersenmetastasen is sterk afhankelijk van het onderliggende
tumortype en het stadium van de primaire tumor.
Het grootste deel van de hersenmetastasen komt voort uit het longcarcinoom (30 tot 50%),
mammacarcinoom (20%) of melanoom (10%). Bij 5 tot 10% van de patiënten blijft de primaire

1005 tumor onbekend. De mediane overleving van patiënten met onbehandelde hersenmetastasen is minder dan 6 maanden. Bij 15 tot 32% van de patiënten met een voorgeschiedenis met een maligniteit met een nieuwe of veranderde hoofdpijn wordt een hersenmetastase vastgesteld [Christiaans 2002, NVN 2020].

Klinische presentatie

1010 De symptomen van hersenmetastasen zijn zeer variabel en afhankelijk van het aantal en de locatie van de hersenmetastasen. Hersenmetastasen blijven asymptomatisch in 30% van de patiënten. Indien hersenmetastasen wel symptomen geven treden deze bij 75% van de patiënten subacuut op (in dagen tot weken) en bij 25% van de patiënten acuut. Hoewel hoofdpijn vaak voorkomt als presenterend symptoom (30 tot 71%), is geïsoleerde hoofdpijn

1015 zeldzaam (2%); klassieke tumorhoofdpijn (ochtendhoofdpijn die ontstaat door een verhoogde intracranieële druk tijdens platliggen 's nachts of verergert bij Valsalva manoeuvres) treedt slechts op bij 5 tot 17% van de patiënten. De hoofdpijn lijkt in de meeste gevallen op spanningshoofdpijn (77%), gevolgd door migraineachtige hoofdpijn. De

1020 locatie van de hoofdpijn is meestal variabel. Wanneer de hoofdpijn unilateraal zit is dit vaak aan de zijde van de tumor. Patiënten die reeds bekend waren met hoofdpijn vermelden vaak (80%) een verandering van de hoofdpijn.

Overige symptomen zijn motorische uitval (16 tot 52%), cognitieve- en gedragsveranderingen (8 tot 40%, in 1 studie oplopend tot zelfs 80%), epileptische aanvallen (2 tot 20%), ataxie (3 tot 30%), loopstoornissen (9 tot 56%)

1025 en dysfasie (5 tot 17%). Minder vaak presenterende symptomen zijn misselijkheid of braken, duizeligheid, visuele verschijnselen, dysartrie of gevoelsstoornissen [NVN 2020].

Aanvullende diagnostiek

Bij patiënten met verdenking op een hersenmetastase heeft een MRI (zonder en met contrast) de voorkeur.

1030

Alarmsymptomen

Bij elke patiënt met een voorgeschiedenis van een maligniteit (die kan metastaseren naar de hersenen) waarbij een nieuwe of een veranderende hoofdpijn optreedt moet aanvullende diagnostiek plaatsvinden, 15 tot 20% van deze patiënten heeft hersenmetastasen. Bij patiënten met een maligniteit zijn er geen specifieke hoofdpijnkenmerken die geassocieerd zijn met een hoge kans op hersenmetastasen. Andere symptomen die op een metastase kunnen wijzen bij patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis: braken, houdinginstabiliteit en een pathologische voetzoolreflex [Do 2019].

1035

Subarachnoïdale bloeding

Epidemiologie

1040 De incidentie van subarachnoïdale bloeding (SAB) is 6-7 patiënten per 100.000 persoonsjaren. Een SAB treedt meestal op bij patiënten tussen 30 en 60 jaar. Vrouwen krijgen twee maal zo vaak een SAB als mannen [Van der Poest 2019].

1045

Pathofysiologie

1050 De meest voorkomende oorzaken van een subarachnoïdale bloeding zijn een trauma of een ruptuur van een aneurysma van de arteriën aan de hersenbasis. Risicofactoren voor een ruptuur van een aneurysma zijn: hypertensie, roken en genetische aanleg [Rasing 2012]. De hoofdpijn en de daarbij vaak optredende misselijkheid met braken wordt veroorzaakt door de acute intracranieële drukverhoging. Bewusteloosheid is het gevolg van een kortdurende circulatiestilstand in het hoofd. Focale uitvalsverschijnselen worden meestal veroorzaakt door een bijkomend hematoom. Verschijnselen van meningeale prikkeling ontbreken meestal in de eerste uren.

1055

Klinische presentatie

Bij de helft van de patiënten is een peracut begin van de hoofdpijn het enige symptoom van een SAB. Twee derde van de patiënten met een SAB heeft een verlaagd bewustzijn bij binnenkomst in het ziekenhuis, variërend van een comateuze staat tot rusteloosheid en verwarring.

1060

Nekstijfheid, preretinale bloedingen en neurologische uitvalsverschijnselen zijn ook belangrijke aanwijzingen voor een SAB.

Ongeveer 4% van de patiënten met een SAB heeft ten tijde van de presentatie geen hoofdpijn. De meest voorkomende symptomen onder patiënten zonder hoofdpijn zijn: misselijkheid en braken, draaiduizeligheid en nek- of rugpijn. Van alle patiënten met een SAB heeft 16% last van nek- of rugpijn, op het moment dat zij voor het eerst medische hulp zoeken [Van der Poest 2019]. Tien tot 43% van de patiënten rapporteert in de weken voorafgaand aan de SAB hevige hoofdpijn te hebben gehad: sentinel headache. Dit is het gevolg van een eerste bloedlekkage uit het aneurysma [Do 2019].

1065

Differentiaaldiagnose

1070

Onder andere cerebrale veneuze sinustrombose, dissectie van de a. carotis of vertebralis, meningitis, intracerebrale bloeding, reversibele cerebrale vasoconstrictie syndroom, apoplexie van de hypofyse, primaire thunderclap headache [IHS 2018].

Aanvullende diagnostiek

1075

Bij het vermoeden van een SAB moet met spoed een CT-scan van de hersenen gemaakt worden. Bij een CT-scan zonder afwijkingen moet een lumbaalpunctie overwogen worden. De afwezigheid van erythrocyten in de liquor of van bilirubine bij spectrofotometrisch onderzoek sluit een SAB uit.

Alarmsymptomen

1080

Het meest kenmerkende alarmsymptoom is een peracut begin van een hevige hoofdpijn die binnen een minuut de maximale intensiteit bereikt ('thunderclap headache'). Hevige hoofdpijn die peracut begonnen is, is in de helft van de patiënten met een SAB het enige symptoom. In 3 prospectieve onderzoeken varieerde het percentage patiënten met acute hoofdpijn (op de SEH) dat een SAB had tussen 6,2 en 25%; 12% van de patiënten had een andere ernstige neurologische aandoening (bijv. meningoencephalitis) [Do 2019].

1085

Als de hoofdpijn minder hevig is, wordt het karakteristieke klinische beeld minder duidelijk en kan de diagnose SAB gemist worden. Dit gebeurt bij ca. 12% van de patiënten [De Hoog 2018].

1090

De Ottawa-beslisregel om een subarachnoïdale bloeding bij patiënten met hoofdpijn uit te sluiten (zie **tabel 7**) is gevalideerd in de tweede lijn (SEH) bij patiënten > 15 jaar met ernstige, niet-traumatische hoofdpijn. Een CT-scan van de hersenen is geïndiceerd, wanneer ten minste 1 van de criteria aanwezig is. Bij afwezigheid van alle kenmerken kan een SAB worden uitgesloten (sensitiviteit 100%); de specificiteit is echter laag met 15% [Perry 2013]. De beslisregel is niet gevalideerd in de eerste lijn. De genoemde klinische kenmerken kunnen echter wel als alarmsymptoom voor een subarachnoïdale bloeding worden beschouwd, waarbij aanwezigheid van meerdere kenmerken de kans op een subarachnoïdale bloeding als oorzaak vergroot.

1095

Een peracut begin van een onbekende, hevige hoofdpijn (die binnen 1 minuut de maximale intensiteit bereikt) is altijd een reden voor verwijzing voor nadere diagnostiek.

1100

Tabel 7. Ottawa-beslisregel voor subarachnoïdale bloeding bij patiënten > 15 jaar met ernstige niet-traumatische hoofdpijn (maximum intensiteit binnen 1 uur bereikt, klachtenduur < 14 dagen) zonder uitvalsverschijnselen bij neurologisch onderzoek. Bij afwezigheid van alle kenmerken kan een SAB worden uitgesloten.

Klinisch gegeven

Leeftijd ≥ 40 jaar

Nekpijn of nekstijfheid
Bewustzijnsverlies
Begin van de pijn tijdens lichamelijke inspanning
Peracute hoofdpijn (hevige hoofdpijn die binnen 1 seconde de maximale intensiteit bereikt)
Beperkte flexie van de nek bij onderzoek

1105 **Detail Lichamelijk onderzoek**

Neurologisch onderzoek

Neurologisch onderzoek is bij een nieuwe of veranderde hoofdpijn van belang om neurologische uitvalsverschijnselen uit te sluiten. Indien er geen uitvalsverschijnselen gevonden worden en er geen andere alarmsymptomen zijn, kan bij hoofdpijn, zowel bij volwassenen als bij kinderen, met voldoende zekerheid een secundaire oorzaak van de hoofdpijn worden uitgesloten [Evans 2019]. Nieuwe afwijkingen bij neurologisch onderzoek, die niet te verklaren zijn door bijvoorbeeld een perifere zenuwaandoening (zoals drukneuropathie of radiculair syndroom) zijn reden voor verwijzing.

1110

Lichamelijk onderzoek

1115 Verricht op indicatie bij vermoeden van een secundaire oorzaak van de hoofdpijn (gericht) lichamelijk onderzoek. Denk bijv. aan temperatuurmeting, kloppijn sinussen, onderzoek van de arteria temporalis. Zie tabel 1 en Detail Differentiaaldiagnose.

Bloeddrukmeting

1120 Een hypertensieve crisis (meestal >120-130 mmHg diastolisch en >200-220 mmHg systolisch) kan op elke leeftijd ontstaan. Soms is het de eerste presentatie van een recent ontstane hoge bloeddruk, maar vaker is het een gevolg van een al langer bestaande ongecontroleerde of niet onderkende hypertensie. Meer dan 50% van de patiënten met een hypertensieve crisis is reeds bekend met hypertensie. 63% van de patiënten met een hypertensieve crisis heeft bij presentatie hoofdpijn [NIV 2010]. Op grond van de prevalentie van hypertensie wordt

1125 aanbevolen om de bloeddruk te meten bij mannen > 40 jaar en bij vrouwen > 50 jaar met een nieuwe of veranderde hoofdpijn. Deze leeftijdsgrens wordt ook gehanteerd in de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement voor het overwegen van systematische screening op hart- en vaatziekten [zie [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement](#)].

1130 Een structurele oorzaak van de hoofdpijn, bijvoorbeeld een hersenbloeding, kan ook leiden tot een verhoogde bloeddruk. Ook veel pijn kan leiden tot een verhoogde bloeddruk.

Detail Hoofdpijndagboek (concept)

1135 De werkgroep heeft een hoofdpijndagboek ontworpen dat de huisarts op twee manieren kan ondersteunen. Ten eerste als hulpmiddel om onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van hoofdpijn. Ten tweede kan het hoofdpijndagboek bijdragen aan het beoordelen van het effect van de behandeling. Het hoofdpijndagboek is geen gevalideerde diagnostische methode. Dit hoofdpijndagboek is gebaseerd op praktijkervaring en consensus binnen de werkgroep.

1140 De VAS-score wordt gebruikt om een grove verdeling te maken tussen spanningshoofdpijn en migraine. In de regel scoren patiënten 7 of hoger wanneer er sprake is van migraine. Spanningshoofdpijn zit vaak tussen de 3 en 6. De eerste stap van beoordelen van het hoofdpijndagboek als ondersteuning bij de anamnese bestaat uit het beoordelen van de VAS-score. Daarna worden de kenmerken van de hoofdpijn uitgevraagd. Aanwijzingen voor migraine zijn: aanvalsgewijs optreden van hoofdpijn, het afzeggen van afspraken, misselijkheid, eventueel
1145 braken, foto- en/of fonofobie, aura. Na het uitvragen van de ernst van de hoofdpijn beoordeelt de huisarts of de patiënt minstens 15 dagen per maand pijnstillers of minstens 10 dagen per maand triptanen voor de hoofdpijn gebruikt om medicatieovergebruikshoofdpijn uit te sluiten.

Ontwikkelen 2 hoofdpijndagboeken.

- 1150 • 1. Diagnostiek: (tijdstip hoofdpijn), duur van de hoofdpijn, ernst van de hoofdpijn, (lokalisatie), begeleidende symptomen (misselijkheid, braken, foto-/fonofobie, aura), medicatie en effect daarvan, (menstruatie)?
- 2. Evalueren behandel-effect: inname van medicatie, ernst voor en ernst na inname medicatie, frequentie hoofdpijn, invloed op functioneren

1155

Detail Beeldvormend onderzoek

Uitgangsvraag

Is beeldvormende diagnostiek aan te bevelen bij patiënten met hoofdpijn zonder alarmsymptomen?

1160 **Deelvragen:**

- Wat is de kans op het vinden van een ernstige afwijking bij beeldvormende diagnostiek bij hoofdpijn zonder alarmsymptomen/ aanwijzingen voor een secundaire oorzaak?
- Wat is de invloed van het verrichten van beeldvormende diagnostiek op de uitkomst bij hoofdpijn (zonder alarmsymptomen, aanwijzingen voor een secundaire oorzaak)?

1165 **Cruciale uitkomstmaten:**

- Vaststellen van een ernstige oorzaak
- Ernst van de hoofdpijn
- Frequentie hoofdpijn
- 'Vertraging' in het vaststellen van een specifieke oorzaak

- #### 1170
- Functionaliteit/ mate van beperking
 - Arbeidsverzuim
 - Consumptie gezondheidszorg
 - Kosten gezondheidszorg

Achtergrond

- #### 1175
- Patiënten met hoofdpijn vragen geregeld om beeldvormende diagnostiek van de hersenen (CT- of MRI-onderzoek) om uiteenlopende redenen, zoals het hebben van de behoefte aan een duidelijke en objectiveerbare oorzaak voor de pijn en ter uitsluiting van ernstige oorzaken voor de pijn, zoals een hersentumor.

Methoden

- #### 1180
- Voor deelvraag 1 werd de onderbouwing van de NICE richtlijn [NICE 2012] overgenomen, aangevuld met 2 retrospectieve onderzoeken [Simpson 2010, Young 2018] die gevonden zijn met een literatuurzoekactie naar systematische literatuuronderzoeken, RCT's en observationeel onderzoek, verricht in januari 2020.

- #### 1185
- Voor de deelvraag over de invloed van beeldvorming op uitkomst leverde deze zoekactie 1 RCT op [Howard 2005].

Resultaten

Deelvraag 1: Vaststellen ernstige afwijking beeldvormend onderzoek

Onderzoekskarakteristieken

- #### 1190
- NICE includeerde 7 onderzoeken waarin de prevalentie van ernstige afwijkingen bij beeldvormende diagnostiek bij primaire hoofdpijn (migraine, spanningshoofdpijn, clusterhoofdpijn) werd onderzocht: 2 prospectieve onderzoeken en 5 retrospectieve onderzoeken. Ze verrichtten ook een kosten-effectiviteitsanalyse.

- #### 1195
- Eén onderzoek includeerde patiënten met migraine met of zonder aura. In 2 onderzoeken werden patiënten met verschillende soorten primaire hoofdpijn geïncludeerd. In 4 onderzoeken werd niet beschreven welke vorm van primaire hoofdpijn was gediagnosticeerd en in 2

onderzoeken was het onduidelijk of sprake was van primaire hoofdpijn. In 4 onderzoeken werd als beeldvormende techniek MRI gebruikt en in 3 onderzoeken MRI of CT. (zie *Totstandkoming* voor evidence tabellen [bijlage 7])

1200 Young et al. verrichtten een retrospectief cross-sectioneel onderzoek onder 1^e lijns patiënten met hoofdpijn (migraine, TTH, niet nader omschreven) die een scan ondergingen (MRI, CT, MRA, nek MRA, CT angiogram, CT venografie, MR venografie). 94,7% had geen afwijkingen bij neurologisch onderzoek, 77% had een rode vlag (zoals begin hoofdpijn > 50 jaar, uitvalsverschijnselen, trauma of peracut begin van de hoofdpijn).

1205 Simpson et al. verrichtten een retrospectieve analyse in Groot-Brittannië van 4404 patiënten (gemiddelde leeftijd 43,6 jaar) die door de eerste lijn waren verwezen voor een CT-scan vanwege chronische hoofdpijn. De inclusiecriteria waren aanwezigheid van hoofdpijn langer dan 3 maanden en een normale bezinking. Gegevens over eventuele aanwezigheid van alarmsymptomen werden niet gerapporteerd.

Kwaliteit van bewijs

1210 De kwaliteit van bewijs was zeer laag door de onderzoeksopzet (retrospectief), indirect bewijs (onduidelijk of patiënten met secundaire hoofdpijn ook werden geïnccludeerd) en kans op vertekening (onduidelijkheid in methodebeschrijving of resultaatbeschrijving (eerdere beeldvorming, combinaties van beeldvorming, aantallen patiënten onduidelijk, beschrijving afwijking afwezig).

1215 Samenvatting van het bewijs

NICE:

- Vaststellen van een ernstige oorzaak: bij 32 patiënten van de in totaal 3426 patiënten werden ernstige afwijkingen gevonden (0,93%). 22 patiënten hadden een tumor, 2 een subduraal hematoom, 5 een hydrocephalus, 3 een AV-malformatie, 1 tekenen van een beroerte.
- Kosten-effectiviteitsanalyse: de kosten om 1 relevante afwijking vast te stellen als bij alle patiënten met primaire hoofdpijn beeldvorming wordt verricht bedragen £15.730 (€17.221, wisselkoers dd 27-7-2020).

Young:

- Vaststellen van een ernstige oorzaak: geen van de patiënten zonder rode vlag had een afwijking bij beeldvorming.

Simpson:

- Vaststellen van een ernstige oorzaak: 461 scans (10,6%) toonden afwijkingen en bij 60 scans (1,4%) waren de afwijkingen gerelateerd aan de klachten. In deze groep werden er 22 tumoren gevonden, waarvan 14 meningeomen, 3 metastasen, 4 hypofysetumoren en 1 glioma. Bij 2 patiënten (0,05%) werd bij een aanvullende MRI (gemaakt naar aanleiding van afwijkingen bij CT) geen afwijkingen gezien. Bij 17 patiënten zonder afwijkingen werd op een later moment (niet gespecificeerd) opnieuw beeldvorming gedaan (2 CT, 15 MRI), hierop werden geen afwijkingen gezien.

- 1235
- Toevalsbevindingen: bij 9,1 % van de CT-scans werden toevalsbevindingen gevonden, met name witte stofafwijkingen (small vessel disease), atrofie, (stil) infarct, demyelinisatie.

Deelvraag 2: invloed op de uitkomst

Onderzoekskarakteristieken

- 1240 Howard et al. onderzochten in een RCT (n = 150) bij patiënten met chronische hoofdpijn (mediane duur 24 jaar) die waren verwezen naar een hoofdpijnpolikliniek in Groot-Brittannië in hoeverre een MRI patiënten geruststelt (5-punts Likertschaal op de vraag: *Do you think there is something seriously wrong which is causing your headaches?*) of dat het leidt tot meer artsbezoek of een toename van angstklachten. Patiënten werden gestratificeerd aan de hand de Hospital
- 1245 Anxiety and Depression Scale (HADS). 97% van de scans was normaal, er werden op 2 scans niet klinisch relevante afwijkingen gevonden een arachnoid cyste van de fossa posterior en een signal flair in de hypothalamus. Uitkomstmaten waren o.a. de mate van angst voor de gezondheid (met verschillende meetinstrumenten gemeten), gebruik van gezondheidszorg [Howard 2005].

1250 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd in verband met indirectheid (gespecialiseerde hoofdpijnkliniek) en kans op vertekening (randomisatie onduidelijk, onduidelijke concealment of allocation, na 3 maanden 31% loss to follow up, na 1 jaar 36%, onvermogen tot blindering).

1255 Samenvatting van het bewijs

- Geruststelling na 3 maanden: patiënten die een MRI-scan kregen aangeboden (n = 76) waren de eerste 3 maanden minder bang voor een ernstige oorzaak van de hoofdpijn (p = 0,004), de effectgrootte en berouwbaarheidsintervallen werden niet gerapporteerd. Op de andere meetinstrumenten waren geen significante verschillen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Geruststelling na 1 jaar: er was geen significant verschil op verschillende meetinstrumenten (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Zorgkosten na 1 jaar: de zorgkosten voor de meer angstige en depressieve patiënten die een scan ondergingen waren £465 (€ 521) lager dan voor de angstige en depressieve patiënten die geen scan ondergingen. Dit is vooral toe te schrijven aan frequent bezoek aan psychiater en neuroloog. Voor de overige patiënten (minder angstig en depressief) waren de kosten £112 (€125) lager wanneer er géén scan was gemaakt (kwaliteit van bewijs zeer laag).

Conclusie

- 1270 Het is onzeker, maar de prevalentie van ernstige afwijkingen bij patiënten met hoofdpijn, zonder aanwijzingen voor een ernstige oorzaak, lijkt te variëren tussen 0 tot 1,4% (kwaliteit van bewijs zeer laag).

Het is onzeker, maar de prevalentie van toevalsbevindingen bij hoofdpijn zonder aanwijzingen voor een ernstige oorzaak, lijkt 9,1% te bedragen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

1275 Het is onzeker maar de kosten voor het vinden van 1 afwijking bij patiënten met hoofdpijn zonder aanwijzingen voor een ernstige oorzaak lijken £15.730 (€17.221, wisselkoers dd 27-7-2020) te bedragen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

1280 Het is onzeker, maar het verrichten van een MRI bij patiënten met chronische hoofdpijn lijkt de eerste 3 maanden tot minder angstklachten te leiden. Dit effect is na 1 jaar verdwenen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

Het is onzeker, maar de zorgkosten voor angstige en depressieve patiënten met chronische hoofdpijn lijken te dalen na het verrichten een MRI scan. De kosten voor de andere patiënten stijgen na het verrichten van beeldvormend onderzoek (kwaliteit van bewijs zeer laag).

Van bewijs naar aanbeveling

1285 **Voor- en nadelen**

Voordeel: het verrichten van beeldvorming zal bij veel patiënten tot een (kortdurende) geruststelling leiden en mogelijk kan daarmee verwijzing naar de tweedelijns voorkomen worden.

1290 Nadeel: CT-onderzoek gaat gepaard met een stralenbelasting. Naar schatting ontwikkelt 1 op de 8100 vrouwen van 40 jaar een maligniteit na 1 CT van de hersenen. Bij 20-jarigen is deze kans circa 2 keer zo hoog) [Smith-Bindman 2009] De kans op het vinden van een verklaring voor de hoofdpijn is zeer gering. De kans op het vinden van toevallsbevindingen, vooral met MRI-onderzoek, is hoger dan het vinden van een verklaring voor de hoofdpijn. CT is minder betrouwbaar voor het vaststellen van afwijkingen in de fossa posterior.

1295 In een meta-analyse van onderzoek naar het voorkomen van toevallsbevindingen bij asymptomatische patiënten (30 onderzoeken, n=27349) werd bij 1,4 % van de patiënten ernstige afwijkingen (m.n. maligniteit, aneurysma, AV-malformatie) gevonden bij MRI-onderzoek van de hersenen; dit percentage steeg naar 1,7% als ook afwijkingen werden meegeteld waarvan de ernst niet duidelijk was. De prevalentie van niet-ernstige

1300 toevallsbevindingen (zoals specifieke witte stofafwijkingen, atrofie, mogelijke demyelinisatie) werd in deze meta-analyse niet onderzocht.

De prevalentie van ernstige afwijkingen in de populatie met hoofdpijn zonder aanwijzingen voor een ernstige oorzaak, is dus vergelijkbaar met de prevalentie van afwijkingen in asymptomatische patiënten [Gibson 2018].

1305 **Kwaliteit van bewijs**

De kwaliteit van bewijs was zeer laag door de onderzoeksopzet, indirectheid, imprecisie en kans op vertekening.

Waarden en voorkeuren van patiënten

1310 Sommige patiënten hebben behoefte aan beeldvormende diagnostiek ter geruststelling dat er geen ernstige aandoening aan de hoofdpijn ten grondslag ligt (inschatting werkgroep).

Kosten

De kosten van een CT hersenen bedragen circa 130-140 euro. De kosten van een MRI hersenen (zonder contrast) bedragen circa 200-300 euro (NZA tarief niet gevonden).

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

1315 CT- en MRI-onderzoek van de hersenen kan in bepaalde regio's zonder tussenkomst van de specialist door de huisarts worden aangevraagd. Soms is sprake van wachttijden.

Waarom deze aanbeveling?

1320 Beeldvormende diagnostiek bij hoofdpijn zonder alarmsymptomen heeft een geringe
diagnostische waarde en er bestaat een kans op het vinden van toevalsbevindingen die niet de
verklaring voor de symptomen hoeven te zijn en tot angst, extra verwijzingen en hogere
1325 zorgkosten kunnen leiden. Ook heeft het verrichten van beeldvormende diagnostiek, ondanks
een (kortdurende geruststelling) waarschijnlijk geen gunstige invloed op het beloop (geen
afname in pijn of functionaliteit, zowel op de korte als lange termijn). Tenslotte gaat
beeldvormende diagnostiek gepaard met kosten en stralingsbelasting (in geval van een CT-
1325 scan). Daarom wordt beeldvormende diagnostiek bij hoofdpijn zonder alarmsymptomen niet
aanbevolen. Het advies is om bij vermoeden van een ernstige (secundaire) oorzaak van de
hoofdpijn (zie tabel 1 hoofdtekst) naar de neuroloog te verwijzen voor aanvullende diagnostiek.
Dit is ook van toepassing bij vermoeden van clusterhoofdpijn.

Aanbeveling (sterk/tegen)

- 1330
- Verricht geen beeldvormend onderzoek bij spanningshoofdpijn, migraine en MOH, omdat:
 - de kans op het vinden van klinisch relevante afwijkingen laag is
 - de kans op het vinden van toevalsbevindingen aanzienlijk groter is. Deze bevindingen
1335 zijn vaak niet de verklaring voor de symptomen en kunnen tot angst, extra verwijzingen
en hogere zorgkosten leiden
 - het verrichten van beeldvormend onderzoek heeft slechts kort (< 1 jaar) een
geruststellend effect
 - Bij vermoeden van clusterhoofdpijn is beeldvormend onderzoek zinvol ter uitsluiting van
1340 specifieke pathologie (bijvoorbeeld hypofysetumor, cerebrale sinustrombose, lekkend
aneurysma, andere vaatafwijking), verwijs hiervoor naar de neuroloog.

Detail Differentiaaldiagnose

Behalve de besproken hoofdpijnsoorten kan hoofdpijn ook veroorzaakt worden door andere ziekten of aandoeningen zoals:

1345

- *Tractus respiratorius*
 - virale aandoeningen (bijvoorbeeld influenza, zie de NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie);
 - sinusitis (zie de NHG-Standaard Rhinosinusitis);
 - rhinitis (zie de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis).

1350

- *Zenuwstelsel*
 - posttraumatische hoofdpijn (kan langer dan 8 weken duren; drukkende constante pijn in het gehele hoofd; vaak ook symptomen als duizeligheid, prikkelbaarheid, slaap- en geheugenproblemen, depressie) ([zie NHG-Standaard Hoofdtrauma](#));
 - zeldzame (vaak eenzijdige) aangezichtspijnen met of zonder autonome kenmerken. Deze groep is redelijk gedefinieerd (zie website www.i-h-s.org), maar de pathofysiologie is meestal onduidelijk. De al besproken clusterhoofdpijn is hier een voorbeeld van. Andere voorbeelden zijn:

1355

- trigeminusneuralgie (aanvalsgewijs optredende eenzijdige aangezichtspijn in het gebied van een tak van de nervus trigeminus; kenmerkend is de aanwezigheid van een triggerpoint);
- hemicrania continua;
- atypische aangezichtspijn (ernstige, vaak brandende pijn, optredend aan een of beide kanten van het gezicht; oorzaken kunnen liggen op tandheelkundig gebied, KNO-gebied of bij overbelasting van de kauwspieren).

1360

1365

- *Bewegingsapparaat*
 - tandheelkundige problemen (kaakkopp problemen, temporomandibulaire disfunctie).
- *Overig*
 - toxische en metabole hoofdpijn (bijvoorbeeld alcoholonttrekking, CO-intoxicatie, hypercapnie, ketoacidose, hypoglykemie);
 - hoofdpijn als bijwerking van medicijnen (zoals nitraten en calciumantagonisten).
 - oogheelkundige aandoeningen

1370

1375

Hoofdpijn door cafeïne

Cafeïne in dranken (cola, ijsthee, koffie, thee, sport- en energiedrankjes), chocolade of als adjuvans in pijnmedicatie kan bij overmatig gebruik ook hoofdpijn veroorzaken.

Dit komt bijvoorbeeld voor bij kinderen en adolescenten die dagelijks energiedrankjes drinken. In een Fins onderzoek onder adolescenten (n=10406, 12-18 jaar) werd een duidelijke relatie gezien tussen dagelijks gebruik van energiedrankjes en hoofdpijn. De kans dat adolescenten die dagelijks meerdere energiedrankjes drinken, hoofdpijn hebben is 4,5 keer zo groot als adolescenten die geen energiedrankjes drinken. Naast de cafeïne kan ook het later naar bed gaan bijdragen aan het ontstaan van hoofdpijn [Visram 2016].

1380

1385

In een online onderzoek werden klachten na het drinken van energiedrankjes en koffie onder 2055 jongeren (12-24 jaar) onderzocht. 73,8% van de deelnemers rapporteerde wel eens een energiedrankje te hebben gedronken. 18,3% van deze jongeren rapporteerde nadien hoofdpijn te hebben gehad. 1,2% van de mensen die wel eens een energiedrankje heeft gebruikt, heeft een arts geconsulteerd in verband met een bijwerking. Na het drinken van energiedrankjes komen

- 1390 vaker bijwerkingen voor dan na het drinken van koffie [Hammond 2018] Betrouwbare gegevens over de incidentie van hoofdpijn door cafeïne ontbreken echter. De gevoeligheid voor cafeïnehoudende dranken is individueel, maar vaak wordt een grens van 5 eenheden per dag aangehouden waarboven gesproken wordt van cafeïne-overgebruik en hoofdpijn kan optreden [Pijpers 2018].
- 1395 Daarnaast kan bij dagelijks gebruik van cafeïne onttrekkingshoofdpijn optreden. Een paar uur na de laatste inname van cafeïne kunnen hoofdpijn en andere ontweningsverschijnselen zoals rusteloosheid of vermoeidheid optreden. De klachten hebben een piek na 24 tot 48 uur en kunnen enkele dagen aanhouden. De hoofdpijn verdwijnt binnen 1 uur na inname van 1 kop koffie (85 mg cafeïne). Typisch treedt deze hoofdpijn in het weekend op bij personen die doordeweeks meer en vroeger op de ochtend koffie drinken. De gevoeligheid verschilt ook hier
- 1400 per individu en kan ook in de loop van het leven veranderen: sommige mensen krijgen dit al bij dagelijks gebruik van 1 kop koffie. De formele criteria hanteren een grens van minstens 200 mg/dag gedurende > 2 weken, dit komt overeen met circa 2,5 kop koffie/dag of bijna 7 koppen zwarte of groene thee [Couturier 1993, IHS 2018, Lipton 2017].

1405

Detail Individueel zorgplan

1410 Als er sprake is van ingewikkelde problematiek bij een patiënt met hoofdpijn kan het helpen om de problemen die spelen in kaart te brengen met een probleemlijst (zie onderstaande modellen). Dit kan vervolgens als basis dienen voor een individueel zorgplan (IZP). Het zorgplan wordt opgesteld op basis van de doelen, wensen en behoeften van de patiënt en diens naasten/mantelzorgers, en geeft met de gemaakte afspraken tussen patiënt (en diens naasten) en betrokken zorgverleners overzicht over alles wat er speelt. Het is hiermee een leidraad voor het zorgproces voor de komende maanden. Dit is helpend om samenhangende en proactieve persoonsgerichte zorg te kunnen bieden.

1415 Probleemlijst

1420 Twee voorbeelden van modellen die gebruikt kunnen worden voor het opstellen van een probleemlijst zijn het SFMPC-model en het 4-domeinenmodel. Met behulp van deze modellen kunnen de problemen die spelen inzichtelijk worden gemaakt, maar ook hoe de problemen elkaar onderling beïnvloeden en wat de invloed is op de gezondheidsbeleving van de patiënt. De modellen fungeren als kapstok, op basis waarvan een zorgplan kan worden opgesteld.

SFMPC-model

S: Actuele Somatische problemen.

F: Actuele Functionele problemen.

1425 M: Maatschappelijk, waarmee zowel het sociale netwerk (microcultuur) als participatie in de maatschappij (macrocultuur) wordt bedoeld.

P: Psychische problemen.

C: Communicatie, zoals bijvoorbeeld horen en zien

www.nhg.org/themas/publicaties/protocollaire-ouderenzorg

Het 4 Domeinenmodel

- 1430
- Lichaam: ziektes, letsel, beperkingen.
 - Geest: ziektes, cognities/gevoelens, karakter, life-events, religie/cultuur.
 - Maatschappelijk: (vrijwilligers)werk, wonen, financiën.
 - Sociaal: gezin/familiesysteem, informele ondersteuning, relatie met het zorgsysteem.

<https://www.Overvechtgezond.nl/het-4d-model/>

1435 Individueel zorgplan

In gesprek met de patiënt, diens naasten en eventuele andere betrokken zorgverleners wordt gepoogd te weten te komen wat belangrijk is in het leven van de patiënt en wat zijn of haar behoeften en wensen zijn. De volgende vragen kunnen worden gesteld:

- 1440
- Wat vindt u belangrijk in het leven?
 - Welke ideeën en gedachten heeft u over de toekomst?
 - Wat maakt uw leven zinvol?
 - Welke problemen wegen het zwaarst en waarom?
 - Wat zou u daaraan willen doen? Wilt u hulp daarbij en van wie?

1445 Vervolgens wordt geïnventariseerd welke problemen prioriteit hebben, en welke doelen de patiënt wil behalen. Samen met de patiënt en diens naasten wordt besloten welke acties worden ondernomen om de doelen te bereiken. Dit kan gaan om acties of interventies die door de patiënt zelf, de naasten/mantelzorger of professionele zorgverleners worden ondernomen. In het zorgplan staat wie deze acties coördineert en wanneer ze worden opgevolgd en geëvalueerd

www.nhg.org/themas/publicaties/protocollaire-ouderenzorg.

1450

Detail Oefentherapie bij spanningshoofdpijn bij volwassenen

Uitgangsvraag

1455 Wat is de effectiviteit van oefentherapie bij spanningshoofdpijn bij volwassenen? Zie voor de PICO tabel **X**.

Tabel **X** PICO

Patiënten	Patiënten ouder dan 18 jaar met spanningshoofdpijn
Interventie	Oefentherapie (fysiotherapie, oefentherapie)
Vergelijking	Gebruikelijke zorg, wachtlijstcontrole
Uitkomstmaten	Ernst van de hoofdpijn (hoofdpijn intensiteit) (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen hoofdpijn per maand (hoofdpijn frequentie) (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgeticagebruik per maand (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Kwaliteit van leven (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>)

1460 **Achtergrond**

Soms gaat spanningshoofdpijn gepaard met een verhoogde spierspanning in de nekspieren. Met oefentherapie worden behandelingsdoelen, zoals versterking van nekspieren, verhoging van de algehele fitheid, verbetering van de houding, nagestreefd. De term oefentherapie omvat verschillende interventies, zoals spierversterkende oefeningen, rekken en mobiliteitsoefeningen.

1465 In deze noot wordt de effectiviteit van oefentherapie bij spanningshoofdpijn onderzocht.

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

1470 **Resultaat zoekactie**

De zoekactie leverde geen bruikbare meta-analyse of RCT's op m.b.t. de effectiviteit van interventies ingezet door fysiotherapeuten, waaronder oefentherapie. Bij de meeste onderzoeken bestond de controlegroep niet uit 'gebruikelijke zorg' of wachtlijstcontrole, waardoor er geen 'zuivere' vergelijking beschreven werd.

1475 **Onderzoekskarakteristieken**

Niet van toepassing.

Conclusie

De effectiviteit van oefentherapie bij spanningshoofdpijn is niet onderzocht.

Van bewijs naar aanbeveling

1480 **Voor- en nadelen**

Voordelen: Het is onwaarschijnlijk dat oefentherapie bij deze indicatie nadelige effecten heeft.

Een fysio- of oefentherapeut kan mogelijk zinvol zijn in het signaleren en behandelen van vermijdingsgedrag en houdingsafwijkingen.

1485 Nadeel: Het is onbekend of oefentherapie een positief effect heeft op klachtvermindering bij spanningshoofdpijn bij volwassenen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

We zijn van mening dat een deel van de patiënten graag behandeld zal willen worden bij de oefentherapeut om de spanning in hun nek te verminderen (inschatting van de werkgroep).

Kosten

1490 Oefentherapie wordt gegeven door oefentherapeuten (Cesar en Mensendieck) en door fysiotherapeuten. De kosten van oefentherapie worden vergoed vanuit de aanvullende verzekering (6-42 behandelingen; afhankelijk van zorgverzekeraar). Als de patiënt deze niet heeft, komen de kosten van oefentherapie voor rekening van de patiënt (ongeveer 30 euro per behandeling).

1495 Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

In de ervaring van de werkgroep worden patiënten regelmatig verwezen voor oefentherapie in verband met hypertonie van de nekspiermusculatuur met als doel ontspanning van de nekspieren en aandacht voor de houding.

1500 De meeste mensen zullen makkelijk toegang hebben tot een fysio- of oefentherapeut, omdat deze in nagenoeg elk dorp of stad zijn gevestigd.

Waarom deze aanbeveling?

1505 Er is geen bewijs dat oefentherapie een positief effect heeft op klachtvermindering bij spanningshoofdpijn. Daarom wordt oefentherapie niet aanbevolen. De werkgroep is echter van mening dat wanneer een patiënt frequente of chronische klachten heeft, en de gebruikelijke behandeling en begeleiding (uitleg, geruststelling, kortdurend gebruik van analgetica) onvoldoende verbetering geven, in overleg met de patiënt oefentherapie overwogen kan worden. Een activerende behandeling met de nadruk op houding heeft hierbij de voorkeur boven massage. Leg uit dat de effectiviteit niet is onderzocht.

Aanbeveling (neutraal)

1510 Oefentherapie bij volwassenen met spanningshoofdpijn wordt niet aanbevolen. Overweeg oefentherapie alleen bij volwassenen met frequente of chronische spanningshoofdpijn waarbij de gebruikelijke behandeling en begeleiding (uitleg, geruststelling, kortdurend gebruik van analgetica) onvoldoende verbetering geven.

1515

Detail Psychosomatische fysiotherapie (ontspanningstherapie, biofeedback) bij spanningshoofdpijn bij volwassenen

Uitgangsvraag

- 1520 Wat is de effectiviteit van psychosomatische fysiotherapie bij spanningshoofdpijn bij volwassenen? Zie voor de PICO tabel **X**.

Tabel **X** PICO

Patiënten	Patiënten ouder dan 18 jaar met spanningshoofdpijn
Interventie	Psychosomatische oefentherapie (ontspanningstherapie, biofeedback, ademhalingsoefeningen, etc.)
Vergelijking	Gebruikelijke zorg, wachtlijstcontrole
Uitkomstmaten	Ernst van de hoofdpijn (hoofdpijn intensiteit) (cruciaal) Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgeticagebruik per maand (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Kwaliteit van leven (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>)

1525 **Achtergrond**

De psychosomatisch fysiotherapeut heeft na de studie fysiotherapie een driejarige Hbo-opleiding gevolgd die zich richt op het herkennen en beïnvloeden van de samenhang tussen psychische en lichamelijke klachten in relatie met psychosociale problemen.

- 1530 De psychosomatisch fysiotherapeut begeleidt bij het herstellen van het verstoorde evenwicht tussen spanning en ontspanning en tussen belasting en belastbaarheid. Hij betreft de lichamelijke, psychologische en sociale aspecten bij de behandeling, waaronder leef- en werkomstandigheden. Behandelingen die onder andere worden toegepast zijn ontspanningsoefeningen, biofeedback (gericht op het verkrijgen van inzicht in het optreden van spanningstoename dan wel -afname in de spieren) en ademhalingsoefeningen.

- 1535 Huisartsen verwijzen regelmatig patiënten met chronische hoofdpijn naar een psychosomatisch fysiotherapeut. Het is de vraag in hoeverre dit effectief is.

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed; zoektermijn: 1975 tot juli 2020.

1540 **Resultaten**

Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een review op waarin de effectiviteit van relaxatieoefeningen (waaronder 'progressieve spier relaxatie' 'autogene training' en 'passieve relaxatie') werd onderzocht [Verhagen 2009] en een review naar de effectiviteit van biofeedback [Nestoriuc 2008]. Er werd

1545 geen onderzoek gevonden over ademhalingsoefeningen. Na de publicatiedatum van de review zijn er geen RCT's verschenen die aan de PICO voldoen.

Onderzoekskarakteristieken

Verhagen includeerde 44 RCT's waarvan er 7 over relaxatieoefeningen gingen (zie [tabel 8]). De onderzoeken werden gepubliceerd tussen 1974 en 2001 en 208 patiënten met

1550 spanningshoofdpijn (gemiddelde leeftijd 34 jaar; klachtenduur onbekend) namen deel in de

beschreven onderzoeken. De interventies in de onderzoeken bestonden uit 3 tot 10 relaxatiesessies (thuis of op locatie ('clinical')) in 2 tot 10 weken (behandelaar onbekend). De controlegroep bestond uit wachtlijstcontroles of patiënten die geen behandeling kregen. Nestoriuc includeerde 8 onderzoeken die biofeedback (vnl. electromyografisch (EMG)) met wachtlijstcontrole vergeleken onder in totaal 147 volwassenen met spanningshoofdpijn (gemiddelde leeftijd 38 jaar). De gemiddelde klachtenduur was 14,8 jaar. Het aantal biofeedback sessies varieerde van 3 tot 24 (gemiddeld 11), met een behandelingsduur van 20-95 minuten (gemiddeld 43 minuten).

1555

1560

Tabel 8 Geïnccludeerde onderzoeken naar relaxatieoefeningen in review Verhagen (2009)

ref	auteur	Publicatie jaar	N (int. / cntrl)	Gem. leeftijd	Frequentie en duur van relaxatie interventie*	HA Improvement**
35	Haynes	1975	13 (8 / 5)	20,9 jr	6 sessies in 3 weken	Geen resultaten beschreven in review.
33	Chesney	1976	12 (6 / 6)	Onb.	3 sessies in 2 weken	Geen resultaten beschreven in review.
37	Wojciechowski	1984	28 (14 / 14)	32,6 jr	8 sessies in 8 weken	HA index : I = 123 (SD 88) / C = 238 (SD 189) SMD: 1,35 (0,53-2,17)
31	Appelbaum	1990	36 (20 / 16)	37,2 jr	3 sessies in 8 weken	I = 40% / C = 6,25% RR: 6,4 (0,89 - 45,99)
32	Blanchard	1990	41 (22 / 19)	38,3 jr	10 sessies in 8 weken	I = 27,3% / C = 15,8% RR: 1,73 (0,50 - 5,98)
34	Finn	1991	24 (12 / 12)	32,94 jr	10 sessies in 10 weken	5-pnt Likertschaal: I = 1,24 (SD 0,40) C = 2,68 (SD 0,26) SMD: 4,11 (2,7-5,5)
36	Loew	2000	54 (27 / 27)	39,4 jr	training 1x + thuis oefenen 8 weken	I = 18,5% / C = 0%
Tot.		1975 - 2000	208 (109 / 99)	Gem. 33,6 jr	Range: 3-10 sessies in 2-10 weken	2 onderzoeken: onbekend 2 onderzoeken: effect*** 3 onderzoeken: geen effect

*Controlegroep = wachtlijst / **HA improvement = klinisch relevant wanneer de hoofdpijn van de patiënt met 50% of meer verminderd is (50% grens gebruikt door auteurs van het review). / *** Berekeningen met SMD's laten klinisch relevant verschil zien (SMD > 0,50)

Effectiviteit en bijwerkingen

1565 Zie tabel **XX** voor de samenvatting van de resultaten.

Conclusies

- Ontspanningstherapie: twee onderzoeken hadden geen data om een RR m.b.t. hoofdpijnintensiteit te berekenen, twee onderzoeken vonden een klinisch relevant verschil hierin (o.b.v. een strenge grens van de auteurs van het review) tussen de interventie- en controlegroep, drie onderzoeken vonden geen verschil tussen de interventie- en controlegroep.
- Biofeedback: we zijn onzeker (omdat de kwaliteit van bewijs zeer laag is), maar er zijn aanwijzingen dat biofeedback effect heeft op hoofdpijnvermindering bij spanningshoofdpijn.

1570

1575

1580

Tabel xx Psychosomatische fysiotherapie vergeleken met gebruikelijke zorg of wachtlijstcontrole bij volwassenen met spanningshoofdpijn

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Gebruikelijke zorg, wachtlijstcontrole	psycho- somatische fysiotherapie		
Hoofdpijn vermindering (biofeedback vs wachtlijstcontrole)	Hoger beter Gebaseerd op data van 147 patiënten in 8 studies	Verschil: SMD 0,79 hoger (BI 95% 0,40 hoger - 1,17 hoger)		Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	We zijn onzeker over het effect, maar er zijn aanwijzingen dat biofeedback effect heeft op hoofdpijnvermindering bij spanningshoofdpijn.
Hoofdpijn vermindering (biofeedback vs placebo/sham)	Hoger beter Gebaseerd op data van 135 patiënten in 8 studies	Verschil: SMD 0,50 hoger (BI 95% 0,26 hoger - 0,75 hoger)		Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat biofeedback effect heeft op hoofdpijnvermindering bij spanningshoofdpijn.
Hoofdpijn vermindering (relaxatie) ³ 2-10 weken	Gebaseerd op data van 208 patiënten in 7 studies Follow-up 2-10 weken	Twee onderzoeken hadden geen data om een RR te berekenen, twee studies vonden een klinisch relevant verschil tussen de interventie- en controlegroep, drie onderzoeken vonden geen verschil tussen de interventie- en controlegroep.		Zeer laag door ernstig risico op bias, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ⁴	We zijn onzeker of relaxatieoefeningen spanningshoofdpijn vermindert of niet.
Aantal dagen hoofdpijn per maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Aantal dagen analgeticagebruik per maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Kwaliteit van leven	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1585

1. **Risico op bias: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat, veel onzekerheid over de opzet van de onderzoeken ; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen, Laag aantal patiënten ;

2. **Risico op bias: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk prestatievertekening ontstaat; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen, Laag aantal patiënten ;

1590

3. Is de hoofdpijn vermindert, het is klinisch relevant wanneer de vermindering meer dan 50% is.

4. **Risico op bias: Ernstig.** Inadequaat verbergen van allocatie tijdens het randomisatieproces, wat resulteert in selectiebias, Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat, Ontbrekende intention-to-treat analyse; **Inconsistentie: Ernstig.** De richting van het effect is niet consistent; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;

1595

Klinisch relevant effect: een SMD > of = 0,50 is gelijk aan een verschil van 20% en geeft een klinisch relevant verschil aan.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

1600

Voordeel: wanneer patiënten psychosomatische fysiotherapie ondergaan, krijgen patiënten meer inzicht in het optreden van spanningstoename dan wel -afname in de spieren. Daarnaast worden patiënten zich meer bewust van hun houding en gedrag en eventuele invloed op hun klachten, zodat ze hiermee om leren gaan.

1605 Nadeel: in 2 reviews lijkt er een gunstig effect van ontspanningstherapie en biofeedback op klachtvermindering bij spanningshoofdpijn bij volwassenen, maar door de zeer lage kwaliteit van bewijs is dit effect onzeker.

Kwaliteit van bewijs

1610 De kwaliteit van bewijs is zeer laag, er werd afgewaardeerd i.v.m. het risico op bias (o.a. geen blinding van patiënt of onderzoeker), inconsistentie (heterogeniteit (grote variatie in aantal sessies)) en het lage aantal patiënten in de onderzoeken. De klachtenduur in het onderzoek naar biofeedback is opvallend lang (14,8 jaar).

Waarden en voorkeuren van patiënten

We zijn van mening dat sommige patiënten baat kunnen hebben bij psychosomatische fysiotherapie (ontspanningstherapie, biofeedback) (inschatting van de werkgroep).

Kosten

1615 Relaxatieoefeningen en biofeedback wordt gegeven door psychosomatisch fysiotherapeuten. De kosten worden vergoed vanuit de aanvullende verzekering (6-42 behandelingen; afhankelijk van zorgverzekeraar). Als de patiënt deze niet heeft, komen de kosten psychosomatische fysiotherapie voor rekening van de patiënt (ongeveer 30 euro per behandeling).

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

1620 Psychosomatische fysiotherapie is algemeen aanvaard als mogelijke interventie bij chronische hoofdpijn, zeker bij bijkomende psychosociale problematiek. De patiënt zal gedurende een aantal weken een bezoek brengen aan een psychosomatische fysiotherapeut. Dit kost de patiënt voornamelijk (reis)tijd.

Waarom deze aanbeveling?

1625 Alhoewel er geen overtuigend bewijs is dat psychosomatische fysiotherapie (ontspanningstherapie, biofeedback) een positief effect hebben op klachtvermindering bij spanningshoofdpijn, is de werkgroep van mening dat, wanneer een patiënt langdurig klachten heeft en de gebruikelijke behandeling en begeleiding (uitleg, geruststelling, kortdurend gebruik van analgetica) onvoldoende verbetering geven, in overleg met de patiënt een psychosomatische fysiotherapeutische behandeling kan worden overwogen. Dit is vooral van toepassing bij
1630 verkeerde ideeën over de aandoening of belastbaarheid, vermijdingsgedrag of bij een problemen thuis of op werk die mogelijk een belangrijke rol spelen bij het in stand houden van de klachten. Uitgelegd moet worden dat er van een psychosomatische fysiotherapeutische behandeling geen effect op de lange termijn aangetoond is, en dat het bewijs voor effectiviteit beperkt is.

1635 Aanbeveling (zwak / voor)

Overweeg psychosomatische fysiotherapie (ontspanningstherapie, biofeedback) bij volwassenen met frequente of chronische spanningshoofdpijn waarbij er aanwijzingen zijn voor een psychosociale / gedragsmatige component die mogelijk een belangrijke rol speelt bij het in stand houden van de klachten.

1640

Detail Manuele therapie bij spanningshoofdpijn bij volwassenen

1645 Uitgangsvraag

Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van manuele therapie door manuele therapeut bij spanningshoofdpijn bij volwassenen? Zie voor de PICO tabel **X**.

Tabel **X** PICO

Patiënten	Patiënten ouder dan 18 jaar met spanningshoofdpijn
Interventie	Manuele therapie (door manueel therapeuten)
Vergelijking	Gebruikelijke zorg, wachtlijstcontrole
Uitkomstmaten	Ernst van de hoofdpijn (hoofdpijn intensiteit) (cruciaal) Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (cruciaal) Aantal dagen analgeticagebruik per maand (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Bijwerkingen (cruciaal)

1650

Achtergrond

Het doel van manuele therapie bij spanningshoofdpijn is het herstellen en verbeteren van de beweeglijkheid van de cervicale en thoracale wervelkolom. Dit wordt gedaan door middel van manipulaties van de (facet)gewrichten van de cervicale wervelkolom. Manipulaties worden al dan niet gecombineerd met andere (activerende) behandelingstechnieken, zoals oefeningen om de nekspieren te versterken en houdingstechnieken. In Nederland wordt deze behandeling onder andere uitgevoerd door manueel therapeuten, chiropractors en orthomaneel geneeskundigen. In deze noot beperken we ons tot manipulaties die uitgevoerd worden door manueel therapeuten.

1655

1660 Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed: zoektermijn: januari 2012 tot juli 2020.

Resultaten

Resultaat zoekactie

1665 De zoekactie leverde twee meta-analyses op m.b.t. de effectiviteit van manuele therapie bij spanningshoofdpijn (tension type headache, TTH) bij volwassenen [Falsiroli Maistrello 2019, Jiang 2019]. Na de zoekdatum van de meta-analyses werden er geen aanvullende RCT's verschenen m.b.t. dit onderwerp.

1670 Er werd ook een systematische review over het risico van manipulatie van de (nek)wervels gevonden [Nielsen 2017]. Na de publicatiedatum van de review werden er geen aanvullende RCT's gevonden m.b.t. dit onderwerp. Er werd wel een recent proefschrift over bijwerkingen bij manipulatie van nek-wervels gevonden [Kranenburg 2019].

Onderzoekskarakteristieken

1675 Falsiroli includeerde 5 RCT's met patiënten met TTH (n= 401; gemiddelde leeftijd = 38,6 jr; 80%= vrouw; klachtenduur onbekend) die het effect van manuele therapie op functioneren (o.a. gemeten met de Headache Impact Test (HIT-6) of de Headache Disability Inventory (HDI)) vergeleken met gebruikelijke zorg (medicatie, placebo, geen behandeling). De RCT's met betrekking tot patiënten met migraine in de meta-analyse worden voor het beantwoorden van

1680 de uitgangsvraag buiten beschouwing gelaten. De HIT-6 meet de impact van hoofdpijn op dagelijks functioneren en de ernst van de hoofdpijn (score 36-78, een hogere score komt overeen met een grotere impact op het functioneren.) De HDI meet de impact van hoofdpijn op het dagelijks functioneren (score 0-100, een hogere score komt overeen met meer ervaren impact op dagelijks functioneren). De interventie bestond uit cervico-thoracale mobilisatie, oefeningen en houdingcorrectie, manipulatie van C0-C1 en C1-C2, manuele behandeling

1685 triggerpoints in aangezichtsspieren, in 4-12 sessies van 15-45 minuten gedurende 4-8 weken (1-2 sessie/week). De follow-up meting (onbekend door wat voor soort therapeut uitgevoerd) was meestal na 4 weken (in 1 RCT na 26 weken).

1690 Jiang includeerde 4 RCT's (n= 349; gemiddelde leeftijd = onbekend; 80%= vrouw; TTH (klachtenduur onbekend)) die het effect van manuele behandeling van het sub-occipitale gebied op hoofdpijn (a.d.h.v. een visueel analoge schaal (VAS)) vergeleken met geen behandeling. De interventie bestond uit 'soft-tissue inhibition technique (SIT)' en/of 'occiput-atlas-axis global manipulation (OAA)', gedurende 4 weken, en de follow-up meting (onbekend door wat voor soort therapeut uitgevoerd) was na 8 weken.

1695 Nielsen includeerde 118 reviews (van RCT's, maar ook op basis van cohortonderzoeken) naar bijwerkingen van manipulatie van de wervels (ongeacht het niveau van de manipulaties en ongeacht de 'soort' therapeut (bijv. manuele therapeut, chiropractor)) vergeleken met placebo, sham behandeling (nagebootste behandeling – zonder het element waarvan gedacht wordt dat het effectief is) of geen behandeling. Zestien reviews hadden specifiek betrekking tot hoofdpijn.

1700 Nielsen berekende op basis van deze reviews frequenties van bijwerkingen en complicaties. Kranenburg schreef zijn proefschrift om meer inzicht te krijgen in aard en omvang van potentiële complicaties na het toepassen van manueel therapeutische handelingen aan de cervicale wervelkolom bij mensen met nekpijn en/of hoofdpijn. Hij heeft o.a. gedurende 12 maanden in Nederland een prospectieve cohortstudie uitgevoerd, waarbij gegevens van 392 behandelingen werden verzameld.

1705 **Effectiviteit en bijwerkingen**
Zie tabel **XX** voor de samenvatting van de resultaten.

Conclusies

- 1710 • Manuele therapie lijkt geen klinisch relevant effect (zie kader) te hebben op het functioneren en de pijnintensiteit van volwassenen met spanningshoofdpijn (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker, maar bijwerkingen en complicaties lijken vaker voor te komen bij manuele therapie (in matige of ernstige vormen en meer of minder frequent) dan bij sham behandeling of gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs zeer laag).

1715 **Tabel **xx** Manuele therapie vergeleken met gebruikelijke zorg bij volwassenen met spanningshoofdpijn**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		gebruikelijke zorg	manuele therapie (alles)		
Bijwerkingen / complicaties	Relatief risico: 2,47 (BI 95% onbekend) Gebaseerd op data van 70 patiënten in 1 studie Follow-up 3 maanden	83 per 1000	205 per 1000	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	We zijn onzeker, maar bijwerkingen en complicaties lijken vaker voor te komen bij manuele therapie dan bij sham
		Verschil: 122 meer per 1000 (BI 95% onbekend)			

				behandeling of gebruikelijke zorg	
Functioneren (MT breed) na behandeling	Gemeten door: HIT-6 Schaal: 36-78 Lager beter Gebaseerd op data van 308 patiënten in 4 studies	55,67 Gemiddelde	53,01 Gemiddelde	Zeer laag door ernstig risico op bias, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar manuele therapie lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het functioneren van volwassenen met spanningshoofdpijn
Functioneren (MT breed) bij follow-up	Gemeten door: HIT-6 Schaal: 36-78 Lager beter Gebaseerd op data van 308 patiënten in 4 studies Follow-up meestal 4 weken	55,69 Gemiddelde	52,00 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ³	Manuele therapie heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op het functioneren van volwassenen met spanningshoofdpijn
Functioneren (MT breed) na behandeling	Gemeten door: HDI Schaal: 0-100 Lager beter Gebaseerd op data van 287 patiënten in 4 studies	31,02 Gemiddelde	29,73 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ⁴	Manuele therapie heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op het functioneren van volwassenen met spanningshoofdpijn
Functioneren (MT breed) bij follow-up	Gemeten door: HDI Schaal: 0-100 Lager beter Gebaseerd op data van 208 patiënten in 3 studies Follow-up meestal 4 weken	24,57 Gemiddelde	21,97 Gemiddelde	Zeer laag door ernstig risico op bias, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ⁵	We zijn onzeker, maar manuele therapie lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het functioneren van volwassenen met spanningshoofdpijn
Pijn intensiteit (OAA) na behandeling	Gemeten door: VAS Schaal: 0-10 Lager beter Gebaseerd op data van 126 patiënten in 3 studies	4,08 Gemiddelde	3,09 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ⁶	Manuele therapie heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op de pijnintensiteit van hoofdpijn bij volwassenen met spanningshoofdpijn
Pijn intensiteit (OAA) bij follow-up	Gemeten door: VAS Schaal: 0-10 Lager beter Gebaseerd op data van 126 patiënten in 3 studies Follow-up 8 weken	3,70 Gemiddelde	2,97 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ⁶	Manuele therapie heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op de pijnintensiteit van hoofdpijn bij volwassenen met spanningshoofdpijn
Pijn intensiteit (SIT) na behandeling	Gemeten door: VAS Schaal: 0-10 Lager beter Gebaseerd op data van 122 patiënten in 3 studies	4,08 Gemiddelde	3,63 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ⁶	Manuele therapie heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op de pijnintensiteit van hoofdpijn bij volwassenen met spanningshoofdpijn
Pijn intensiteit (SIT) bij follow-up	Gemeten door: VAS Schaal: 0-10 Lager beter Gebaseerd op data van 122 patiënten in 3 studies Follow-up 8 weken	3,70 Gemiddelde	2,69 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ⁶	Manuele therapie heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op de pijnintensiteit van hoofdpijn bij volwassenen met spanningshoofdpijn
Aantal dagen hoofdpijn per maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Aantal dagen analgeticagebruik per maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

MT = Manuele Therapie, OAA = occiput-atlas-axis global manipulation, SIT = soft-tissue inhibition technique.

- 1720 1. **Risico op bias: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten ;
2. **Risico op bias: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat, Onvoldoende blinding/ ontbreken van uitkomstassessoren, waardoor mogelijk vertekening ontstaat; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
- 1725 3. **Risico op bias: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat, Onvoldoende blinding/ ontbreken van uitkomstassessoren, waardoor mogelijk vertekening ontstaat; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
4. **Risico op bias: Ernstig.** Inadequaat verbergen van allocatie tijdens het randomisatieproces, wat resulteert in vertekening, Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat, Onvoldoende blinding/ ontbreken van uitkomstassessoren, waardoor mogelijk vertekening ontstaat;
- 1730 **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
5. **Risico op bias: Ernstig.** Inadequaat verbergen van allocatie tijdens het randomisatieproces, wat resulteert in vertekening, Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat, Onvoldoende blinding/ ontbreken van uitkomstassessoren, waardoor mogelijk vertekening ontstaat;
- 1735 **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
6. **Risico op bias: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van uitkomstassessoren, waardoor mogelijk vertekening ontstaat, Onvolledige data ; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% op de gebruikte schalen wordt als klinisch relevant aangemerkt. V.w.b. de HIT-6 zou dit een verandering van meer dan 8,4 punten zijn (max. verschil score = 42), v.w.b. de HDI zou een verandering van 20 punten klinisch relevant zijn (max. verschil score = 100) en v.w.b. de VAS zou het effect klinisch relevant zijn met 2 punt verschil (max. verschil score = 10).

1740

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordeel: manuele therapie geeft mogelijk een klein, maar niet-klinisch relevant effect op het functioneren en de ernst van de hoofdpijn.

1745 Nadeel: manuele therapie gaat mogelijk gepaard met een kleine kans op ernstige complicaties, zoals dissectie van de carotiden of arteria vertebrobasilaris.

Daarnaast is er maar weinig onderzoek naar complicaties van manuele therapie, uitgevoerd door manueel therapeuten. De complicaties die beschreven zijn hebben vooral betrekking op manipulaties die door chiropractors werden uitgevoerd. De kans op complicaties is bij

1750 uitvoering door manueel therapeuten mogelijk kleiner dan bij uitvoering door andere behandelaars, zoals osteopaten en chiropractors, door toepassing van andere technieken en de hieronder beschreven beroepsnorm.

Kwaliteit van bewijs

1755 De kwaliteit van bewijs voor wat betreft het effect is (zeer) laag in verband met kans op bias door afwezigheid van blinding, lage patiëntaantallen en soms grote heterogeniteit (verschillende interventies door verschillende typen behandelaars werden geïncludeerd). De kwaliteit van bewijs voor wat betreft het optreden van bijwerkingen is zeer laag in verband met het observationele karakter van de onderzoeken.

Waarden en voorkeuren van patiënten

1760 Sommige patiënten zullen een wens tot manuele therapie hebben, bijvoorbeeld na eerdere goede ervaringen. (inschatting van de werkgroep)

Kosten

Manuele therapie wordt toegepast door een manueel therapeut (fysiotherapeut die een aanvullende opleiding tot manueel therapeut heeft gevolgd). De kosten van manuele therapie

1765 worden vergoed vanuit de aanvullende verzekering (6-42 behandelingen; afhankelijk van zorgverzekeraar). Als de patiënt deze niet heeft, komen de kosten van manuele therapie voor rekening van de patiënt (ongeveer 40 euro per behandeling).

(<https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/zorgverzekering/vraag-en-antwoord/is-fysiotherapie-opgenomen-in-het-basispakket>).

1770 **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie**

De meeste mensen zullen makkelijk toegang hebben tot een manueel therapeut.

Manueel therapeuten hebben een beroepsnorm met betrekking op hoog cervicale manipulaties, waarbij voorafgaand aan een manipulatie hoog cervicaal met behulp van anamnese en lichamelijk onderzoek wordt nagegaan of er aanwijzingen zijn voor arteriële dissectie.

1775 Daarnaast moet de patiënt een informed consent laten tekenen (

<https://nvt.kngf.nl/vakgebied/Manuele+Therapie/beroepsnorm-hoog-cervicale-manipulaties.html>).

Manueel therapeut is echter geen beschermde titel; manipulaties worden ook door andere paramedici toegepast.

Waarom deze aanbeveling?

1780 De onduidelijkheid over klinisch relevante voordelen van manipulaties, de mogelijk kleine kans op ernstige complicaties en de onbekendheid van complicaties op de lange termijn zijn voor de werkgroep redenen om manipulaties niet aan te bevelen bij patiënten met spanningshoofdpijn. Bij patiënten met een wens tot manipulaties, bijvoorbeeld na eerdere goede ervaringen, kunnen manipulaties door een manueel therapeut eventueel in het kader van een verder activerend

1785 beleid worden toegepast. Bespreek in dat geval dat manipulaties in de cervicale regio mogelijk gepaard gaan met een kleine kans op ernstige complicaties. Manipulaties toegepast door andere paramedici worden ontraden, mede gezien het ontbreken van een beroepsnorm.

Aanbeveling (zwak / tegen)

1790 Wees terughoudend met het verwijzen naar manuele therapie (door manueel therapeuten) bij volwassenen met spanningshoofdpijn.

Detail Gedragspsychologische interventies bij volwassenen met hoofdpijn

1795 Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van gedragspsychologische interventies (cognitieve gedragstherapie) bij volwassenen met migraine of spanningshoofdpijn? Zie voor de PICO tabel **X**.

Tabel **X** PICO

Patiënten	Volwassenen met migraine (chronisch of episodisch) of spanningshoofdpijn
Interventie	Cognitieve gedragstherapie
Vergelijking	Geen cognitieve gedragstherapie, wachtlijstcontrole, gebruikelijke zorg
Uitkomstmaten	Aanvalsfrequentie (cruciaal) Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) Aantal dagen analgeticagebruik per maand (belangrijk) Functioneren (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>)

1800

Achtergrond

In welke mate spanningen en stress een rol spelen bij spanningshoofdpijn en migraine, is niet duidelijk. Migraine en depressie komen vaker samen voor dan op grond van de prevalenties mag worden verwacht. Patiënten met migraine hebben een toegenomen risico op een depressie, en patiënten met een depressie hebben een toegenomen risico op migraine [Louter 2010]

1805

Mogelijk dat cognitieve gedragstherapie bij kan dragen aan coping strategieën voor het leren om te gaan met de pijn; daarnaast kunnen eventuele psychosociale stress factoren worden behandeld. Het is de vraag in hoeverre gedragspsychologische interventies effectief zijn voor spanningshoofdpijn en migraine.

1810 Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed: zoektermijn januari 2012 tot juli 2020.

Resultaten

Resultaat zoekactie

1815 De zoekactie leverde 1 systematische review en 1 RCT op naar de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie bij volwassenen met hoofdpijn en migraine [Harris 2015, Martin 2014].

Onderzoekskarakteristieken

1820 De review van Harris includeerde 10 RCT's (n=838) waarin cognitieve gedragstherapie (CGT) (soms in combinatie met een andere therapie (m.n. relaxatie)) werd vergeleken met wachtlijstcontrole, relaxatie, biofeedback of medicatie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is rond de 40 jaar en deze personen hebben gemiddeld ongeveer 17 jaar hoofdpijn. Gemiddeld 29% van de geïncludeerde patiënten heeft migraine, 64% spanningshoofdpijn en de overige patiënten een combinatie van beide. Er is geen informatie beschikbaar over eventuele psychosociale problematiek of psychiatrische comorbiditeit. De follow-up in de onderzoeken varieerde van 3 tot 12 maanden. Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag worden alleen de vergelijkingen CGT vs wachtlijstcontrole en CGT + relaxatie vs relaxatie (totaal: 6 RCT's; n=382)

1825

1830 meegenomen, omdat dit het effect van alleen CGT beschrijft. Voor het weergeven van de effectiviteit zijn de uitkomstmaten hoofdpijnintensiteit (ernst van de hoofdpijn), hoofdpijnfrequentie (aanvalsfrequentie), hoofdpijn-vrije dagen en gebruik van analgetica gebruikt. Helaas ontbreekt bij de uitkomstmaten vaak een specifieke definitie.

1835 De RCT van Martin (2014) is niet opgenomen in de SR van Harris, omdat deze gepubliceerd was nadat de search voor de SR afgerond was (januari 2013). In deze studie zijn 127 volwassen patiënten met migraine (n=83) of spanningshoofdpijn (n=44) (minimaal 1 jaar en minimaal 6 hoofdpijndagen per maand) geïnccludeerd die gerandomiseerd werden over 4 onderzoekarmen: wachtlijstcontrole (n=32), learning to cope with / leren om te gaan met triggers (LCT) (n=32), avoidance/ vermindering van triggers (n=29), en avoidance/ vermindering van triggers + CGT (n=34). Er is geen informatie beschikbaar over eventuele psychiatrische comorbiditeit. De interventie duurde 8 weken en de follow-up was 12 maanden. De gebruikte uitkomstmaten zijn
1840 hoofdpijnintensiteit (op een schaal van 0 (geen hoofdpijn) tot 5 (intense hoofdpijn en onmogelijk om gewoon te functioneren)) en medicatiegebruik (niet gespecificeerd). Patiënten hielden dit zelf bij in een dagboek.

1845 Tijdens de eindsearch werden er twee nieuwe reviews gevonden m.b.t. dit onderwerp [Lee 2019, Perlini 2020]. De resultaten hiervan zijn in lijn met de beschreven onderzoeken in Harris (2015) en Martin (2014) (er zijn aanwijzingen dat reductie van hoofdpijn (spanningshoofdpijn, migraine) mogelijk is na een gedragspsychologische behandeling) en ondersteunen de aanbeveling in dit detail. Er werd ook een review gevonden die geen effect op het aantal migraine-aanvallen of dagen met migraine vond na een gedragspsychologische behandeling
1850 [Sharpe 2019] (zie tabel XXX).

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel XX voor de samenvatting van de resultaten

Conclusies

- 1855
- We zijn onzeker (omdat de kwaliteit van bewijs zeer laag is), maar er zijn aanwijzingen dat er een reductie mogelijk is in hoofdpijn (intensiteit, frequentie, ernst) direct na een gedragspsychologische behandeling ten opzichte van wachtlijstcontrole.
 - We zijn onzeker (omdat de kwaliteit van bewijs zeer laag is), maar er lijkt geen, of een heel klein, effect op analgetica-gebruik te zijn ten gunste van gedragspsychologische behandeling
1860 ten opzichte van wachtlijstcontrole.

Tabel xx Gedragspsychologische interventies vergeleken met wachtlijstcontrole bij volwassenen met hoofdpijn

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Wachtlijst- controle (WL)	Cognitieve gedragstherapie (CGT)		
Review Harris					
Hoofdpijnintensiteit	Gebaseerd op data van 241 patiënten in 4 studies Follow-up 3-6 maanden	CGT was in 3 van de 4 RCT's effectief in het reduceren van hoofdpijnintensiteit. (CGT tov WL: 3,5 tov 4,1 (ns) / 3,7 tov 5,3 (significantie is onbekend) / 3,7 tov 5,3 (p < 0,05) / 2,9		Zeer laag door zeer ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat er een reductie mogelijk is in hoofdpijnintensiteit na een gedragspsychologische

		tov 4,6 (p < 0,05) Maat/schaal onbekend.)		behandeling ten opzichte van wachtlijstcontrole.
Aanvalsfrequentie	Gebaseerd op data van 51 patiënten in 1 studie Follow-up 6 maanden	Hoofdpijnfrequentie is lager in de CGT-groep (12) dan in de wachtlijstcontrole-groep (19) (tijdsaanduiding en significantie onbekend).	Zeer laag door zeer ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat er een reductie mogelijk is in hoofdpijnfrequentie na een gedragspsychologische behandeling ten opzichte van wachtlijstcontrole.
Hoofdpijn-vrije dagen	Gebaseerd op data van 154 patiënten in 2 studies Follow-up 3-6 maanden	In 1 van de 2 studies zijn er na CGT meer hoofdpijn-vrije dagen. (CGT t.o.v. WL: 3,0 t.o.v. 3,1 en 5,8 t.o.v. 3,6 (beide p < 0,05) Tijdsaanduiding onbekend)	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ³	We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat er een vermeerdering mogelijk is in hoofdpijnvrije dagen na een gedragspsychologische behandeling ten opzichte van wachtlijstcontrole.
Medicatiegebruik	Gebaseerd op data van 163 patiënten in 2 studies Follow-up 4-6 maanden	Medicatiegebruik (niet gespecificeerd) is lager dan na CGT (CGT t.o.v. WL: 1,1 t.o.v. 1,7 (significantie onbekend) en 2,2 t.o.v. 3,9 (p < 0,05) Maat/schaal onbekend).	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ³	We zijn onzeker, maar er lijkt geen, of een heel klein effect op analgetica-gebruik te zijn ten gunste van gedragspsychologische behandeling ten opzichte van wachtlijstcontrole.
RCT Martin				
Hoofdpijntensiteit direct	Gebaseerd op data van 49 patiënten in 1 studie Follow-up direct na interventie	Wachtlijstcontroles +11,1% hoofdpijntensiteit (0,91 > 1,01); avoidance/ vermijding triggers plus CGT -30,0% hoofdpijntensiteit (1,10 > 0,77).	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁴	We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat er een reductie mogelijk is in hoofdpijntensiteit direct na een gedragspsychologische behandeling ten opzichte van wachtlijstcontrole.
Hoofdpijntensiteit na follow-up	Gebaseerd op data van 21 patiënten in 1 studie Follow-up 12 maanden	Avoidance/ vermijding triggers plus CGT -37,3% hoofdpijntensiteit (1,10 > 0,69). (Geen informatie wachtlijstcontroles.)	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁴	We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat er een reductie mogelijk is in hoofdpijntensiteit na een gedragspsychologische behandeling.
Medicatiegebruik direct	Gebaseerd op data van 49 patiënten in 1 studie Follow-up direct na interventie	Wachtlijstcontroles +15,4% medicatiegebruik (2,72 > 3,14); avoidance/ vermijding triggers plus CGT -19,4% medicatiegebruik (2,83 > 2,28).	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁴	We zijn onzeker, maar er lijkt geen, of een heel klein effect op analgetica-gebruik te zijn ten gunste van gedragspsychologische behandeling ten opzichte van wachtlijstcontrole.
Medicatiegebruik na follow-up	Gebaseerd op data van 21 patiënten in 1 studies Follow-up 12 maanden	Avoidance/ vermijding triggers plus CGT -32,2% (2,83 > 1,92). (Geen informatie wachtlijstcontroles.)	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁴	We zijn onzeker, maar er lijkt geen, of een heel klein effect op analgetica-gebruik te zijn ten gunste van gedragspsychologische behandeling.
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			

1865

1. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Ontbrekende intention-to-treat analyse, Onvolledige data ; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
2. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Ontbrekende intention-to-treat analyse, Onvolledige data ; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten;
3. **Risico op bias: Ernstig.** Ontbrekende intention-to-treat analyse; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten ;

1870

4. **Risico op bias: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% op de gebruikte schalen wordt als klinisch relevant aangemerkt.

1875

Tabel **XXX** Psychologische interventies vergeleken met wachtlijstcontrole bij volwassenen met migraine

Uitkomst	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Samenvatting
		Placebo behandeling, andere actieve behandeling, gebruikelijke	(gedrags)psyc hologische behandeling		
Aanvals- frequentie	681 patiënten in 4 studies	5,9 Gemiddelde	5,8 Gemiddelde	Zeer laag door zeer ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	We zijn onzeker of psychologische behandeling effect heeft op de aanvalsfrequentie van migraine.
Hoofdpijn- intensiteit	685 patiënten in 4 studies	5,3 Gemiddelde	4,9 Gemiddelde	Zeer laag door zeer ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker of psychologische behandeling effect heeft op de hoofdpijnintensiteit van migraine.
Medicatie- gebruik	483 patiënten in 2 studies	3,7 Gemiddelde	3,5 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige inconsistentie ³	Psychologische behandeling lijkt geen effect op medicatiegebruik bij migraine te hebben.
Functioneren	952 patiënten in 6 studies	24,9 Gemiddelde	17,3 Gemiddelde	Zeer laag door zeer ernstig risico op bias, door ernstige inconsistentie ⁴	We zijn onzeker of psychologische behandeling effect heeft op het functioneren bij migraine.

1. **Risico op bias: Zeer ernstig.** zeer lage kwaliteit onderzoeken volgens review; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen, Brede betrouwbaarheidsintervallen;
2. **Risico op bias: Zeer ernstig.** zeer lage kwaliteit onderzoeken volgens review; **Inconsistentie: Geen.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen;
3. **Risico op bias: Ernstig.** zeer lage kwaliteit onderzoeken volgens review; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%);
4. **Risico op bias: Zeer ernstig.** zeer lage kwaliteit onderzoeken volgens review; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%);

1880

1885

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordeel: wanneer patiënten een gedragspsychologische behandeling krijgen, worden ze zich meer bewust van hun gedrag en eventuele invloed op hun klachten, zodat ze hiermee om leren gaan.

1890

Nadeel: het effect van een dergelijke behandeling is onzeker en niet goed aan te tonen.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd in verband met risico op bias (missende intention-to-treat analyse, incomplete data, veel risico op bias onbekend) en onnauwkeurigheid (bewijs soms gebaseerd op maar 1 onderzoek en kleine aantallen patiënten).

1895

Waarden en voorkeuren van patiënten

De werkgroep is van mening dat bij een chronische, invaliderende klacht zoals chronische hoofdpijn, CGT soms baat kan hebben en dat sommige patiënten graag handvatten hebben om 'iets te doen' in plaats van of in combinatie met medicamenteuze therapie. Het is mogelijk dat patiënten die een grote lijdensdruk of bijkomende klachten zoals somberheid, angst of

1900

spanningsklachten ervaren meer open staan voor een gedragspsychologische therapie. Andere patiënten zullen de voorkeur kunnen hebben voor een andere of geen therapie (inschatting van de werkgroep).

Kosten

- 1905 De kosten van cognitieve gedragstherapie binnen de generalistische basis GGZ bedragen anno 2019 € 507,62 (294 minuten) tot max € 1251,70 (750 minuten). De behandeling wordt meestal door de verzekeraar vergoed, indien sprake is van een bijkomende DSM-diagnose (website zorginstituut). De behandeling door een praktijkondersteuner GGZ is goedkoper.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

- 1910 Gedragspsychologische therapieën zijn algemeen aanvaard als mogelijke interventie bij chronische hoofdpijn, zeker bij bijkomende psychosociale problematiek of psychiatrische comorbiditeit. De patiënt zal gedurende een aantal weken een bezoek brengen aan een psycholoog (of praktijkondersteuner GGZ). Dit kost de patiënt voornamelijk (reis)tijd.

Waarom deze aanbeveling?

- 1915 Gedragspsychologische interventies zouden kunnen leiden tot een reductie van hoofdpijn (intensiteit, frequentie en ernst) direct volgend op de behandeling én op langere termijn. De kwaliteit van het bewijs is echter zeer laag. Daarom is de werkgroep van mening dat er niet standaard een plaats is voor CGT bij volwassen patiënten met migraine of spanningshoofdpijn. De werkgroep beveelt de gedragspsychologische interventies alleen aan bij volwassenen met chronische spanningshoofdpijn (met onvoldoende effect van de gebruikelijke behandeling en begeleiding (uitleg, geruststelling, kortdurend gebruik van analgetica)) in combinatie met een angststoornis of depressie of wanneer er sprake is van ernstig disfunctioneren of vermijden van activiteiten. Het betreft een zwak positieve aanbeveling. Aan de patiënt moet uitgelegd worden dat het bewijs voor effectiviteit beperkt is.
- 1920
- 1925 De werkgroep is van mening dat bij frequente of chronische migraine met onvoldoende effect van de gebruikelijke behandeling en begeleiding er in eerste instantie een verwijzindicatie bestaat naar de neuroloog. Voor behandeling van een depressie of een angststoornis, zie de betreffende NHG-Standaarden.

Aanbeveling (zwak / voor)

- 1930 Overweeg gedragspsychologische interventies (eerstelijnspsycholoog, POH GGZ) bij volwassenen met chronische spanningshoofdpijn, wanneer er sprake is van ernstig disfunctioneren of vermijden van activiteiten en/of psychische comorbiditeit (angst/depressie).

Detail Oefentherapie / psychosomatische fysiotherapie bij spanningshoofdpijn bij kinderen

1935 Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van oefentherapie / psychosomatische fysiotherapie (ontspanningstherapie, biofeedback, ademhalingsoefeningen) bij spanningshoofdpijn bij kinderen? Zie voor de PICO tabel [X](#).

1940 Tabel [X](#) PICO

Patiënten	Patiënten jonger dan 18 jaar met spanningshoofdpijn
Interventie	Oefentherapie / psychosomatische fysiotherapie (ontspanningstherapie, biofeedback, ademhalingsoefeningen, etc.)
Vergelijking	Gebruikelijke zorg, geen oefentherapie / psychosomatische fysiotherapie, wachtlijstcontrole
Uitkomstmaten	Ernst van de hoofdpijn (pijn index) (cruciaal) Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgeticagebruik per maand (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Kwaliteit van leven (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>)

Achtergrond

Huisartsen verwijzen regelmatig kinderen met hoofdpijn naar een fysiotherapeut of psychosomatisch fysiotherapeut. De gedachte hierachter is vaak dat de hoofdpijn het gevolg kan zijn van gespannen nekspieren, bijvoorbeeld door een verkeerde houding. De psychosomatisch fysiotherapeut heeft na de studie fysiotherapie een driejarige Hbo-opleiding gevolgd die zich richt op het herkennen en beïnvloeden van de samenhang tussen psychische en lichamelijke klachten in relatie met psychosociale problemen.

1945

De psychosomatisch fysiotherapeut begeleidt bij het herstellen van het verstoorde evenwicht tussen spanning en ontspanning en tussen belasting en belastbaarheid. Hij betreft de

1950

lichamelijke, psychologische en sociale aspecten bij de behandeling, waaronder leef- en werkomstandigheden. Behandelingen die onder andere worden toegepast zijn ontspanningsoefeningen, biofeedback (gericht op het verkrijgen van inzicht in het optreden van spanningstoename dan wel -afname in de spieren) en ademhalingsoefeningen. Het is de vraag in hoeverre de behandelingen door een (psychosomatisch) fysiotherapeut effectief zijn.

1955 Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed: zoektermijn januari 2012 tot juli 2020.

Resultaten

Resultaat zoekactie

1960

De zoekactie leverde geen meta-analyse op naar de effectiviteit van oefentherapie en/of psychosomatische fysiotherapie bij kinderen met spanningshoofdpijn (TTH (Tension-Type headache)), maar via derden werd er één ontvangen {Bot, 2019, submitted}. Na de publicatiedatum van de meta-analyse zijn er geen aanvullende RCT's verschenen.

1965 **Onderzoekskarakteristieken**

De review includeerde 11 RCT's (n=495) met kinderen met spanningshoofdpijn en/of migraine (leeftijd-range: 7-19 jaar), waarin fysieke interventies (ontspanningstherapie, al dan niet in combinatie met biofeedback, muziektherapie, of massage, maar ook oefentherapie) werden vergeleken met standaard zorg, wachtlijstcontrole, een placebo-behandeling of geen

1970 behandeling. In slechts 3 onderzoeken bestond de hele populatie uit kinderen met alleen spanningshoofdpijn, in de overige onderzoeken was er een mix van kinderen met

1975 in de geïncludeerde RCT's betrof voor het grootste deel ontspanningstherapie (10 onderzoeken), en daarnaast in 1 onderzoek oefentherapie. Voor de effectiviteit werd de uitkomstmaat 'ernst van de hoofdpijn' / 'pijn index' meegenomen (gemeten post-interventie). Drie onderzoeken

1980 keken ook naar de langere termijn (6 maanden). De ernst van de hoofdpijn werd gemeten a.d.h.v. een hoofdpijn-dagboek – ingevuld door de (ouder van de) patiënt gedurende 1 tot 4 weken (wanneer de uitkomstmaat dichotoom gemaakt kon worden in een voor-na-reductie van meer dan 50% op de pijn index (niet nader uitgelegd) was het bruikbaar voor poolen).

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **XX** voor de samenvatting van de resultaten

1985

Conclusies (zie [tabel **xx**])

- Psychosomatische fysiotherapie (m.n. ontspanningstherapie) lijkt de ernst van de pijn bij spanningshoofdpijn en/of migraine bij kinderen op korte termijn te verminderen (kwaliteit van bewijs is redelijk);
- We zijn onzeker, maar er lijkt op langere termijn geen effect te zijn, van psychosomatische fysiotherapie (m.n. ontspanningstherapie) op de ernst van de pijn bij spanningshoofdpijn en/of migraine bij kinderen (kwaliteit van bewijs is zeer laag).
- De RCT waarin oefentherapie werd onderzocht vond geen verschil in de ernst van de pijn tussen interventie en controlegroep (RR 0,63 (95% BI 0,21 – 1,90)).

1995

Tabel **xx Oefentherapie en psychosomatische fysiotherapie vergeleken met wachtlijstcontrole bij kinderen met spanningshoofdpijn**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Wachtlijst- controle	Ontspannings- therapie		
Pijn index Post-interventie	Relatief risico: 2,37 (BI 95% 1,69 - 3,33) Gebaseerd op data van 495 patiënten in 11 studies	163 per 1000	386 per 1000	Redelijk door ernstige publicatie bias ¹	Psychosomatische fysiotherapie (m.n. ontspanningstherapie) lijkt de ernst van de pijn bij spanningshoofdpijn en/of migraine bij kinderen op korte termijn te verminderen
		Verskil: 223 meer per 1000 (BI 95% 112 meer - 380 meer)			

Pijn index Bij follow-up (half jaar)	Relatief risico: 1,38 (BI 95% 0,78 - 2,43) Gebaseerd op data van 137 patiënten in 3 studies	286 per 1000	395 per 1000	Zeer laag door zeer ernstige inconsistentie, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar er lijkt op langere termijn geen effect te zijn van psychosomatische fysiotherapie (m.n. ontspanningstherapie) op de ernst van de pijn bij spanningshoofdpijn en/of migraine bij kinderen
		Verschil: 109 meer per 1000 (BI 95% 63 minder - 409 meer)			
Aantal dagen hoofdpijn per maand	Er werden geen onderzoeken gevonden met deze uitkomstmaat.				
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden met deze uitkomstmaat.				
Aantal dagen analgeticagebruik per maand	Er werden geen onderzoeken gevonden met deze uitkomstmaat.				
Kwaliteit van leven	Er werden geen onderzoeken gevonden met deze uitkomstmaat.				

2000

1. **Publicatie bias: Ernstig.** Assymetrische funnel plot/statistisch significante assymetrie;
2. **Inconsistentie: Zeer ernstig.** De richting van het effect is niet consistent, De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen, Laag aantal patiënten ;

Klinisch relevant effect: een relatief risicoverschil van 25% (dus $RR < 0,75$ of $RR > 1,25$) wordt als klinisch relevant aangemerkt.

Van bewijs naar aanbeveling

2005

Voor- en nadelen

Voordelen: Er gaat waarschijnlijk een positief (korte termijn) effect uit van psychosomatische fysiotherapie (m.n. ontspanningstherapie) bij spanningshoofdpijn en/of migraine bij kinderen (kwaliteit van bewijs redelijk tot zeer laag). Een fysio- of oefentherapeut kan mogelijk zinvol zijn in het signaleren en behandelen van vermijdingsgedrag en houdingsafwijkingen. Het is onwaarschijnlijk dat oefentherapie of psychosomatische fysiotherapie bij deze indicatie nadelige effecten heeft.

2010

Nadeel: Oefentherapie is in maar in 1 RCT onderzocht; hierover kunnen geen uitspraken gedaan worden (kwaliteit van bewijs zeer laag). In de meeste RCT's werd geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten psychosomatische therapie, en is er dus sprake van heterogeniteit in de interventies. Op pathofysiologische gronden is van deze behandelingen bij migraine geen effect te verwachten op de aanvalsfrequentie.

2015

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was redelijk en zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor het lage aantal patiënten in de onderzoeken, voor mogelijke publicatiebias en heterogeniteit tussen de onderzoeken.

2020

Beperking van de review is dat zowel kinderen met migraine als met spanningshoofdpijn zijn geïncludeerd, terwijl het om twee verschillende ziektebeelden gaat; er zijn geen subgroepanalyses gedaan. Omdat de behandeling primair gericht is op ondersteuning van het systeem als de omgang met de pijnklachten te kort schiet, onafhankelijk van de soort hoofdpijn, heeft de werkgroep besloten dat de review wel bruikbaar is.

2025

Waarden en voorkeuren van patiënten

2030 De werkgroep heeft de ervaring dat de meeste patiënten geen bezwaar hebben tegen doorverwijzing naar de oefen-/fysiotherapeut met als doel ontspanning van de nekspieren en aandacht voor de houding.

Kosten

2035 Jongeren tot 18 jaar krijgen de eerste 9 behandelingen voor fysiotherapie en oefentherapie vergoed vanuit de basisverzekering. Indien deze behandelingen onvoldoende effect hebben worden er in totaal maximaal 18 behandelingen vergoed [www.rijksoverheid.nl; geraadpleegd op 4-11-2019]. De kosten bedragen anno 2019 ongeveer 30 euro per behandeling.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Oefentherapie en psychosomatische fysiotherapie is een aanvaarde en haalbare therapie bij spanningshoofdpijn.

Waarom deze aanbeveling?

2040 De werkgroep is van mening dat op basis van het bewijs niet bij ieder kind met hoofdpijn (psychosomatische) oefentherapie moet worden aanbevolen. De werkgroep vindt het van belang dat er aandacht is voor een gezonde omgang met de pijnklachten.

2045 Vooral bij patiënten met frequente of chronische spanningshoofdpijn bij wie de huisarts aanwijzingen heeft dat psychosociale factoren van invloed kunnen zijn op het in stand houden van de klachten, bijvoorbeeld bij verkeerde ideeën over de aandoening of belastbaarheid, vermijdingsgedrag of bij problemen thuis of op school die mogelijk een belangrijke rol spelen bij het in stand houden van de klachten, kan steun nodig zijn. Hiertoe kan de huisarts naar een psycholoog of psychosomatisch oefentherapeut verwijzen. (zie ook Detail Cognitieve gedragstherapie bij kinderen). Het mogelijke voordeel dat kinderen met spanningshoofdpijn
2050 kunnen ervaren van psychosomatische fysiotherapie (m.n. ontspanningstherapie) is een reden voor een zwak positieve aanbeveling.

2055 Er is geen bewijs is dat oefentherapie een positief effect heeft op klachtvermindering bij spanningshoofdpijn. Daarom wordt oefentherapie niet aanbevolen. De werkgroep is echter van mening dat wanneer een kind frequente of chronische klachten heeft, en de gebruikelijke behandeling en begeleiding (uitleg, geruststelling, kortdurend gebruik van analgetica) onvoldoende verbetering geven, in overleg met kind en ouder oefentherapie overwogen kan worden. Een activerende behandeling met de nadruk op houding heeft hierbij de voorkeur boven massage.

2060 De werkgroep is van mening dat bij frequente migraine met onvoldoende effect van de gebruikelijke behandeling en begeleiding er in eerste instantie een verwijsindicatie bestaat naar de neuroloog.

Aanbeveling (zwak / voor)

2065 Oefentherapie bij kinderen met spanningshoofdpijn wordt niet aanbevolen. Overweeg oefentherapie alleen bij kinderen met frequente of chronische spanningshoofdpijn waarbij de gebruikelijke behandeling en begeleiding (uitleg, geruststelling, kortdurend gebruik van analgetica) onvoldoende verbetering geven.

2070 Overweeg psychosomatische fysiotherapie (m.n. ontspanningstherapie) bij kinderen met frequente of chronische spanningshoofdpijn waarbij sprake is van disfunctioneren en er

aanwijzingen zijn voor een psychosociale / gedragsmatige component die mogelijk een belangrijke rol speelt bij het in stand houden van de klachten.

2075

Detail Gedragspsychologische interventies bij kinderen met hoofdpijn

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van gedragspsychologische interventie (cognitieve gedragstherapie) bij kinderen met hoofdpijn? Zie voor de PICO tabel **X**.

2080

Tabel **X** PICO

Patiënten	Kinderen < 18 jaar met hoofdpijn (migraine (episodisch of chronisch) of spanningshoofdpijn)
Interventie	Gedragspsychologische interventie (cognitieve gedragstherapie)
Vergelijking	Geen gedragspsychologische interventie, wachtlijstcontrole, gebruikelijke zorg
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgetica gebruik (per maand) (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (cruciaal) Aanvalsfrequentie (cruciaal)

Achtergrond

In welke mate spanningen en stress een rol spelen bij spanningshoofdpijn en migraine, is niet duidelijk. Mogelijk dat cognitieve gedragstherapie bij kan dragen aan coping strategieën voor het leren om te gaan met de pijn; daarnaast kunnen eventuele psychosociale stress factoren worden behandeld. Het is de vraag in hoeverre gedragspsychologische interventies effectief zijn voor spanningshoofdpijn en migraine.

2085

2090 Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed: zoektermijn januari 2012 tot juli 2020.

Resultaten

Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde twee (Cochrane) meta-analyses op naar psychologische therapieën bij kinderen en adolescenten met (hoofd)pijn [Fisher 2019, Fisher 2018]. Fisher 2018 beschrijft face-to-face psychologische therapieën en Fisher 2019 psychologische therapieën 'op afstand', zoals online of via de telefoon. In dit detail zal het gedeelte van de meta-analyse m.b.t. hoofdpijn van Fisher 2018 uitgewerkt worden, de conclusies van Fisher 2019 zullen benoemd worden in de paragraaf 'van bewijs naar aanbeveling'.

2095

2100

Onderzoekskarakteristieken

De review includeerde 20 RCT's (n=966) met minimaal 10 jonge deelnemers (gemiddelde leeftijd 13 jaar) met hoofdpijn (inclusief migraine) in elke onderzoekarm waarin psychologische therapieën werden vergeleken met standaard zorg of 'wachtlijst' controles. De deelnemers hadden minimaal 3 maanden klachten en de gemiddelde klachtenduur bij inclusie

2105

varieerde tussen 1 en 5 jaar. Angst/depressie verschilde niet tussen de interventie- en controlegroep. Er werd geen informatie gegeven over aantal dagen hoofdpijn per maand, of over ernst van de hoofdpijn, of aantal dagen analgetica. De psychologische therapieën bestonden voor een groot deel uit cognitieve gedragstherapie (CGT) en varieerden in duur van 2,8 tot 136,5 uur.

- 2110 Een aantal psychologische therapieën maakten i.p.v. CGT gebruik van stressmanagement, educatie, acceptatie of relaxatie-therapie. De follow-up van de interventies varieerde van 9 weken tot 12 maanden. Voor het meten van de effectiviteit van de interventie zijn de uitkomstmaten 'hoofdpijn frequentie' (aanvalsfrequentie) (15 RCT's; meting direct na behandeling; n=644 / 5 RCT's; follow-up 3-12 maanden; n=223) en 'belemmering' (functioneren) (6 RCT's; meting direct na behandeling; n=446 / 3 RCT's ; follow-up 3-12 maanden; n=209) meegenomen. De uitkomstmaat 'pijn' in de meta-analyse van Fisher is gebruikt voor onze uitkomstmaat 'hoofdpijn frequentie / aanvalsfrequentie', want die is gebaseerd op het verschil in 'hoofdpijn intensiteit', totale hoofdpijnscore, 'headache index', hoofdpijn frequentie, hoofdpijn in dagboek, 'hoofdpijn activiteit', of 'child pain intensity' in de onderliggende RCT's. Belemmering werd in de verschillende onderzoeken gemeten met verschillende schalen: Ped-MIDAS, Functional Disability Inventory, Pediatric Pain Disability Index en Physical Disability (BAPQ). (Voor de oplettende lezer: 1 RCT's met 124 patiënten gebruikte beide uitkomstmaten.)
- 2115
- 2120
- 2125 Tijdens de eindsearch werd er een nieuwe review gevonden m.b.t. dit onderwerp [Klausen 2019]. De resultaten hiervan zijn in lijn met de beschreven onderzoeken in Fisher (2018 en 2019) en ondersteunen de aanbeveling in dit detail.

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **XX** voor de samenvatting van de resultaten.

2130

Conclusies

- We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat een gedragspsychologische behandeling bij kinderen zou leiden tot een reductie in de aanvalsfrequentie van hoofdpijn op korte termijn (kwaliteit van bewijs is zeer laag).
- We zijn onzeker, maar er lijkt geen effect te zijn op het functioneren (kwaliteit van bewijs is zeer laag).

2135

Tabel **xx** Gedragspsychologische therapieën vergeleken met gebruikelijke zorg of wachtlijst-controle bij kinderen en adolescenten met hoofdpijn

2140

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		gebruikelijke zorg, wachtlijst controle	Gedrags- psychologisch e interventie		
Reductie aanvalsfrequentie Na behandeling	Relatief risico: 2,35 (BI 95% 1,67 - 3,3) Gebaseerd op data van 644 patiënten in 15 studies ¹	219 per 1000	516 per 1000	Zeer laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ²	We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat een gedragspsychologische behandeling bij kinderen zou leiden tot een reductie in de aanvalsfrequentie van hoofdpijn op korte termijn
Reductie aanvalsfrequentie	Relatief risico: 2,73 (BI 95% 0,98 - 7,63)	477 per 1000	1000 per 1000	Zeer laag	We zijn onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat een

Follow-up 3-12 maanden	Gebaseerd op data van 223 patiënten in 5 studies ³	Verschil: 826 meer per 1000 (BI 95% 10 minder - 3166 meer)		door ernstig risico op bias, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ⁴	gedragspsychologische behandeling bij kinderen niet zou leiden tot een reductie in de aanvalsfrequentie van hoofdpijn op langere termijn
Belemmering Na behandeling	Lager beter Gebaseerd op data van 446 patiënten in 6 studies ⁵	23,65 Gemiddelde	19,34 Gemiddelde	Zeer laag door ernstig risico op bias, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ⁶	We zijn onzeker, maar er lijkt geen effect te zijn op het functioneren
Belemmering Follow-up 3-12 maanden	Lager beter Gebaseerd op data van 209 patiënten in 3 studies ⁷	15,46 Gemiddelde	7,81 Gemiddelde	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ⁸	We zijn onzeker, maar er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn op het functioneren
Aantal dagen hoofdpijn per maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Aantal dagen analgeticagebruik (per maand)	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1. Systematische review . **Baseline/vergelijking (controle)** Controle-arm van de referentie gebruikt voor de interventie .
2. **Risico op bias: Ernstig.** Inadequaat genereren van sequenties of vergelijkbare groepen, waardoor men de mogelijkheid creert op vertekening., Onvolledige data, Selectieve rapportering uitkomst; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen, Laag aantal patiënten ; **Publicatie bias: Ernstig.** Assymetrische funnel plot/statistisch significante assymmetrie;
3. Systematische review . **Baseline/vergelijking (controle)** Controle-arm van de referentie gebruikt voor de interventie .
4. **Risico op bias: Ernstig.** Selectieve rapportering uitkomst; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ; **Publicatie bias: Ernstig.** Assymetrische funnel plot/statistisch significante assymmetrie;
5. Systematische review . **Baseline/vergelijking (controle)** Controle-arm van de referentie gebruikt voor de interventie .
6. **Risico op bias: Ernstig.** Onvolledige data, Selectieve rapportering uitkomst; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
7. Systematische review . **Baseline/vergelijking (controle)** Controle-arm van de referentie gebruikt voor de interventie .
8. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten ; **Publicatie bias: Ernstig.** Assymetrische funnel plot/statistisch significante assymmetrie;

Klinisch relevant effect: een relatief risicoverschil van 25% (dus RR < 0,75 of RR > 1,25) wordt als klinisch relevant aangemerkt, net als een verandering van meer dan 20% op de gebruikte schalen en een SMD > 0,50.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

2160 Voordeel: Er zijn aanwijzingen dat gedragspsychologische interventies op korte termijn effect zou kunnen hebben op de aanvalsfrequentie van hoofdpijn bij kinderen. Deze interventies zouden kinderen (en ouders) bewuster kunnen maken van de klachten en leren omgaan met hun klachten.

Nadeel: De effecten zijn onzeker, omdat de kwaliteit van bewijs zeer laag is.

2165 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd i.v.m. risico op bias (m.n. selectie bias, bias in rapportage en missende data), onnauwkeurigheid (kleine aantallen patiënten), onverklaarbare heterogeniteit van de uitkomsten van de interventies en voor kans op publicatiebias (asymmetrische funnel plot).

2170 Bepijking van de reviews is dat zowel kinderen met migraine als met spanningshoofdpijn zijn geïncloseerd, terwijl het om twee verschillende ziektebeelden gaat. Er zijn geen subgroepanalyses gedaan. Omdat de behandeling primair gericht is op ondersteuning van het systeem als de omgang met de pijnklachten te kort schiet, heeft de werkgroep besloten dat de reviews wel bruikbaar zijn.

2175 **Waarden en voorkeuren van patiënten**

De werkgroep is van mening dat sommige patiënten eventueel een psychologische behandeling zouden willen proberen, zeker als er sprake is van bijkomende psychische klachten zoals angst- of somberheidsklachten. Toch zullen niet alle patiënten een voorkeur hebben voor een dergelijke interventie (inschatting van de werkgroep).

2180 **Kosten**

De kosten van cognitieve gedragstherapie binnen de generalistische basis GGZ bedragen anno 2019 € 507,62 (294 minuten) tot max € 1251,70 (750 minuten). De behandeling wordt meestal door de verzekeraar vergoed, indien sprake is van een bijkomende DSM-diagnose

2185 (<https://www.zorginstituutnederland.nl/>, geraadpleegd 4-11-2019). De behandeling door een praktijkondersteuner GGZ is goedkoper.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Gedragpsychologische therapieën zijn algemeen aanvaard als mogelijke interventie bij chronische hoofdpijn. De patiënt zal gedurende een aantal weken een bezoek brengen aan een psycholoog (of praktijkondersteuner GGZ. Dit kost de patiënt voornamelijk (reis)tijd.

2190 Fisher (2019) geeft hetzelfde bewijs als beschreven in dit detail voor wat betreft psychologische therapieën 'op afstand' (dus via telefoon of internet): RR 2,02 (95%BI 1,35 - 3,01) voor ernst hoofdpijn direct na behandeling, geen effect op ernst hoofdpijn bij follow-up, geen effect op belemmering (SMD -0,16 (95%BI -0,46 - 0,13) direct na behandeling en ook niet bij follow-up (alle uitkomstmaten: zeer lage kwaliteit van bewijs). Wanneer reistijd een belemmering is voor

2195 de haalbaarheid van een gedragpsychologische interventie, en (de verzorger van) de patiënt staat open voor een dergelijke behandeling, dan is een gedragpsychologische interventie 'op afstand' (bijvoorbeeld via internet) ook een mogelijkheid.

Waarom deze aanbeveling?

2200 Gedragpsychologische interventies zouden kunnen leiden tot een reductie van de aanvalsfrequentie van hoofdpijn direct na de behandeling. De kwaliteit van het bewijs is echter zeer laag. Daarom worden gedragpsychologische interventies niet standaard bij kinderen met hoofdpijn (spanningshoofdpijn of migraine) aanbevolen.

2205 De werkgroep is van mening dat bij chronische klachten of een hoge lijdensdruk de huisarts alert moet zijn op een co-morbide angststoornis of depressie. Bij aanwijzingen hiervoor, en bij kinderen waarbij de huisarts het vermoeden heeft dat psychosociale problematiek een rol speelt in het ontstaan of aanhouden van de spanningshoofdpijn, kan gedragpsychologische therapie overwogen worden.

2210 Ook als er sprake is van aanzienlijk disfunctioneren of vermijden van activiteiten (inclusief school) is gedragpsychologische behandeling (voor het kind én de verzorgers) of psychosomatische fysiotherapie aangewezen. Dit is de reden voor een zwak positieve aanbeveling.

De werkgroep is van mening dat bij frequente migraine met onvoldoende effect van de gebruikelijke behandeling en begeleiding er in eerste instantie een verwijzindicatie bestaat naar de neuroloog.

2215 **Aanbeveling (zwak / voor)**

Overweeg gedragspsychologische interventies (eerstelijnspsycholoog, POH GGZ) bij kinderen en adolescenten met chronische spanningshoofdpijn, waarbij het vermoeden bestaat dat psychosociale problematiek een rol speelt bij de klachten of wanneer er sprake is van aanzienlijk disfunctioneren of vermijden van activiteiten zoals schoolbezoek.

2220

Detail Tricyclische antidepressiva als preventieve behandeling bij spanningshoofdpijn

Uitgangsvraag

- 2225 Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van tricyclische antidepressiva bij frequente en chronische spanningshoofdpijn? Zie voor de PICO tabel **X**.

Tabel **X** PICO

Patiënten	Volwassenen met frequente of chronische spanningshoofdpijn
Interventie	Tricyclische antidepressiva
Vergelijking	Placebo Gebruikelijke zorg (<i>niet gevonden</i>)
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn / aantal hoofdpijnaanvallen per maand (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (belangrijk) Aantal dagen analgetica-gebruik (belangrijk) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Bijwerkingen (cruciaal)

Achtergrond

- 2230 In de dagelijkse praktijk worden antidepressiva, zoals tricyclische antidepressiva gegeven aan patiënten met frequente en chronische spanningshoofdpijn. Het is echter tot op heden niet duidelijk in hoeverre dit effectief is.

Methoden

- 2235 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

Resultaat zoekactie

- 2240 De zoekactie leverde een meta-analyse op naar de effectiviteit van tricyclische en tetracyclische antidepressiva ten opzichte van placebo voor de preventie van frequente of chronische spanningshoofdpijn [Jackson 2017]. Na de publicatiedatum van de meta-analyse werden er geen RCT's gevonden met betrekking tot dit onderwerp. Er werden geen onderzoeken gevonden die tricyclische antidepressiva met gebruikelijke zorg vergeleken.

Onderzoekskarakteristieken

- 2245 De review includeerde 5 RCT's (n=488; gemiddelde leeftijd = 44jr; gemiddeld percentage vrouwen = 68; gem. hoofdpijnfrequentie per maand = 22 dagen/maand > chronische spanningshoofdpijn) waarin tricyclische antidepressiva als preventie van spanningshoofdpijn werd vergeleken met placebo. Onderzochte medicatie in de onderzoeken: Amitriptyline (50mg, 75mg, 100mg / dag; 4 RCT's) en doxepine (50mg; 1 RCT). Follow-up: 8-24 weken. Gebruikte uitkomstmaten: hoofdpijnfrequentie/ aantal hoofdpijndagen per maand, ernst van de hoofdpijn, analgetica-gebruik; bij 4, 8, 12 en 24 weken en bijwerkingen. Eventuele aanwezigheid van psychische co-morbiditeit, zoals depressie, is niet bekend.
- 2250

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **xx** voor de samenvatting van de resultaten.

2255

Conclusies

2260

- Het aantal hoofdpijnaanvallen per maand lijkt verminderd (4-6 minder hoofdpijndagen per maand) bij gebruik van tricyclische antidepressiva t.o.v. placebo bij chronische spanningshoofdpijn, dit is op de grens van een klinisch relevant effect (zie kader) (kwaliteit van bewijs redelijke tot zeer laag);

2265

- De ernst van de hoofdpijn lijkt niet of nauwelijks te veranderen (SMD's < 0,5) bij gebruik van tricyclische antidepressiva ten opzichte van placebo bij chronische spanningshoofdpijn (kwaliteit van bewijs (zeer) laag);
- We zijn onzeker, maar het analgetica gebruik lijkt lager (16-18 pillen per maand minder) na 8 weken gebruik van tricyclische antidepressiva ten opzichte van placebo bij chronische spanningshoofdpijn (kwaliteit van bewijs zeer laag).

Tabel xx Tricyclische antidepressiva vergeleken met placebo bij volwassenen met spanningshoofdpijn

2270

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	TCA		
Aantal hoofdpijnaanvallen per maand 4 weken	117 patiënten in 2 studies Follow up 4 weken	12,4 Gem.	6,2 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door ernstig indirect bewijs, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	We zijn onzeker, maar het aantal hoofdpijnaanvallen per maand is mogelijk lager bij gebruik van TCA tov placebo.
Aantal hoofdpijnaanvallen per maand 8 weken	197 patiënten in 4 studies Follow up 8 weken	19,6 Gem.	15,3 Gem.	Redelijk door ernstig risico op vertekening ²	Gebruik van TCA verlaagt waarschijnlijk het aantal hoofdpijnaanvallen per maand
Aantal hoofdpijnaanvallen per maand 12 weken	362 patiënten in 4 studies Follow up 12 weken	14,4 Gem.	10,6 Gem.	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige inconsistentie ³	Gebruik van TCA verlaagt mogelijk het aantal hoofdpijnaanvallen per maand.
Aantal hoofdpijnaanvallen per maand 24 weken	70 patiënten in 1 studie Follow up 24 weken	12 Gem.	7 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁴	We zijn onzeker, maar mogelijk verlaagt het gebruik van TCA het aantal hoofdpijnaanvallen per maand
Ernst van de hoofdpijn 4 weken	134 patiënten in 2 studies Follow up 4 weken	Gem. onbekend	Gem. onbekend	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ⁵	Gebruik van TCA heeft mogelijk niet of nauwelijks effect op de ernst van de hoofdpijn
Ernst van de hoofdpijn 8 weken	131 patiënten in 2 studies Follow up 8 weken	Gem. onbekend	Gem. onbekend	Laag door ernstig risico op vertekening, door	Gebruik van TCA heeft mogelijk niet of nauwelijks

		Verskil: SMD 0,06 lager (BI 95% 0,41 lager - 0,28 hoger)	ernstige onnauwkeurigheid ⁶	effect op de ernst van de hoofdpijn
Ernst van de hoofdpijn 12 weken	197 patiënten in 1 studie Follow up 12 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verskil: SMD 0,05 lager (BI 95% 0,19 lager - 0,29 hoger)	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁷	We zijn onzeker, maar gebruik van TCA heeft mogelijk geen effect op de ernst van de hoofdpijn
Analgetica gebruik (aantal pillen per maand) 4 weken	139 patiënten in 2 studies Follow up 4 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verskil: MD 9,2 lager (BI 95% 24,6 lager - 6,1 hoger)	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ⁸	We zijn onzeker, maar gebruik van TCA heeft mogelijk geen (significant) effect op analgetica-gebruik.
Analgetica gebruik (aantal pillen per maand) 8 weken	209 patiënten in 4 studies Follow up 8 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verskil: MD 15,8 lager (BI 95% 30,6 lager - 1,1 lager)	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ⁹	We zijn onzeker, maar gebruik van TCA geeft mogelijk vermindering van analgetica gebruik.
Analgetica gebruik (aantal pillen per maand) 12 weken	70 patiënten in 1 studie Follow up 12 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verskil: MD 16,5 lager (BI 95% 26,7 lager - 6,3 lager)	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹⁰	We zijn onzeker, maar gebruik van TCA geeft mogelijk vermindering van analgetica gebruik.
Analgetica gebruik (aantal pillen per maand) 24 weken	70 patiënten in 1 studie Follow up 24 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verskil: MD 18 lager (BI 95% 28,2 lager - 7,8 lager)	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹⁰	we zijn onzeker, maar gebruik van TCA geeft mogelijk vermindering van analgetica gebruik.
Bijwerking (slaperigheid)	Relatief risico: 1,9 (BI 95% 1,2 - 2,9) 387 patiënten in 5 studies		Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige inconsistentie ¹¹	Gebruik van TCA verhoogt mogelijk de bijwerking slaperigheid.
Bijwerking (droge mond)	Relatief risico: 2,3 (BI 95% 1,6 - 3,3) 203 patiënten in 3 studies		Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige inconsistentie ¹¹	Gebruik van TCA verhoogt mogelijk de bijwerking (droge mond).
Overige bijwerkingen (buijkpijn, duizeligheid, misselijkheid, gewichtstoename)	387 patiënten in 5 studies	Geen verschil in deze bijwerkingen tussen de beide onderzoeksgroepen.	Redelijk door ernstig risico op vertekening ¹²	Er is waarschijnlijk niet of nauwelijks verschil in bijwerkingen bij gebruik van TCA of placebo.
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			

1. **Risico op vertekening: Ernstig.** Inadequaaf verbergen van allocatie tijdens het randomisatieproces, wat resulteert in vertekening; **Indirect bewijs: Ernstig.** Tijdsduur onderzoek(en) te kort om uitkomstmaat te meten; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
2. **Risico op vertekening: Ernstig.** Inadequaaf verbergen van allocatie tijdens het randomisatieproces, wat resulteert in vertekening, Onvolledige data ;
3. **Risico op vertekening: Ernstig.** Inadequaaf verbergen van allocatie tijdens het randomisatieproces, wat resulteert in vertekening, Onvolledige data ; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%);
4. **Risico op vertekening: Ernstig.** Inadequaaf verbergen van allocatie tijdens het randomisatieproces, wat resulteert in vertekening, Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat; **Onnauwkeurigheid: Zeer Ernstig.** Slechts data van een studie;
5. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data, Selectieve rapportage uitkomst; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
6. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;

2275

2280

- 2285 7. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data ; **Onnauwkeurigheid: Zeer Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
8. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data, Selectieve rapportage uitkomst; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
9. **Risico op vertekening: Ernstig.** Inadequaat verbergen van allocatie tijdens het randomisatieproces, wat resulteert in vertekening, Onvolledige data ; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen;
- 2290 10. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk vertekening ontstaat, Onvolledige data, Selectieve rapportage uitkomst; **Onnauwkeurigheid: Zeer Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
11. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data ; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%);
- 2295 12. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data ;

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% op de gebruikte maten wordt als klinisch relevant aangemerkt. V.w.b. het aantal hoofdpijnaanvallen zou dit een verandering van meer dan 5 (4,4) dagen zijn (aantal dagen = 22), v.w.b. de ernst van de hoofdpijn houden we een SMD > 0,5 aan en v.w.b. analgetica-gebruik zou het effect klinisch relevant zijn wanneer er 6 pillen per maand minder werden ingenomen (gem. analgetica-gebruik per maand = 30 pillen).

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

2300 Voordeel: tricyclische antidepressiva lijken de frequentie van hoofdpijn te verlagen en mogelijk ook het analgetica gebruik.

Nadeel: er is geen effect aangetoond op de ernst van de hoofdpijn en de follow-up duur van de onderzoeken is kort (maximaal 24 weken). Het werkingsmechanisme is onbekend; er wordt aangenomen dat het niet door het antidepressieve effect komt, maar mogelijk door het serotonine-potiënterende effect van de re-uptake remming, waardoor het descenderende antinociceptieve hersenstam systeem wordt geactiveerd [NVN 2017].

2305 Het gebruik van tricyclische antidepressiva gaat gepaard met bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen van tricyclische antidepressiva zijn gebaseerd op anticholinerge effecten: droge mond, obstipatie, urineretentie en bij ouderen verwardheid. Daarnaast zijn misselijkheid, gewichtstoename en seksuele disfunctie bekende bijwerkingen. Voor veel
2310 patiënten die het antidepressivum gebruiken voor hun depressie, zijn de bijwerkingen (zoals seksuele disfunctie en gewichtstoename) op de langere termijn, een belangrijke reden om te stoppen (zie NHG-Standaard Depressie).

Zie tabel 4 (hoofdstuk) voor de contra-indicaties van amitriptyline, overweeg daarnaast een
2315 ECG vóór start van de behandeling, bij bestaande cardiovasculaire aandoeningen of bij ouderen (> 65 jaar). Let hierbij op ritme- en/of geleidingsstoornissen en op (oude) ischemische afwijkingen.

Bij een dosering t/m 75 mg mag de patiënt de eerste week niet autorijden, bij doseringen hoger dan 75 mg mag geen auto gereden worden (bron: <https://rijveiligmetmedicijnen.nl>).

2320 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (m.n. incomplete data) en onnauwkeurigheid (lage aantal patiënten, sommige resultaten gebaseerd op 1 studie).

2325 Waarden en voorkeuren van patiënten

We zijn van mening dat de meeste patiënten graag minder hoofdpijn hebben, maar dat (angst voor) bijwerkingen mogelijk een belemmering is om te starten of reden om vroegtijdig te stoppen met tricyclische antidepressiva (inschatting werkgroep).

Kosten

2330 De kosten van amitriptyline zijn laag (www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd 5-11-2019, kosten per 30 stuks amitriptyline 25 mg € 1,25, amitriptyline 50 mg € 9,64)

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

veel patiënten zullen een drempel ervaren om te starten met antidepressiva. Het gebruik van antidepressiva bij neuropathische pijnklachten is echter inmiddels vrij gebruikelijk en geaccepteerd (inschatting werkgroep).

2335 **Waarom deze aanbeveling?**

Er lijkt voordeel te zijn van tricyclische antidepressiva bij chronische spanningshoofdpijn. Amitriptyline en doxepine zijn onderzocht voor deze indicatie. Amitriptyline heeft de voorkeur boven doxepine omdat het beter is onderzocht; daarnaast is er in de Nederlandse huisartsenpraktijk meer ervaring opgedaan met amitriptyline.

2340 Chronische spanningshoofdpijn gaat vaak gepaard met een grote impact op het dagelijks functioneren. Dit is reden voor een zwak positieve aanbeveling voor gebruik van amitriptyline bij chronische spanningshoofdpijn. Maak samen met de patiënt een afweging van de voor- en nadelen. Voorafgaand aan start met amitriptyline is het belangrijk om uit te sluiten dat er sprake is van medicatieovergebruikshoofdpijn. In dat geval is het van belang eerst de analgetica te staken.

2345 **Stukje Farmacogenetica moet nog worden ingevoegd (CH)**

Aanbeveling (zwak / voor)

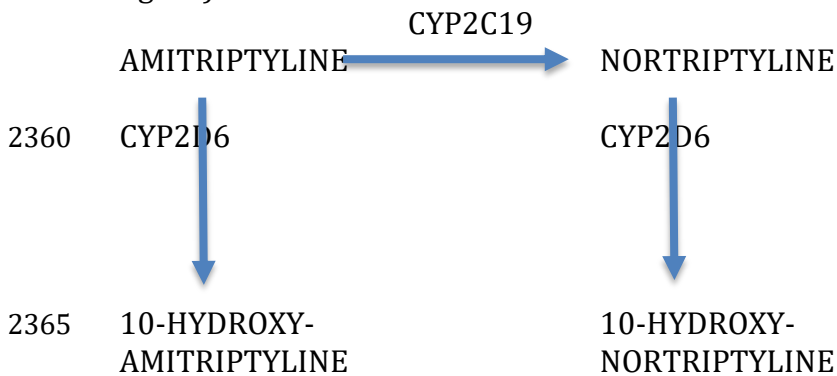
Overweeg amitriptyline als preventieve behandeling bij volwassenen met chronische spanningshoofdpijn met onvoldoende effect van niet-medicamenteuze behandelingen.

2350

Detail Farmacogenetisch onderzoek bij amitriptyline

Achtergrond

2355 Amitriptyline wordt door het cytochroom P450 enzym (CYP) 2C19 omgezet in het
eveneens werkzame nortriptyline. Zowel amitriptyline als nortriptyline worden door
2360 CYP2D6 omgezet naar minder werkzame 10-hydroxymetabolieten (zie onderstaand
figuur).



2370 Genetische varianten van CYP2C19 kunnen de plasmaconcentratie van amitriptyline
veranderen, maar omdat amitriptyline en nortriptyline beide werkzaam zijn, is dit
klinisch niet relevant. Genetische varianten van CYP2D6 zetten amitriptyline en
nortriptyline sneller dan wel langzamer om wat - in theorie - respectievelijk meer
bijwerkingen of minder werkzaamheid tot gevolg kan hebben.

2375 Overwegingen

Farmacogenetisch onderzoek amitriptyline vóór start

2380 De KNMP Werkgroep Farmacogenetica geeft aan dat vóór start van amitriptyline
farmacogenetisch onderzoek naar varianten van CYP2D6 mogelijk gunstig kan zijn voor
de patiënt. De dosering kan in dat geval direct aangepast worden aan het genotype van
de patiënt en dit zou tot een sneller effect van de amitriptyline en minder bijwerkingen
kunnen leiden.

2385 Bij de preventie van spanningshoofdpijn of migraine raadt het NHG farmacogenetisch
onderzoek vóór start van amitriptyline af omdat de geadviseerde startdosering van 10
mg bij deze indicaties laag is, waardoor zelfs bij trage metaboliseerders geen
bijwerkingen te verwachten zijn. Omdat verdere dosisverhoging geleidelijk, op geleide
van effectiviteit en bijwerkingen, gebeurt (zo nodig na een week geleidelijk ophogen tot
max. 75-100 mg/dag), zullen bijwerkingen vanzelf blijken en is farmacogenetisch
onderzoek vooraf niet bijdragend aan het beleid.

2390 Farmacogenetisch onderzoek amitriptyline tijdens gebruik

2395 Farmacogenetisch onderzoek tijdens gebruik van medicatie kan worden overwogen als
een patiënt wel effect heeft van een geneesmiddel, maar onverwacht veel bijwerkingen.
In het geval van gebruik van amitriptyline als preventie van migraine zal bij onverwacht
veel bijwerkingen de amitriptyline gestaakt worden en de patiënt verwezen worden
naar de neuroloog voor een medicamenteuze behandeling met een ander geneesmiddel
zoals topiramaat of valproïnezuur. Ook farmacogenetisch onderzoek bij het ontbreken

van effectiviteit van amitriptyline wordt niet aangeraden omdat onzekerheid over effectiviteit bij deze offlabel toepassing meer voor de hand ligt dan genetische variatie. Zie voor meer informatie over farmacogenetisch onderzoek het NHG-Standpunt
2400 Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk.

Aanbeveling

2405 Bij de preventie van spanningshoofdpijn of migraine is er geen plaats voor farmacogenetisch onderzoek van amitriptyline door de huisarts zowel vóór de start als tijdens het gebruik.

Detail Mirtazapine als preventieve behandeling bij spanningshoofdpijn

2410 Uitgangsvraag

Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van mirtazapine bij frequente en chronische spanningshoofdpijn? Zie voor de PICO tabel **X**

Tabel **X** PICO

Patiënten	Volwassenen met frequente (<i>niet gevonden</i>) of chronische spanningshoofdpijn
Interventie	Mirtazapine
Vergelijking	Placebo Gebruikelijke zorg
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) Aantal dagen/doses analgetica-gebruik (cruciaal) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Relapse (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Bijwerkingen (belangrijk)

2415 Achtergrond

In de dagelijkse praktijk worden er ook antidepressiva gegeven aan patiënten met frequente en chronische spanningshoofdpijn. Mirtazapine is een tetracyclisch antidepressivum met een sterk antihistaminerge (H₁), maar nagenoeg geen anticholinerge werking. Het is echter tot op heden niet duidelijk in hoeverre dit effectief is bij spanningshoofdpijn.

2420 Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

Resultaat zoekactie

2425 De zoekactie leverde twee RCT's op m.b.t. mirtazapine [Bendtsen 2004, Bendtsen 2007], waarvan er één [Bendtsen 2007] in een meta-analyse [Jackson 2017] naar tricyclische en tetracyclische antidepressiva voor de preventie van frequente of chronische spanningshoofdpijn werd beschreven. Onderzoeken met participanten met frequente spanningshoofdpijn werden niet gevonden.

2430 Onderzoekskarakteristieken

Beide RCT's vergeleken het gebruik van mirtazapine (tetracyclisch antidepressivum) als preventie van chronische spanningshoofdpijn met placebo.

In de RCT van Bendtsen (2004) werden 22 patiënten met chronische spanningshoofdpijn (gem. lft=45jr; %vrouwen=45; gem. aantal jaren met hoofdpijn=20; aantal dagen hoofdpijn/maand

2435 onbekend) geïncludeerd en werd in een cross-over-trial van 18 weken het gebruik van 8 weken mirtazapine (2x15mg) of placebo vergeleken (patiënten waren zo hun eigen controle). Studieopzet: (na 4 weken 'run-in' (waarin de participanten geen medicatie mogen innemen))

2440 randomisatie over 8 weken mirtazapine of 8 weken placebo, daarna 2 weken 'wash-out' (geen medicatie), en dan 8 weken de andere 'medicatie' (placebo of mirtazapine). Elke 4-5 weken vonden er follow-up bezoeken plaats.

2445 In de RCT van Bendtsen (2007) werden 84 patiënten met chronische spanningshoofdpijn (gem.lft= 39jr; %vrouwen=50; gem. aantal jaren hoofdpijn= 17; gem. aantal dagen hoofdpijn/maand onbekend) gerandomiseerd over 4 onderzoekarmen (óf mirtazapine (4,5mg/dag) óf mirtazapine (4,5mg/dag)+ibuprofen (400mg/dag) óf ibuprofen (400mg/dag) óf placebo). Na een 4 weken 'run-in'-periode kregen de patiënten 8 weken lang medicatie. De groepen werden vergeleken m.b.t. hoofdpijnfrequentie, hoofdpijnintensiteit en analgeticagebruik. In dit detail worden de resultaten beschreven van de patiënten die in de mirtazapine-, ibuprofen- ('gebruikelijke zorg') of placebo-groep zaten (totaal 61 patiënten: gem. lft= 39jr; %vrouwen=50; gem. aantal jaren hoofdpijn=16; gem. aantal dagen hoofdpijn/maand onbekend).

2450 In beide RCT's hielden patiënten een dagboek bij waarin ze de hoofdpijn, hoofdpijnintensiteit (aan de hand van een 11puntsschaal (Verbal Rating Scale (VRS); 0= geen en 10=ergste hoofdpijn)), het gebruik van analgetica (doses) en bijwerkingen bijhielden. Hieruit werd de hoofdpijnfrequentie (aantal hoofdpijnaanvallen per maand) berekend. Dit zijn ook de gebruikte uitkomstmaten.

2455

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **XXa** en **XXb** voor de samenvatting van de resultaten.

Conclusies

- 2460
- Er lijken iets minder hoofdpijndagen per 4 weken voor te komen bij gebruik van een hoge dosis (30mg) mirtazapine in vergelijking met placebo bij chronische spanningshoofdpijn, maar het effect is minder dan 10% (2,5 dag minder op 28 hoofdpijndagen per maand) – niet klinisch relevant (zie kader) (kwaliteit van bewijs laag); bij gebruik van een lagere dosis (4,5 mg) wordt dit effect niet gevonden;
- 2465
- We zijn onzeker, maar er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn in hoofdpijnfrequentie (aantal hoofdpijndagen per 4 weken) bij gebruik van mirtazapine en ibuprofen bij chronische spanningshoofdpijn (kwaliteit van bewijs zeer laag);
 - We zijn onzeker, maar er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn voor wat betreft hoofdpijnintensiteit (0,1-0,3 lager op een score van 4,2) en analgetica-inname (1 tot 5 pillen meer) bij gebruik van mirtazapine in vergelijking met placebo of ibuprofen bij chronische spanningshoofdpijn (kwaliteit van bewijs zeer laag);
- 2470
- We zijn onzeker, maar er worden bij gebruik van mirtazapine vaker bijwerkingen (slaperigheid, duizeligheid, gewichtstoename, droge mond) gerapporteerd dan bij placebo, toch is het verschil niet significant (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- 2475

Tabel xxa Mirtazapine vergeleken met placebo bij volwassenen met spanningshoofdpijn

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	Mirtazapine		
Hoofdpijnfrequentie Bendtsen 2004 (aantal dagen/ 4 weken)	22 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	28 Gem.	25,5 Gem.	Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	Mirtazapine (Bendtsen 2004) heeft mogelijk niet of nauwelijks effect op de hoofdpijnfrequentie (aantal dagen/ 4 weken).

Hoofdpijnfrequentie Bendtsen 2007 (aantal dagen / 4 weken)	41 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	28 Gem.	28 Gem.	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ²	We zijn onzeker, maar mirtazapine (Bendtsen 2007) heeft mogelijk niet of nauwelijks effect op de hoofdpijnfrequentie (aantal dagen / 4 weken).
Hoofdpijnintensiteit Bendtsen 2004 (VRS/ hoofdpijndag)	Gemeten met: Verbal Rating Schaal Schaal: 0-10 Lager beter 22 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	4,3 Gem.	4,2 Gem.	Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	Mirtazapine (Bendtsen 2004) heeft mogelijk niet of nauwelijks invloed op de hoofdpijnintensiteit (vrs/ hoofdpijndag)
Hoofdpijnintensiteit Bendtsen 2007 (VRS/ hoofdpijndag)	Gemeten met: Verbal Rating Schaal Schaal: 0-10 Lager beter 41 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	4,4 Gem.	4,1 Gem.	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ²	We zijn onzeker, maar mirtazapine (Bendtsen 2007) heeft mogelijk niet of nauwelijks invloed de hoofdpijnintensiteit (vrs/ hoofdpijndag)
Analgetica gebruik Bendtsen 2004 (aantal doses/ 4 weken)	22 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	0 Gem.	1 Gem.	Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	Mirtazapine (Bendtsen 2004) heeft mogelijk niet of nauwelijks invloed op analgetica gebruik (aantal doses/ 4 weken)
Analgetica gebruik Bendtsen 2007 (aantal doses/ 4 weken)	41 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	2 Gem.	7 Gem.	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ²	We zijn onzeker, maar mirtazapine (Bendtsen 2007) verhoogt mogelijk analgetica gebruik (aantal doses/ 4 weken)
Bijwerkingen Bendtsen 2004	22 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	2 patiënten stopten met de studie i.v.m. bijwerkingen (slaperigheid+duizelingheid en gewichtstoename). Er waren meer patiënten in de interventiegroep die deze bijwerkingen meldden. Het verschil in bijwerkingen in de interventie- en controlegroep was niet significant.		Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	Mirtazapine (Bendtsen 2004) heeft mogelijk niet of nauwelijks effect op het voorkomen van bijwerkingen.
Bijwerkingen Bendtsen 2007	41 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	2 patiënten stopten met de studie i.v.m. bijwerkingen (prikkelbaarheid en 'voelen als een zombie'). Andere genoemde bijwerkingen in de interventiegroep: slaperigheid, verhoogde eetlust, droge mond. Het verschil in bijwerkingen in de interventie- en controlegroep was niet significant.		Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ²	We zijn onzeker, maar mirtazapine (Bendtsen 2007) heeft mogelijk niet of nauwelijks effect op het voorkomen van bijwerkingen.

1. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten ;
2. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten ; **Publicatie bias: Ernstig.** Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken;

2480

Tabel xxb Mirtazapine vergeleken met ibuprofen bij volwassenen met spanningshoofdpijn

2485

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Ibuprofen	Mirtazapine		

Hoofdpijnfrequentie Bendtsen 2007 (aantal dagen/4 weken)	41 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	Mediaan (kwartielen): Mirtazapinegroep 28 (23-28) Ibuprofengroep 27 (18-28)	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ¹	We zijn onzeker, maar er is mogelijk geen verschil in hoofdpijnfrequentie (aantal dagen/4 weken) bij gebruik van mirtazapine of ibuprofen (Bendtsen 2007).
Hoofdpijnintensiteit Bendtsen 2007 (VRS/hoofdpijndag)	Gemeten met: Verbal Rating Schaal Schaal: 0-10 Lager beter 41 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	Gemiddelde +/-SD: Mirtazapinegroep 4,1 +/- 1,7 Ibuprofengroep 4,4 +/- 1,6	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ¹	We zijn onzeker, maar er is mogelijk geen verschil in hoofdpijnintensiteit (vrs/hoofdpijndag) bij gebruik van mirtazapine of ibuprofen (Bendtsen 2007).
Analgeticagebruik Bendtsen 2007 (aantal doses/4 weken)	41 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	Mediaan (kwartielen): Mirtazapinegroep 7 (0-16) Ibuprofengroep 4 (0-11)	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ¹	We zijn onzeker, maar er is mogelijk geen verschil in analgeticagebruik (aantal doses/4 weken) bij gebruik van mirtazapine of ibuprofen (Bendtsen 2007)
Bijwerkingen Bendtsen 2007	41 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	2 patiënten in de mirtazapinegroep stopten met de studie i.v.m. bijwerkingen (prikkelbaarheid en 'voelen als een zombie'). Andere genoemde bijwerkingen in de interventiegroep: slaperigheid, verhoogde eetlust, droge mond. Het verschil in bijwerkingen in de interventie- en ibuprofengroep was niet significant.	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ¹	We zijn onzeker, maar er lijkt geen verschil te zijn in bijwerkingen bij gebruik van mirtazapine of ibuprofen (Bendtsen 2007).

1. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten ; **Publicatie bias: Ernstig.** Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken;

2490

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% op de gebruikte maten wordt als klinisch relevant aangemerkt. V.w.b. het aantal hoofdpijndagen zou dit een verandering van meer dan 6 (5,6) dagen zijn (aantal dagen = 28), v.w.b. de hoofdpijnintensiteit zou het 2 punten op de Verbal Rating Scale (max. score =10) zijn en v.w.b. analgetica-gebruik zou het effect klinisch relevant zijn wanneer er 1 tot 2 pillen per maand minder werd ingenomen (gem. analgetica-gebruik per maand = 6-11 pillen).

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

2495 Voordeel: patiënten met chronische spanningshoofdpijn lijken 2,5 dagen minder hoofdpijn te hebben bij gebruik van een hoge /(gebruikelijke) dosis mirtazapine (30 mg).

Nadeel: mirtazapine lijkt geen effect te hebben op hoofdpijnintensiteit en analgeticagebruik en bij lage dosis ook niet op hoofdpijnfrequentie. Ook worden er vaker bijwerkingen genoemd bij gebruik van mirtazapine. Zo melden meer dan 10% van de gebruikers een toegenomen eetlust, gewichtstoename, slaperigheid, sedatie, sufheid, hoofdpijn en een droge mond. Mirtazapine heeft in de therapeutische dosering een ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid: bij een dosering tot en met 30 mg per dag is mirtazapine na de eerste week vanaf 13 uur na inname rijveilig [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019].

2500 Het werkingsmechanisme van mirtazapine bij spanningshoofdpijn is onbekend. Mirtazapine is niet geregistreerd voor de behandeling van chronische spanningshoofdpijn.

2505 **Kwaliteit van bewijs**

De kwaliteit van het bewijs was (zeer) laag. Er werd afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (lage aantal patiënten, resultaten gebaseerd op 1 studie) en publicatiebias (sponsoring door de fabrikant van Remeron®).

Waarden en voorkeuren van patiënten

2510 We zijn van mening dat de meeste patiënten graag minder hoofdpijn hebben, maar dat een deel van de patiënten uit angst voor bijwerkingen liever niet starten met mirtazapine. Alleen patiënten met ernstige klachten van hoofdpijn zal bereid zijn om eventuele bijwerkingen 'op de koop toe' te nemen, en de medicatie uit te proberen (inschatting werkgroep).

Kosten

2515 De kosten van mirtazapine zijn laag (www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd 5-11-2019, kosten per 30 stuks: mirtazapine 30 mg tablet € 1,94; 30 mg smelttablet € 3,80).

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Veel patiënten zullen een drempel ervaren om te starten met antidepressiva (inschatting werkgroep).

2520 De slaperigheid overdag en de invloed op de rijvaardigheid beperken de toepassing (inschatting werkgroep).

Waarom deze aanbeveling?

2525 Er lijkt niet of nauwelijks verschil te zijn voor wat betreft hoofdpijnintensiteit en analgeticagebruik bij gebruik van mirtazapine ten opzichte van placebo, maar de kwaliteit van bewijs is zeer laag. Daarnaast gaat gebruik van mirtazapine veelal gepaard met bijwerkingen, waarbij met name slaperigheid overdag en de invloed op de rijvaardigheid de toepassing beperkt. Dit is de reden voor een sterk negatieve aanbeveling tegen het gebruik van mirtazapine bij chronische spanningshoofdpijn.

Aanbeveling (sterk/ tegen)

2530 Schrijf geen mirtazapine voor bij spanningshoofdpijn.

Utrecht, 1 oktober 2020
Hfp 20-58/uit/AV/ll

ONDER EMBARGO

Detail Risico op hart- en vaatziekten

Nogmaals hier invoegen

2535

Detail Anticonceptie en migraine

2540 Het verhoogde risico op hart-en vaatziekten bij migraine is van belang om mee te wegen bij het gebruik van hormonale anticonceptie. Voor het beleid ten aanzien van anticonceptie bij patiënten met migraine wordt verwezen naar de [NHG-Standaard Anticonceptie](#), waarbij de werkgroep benadrukt om vrouwen met migraine (met of zonder aura) een andere anticonceptiemethode in overweging te geven, zoals een koperspiraal of methoden met alleen progestageen.

2545 Hormonale profylaxe wordt niet aanbevolen bij vrouwen met toename van migraine aanvallen rondom de menopauze. Deze aanbevelingen komen overeen met de aanbevelingen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie [NVN 2017].

Aanbeveling

- 2550 • Migraine met aura is, in verband met het verhoogde risico op hart- en vaatziekten, een relatieve contra-indicatie voor de combinatiepil. Bij vrouwen die roken is sprake van een absolute contra-indicatie. Adviseer alle vrouwen met migraine bij de wens tot anticonceptie om een andere anticonceptiemethode in overweging gegeven, zoals een koper-, hormoonspiraal of methoden met alleen progestageen. Zie de [NHG-Standaard Anticonceptie](#).
- 2555 • Hormonale behandeling bij vrouwen met toename van migraine aanvallen rondom de menopauze wordt niet aanbevolen.

Detail Acupunctuur als preventieve behandeling bij episodische migraine

2560 **Uitgangsvraag**

Is acupunctuur (vergeleken met gebruikelijke zorg of 'sham' acupunctuur) als preventieve behandeling aan te bevelen bij episodische migraine? Zie voor de PICO tabel [X](#).

Tabel [X](#) PICO

Patiënten	Patiënten met episodische migraine
Interventie	Acupunctuur
Vergelijking	Gebruikelijke zorg Sham acupunctuur
Uitkomstmaten	Aanvalsfrequentie migraine Aantal dagen met migraine Hoofdpijnintensiteit Bijwerkingen

2565

Achtergrond

Acupunctuur is een onderdeel van een behandelmethodede in de traditionele Chinese geneeskunde. Hierbij worden naalden op zogenaamde acupunctuurpunten in het lichaam gestoken. Deze methode bestaat meer dan 2500 jaar en is nauw verbonden met Chinese filosofie.

2570

Acupunctuur is geen erkend medisch beroep en wordt in Nederland tot de alternatieve geneeswijzen gerekend. Acupunctuur wordt toegepast bij verschillende aandoeningen, waaronder migraine. In dit detail bespreken we de effectiviteit en veiligheid van acupunctuur bij episodische migraine.

Methoden

2575

De resultaten van de RCT van Xu (2020) werden toegevoegd aan de resultaten uit de Cochrane review van Linde (2016) [Xu 2020]. (Voor de forest plots zie *Totstandkoming* [[bijlage 4](#)].)

Resultaten

Onderzoekskarakteristieken

2580

[Linde](#) includeerde 3 RCT's (n=1.674, gem. lft= 43jr, 82%= vrouw, aanvalsfrequentie migraine en gebruik preventieve medicatie voor aanvang onbekend, 7-15 sessies acupunctuur in 5-12 weken, follow-up meestal 4 maanden tot meer dan 6 maanden) die acupunctuur met gebruikelijke zorg ('wachtlijstcontrole'; alleen gebruik aanvalsmedicatie) vergeleken en 7 RCT's (n=1.426, gem. lft= 37jr, 87%= vrouw, aanvalsfrequentie migraine en gebruik preventieve medicatie voor aanvang onbekend, 9-20 sessies in 4-12 weken) die acupunctuur met 'sham'

2585

acupunctuur (imitatie acupunctuur: de naald wordt óp de huid gedrukt, niet ín de huid en/of op andere plekken op de huid dan bij interventiegroep (op niet-acupunctuurpunten)) vergeleken bij patiënten met episodische migraine. Uitkomstmaten: aanvalsfrequentie migraine per 4 weken, aantal dagen met migraine per 4 weken en hoofdpijnintensiteit, gemeten na 4 maanden.

2590

[Xu](#) includeerde 150 patiënten met episodische migraine (gem. lft= 37jr, 82%= vrouw, aanvalsfrequentie migraine bij aanvang: 4 per 4 weken, gebruik preventieve medicatie voor aanvang onbekend, follow-up 20 weken), die gerandomiseerd werden over 1 van de 3 onderzoekarmen: ofwel 20 sessies acupunctuur verspreid over 8 weken, ofwel 20 sessies 'sham' acupunctuur in 8 weken, ofwel de gebruikelijke zorg gedurende 8 weken. Gebruikelijke

2595 zorg bestond uit voorlichting over leefstijlfactoren en het identificeren van triggers door middel van het bijhouden van een hoofdpijndagboek. Daarnaast mochten patiënten bij hevige pijn (VAS > 8) diclofenac innemen. Uitkomstmaten: aantal migraine-dagen en -aanvallen per 4 weken en verandering in hoofdpijnintensiteit, gemeten na 17-20 weken.

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **Xa en Xb** voor de samenvatting van de resultaten.

2600 Conclusie

- Acupunctuur geeft mogelijk een klinisch relevante verlaging van de migraine-aanvalsfrequentie vergeleken met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs is laag);
- Acupunctuur geeft mogelijk een verlaging van de migraine-aanvalsfrequentie vergeleken met sham acupunctuur, deze verlaging is echter niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag);
- Acupunctuur geeft mogelijk een klinisch relevante verlaging van het aantal dagen migraine vergeleken met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs is laag);
- Acupunctuur geeft mogelijk een verlaging van het aantal dagen migraine vergeleken met sham acupunctuur, deze verlaging is echter niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag);
- Acupunctuur geeft waarschijnlijk een klinisch relevante vermindering van de hoofdpijnintensiteit vergeleken met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs is redelijk);
- Acupunctuur geeft mogelijk een kleine of geen vermindering van de hoofdpijnintensiteit vergeleken met sham acupunctuur; het verschil is niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag);
- Acupunctuur geeft mogelijk iets meer bijwerkingen dan sham-acupunctuur, maar het verschil is niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs (zeer) laag).

Tabel **xa** Acupunctuur vergeleken met gebruikelijke zorg als preventieve behandeling bij episodische migraine

2620

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Gebruikelijke zorg	Acupunctuur		
Aanvalsfrequentie migraine 4 weken	Lager beter 306 patiënten in 3 studies Follow-up 5-12 weken	2,87 Gemiddelde	1,94 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acupunctuur geeft mogelijk een klinisch relevante verlaging van de migraine- aanvalsfrequentie vergeleken met gebruikelijke zorg.
Aantal dagen met migraine 4 weken	Lager beter 306 patiënten in 3 studies Follow-up 5-12 weken	4,87 Gemiddelde	2,91 Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acupunctuur geeft mogelijk een klinisch relevante verlaging van het aantal dagen migraine vergeleken met gebruikelijke zorg.
Hoofdpijn- intensiteit	Hoger beter 1739 patiënten in 3 studies Follow-up 5-12 weken	Gemiddelde onbekend	Gemiddelde onbekend	Redelijk door ernstig risico op bias ²	Acupunctuur geeft waarschijnlijk een klinisch relevante vermindering van de hoofdpijnintensiteit vergeleken met gebruikelijke zorg.

Bijwerkingen	410 patiënten in 3 studies Follow-up 12-20 weken	In de review van Linde werden er in geen van de onderzoeksarmen 'drop-outs' door bijwerkingen gevonden (2 RCT's, n=260), de OR m.b.t. ernstige bijwerkingen (niet nader gespecificeerd) was 1,05 (1 RCT, n=211, aantal ernstige bijwerkingen totaal: 6). Xu vond in de acupunctuur-groep 5 personen met een bijwerking (huidbloeding, scherpe pijn, hartkloppingen), er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ³	We zijn onzeker over het voorkomen van bijwerkingen bij acupunctuur.
--------------	---	--	---	--

1. **Risico op bias: Ernstig.** Blinding issues; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** In sommige onderzoeken lage aantallen patiënten;
2. **Risico op bias: Ernstig.** Blinding issues;
3. **Risico op bias: Ernstig.** Blinding issues; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Lage aantallen events;

2625

Tabel xb Acupunctuur vergeleken met sham acupunctuur als preventieve behandeling bij episodische migraine

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Sham acupunctuur	Acupunctuur		
Aanvalsfrequentie migraine 4 weken	Hoger beter 920 patiënten in 7 studies Follow-up 5-12 weken	2,68 Gemiddelde	2,36 Gemiddelde	Laag door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acupunctuur geeft mogelijk een verlaging van de migraine-aanvalsfrequentie vergeleken met sham acupunctuur, deze verlaging is echter niet klinisch relevant.
Aantal dagen met migraine 4 weken	Hoger beter 1544 patiënten in 8 studies Follow-up 5-12 weken	4,60 Gemiddelde	4,06 Gemiddelde	Laag door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ²	Acupunctuur geeft mogelijk een verlaging van het aantal dagen migraine vergeleken met sham acupunctuur, deze verlaging is echter niet klinisch relevant.
Hoofdpijnintensiteit	Hoger beter 1403 patiënten in 5 studies Follow-up 5-12 weken	Gemiddelde	Gemiddelde	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige inconsistentie ³	Acupunctuur geeft mogelijk een kleine of geen vermindering van de hoofdpijnintensiteit vergeleken met sham acupunctuur; het verschil is niet klinisch relevant.
Bijwerkingen	1081 patiënten in 8 studies Follow-up 12-20 weken	In de review van Linde werden er in de sham-acupunctuur geen 'drop-outs' door bijwerkingen gevonden t.o.v. 3 in de acupunctuur-groep (7 RCT's, n=931), de OR m.b.t. bijwerkingen (niet nader gespecificeerd) was 1,15 (95% BI: 0,85 - 1,56) (4 RCT's, n=1314, aantal bijwerkingen totaal: 236) en m.b.t. ernstige bijwerkingen 1,29 (95% BI: 0,43 - 3,83) (6 RCT's, n=1071, aantal bijwerkingen totaal: 15). Xu vond in de acupunctuur-groep 5 personen met een bijwerking (huidbloeding, scherpe pijn, hartkloppingen), er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.		Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁴	Acupunctuur geeft mogelijk iets meer bijwerkingen dan sham-acupunctuur, maar het verschil is niet klinisch relevant.

1. **Inconsistentie: Ernstig.** I²=53%; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** In sommige onderzoeken lage aantallen patiënten;
2. **Inconsistentie: Ernstig.** I²=66%; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** In sommige onderzoeken lage aantallen patiënten;
3. **Risico op bias: Ernstig.** Blinding issues; **Inconsistentie: Ernstig.** I²=79%;

2630

4. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Lage aantallen events;

2635

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% en een SMD > 0,50 worden als klinisch relevant aangemerkt. Eén migraineaanval minder op gemiddeld 3 in de controlegroep is 30% en 2 migrainedagen minder op gemiddeld 5 dagen in de controlegroep is 40%, dus beide klinisch relevant. 0,3 aanval op 2,68 aanvallen is niet klinisch relevant ($0,32/2,68 = 12\%$) en 0,54 dag op 4,60 dagen is ook niet klinisch relevant ($0,54/4,60=12\%$).

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

2640 Voordeel: acupunctuur lijkt een verlichtend effect op migraine-klachten te hebben ten opzichte van gebruikelijke zorg; ten opzichte van sham acupunctuur is het verschil een stuk kleiner en niet klinisch relevant. Het werkingsmechanisme van acupunctuur bij migraine is niet bekend. Nadelen: gezien het contrast in het effect bij vergelijking tussen gebruikelijke zorg en sham acupunctuur, is het waarschijnlijk dat het placebo-effect een aanzienlijke rol speelt bij deze
2645 behandeling. Daarnaast is het werkingsmechanisme van acupunctuur controversieel en is er geen anatomisch substraat voor de acupunctuurpunten. Acupunctuur kan gepaard gaan met bijwerkingen zoals pijn, blauwe plekken, nabloedingen en infecties, en vasovagale collaps. Ernstige bijwerkingen, zoals een pneumothorax of harttamponade, zijn zeldzaam [Melchart 2004].

Kwaliteit van bewijs

2650 De kwaliteit van bewijs was over het algemeen laag, door afwaardering i.v.m. risico op vertekening (blinding issues), inconsistentie ($I^2= 53-79\%$) en onnauwkeurigheid (in bijna de helft van de onderzoeken waren minder dan 50 patiënten opgenomen). De oorzaak van de heterogeniteit is niet gevonden in subgroep-analyses op: adequate geheimhouding bij
2655 randomisatie, populatiegrootte, aantal (sham)acupunctuur-sessies en type sham (door of óp de huid).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Een deel van de patiënten zal graag iets uitproberen om minder migraine-aanvallen te hebben. Een ander deel van de patiënten zal er weinig voor voelen om acupunctuur te ondergaan.

Kosten

2660 Acupunctuur wordt soms vergoed vanuit een aanvullende verzekering voor alternatieve geneeswijzen. De kosten voor één behandeling variëren anno 2020 tussen de €50 en €100 (bron: verschillende websites van acupunctuur praktijken).

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

2665 Acupunctuur is voor een deel van de mensen aanvaardbaar, terwijl een ander deel van de mensen geen alternatieve behandelingen wil (inschatting werkgroep). In veel plaatsen zijn praktijken waarin acupunctuur word toegepast.

Waarom deze aanbeveling?

2670 Acupunctuur lijkt beperkt effectief ten opzichte van gebruikelijke zorg; dit effect lijkt grotendeels op een placebo-effect te berusten, gezien het contrast met de vergelijking met sham acupunctuur. Daarnaast is het werkingsmechanisme van acupunctuur bij migraine niet bekend en is er een kans op (over het algemeen) geringe bijwerkingen. Daarom is de werkgroep van

mening dat acupunctuur niet actief moet worden aanbevolen aan patiënten met episodische migraine.

2675 Indien patiënten graag acupunctuur willen proberen, bijvoorbeeld bij eerdere goede ervaringen, zijn er geen zwaarwegende argumenten om deze behandeling te ontraden.

Aanbeveling (neutraal)

Acupunctuur als preventieve behandeling bij migraine wordt niet aanbevolen.

Detail Medicamenteuze aanvalsbehandeling migraine bij volwassenen

2680 Achtergrond

Paracetamol is bij acute en chronische pijn voor patiënten van alle leeftijden de eerste keus bij start van pijnstilling. NSAID's zijn stap 2 in de behandeling van acute en chronische pijn (zie [NHG-Standaard Pijn](#)).

2685 Triptanen zijn selectieve serotonine-agonisten van de 5-HT_{1B/1D}-receptor; Door activatie van de 5-HT_{1B/1D}-receptor in de intracraniale bloedvaten en zenuwcellen in het trigeminocervicale complex veroorzaken ze vasoconstrictie van bepaalde craniale bloedvaten en remmen ze de afgifte van proinflammatoire neuropeptiden.

Er zijn momenteel 7 verschillende triptanen verkrijgbaar: almotriptan, eletriptan, naratriptan, frovatriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan.

2690 Bij circa één derde van de patiënten bij wie de aanval in eerste instantie onderdrukt is, komen de klachten binnen 24 uur terug ('recurrence').

Het is de vraag of de combinatie triptaan plus NSAID als initiële aanvalsbehandeling effectiever is dan een triptaan alleen bij patiënten met onvoldoende verbetering van de pijn of bij patiënten met recurrence.

2695 In dit detail wordt achtereenvolgens de volgende medicatie besproken:

- A. Paracetamol
- B. NSAID's
- C. Triptanen
- 2700 D. Combinatiebehandeling paracetamol en NSAID
- E. Combinatiebehandeling triptaan met NSAID of paracetamol

Aan het einde van dit detail is een gedeelde 'Waarom deze aanbeveling?' en een aanbeveling (met stappenplan) geformuleerd.

2705

A. Paracetamol

Uitgangsvraag

2710 Wat is de effectiviteit van paracetamol als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen? Zie voor de PICO tabel [X](#).

Tabel [X](#) PICO

Patiënten	Patiënten met (episodische) migraine
Interventie	Paracetamol
Vergelijking	Placebo
Uitkomstmaten	Pijnvrij na 2 uur (cruciaal) Blijvend pijnvrij na 24 uur (cruciaal) Tijdsduur tot weer kunnen functioneren (cruciaal) Afname misselijkheid en braken (belangrijk) Bijwerkingen (belangrijk)

Methoden

2715 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

Resultaat zoekactie

2720 De zoekactie leverde een review met meta-analyse op naar de effectiviteit van paracetamol bij migraine-aanvallen [Derry 2013a]. Na de zoekdatum van deze review zijn er geen RCT's meer verschenen m.b.t. dit onderwerp.

Onderzoekskarakteristieken

2725 De meta-analyse van Derry [2013] includeerde 4 RCT's die paracetamol (1000mg) met placebo vergeleken voor de behandeling van acute migraine-aanvallen (n = 1.096, gemiddelde leeftijd = 40 jaar, gemiddeld percentage vrouwen = 83). Gebruikte uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur, weer kunnen functioneren na 2 uur, niet misselijk meer na 2 uur, bijwerkingen.

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **Xa** en onderstaande tekst voor de samenvatting van de resultaten.

- 2730
- Gemiddeld 19% van de patiënten die paracetamol gebruikten was na 2 uur pijnvrij t.o.v. 10% in de placebogroep (RR 1,80 (95%BI 1,24-2,62), NNT 12 (7,5-32), 3 onderzoeken, n=717;
 - 16% van de patiënten die paracetamol gebruikten was na 24 uur nog steeds pijnvrij t.o.v. 8% in de placebogroep (RR niet berekend, 1 studie, n=173);
- 2735
- Gemiddeld 24% van de patiënten die paracetamol gebruikten kon weer functioneren na 2 uur t.o.v. 14% in de placebogroep (RR 1,76 (95%BI 1,24-2,48), 2 onderzoeken, n=610);
 - Gemiddeld 59% van de patiënten die paracetamol gebruikten was niet meer misselijk na 2 uur t.o.v. 44% in de placebogroep (RR 1,37 (95%BI 1,17-1,61), 2 onderzoeken, n=536);
 - Gemiddeld kreeg 18% van de patiënten die paracetamol gebruikten een bijwerking t.o.v. 23% in de placebogroep (RR 0,78 (95%BI 0,64-0,95), 4 onderzoeken, n=1.096).
- 2740

Conclusies

- Bij gebruik van paracetamol is men waarschijnlijk vaker pijnvrij na 2 uur dan bij gebruik van placebo, dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is redelijk);
 - Bij gebruik van paracetamol is men mogelijk vaker pijnvrij na 24 uur dan bij gebruik van placebo, dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag);
 - Bij gebruik van paracetamol kan men vaker weer functioneren na 2 uur dan bij gebruik van placebo, dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is hoog);
 - Bij gebruik van paracetamol is men waarschijnlijk vaker niet meer misselijk na 2 uur dan bij gebruik van placebo, dit verschil is niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is redelijk);
- 2750
- Bij gebruik van paracetamol heeft men waarschijnlijk vaker een bijwerking dan bij gebruik van placebo, dit verschil is niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is redelijk).

2755 **Tabel **Xa** Paracetamol (1000mg) vergeleken met placebo als aanvalsbehandeling bij migraine**

Uitkomstmaat	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten placebogroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Pijnvrij na 2 uur	3 (n=717)	19%	10%	1,80 (1,24-2,62)	Redelijk ¹
Blijvend pijnvrij na 24 uur	1 (n=173)	16%	8%	2,00 (onbekend)	Laag ²
Weer kunnen functioneren na 2 uur	2 (n=610)	24%	14%	1,76 (1,24-2,48)	Hoog
Niet misselijk meer na 2 uur	2 (n=536)	59%	44%	1,37 (1,17-1,61)	Redelijk ¹
Bijwerkingen	4 (n=1.096)	18%	23%	0,78 (0,64-0,95)	Redelijk ¹

1. **Risico op bias: Ernstig.** Incomplete data.
2. **Risico op bias: Ernstig.** Incomplete data. **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Lage aantallen patiënten.

Klinisch relevant effect: een *verandering* van meer dan 20% t.o.v. de controlegroep, net als een relatief risicoverschil van 25% (dus RR < 0,75 of RR > 1,25), wordt als klinisch relevant aangemerkt.

2760 Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordeel: voor alle uitkomstmaten lijkt paracetamol beter te werken dan placebo. Paracetamol is waarschijnlijk even effectief als triptanen voor wat betreft het pijnvrij zijn na 2 uur en blijvend pijnvrij zijn na 24 uur (zie Detail Triptanen als aanvalsbehandeling). De beschreven meta-analyse laat ook zien dat paracetamol (1000mg) plus metoclopramide (10 mg) even effectief is als sumatriptan (100mg) (uitkomstmaten hoofdpijnvermindering na 2 uur; gebruik rescue medicatie) [Derry 2013a]. Mogelijk is het effect van paracetamol plus metoclopramide groter als wordt vergeleken met de gebruikelijke dosering van sumatriptan (50 mg). Paracetamol is veilig en heeft een gunstig bijwerkingenprofiel.

2765

2770

Nadeel: het percentage patiënten dat pijnvrij is 2 of 24 uur na gebruik van paracetamol bij een migraine-aanval is laag (16-19%). Een hoger percentage rapporteert *afname* van pijn 2 uur na gebruik van paracetamol: in de beschreven meta-analyse 57% (versus 36% van de patiënten die placebo innamen). Onder *afname* van pijn verstaan we pijnreductie van matig of ernstig naar mild of geen, zonder gebruik van rescue medicatie.

2775

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was laag tot hoog. Er werd m.n. afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (laag aantal events of patiënten in een onderzoek(sarm)) of kans op bias door incomplete data.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het belangrijk dat de pijn bij een migraine-aanval snel over is, ze snel weer kunnen functioneren en dat de pijn niet terugkomt [Smelt 2014].

2780

Kosten

Paracetamol is goedkoop (Medicijnkosten.nl, geraadpleegd dd 3-2-2020: tablet 500 mg 2 stuks €0,04; zetpil 1000 mg €0,25). Paracetamol wordt niet vergoed vanuit de basisverzekering.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

2785 Het hangt van de persoonlijke voorkeur van de patiënt af of hij medicatie wil gebruiken als aanvalsbehandeling. Paracetamol is vrij verkrijgbaar zonder recept.

Waarom deze aanbeveling?

Paracetamol is (beperkt) effectief, goedkoop, makkelijk verkrijgbaar en heeft weinig bijwerkingen.

2790 In de dagelijkse praktijk zullen veel patiënten deze stap al hebben geprobeerd voordat ze op het spreekuur komen. Ga in dit geval na of paracetamol voldoende hoog gedoseerd was en of het op het juiste moment is ingenomen (bij het begin van de hoofdpijn).

Voor de plaatsbepaling ten opzichte van de andere aanvalsbehandelingen bij episodische migraine: zie de gedeelde 'Waarom deze aanbeveling?' aan het einde van dit detail.

2795 Aanbeveling (sterk / voor)

Overweeg paracetamol als aanvalsbehandeling bij episodische migraine. Doseer voldoende hoog (max 4dd 1000 mg) en geef het advies de paracetamol in te nemen zodra de hoofdpijn begint.

B. NSAID's

2800 Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van NSAID's als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen? Zie voor de PICO tabel **X**.

Tabel **X** PICO

Patiënten	Patiënten met (episodische) migraine
Interventie	NSAID's (naproxen, ibuprofen, diclofenac, acetylsalicylzuur)
Vergelijking	Placebo
Uitkomstmaten	Pijnvrij na 2 uur (cruciaal) Blijvend pijnvrij na 24 uur (cruciaal) Tijdsduur tot weer kunnen functioneren (cruciaal) Afname misselijkheid en braken (belangrijk) Bijwerkingen (belangrijk)

2805

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

2810 Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde vier reviews met meta-analyse op naar de effectiviteit van NSAIDs (al dan niet in combinatie met anti-emetica) bij migraine-aanvallen [Derry 2013b, Kirthi 2013, Law 2013, Rabbie 2013]. Na de zoekdatum van deze reviews zijn er geen RCT's meer verschenen m.b.t. dit onderwerp.

2815 **Onderzoekskarakteristieken**

De meta-analyse van Derry (2013) includeerde 5 RCT's die diclofenac (50mg) met placebo vergeleken voor de behandeling van acute migraine-aanvallen (1.356 patiënten, 2.711 aanvallen, gemiddelde leeftijd = 39 jaar, gemiddeld % vrouwen = 85).

2820 De meta-analyse van Rabbie (2013) includeerde 9 RCT's die ibuprofen (200-600mg) met placebo vergeleken voor de behandeling van acute migraine-aanvallen (4.373 patiënten, 5.223 aanvallen, gemiddelde leeftijd = 37 jaar, gemiddeld % vrouwen = 78).

De meta-analyse van Law (2013) includeerde 4 RCT's die naproxen (500 of 825mg) met placebo vergeleken voor de behandeling van acute migraine-aanvallen (n = 2.149, gemiddelde leeftijd = 41 jaar, gemiddeld % vrouwen = 87).

2825 De meta-analyse van Kirthi (2013) includeerde 6 RCT's die acetylsalicylzuur (900 of 1000mg) met placebo vergeleken voor de behandeling van acute migraine-aanvallen (n = 2.027, gemiddelde leeftijd = 41 jaar, gemiddeld % vrouwen = 82).

Gebruikte uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur, weer kunnen functioneren na 2 uur, niet misselijk meer na 2 uur, bijwerkingen.

2830 **Effectiviteit en bijwerkingen**

Zie tabel **XX** en onderstaande tekst voor de samenvatting van de resultaten.

- Gemiddeld 23% van de patiënten die een NSAID gebruikte was na 2 uur pijnvrij t.o.v. 11% in de placebogroep (RRs 1,8 - 2,1 (95%BI 1,4-2,8), 21 onderzoeken, n=9.345);
- Gemiddeld 33% van de patiënten die een NSAID gebruikte was na 24 uur nog steeds pijnvrij t.o.v. 17% in de placebogroep (RRs 1,8-2,3 (95%BI 1,4-3,0), 11 onderzoeken, n=4.946);
- Gemiddeld 36% van de patiënten die een NSAID gebruikte kon weer functioneren na 2 uur t.o.v. 21% in de placebogroep (RRs 1,4-2,1 (95%BI 1,2-2,8), 6 onderzoeken, n=3.207);
- Gemiddeld 49% van de patiënten die een NSAID gebruikte was niet misselijk meer na 2 uur t.o.v. 34% in de placebogroep (RRs 1,3-1,7 (95%BI 1,1-2,2), 12 onderzoeken, n=2.723);
- Gemiddeld kreeg 18% van de patiënten die een NSAID gebruikte een bijwerking t.o.v. 19% in de placebogroep (RRs 0,9-1,3 (95%BI 0,7-1,6), 16 onderzoeken, n=5.771).

Conclusies

- Bij gebruik van een NSAID is men mogelijk vaker pijnvrij na 2 uur dan bij gebruik van placebo, dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk);
- Bij gebruik van een NSAID is men mogelijk vaker pijnvrij na 24 uur dan bij gebruik van placebo, dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag);
- Bij gebruik van een NSAID kan men mogelijk vaker weer functioneren na 2 uur dan bij gebruik van placebo, dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk);
- Bij gebruik van een NSAID is men mogelijk vaker niet meer misselijk na 2 uur dan bij gebruik van placebo, dit verschil is niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk);
- Bij gebruik van een NSAID heeft men mogelijk even vaak een bijwerking dan bij gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk).

2855

Tabel **XX** NSAID's vergeleken met placebo als aanvalsbehandeling van migraine bij volwassenen

Uitkomstmaat 'pijnvrij na 2 uur'

	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten placebogroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Diclofenac (50mg)	2 (n=1.477)	22	11	2,0 (1,6-2,6)	Redelijk ¹
Ibuprofen (200mg)	2 (n=777)	20	10	2,0 (1,4-2,8)	Redelijk ¹
Ibuprofen (400mg)	6 (n=2.575)	26	12	1,9 (1,6-2,3)	Laag ²
Ibuprofen (600mg)	1 (n=340)	29	13	-	Laag ³
Naproxen (500/825mg)	4 (n=2.149)	17	9	2,0 (1,6-2,6)	Redelijk ¹
Acetylsalicylzuur (900/1000mg)	6 (n=2.027)	24	11	2,1 (1,7-2,6)	Redelijk ¹
Uitkomstmaat 'blijvend pijnvrij na 24 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten placebogroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Diclofenac (50mg)	2 (n=1.578)	19	8	2,3 (1,7-3,0)	Redelijk ¹
Ibuprofen (200mg)	1 (n=340)	54	35	-	Laag ³
Ibuprofen (400mg)	4 (n=879)	45	19	2,2 (1,8-2,7)	Laag ²
Naproxen (500/825mg)	4 (n=2.149)	12	7	1,8 (1,4-2,4)	Laag ³
Uitkomstmaat 'weer kunnen functioneren na 2 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten placebogroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Ibuprofen (200mg)	2 (n=757)	46	30	1,4 (1,2-1,7)	Redelijk ¹
Ibuprofen (400mg)	2 (n=1.104)	42	24	1,6 (1,4-1,9)	Laag ²
Naproxen (500/825mg)	2 (n=1.346)	20	9	2,1 (1,6-2,8)	Redelijk ¹
Uitkomstmaat 'niet misselijk meer na 2 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten placebogroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Ibuprofen (200mg)	2 (n=429)	49	36	1,3 (1,1-1,7)	Redelijk ¹
Ibuprofen (400mg)	3 (n=634)	52	33	1,5 (1,3-1,9)	Redelijk ¹
Naproxen (500/825mg)	3 (n=782)	39	23	1,7 (1,4-2,2)	Laag ⁴
Acetylsalicylzuur (900/1000mg)	4 (n=878)	56	44	1,3 (1,1-1,4)	Laag ²
Uitkomstmaat 'bijwerkingen' (niet nader gedefinieerd)					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten placebogroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs

Diclofenac (50mg)	3 (n=1.075)	18	16	1,1 (0,9-1,5)	Redelijk ¹
Ibuprofen (200mg)	2 (n=780)	22	28	0,9 (0,7-1,1)	Redelijk ¹
Ibuprofen (400mg)	7 (n=1.767)	15	19	1,0 (0,8-1,2)	Redelijk ⁵
Naproxen (500/825mg)	4 (n=2.149)	15	12	1,3 (1,1-1,6)	Laag ³

- 2860 ¹ afwaardering i.v.m. kans op selectiebias (methode onduidelijk)
² afwaardering i.v.m. kans op selectiebias (methode onduidelijk) en incomplete data, plus heterogeniteit (75-84%)
³ afwaardering i.v.m. kans op selectiebias (methode onduidelijk) en onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten)
- 2865 ⁴ afwaardering i.v.m. kans op selectiebias (methode onduidelijk), onduidelijke blinding, plus heterogeniteit (70%)
⁵ afwaardering i.v.m. kans op selectiebias (methode onduidelijk) en incomplete data

Klinisch relevant effect: een *verandering* van meer dan 20% t.o.v. de controlegroep, net als een relatief risicoverschil van 25% (dus $RR < 0,75$ of $RR > 1,25$), wordt als klinisch relevant aangemerkt.

2870 Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordeel: voor alle uitkomstmaten m.b.t. effectiviteit lijken NSAID's beter te werken dan placebo: 17-29% van de patiënten is 2 uur na inname van een NSAID pijnvrij.

Nadeel: NSAID's kunnen gepaard gaan met bijwerkingen en kennen een aantal belangrijke contra-indicaties (zie NHG-Standaard Pijn).

2875

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was redelijk tot laag. Er werd m.n. afgewaardeerd voor kans op selectiebias (methode onduidelijk) en heterogeniteit.

Waarden en voorkeuren van patiënten

2880 Voor patiënten is het belangrijk dat de pijn bij een migraine-aanval snel over is, ze snel weer kunnen functioneren en dat de pijn niet terugkomt [Smelt 2014].

Kosten

NSAID's zijn goedkoop (www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd dd 3-2-2020): ibuprofen tablet 400 mg €0,08; 600 mg €0,08; naproxen tablet 500 mg € 0,05; zetpil 500 mg €0,68; diclofenac tablet 50 mg € 0,03 zetpil 50 mg € 0,15; acetylsalicylzuur tablet 500 mg, 2 stuks €1,76.

2885

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Het hangt van de persoonlijke voorkeur van de patiënt af of hij een NSAID wil gebruiken als aanvalsbehandeling. NSAID's zijn vrij verkrijgbaar.

Waarom deze aanbeveling?

2890 NSAID's zijn waarschijnlijk effectief in de behandeling van een migraine-aanval. De kosten zijn gering en bij deze relatief jonge populatie met over het algemeen weinig comorbiditeit zijn ze waarschijnlijk veilig bij kortdurend gebruik.

- 2895 Qua effectiviteit zijn de verschillende NSAID's (ibuprofen, naproxen, diclofenac en acetylsalicylzuur) waarschijnlijk gelijkwaardig. Diclofenac heeft het hoogste cardiovasculaire risico; deze middelen hebben daarom niet de voorkeur bij patiënten met migraine waarbij het cardiovasculaire risico verhoogd is. De kosten van acetylsalicylzuur zijn hoger. De voorkeur gaat daarom uit naar ibuprofen of naproxen. Bij eerdere goede ervaringen kan, indien er geen contra-indicaties zijn, ook voor diclofenac of acetylsalicylzuur worden gekozen. Kies afhankelijk van
- 2900 specifieke patiëntkenmerken (comorbiditeit, voorgeschiedenis van cardiovasculaire of gastro-intestinale aandoeningen, respons op eerder voorgeschreven NSAID's) voor ibuprofen of naproxen.
- Indien gekozen wordt voor een combinatie van acetylsalicylzuur en metoclopramide, verdient het de voorkeur om de preparaten los voor te schrijven, en niet het combinatiepreparaat. Het combinatiepreparaat is vele malen duurder dan de losse middelen.
- 2905 Voor de plaatsbepaling ten opzichte van de andere aanvalsbehandelingen bij episodische migraine: zie de gedeelde 'Waarom deze aanbeveling?' aan het einde van dit detail.

Aanbeveling (sterk/ voor)

- 2910 Overweeg een NSAID (ibuprofen, naproxen) als aanvalsbehandeling bij episodische migraine. Houd vanwege de mogelijke (ernstige) bijwerkingen van NSAID's de dosering zo laag en de duur van het gebruik zo kort mogelijk. Let op contra-indicaties (zie [NHG-Standaard Pijn](#)). Combineer een NSAID met een protonpompremmer in standaarddosering als het gastro-intestinale risico verhoogd is (zie de [NHG-Standaard Maagklachten](#)).

C. Triptanen

2915

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van triptanen als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen? Zie voor de PICO tabel [X](#).

2920 Tabel [X](#) PICO

Patiënten	Patiënten met (episodische) migraine
Interventie	Triptanen
Vergelijking	Placebo Paracetamol NSAIDs
Uitkomstmaten	Pijnvrij binnen 2 uur (cruciaal) Blijvend pijnvrij na 24 uur (cruciaal) Tijdsduur tot weer kunnen functioneren (cruciaal) Afname misselijkheid en braken (belangrijk) Bijwerkingen (belangrijk)

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

2925 **Resultaat zoekactie**

De zoekactie leverde vier reviews met meta-analyses op naar de effectiviteit van triptanen bij migraine-aanvallen [Bird 2014, Cameron 2015, Derry 2014, Menshawy 2018] en na de zoekdatum van deze reviews nog 4 RCT's [Bigal 2015, Landy 2018, Lipton 2018, Spierings 2018].

2930 Voor de vergelijking met paracetamol en NSAIDs worden de vergelijkingen uit Cameron 2015 gebruikt.

Onderzoekskarakteristieken

De meta-analyse van Derry [2014] includeerde vier reviews (met in totaal 111 RCT's) die sumatriptan (18 verschillende combinaties wat betreft doses (4-100mg) en

2935 toedieningsmethoden (oraal, subcutaan, intranasaal, rectaal)) voor de behandeling van acute migraine-aanvallen met placebo vergeleken (n=52.236; gemiddelde leeftijd en gemiddeld percentage vrouwen = onbekend). Gebruikte uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur, weer kunnen functioneren na 2 uur, bijwerkingen/ niet misselijk meer na 2 uur.

2940 Bird (2014) includeerde 25 RCT's (n = 20.162 met 1-6 migraine-aanvallen per maand; 18-65 jaar; %vrouwen onbekend) waarin zolmitriptan (2,5 en 5mg) en placebo werden vergeleken als behandeling bij een migraine-aanval. Gebruikte uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur, bijwerkingen.

2945 In de meta-analyse van Cameron (2015) werden 133 RCT's geïncludeerd (n = 56.180; leeftijd en geslacht onbekend) waarin de effectiviteit van (alle soorten) triptanen werd vergeleken met placebo bij migraine-aanvallen, maar ook met paracetamol en NSAIDs. Uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur en blijvend pijnvrij na 24 uur.

2950 Menshawy (2018) includeerde 16 RCT's (n = 5925; lft: >18jr ; %vrouwen: 46-98; migraine-aanvallen per maand: 2,6 – 4,8) m.b.t. intranasale sumatriptan als behandeling bij migraine-aanvallen t.o.v. placebo. Uitkomstmaten: pijnvrij na 2 uur, weer kunnen functioneren na 2 uur, misselijkheid, braken.

Voor de RCT's zie ook de tabellen 'Evidence tables Interventie Triptanen' (in de *Totstandkoming [bijlage 6]*); een korte beschrijving:

2955 Bigal (2015) deed een post-hoc analyse m.b.v. data van patiënten die bij aanvang van de migraine-aanval niet misselijk waren. De bijwerking misselijkheid bij transdermaal sumatriptan t.o.v. placebo werd zo onderzocht (n = 446; gem. lft = 41jr; %vrouwen = 85). Uitkomstmaat: misselijkheid na 24 uur.

2960 Spierings (2018) vergeleek de werking van intracutaan zolmitriptan en placebo bij migraine-aanvallen (n = 321; gem.lft = 42jr; %vrouwen = 88). Uitkomstmaten: pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur en bijwerkingen (misselijkheid).

Lipton (2018) includeerde 93 patiënten met migraine om de werking van intranasale sumatriptan te vergelijken met placebo (gem.lft = 42jr; %vrouwen = 81). Uitkomstmaten: pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur en bijwerkingen (misselijkheid).

2965 Landy (2018) deed onderzoek naar de effectiviteit van een sumatriptan-injectie t.o.v. placebo bij patiënten met een migraine-aanval (n = 234; gem.lft = 41jr; %vrouwen = 85). Uitkomstmaten: pijnvrij na 2 uur en misselijkheid.

Tabel xc Overzicht publicaties naar triptanen als aanvalsbehandeling van migraine bij volwassenen

Ref.	Auteur publ.jr	Publ.srt	Populatie	Interventie	Contr.	Uitkomstmaat
1.	Derry 2014	Review	Volwassenen met migraine aanvallen	Sumatriptan	Pcb	Pijnvrij na 2 uur Pijnvrij na 24 u. Bijwerkingen
2.	Bird 2014	Review	Volwassenen met migraine aanvallen	Zolmitriptan	Pcb	Pijnvrij na 2 uur Pijnvrij na 24 u. Bijwerkingen
3.	Cameron 2015	Review	Volwassenen met migraine aanvallen	Triptanen	Pcb Pcm NSAID	Pijnvrij na 2 uur Pijnvrij na 24 u.
4.	Bigal 2015	RCT	Volwassenen met migraine (met/zonder aura en zonder misselijkheid bij de start van de migraineaanval)	Sumatriptan	Pcb	Misselijkheid
5.	Menshawy 2018	Review	Patiënten met episod. migraine (met/zonder aura)	Sumatriptan Intranasaal	Pcb	Pijnvrij na 2 uur Bijwerkingen
6.	Spierings 2018	RCT	Volwassenen met episod. migraine (met/zonder aura)	Zolmitriptan Intracutaan	Pcb	Pijnvrij na 2 uur Pijnvrij na 24 u. Bijwerkingen
7.	Lipton 2018	RCT	Volwassenen met episod. migraine (met/zonder aura)	Sumatriptan Intranasaal	Pcb	Pijnvrij na 2 uur Pijnvrij na 24 u. Bijwerkingen
8.	Landy 2018	RCT	Volwassenen met episod. Migraine (met/zonder aura)	Sumatriptan Injectie	Pcb	Pijnvrij na 2 uur Bijwerkingen

2970

Effectiviteit

Zie tabel xx voor de samenvatting van de resultaten.

Bijwerkingen, contra-indicaties en interacties uit ander bewijs

2975 *Bijwerkingen*

Naast misselijkheid, braken, moeheid, sufheid, duizeligheid en een drukkend, pijnlijk gevoel op de borst worden regelmatig tintelingen, paraesthesieën en warmtesensaties beschreven na gebruik van triptanen.

2980

Zelden worden ook fenomeen van Raynaud, visusstoornissen, opvliegers, blozen, pijnlijk of stijve nek en overgevoelighedsreacties gemeld. Cardiovasculaire bijwerkingen, zoals bradycardie, tachycardie, hartkloppingen, hartritmestoornissen, constrictie van coronairvaten via 5-HT_{1B}-receptoren met als gevolg ischemische ECG-veranderingen, verergering van angina pectoris en myocardinfarct, zijn gemeld. Een dosisafhankelijke voorbijgaande stijging van de bloeddruk enkele uren na toediening kan optreden. Coronaire vasospasmen zijn met name gemeld bij

2985

patiënten met coronaire ischemie. Lokale bijwerkingen zijn bij gebruik van injectie: pijn en roodheid van de injectieplaats, blauwe plekken en bloedingen. Bij gebruik van neusspray: epistaxis, beïnvloeding van de smaak, bittere smaak; te voorkomen door het hoofd licht voorover te houden bij het sprayen en de neus niet op te trekken na het sprayen [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019].

2990

Contra-indicaties

Volgens de Kennisbank zijn contra-indicaties voor gebruik van triptanen een doorgemaakt herseninfarct of TIA, ernstige of ongecontroleerde hypertensie en ernstige leverfunctiestoornis [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019].

2995

In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptaangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. In de NVN richtlijn Medicamenteuze behandeling van migraine en MOH wordt gesteld dat er te weinig data zijn om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken [NVN 2017] Gezien de kans op coronaire vasospasmen is de werkgroep van mening dat coronaire vaatziekten (waaronder angina pectoris) als contra-indicatie beschouwd moeten worden. Overleg zo nodig met de cardioloog.

3000

Tijdens de zwangerschap

3005

Bij de behandeling van een migraineaanval tijdens de zwangerschap heeft paracetamol de voorkeur. Als paracetamol niet voldoende werkt, kan incidenteel sumatriptan worden gebruikt. Frequent gebruik van sumatriptan tijdens de zwangerschap wordt afgeraden (www.lareb.nl).

Tijdens de borstvoedingsperiode

3010

Van de meeste triptanen is niet bekend of ze overgaan in de moedermelk. Voor de behandeling van migraine tijdens de borstvoedingsperiode gaat de voorkeur uit naar paracetamol. Tegen misselijkheid kan domperidon (1e keuze), metoclopramide of meclozine kortdurend worden gebruikt. Van de triptanen hebben sumatriptan (1^e keuze) en eletriptan de voorkeur, omdat ze in (zeer) kleine hoeveelheden overgaan in de moedermelk. Deze middelen kunnen waarschijnlijk veilig worden gebruikt tijdens de borstvoeding. (www.lareb.nl)

3015

Interacties

- Alle triptanen:

3020

- Bij combinatie met ergotamine of een andere 5-HT₁-receptoragonist kan het risico op coronaire vaatspasmen verhoogd zijn. Geadviseerd wordt na staken van een triptaan ten minste 6 uur (bij eletriptan, frovatriptan en naratriptan ten minste 24 uur) te wachten voordat ergotamine wordt gegeven en ten minste 24 uur voordat een andere 5-HT₁-receptorantagonist wordt gegeven. Na staken van ergotamine of een andere 5-HT₁-receptoragonist wordt aanbevolen ten minste 24 uur te wachten voordat een triptaan wordt gegeven [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019].

3025

- 3030 ○ bij combinatie van triptanen met *andere serotonerge medicatie* zoals de SSRI's, de serotonerge TCA's, sint-janskruid (*hypericum perforatum*) en MAO-remmers is het serotoninesyndroom in enkele case reports beschreven. Dit syndroom uit zich in ernstige reacties zoals spiertrekkingen, tremor, agitatie, verwardheid, koorts en zweten. De incidentie van het serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van triptanen met SSRI's en SNRI's blijkt zeer laag. In een retrospectieve database studie over 19.017 patiënten die triptanen en een SSRI of SNRI gebruikten (30.928 persoonsjaren) bedroeg de incidentie van serotoninesyndroom 0.6 per 10 000 persoonsjaren; 95% CI, 0.0-1.5). Er waren vijf patiënten met een mogelijk serotoninesyndroom, indien deze werden meegerekend bedroeg de incidentie van het serotoninesyndroom 2.3 per 10 000 persoonsjaren; 95%-BI 0.6-3.9) [Orlova 2018]. De kennisbank noemt deze interactie alleen bij frovatriptan en almotriptan, en heeft beoordeeld dat de interactie niet relevant is [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019].
- 3035
- 3040
- Eletriptan:
 - 3045 ○ wordt afgeraden in combinatie met sterke *remmers van CYP3A4* zoals ketoconazol, itraconazol, erytromycine, claritromycine en proteaseremmers omdat de plasmaspiegel en halfwaardetijd van eletriptan dan kan toenemen.
- Rizatriptan:
 - 3050 ○ propranolol kan de plasmaconcentratie van rizatriptan verhogen. De fabrikant van rizatriptan adviseert bij gelijktijdige behandeling met propranolol de rizatriptandosis te halveren tot 5 mg in 1 dosis.
- Zolmitriptan:
 - 3055 ○ cimetidine verhoogt plasmaconcentratie van zolmitriptan. Bij gebruik van cimetidine of een CYP1A2-remmer wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur geadviseerd.
- Rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan:
 - 3060 ○ niet-selectieve MAO-remmers en moclobemide kunnen de plasmaconcentratie van deze triptanen verhogen door remming van het metabolisme via MAO-A. De fabrikant ontraadt combinatie met een MAO-remmer of het gebruik van rizatriptan en sumatriptan binnen 2 weken na stopzetting van een MAO-remmer. Voor zolmitriptan wordt een maximale dosering van 5 mg zolmitriptan per 24 uur bij gebruik van een MAO-A-remmer

Conclusies

- 3065 • Sumatriptan (oraal 25-100 mg, intra-/subcutaan 4-100 mg, intranasaal 10-22 mg, rectaal 25 mg), zolmitriptan (oraal 1-10 mg, intracutaan 1-3,8 mg, intranasaal 1-5 mg), almotriptan (oraal 6,25-25 mg), eletriptan (oraal 20-80 mg), frovatriptan (oraal 2,5-5 mg), naratriptan (oraal 2,5mg) en rizatriptan (oraal 5-20mg) lijken effectiever dan placebo bij een migraine-aanval v.w.b. het pijnvrij zijn 2 uur na inname (OR's 1,7 – 8,4) (kwaliteit van bewijs is redelijk);
- 3070 • Sumatriptan (oraal 50-100 mg, intra-/subcutaan 6-50 mg, intranasaal 10 mg), zolmitriptan (oraal 2,5-5 mg, intracutaan 1-3,8 mg, intranasaal 5 mg), almotriptan (oraal 12,5 mg), eletriptan (oraal 20-80 mg), naratriptan (oraal 2,5mg) en rizatriptan (oraal 10mg) lijken effectiever dan placebo bij een migraine-aanval v.w.b. het blijvend pijnvrij zijn (vanaf 2 tot) 24 uur na inname (OR's 2,1 – 6,0) (kwaliteit van bewijs is redelijk);
- 3075 • Sumatriptan injectie (3 mg) en zolmitriptan (oraal en intracutaan) lijkt vaker misselijkheid (als bijwerking) te geven dan placebo (OR's 1,9 – 2,5), transdermaal sumatriptan (6,5 mg) lijkt minder vaak misselijkheid (als bijwerking) te geven dan placebo (OR's 0,4 – 0,6) en intranasaal sumatriptan (1-40 mg) lijkt even vaak misselijkheid (als bijwerking) te geven als placebo bij een migraine-aanval (OR's 0,9 – 3,1) (kwaliteit van bewijs is laag);

- 3080 • Bij gebruik van sumatriptan (oraal 25-100 mg, intracutaan 3,8 mg, subcutaan 6 mg, intranasaal 5-20 mg) en zolmitriptan (oraal 1-5 mg en nasaal 2,5-5 mg) lijkt vaker de misselijkheid verdwenen binnen 2 uur na inname dan bij placebo (OR's 1,3 - 2,2), terwijl bij gebruik van sumatriptan (intracutaan 1-1,9 mg, injectie 3mg) even vaak de misselijkheid verdwenen is als bij gebruik van placebo bij een migraine-aanval (OR's 1,2 (niet significant)) (kwaliteit van bewijs is laag);
- 3085 • Bij gebruik van intranasaal sumatriptan (2,5-40 mg) lijkt braken (als bijwerking) even vaak voor te komen als bij gebruik van placebo bij een migraine-aanval (OR's 0,3-0,9 (niet significant)) (kwaliteit van bewijs is redelijk);
- 3090 • Bij gebruik van sumatriptan (subcutaan 6 mg, intranasaal 10-20 mg, rectaal 25 mg) en zolmitriptan (oraal 5 mg, intranasaal 5 mg) lijken patiënten vaker weer te kunnen functioneren na 2 uur dan bij gebruik van placebo bij een migraine-aanval (OR's 1,3-3,4) (kwaliteit van bewijs redelijk).
- 3095 • Triptanen zijn even effectief als paracetamol (en acetylsalicylzuur) v.w.b. het pijnvrij zijn na 2 uur en blijvend pijnvrij zijn na 24 uur (alle 95%BI's van de OR's hebben een 1 in het interval). Enkele triptanen (sumatriptan, eletriptan, frovatriptan, rizatriptan) zijn effectiever dan NSAIDs v.w.b. deze uitkomstmaten (OR's 1,37 - 2,51) (kwaliteit van bewijs is redelijk).

Tabel xa Triptanen vergeleken met placebo als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen

Uitkomstmaat 'pijnvrij na 2 uur'

SUMATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	25	3	1108	2,7 (1,8 – 4,0)	1
Oraal	25	1	150	2,8 (1,5 – 5,2)	3
Oraal	50	13	6447	2,7 (2,4 – 3,1)	1
Oraal	50	21	5150	3,2 (2,7 – 3,8)	3
Oraal	100	16	6571	3,2 (2,8 – 3,6)	1
Oraal	100	20	4165	4,0 (3,4 – 4,8)	3
Intracutaan/Patch*	50	2	468	2,2 (1,2 – 3,9)	3
Subcutaan	4	2	664	4,8 (3,2 – 7,2)	1
Subcutaan	6	13	2522	3,9 (3,3 – 4,5)	1
Subcutaan	50	2	295	4,9 (2,8 – 8,5)	3
Subcutaan	100	1	49	3,5 (1,1 – 11,3)	3
Injectie	3	1	234	2,6 (1,4 – 4,9)	8
Intranasaal	2,5 - 40	16	5925	1,7 (1,3 – 2,2)	5
Intranasaal	2,5	Onbekend	Onbekend	1,2 (0,5 – 2,7)	5
Intranasaal	5	Onbekend	Onbekend	1,3 (0,8 – 2,1)	5
Intranasaal	10	Onbekend	Onbekend	1,5 (1,3 – 1,9)	5
Intranasaal	10	1	74	3,0 (1,2 – 7,9)	7
Intranasaal	10	5	1115	2,5 (1,8 – 3,4)	1
Intranasaal	20	6	1379	3,1 (2,4 – 4,1)	1
Intranasaal	20	Onbekend	Onbekend	1,7 (1,3 – 2,2)	5
Intranasaal	22	onbekend	Onbekend	2,0 (1,2 – 3,3)	5
Intranasaal	50	1	29	2,3 (0,6 – 9,8)	3
Rectaal	25	2	240	2,4 (1,5 – 3,9)	1
Rectaal	25	1	66	6,8 (2,4 – 20,8)	3
ZOLMITRIPTAN					

Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal en nasaal	1	4	1200	2,7 (2,0 – 3,7)	2
Oraal	1	3	384	1,9 (1,1 – 3,3)	2
Oraal	1,25	1	52	2,2 (0,8 – 6,1)	3
Oraal en nasaal	2,5	12	5825	3,0 (2,6 – 3,5)	2
Oraal	2,5	11	5223	3,0 (2,6 – 3,5)	2
Oraal	2,5	9	3069	3,1 (2,5 – 4,0)	3
Oraal en nasaal	5	11	9391	3,0 (2,8 – 3,3)	2
Oraal	5	8	4277	3,2 (2,7 – 3,7)	2
Oraal	5	5	1747	3,8 (2,8 – 5,3)	3
Oraal	10	2	648	7,8 (4,2 – 14,5)	2
Intracutaan/Patch*	1	1	156	2,1 (sign.)	6
Intracutaan/Patch*	1,9	1	160	1,9 (sign.)	6
Intracutaan/Patch*	3,8	1	159	2,9 (sign.)	6
Intranasaal	5	3	5114	3,0 (2,6 – 3,4)	2
Intranasaal	5	2	1399	4,3 (2,7 – 6,8)	3
ALMOTRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	6,25	1	360	1,9 (1,0 – 3,5)	3
Oraal	12,5	8	2334	2,7 (2,1 – 3,6)	3
Oraal	25	2	352	4,0 (2,5 – 6,4)	3
ELETRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	20	3	407	3,4 (2,2 – 5,1)	3
Oraal	40	11	2935	5,4 (4,3 – 6,9)	3
Oraal	80	7	1621	7,8 (5,9 – 10,3)	3
FROVATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	1,25	2	229	1,2 (0,5 – 2,8)	3
Oraal	2,5	5	1804	4,5 (2,8 – 7,3)	3
Oraal	5	2	338	4,6 (2,4 – 8,8)	3
NARATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	2,5	3	512	1,8 (1,1 – 2,8)	3
RIZATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	5	2	294	3,2 (2,0 – 5,2)	3
Oraal	10	12	2390	4,9 (3,9 – 6,2)	3
Oraal	20	1	82	8,4 (4,0 – 17,9)	3

3100

*In Nederland niet op de markt

Uitkomstmaat 'blijvend pijnvrij na 24 uur'

SUMATRIPTAN

Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	50	4	2526	2,6 (2,1 – 3,4)	1
Oraal	50	13	3442	2,8 (2,3 – 3,4)	3
Oraal	100	6	2891	2,8 (2,3 – 3,4)	1
Oraal	100	8	1824	3,7 (2,9 – 4,6)	3
Subcutaan	6	5	1336	2,2 (1,8 – 2,8)	1
Subcutaan	50	2	295	2,9 (1,8 – 4,8)	3
Intranasaal	10	1	74	2,8 (sign.)	7
ZOLMITRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	2,5	2	984	3,5 (2,1 – 5,8)	2
Oraal	2,5	4	1794	2,7 (2,0 – 3,7)	3
Oraal en nasaal	5	3	4991	4,7 (3,6 – 5,9)	2
Oraal	5	1	693	3,7 (2,2 – 6,2)	2
Oraal	5	2	927	3,0 (2,0 – 4,5)	3
Intracutaan/Patch*	1	1	156	2,3 (sign.)	6
Intracutaan/Patch*	1,9	1	160	2,2 (sign.)	6
Intracutaan/Patch*	3,8	1	159	3,0 (sign.)	6
Intranasaal	5	2	4298	4,9 (3,7 – 6,5)	2
Intranasaal	5	2	1399	3,5 (2,5 – 5,2)	3
ALMOTRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	12,5	4	1019	2,5 (1,8 – 3,5)	3
ELETRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	20	3	553	3,1 (2,1 – 4,5)	3
Oraal	40	7	1418	4,6 (3,5 – 6,1)	3
Oraal	80	4	949	6,0 (4,4 – 8,3)	3
NARATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	2,5	2	327	2,1 (1,3 – 3,5)	3
RIZATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	10	6	1191	3,0 (2,2 – 4,0)	3

*In Nederland niet op de markt

Uitkomstmaat 'misselijkheid' (bijwerking)

SUMATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Injectie	3	1	234	2% (pcb 0%)	8
Transdermaal	6,5	1	239	0,4 tot 0,6 (onb)	4
Intranasaal	2,5 - 40	16	5925	1,0 (0,8 – 1,3)	5

Intranasaal	1	Onbekend	Onbekend	3,1 (0,6 – 15,9)	5
Intranasaal	5	Onbekend	Onbekend	1,0 (0,8 – 1,2)	5
Intranasaal	10	Onbekend	Onbekend	1,3 (0,7 – 2,3)	5
Intranasaal	20	Onbekend	Onbekend	0,9 (0,8 – 1,1)	5
ZOLMITRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	2,5	6	2390	1,9 (1,3 – 3,0)	2
Oraal	5	7	7018	2,0 (1,4 – 2,7)	2
Oraal	10	2	736	2,5 (1,2 – 5,3)	2
Intracutaan/Patch*	1 – 3,8	1	333	1-2% (pcb 0%)	6

*In Nederland niet op de markt

3105 **Uitkomstmaat 'niet misselijk meer binnen 2 uur'**

SUMATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	25	4	551	1,5 (1,2 – 1,9)	1
Oraal	50	7	973	1,4 (1,2 – 1,7)	1
Oraal	100	14	2996	1,5 (1,4 – 1,7)	1
Intracutaan/Patch*	1	1	156	1,2 (niet sign.)	6
Intracutaan/Patch*	1,9	1	160	1,2 (niet sign.)	6
Intracutaan/Patch*	3,8	1	159	1,3 (sign.)	7
Subcutaan	6	5	667	2,2 (1,9 – 2,6)	1
Injectie	3	1	234	1,2 (niet sign.)	8
Intranasaal	5	2	476	1,5 (1,2 – 1,9)	1
Intranasaal	10	1	74	1,9 (sign.)	7
Intranasaal	20	5	1272	1,7 (1,5 – 2,0)	1
ZOLMITRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal	1	2	194	1,5 (1,0 – 2,2)	2
Oraal en nasaal	2,5	7	2140	1,5 (1,4 – 1,7)	2
Oraal en nasaal	5	6	2056	1,5 (1,4 – 1,7)	2

*In Nederland niet op de markt

Uitkomstmaat 'braken' (bijwerking)

SUMATRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Intranasaal	2,5 - 40	16	5925	0,9 (0,7 – 1,2)	5
Intranasaal	2,5	Onbekend	Onbekend	0,3 (0,1 – 1,4)	5
Intranasaal	5	Onbekend	Onbekend	0,8 (0,6 – 1,0)	5
Intranasaal	10	Onbekend	Onbekend	0,9 (0,8 – 1,2)	5
Intranasaal	20	Onbekend	Onbekend	0,9 (0,8 – 1,1)	5

Uitkomstmaat 'weer kunnen functioneren na 2 uur'

SUMATRIPTAN

Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Subcutaan	6	3	750	3,4 (2,7 – 4,4)	1
Intranasaal	2,5 - 40	16	5925	1,4 (1,2 – 1,6)	5
Intranasaal	2,5	Onbekend	Onbekend	1,4 (0,9 – 2,2)	5
Intranasaal	5	Onbekend	Onbekend	1,4 (0,9 – 2,4)	5
Intranasaal	10	Onbekend	Onbekend	1,3 (1,1 – 1,6)	5
Intranasaal	20	Onbekend	Onbekend	1,5 (1,3 – 1,8)	5
Rectaal	25	2	238	2,6 (1,6 – 4,3)	1
ZOLMITRIPTAN					
Toedieningsvorm	Dosis (mg)	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten / aanvallen	RR/OR (95%BI)	Ref.
Oraal en nasaal	5	2	3228	2,4 (2,1 – 2,8)	2

3110

Tabel xb Triptanen vergeleken met paracetamol, NSAID of acetylsalicylzuur (alleen in standaarddosering) als aanvalsbehandeling van migraine bij volwassenen
Uitkomstmaat 'pijnvrij na 2 uur'

Triptaan	Vs paracetamol	Vs NSAID	Vs acetylsalicylzuur	Referentie
Sumatriptan	1,34 (0,49-3,84)	1,37 (1,05-1,80)	1,21 (0,61-2,42)	3
Zolmitriptan	1,31 (0,47-3,77)	1,34 (0,94-1,91)	1,18 (0,58-2,45)	3
Almotriptan	1,14 (0,40-3,30)	1,17 (0,81-1,68)	1,03 (0,50-2,14)	3
Eletriptan	2,26 (0,81-6,54)	2,31 (1,63-3,30)	2,04 (0,99-4,22)	3
Frovatriptan	1,87 (0,62-5,78)	1,91 (1,11-3,32)	1,69 (0,74-3,90)	3
Naratriptan	0,74 (0,25-2,29)	0,76 (0,44-1,30)	0,67 (0,30-1,55)	3
Rizatriptan	2,02 (0,75-5,68)	2,07 (1,47-2,93)	1,83 (0,89-3,80)	3

3115

Uitkomstmaat 'blijvend pijnvrij na 24 uur'

Triptaan	Vs paracetamol	Vs NSAID	Vs acetylsalicylzuur	Referentie
Sumatriptan	1,76 (0,60-5,77)	1,51 (1,12-2,05)	-	3
Zolmitriptan	1,73 (0,57-5,77)	1,48 (0,98-2,22)	-	3
Almotriptan	1,57 (0,51-5,32)	1,34 (0,86-2,12)	-	3
Eletriptan	2,94 (0,97-9,84)	2,51 (1,67-3,73)	-	3
Frovatriptan	-	-	-	3
Naratriptan	1,35 (0,41-4,77)	1,15 (0,63-2,06)	-	3
Rizatriptan	1,88 (0,65-5,99)	1,61 (1,05-2,45)	-	3

Klinisch relevant effect: een *verandering* van meer dan 20% t.o.v. de controlegroep, net als een relatief risicoverschil van 25% (dus RR < 0,75 of RR > 1,25), wordt als klinisch relevant aangemerkt.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

3120

Voordeel: met dit overzicht is te zien dat, op een paar doseringen en toedieningsvormen na, de meeste triptanen een positieve werking hebben op klachtenvermindering bij een migraine-

aanval. Met triptanen is 18 tot 50% van de patiënten volledig pijnvrij na 2 uur. In de meta-analyse van Cameron blijkt daarnaast dat 42 tot 76% van de patiënten binnen 2 uur afname van de pijn ervaart [Cameron 2015].

- 3125 Nadeel: niet bij elke triptaan, elke dosering en elke toedieningsvorm is elke uitkomstmaat gemeten, zodat een vergelijking op alle punten niet mogelijk is en het lastig is te bepalen welke triptaan het meest effectief is. Gebruik van triptanen kan gepaard gaan met bijwerkingen. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, moeheid, sufheid/slaperigheid, duizeligheid en een drukkend gevoel op de borst. Ernstige maar zeldzame bijwerkingen zijn coronaire vasospasmen, met name bij patiënten met coronaire ischemie (zie detail bijwerkingen en interacties van triptanen).
- 3130 Daarnaast kan frequent gebruik van triptanen (≥ 10 dagen/maand) leiden tot medicatie-oevergebruikshoofdpijn.
- 3135 Triptanen zijn waarschijnlijk niet effectiever dan paracetamol en vergelijkbaar of net iets effectiever dan NSAID's.

Kwaliteit van bewijs

- De kwaliteit van bewijs was laag tot redelijk. Er werd m.n. afgewaardeerd voor kans op selectiebias in de verschillende onderzoeken en sponsoring door de farmaceutische industrie, daarnaast een enkele keer voor onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen of een laag aantal patiënten in een onderzoek).
- 3140

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het belangrijk dat de pijn bij een migraine-aanval snel over is, ze snel weer kunnen functioneren en dat de pijn niet terugkomt [Smelt 2014].

Kosten

- 3145 Medicijnkosten, geraadpleegd dd 03-02-2020, prijs per stuk/dosis:
sumatriptan: tablet 50 mg € 0,18; neusspray 20 mg/dosis, 1 dosis per stuk €8,39; subcutane injectie 12 mg/ml, 0,5 ml €14,66; zetpil 25 mg €13,63 (wordt niet vergoed) .
eletriptan tablet 40 mg €4,17
naratriptan tablet 2,5 mg €0,47
- 3150 zolmitriptan tablet 2,5 mg €1,45; smelttablet 2,5 mg €0,13
rizatriptan tablet 10 mg €0,19; smelttablet 10 mg €0,18
frovatriptan tablet 2,5 mg €1,95
almotriptan tablet 12,5 mg €2,89

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

- 3155 Het hangt van de persoonlijke voorkeur van de patiënt af of hij een triptaan wil gebruiken als aanvalsbehandeling. Sommige patiënten willen zichzelf niet injecteren (sumatriptan subcutaan).

Waarom deze aanbeveling?

Triptanen zijn effectief als aanvalsbehandeling bij migraine. De effectiviteit is waarschijnlijk vergelijkbaar met die van paracetamol.

- 3160 Er zijn diverse triptanen beschikbaar, die onderling mogelijk iets verschillen wat betreft werkzaamheid, maar het is onduidelijk of de verschillen klinisch relevant zijn. De ervaring is dat triptanen nuances laten zien in het werkings- en bijwerkingenpatroon en dat deze verschillen per individu.

3165 Sumatriptan is in 1991 als eerste op de markt gekomen en is het meest onderzocht. Op grond van de kosten gaat de voorkeur uit naar sumatriptan (tablet), zolmitriptan (smeltablet) en rizatriptan (tablet en smeltablet). Schrijf alleen een niet-orale toedieningsvorm (sumatriptan injectie, neusspray of zetpil) voor aan patiënten die ondanks gebruik van een anti-emeticum last hebben van misselijkheid, al dan niet met braken, en bij wie orale geneesmiddelen onvoldoende werkzaam zijn. De kosten van deze middelen zijn aanzienlijk hoger.

3170 Bespreek met de patiënt bij aanvang van de behandeling de effectiviteit, bijwerkingen en contra-indicaties. Beoordeel de werkzaamheid van elk geneesmiddel na twee tot drie aanvallen. Als er onvoldoende effect is of er zijn te veel bijwerkingen, probeer dan een ander triptaan. Het ophogen van de dosering bij onvoldoende respons is alleen zinvol bij sumatriptan en
3175 zolmitriptan.

Het is niet zinvol om een triptaan in te nemen tijdens de aura; hoofdpijn kan hiermee niet voorkomen worden, aangezien het trigeminovasculaire complex tijdens de aura nog niet geactiveerd is. Adviseer het triptaan zo snel mogelijk in te nemen als de hoofdpijn optreedt en
3180 de patiënt dit herkent als migraine [NVN 2017].

Bij circa één derde van de patiënten bij wie de aanval in eerste instantie onderdrukt is, komen de klachten binnen 24 uur terug ('recurrence'). In dit geval kan een tweede dosering worden ingenomen. Het is niet zinvol om een tweede dosering in te nemen, als de eerste niet gewerkt heeft.

3185 Hoewel frovatriptan een langere halfwaardetijd ($t^{1/2}$ ca. 26 uur) heeft dan de andere triptanen, is het niet zeker of dit ook tot een lagere kans op recurrence leidt: de uitkomstmaat 'blijvend pijnvrij na 24 uur' is niet onderzocht in de geïncludeerde onderzoeken naar frovatriptan. Op basis van head to head onderzoek van lage kwaliteit zijn er aanwijzingen dat frovatriptan minder vaak tot recurrence binnen 48 uur leidt dan rizatriptan, almotriptan; de verschillen zijn
3190 echter niet klinisch relevant. Er was geen verschil ten opzichte van zolmitriptan. Op grond hiervan zijn er onvoldoende aanwijzingen om frovatriptan de voorkeur te geven [Linde 2016]. Voor de plaatsbepaling van triptanen ten opzichte van de andere aanvalsbehandelingen bij episodische migraine: zie de gedeelte 'Waarom deze aanbeveling' aan het einde van dit detail.

Aanbeveling (sterk / voor)

3195 Overweeg een triptaan als aanvalsbehandeling bij episodische migraine.

- Start het triptaan niet tijdens de aura, maar zodra de hoofdpijn begint en de patiënt dit herkent als migraine.
- Kies een triptaan op grond van eerdere ervaringen, contra-indicaties en kosten
- Beperk gebruik van triptanen of combinaties van middelen tot maximaal 10 dagen per
3200 maand in verband met risico op medicatieovergebruikshoofdpijn

D. Combinatiebehandeling paracetamol met NSAID

Uitgangsvraag

3205 Wat is de effectiviteit van NSAID in combinatie met paracetamol als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen? Zie voor de PICO tabel **X**.

Tabel X PICO

Patiënten	Patiënten met (episodische) migraine
Interventie	NSAID+Paracetamol
Vergelijking	NSAID+Placebo of paracetamol + placebo
Uitkomstmaten	Pijnvrij na 2 uur (cruciaal) Blijvend pijnvrij na 24 uur (cruciaal) Tijdsduur tot weer kunnen functioneren (cruciaal) Afname misselijkheid en braken (belangrijk) Bijwerkingen (belangrijk)

3210 Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

Resultaat zoekactie

3215 De zoekactie leverde geen artikel op m.b.t. dit onderwerp.

Conclusies

De effectiviteit en veiligheid van de combinatie paracetamol en NSAID als aanvalsbehandeling van migraine is onbekend.

3220

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordeel: bij postoperatieve pijn leidt de combinatie van paracetamol en een NSAID mogelijk tot een effectievere pijnbestrijding dan paracetamol of een NSAID alleen, hoewel er weinig onderzoek beschikbaar is. (zie NHG-Standaard Pijn)

3225

Door een NSAID met paracetamol te combineren kan mogelijk bij een lagere dosering van het NSAID (en ook van paracetamol) een effectieve pijnbestrijding worden gekregen. Dit vermindert in theorie de kans op bijwerkingen.

Nadeel: bij gebruik van twee verschillende soorten medicatie tegelijkertijd krijgen patiënten

3230

méer medicatie binnen met meer kans op bijwerkingen.

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing

Waarden en voorkeuren van patiënten

3235

Voor patiënten is het belangrijk dat de pijn bij een migraine-aanval snel over is, ze snel weer kunnen functioneren en dat de pijn niet terugkomt [Smelt 2014].

Kosten

De kosten voor een combinatie van paracetamol en NSAID zijn iets hoger dan van paracetamol of een NSAID alleen. Combinatiepreparaten zijn in Nederland niet op de markt.

3240 **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie**
Het hangt van de persoonlijke voorkeur van de patiënt af of hij een combinatie van paracetamol en een NSAID wil gebruiken als aanvalsbehandeling.

Waarom deze aanbeveling?

3245 De werkgroep is van mening dat het in eerste instantie de voorkeur verdient om het effect van de verschillende aanvalsbehandelingen (paracetamol, NSAID, triptaan) alleen te beoordelen, aangezien de werkzaamheid van de verschillende medicijnen verschillen per individu en de meeste patiënten waarschijnlijk voldoende baat zullen hebben bij 1 van deze middelen. Dat wil zeggen dat gedurende 2-3 aanvallen het effect van paracetamol, gedurende 2-3 aanvallen het effect van een NSAID of een triptaan beoordeeld wordt. Zo nodig kan hierna nog tussen de
3250 verschillende middelen gewisseld worden en kunnen verschillende triptanen worden geprobeerd. (zie Detail 'Triptanen als aanvalsbehandeling'). Indien bij al deze behandelingen onvoldoende effect wordt ervaren, kan een combinatiebehandeling (paracetamol in combinatie met een NSAID) worden overwogen.

Aanbeveling (zwak/ voor)

3255 • Overweeg bij migraine waarbij onvoldoende effect wordt ervaren van alleen paracetamol, NSAID's en triptanen een combinatiebehandeling (combinatie van paracetamol en NSAID).

3260

E. Combinatiebehandeling triptaan met NSAID of paracetamol

Uitgangsvraag

Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van de combinatiebehandeling triptaan met NSAID als initiële behandeling bij een migraine aanval bij volwassenen? Zie voor de PICO tabel X.

3265

Tabel X PICO

Patiënten	Patiënten met (episodische) migraine
Interventie	Triptaan i.c.m. NSAID's of paracetamol
Vergelijking	Triptaan i.c.m. placebo
Uitkomstmaten	Pijnvrij na 2 uur (cruciaal) Blijvend pijnvrij na 24 uur (cruciaal) Tijdsduur tot weer kunnen functioneren (cruciaal) Afname misselijkheid en braken (belangrijk) Bijwerkingen (belangrijk)

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

3270 Resultaten

Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een review met meta-analyse op naar de effectiviteit van sumatriptan met/zonder naproxen bij migraine-aanvallen [Law 2016] en een RCT m.b.t. frovatriptan met/zonder dexketoprofen [Tullo 2014]. Na de zoekdatum van de review zijn er geen RCT's
3275 meer verschenen m.b.t. deze medicatie-combinatie. Er werd m.b.t. triptanen en paracetamol alleen een onderzoek gevonden waar in de NICE richtlijn naar verwezen wordt. In deze RCT worden rizatriptan i.c.m. paracetamol met rizatriptan plus placebo, paracetamol plus placebo en placebo alleen vergeleken [Freitag 2008].

Onderzoekskarakteristieken

3280 De meta-analyse van Law (2016) includeerde 3 RCT's die sumatriptan+naproxen (500 of 825mg) met sumatriptan vergeleken voor de behandeling van acute migraine-aanvallen (n = 1.925, gemiddelde leeftijd = 41 jaar, gemiddeld percentage vrouwen = 88). Elke patiënt had minimaal 1 migraine-aanval gedurende de tijd (onbekend voor de geïnccludeerde RCT's) waarin het onderzoek plaatsvond en per migraine-aanval werd er tot 24 uur na de aanval pijn en
3285 bijwerkingen gerapporteerd.

De RCT van Tullo (2014) includeerde gedurende een jaar 314 patiënten met migraine die frovatriptan (2,5mg)+ dexketoprofen (25 of 37,5mg) met frovatriptan (2,5mg) alleen vergeleken voor de behandeling van acute migraine-aanvallen (gemiddelde leeftijd = 39 jaar, gemiddeld percentage vrouwen = 87). Elke patiënt had minimaal 1 migraine-aanval gedurende het jaar
3290 waarin het onderzoek plaatsvond en per migraine-aanval werd er een follow-up bezoek gepland tussen 72 uur en 14 dagen na de migraine-aanval waarin pijn en bijwerkingen werden gerapporteerd.

Gebruikte uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur, weer kunnen functioneren na 2 uur, niet misselijk meer na 2 uur, bijwerkingen.

3295 De RCT van Freitag (2008) includeerde patiënten met minimaal 6 maanden migraine (met of zonder aura) (n=173, gemiddelde leeftijd = 43 jaar, percentage vrouwen = 88), en verdeelde die over 4 onderzoeksgroepen: 1- (n=48) kreeg rizatriptan 10mg plus paracetamol (acetaminophen) 1000mg, 2- (n=43) kreeg rizatriptan 10mg plus placebo, 3- (n=43) kreeg paracetamol 1000mg plus placebo en 4 - (n=39) kreeg 2 tabletten placebo. Elke patiënt had minimaal 1 migraine-aanval gedurende het half jaar waarin het onderzoek plaatsvond en per migraine-aanval werd er
3300 vanaf 24 uur voor tot 24 uur na de aanval pijn, medicatiegebruik en bijwerkingen gerapporteerd. Binnen 7 dagen na de migraine aanval werd er een bezoek aan het onderzoekscentrum gepland. Gebruikte uitkomstmaten waren pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur, weer kunnen functioneren na 2 uur, niet misselijk meer na 2 uur, bijwerkingen.
3305

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **XX** en onderstaande tekst voor de samenvatting van de resultaten.

- Tussen de 32 en 51% van de patiënten die de combinatie triptaan+NSAID gebruikten was na 2 uur pijnvrij t.o.v. 23-29% van de patiënten in de controlegroep die triptaan+placebo gebruikten (RR 1,4-2,5 (95%BI 1,2-4,5), 4 onderzoeken, n=2.239).
- Tussen de 24 en 43% van de patiënten die de combinatie triptaan+NSAID gebruikten was na 24 uur nog steeds pijnvrij t.o.v. 14-24% van de patiënten in de controlegroep die triptaan+placebo gebruikten (RR 1,7 (95% BI 1,4-2,1), 4 onderzoeken, n=2.239).

- 3315 • Gemiddeld 32% van de patiënten die de combinatie triptaan+NSAID gebruikten kon weer functioneren na 2 uur t.o.v. 23% van de patiënten in de controlegroep (RR 1,4 (95%BI 1,2-1,7), 2 onderzoeken, n=1.354).
- Het duurde gemiddeld 10 uur tot de patiënten in de interventiegroep (triptaan+NSAID) weer konden functioneren t.o.v. 15 uur in de controlegroep (triptaan+placebo) (1 onderzoek, n=314).
- 3320 • Gemiddeld 39-76% van de patiënten die de combinatie triptaan+NSAID gebruikten was niet meer misselijk na 2 uur t.o.v. 26-87% van de patiënten in de controlegroep die triptaan+placebo gebruikten (RR 1,5 (95%BI 1,2-1,9), 3 onderzoeken, n=1.032).
- Gemiddeld kreeg 10-26% van de patiënten die de combinatie triptaan+NSAID gebruikten een bijwerking t.o.v. 18-26% van de patiënten in de controlegroep die triptaan+placebo gebruikten (RR 1,0 (95% BI 0,9-1,2), 4 onderzoeken, n=2.239).
- 3325 • Er werd geen verschil gevonden in de uitkomstmaten pijnvrij na 2 uur, blijvend pijnvrij na 24 uur, weer kunnen functioneren na 2 uur, niet misselijk meer na 2 uur en bijwerkingen voor gebruik van triptaan+paracetamol of triptaan+placebo.

3330 Conclusies

- Bij gebruik van een triptaan+NSAID is men mogelijk vaker pijnvrij na 2 uur dan bij gebruik van triptaan+placebo, dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk);
- Bij gebruik van een triptaan+NSAID is men mogelijk vaker pijnvrij na 24 uur dan bij gebruik van triptaan+placebo, dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk);
- 3335 • Bij gebruik van een triptaan+NSAID kan men waarschijnlijk vaker weer functioneren na 2 uur dan bij gebruik van triptaan+placebo, dit verschil is net klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is redelijk);
- 3340 • Bij gebruik van een triptaan+NSAID is men mogelijk vaker niet meer misselijk na 2 uur dan bij gebruik van triptaan+placebo, dit verschil is niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk);
- Bij gebruik van een triptaan+NSAID heeft men mogelijk even vaak een bijwerking dan bij gebruik van triptaan+placebo (kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk).
- 3345 -

Tabel Xa Triptaan+NSAID vergeleken met triptaan+placebo als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen

Uitkomstmaat 'pijnvrij na 2 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Suma+napr	3 (n=1.925)	32	23	1,4 (1,2-1,7)	Redelijk ¹
Frova+dexk	1 (n=314)	51	29	2,5 (1,4-4,5)	Laag ²
Uitkomstmaat 'blijvend pijnvrij na 24 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs

Suma+napr	3 (n=1.925)	24	14	1,7 (1,4-2,1)	Redelijk ¹
Frova+dexk	1 (n=314)	43	24	Niet in art.	Laag ²
Uitkomstmaat 'weer kunnen functioneren na 2 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Suma+napr	2 (n=1.354)	32	23	1,4 (1,2-1,7)	Redelijk ¹
Uitkomstmaat 'tijd tot weer kunnen functioneren (in uren)'					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	patiënten interventiegroep	patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Frova+dexk	1 (n=314)	10	15	Niet in art.	Laag ²
Uitkomstmaat 'niet misselijk meer na 2 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Suma+napr	2 (n=718)	39	26	1,5 (1,2-1,9)	Redelijk ¹
Frova+dexk	1 (n=314)	76	87	Niet in art.	Laag ²
Uitkomstmaat 'bijwerkingen' (niet nader gedefinieerd)					
	Aantal onderzoeken, aantal aanvallen	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Suma+napr	3 (n=1.925)	26	26	1,0 (0,9-1,2)	Redelijk ¹
Frova+dexk	1 (n=314)	10	18	Niet sign.	Laag ²

¹ afwaardering i.v.m. kans op bias door niet beschreven selectieprocedure en blinding.

3350 ² afwaardering i.v.m. kans op bias door onnauwkeurigheid (1 studie, lage aantallen events) en niet beschreven selectieprocedure.

Tabel Xb Triptaan+paracetamol vergeleken met triptaan+placebo als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen

3355

Uitkomstmaat 'pijnvrij na 2 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal patiënten	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Riza+pcm	1 (n=91)	54	40	Niet sign.	Laag ¹
Uitkomstmaat 'blijvend pijnvrij na 24 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal patiënten	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs

Riza+pcm	1 (n=91)	32	23	Niet sign.	Laag ¹
Uitkomstmaat 'weer kunnen functioneren na 2 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal patiënten	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Riza+pcm	1 (n=91)	65	62	Niet sign.	Laag ¹
Uitkomstmaat 'niet misselijk meer na 2 uur'					
	Aantal onderzoeken, aantal patiënten	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Riza+pcm	1 (n=91)	92	81	Niet sign.	Laag ¹
Uitkomstmaat 'bijwerkingen' (o.a. duizeligheid, misselijkheid, droge mond, moeheid)					
	Aantal onderzoeken, aantal patiënten	% patiënten interventiegroep	% patiënten controlegroep	RR (95%BI)	Kwaliteit van bewijs
Riza+pcm	1 (n=91)	33	30	Niet sign.	Laag ¹

¹ 2x afwaardering i.v.m. kans op bias door onnauwkeurigheid (1 studie, lage aantallen).

Niet sign. = niet significant verschil

Klinisch relevant effect: een *verandering* van meer dan 20% t.o.v. de controlegroep, net als een relatief risicoverschil van 25% (dus $RR < 0,75$ of $RR > 1,25$) worden als klinisch relevant aangemerkt.

3360 Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordeel: voor alle uitkomstmaten lijkt een triptaan plus NSAID beter te werken dan een triptaan alleen, en ze lijken in deze (kleine) onderzoeken niet méér bijwerkingen te geven dan triptanen alleen binnen de follow-up tijd na een migraine-aanval in de geïnccludeerde onderzoeken. Voor alle uitkomstmaten lijkt een triptaan alléén, net zo goed te werken als een triptaan plus paracetamol.

3365

Nadeel: bij gebruik van twee verschillende soorten medicatie tegelijkertijd krijgen patiënten méér medicatie binnen met meer kans op bijwerkingen. De trials zijn niet opgezet om bijwerkingen te onderzoeken, daarnaast was de follow-up duur van de onderzoeken hiervoor te kort.

3370

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was redelijk tot laag. Er werd m.n. afgewaardeerd voor kans op selectiebias (methode onduidelijk) en onnauwkeurigheid (lage aantallen/ lage aantallen events).

Waarden en voorkeuren van patiënten

3375

Voor patiënten is het belangrijk dat de pijn bij een migraine-aanval snel over is, ze snel weer kunnen functioneren en dat de pijn niet terugkomt [Smelt 2014].

Kosten

De kosten voor een combinatie van een triptaan en NSAID of paracetamol zijn iets hoger dan van een triptaan alleen. Combinatiepreparaten zijn in Nederland niet op de markt.

3380 **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie**

Het hangt van de persoonlijke voorkeur van de patiënt af of hij een combinatie van een triptaan en een NSAID of paracetamol wil gebruiken als aanvalsbehandeling.

Waarom deze aanbeveling?

- 3385 Hoewel de combinatie triptaan + NSAID effectiever lijkt dan een triptaan alleen op de verschillende uitkomstmaten, is de werkgroep van mening dat het in eerste instantie de voorkeur verdient om het effect van de verschillende aanvalsbehandelingen alleen te beoordelen, aangezien de werkzaamheid van de verschillende medicijnen verschillen per individu. Ook het feit dat in 1 klein onderzoek een triptaan alléén even werkzaam bleek als een triptaan plus paracetamol onderschrijft deze keuze. Dat wil zeggen dat gedurende 2-3 aanvallen het effect van paracetamol, gedurende 2-3 aanvallen het effect van een NSAID of een triptaan beoordeeld wordt. Zo nodig kan hierna nog tussen de verschillende middelen gewisseld worden en kunnen verschillende triptanen worden geprobeerd. (zie Detail 'Triptanen als aanvalsbehandeling'). Indien bij al deze behandelingen onvoldoende effect wordt ervaren, kan een combinatiebehandeling worden overwogen. Op grond van het bijwerkingenprofiel heeft de
- 3390
- 3395 combinatie paracetamol met een triptaan de voorkeur. Bij onvoldoende effect hiervan kan de combinatie van een NSAID met een triptaan worden geprobeerd. Bij patiënten bij wie de aanval in eerste instantie onderdrukt is met een triptaan, maar binnen 24 uur weer terugkomt ('recurrence') gaat (op grond van de langere halfwaardetijd van een NSAID dan paracetamol) de voorkeur uit naar de combinatie van een NSAID en triptaan.
- 3400 Gezien de kans op bijwerkingen heeft de combinatiebehandeling in eerste instantie niet de voorkeur.

Aanbeveling (zwak/ voor)

- Overweeg bij patiënten bij wie de aanval in eerste instantie onderdrukt is met een triptaan, maar binnen 24 uur weer terugkomt ('recurrence'), een combinatiebehandeling (NSAID + triptaan) als initiële aanvalsbehandeling.
 - Overweeg bij migraine waarbij onvoldoende effect wordt ervaren van alleen paracetamol, NSAID's, triptanen een combinatiebehandeling (combinatie van paracetamol of NSAID en triptaan).
- 3405

3410 **Waarom deze aanbeveling (plaatsbepaling paracetamol, NSAID's, triptanen)?**

Paracetamol, NSAID's en triptanen zijn (beperkt) effectief als aanvalsbehandeling bij migraine. Triptanen zijn waarschijnlijk niet effectiever dan paracetamol maar vergelijkbaar of net iets effectiever dan NSAID's.

- 3415 Paracetamol is goedkoop, makkelijk verkrijgbaar en heeft weinig bijwerkingen. NSAID's en triptanen kennen beide specifieke contra-indicaties en hebben meer bijwerkingen dan paracetamol. Het bijwerkingenprofiel van triptanen is ongunstiger dan van NSAID's. Daarom is paracetamol eerste keus als aanvalsbehandeling bij migraine. Doseer adequaat en bij hevige misselijkheid eventueel in combinatie met metoclopramide of domperidon (zie Detail
- 3420 Anti-emetica).

Indien paracetamol onvoldoende effectief is (in adequate dosering en op het juiste moment ingenomen), kan gekozen worden voor behandeling met een NSAID. De derde stap is een triptaan.

3425 De werkzaamheid van de verschillende medicijnen kan verschillen per individu. Per patiënt zal beoordeeld moeten worden welk middel de voorkeur heeft, mede aan de hand van de contra-indicaties. Beoordeel na 2-3 aanvallen de effectiviteit en wissel zo nodig bij onvoldoende effectiviteit of bijwerkingen tussen de verschillende triptanen en NSAID's. Houd bij het maken van een keuze rekening met de contra-indicaties en bijwerkingen.

3430 De meeste patiënten zullen waarschijnlijk voldoende baat hebben bij 1 van deze middelen. Indien er echter bij al deze behandelingen onvoldoende effect wordt ervaren, kan een combinatiebehandeling worden overwogen. Hierbij gaat op grond van het bijwerkingenprofiel in eerste instantie de voorkeur uit naar paracetamol in combinatie met een NSAID. Bij onvoldoende effect hiervan kan gekozen worden voor de combinatie paracetamol en een triptaan of een NSAID en een triptaan.

3435 Bij patiënten bij wie de aanval in eerste instantie onderdrukt is met een triptaan, maar binnen 24 uur weer terugkomt ('recurrence') gaat (op grond van de langere halfwaardetijd van een NSAID dan paracetamol) de voorkeur uit naar de combinatie van een NSAID en triptaan.

3440 Aanbeveling (sterk / voor)

- Paracetamol is eerste keus als aanvalsbehandeling bij episodische migraine. Combineer het zo nodig met een anti-emeticum. Kies bij onvoldoende effect van voldoende hoog gedoseerde paracetamol bij een migraine-aanval voor een NSAID. Bij onvoldoende effect hiervan, of contra-indicaties voor NSAID's, kan gekozen worden voor een triptaan.
- Overweeg bij patiënten bij wie de aanval in eerste instantie onderdrukt is met een triptaan, maar binnen 24 uur weer terugkomt ('recurrence') een combinatiebehandeling (NSAID + triptaan) als initiële aanvalsbehandeling.
- Overweeg bij migraine waarbij onvoldoende effect wordt ervaren van alleen paracetamol, NSAID's en triptanen een combinatiebehandeling (combinatie van paracetamol en NSAID en bij onvoldoende effect paracetamol of NSAID en triptaan).

Detail Anti-emetica

Uitgangsvraag

3455 Wat is de effectiviteit en de veiligheid van anti-emetica (domperidon, metoclopramide, ondansetron, granisetron) (oraal, rectaal) bij misselijkheid ten tijde van een migraine aanval bij kinderen en volwassenen? Zie voor de PICO tabel X.

Tabel X PICO

Patiënten	Patiënten (kinderen, volwassenen) met episodische migraine en misselijkheid
Interventie	Anti-emetica (oraal of rectaal) (domperidon, metoclopramide, ondansetron, granisetron)
Vergelijking	Placebo of ander anti-emeticum
Uitkomstmaten	Ernst van de hoofdpijn (pijn index) (cruciaal) Ernst van de misselijkheid, braken Tijdsduur tot weer kunnen functioneren Bijwerkingen

Achtergrond

3460 Het doel van gebruik van anti-emetica bij migraine is het verminderen van misselijkheid en braken. Daarnaast is tijdens een migraine-aanval de maag-/darmmotiliteit vertraagd; omdat dopamine-antagonisten (zoals domperidon en metoclopramide) de maagontlediging verbeteren, worden orale analgetica mogelijk beter opgenomen [Ross-Lee 1983, 2017].

3465 Naast het verminderen van de misselijkheid, zijn er aanwijzingen dat anti-emetica ook effect hebben op de hoofdpijn. Mogelijk neemt de hoofdpijn sneller af door inname van een anti-emeticum. De toepassing van anti-emetica wordt echter beperkt door de kans op extrapiramidale bijwerkingen en ernstige cardiale bijwerkingen.

Het CBG heeft recent de registratie voor domperidon bij kinderen < 12 jaar en patiënten met een gewicht < 35 kg geschrapt [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019].

Resultaten

3470 Resultaat zoekactie

Er werd 1 RCT gevonden die voldoet aan de uitgangsvraag. Hierin werd paracetamol 1000 mg in combinatie met domperidon (20 of 30 mg) vergeleken met paracetamol in combinatie met placebo [MacGregor 1993].

3475 Er werden 2 systematische reviews gevonden waarin respectievelijk acetylsalicylzuur en paracetamol, al dan niet in combinatie met anti-emetica bij volwassenen werd onderzocht [Derry 2013a, Kirthi 2013]. In deze reviews werd, behalve de RCT van MacGregor, geen RCT's geïncludeerd die aansluiten bij de uitgangsvraag.

Er werden geen onderzoeken gevonden naar ondansetron en granisetron bij migraine. Ook werd er geen onderzoek gevonden naar anti-emetica bij kinderen met migraine.

3480 Onderzoekskarakteristieken

De dubbelblinde RCT van MacGregor (n=59) heeft een cross-over design. Patiënten werden gedurende 3 verschillende migraine aanvallen met 3 verschillende combinaties geneesmiddelen behandeld: 1000 mg paracetamol in combinatie met 20 mg domperidon; 1000 mg paracetamol in combinatie met 30 mg domperidon en 1000 mg paracetamol in combinatie met placebo. De

3485 patiënten werden geïnstrueerd te beginnen met de medicatie zodra zij de hoofdpijn die ze herkennen als migraine voelden opkomen. Ze mochten gedurende 1 aanval 4 maal de medicatie

3490 innemen, met een interval van minimaal 4 uur. Uitkomstmaten waren onder andere ernst van de hoofdpijn (geen, mild, matig of ernstig), aanwezigheid van verbetering van de hoofdpijn en misselijkheid en braken (verslechtering, geen verbetering, geringe verbetering en volledig herstel), duur van de aanval.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is zeer laag op grond van:

- kans op vertekening (oa. loss to follow up 22%, onduidelijke concealment of allocation),
- indirectheid van bewijs
- 3495 - onnauwkeurigheid (laag aantal geïncludeerde patiënten).

Effectiviteit en bijwerkingen

Paracetamol + domperidon (20 mg/30 mg) vergeleken met paracetamol + placebo

- Ernst van de hoofdpijn: er was geen verschil tussen de behandelgroepen.
- Duur van de aanval: de duur van de aanval was significant korter bij gebruik van beide doseringen domperidon versus placebo (30 mg: 12 h, 20 mg: 12 h, placebo: 17,5 h; p waarde: resp 0,019 resp 0,001).
- Afname misselijkheid: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (20 mg: 43% afname, 30 mg: 52% afname, placebo: 31% afname).
- 3500 - Bijwerkingen: 4 patiënten rapporteerden bijwerkingen: 1 tijdens gebruik met 30 mg domperidon + paracetamol (indigestie), 2 tijdens gebruik van 20 mg domperidon + paracetamol (duizeligheid, vermoeidheid) en 1 tijdens gebruik van placebo + paracetamol (slaperigheid).
- 3505

Conclusie

- 3510 - Het is onzeker of toevoegen van domperidon aan paracetamol bij episodische migraine met misselijkheid bij volwassenen effectief is ten aanzien van de uitkomstmaten ernst van de hoofdpijn en afname misselijkheid (kwaliteit van bewijs zeer laag)
- Er zijn aanwijzingen dat de duur van de aanval bij toevoegen van domperidon aan paracetamol bij episodische migraine met misselijkheid bij volwassenen de duur van de aanval verkort, maar de kwaliteit van bewijs is zeer laag.
- 3515 - De effectiviteit van ondansetron en granisetron (oraal/rectaal) bij migraine is niet onderzocht.
- De effectiviteit en veiligheid van anti-emetica bij kinderen met migraine is niet onderzocht

Van bewijs naar aanbeveling

3520 Voor- en nadelen

De effectiviteit en veiligheid van anti-emetica (oraal, rectaal) bij episodische migraine is nauwelijks onderzocht. Omdat de maag-darmpmotiliteit vertraagd is tijdens een migraine-aanval, hebben dopamine-agonisten theoretisch, naast afname van misselijkheid en braken, ook een gunstige invloed op de opname van oraal toegediende analgetica.

3525

Kinderen: de registratie voor domperidon bij kinderen < 12 jaar of < 35 kg is recent vervallen in verband met een verhoogd risico op hartritmestoornissen (met name bij dagdoseringen boven 30 mg of langer dan 1 week gebruik) en gebrek aan effectiviteit. Dit is alleen onderzocht voor de indicatie gastro-enteritis [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019]. Domperidon gaat ook gepaard met een verhoogd risico op extrapiramidale bijwerkingen.

3530

Voor metoclopramide is er geen plaats bij kinderen in de eerstelijns in verband met passage van de bloed-hersenbarrière en daarmee het verhoogde risico op extrapiramidale verschijnselen. [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019, Wijemanne 2016].

3535 Ondansetron is niet onderzocht bij migraine en is voor deze indicatie niet geregistreerd. Dit middel gaat bij meer dan 10% van de gebruikers gepaard met hoofdpijn. Ook dit middel kan extrapiramidale bijwerkingen hebben (< 1%). [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019]

3540 Er is recent een observationeel onderzoek gepubliceerd waarin de effectiviteit van ondansetron vergeleken werd met antidopaminerge medicatie bij kinderen en jongeren met migraine [Talai 2020], en daaruit bleek dat de effectiviteit vergelijkbaar is. Op basis van dit onderzoek kan echter niets gezegd worden over de veiligheid/bijwerkingen van ondansetron.

3545 *Volwassenen:* domperidon is alleen nog verkrijgbaar op recept in verband met een verhoogd risico op hartritmestoornissen (met name bij patiënten ouder dan 60 jaar, dagdoseringen boven 30 mg of langer dan 1 week gebruik en gelijktijdig gebruik van QT verlengende geneesmiddelen. Ook zijn de dagdoseringen verlaagd tot 30 mg en is het gebruik beperkt tot 1 week [EMA 2014]. Domperidon is niet beschikbaar als zetpil.

3550 Metoclopramide gaat eveneens gepaard met een verhoogd risico op hartritmestoornissen en extrapiramidale bijwerkingen. Metoclopramide is beschikbaar als zetpil.

3550 Ondansetron is niet onderzocht bij migraine en is voor deze indicatie niet geregistreerd. Dit middel gaat bij meer dan 10% van de patiënten gepaard met hoofdpijn. Ook dit middel kan extrapiramidale bijwerkingen hebben (< 1%) en is gecontra-indiceerd bij een verlengde QT-tijd, bradyaritmieën en elektrolytstoornissen.

3555 **Kwaliteit van bewijs**

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag op grond van kans op vertekening (o.a. loss to follow up 22%, onduidelijke concealment of allocation), indirectheid van bewijs en onnauwkeurigheid (laag aantal geïncludeerde patiënten).

Waarden en voorkeuren van patiënten

3560 De werkgroep is van mening dat sommige patiënten een voorkeur hebben voor een anti-emeticum, zeker indien ze geen triptaan gebruiken. Een zetpil heeft dan mogelijk de voorkeur in verband met de misselijkheid.

Kosten

3565 De kosten van anti-emetica bedragen: (www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd dd 28-8-2019 domperidon 10 mg tablet: € 0,09; metoclopramide 10 mg tablet: €0,07, 10 mg zetpil: € 0,20; ondansetron 8 mg tablet: €0,12; 8 mg smelttablet: € 5,60; 16 mg zetpil: €13,74; stroop 0,8 mg/ml, flacon 50 ml: €52,67)

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

3570 Inname van meerdere medicijnen (analgeticum + anti-emeticum) is voor sommige patiënten mogelijk een bezwaar.

Waarom deze aanbeveling?

Kinderen:

Gezien het gebrek aan bewijs van effectiviteit bij misselijkheid en braken bij migraine en de potentiële bijwerkingen zijn wij van mening dat er geen plaats is voor anti-emetica

- 3575 (domperidon, metoclopramide en ondansetron) voor deze indicatie bij kinderen < 12 jaar. Bij kinderen ≥ 12 jaar en ≥ 35 kg kan domperidon overwogen worden bij episodische migraine met hevige misselijkheid en/of braken. Beperk het gebruik tot de kortst mogelijke periode.
- 3580 Volwassenen: extrapiramidale bijwerkingen zijn zeldzaam en reversibel. Daarom wordt aanbevolen om domperidon of metoclopramide te overwegen bij migraine met misselijkheid en braken. Mogelijk wordt de opname van analgetica (paracetamol, NSAID) hiermee vergroot en daarmee de effectiviteit.
- 3585 Houdt bij de keuze van een anti-emetikum rekening met patiëntkenmerken, comorbiditeit, co-medicatie en contra-indicaties.
- Gezien het gebrek aan bewijs van effectiviteit bij misselijkheid en braken bij migraine en de potentiële bijwerkingen (waaronder toename hoofdpijn) worden ondansetron en granisetron bij migraine niet aanbevolen.

Aanbeveling

- 3590 **Kinderen**
- Leeftijd < 12 jaar of < 35 kg: schrijf geen anti-emetica, zoals metoclopramide, domperidon en ondansetron, voor vanwege de bijwerkingen die met name op jonge leeftijd voorkomen.
- 3595 • Leeftijd ≥ 12 jaar en ≥ 35 kg): overweeg bij migraine met hevige misselijkheid en/of braken domperidon voor te schrijven naast paracetamol of NSAID. Schrijf domperidon zo kort mogelijk en in een zo laag mogelijke dosering voor.

Volwassenen

- 3600 Overweeg bij migraine met misselijkheid en/of braken een anti-emetikum voor te schrijven naast de aanvalsbehandeling; maak een keuze tussen domperidon (max 7 dagen) en metoclopramide (max. 5 dagen) op basis van patiëntkenmerken, comorbiditeit, co-medicatie, contra-indicaties en mogelijke bijwerkingen.

Anti-emetica tijdens de zwangerschap

- 3605 Metoclopramide kan tijdens de zwangerschap veilig worden gebruikt. Domperidon wordt ontraden.

Anti-emetica tijdens de borstvoedingsperiode

- 3610 Domperidon en metoclopramide kunnen veilig worden gebruikt (www.lareb.nl).

Detail Preventieve medicamenteuze behandeling van migraine bij volwassenen

Achtergrond

3615 Bij een frequentie van 2 of meer migraine aanvallen per maand wordt de mogelijkheid van preventieve behandeling overwogen.

Hiervoor komen bèta-blokkers, topiramaat, valproïnezuur en tricyclische antidepressiva in aanmerking. Bij al deze middelen is het gunstige effect op de aanvalsfrequentie bij toeval ontdekt en is er geen goede verklaring voor het werkingsmechanisme [NVN 2017]. De laatste jaren worden RAS-remmers (ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARB)), vooral candesartan, in toenemende mate voorgeschreven als preventieve behandeling.

3620

3625 Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-remmers zijn geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ten minste 4 dagen migraine per maand. Ze zijn echter nog niet op de markt in Nederland anno juni 2020. Momenteel beoordeelt het Zorginstituut Nederland of er een subgroep patiënten is waarvoor CGRP-remmers een meerwaarde hebben. Deze middelen zijn echter nog niet op de markt verkrijgbaar en zijn daarom niet meegenomen bij het opstellen van deze richtlijn.

3630

(<https://www.medicijngebruik.nl/nieuwe-geneesmiddelen/medicijngroep/3958/cgrp-remmers>).

In dit detail wordt achtereenvolgens de volgende medicatie besproken:

- A. RAS-remmers
- B. Tricyclische antidepressiva
- C. Bèta-blokkers
- D. Anti-epileptica

3635

Aan het einde van dit detail noot is een gedeelte 'Waarom deze aanbeveling' en een aanbeveling geformuleerd.

A. RAS-remmers

3640 Uitgangsvraag

Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van RAS-remmers in de preventieve behandeling van episodische migraine? Zie voor de PICO tabel X.

Tabel X PICO

Patiënten	Patiënten met episodische migraine (met ≥ 2 aanvallen per maand)
Interventie	RAS-remmer (ACE-remmers, ARB)
Vergelijking	Placebo, andere preventieve behandeling (bèta-blokkers, valproïnezuur, topiramaat, tricyclische antidepressiva)
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aanvalsfrequentie (aantal hoofdpijnaanvallen per maand) (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgetica-gebruik (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>)

Bijwerkingen (belangrijk) (*niet gevonden*)

3645

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

3650 **Resultaat zoekactie**

De zoekactie leverde een meta-analyse op naar de effectiviteit van preventieve medicatie bij migraine [Jackson 2015] en een review naar de effectiviteit van angiotensine-'converting' enzym-remmers (ACE-remmers) en angiotensine receptor blokkers (ARB's) bij episodische migraine [Dorosch 2019]. Na de publicatiedatum van de meta-analyse zijn er geen RCT's meer verschenen met dit onderwerp. Er werden geen onderzoeken gevonden met een directe vergelijking tussen RAS-remmers en staand beleid (bèta-blokkers, valproïnezuur, topiramaat).

3655

Onderzoekskarakteristieken

De meta-analyse [Jackson 2015] includeerde 3 RCT's die ACE-remmers (captopril 75mg, lisonopril 20mg, enalapril 10mg (beoogde dosering per dag)) met placebo vergeleken (n=84; gemiddelde leeftijd =37,5 jaar; gemiddeld percentage vrouwen = 81; gemiddeld 7,3 hoofdpijnaanvallen per maand) en 3 RCT's die ARB's (telmisartan 80mg, 2x candesartan 16mg (beoogde dosering per dag)) met placebo vergeleken (n=213; gemiddelde leeftijd 42,4 jaar; gemiddeld percentage vrouwen=82; gem. 6,5 hoofdpijnaanvallen per maand) bij patiënten met episodische migraine (<15 hoofdpijnaanvallen per maand). De studieduur varieerde van 8-16 weken. Uitkomstmaten waren het aantal hoofdpijnaanvallen per maand of hoofdpijnindex (waar frequentie bij geïncludeerd is). Daarnaast includeerde Jackson 1 RCT die de ARB candesartan (16mg) met de bèta-blokker propranolol (160mg) en met placebo vergeleek (n=61; gemiddelde leeftijd= 37 jr, percentage vrouwen=82, gem. 4,8 migraine dagen per vier weken, studieduur= 12 weken; non-inferiority design), met uitkomstmaat het aantal migrainedagen per vier weken.

3660

3665

3670

Ook heeft Jackson een netwerkmeta-analyse gedaan m.b.t. verschillende preventieve geneesmiddelen bij migraine en het aantal hoofdpijnaanvallen per maand.

De nieuwere review (zonder meta-analyse) [Dorosch 2019] includeerde 3 RCT's en 2 'open-label' onderzoeken naar ACE-remmers en ARB's als profylaxe bij migraine. Omdat de 'open-label' onderzoeken niet dubbelblind en niet placebo-gecontroleerd zijn uitgevoerd, laten we

3675

deze buiten beschouwing. De andere 3 RCT's zijn ook geïncludeerd in de studie van Jackson, dus voor deze noot gebruiken we de meta-analyse van Jackson, ook al is die minder recent.

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **XX** voor de samenvatting van de resultaten.

3680

Conclusie

- Het aantal hoofdpijnaanvallen vermindert waarschijnlijk met 1 aanval per maand (20%) bij gebruik van een ARB (12 weken ARB (telmisartan, candesartan) t.o.v. placebo); dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs redelijk);

- 3685 • We zijn onzeker, maar het aantal hoofdpijnaanvallen per maand lijkt met ongeveer 1 aanval te verminderen (<20%) bij gebruik van een ACE-remmer (8 en 12 weken ACE-remmer (enalapril, lisinopril, captopril) t.o.v. placebo); dit verschil is niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is zeer laag);
- 3690 • Candesartan verlaagt mogelijk het aantal migrainedagen per 4 weken evenveel als propranolol (kwaliteit van bewijs laag);
- 3695 • RAS-remmer ten opzichte van staand beleid: er werden geen directe vergelijkingen gevonden tussen RAS-remmers en staand beleid (valproïnezuur, topiramaat, tricyclische antidepressiva (TCA's)). De netwerk-meta-analyse (indirecte vergelijkingen) vond geen significant verschil in aantal hoofdpijnaanvallen per maand tussen de verschillende preventieve geneesmiddelen (RAS-remmers, bèta-blokkers, SSRI's, TCA's) bij migraine (kwaliteit van bewijs laag).
- Het voorkomen van bijwerkingen is onbekend (niet beschreven in gevonden onderzoeken).

Tabel XX RAS-remmers vergeleken met placebo of gebruikelijke zorg als preventie bij migraine

3700

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		placebo of gebruikelijke zorg	RAS- remmers		
Aantal hoofdpijnaanvallen per maand (ARB's) 12 weken	213 patiënten in 3 studies Follow up 12 weken	5,4 Gem.	4,0 Gem.	Redelijk door ernstige publicatie bias ¹	RAS-remmers (ARB's) verlagen waarschijnlijk het aantal hoofdpijnaanvallen per maand
Aantal hoofdpijnaanvallen per maand (ACE- remmers) 4-8 weken	34 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	10,8 Gem.	10,0 Gem.	Zeer laag door ernstig indirect bewijs, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar RAS- remmers (ACE-remmers) verlagen het aantal hoofdpijnaanvallen per maand mogelijk niet of nauwelijks.
Aantal hoofdpijnaanvallen per maand (ACE- remmers) 12 weken	30 patiënten in 1 studie Follow up 12 weken	6,2 Gem.	4,6 Gem.	Zeer laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ³	We zijn onzeker, maar RAS- remmers (ACE-remmers) verlagen mogelijk het aantal hoofdpijnaanvallen per maand.
Aantal migrainedagen per 4 weken (ARB vs propranolol) 12 weken	61 patiënten in 1 studie Follow-up 12 weken	2,9 Gem.	3,0 Gem.	Laag Door ernstig indirect bewijs, door ernstige onnauwkeurigheid ⁴	ARB's verlagen mogelijk het aantal migrainedage per 4 weken evenveel als bèta- blokkers.
Aantal dagen hoofdpijn / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Aantal dagen analgeticagebruik / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Bijwerkingen	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1. **Publicatie bias: Ernstig.** Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken;
2. **Indirect bewijs: Ernstig.** Tijdsduur van het onderzoek is te kort om effect te meten; **Onnauwkeurigheid: Zeer Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen, Laag aantal patiënten ;

- 3705 3. **Onnauwkeurigheid: Zeer Ernstig.** Laag aantal patiënten ; **Publicatie bias: Ernstig.** Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken;
4. **Indirect bewijs: Ernstig.** populatie afwijkend van huisartspopulatie, **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** laag aantal patiënten.

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% wordt als klinisch relevant aangemerkt. Eén hoofdpijnaanval minder op gemiddeld 5 in de controlegroep is 20%, 0,8 hoofdpijnaanval minder op gemiddeld 10,8 in de controlegroep is 7% en 1,4 aanval minder op 6,2 aanvallen is 23%.

Van bewijs naar aanbeveling

3710 **Voor- en nadelen**

Voordelen: ARB's (candesartan, mogelijk ook telmisartan) hebben waarschijnlijk een klinisch relevant positief effect op het aantal hoofdpijnaanvallen per maand; de kwaliteit van bewijs voor ACE-remmers is lager en het effect op het aantal hoofdpijnaanvallen per maand is lager dan voor ARB's. (kwaliteit van bewijs laag).

- 3715 **Nadelen:** het effect is waarschijnlijk klein en het gebruik van RAS-remmers kan gepaard gaan met bijwerkingen zoals symptomatische (orthostatische) hypotensie, hoest (bij ACE-remmers), nierfunctieverslechtering en hyperkaliëmie. 2 weken na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer of ARB moet laboratoriumonderzoek plaatsvinden.

- 3720 Head-to-head vergelijkingen met staand beleid (valproïnezuur, topiramaat en tricyclische antidepressiva) ontbreken. Er is alleen een vergelijking tussen candesartan en propranolol, welke toonde dat de effectiviteit van candesartan niet inferieur is aan propranolol. RAS-remmers zijn niet geregistreerd voor de preventie van episodische migraine (offlabel).

Kwaliteit van bewijs

- 3725 De kwaliteit van het bewijs voor ARB's was redelijk. Er werd afgewaardeerd i.v.m. kans op publicatiebias (betrokkenheid van de farmaceutische industrie).

Voor ACE-remmers was de kwaliteit van het bewijs zeer laag. Er werd afgewaardeerd i.v.m. onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten, brede betrouwbaarheidsintervallen) en kans op publicatiebias (betrokkenheid van de farmaceutische industrie).

- 3730 Voor wat betreft de vergelijking tussen ARB's en ACE-remmers werd er afgewaardeerd i.v.m. indirecte vergelijking (netwerkm-meta-analyse) en onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten): kwaliteit van bewijs laag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

- 3735 Frequentie migraine-aanvallen kunnen een grote impact op het dagelijks functioneren hebben. Desondanks zijn niet alle patiënten even makkelijk te motiveren voor een preventieve behandeling, wat deels te wijten is aan een gebrek aan vertrouwen in de effectiviteit van de behandeling en teleurstelling als er toch aanvallen optreden, maar ook omdat velen liever niet dagelijks geneesmiddelen gebruiken [Mulleners 2010]. Andere patiënten zullen preventieve medicatie willen innemen om migraine-aanvallen tegen te gaan (inschatting van de werkgroep).

Kosten

- 3740 De kosten van RAS-remmers zijn laag (bron: medicijnkosten.nl, geraadpleegd op 4-11-201, kosten per 30 stuks: candesartan tablet 16 mg €0,80; telmisartan tablet 80 mg € 1,73) lisinopril tablet 20 mg € 0,93; enalapril tablet 10 mg € 0,76). De medicatie wordt vergoed door de zorgverzekeraar.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

3745 Het hangt af van de persoonlijke voorkeur van de patiënt of hij preventieve behandeling wil gebruiken.

Waarom deze aanbeveling?

3750 Uit de hier beschreven onderzoeken blijkt dat RAS-remmers mogelijk ook effectief zijn in het reduceren van het aantal aanvallen. Aangezien de kwaliteit van bewijs voor de ARB's hoger is dan voor ACE-remmers, gaat de voorkeur uit naar een ARB boven een ACE-remmer. Alleen telmisartan en candesartan zijn onderzocht. Het is voorsnog onduidelijk of het een groepseffect betreft. Omdat candesartan beter is onderzocht en goedkoper is, gaat de voorkeur uit naar candesartan boven telmisartan. Voor de plaatsbepaling ten opzichte van de andere preventieve behandelingen bij episodische migraine: zie de gedeelde 'Waarom deze
3755 aanbeveling?' aan het einde van dit detail.

Aanbeveling (zwak / voor)

Overweeg een ARB (candesartan) (offlabel) als preventieve behandeling bij episodische migraine ≥ 2 aanvallen/maand.

3760 B. Tricyclische antidepressiva

Uitgangsvraag

Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van tricyclische antidepressiva in de preventieve behandeling van episodische migraine? Zie voor de PICO tabel X.

3765 Tabel X PICO

Patiënten	Patiënten met episodische migraine (met ≥ 2 aanvallen per maand)
Interventie	Tricyclische antidepressiva
Vergelijking	Placebo, andere preventieve behandeling (bèta-blokkers, valproïnezuur, topiramaat, RAS remmers)
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aanvalsfrequentie (aantal hoofdpijnaanvallen per maand) (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgetica-gebruik (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Bijwerkingen (belangrijk)

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

3770 **Resultaat zoekactie**

De zoekactie leverde twee meta-analyses op naar de effectiviteit van preventieve medicatie bij migraine van gelijke kwaliteit [Jackson 2015, Xu 2017]. Beide meta-analyses includeerden dezelfde RCT's. Na de publicatiedatum van de meta-analyses zijn er geen RCT's meer verschenen

3775 met dit onderwerp. Jackson beschrijft ook de vergelijking van amitriptyline met topiramaat. Er werden verder geen onderzoeken gevonden met een directe vergelijking tussen tricyclische antidepressiva en staand beleid (bèta-blokkers, valproïnezuur). De meta-analyse van Jackson wordt gebruikt i.v.m. de volledigheid van de beschrijving van de uitkomsten.

Onderzoekskarakteristieken

3780 De meta-analyse [Jackson 2015] includeerde 9 (relatief 'oude') RCT's (8 RCT's van 1972 - 1989) die tricyclische antidepressiva (amitriptyline 60, 75 en 100 mg), clomipramine (30 en 100 mg), doxepine (50 mg), opipramol (75 mg) (beoogde dosering per dag)) met placebo vergeleken (n=362; gemiddelde leeftijd =39,8 jaar; gemiddeld percentage vrouwen = 76; gemiddeld 5,6 hoofdpijnaanvallen per maand) bij patiënten met episodische migraine (<15 hoofdpijnaanvallen per maand). De studieduur varieerde van 4-26 weken. Ook heeft Jackson amitriptyline en topiramaat vergeleken (2 RCT's, n=394; gemiddelde leeftijd =38 jaar; gemiddeld percentage vrouwen = 76; gemiddeld 6,5 hoofdpijnaanvallen per maand, studieduur: 12 en 26 weken).
3785 Uitkomstmaten waren hoofdpijnfrequentie (niet verder gespecificeerd) of hoofdpijnindex (waar frequentie bij geïncludeerd is). Voor de uitkomstmaat kon meestal niet teruggerekend worden naar absolute frequenties.
3790

De nieuwere meta-analyse [Xu 2017] includeerde dezelfde RCT's als Jackson en beschrijft dezelfde resultaten. Jackson is echter vollediger in de beschrijvingen van de RCT's en wordt ook in de noot m.b.t. RAS remmers gebruikt, dus i.v.m. de vergelijkbaarheid gebruiken we Jackson i.p.v. Xu ook al is Jackson van minder recente datum.

3795

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **XX** en **XXX** voor de samenvatting van de resultaten.

Conclusies

- 3800 • Het gebruik van tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine) verlaagt mogelijk de hoofdpijnindex/ hoofdpijnfrequentie meer dan bij gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs laag);
- We zijn onzeker, maar de hoofdpijnindex/hoofdpijnfrequentie vermindert mogelijk bij gebruik van de tricyclische antidepressiva doxepine en opipramol t.o.v. placebo (kwaliteit van bewijs is zeer laag);
- 3805 • Er is mogelijk geen verschil in de hoofdpijnindex/ hoofdpijnfrequentie bij gebruik van amitriptyline ten opzichte van topiramaat (kwaliteit van bewijs laag);
- De netwerkmeta-analyse (indirecte vergelijkingen) vond geen significant verschil in aantal hoofdpijnaanvallen per maand tussen de verschillende preventieve geneesmiddelen (RAS-remmers, bèta-blokkers, SSRI's, TCA's) bij migraine (kwaliteit van bewijs laag).
- 3810 • Er lijken vaker bijwerkingen voor te komen bij het gebruik van tricyclische antidepressiva dan bij placebo (RR 1,54 (96%BI 1,37-1,74); bijwerkingen: slaperigheid, droge mond, gewichtstoename) [Xu 2017].

3815 Tabel **XX** Tricyclische antidepressiva vergeleken met placebo als preventie bij episodische migraine bij volwassenen

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	Tricyclische antidepressiva		

Hoofdpijnindex / Hoofdpijnfrequentie 4-26 weken	362 patiënten in 7 studies Follow up 4-26 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verschil: SMD* 0,70 lager (BI 95% 0,93 lager - 0,48 lager)	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige publicatie bias ¹	Tricyclische antidepressiva verlaagt mogelijk de hoofdpijnindex/hoofdpijnfrequentie.
Hoofdpijnindex / Hoofdpijnfrequentie - Amitriptyline 4-26 weken	105 patiënten in 2 studies Follow up 24 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verschil: SMD* 1,24 lager (BI 95% 1,66 lager - 0,82 lager)	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige publicatie bias ¹	Amitriptyline verlaagt mogelijk de hoofdpijnindex/hoofdpijnfrequentie.
Hoofdpijnindex / Hoofdpijnfrequentie - Clomipramine 4 weken	204 patiënten in 3 studies Follow up 4 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verschil: SMD* 0,46 lager (BI 95% 0,74 lager - 0,18 lager)	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige publicatie bias ²	Clomipramine verlaagt mogelijk de hoofdpijnindex/hoofdpijnfrequentie licht.
Hoofdpijnindex / Hoofdpijnfrequentie - Doxepine 4 weken	28 patiënten in 1 studie Follow up 4 weken	Gem. onbekend Gem. onbekend Verschil: SMD* 0,77 lager (BI 95% 1,54 lager - 0,00 lager)	Zeer laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ³	We zijn onzeker, maar doxepine verlaagt mogelijk de hoofdpijnindex/hoofdpijnfrequentie.
Hoofdpijnindex / Hoofdpijnfrequentie - Opipramol 12 weken	25 patiënten in 1 studie Follow up 12 weken	4,2 Gem. onbekend 2,9 Gem. onbekend Verschil: SMD* 0,87 lager (BI 95% 1,69 lager - 0,04 lager)	Zeer laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige publicatie bias ³	We zijn onzeker, maar opipramol verlaagt mogelijk de hoofdpijnindex/hoofdpijnfrequentie.
Aantal dagen hoofdpijn / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			
Aantal dagen analgeticagebruik / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			
Bijwerkingen	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			

- Risico op vertekening: Ernstig.** Inadequaat genereren van sequenties of vergelijkbare groepen, waardoor men de mogelijkheid creert op selectievertekening., Onvolledige data ; **Publicatie bias: Ernstig.** Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken;
- Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data ; **Publicatie bias: Ernstig.** Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken;
- Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data ; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ; **Publicatie bias: Ernstig.** Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken;

***Klinisch relevant effect:** een SMD > of = 0,50 is gelijk aan een verschil van 20% en geeft een klinisch relevant verschil aan.

Tabel XXX Amitriptyline vergeleken met topiramaat als preventie bij episodische migraine bij volwassenen

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Topiramaat	Amitriptyline		

Hoofdpijnindex / Hoofdpijnfrequentie	394 patiënten in 2 studies Follow up 12 en 26 weken	Gem. onbekend	Gem. onbekend	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige publicatie bias ¹	Amitriptyline geeft mogelijk niet of nauwelijks verschil op de hoofdpijnindex / hoofdpijnfrequentie t.o.v topiramaat.
Aantal dagen hoofdpijn / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Aantal dagen analgeticagebruik / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Bijwerkingen	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

3830 5. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data ; **Publicatie bias: Ernstig.** Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken;

***Klinisch relevant effect:** een SMD > of = 0,50 is gelijk aan een verschil van 20% en geeft een klinisch relevant verschil aan.

Van bewijs naar aanbeveling

3835 **Voor- en nadelen**

Voordelen: tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine en misschien doxepine en opipramol) lijken een (klinisch relevant) verlagend effect te hebben op het aantal hoofdpijnaanvallen per maand (kwaliteit van bewijs laag). Tricyclische antidepressiva kunnen naast een preventieve werking op het aantal hoofdpijnaanvallen, ook een gunstig effect hebben op de stemming. Migraine en depressie komen vaker samen voor dan op grond van de prevalenties mag worden verwacht [Louter 2010].

3840

Nadelen: het gebruik van tricyclische antidepressiva kan gepaard gaan met bijwerkingen zoals slaperigheid, droge mond en gewichtstoename. Bij een dosering amitriptyline t/m 75 mg mag de patiënt de eerste week niet autorijden, bij doseringen hoger dan 75 mg mag geen auto gereden worden (bron: <https://rijveiligmetmedicijnen.nl>).

3845 Tricyclische antidepressiva zijn, met uitzondering van amitriptyline, niet geregistreerd voor de preventie van episodische migraine.

Kwaliteit van bewijs

3850 De kwaliteit van het bewijs voor het effect van tricyclische antidepressiva bij migraine was laag. Er werd afgewaardeerd i.v.m. kans op bias door incomplete data en publicatiebias (betrokkenheid van de farmaceutische industrie). Voor doxepine en opipramol was de kwaliteit van het bewijs zeer laag. Daar werd ook afgewaardeerd i.v.m. onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten).

3855 **Waarden en voorkeuren van patiënten**

Frequente migraine-aanvallen kunnen een grote impact op het dagelijks functioneren hebben. Desondanks zijn niet alle patiënten even makkelijk te motiveren voor een preventieve behandeling, wat deels te wijten is aan een gebrek aan vertrouwen in de effectiviteit van de behandeling en teleurstelling als er toch aanvallen optreden, maar ook omdat velen liever niet dagelijks geneesmiddelen gebruiken [Mulleners 2010]. Andere patiënten zullen preventieve medicatie willen innemen om migraine-aanvallen tegen te gaan. (inschatting van de werkgroep).

3860

Kosten

3865 De kosten van amitriptyline zijn laag (bron: medicijnkosten.nl, geraadpleegd op 4-11-2019, kosten per 30 stuks: amitriptyline 10 mg € 0,87, amitriptyline 25 mg € 1,25). De medicatie wordt vergoed door de zorgverzekeraar.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Het hangt af van de persoonlijke voorkeur van de patiënt of hij preventieve behandeling wil gebruiken.

Opipramol is niet op de markt in Nederland.

3870 **Waarom deze aanbeveling?**

Uit de hier beschreven onderzoeken blijkt dat tricyclische antidepressiva mogelijk effectief zijn in het reduceren van het aantal migraine-aanvallen. Aangezien de kwaliteit van bewijs voor de tricyclische antidepressiva amitriptyline en clomipramine hoger is dan voor doxepine, en de grootte van het effect bij amitriptyline het hoogst is, gaat de voorkeur uit naar amitriptyline.

3875 Amitriptyline is als enig tricyclisch antidepressivum geregistreerd voor de preventie van migraine.

Voor de plaatsbepaling ten opzichte van de andere preventieve behandelingen bij episodische migraine: zie de gedeelde 'Waarom deze aanbeveling?' aan het einde van dit detail.

Aanbeveling (zwak / voor)

3880 Overweeg amitriptyline als preventieve behandeling bij episodische migraine ≥ 2 aanvallen/maand.

C. Bètablokkers

Uitgangsvraag

3885 Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van bètablokkers in de preventieve behandeling van episodische migraine? Zie voor de PICO tabel **X**.

Tabel **X** PICO

Patiënten	Patiënten met episodische migraine (met ≥ 2 aanvallen per maand)
Interventie	bètablokkers
Vergelijking	Placebo of andere preventieve behandeling
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aanvalsfrequentie (aantal hoofdpijnaanvallen per maand) (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) Aantal dagen analgetica-gebruik (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Bijwerkingen (belangrijk)

3890 **Methoden**

Er is voor beantwoording van deze uitgangsvraag geen search gedaan, maar gebruik gemaakt van de onderzoeken zoals beschreven in de vorige standaard.

Resultaten

Onderzoekskarakteristieken

- 3895 De Cochrane-review van Linde et al. (58 onderzoeken, n = 5.072) onderzocht onder andere de effectiviteit van propranolol (80-160 mg ; 9 RCT's (relatief 'oud': 1972 – 1984 + 1996), n=668) ten opzichte van placebo en andere profylactica (o.a. propranolol 80-160 mg vs. metoprolol 100-200 mg ; 4 RCT's (1984-1989)) [Linde 2004]. Geïnccludeerde patiënten waren tussen de 18 en 62 jaar, gemiddeld percentage vrouwen was 78 en de range van het aantal jaren migraine liep van 1
- 3900 tot 55 jaar. De studieduur varieerde van 10 weken tot 10 maanden. Gebruikte uitkomstmaten waren o.a. de respons op medicatie (minimaal 50% reductie van migraine aanvallen, of minimaal 50% vermindering in score HoofdpijnIndex of andere vragenlijst) en bijwerkingen. Een Iranees onderzoek (n = 62) vergeleek gedurende 8 weken propranolol (80 mg per dag) met topiramaat (50 mg per dag) [Ashtari 2008]. De geïnccludeerde patiënten hadden minimaal 3
- 3905 migraine-aanvallen per jaar en waren gemiddeld 30 jaar, 79% was vrouw. Gebruikte uitkomstmaten waren frequentie van migraine-aanvallen en ernst van de hoofdpijn.

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **XX** voor de samenvatting van de resultaten.

3910 Conclusie

- Het gebruik van bètablokkers geeft mogelijk vaker een positieve respons op medicatie dan het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs laag);
- Er lijken vaker bijwerkingen voor te komen bij gebruik van een bètablokker dan bij gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs laag);
- 3915 • Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in positieve respons op medicatie, aanvalsfrequentie en bijwerkingen bij gebruik van propranolol of metoprolol (kwaliteit van bewijs (zeer) laag);
- Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in de frequentie van migraine (bij beide 2x per maand) en in de ernst van de hoofdpijn (bij beide rond de 4 op de VAS-schaal (1-10)) bij
- 3920 gebruik van topiramaat of propranolol (kwaliteit van bewijs laag);
- Het verschil in aantal dagen hoofdpijn per maand, het aantal dagen analgetica-gebruik en functioneren is onbekend (niet beschreven in gevonden onderzoeken).

3925 Tabel XXa Bèta-blokkers vergeleken met placebo als preventie bij migraine bij volwassenen

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	Bèta-blokkers		
Positieve respons op medicatie 12 weken tot 6 maanden	Relatief risico: 1,94 (BI 95% 1,61 - 2,35) 668 patiënten in 9 studies Follow up 12 weken tot 6 maanden	297 per 1000	576 per 1000	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Het gebruik van bèta- blokkers geeft mogelijk vaker een positieve respons op medicatie dan het gebruik van placebo.
Bijwerkingen	Relatief risico: 1,43 (BI 95% 1,12 - 1,81)	235 per 1000	336 per 1000	Laag	Het gebruik van bèta- blokkers geeft mogelijk

12 weken tot 6 maanden	619 patiënten in 6 studies Follow up 12 weken tot 6 maanden	Verskil: 101 meer per 1000 (BI 95% 28 meer - 190 meer)	door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	vaker bijwerkingen dan het gebruik van placebo.
Aantal dagen hoofdpijn / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			
Aantal dagen analgeticagebruik / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			

1. **Risk op vertekening: Ernstig.** kans op selectiebias door onduidelijke randomisatie; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten in groot aantal onderzoeken;

Klinisch relevant effect: een relatief risicoverschil van 25% (dus RR < 0,75 of RR > 1,25) wordt als klinisch relevant verschil aangemerkt.

3930

Tabel XXb Metoprolol vergeleken met propranolol als preventie bij migraine bij volwassenen

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Metoprolol	Propranolol		
Positieve respons op medicatie 10 weken - 10 maanden	Relatief risico: 0,78 (BI 95% 0,56 - 1,09) 216 patiënten in 3 studies Follow up 10 weken - 10 maanden	231 per 1000	180 per 1000	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in respons op de medicatie bij gebruik van propranolol of metoprolol.
Bijwerkingen 10 weken - 10 maanden	Relatief risico: 0,0 (BI 95% 0,0 - 0,0) 24 patiënten in 1 studie Follow up 10 weken	0 per 1000	0 per 1000	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in respons op de medicatie bij gebruik van propranolol of metoprolol.
Aanvalsfrequentie 10 weken - 10 maanden	68 patiënten in 1 studie Follow up 6 maanden	3 Gem.	3 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar mogelijk is er geen verschil in aanvalsfrequentie bij gebruik van propranolol en metoprolol.
Aanvalsfrequentie 10 weken - 10 maanden	24 patiënten in 1 studie Follow up 10 maanden	3,1 Gem.	2,4 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar mogelijk is er geen verschil in aanvalsfrequentie bij gebruik van propranolol en metoprolol.
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Aantal dagen analgeticagebruik / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1. **Risk op vertekening: Ernstig.** onduidelijke randomisatie, kans op selectiebias; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
2. **Risk op vertekening: Ernstig.** onduidelijke randomisatie, kans op selectiebias; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten ;

3935

Klinisch relevant effect: een relatief risicoverschil van 25% (dus RR < 0,75 of RR > 1,25) of een SMD > 0,50 wordt als klinisch relevant verschil aangemerkt.

3940 **Tabel XXc Propranolol vergeleken met topiramaat als preventie bij migraine bij volwassenen**

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Propranolol	Topiramaat		
Frequentie migraine 8 weken	62 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	2,20 Gem.	1,83 Gem.	Laag door zeer serieuze onnauwkeurigheid ¹	Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in de frequentie van migraine bij gebruik van topiramaat of propranolol.
Ernst van de hoofdpijn 8 weken	Gemeten met: VAS Schaal: 1-10 Lager beter 62 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	4,13 Gem.	3,67 Gem.	Laag door zeer serieuze onnauwkeurigheid ¹	Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in de ernst van de hoofdpijn bij gebruik van topiramaat of propranolol.

1. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten;

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% wordt als klinisch relevant verschil aangemerkt. 0,37 op 2,20 migraine aanvallen per 8 weken is 17% dus net niet klinisch relevant. V.w.b. de VAS zou een effect klinisch relevant zijn met 2 punt verschil (max. verschil score = 10) of met 20% verschil t.o.v. de controlegroep, maar 0,46 / 4,13 is minder dan 20% (is 11%).

3945

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

3950 **Voordelen:** bètablokkers worden al jarenlang toegepast in de preventieve behandeling van migraine, er is veel ervaring mee opgedaan. Door het gebruik van bètablokkers heeft de patiënt bijna 2 maal zo veel kans op halvering van de frequentie van de migraineaanvallen. Metoprolol is een middel met relatief weinig bijwerkingen. Zowel metoprolol als propranolol zijn geregistreerd voor de behandeling van migraine.

3955 **Nadelen:** propranolol is een niet-selectieve bètablokker en gaat gepaard met relatief veel bijwerkingen zoals bradycardie, vermoeidheid, traagheid, koude handen en voeten. Een contra-indicatie voor een hoge dosering selectieve bètablokkers is astma. Niet-selectieve bètablokkers zijn in alle doseringen gecontraïndiceerd bij astma. Niet-selectieve bètablokkers antagoneren daarnaast de bètamimetische werking van adrenaline, dit is met name riskant bij anafylaxie (verminderde bronchusverwijding en verminderde hemodynamische werking) [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019].

3960

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor het effect van bètablokkers bij migraine was laag. Er werd afgewaardeerd i.v.m. kans op selectiebias door onduidelijke randomisatie en onnauwkeurigheid door in sommige onderzoeken een laag aantal patiënten.

3965 **Waarden en voorkeuren van patiënten**

Frequente migraine-aanvallen kunnen een grote impact op het dagelijks functioneren hebben. Desondanks zijn niet alle patiënten even makkelijk te motiveren voor een preventieve behandeling, wat deels te wijten is aan een gebrek aan vertrouwen in de effectiviteit van de behandeling en teleurstelling als er toch aanvallen optreden, maar ook omdat velen liever niet

3970 dagelijks geneesmiddelen gebruiken [Mulleners 2010]. Andere patiënten zullen preventieve medicatie willen innemen om migraine-aanvallen tegen te gaan (inschatting van de werkgroep).

Kosten

De kosten van bètablokkers zijn laag (bron: medicijnkosten.nl, geraadpleegd op 4-11-2019, kosten per 30 stuks: metoprololsuccinaat retard tablet 100 mg €1,22). Metoprolol tablet 100 mg
3975 €0,07/dag, propranolol retard capsule 80 mg €0,34/dag (dd. 11-8-2020). De medicatie wordt vergoed door de zorgverzekeraar.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Het hangt af van de persoonlijke voorkeur van de patiënt of hij preventieve behandeling wil gebruiken.

3980 Waarom deze aanbeveling?

Op grond van werkzaamheid en bijwerkingenprofiel (ten opzichte van anti-epileptica) zijn bètablokkers jarenlang de eerste keus geweest als preventieve behandeling bij migraine (zie beschreven onderzoeken). Bij keuze voor een bètablokker gaat op grond van het
3985 bijwerkingenprofiel de voorkeur uit naar metoprolol. Tweede keus is propranolol (niet - selectief). Indien er voor een andere bèta-blokker wordt gekozen is het advies om te kiezen voor een selectieve bèta-blokker zonder intrinsieke sympatische activiteit (offlabel).

Voor de plaatsbepaling ten opzichte van de andere preventieve behandelingen bij episodische migraine: zie de gedeelde 'Waarom deze aanbeveling?' aan het einde van dit detail.

3990 Aanbeveling (zwak / voor)

Overweeg een bètablokker (voorkeur metoprolol) als preventieve behandeling bij episodische migraine ≥ 2 aanvallen/maand.

D. Anti-epileptica (topiramaat, valproïnezuur)

3995

Uitgangsvraag

Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van anti-epileptica in de preventieve behandeling van episodische migraine? Zie tabel X voor de PICO.

4000 Tabel X PICO

Patiënten	Patiënten met episodische migraine (met ≥ 2 aanvallen per maand)
Interventie	Anti-epileptica
Vergelijking	Placebo of andere preventieve behandeling
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aanvalsfrequentie (aantal hoofdpijnaanvallen per maand) (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) Aantal dagen analgetica-gebruik (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Bijwerkingen (belangrijk)

Methoden

Er is gebruik gemaakt van de onderzoeken zoals beschreven in de vorige standaard.

Resultaten

Onderzoekskarakteristieken

- 4005 De review (23 onderzoeken) van Mulleners et al. onderzocht de effectiviteit van diverse anti-epileptica [Mulleners 2008]. We hebben de gegevens van de onderzoeken met valproïnezuur (2 RCT's, n=126) en topiramaat (4 RCT's, n=534) gebruikt. Gebruikte uitkomstmaat: aanvalsfrequentie per maand. De oorspronkelijke onderzoeken werden niet beschreven. Een Iranees onderzoek (n = 62) vergeleek gedurende 8 weken propranolol (80 mg per dag) met
- 4010 topiramaat (50 mg per dag) [Ashtari 2008]. De geïncludeerde patiënten hadden minimaal 3 migraine-aanvallen per jaar en waren gemiddeld 30 jaar, 79% was vrouw. Gebruikte uitkomstmaten waren frequentie van migraine-aanvallen en ernst van de hoofdpijn.

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel **XX** voor de samenvatting van de resultaten.

4015

Conclusies

- Bij gebruik van een anti-epilepticum (topiramaat, valproïnezuur) is de frequentie van migraine waarschijnlijk lager (25-40% verschil) dan bij gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs is redelijk);
- Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in de frequentie van migraine (bij beide 2x per maand) en in de ernst van de hoofdpijn (bij beide rond de 4 op de VAS-schaal (1-10)) bij gebruik van topiramaat of propranolol (kwaliteit van bewijs laag);
- Het verschil in aantal dagen hoofdpijn per maand, het aantal dagen analgetica-gebruik en functioneren is onbekend (niet beschreven in gevonden onderzoeken).

4025

Tabel **XX Anti-epileptica vergeleken met placebo als preventie bij episodische migraine bij volwassenen**

Uitkomst	Resultaten	Absolute effect schatting		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	Anti-epileptica		
Frequentie migraine (topiramaat)	534 patiënten in 4 studies	4,21 Gem.	3,19 Gem.	Redelijk door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Bij gebruik van het anti-epilepticum topiramaat is de frequentie van migraine waarschijnlijk lager dan bij gebruik van placebo.
Frequentie migraine (valproaat)	126 patiënten in 2 studies	10,85 Gem.	6,17 Gem.	Redelijk door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Bij gebruik van het anti-epilepticum valproaat is de frequentie van migraine waarschijnlijk lager dan bij gebruik van placebo.
Aantal dagen hoofdpijn / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Aantal dagen analgeticagebruik / maand	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.
Bijwerkingen	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.

1. **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% wordt als klinisch relevant verschil aangemerkt. 1,02 op 4,21 migraine aanvallen is 24% dus klinisch relevant, ook 4,68 op 10,85 migraine aanvallen is klinisch relevant (43% verschil).

4030

Tabel XXc Propranolol vergeleken met topiramaat als preventie bij migraine bij volwassenen

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Propranolol	Topiramaat		
Frequentie migraine 8 weken	62 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	2,20 Gem.	1,83 Gem.	Laag door zeer serieuze onnauwkeurigheid ¹	Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in de frequentie van migraine bij gebruik van topiramaat of propranolol.
Ernst van de hoofdpijn 8 weken	Gemeten met: VAS Schaal: 1-10 Lager beter 62 patiënten in 1 studie Follow up 8 weken	4,13 Gem.	3,67 Gem.	Laag door zeer serieuze onnauwkeurigheid ¹	Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in de ernst van de hoofdpijn bij gebruik van topiramaat of propranolol.

1. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten;

4035

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

4040 **Voordelen:** anti-epileptica (topiramaat, valproïnezuur) hebben waarschijnlijk een (klinisch relevant) verlagend effect op het aantal hoofdpijnaanvallen per maand (kwaliteit van bewijs redelijk).

4045 **Nadelen:** valproïnezuur is teratogeen en is gecontra-indiceerd voor de indicatie profylaxe van migraine bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Daarnaast geeft valproïnezuur frequent bijwerkingen zoals misselijkheid en tremor. Topiramaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en geeft ook vaak bijwerkingen zoals gewichtsverlies, misselijkheid, vermoeidheid.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor het effect van anti-epileptica bij migraine was redelijk. Er werd afgewaardeerd i.v.m. een laag aantal patiënten in de onderzoeken.

4050 **Waarden en voorkeuren van patiënten**

Frequente migraine-aanvallen kunnen een grote impact op het dagelijks functioneren hebben. Desondanks zijn niet alle patiënten even makkelijk te motiveren voor een preventieve behandeling, wat deels te wijten is aan een gebrek aan vertrouwen in de effectiviteit van de behandeling en teleurstelling als er toch aanvallen optreden, maar ook omdat velen liever niet dagelijks geneesmiddelen gebruiken [Mulleners 2010]. Andere patiënten zullen preventieve medicatie willen innemen om migraine-aanvallen tegen te gaan. (inschatting van de werkgroep).

4055

Kosten

4060 De kosten van anti-epileptica zijn laag (bron: medicijnkosten.nl, geraadpleegd op 17-3-2020, kosten per 30 stuks valproïnezuur tablet 300 mg € 2,62, topiramaat tablet 50 mg € 1,97) De medicatie wordt vergoed door de zorgverzekeraar.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Het hangt af van de persoonlijke voorkeur van de patiënt of hij preventieve behandeling wil gebruiken.

4065 Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag vanwege de teratogeniteit alleen valproïnezuur voorgeschreven worden door een neuroloog of psychiater op voorwaarde dat de patiënt deelneemt aan het Zwangerschapspreventieprogramma.

Waarom deze aanbeveling?

4070 Topiramaat en valproïnezuur zijn waarschijnlijk effectief in het verlagen van de aanvalsfrequentie bij migraine. De toepassing wordt echter beperkt door het ongunstige bijwerkingenprofiel en de teratogeniteit. Voor de plaatsbepaling ten opzichte van de andere preventieve behandelingen bij episodische migraine: zie de gedeelde 'Waarom deze aanbeveling?' aan het einde van dit detail.

Aanbeveling (zwak / voor)

4075 Verwijs bij episodische migraine ≥ 2 aanvallen/maand, indien andere preventieve middelen onvoldoende effectief zijn, naar de neuroloog voor preventieve behandeling met een anti-epilepticum (valproïnezuur, topiramaat).

Gedeelde 'Waarom deze aanbeveling?' (plaatsbepaling bètablokkers, ARB's, tricyclische antidepressiva, anti-epileptica)

4080 Preventieve behandeling kan zinvol zijn bij frequente migraine-aanvallen. Op grond van werkzaamheid en bijwerkingenprofiel zijn bèta-blokkers (bij voorkeur metoprolol) hiervoor jarenlang de eerste keus geweest. Uit de hier beschreven onderzoeken blijkt dat candesartan mogelijk ook effectief is in het reduceren van het aantal aanvallen. Bètablokkers kunnen (ten opzichte van placebo) tot halvering van de aanvallen leiden; de angiotensine receptor blokkers (ARB's) kunnen (ten opzichte van placebo) tot 20% reductie van de aanvallen leiden.

4085 De RCT die candesartan en propranolol in een directe vergelijking onderzocht, vond hetzelfde als de indirecte vergelijking (in de netwerkmeta-analyse): de effectiviteit lijkt gelijkwaardig (voor figuur zie *Totstandkoming* [bijlage 5]).

4090 De effectiviteit van bètablokkers is echter beter onderzocht dan die van candesartan en er is jarenlang ervaring mee opgebouwd. Het bijwerkingenprofiel van candesartan is, zeker voor jonge sportieve patiënten, gunstiger.

4095 Uit de hier beschreven onderzoeken blijkt dat tricyclische antidepressiva (vooral amitriptyline) mogelijk ook effectief zijn in het reduceren van het aantal aanvallen. Amitriptyline en topiramaat zijn alleen in een directe vergelijking onderzocht (waarbij er geen verschil in effectiviteit gevonden werd). In indirecte vergelijkingen (netwerkmeta-analyse) lijkt de effectiviteit van de meeste migraineprofylaxe gelijkwaardig [Jackson 2015] (voor figuur zie *Totstandkoming*

[bijlage 5]). Gebruik van tricyclische antidepressiva gaat echter frequent gepaard met bijwerkingen.

4100

Op grond hiervan is het advies om bij de wens tot preventieve behandeling van episodische migraine (≥ 2 aanvallen/maand) in samenspraak met de patiënt een keuze te maken tussen bètablokkers en candesartan. Houd bij het maken van een keuze rekening met

4105

patiëntkenmerken, comorbiditeit, contra-indicaties, bijwerkingenprofiel en voorkeur van de patiënt. Start bij alle preventieve behandelingen van migraine met een lage dosering en bouw stapsgewijs op, veelal per 2 weken. De werking per individu is onvoorspelbaar. Bij onvoldoende effectiviteit na minstens 3 maanden kan voor amitriptyline gekozen worden.

4110

Zet de behandeling bij een goed effect voort gedurende 6 tot 12 maanden. Bouw daarna de medicatie op proef af. Indien de klachten weer toenemen kan de behandeling weer gestart worden [Mulleners 2010].

Topiramaat en valproïnezuur zijn eveneens effectief; deze middelen hebben echter een ongunstig bijwerkingenprofiel en zijn teratogeen en worden alleen voorgeschreven door de neuroloog.

4115

Aanbeveling (zwak / voor)

Overweeg een bètablokker (bij voorkeur metoprolol) of candesartan (offlabel) als preventieve behandeling bij episodische migraine ≥ 2 aanvallen/maand. Maak een keuze op grond van bijwerkingenprofiel, interacties en co-morbiditeit.

4120

Evalueer het effect na minimaal 3 maanden. Bij onvoldoende effect van deze middelen kan gekozen worden voor amitriptyline.

Overweeg verwijzing naar een neuroloog bij een contra-indicatie voor bovengenoemde middelen of onvoldoende effect.

4125 **Detail Farmacogenetisch onderzoek bij amitriptyline**
(nog keer zelfde detail)

Detail Chronische migraine

- 4130 Bij chronische migraine (≥ 15 dagen hoofdpijn per maand, waarvan ≥ 8 dagen migraine) is het in eerste instantie essentieel om te beoordelen of sprake is van medicatieovergebruikshoofdpijn en alle analgetica en triptanen te staken.
Indien de chronische klachten desondanks aanhouden is het advies om ≥ 3 verschillende preventieve middelen te proberen.
- 4135 (Toekomstige) behandelopties in de tweede lijn zijn:
- Preventieve behandeling zoals bij episodische migraine, naast ARB's, bèta-blokkers en amitriptyline ook valproïnezuur en topiramaat (zie detail Preventieve behandeling migraine)
 - Botulinetoxine A. De effectiviteit hiervan is beperkt, er is kans op bijwerkingen, de behandeling is tijdsintensief en kostbaar; deze behandeling wordt beperkt toegepast.
- 4140 [Dekker 2019, NVN 2017].
- Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-remmers: deze middelen zijn geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ten minste 4 dagen migraine per maand. Ze zijn echter nog niet op de markt in Nederland anno juni 2020. Momenteel beoordeelt het
- 4145 Zorginstituut Nederland of er een subgroep patiënten is waarvoor CGRP-remmers een meerwaarde hebben.
- (<https://www.medicijngebruik.nl/nieuwe-geneesmiddelen/medicijngroep/3958/cgrp-remmers>)
- 4150 De plaatsbepaling ten opzichte van de andere preventieve middelen is nog niet bekend.

4155 **Detail Behandeling van menstruatie gerelateerde migraine en menstruele migraine**

Uitgangsvraag

Wat zijn behandelopties (aanvalsbehandeling en preventieve behandeling) voor menstruatie gerelateerde migraine en menstruele migraine?

Achtergrond

- 4160 *Bij menstruele migraine* begint de aanval op de eerste dag van de menstruatie of maximaal twee dagen ervoor of erna en komen er verder geen andere aanvallen tussen de menstruaties voor. Indien er niet alleen rondom de menstruatie migraine-aanvallen optreden, maar ook daarbuiten, spreekt men van *menstruatie gerelateerde migraine* [IHS 2018].
- 4165 Menstruele migraine is vaak meer invaliderend en moeilijker te behandelen dan ‘gewone’ migraine.

Methoden

- 4170 Voor dit detail zijn de aanbevelingen en de onderbouwing van de [NVN 2017] overgenomen, die voornamelijk gebruik hebben gemaakt van de systematische review van [Nierenburg 2015]. Nierenburg (2015) includeerde 36 trials m.b.t. acute en preventieve behandeling van menstruele migraine, maar onderzoeken m.b.t. paracetamol en NSAIDs werden niet gevonden, meta-analyse van de onderzoeken was niet mogelijk vanwege heterogeniteit en de kwaliteit van bewijs was over het algemeen (zeer) laag. De aanbevelingen zijn daarom het resultaat van consensus van de experts in de richtlijnwerkgroep van de NVN.

Aanbeveling

- 4175
- Aanvals- en preventieve behandeling van menstruele migraine en menstruatie gerelateerde migraine is gelijk aan de behandeling van ‘gewone’ migraine.
 - Bij menstruele migraine kan overwogen worden kortdurende profylaxe met NSAID’s of triptanen voor te schrijven.
 - Op grond van bijwerkingen profiel en het gunstige effect op menstruatiegerelateerde buikpijn en bloedverlies, gaat als aanvalsbehandeling de voorkeur uit naar NSAID’s boven triptanen.
 - Overweeg bij vrouwen die al de combinatiepil slikken en migraine zonder aura hebben gedurende de stopweek, om de pil door te slikken.
 - Schrijf de combinatiepil niet met dit doel voor aan vrouwen met migraine, vanwege het verhoogde risico- op hart- en vaatziekten.
- 4180
- 4185

4190 **Detail Anticonceptiemethoden met alleen progestagenen als preventieve behandeling bij menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine**

Uitgangsvraag

4195 Wat is de plaats (effectiviteit en veiligheid) van anticonceptie met alleen progestagenen als preventieve behandeling bij menstruele migraine (met of zonder aura)? Zie tabel X voor de PICO.

Tabel X PICO

Patiënten	Vrouwen met menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine (met of zonder aura)
Interventie	Anticonceptiva met alleen progestagenen (desogestrel, levonorgestrel IUD, prikpil, implantatiestaafje)
Vergelijking	Placebo, gecombineerde anticonceptiva, gebruikelijke zorg
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) Aanvalsfrequentie (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) Aantal dagen analgetica-gebruik (belangrijk) Functioneren (belangrijk) Bijwerkingen (belangrijk) Cardiovasculaire gebeurtenissen / eindpunten (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>)

Achtergrond

4200 Bij menstruele migraine begint de aanval op de eerste dag van de menstruatie of maximaal twee dagen ervoor of erna en komen er verder geen andere aanvallen tussen de menstruaties voor. Indien er niet alleen rondom de menstruatie migraine-aanvallen optreden, maar ook daarbuiten, spreekt men van menstruatie gerelateerde migraine [IHS 2018].

4205 Bij deze vorm van migraine (zonder aura) wordt in de huidige NHG-Standaard Hoofdpijn en de NVN richtlijn Medicamenteuze behandeling van migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn geadviseerd om het doorslikken van de combinatiepil te overwegen. Hiermee kan fluctuatie in de hormoonspiegel worden voorkomen, waardoor mogelijk minder migraine-aanvallen optreden. Deze aanbeveling is alleen van toepassing op vrouwen die reeds de combinatiepil gebruiken.

4210 In de NVN richtlijn wordt expliciet hormonale profylaxe bij menstruele migraine en menstruatie gerelateerde migraine niet aanbevolen, op grond van het ontbreken van goed onderzoek wat betreft de hormonale behandeling bij deze vormen van migraine en het verhoogde risico op ischemische cardiovasculaire aandoeningen [NVN 2017].

4215 Het is de vraag of anticonceptiemethoden met alleen progestagenen een geschikt alternatief zijn voor de combinatiepil bij menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine met en zonder aura.

4220 In een consensus-artikel van de Europese Hoofdpijn Federatie (EHF) en de European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC) m.b.t. hormonale contraceptiva en het risico op

een herseninfarct bij vrouwen met migraine [Sacco 2017], wordt genoemd dat bij vrouwen met migraine met aura die anticonceptiva willen gebruiken niet-hormonale anticonceptie (condoom, koperhoudend IUD, sterilisatie) of anticonceptiva met alleen progestagenen (oraal, sub-dermaal, depot-injectie of levonogestrel-afgevend spiraal) wordt geadviseerd.

4225 Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en (R)CT's uitgevoerd in Pubmed in september 2019.

Resultaten

Resultaat zoekactie

4230 De zoekactie leverde een meta-analyse op naar de effectiviteit van de 'progestin-only pill' (desogestrel; anticonceptie-pil met alleen progesteron) m.b.t. de behandeling van migraine (migraine zonder aura, met aura en menstruele migraine) bij vrouwen [Warhurst 2018]. Na de publicatiedatum van de meta-analyse is er 1 niet-gerandomiseerde trial (non-R-CT) verschenen met dit onderwerp [Merki-Feld 2019].

4235 Er werden geen onderzoeken gevonden m.b.t. cardiovasculaire gebeurtenissen en er werden geen onderzoeken gevonden m.b.t. levonogestrel IUD, prikpil en implantatiestaafje.

Onderzoekskarakteristieken

De review includeerde 4 observationele onderzoeken (2 retrospectief, 2 prospectief; 3 cohort, 1 case series) met vrouwen met migraine (n=165; gem. lft. 32j) waarin de baselinemeting voor de behandeling met desogestrel (75 mcg/dag) werd vergeleken met de periode (90 en 180 dagen) na de behandeling v.w.b. aantal migraine-dagen per maand, migraineaanvallen, hoofdpijnintensiteit, analgetica (triptanen)-gebruik, en functioneren/kwaliteit van leven.

4240 De non-R-CT includeerde vrouwen met migraine (niet beschreven met of zonder aura of menstruele migraine) (n=134; gem. lft. 36jr; min. 3 migraine dagen per maand) die een afspraak hadden i.v.m. 'contraceptive counselling'. De interventiegroep bestond uit de vrouwen die overgingen op een anticonceptie-pil met desogestrel (n=98), de controlegroep bestond uit de vrouwen die hun gebruikelijke anticonceptie-medicatie (pilsoort onbekend) bleven gebruiken (n=36). De vrouwen hielden 90 dagen voor de interventie en 180 dagen na de interventie een pijn-dagboek bij. Uitkomstmaten: aantal migraine-dagen per maand, hoofdpijnintensiteit,

4245 analgetica (triptanen)-gebruik en functioneren/kwaliteit van leven.

4250

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel XX voor de samenvatting van de resultaten.

Conclusies

- 4255 • We zijn onzeker, maar het aantal migraine-dagen, het aantal migraine-aanvallen en het analgetica-gebruik lijkt te verminderen (resp. met 2 dagen, 1 aanval en 2,5 stuks analgetica/ per maand) bij gebruik van anticonceptiva met alleen progestagenen t.o.v. gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie-medicatie; deze verschillen lijken klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is zeer laag);
- 4260 • We zijn onzeker, maar het functioneren (gemeten met de MIDAS en SF36v2) van vrouwen met migraine die anticonceptiva met alleen progestagenen gebruiken lijkt significant en klinisch relevant te verbeteren t.o.v. het gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie-medicatie (kwaliteit van bewijs is zeer laag);

- 4265 • We zijn onzeker, maar de gemiddelde totale hoofdpijnintensiteit bij migraine bij gebruik van anticonceptiva met alleen progestagenen t.o.v. gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie-medicatie lijkt te verminderen (gemiddelde totale score per maand 4,35 lager) (kwaliteit van bewijs is zeer laag);
- We zijn onzeker, maar het lijkt dat één op de tien vrouwen stopt met de desogestrel i.v.m. bijwerkingen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- 4270 • Effecten van prikpil/levonogestrel IUD/implantatiestaafje bij menstruele migraine zijn niet onderzocht.
- Effecten van anticonceptiva met alleen progestagenen specifiek bij menstruele migraine zijn niet onderzocht.
- 4275 • Er werden geen onderzoeken met specifiek cardiovasculaire gebeurtenissen als uitkomst gevonden.

Tabel XX Anticonceptiva met alleen progestagenen vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg of de combinatiepil bij vrouwen met migraine

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		placebo, gecombineerde anticonceptiva, gebruikelijke zorg	Anticonceptiva met alleen progestagenen		
Aantal dagen migraine per maand	73 patiënten in 2 studies Follow-up 180 dagen	Gemiddelde onbekend	Gemiddelde onbekend	Zeer laag door ernstig indirect bewijs ¹	We zijn onzeker, maar het aantal migraine-dagen vermindert mogelijk bij gebruik van anticonceptiva met alleen progestagenen t.o.v. gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie-medicatie.
Aantal migraine- aanvallen per maand	85 patiënten in 2 studies Follow-up 180 dagen	Gemiddelde onbekend	Gemiddelde onbekend	Zeer laag door ernstig indirect bewijs ¹	We zijn onzeker, maar het aantal migraine-aanvallen vermindert mogelijk bij gebruik van anticonceptiva met alleen progestagenen t.o.v. gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie-medicatie.
Gemiddelde totale hoofdpijnintensiteit	73 patiënten in 2 studies Follow-up 180 dagen	Gemiddelde onbekend	Gemiddelde onbekend	Zeer laag door ernstig indirect bewijs ²	We zijn onzeker, maar de gemiddelde totale hoofdpijnintensiteit bij migraine vermindert mogelijk bij gebruik van anticonceptiva met alleen progestagenen t.o.v. gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie-medicatie.
Aantal analgetica gebruikt per maand	73 patiënten in 2 studies Follow-up 180 dagen	Gemiddelde onbekend	Gemiddelde onbekend	Zeer laag door ernstig indirect bewijs ¹	We zijn onzeker, maar het analgetica-gebruik vermindert mogelijk bij gebruik van anticonceptiva met alleen progestagenen t.o.v. gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie- medicatie
Aantal triptanen gebruikt per maand	73 patiënten in 2 studies Follow-up 180 dagen	Gemiddelde onbekend	Gemiddelde onbekend	Zeer laag door ernstig indirect bewijs ¹	We zijn onzeker, maar het triptaan-gebruik vermindert mogelijk bij gebruik van anticonceptiva met alleen progestagenen t.o.v. gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie- medicatie

Functioneren/ Kwaliteit van leven	73 patiënten in 2 studies Follow-up 180 dagen	1 onderzoek vond een gemiddelde verandering van 18 punten op de MIDAS schaal (schaal 0-25; p<0,05) en een ander onderzoek vond ook significante verbeteringen gemeten met de SF36v2 (p<0,05).	Zeer laag door ernstig indirect bewijs ¹	We zijn onzeker, maar het functioneren (gemeten met de MIDAS en SF36v2) van vrouwen met migraine die anticonceptiva met alleen progestagenen gebruiken verbetert mogelijk significant en klinisch relevant t.o.v. het gebruik van andere (niet nader gedefinieerde) anticonceptie-medicatie
Bijwerkingen ³	203 patiënten in 4 studies Follow-up 180 dagen	9,9% van de vrouwen stopte met het onderzoek i.v.m. 1 van de genoemde bijwerkingen (meest voorkomend: langer durende bloeding en verergering migraine).	Zeer laag door ernstig indirect bewijs ¹	We zijn onzeker, maar mogelijk stopt één op de tien vrouwen met de desogestrel i.v.m. bijwerkingen
Cardiovasculaire gebeurtenissen / eindpunten	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.			

- 4280
1. **Indirect bewijs: Ernstig.** Verschillen tussen de doelgroep en de groep die bestudeerd werd;
 2. **Indirect bewijs: Ernstig.** Verschillen tussen de doelgroep en de groep die bestudeerd werd, Verschil in uitkomst tussen de mogelijke groepen en de werkelijk bestudeerde groepen;
 3. langer durende bloeding, ernstiger migraine, gewichtstoename, perifeer oedeem, acne

4285 *De resultaten van de nRCT van Merki-Feld 2019 vallen voor een groot deel (bijna) binnen de 95%BI van de review van Warhurst (verschil aantal dagen migraine per maand: 1,9, verschil aantal dagen met pijnmedicatie per maand: 1,6, verschil aantal triptanen gebruikt: 3,7), alleen het verschil in gemiddelde pijn intensiteit per maand: is veel lager (0,7).

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% wordt als klinisch relevant aangemerkt. Maar wanneer de gemiddeldes in de onderzoeksgroepen onbekend zijn, is klinische relevantie moeilijk te bepalen.

4290 Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordelen: ook al zijn we onzeker, de pil met alleen progestagenen (desogestrel 75mcg/dag) heeft mogelijk een positief effect op het aantal pijndagen en migraine-aanvallen (kwaliteit van bewijs zeer laag). De onderzoeken waren echter niet placebo-gecontroleerd en de

4295 uitkomstmaten zijn niet bij specifiek menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine onderzocht.

Desogestrel verlaagt de estradiolplasmaconcentratie tot een niveau dat overeenkomt met de vroegfolliculaire fase; mogelijk berust het werkingsmechanisme bij migraine op het stabiliseren van de hormoonspiegels, het exacte werkingsmechanisme is echter niet bekend [Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP 2019, Warhurst 2018].

4300 Anticonceptie met alleen progestagenen is mogelijk veiliger dan de combinatiepil, aangezien vooral oestrogenen gepaard gaan met een verhoogd risico op ischemische hart- en vaatziekten. De WHO heeft migraine met of zonder aura ook niet aangemerkt als contra-indicatie voor anticonceptiemethoden met alleen progestagenen, in tegenstelling tot de combinatiepreparaten [WHO 2015].

4305 De betrouwbaarheid van de pil met alleen progestageen ten aanzien van de anticonceptieve werking is bij consequent gebruik vergelijkbaar met de combinatiepil.

4310 Nadelen: de pil met alleen progestageen kan vooral in de eerste maanden van gebruik tot een wisselend en onvoorspelbaar bloedingspatroon leiden en vergt een grotere nauwkeurigheid in het gebruik dan een oraal combinatiepreparaat. Directe vergelijkingen tussen

4315 anticonceptiemethoden met alleen progestagenen en de combinatiepil ontbreken. Ook zijn de uitkomstmaten niet bij specifiek menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine onderzocht en is de effectiviteit van de prikpil, het hormoonhoudend spiraaltje en implantatiestaafje niet onderzocht.

Kwaliteit van bewijs

4320 De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Het waren voor het grootste deel observationele onderzoeken (waardoor de kwaliteit van bewijs op 'laag' uitkomt), daarnaast was er ook sprake van indirectheid: er werden niet alleen vrouwen met menstruele migraine geïnccludeerd, maar vrouwen met alle soorten migraine.

Waarden en voorkeuren van patiënten

4325 We verwachten dat de meeste patiënten met menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine een behandeling met een pil met alleen progestageen in overweging willen nemen, om zo minder pijndagen per maand te hebben (inschatting van de werkgroep).
Anticonceptiemethoden met alleen progestagenen gaan waarschijnlijk gepaard met een lager risico op ischemische hart- en vaatziekten dan de combinatiepil, waardoor veel patiënten hier de voorkeur aan zullen geven.

Kosten

4330 De kosten van de pil met alleen progestagenen zijn laag (www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd dd 6-1-2020: desogestrel tablet 0,075 mg, 30 stuks € 3,30). Voor vrouwen ouder dan 21 jaar valt de vergoeding van anticonceptie niet meer onder de basisverzekering. Soms worden de kosten vanuit een aanvullende verzekering vergoed.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Anticonceptiva met alleen progestagenen zijn te verkrijgen via een recept van de huisarts.

4335 **Waarom deze aanbeveling?**

De pil met alleen progestageen is mogelijk effectief bij (menstruele) migraine. De werkgroep is van mening dat de kwaliteit van bewijs echter nog te laag is om de pil met alleen progestageen actief aan te bevelen aan vrouwen met menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine.

4340 Omdat het risico op ischemische hart- en vaatziekten bij anticonceptiva met alleen progestagenen waarschijnlijk lager is dan bij combinatiepreparaten, heeft de pil met alleen progestageen de voorkeur boven combinatiepreparaten bij de wens tot anticonceptie (zie Detail Anticonceptie).

4345 De effectiviteit van de prikpil, implantatiestaafje en hormoonspiraal bij migraine is niet onderzocht, en deze middelen worden daarom niet primair aanbevolen ter behandeling van menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine.

Aanbeveling (zwak / tegen)

4350 Schrijf de pil met alleen progestagenen (of andere anticonceptiva met alleen progestagenen) niet actief voor als preventieve behandeling bij vrouwen met menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine.

Detail Slaapritme en migraine bij kinderen [ongewijzigd]

- 4355 In een onderzoek van Bruni et al. werden 70 kinderen met migraine (gemiddelde leeftijd 10 jaar) verdeeld in 2 groepen. De ene groep kreeg voorlichting over slaaphygiëne, de andere niet. Alle kinderen hadden verschillende vormen van een verstoord slaapritme in vergelijking met een gezonde controlegroep (laat in slaap vallen (na 23 uur); wakker worden na 8 uur; overdag slapen; wisselend dag- en nachtschema). In de groep met de voorlichting over slaaphygiëne trad er een significante daling op in de duur van de aanvallen en een daling in het aantal aanvallen na
- 4360 3 en 6 maanden follow-up. De ernst van de aanvallen verschilde niet tussen beide groepen.
⁶⁴[Bruni 1999]

Detail Gedragspsychologische interventies bij kinderen met hoofdpijn

Zie eerder, nogmaals invoegen

4365

Detail Medicamenteuze aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen

Uitgangsvraag

4370 Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van medicamenteuze behandeling bij een migraine aanval bij kinderen? Zie tabel X voor de PICO.

Tabel X PICO

Patiënten	Kinderen (<18 jaar) met (episodische) migraine
Interventie	Paracetamol of NSAID of triptanen
Vergelijking	Placebo
Uitkomstmaten	Pijnvrij na 2 uur (cruciaal) Blijvend pijnvrij na 24 uur (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Tijdsduur tot weer kunnen functioneren (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Afname misselijkheid en braken (belangrijk) Bijwerkingen (belangrijk)

Achtergrond

4375 Paracetamol is bij acute en chronische pijn voor patiënten van alle leeftijden de eerste keus bij start van pijnstilling. NSAID's zijn stap 2 in de behandeling van acute en chronische pijn (zie NHG-Standaard Pijn).

4380 Triptanen zijn selectieve serotonine-agonisten van de 5-HT_{1B/1D}-receptor; Door activatie van de 5-HT_{1B/1D}-receptor in de intracraniale bloedvaten en zenuwcellen in het trigeminocervicale complex veroorzaken ze vasoconstrictie van bepaalde craniale bloedvaten en remmen ze de afgifte van proinflammatoire neuropeptiden.

In dit detail beschrijven we de plaatsbepaling van paracetamol, NSAID's en triptanen bij kinderen en adolescenten als aanvalsbehandeling van migraine.

Methoden

4385 Er is gebruik gemaakt van een Cochrane review uit 2016 [Richer 2016].

Resultaten

Onderzoekskarakteristieken

4390 De Cochrane review [Richer 2016] includeerde 27 RCTs die migraine-medicatie bij kinderen en adolescenten (leeftijdssrange gemiddelde leeftijd: 8-14 jaar, inclusieleeftijd: 4-18 jaar) bestudeerden. In 24 van die RCTs werd een triptaan onderzocht. De overige 3 RCTs hadden betrekking op paracetamol, ibuprofen en dihydroergotamine. Dihydroergotamine laten we hier buiten beschouwing (Ergotamine wordt nauwelijks meer toegepast in verband met het ongunstige bijwerkingenprofiel).

4395 Het onderzoek m.b.t. paracetamol [Hamalainen 1997] betrof 88 kinderen of adolescenten (4-16 jaar, 50% vrouw), die minimaal 2 migraine-aanvallen per maand hadden. Elke patiënt behandelde 3 migraine-aanvallen met 3 verschillende soorten medicatie (paracetamol (15mg/kg), ibuprofen (10mg/kg), placebo). De patiënten werden gemiddeld 4 maanden

4400 vervolgd in het onderzoek (range: 1-24 maanden). De financiering is onbekend. Uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur en bijwerkingen.

Er waren 2 RCT's m.b.t. ibuprofen geïnccludeerd in de review: bovenstaande RCT van Hamalainen (1997) en een RCT van Lewis (2002). In de RCT van Lewis werden 84 patiënten (6-12 jaar) met

4405 de diagnostische criteria van migraine zonder aura geïnccludeerd. Elke patiënt behandelde een migraine-aanval met ibuprofen (7,5 mg/kg) of placebo. De financiering is onbekend.

Uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur en bijwerkingen.

In de 24 RCT's (3 RCT's m.b.t. kinderen (<12 jr): n=345 / 21 RCT's m.b.t. adolescenten (12-18jr):

4410 n=6761) m.b.t. triptanen werden almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan (50% van de onderzoeken) en zolmitriptan meegenomen, oraal (70% van de onderzoeken) en intranasaal (30% van de onderzoeken). Alle patiënten hadden migraine (met of zonder aura).

Studieduur van de onderzoeken betrof 1-3 migraine-aanvallen. 70% van de onderzoeken werd gefinancierd door de farmacie. Uitkomstmaten waren o.a. pijnvrij na 2 uur, aanwezigheid van misselijkheid en bijwerkingen.

4415

Tijdens de eindsearch werd er een nieuwe review gevonden m.b.t. dit onderwerp [Oskoui 2019]. De resultaten hiervan zijn in lijn met de beschreven onderzoeken in Richer (2016) en ondersteunen de aanbeveling in dit detail.

4420 **Effectiviteit en bijwerkingen**

Zie tabel **XXa** t/m **XXf** voor de samenvatting van de resultaten.

Conclusies

- 4425 • Gebruik van paracetamol bij een migraineaanval geeft mogelijk vaker een klinisch relevant pijnvrij effect dan placebo na 1 en 2 uur (kwaliteit van bewijs laag).
- Gebruik van ibuprofen bij een migraineaanval geeft mogelijk vaker een klinisch relevant pijnvrij effect na 2 uur dan placebo (kwaliteit van bewijs laag).
- Er is mogelijk geen klinisch relevant verschil tussen paracetamol en ibuprofen in het pijnvrij zijn na 1 of 2 uur (kwaliteit van bewijs laag).
- 4430 • Gebruik van paracetamol bij een migraine-aanval geeft mogelijk niet of nauwelijks verschil in bijwerkingen dan placebo (kwaliteit van bewijs laag).
- Gebruik van ibuprofen bij een migraine-aanval geeft mogelijk niet of nauwelijks verschil in bijwerkingen als placebo (kwaliteit van bewijs laag).
- 4435 • Gebruik van een triptaan bij een migraineaanval bij kinderen en adolescenten geeft mogelijk vaker een pijnvrij effect na 2 uur dan placebo (kwaliteit van bewijs laag).
- Gebruik van een triptaan bij een migraine-aanval bij kinderen en adolescenten geeft mogelijk minder misselijkheid dan placebo, (kwaliteit van bewijs (zeer) laag); dit effect is voor kinderen net klinisch relevant en voor adolescenten niet klinisch relevant.
- 4440 • Gebruik van een triptaan geeft mogelijk meer kans op bijwerkingen dan placebo bij een migraine-aanval (kwaliteit van bewijs (zeer) laag); dit effect is voor kinderen niet klinisch relevant en voor adolescenten wel klinisch relevant.

Tabel **XXa Paracetamol vergeleken met placebo als aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen (< 18 jaar)**

4445

Uitkomst	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	Paracetamol		
Pijnvrij na 1 uur	Odds Ratio: 3,3 (BI 95% 1,0 – 11,1) 88 patiënten in 1 studie	80 per 1000	223 per 1000	Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	Gebruik van paracetamol bij een migraineaanval geeft mogelijk vaker een klinisch relevant pijnvrij effect na 1 uur dan placebo.
Pijnvrij na 2 uur	Odds Ratio: 2,0 (BI 95% 0,9 – 4,3) 88 patiënten in 1 studie	280 per 1000	438 per 1000	Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	Gebruik van paracetamol bij een migraineaanval geeft mogelijk net klinisch relevant vaker een pijnvrij effect na 2 uur dan placebo.
Bijwerkingen (misselijkheid, braken)	Relatief risico: 0,43 (BI 95% onbekend) 88 patiënten in 1 studie	111 per 1000	48 per 1000	Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	Gebruik van paracetamol bij een migraineaanval geeft mogelijk (niet klinisch relevant)minder bijwerkingen dan placebo.
Blijvend pijnvrij na 24 uur	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Afname misselijkheid/braken	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Tijdsduur tot weer kunnen functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten, Brede betrouwbaarheidsintervallen;

Klinisch relevant effect: een relatief risico- of odds ratio-verschil van 25% (dus RR/OR < 0,75 of RR/OR > 1,25) wordt als klinisch relevant aangemerkt.

Tabel XXb Ibuprofen vergeleken met placebo als aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen (< 18 jaar)

4450

Uitkomst	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	Ibuprofen		
Pijnvrij na 2 uur	Relatief risico: 1,87 (BI 95% 1,15 – 3,04) 125 patiënten in 2 studies	267 per 1000	499 per 1000	Laag door ernstig risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Gebruik van ibuprofen bij een migraineaanval geeft mogelijk vaker een net klinisch relevant pijnvrij effect na 2 uur dan placebo.
Bijwerkingen (misselijkheid, braken)	Relatief risico: 0,0 (BI 95% onbekend) 88 patiënten in 1 studie	111 per 1000	111 per 1000	Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	Gebruik van ibuprofen bij een migraine-aanval geeft mogelijk evenveel bijwerkingen als placebo.
Blijvend pijnvrij na 24 uur	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

Afname misselijkheid/ braken	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.
Tijdsduur tot weer kunnen functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.

1. **Risico op vertekening: Ernstig.** Randomisatie onduidelijk, kans op selectiebias; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten;
2. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten;

4455

Klinisch relevant effect: een relatief risicoverschil van 25% (dus RR < 0,75 of RR > 1,25) wordt als klinisch relevant aangemerkt.

Tabel XXc Paracetamol vergeleken met ibuprofen als aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen (< 18 jaar)

4460

Uitkomst	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Ibuprofen	Paracetamol		
Pijnvrij na 1 en 2 uur	Odds Ratio: 0,9 (BI 95% 0,6 – 1,3) 88 patiënten in 1 studie	395 per 1000	370 per 1000	Laag door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in het pijnvrij zijn na 1 of 2 uur bij gebruik van paracetamol en ibuprofen tijdens een migraine-aanval.
		Vershil: 25 minder per 1000 (BI 95% 114 minder - 64 meer)			
Blijvend pijnvrij na 24 uur	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Afname misselijkheid/ braken	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Tijdsduur tot weer kunnen functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Bijwerkingen	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1. **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten ;

Klinisch relevant effect: een relatief risico- of odds ratio-verschil van 25% (dus RR/OR < 0,75 of RR/OR > 1,25) wordt als klinisch relevant aangemerkt.

4465

Tabel XXd Triptanen vergeleken met placebo als aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen (< 12 jaar)

Uitkomst	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	Triptanen		
Pijnvrij na 2 uur	Relatief risico: 1,67 (BI 95% 1,06 – 2,62) 345 patiënten in 3 studies	276 per 1000	461 per 1000	Laag door ernstige kans op vertekening, door ernstige publicatie bias ¹	Gebruik van een triptaan bij een migraineaanval geeft mogelijk vaker een net klinisch relevant pijnvrij effect na 2 uur dan placebo.
		Vershil: 185 meer per 1000 (BI 95% 17 meer - 447 meer)			

Aanwezigheid misselijkheid	Relatief risico: 0,64 (BI 95% 0,46 – 0,90) 345 patiënten in 3 studies	345 per 1000	221 per 1000	Laag door ernstige kans op vertekening, door ernstige publicatie bias ¹	Gebruik van een triptaan bij een migraine-aanval geeft mogelijk niet klinisch relevant minder misselijkheid dan placebo.
Bijwerkingen	Relatief risico: 1,26 (BI 95% onbekend) 420 patiënten in 3 studies	176 per 1000	222 per 1000	Laag door ernstige kans op vertekening, door ernstige publicatie bias ¹	Gebruik van een triptaan geeft mogelijk (niet klinisch relevant) meer kans op bijwerkingen dan placebo bij een migraine-aanval.
Blijvend pijnvrij na 24 uur	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Tijdsduur tot weer kunnen functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1. **Kans op vertekening: Ernstig.** Randomisatie onduidelijk, kans selectiebias; **Publicatie bias:** Ernstig. Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken.

Klinisch relevant effect: een relatief risicoverschil van 25% (dus RR < 0,75 of RR > 1,25) wordt als klinisch relevant aangemerkt.

4470

Tabel XXe Triptanen vergeleken met placebo als aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen (12-18 jaar)

Uitkomst	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Placebo	Triptanen		
Pijnvrij na 2 uur	Relatief risico: 1,32 (BI 95% 1,19 – 1,47) 6761 patiënten in 21 studies	230 per 1000	304 per 1000	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige publicatiebias ¹	Gebruik van een triptaan bij een migraineaanval geeft waarschijnlijk net klinisch relevant vaker een pijnvrij effect na 2 uur dan placebo.
Aanwezigheid misselijkheid	Relatief risico: 0,94 (BI 95% 0,79 – 1,12) 4975 patiënten in 17 studies	299 per 1000	281 per 1000	Zeer laag door ernstige kans op vertekening, door ernstige inconsistentie, door ernstige publicatiebias ²	We zijn onzeker, maar er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in aanwezigheid misselijkheid bij gebruik van een triptaan of placebo bij een migraine-aanval.
Bijwerkingen	Relatief risico: 1,65 (BI 95% onbekend) 7876 patiënten in 21 studies	184 per 1000	304 per 1000	Zeer laag door ernstige kans op vertekening, door ernstige inconsistentie, door ernstige publicatie bias ²	We zijn onzeker, maar gebruik van een triptaan geeft mogelijk klinisch relevant meer kans op bijwerkingen dan placebo bij een migraine-aanval.
Blijvend pijnvrij na 24 uur	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Tijdsduur tot weer kunnen functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

4475

1. **Kans op vertekening: Ernstig.** Randomisatie en blinding onduidelijk, kans op bias; **Publicatie bias:** Ernstig. Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken.

2. **Kans op vertekening: Ernstig.** Randomisatie en blinding onduidelijk, kans op bias; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Publicatie bias:** Ernstig. Meestal commercieel gefinancierde onderzoeken.

4480

Klinisch relevant effect: een relatief risicoverschil van 25% (dus $RR < 0,75$ of $RR > 1,25$) wordt als klinisch relevant aangemerkt.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordeel: paracetamol, ibuprofen en triptanen lijken effectief te zijn bij een migraine-aanval.

4485 Deze effecten zijn net klinisch relevant.

Nadelen: er zijn nauwelijks grootschalige en recente onderzoeken m.b.t. paracetamol- en ibuprofengebruik bij kinderen en adolescenten met migraine. Veel onderzoeken m.b.t. triptanen zijn gefinancierd door de farmacie, met kans op publicatiebias. De kwaliteit van bewijs is (zeer) laag.

4490 Kortdurend gebruik van paracetamol en ibuprofen geeft weinig bijwerkingen. Gebruik van triptanen kan gepaard gaan met bijwerkingen. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, moeheid, sufheid/slaperigheid, duizeligheid en paresthesieën.

4495 Intranasale toediening van sumatriptan geeft een vieze smaak in de mond wanneer het ook wordt ingeademd. De effecten van triptanen op de neurologische ontwikkeling van kinderen op lange termijn zijn niet bekend.

Verschillende triptanen zijn onderzocht, de onderlinge effectiviteit lijkt vergelijkbaar [Richer 2016]; sumatriptan is het meest onderzocht en vooralsnog is alleen de sumatriptan neusspray geregistreerd voor migraineaanvallen bij kinderen vanaf 12 jaar.

Tenslotte kan frequent gebruik van paracetamol, NSAID's en triptanen leiden tot MOH.

4500 **Kwaliteit van bewijs**

De kwaliteit van bewijs was over het algemeen laag. Er werd m.n. afgewaardeerd voor kans op selectiebias (methode onduidelijk), onnauwkeurigheid (lage aantallen/ lage aantallen events) en kans op publicatiebias (door financiering farmacie).

4505 **Waarden en voorkeuren van patiënten**

Voor patiënten is het belangrijk dat de pijn bij een migraine-aanval snel over is, ze snel weer kunnen functioneren en dat de pijn niet terugkomt [Smelt 2014].

Kosten

4510 De kosten voor paracetamol en ibuprofen zijn laag; beide zijn bij de drogist verkrijgbaar. Prijs per stuk, (www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd dd 19-5-2020): sumatriptan neusspray 10 mg € 13,65; neusspray 20 mg € 8,39. rizatriptan tablet 5 mg € 3,41; tablet 10 mg € 0,15.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

Het hangt van de persoonlijke voorkeur van kind en ouder af of ze medicatie willen gebruiken als aanvalsbehandeling.

Waarom deze aanbeveling?

4515 Het is aannemelijk dat de effecten van de pijnstillers en triptanen niet verschillen van die bij volwassenen. Vooral bij triptanen zal er ook een grote individuele variatie zijn voor de gevoeligheid per triptaan. Op grond van bijwerkingenprofiel en effectiviteit is paracetamol de

- 4520 eerste keus als medicamenteuze aanvalsbehandeling bij kinderen en adolescenten. Bij onvoldoende effect hiervan kan ibuprofen worden voorgeschreven. Andere NSAID's dan ibuprofen worden niet aanbevolen omdat deze niet onderzocht zijn bij kinderen met migraine en ook voor andere indicaties minder goed zijn onderzocht. Daarnaast is er minder klinische ervaring mee, zie NHG-Standaard Pijn.
- Deze pijnstillers kunnen het beste gegeven worden voordat de aanval op zijn maximum is. Dan is er meer kans op effect, namelijk bekorting van de aanval.
- 4525 De incidentie van migraine bij kinderen in de huisartsenpraktijk is laag. De meeste kinderen zullen voldoende effect ervaren van paracetamol of ibuprofen. De werkgroep is daarom van mening dat het voorschrijven van triptanen aan kinderen zo weinig voorkomt, dat de huisarts hier weinig ervaring mee opdoet. Daarnaast is migraine vaak een lastig te stellen diagnose bij jonge kinderen. Daarom is het advies om kinderen jonger dan 12 jaar die te weinig effect
- 4530 ervaren van paracetamol en ibuprofen als aanvalsbehandeling, te verwijzen naar een op het gebied van kinderhoofdpijn, deskundige (kinder)neuroloog of kinderarts voor diagnostiek en het eventueel instellen op triptanen. Adolescenten (≥ 12 jaar) waarbij de diagnose voldoende duidelijk is en die onvoldoende effect ervaren van paracetamol en ibuprofen kunnen door de huisarts behandeld worden met sumatriptan (neusspray) of rizatriptan (oraal, offlabel).
- 4535 Sumatriptan oraal komt niet in aanmerking omdat tabletten niet in de juiste dosering verkrijgbaar zijn.

Aanbeveling (sterk/ voor)

- Adviseer bij een migraine-aanval bij kinderen en adolescenten in eerste instantie paracetamol en daarna ibuprofen.
 - Verwijs kinderen < 12 jaar bij onvoldoende effect van paracetamol en ibuprofen naar een (kinder)neuroloog of kinderarts, met expertise op het gebied van hoofdpijn bij kinderen, voor diagnostiek en het eventueel instellen op triptanen.
 - Overweeg sumatriptan neusspray of rizatriptan oraal (offlabel) bij kinderen ≥ 12 jaar indien de diagnose migraine voldoende duidelijk is.
- 4545

Utrecht, 1 oktober 2020
Hfp 20-58/uit/AV/ll

ONDER EMBARGO

Detail Anti-emetica

Zelfde detail hier opnieuw invoegen

Detail Preventieve behandeling van migraine bij kinderen

4550

Uitgangsvraag

Wat zijn behandelopties als preventieve behandeling van migraine bij kinderen?

Methoden

4555 In dit detail zijn de aanbevelingen en de onderbouwing overgenomen uit de NVN richtlijn Medicamenteuze behandeling van migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn [NVN 2017].

Resultaten

4560 Het effect van preventieve behandeling van migraine bij kinderen is onzeker. 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 solide onderbouwing voor zo'n aanpak ontbreekt.

In de klinische trials naar preventieve behandeling waren de meeste kinderen tussen 12-18 jaar oud, waardoor er weinig gegevens zijn voor kinderen <12 jaar.

4565 De aanbevelingen in de NVN richtlijn Medicamenteuze behandeling van migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn zijn dus grotendeels gebaseerd op onderzoeken met (zeer) lage kwaliteit van bewijs bij kinderen en verder een afgeleide van de studie resultaten bij volwassenen. Daarnaast speelt expert opinion een rol.

Middelen die in de tweede lijn worden toegepast zijn onder andere: propranolol, candesartan en flunarizine.

Aanbeveling

- 4570
- Het effect van preventieve behandeling van migraine bij kinderen is onzeker. In de tweede lijn worden propranolol, candesartan en flunarizine toegepast.
 - Overweeg preventieve behandeling bij:
 - hoge aanvalsfrequentie (≥ 2 per maand)
 - langdurige aanvallen
- 4575
- ineffectieve aanvalsbehandeling
 - veel (school)verzuim
 - Verwijs hiervoor naar een (kinder)neuroloog of kinderarts.

4580

Detail Acuut staken van analgetica en triptanen bij medicatieovergebruikshoofdpijn

Uitgangsvraag

- 4585 Wat is de effectiviteit van het acuut staken van analgetica bij medicatieovergebruikshoofdpijn? Zie tabel X voor de PICO.

Tabel X PICO

Patiënten	Patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn
Interventie	Acuut staken van alle analgetica (paracetamol, NSAID's, opiaten) en triptanen
Vergelijking	Gebruikelijke zorg: niet acuut staken van alle analgetica (paracetamol, NSAID's, opiaten) en triptanen
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgetica/triptaan-gebruik (cruciaal) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Percentage patiënten met MOH (cruciaal) Relapse/terugval (cruciaal)

4590 Achtergrond

Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is een aandoening die wordt gekenmerkt door hoofdpijn op meer dan 15 dagen per maand gedurende minstens 3 maanden in combinatie met gebruik van analgetica (paracetamol, NSAID's) op ≥ 15 dagen per maand of van triptanen, opioïden of combinaties van pijnmedicatie op ≥ 10 dagen per maand. Bij gebruik van meerdere

- 4595 pijnstillers telt men de dagen bij elkaar op, evenredig voor elk middel. Het gaat hierbij niet om het aantal tabletten, maar om het aantal dagen dat aanvalsmedicatie wordt gebruikt, ook al is dit soms slechts een dosis per dag [IHS 2018]. In de huidige standaard wordt aanbevolen om bij mogelijke MOH alle pijnmedicatie en triptanen gedurende 2 tot 3 maanden te staken. In de praktijk blijkt het vaak moeilijk om patiënten hier in mee te krijgen. Na stoppen is er een

- 4600 aanzienlijk terugvalpercentage (17-43% na 1 jaar) [Pijpers 2018]. In dit detail wordt beschreven in hoeverre het acuut staken van hoofdpijn effectief is bij mogelijke MOH.

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

4605 Resultaten

Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde drie publicaties op m.b.t. hetzelfde interventieonderzoek naar de effectiviteit van acuut staken van alle analgetica en triptanen door patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn [Kristoffersen 2017, Kristoffersen 2015, Kristoffersen 2016].

4610 Onderzoekskarakteristieken

Vijftig huisartspraktijken namen deel aan het onderzoek en er participeerde in totaal 60 patiënten met MOH (volgens de *International Classification of Headache Disorders*) (gemiddelde leeftijd 42 jaar; 87% vrouw, gemiddeld aantal jaren chronische hoofdpijn: 17 jaar, gemiddeld aantal jaren MOH: 8 jaar) in het betreffende onderzoek met betrekking tot acuut staken alle

- 4615 analgetica (inclusief triptanen). De interventie bestond uit een inzichtgevend vraaggesprek met

4620 de patiënt over de voordelen van acuut staken (waarschijnlijk in ieder geval 2 weken) van de hoofdpijn-in-stand-houdende medicatie door de huisarts (n=24). De patiënten in de controlegroep (n=36) ondergingen gebruikelijke zorg en continueerden de medicatie. Na 6 maanden kregen 22 patiënten alsnog de interventie. 14 patiënten bleven de gebruikelijke zorg ontvangen. De follow-up duurde 16 maanden. Gebruikte uitkomstmaten bij 6 en 16 maanden: percentage patiënten vrij van chronische hoofdpijn, aantal hoofdpijndagen (per maand), ernst van de hoofdpijn en dagen met medicatiegebruik, en bij 16 maanden 'relapse'.

Effectiviteit en bijwerkingen

4625 Zie tabel **XX** voor de samenvatting van de resultaten.

Conclusies

- Acuut staken met alle pijnmedicatie resulteert mogelijk na 6 maanden in significant en klinisch relevant minder hoofdpijndagen (6) en minder dagen met medicatie per maand (7) dan bij gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs is laag).
- 4630 • Acuut staken met alle pijnmedicatie resulteert mogelijk na 16 maanden in klinisch relevant minder hoofdpijndagen (3) en minder dagen met medicatie per maand (5) dan bij gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs is laag).
- Acuut staken met alle pijnmedicatie lijkt te kunnen resulteren in een klinisch relevant lager percentage patiënten met MOH dan gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs is laag).

4635

Tabel XX Acuut staken van alle analgetica vergeleken met gebruikelijke zorg bij MOH

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		gebruikelijke zorg	acuut staken		
Aantal hoofdpijndagen per maand 6 maanden	60 patiënten in 1 studie Follow up 6 maanden	22,6 Gem.	16,6 Gem.	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acuut staken met alle pijnmedicatie resulteert mogelijk na 6 maanden in significant en klinisch relevant minder hoofdpijndagen dan bij gebruikelijke zorg
Aantal hoofdpijndagen per maand 16 maanden	60 patiënten in 1 studie Follow up 16 maanden	19,2 Gem.	16,3 Gem.	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acuut staken met alle pijnmedicatie resulteert mogelijk na 16 maanden in iets minder hoofdpijndagen dan bij gebruikelijke zorg
Aantal dagen met medicatie per maand 6 maanden	60 patiënten in 1 studie Follow up 6 maanden	19,4 Gem.	12,6 Gem.	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acuut staken met alle pijnmedicatie resulteert mogelijk na 6 maanden in significant en klinisch relevant minder dagen met medicatie per maand dan bij gebruikelijke zorg
Aantal dagen met medicatie per maand 16 maanden	60 patiënten in 1 studie Follow up 16 maanden	15,1 Gem.	9,7 Gem.	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acuut staken met alle pijnmedicatie resulteert mogelijk na 16 maanden in iets minder dagen met medicatie per maand dan bij gebruikelijke zorg
Percentage patiënten met MOH 6 maanden	38 patiënten in 1 studie Follow up 6 maanden	71 Gem.	25 Gem.	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acuut staken met alle pijnmedicatie resulteert mogelijk in een klinisch relevant lager percentage patiënten met MOH dan gebruikelijke zorg

Percentage patiënten met MOH 16 maanden	60 patiënten in 1 studie Follow up 16 maanden	64 Gem.	30 Gem.	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acuut staken met alle pijnmedicatie resulteert mogelijk in een klinisch relevant lager percentage patiënten met MOH dan gebruikelijke zorg
Percentage patiënten met relapse naar MOH 16 maanden	38 patiënten in 1 studie Follow up 16 maanden	Gem. onbekend	8,3 Gem.	Laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	Acuut staken resulteert mogelijk in minder relapse naar MOH
		Verschil: onbekend			
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1. **Kans op vertekening: Ernstig.** Onvoldoende blinding/ ontbreken van blinding van de deelnemers en personeel, waardoor mogelijk prestatievertekening ontstaat; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten ;

4640

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% wordt als klinisch relevant aangemerkt. Bv. 5,9 op 22,6 hoofdpijndagen is 26% verschil, dus klinisch relevant.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

4645

Voordeel: acuut staken van analgetica en triptanen leidt mogelijk tot vermindering van hoofdpijn en medicatiegebruik.

Nadeel: acuut staken wordt ervaren als een zware en belastende behandeling, soms door een initieel verergeren van de al bestaande ernstige hoofdpijnklachten (onttrekkingsymptomen / rebound fenomeen).

4650

Na het staken van triptanen treedt na gemiddeld 7 tot 10 dagen verbetering op. Na het staken van analgetica treedt gemiddeld na 2 tot 3 weken verbetering op [Anonymous 2010].

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (m.n. geen blinding) en onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten).

4655

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het hangt af van persoonlijke situatie en voorkeur van de patiënt of hij wil stoppen met alle pijnmedicatie (inschatting van de werkgroep).

Kosten

4660

De kosten van de begeleiding bij acuut staken van de medicatie vallen onder de huisartsenzorg. Met het staken van de medicatie wordt bespaard op de medicijnkosten. Soms zijn de onttrekkingsymptomen dermate hevig dat de patiënt tijdelijk niet in staat is om te werken.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

4665

Bij MOH heeft de patiënt zelf of diens omgeving ook wel bemerkt, dat er (te-)veel medicatie tegen hoofdpijn wordt gebruikt. Veel patiënten willen ook graag stoppen; een gesprek met de huisarts kan van doorslaggevende betekenis zijn. Anderzijds ervaart de patiënt wel enige klachtenvermindering van de pijnstillers en/of triptanen. Soms hebben patiënten al eerder toename van klachten na staken van medicatie ervaren.

Waarom deze aanbeveling?

Het acuu staken van alle analgetica zorgt (uiteindelijk) voor minder chronische hoofdpijn en medicatiegebruik, maar wordt door veel patiënten als een zware behandeling ervaren.

4670 Acuu staken van alle pijnmedicatie is effectiever dan andere interventies, zoals teruggaan naar een beperkte inname van pijnmedicatie of geleidelijk afbouwen [Engelstoft 2019]. Ook is er geen of een nauwelijks klinisch relevant voordeel van ondersteuning in de vorm van klinische opname en prednison (zie Detail Methodes MOH).

4675 Recent werd een kleine RCT, met methodologische beperkingen gepubliceerd, die toont dat start van preventieve medicatie aan het begin van de onttrekkingsperiode mogelijk zinvol zou kunnen zijn [Carlsen 2020].

4680 Het starten van preventie (zoals amitriptyline (bij spanningshoofdpijn) of bèta-blokkers (bij migraine)) tijdens de onttrekkingsperiode wordt echter vooralsnog niet aanbevolen; na ontwenning zal preventieve medicatie vaak niet nodig zijn, daarnaast is niet altijd de onderliggende primaire hoofdpijndiagnose bekend [Pijpers 2018].

4685 Bij het staken van triptanen treedt sneller verbetering (na 7-10 dagen) op dan na staken van analgetica (na 2-3 weken). De periode van onttrekken moet voldoende lang zijn, mede om terugval te voorkomen. Voor triptanen kan een periode van 2 maanden worden aangehouden, voor analgetica 3 maanden. Deze periode is van belang omdat pas na die periode een preventieve behandeling van eventueel overblijvende klachten beoordeeld kan worden (c.q. dan pas zinvol is).

4690 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).

Voor het slagen van de behandeling is het essentieel dat de huisarts de patiënt uitgebreid voorlicht over de redenen voor ontwenning, het te verwachten beloop en het vervolgbeleid. Ook is begeleiding door de huisarts, zowel tijdens de onttrekkingsfase als na afloop, van belang om de behandeling vol te houden en om een recidief te voorkomen.

4695 Bepaal in samenspraak met de patiënt op welke manier u de patiënt kan begeleiden. Veelal kan worden volstaan met telefonisch contact, bijvoorbeeld wekelijks. Begeleiding na deze periode is van belang om terugval te voorkomen en om het onderliggende type hoofdpijn te bepalen en deze adequaat te behandelen. Bij patiënten met MOH is vaak sprake van psychiatrische comorbiditeit, met name depressie of een angststoornis. Psychiatrische comorbiditeit is geassocieerd met een slechtere uitkomst van de behandeling; in dit geval is intensievere begeleiding op zijn plaats.

4700 Bij een eerder mislukte poging is verwijzing naar een in hoofdpijn gespecialiseerde neuroloog/hoofdpijncentrum voor poliklinische begeleiding (door bijvoorbeeld een hoofdpijnverpleegkundige) te overwegen. Dit is ook van toepassing indien de huisarts en/of

4705 patiënt inschat dat het staken van de medicatie moeizaam is, op basis van factoren als inzicht van de patiënt, mate waarin patiënt in staat is problemen op te lossen (motivatie en coöperatie) en bestaande nevenproblematiek.

Aanbeveling (sterk / voor)

4710 Adviseer de patiënt met mogelijke MOH om in één keer te stoppen met alle middelen die de patiënt voor de hoofdpijn gebruikt en om dit 2-3 maanden vol te houden. Begeleidt de patiënt tijdens én na acuu staken van alle medicatie.

Detail Methodes ter ondersteuning van acuut staken analgetica en triptanen bij medicatieovergebruikshoofdpijn.

Uitgangsvraag

- 4715 Wat is de effectiviteit van klinische opname of prednison bij het acuut staken van alle medicatie bij medicatieovergebruikshoofdpijn? Zie tabel **Xa** en **Xb** voor de PICO's.

Tabel **Xa** PICO

Patiënten	Patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn
Interventie	Acuut staken van alle analgetica (paracetamol, NSAID's, opiaten) en triptanen tijdens klinische opname
Vergelijking	Acuut staken van alle analgetica (paracetamol, NSAID's, opiaten) en triptanen begeleiding door huisarts
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgetica/triptaan-gebruik (cruciaal) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Relapse/terugval (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>)

4720 Tabel **Xb** PICO

Patiënten	Patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn
Interventie	Acuut staken van alle analgetica en triptanen (paracetamol, NSAID's, opiaten, triptanen) met prednison
Vergelijking	Acuut staken van alle analgetica en triptanen (paracetamol, NSAID's, opiaten, triptanen) zonder prednison
Uitkomstmaten	Aantal dagen hoofdpijn per maand (cruciaal) Ernst van de hoofdpijn (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>) Aantal dagen analgetica/triptaan-gebruik (cruciaal) Functioneren (belangrijk) (<i>niet gevonden</i>) Relapse/terugval (cruciaal) (<i>niet gevonden</i>)

Achtergrond

- De aanbevolen behandeling voor medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is het staken van alle medicatie en dit volhouden gedurende 2 – 3 maanden. Na het staken van de medicatie treedt bij
- 4725 een deel van de patiënten een aanvankelijke verergering van de hoofdpijn op als onttrekkingsverschijnsel. De gemiddelde duur hiervan is een à twee weken, afhankelijk van het soort medicatie. De interventie staat bekend als belastend. Het veroorzakend pijnstillend-/ triptaangebruik bij overgebruik zorgt wel voor enige klachtenvermindering en patiënten kunnen angstig zijn om dat kwijt te raken. De succespercentages van de interventie liggen rond
- 4730 de 50-80% [Diener 2019]. Het terugvalpercentage is hoog: 17-43% na 1 jaar [Pijpers 2018]. Het is de vraag of er interventies zijn die de onttrekkingsymptomen verlichten. In dit detail onderzoeken we of klinische opname en prednison bij het acuut staken van alle analgetica en triptanen de interventie kan vergemakkelijken.

4735

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in Pubmed in juli 2020.

Resultaten

4740 **Resultaat zoekactie**

De zoekactie leverde een meta-analyse op naar de effectiviteit van behandelingen voor patiënten met MOH [De Goffau 2017]. Na de publicatiedatum van de meta-analyse werden er geen RCTs gevonden met betrekking tot dit onderwerp.

Onderzoekskarakteristieken

- 4745 De review includeerde 3 onderzoeken (n=337; gemiddelde leeftijd onbekend; hevigheid/frequentie hoofdpijn en analgetica gebruik onbekend) met betrekking tot opname (behandeling tijdens opname: acuut staken alle analgetica (triptanen worden niet specifiek genoemd), advies, prednison, een preventie programma, toediening vocht en anti-emetica; duur opname onbekend) versus begeleiding door de huisarts bij acuut staken van alle analgetica en 2
- 4750 onderzoeken (n=113; gemiddelde leeftijd onbekend; hevigheid/frequentie hoofdpijn en analgetica gebruik onbekend) waarin prednison (dosering 60 – 100 mg/dag, dit werd afgebouwd in 5-6 dagen) versus placebo bij acuut stoppen alle pijnmedicatie door patiënten met MOH werd onderzocht. De follow-up varieerde van 8-10 weken. Gebruikte uitkomstmaten: (percentage) reductie in hoofdpijndagen en dagen medicatiegebruik.

4755 **Effectiviteit en bijwerkingen**

Zie tabel **XXa** en **XXb** voor de samenvatting van de resultaten.

Conclusies

- 4760
- We zijn onzeker, maar er lijkt geen verschil in (percentage) reductie in hoofdpijndagen te zijn na acuut stoppen met pijnmedicatie tussen klinische opname en begeleiding door de huisarts, niet op korte en niet op langere termijn (kwaliteit van bewijs is zeer laag);
 - We zijn onzeker, maar er lijkt op iets minder dagen rescue medicatie gebruikt te worden wanneer acuut stoppen van pijnmedicatie ondersteund wordt met een klinische opname, dit verschil is echter niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs is zeer laag);
- 4765
- We zijn onzeker, maar er lijkt geen verschil in (percentage) reductie in hoofdpijndagen te zijn bij acuut stoppen van pijnmedicatie tussen gebruik van prednison en placebo, niet op korte en niet op langere termijn (kwaliteit van bewijs is zeer laag);
 - We zijn onzeker, maar er lijkt geen verschil in aantal patiënten dat rescue medicatie gebruikt te zijn wanneer acuut stoppen van pijnmedicatie al dan niet ondersteund wordt door het innemen van prednison (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- 4770
- We zijn onzeker, maar er lijkt iets minder rescue medicatie (in aantal doses) gebruikt te worden wanneer acuut stoppen van pijnmedicatie ondersteund wordt door het innemen van prednison dan zonder ondersteuning met prednison (significantie onbekend) (kwaliteit van bewijs is zeer laag).

4775

4780 **Tabel XXa** Acuut staken medicatie met prednison vergeleken met acuut staken medicatie zonder prednison bij MOH

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Acuut staken medicatie zonder prednison	Acuut staken medicatie met prednison		
Gebruik 'rescue' medicatie tijdens interventie (5 dagen) (aantal patiënten)	Relative risk: 0,3 (CI 95% 0,09 - 1,3) Based on data from 20 patiënten in 1 studies Follow up 5 dagen	600 per 1000	180 per 1000	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	We zijn onzeker, maar er is mogelijk geen verschil in aantal patiënten dat rescue medicatie gebruikt wanneer acuut stoppen van pijnmedicatie al dan niet ondersteund wordt door het innemen van prednison
Gebruik van 'rescue' medicatie tijdens interventie (5 dagen) (aantal doses)	20 patiënten in 1 studie Follow up 5 dagen	21 Gem.	11 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ¹	We zijn onzeker, maar er wordt mogelijk iets minder rescue medicatie (in aantal doses) gebruikt wanneer acuut stoppen van pijnmedicatie ondersteund wordt door het innemen van prednison dan zonder ondersteuning met prednison
Aantal dagen hoofdpijn tijdens interventie (5 dagen)	102 patiënten in 1 studie Follow up 4 weken	1,4 Gem.	1,4 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar er is mogelijk geen verschil in (percentage) reductie in hoofdpijndagen bij acuut stoppen van pijnmedicatie met of zonder ondersteuning van prednison
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Relapse	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

1. **Risico op vertekening: Ernstig.** Ontbrekende intention-to-treat analyse; **Onnauwkeurigheid: Zeer Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
2. **Risico op vertekening: Ernstig.** Ontbrekende intention-to-treat analyse; **Onnauwkeurigheid: Zeer Ernstig.** Slechts data van een studie;

4785

Klinisch relevant effect: een relatief risicoverschil van 25% (dus RR < 0,75 of RR > 1,25) en een verandering van meer dan 20% wordt als klinisch relevant aangemerkt. Bv. 10 doses op 21 doses in de controlegroep is 48% verschil, dus klinisch relevant.

4790 **Tabel XXb** Acuut staken medicatie met opname vergeleken met acuut staken medicatie zonder opname bij MOH

Uitkomst Tijdsduur	Resultaten	Absolute effect schattingen		Kwaliteit van bewijs	Tekstuele samenvatting
		Acuut staken medicatie zonder opname	Acuut staken medicatie met opname		
Percentage reductie in hoofdpijndagen per maand	219 patiënten in 3 studies Follow up 8-10 weken	-54 Gem.	-62 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ¹	We zijn onzeker, maar er is mogelijk geen verschil in (percentage) reductie in hoofdpijndagen na acuut stoppen met pijnmedicatie tussen klinische opname en begeleiding door de huisarts

Percentage reductie in hoofdpijndagen per maand	71 patiënten in 1 studie Follow up 2 jaar	-55 Gem.	-53 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We zijn onzeker, maar er is mogelijk geen verschil in (percentage) reductie in hoofdpijndagen na acuut stoppen met pijnmedicatie tussen klinische opname en begeleiding door de huisarts
Percentage reductie in dagen medicatiegebruik per maand	148 patiënten in 2 studies Follow up 8-10 weken	-68 Gem.	-78 Gem.	Zeer laag door ernstig risico op vertekening, door ernstige inconsistentie, door ernstige onnauwkeurigheid ³	We zijn onzeker, maar er wordt mogelijk op iets minder dagen rescue medicatie gebruikt wanneer acuut stoppen van pijnmedicatie ondersteund wordt met een klinische opname
Ernst van de hoofdpijn	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Functioneren	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				
Relapse	Er werden geen onderzoeken gevonden die deze uitkomstmaat meegenomen hebben.				

4795

1. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data, Ontbrekende intention-to-treat analyse; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I^2) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen;
2. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data, Ontbrekende intention-to-treat analyse; **Onnauwkeurigheid: Zeer Ernstig.** Laag aantal patiënten ;
3. **Risico op vertekening: Ernstig.** Onvolledige data, Ontbrekende intention-to-treat analyse; **Inconsistentie: Ernstig.** De richting van het effect is niet consistent; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen;

Klinisch relevant effect: een verandering van meer dan 20% wordt als klinisch relevant aangemerkt. Bv. 2% op 55% in de controlegroep is 4% verschil, dus niet klinisch relevant en 10,5% op 68% is net niet klinisch relevant ($10,5/68=15\%$).

4800

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

4805

Voordeel: het acuut staken van analgetica en triptanen is een zware behandeling door het optreden van (soms hevige) onttrekkings symptomen. Tijdens een klinische opname kan een patiënt intensievere begeleiding krijgen dan tijdens begeleiding door de huisarts; patiënt heeft (gevoelsmatig) ondersteuning bij het acuut stoppen met alle pijnmedicatie;
Nadeel: het effect van klinische opname is niet aangetoond (kwaliteit van bewijs is zeer laag) en de kosten van opname zijn zeer hoog. Prednison gaat gepaard met bijwerkingen en het effect is onvoldoende aangetoond.

4810

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (m.n. incomplete data) en onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten, sommige resultaten gebaseerd op 1 studie).

4815

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het hangt af van persoonlijke situatie en voorkeur van de patiënt of hij ondersteuning nodig heeft tijdens de onttrekkingsfase (inschatting van de werkgroep).

Kosten

De kosten van een klinische opname zijn hoog en komen voor rekening van de zorgverzekering. Kosten van prednison zijn laag en komen voor rekening van de zorgverzekering.

- 4820 **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie**
Bij MOH heeft de patiënt zelf of diens omgeving ook wel bemerkt, dat er (te-)veel medicatie tegen hoofdpijn wordt gebruikt. Veel patiënten stoppen spontaan. Anderen lukt dat niet en zoeken hulp, waarbij ze zich vaak niet de veroorzakende factor, namelijk het overgebruik van aanvalsmedicatie, hebben gerealiseerd. De meeste patiënten zullen gemakkelijk een afspraak met de huisarts kunnen maken voor ondersteuning bij het staken van de medicatie.
- 4825

Waarom deze aanbeveling?

- Er is geen of een nauwelijks klinisch relevant voordeel van ondersteuning in de vorm van klinische opname en prednison bij acuut stoppen van pijnmedicatie bij MOH.
- 4830 Klinische opname wordt op grond van het ontbreken van meerwaarde en de hoge kosten niet aanbevolen; prednison wordt op grond van het ontbreken van effectiviteit en de bijwerkingen niet aanbevolen.
- Het acuut staken van alle analgetica wordt echter door veel patiënten als een zware behandeling ervaren. Intensieve begeleiding door de huisarts is daarom op zijn plaats. (zie noot Acuut staken medicatie)

4835 Aanbeveling (sterk / tegen)

Verwijs niet voor klinische opname als ondersteuning bij acuut staken van alle analgetica en/of triptanen bij MOH

- 4840 Schrijf geen prednison voor als ondersteuning bij acuut staken van alle analgetica en/of triptanen bij MOH.

Detail Medicamenteuze behandeling van clusterhoofdpijn

4845 De hier besproken behandelopties zijn ontleend aan de Multidisciplinaire richtlijn Aangezichtspijn [Nederlandse Vereniging van Hoofdpijnpatiënten 2013] en is aangevuld met gegevens uit een recente review [Hoffmann 2018]. De diagnose wordt gesteld door de neuroloog (bij voorkeur met expertise op het gebied van clusterhoofdpijn) en die initieert ook de behandeling.

Aanvalsbehandeling

- 4850
- Eerste keuze:
 - Sumatriptan 6 mg subcutaan (max 2 per 24 uur)
 - Zuurstof 100% 10-15 L/min gedurende 15 minuten
 - Effect van deze behandelingen is na ca 15 minuten te verwachten.
 - Hoewel er geen directe vergelijkingen zijn, lijkt zuurstoftherapie net iets minder effectief dan subcutane toediening van een triptaan, maar gaat gepaard met minder bijwerkingen en kan meerdere keren worden herhaald (gebaseerd op de uitkomsten van de beide interventies).
- 4855
- Tweede keuze:
 - Triptaan per neusspray; sumatriptan (offlabel) 20 mg of zolmitriptan (offlabel) 5-10 mg (maximaal 2 maal daags) .
 - Werkzaam binnen 30 minuten na toediening.
 - Minder effectief dan triptaan subcutaan of zuurstof.
 - Octreotide (offlabel) 0,1 mg subcutaan
- 4860
- Derde keuze:
- 4865
- lidocaïne neusspray 4 of 10% (offlabel).
 - effectief bij circa 1/3 van de patiënten
 - werkzaam binnen 10 minuten na toediening

Preventieve behandeling

- 4870
- Eerste keuze:
 - Verapamil (offlabel)
 - Er moet voldoende hoog gedoseerd worden (gebruikelijke dosering 480-960 mg) alvorens te besluiten dat deze medicatie niet effectief is.
 - Tweede keuze:
 - Steroïden, lithiumcarbonaat, topiramaat.
- 4875
- Suboccipitale injecties met corticosteroiden en lidocaine (blokkade n. occipitalis major) zijn effectief en kunnen als alternatief voor de 2de lijnsopaties gebruikt worden, met name bij episodische clusterhoofdpijn.
- Derde keuze:
 - Ergotamine 2 mg a.n. (ter preventie van nachtelijke aanvallen)
- 4880
- Melatonine (het effect is vermoedelijk zeer beperkt).
- Invasieve behandelingen
- 4885
- Bij zeer ernstige en therapieresistente chronische clusterhoofdpijn is suboccipitale neurostimulatie de beste optie, met een acceptabele balans tussen effectiviteit en veiligheid/bijwerkingen.
- Gezien het beperkte bewijs wordt deze methode alleen aanbevolen voor patiënten die niet op meer andere gangbare therapieën reageren. Dit geldt ook voor andere invasieve technieken zoals rhizotomie, stereotactische radiochirurgie en hypothalamische stimulatie.

4890 **Behandeling in de huisartsenpraktijk**

De diagnose wordt gesteld door de neuroloog (bij voorkeur met expertise op het gebied van clusterhoofdpijn) en die initieert ook de behandeling. De rol van de huisarts bij de behandeling van clusterhoofdpijn is beperkt tot het eventueel herhalen van aanvalsbehandeling bij een recidief aanval van clusterhoofdpijn.

4895 *Aanvalsbehandeling*

- Overleg bij vermoeden van een eerste aanval met de neuroloog. Doorgaans wordt een eerste aanval door de neuroloog behandeld
- Geef bij een recidief aanval van clusterhoofdpijn op grond van eerder gebleken werking bij de patiënt en beschikbaarheid indien mogelijk één van beide

4900 middelen (zie ook [Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties]):

- zuurstof, 10 tot 15 liter via een non-rebreathing masker (afhankelijk van het effect) gedurende 15 minuten

of

4905 ○ sumatriptan subcutaan (ongeveer 1 tot 2 maal per aanval). Nasale toediening (offlabel) is tweede keus omdat het minder effectief is, zie [**tabel 6**].

- Tijdens een clusterperiode zijn doorgaans (afhankelijk van duur cluster en frequentie van de aanvallen) grote hoeveelheden medicatie nodig. Bij deze patiënten hoeft tijdens een cluster geen rekening te worden gehouden met het maximum

4910 gebruik van triptanen (≥ 10 dagen per maand). De kans op MOH bij patiënten met clusterhoofdpijn is klein.

Preventieve behandeling

Op grond van de lage prevalentie van clusterhoofdpijn in de huisartsenpraktijk en de complexiteit van de behandeling met verapamil (over het algemeen hoge doseringen nodig

4915 (480-960 mg), kans op bijwerkingen en meerdere ECG controles noodzakelijk), wordt aanbevolen de behandeling met verapamil, ook bij recidieven, door de neuroloog te laten starten en controleren. Ook lithium en andere preventieve (farmaco)therapie worden niet aanbevolen in de eerste lijn.

4920

Literatuur (nog niet volledig)

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org

4925 Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:1088-97.

Adelborg K, Szepligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horvath-Puho E, Henderson VW, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:K96.

4930 Alvarez R, Ramón C, Pascual J. Clues in the differential diagnosis of primary vs secondary cough, exercise, and sexual headaches. *Headache* 2014;54:1560-2.

Anonymous. Management of medication overuse headache. *BMJ* 2010;340:c1305.

4935 Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand.* 2008;118:301-5.

Aukes AM, Yurtsever FN, Boutin A, Visser MC, de Groot CJM. Associations Between Migraine and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2019;74:738-48.

4940

Bear JJ, Gelfand AA, Goadsby PJ, Bass N. Occipital headaches and neuroimaging in children. *Neurology* 2017;89:469-74.

4945 Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706-11.

Bendtsen L, Jensen R. Tension-Type Headache. *Neurologic Clinics* 2009;27:525-35.

4950 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;14:187-93.

Bigal ME, Lipton RB, Newman LC, Pierce MW, Silberstein SD. Sumatriptan Iontophoretic Transdermal System Reduces Treatment-Emergent Nausea and Is Effective in Patients With and Without Nausea at Baseline - Results From a Randomized Controlled Trial. *Headache* 2015;55:1124-32.

4955

Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD008616.

Blume HK. Childhood headache: a brief review. *Pediatr Ann* 2017;46:e155-e65.

4960

Bond DS, Thomas JG, Lipton RB, Roth J, Pavlovic JM, Rathier L, et al. Behavioral Weight Loss Intervention for Migraine: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:81-7.

4965 Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. *Cephalalgia* 1999;19 Suppl 25:57-9.

Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015;55 Suppl 4:221-35.

- 4970 Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020.
- Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EP, Tijssen CC. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. *Cancer* 2002;94:2063-8.
- 4975 Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. *J Headache Pain* 2013;14:42.
- 4980 Couturier EGM. Wie uitgeslapen is, slaapt nooit meer uit; 'weekendhoofdpijn' door te late en te geringe inname van cafeïne. (1993). <https://www.ntvg.nl/system/files/publications/1993119530001a.pdf>.
- De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, Bindels PJE, Verhagen AP. The Effectiveness of Treatments for Patients With Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain* 2017;18:615-27.
- 4985 De Hoog R, Sprij B. Subarachnoïdale bloeding bij meerdere dagen hoofdpijn (2018). <https://www.henw.org/artikelen/subarachnoïdale-bloeding-bij-meerdere-dagen-hoofdpijn>.
- Dekker F. Migraine en botulinetoxine. *Huisarts Wet* (2019). <https://www.henw.org/artikelen/migraine-en-botulinetoxine>.
- 4990 Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, Raffaelli B, et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain* 2018;19:117.
- 4995 Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD009108.
- Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013a:CD008040.
- 5000 Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013b:CD008783.
- Di Vincenzo A, Beghetto M, Vettor R, Tana C, Rossato M, Bond DS, et al. Effects of Surgical and Non-surgical Weight Loss on Migraine Headache: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg* 2020;30:2173-85.
- 5005 Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol* 2019;18:891-902.
- 5010 Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology* 2019;92:134-44.
- Dorosch T, Ganzer CA, Lin M, Seifan A. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Preventative Treatment of Episodic Migraine in Adults. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23:85.
- 5015 Ekker MS, Wermer MJ, Riksen NP, Klijn CJ, de Leeuw FE. Herseninfarct bij jonge vrouwen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D689.

- 5020 EMA. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines (2014).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines_en.pdf.
- 5025 Engelstoft IMS, Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Jensen RH, Bendtsen L. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Eur J Pain* 2019;23:1162-70.
- Evans RW. Diagnostic Testing for Migraine and Other Primary Headaches. *Neurol Clin* 2019;37:707-25.
- 5030 Falsiroli Maistrello L, Rafanelli M, Turolla A. Manual Therapy and Quality of Life in People with Headache: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23:78.
- Ferrari A, Zappaterra M, Righi F, Ciccarese M, Tiraferri I, Pini LA, et al. Impact of continuing or quitting smoking on episodic cluster headache: a pilot survey. *J Headache Pain* 2013;14:48.
- 5035 Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008;28:614-8.
- 5040 Fisher E, Law E, Dudeney J, Eccleston C, Palermo TM. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD011118.
- Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD003968.
- 5045 Freitag F, Diamond M, Diamond S, Janssen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008;48:921-30.
- 5050 Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: Current research and clinical management. *Lancet neurology* 2008;7:70-83.
- GBD. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:954-76.
- 5055 Gelaye B, Sacco S, Brown WJ, Nitchie HL, Ornello R, Peterlin BL. Body composition status and the risk of migraine: A meta-analysis. *Neurology* 2017;88:1795-804.
- Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP. Informatarium Medicamentorum 2019. Den Haag: KNMP, 2019.
- 5060 Genizi J, Khourieh-Matar A, Assaf N, Chistyakov I, Srugo I. Occipital Headaches in Children: Are They a Red Flag? *J Child Neurol* 2017;32:942-6.
- 5065 Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Al-Shahi Salman R, et al. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4577.

Haan J, Van Santbrink H, Ferrari MD. Controverse over term 'retinale migraine' (2010).
<https://www.ntvg.nl/system/files/publications/a1351.pdf>

- 5070 Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-7.
- 5075 Hamilton W, Kernick D. Clinical features of primary brain tumours: a case-control study using electronic primary care records. *Br J Gen Pract* 2007;57:695-9.
- Hammond D, Reid JL, Zukowski S. Adverse effects of caffeinated energy drinks among youth and young adults in Canada: a Web-based survey. *CMAJ Open* 2018;6:e19-e25.
- 5080 Harris P, Loveman E, Clegg A, Easton S, Berry N. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain* 2015;9:213-24.
- 5085 Herekar AA, Ahmad A, Uqaili UL, Ahmed B, Effendi J, Alvi SZ, et al. Primary headache disorders in the adult general population of Pakistan - a cross sectional nationwide prevalence survey. *J Headache Pain* 2017;18:28.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
- 5090 Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018;17:75-83.
- 5095 Howard L, Wessely S, Leese M, Page L, McCrone P, Husain K, et al. Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry* 2005;76:1558-64.
- IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- 5100 IHS. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
- Irwin SL, Gelfand AA. Occipital Headaches and Neuroimaging in Children. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:59.
- 5105 Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, Bernstein R, Kay C. Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants for the Prevention of Frequent Episodic or Chronic Tension-Type Headache in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2017;32:1351-8.
- 5110 Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733.
- Jay GW, Barkin RL. Primary Headache Disorders- Part 2: Tension-type headache and medication overuse headache. *Disease-a-Month* 2017;63:342-67.
- 5115

Jiang W, Li Z, Wei N, Chang W, Chen W, Sui HJ. Effectiveness of physical therapy on the suboccipital area of patients with tension-type headache: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15487.

5120 Kelly M, Strelzik J, Langdon R, DiSabella M. Pediatric headache: overview. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:748-54.

Kirithi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008041.

5125 Klausen SH, Rønne G, Tornøe B, Bjerregaard L. Nonpharmacological Interventions Addressing Pain, Sleep, and Quality of Life in Children and Adolescents with Primary Headache: A Systematic Review. *J Pain Res* 2019;12:3437-59.

5130 Kranenburg H. Adverse events following cervical manual physical therapy techniques (2019).
[https://www.rug.nl/research/portal/nl/publications/adverse-events-following-cervical-manual-physical-therapy-techniques\(e5c473e4-5751-457b-8941-bab5fcadac8\).html](https://www.rug.nl/research/portal/nl/publications/adverse-events-following-cervical-manual-physical-therapy-techniques(e5c473e4-5751-457b-8941-bab5fcadac8).html)

Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, Lundqvist C. Lasting improvement of medication-overuse headache after brief intervention - a long-term follow-up in primary care. *Eur J Neurol* 2017;24:883-91.

5135 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;86:505-12.

5140 Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *J Neurol* 2016;263:344-53.

5145 Kuks JBM, Snoek JW. *Leerboek klinische neurologie. Kernboek.* 18 ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2016.

Kuruville DE, Lipton RB. Appropriate use of neuroimaging in headache. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19:17.

5150 Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie. Richtlijn Gliomen (2015).
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/gliomen/gliomen_-_startpagina.html#algemeen.

Landy S, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. Efficacy and safety of DFN-11 (Sumatriptan injection, 3 mg) in adults with episodic migraine: an 8-week open-label extension study. *J Headache Pain* 2018;19:70.

5155 Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD009455.

Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:Cd008541.

5160 Lee HJ, Lee JH, Cho EY, Kim SM, Yoon S. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2019;20:17.

Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003225.

- 5165 Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD001218.
- 5170 Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. DFN-02 (Sumatriptan 10 mg With a Permeation Enhancer) Nasal Spray vs Placebo in the Acute Treatment of Migraine: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache* 2018;58:676-87.
- Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain* 2017;18:107.
- 5175 Loder S, Sheikh HU, Loder E. The prevalence, burden, and treatment of severe, frequent, and migraine headaches in US minority populations: statistics from National Survey studies. *Headache* 2015;55:214-28.
- 5180 Louter MA, Veen G, Ferrari MD, Zitman FG, Terwindt GM. Migraine en depressie verdienen gezamenlijke zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1044.
- Lund N, Petersen A, Snoer A, Jensen RH, Barloese M. Cluster headache is associated with unhealthy lifestyle and lifestyle-related comorbid diseases: Results from the Danish Cluster Headache Survey. *Cephalalgia* 2019;39:254-63.
- 5185 MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:124-7.
- 5190 Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018;8:e020498.
- Manzoni GC, Taga A, Russo M, Torelli P. Age of onset of episodic and chronic cluster headache - a review of a large case series from a single headache centre. *J Headache Pain* 2016;17:44.
- 5195 Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:81.
- 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.
- 5200 Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, Reitmayr S, Hoppe A, Ernst E, et al. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. *Arch Intern Med* 2004;164:104-5.
- 5205 Menshawy A, Ahmed H, Ismail A, Abushouk AI, Ghanem E, Pallanti R, et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2018;39:31-44.
- Merikangas KR, Cui L, Richardson AK, Isler H, Khoromi S, Nakamura E, et al. Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes: 30 year prospective Swiss cohort study. *BMJ* 2011;343:d5076.
- 5210 Merki-Feld GS, Imthurn B, Gantenbein AR, Sandor P. Effect of desogestrel 75 microg on headache frequency and intensity in women with migraine: a prospective controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019;24:175-81.

- 5215 Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia* 2008;28:585-97.
- Mulleners WM, Haan J, Dekker F, Ferrari MD. Preventieve behandeling van migraine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1512.
- 5220 Nederlandse Vereniging van Hoofdpijnpatiënten. Multidisciplinaire richtlijn 'Chronische aangezichtspijn' (2013). https://www.neurologie.nl/files/3813/8565/2168/Richtlijn_Aangezichtspijn_-_21112013.pdf.
- Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008;33:125-40.
- 5225 NICE. Headaches. Diagnosis and management of headaches in young people and adults (2012). <https://www.nice.org.uk/guidance/CG150>
- 5230 Nielsen SM, Tarp S, Christensen R, Bliddal H, Klokke L, Henriksen M. The risk associated with spinal manipulation: an overview of reviews. *Syst Rev* 2017;6:64.
- Nierenburg HC, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. *Headache* 2015;55:1052-71.
- 5235 NIV. Richtlijn Hypertensieve crisis (2010). https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hypertensieve_crisis/hypertensieve_crisis_-_startpagina.html
- 5240 NVN. Medicamenteuze behandeling migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn (2017). https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_migraine_en_moh/medicatieovergebruikshoofdpijn.html.
- NVN. Conceptrichtlijn hersenmetastasen (2020). <https://www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/richtlijnen/nvn-richtlijnen>.
- 5245 Onderwater GLJ, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, Ferrari MD, Terwindt GM. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol* 2019;26:588-95.
- 5250 Opstelten W, Rimmelzwaan GF, van Essen GA, Bijlsma JW. Influenzavaccinatie van patienten met verminderde afweer: Veilig en effectief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A902.
- Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA Neurol* 2018;75:566-72.
- 5255 Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, et al. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Headache Pain* 2015;16:27.
- 5260 Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingshurst L, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019;93:487-99.

- 5265 Pavlovic JM, Vieira JR, Lipton RB, Bond DS. Association Between Obesity and Migraine in Women. *Current Pain and Headache Reports* 2017;21:41.
- Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, Nyholt DR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia* 2019;39:229-36.
- 5270 Perlini C, Donisi V, Del Piccolo L. From research to clinical practice: a systematic review of the implementation of psychological interventions for chronic headache in adults. *BMC Health Serv Res* 2020;20:459.
- Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *Jama* 2013;310:1248-55.
- 5275 Pijpers JA, Wiendels NJ, Koppen H, Ferrari MD, Haan J, Terwindt GM. Hoofdpijn door overgebruik van pijnmedicatie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2018;162:D1749.
- 5280 Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd008039.
- Rasing I, Nieuwkamp DJ, Algra A, Rinkel GJ. Additional risk of hypertension and smoking for aneurysms in people with a family history of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:541-2.
- 5285 Richer L, Billingham 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.
- Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:777-85.
- 5290 Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995;311:541-4.
- Russell MB, Hilden J, Sorensen SA, Olesen J. Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura. *Neurology* 1993;43:1369-73.
- 5295 Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017;18:108.
- 5300 Sandoe CH, Kingston W. Exercise Headache: a Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2018;18:28.
- Schoenen J, Sandor PS. Headache with focal neurological signs or symptoms: a complicated differential diagnosis. *Lancet Neurol* 2004;3:237-45.
- 5305 Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279:381-3.
- Semenov IA. Tension-type headaches. *Dis Mon* 2015;61:233-5.
- 5310 Sharpe L, Dudeney J, Williams ACC, Nicholas M, McPhee I, Baillie A, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:Cd012295.

Sheikh HU, Cho TA. Clinical aspects of headache in HIV. *Headache* 2014;54:939-45.

5315

Simpson GC, Forbes K, Teasdale E, Tyagi A, Santosh C. Impact of GP direct-access computerised tomography for the investigation of chronic daily headache. *Br J Gen Pract* 2010;60:897-901.

5320

Smelt AF, Louter MA, Kies DA, Blom JW, Terwindt GM, van der Heijden GJ, et al. What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study. *PLoS One* 2014;9:e98933.

5325

Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-86.

Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One* 2016;11:e0165316.

5330

Spierings EL, Brandes JL, Kudrow DB, Weintraub J, Schmidt PC, Kellerman DJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the safety and efficacy of ADAM zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2018;38:215-24.

5335

Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11:289-99.

Talai A, Heilbrunn B. Ondansetron for Acute Migraine in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Neurol* 2020;103:52-6.

5340

Tfelt-Hansen PC. Delayed absorption of many (paracetamol, aspirin, other NSAIDs and Zolmitriptan) but not all (Sumatriptan, Rizatriptan) drugs during migraine attacks and most likely normal gastric emptying outside attacks. A review. *Cephalalgia* 2017;37:892-901.

5345

Trofimova A, Vey BL, Mullins ME, Wolf DS, Kadom N. Imaging of Children With Nontraumatic Headaches. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:8-17.

Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, Cortelli P, Sette G, Allais G, et al. Comparison of Frovatriptan plus Dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with Frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia* 2014;34:434-45.

5350

Van der Poest C, Dogterom M, Brown VA, Bakker SLM. Rugpijn na een subarachnoïdale bloeding (2019); 163:D3990. <https://www.ntvg.nl/system/files/publications/d3990.pdf>.

Van Deventer KR. Medicatieafhankelijke hoofdpijn. *Gebu* 2011;45:25-9.

5355

Van Duijn NP, Brouwer HJ, Gooskens RHJM. Kinderen met hoofdpijn (2002). <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/kinderen-met-hoofdpijn.htm>

5360

Van Oosterhout WPJ, Cheung C, Haan J. Primary headache syndromes in the elderly: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Clin Transl Res* 2016;2:45-51.

Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: are they beneficial? *CNS Neurosci Ther* 2009;15:183-205.

5365 Visram S, Cheetham M, Riby DM, Crossley SJ, Lake AA. Consumption of energy drinks by children and young people: a rapid review examining evidence of physical effects and consumer attitudes. *BMJ Open* 2016;6:e010380.

5370 Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, et al. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2018;38:754-64.

WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition (2015).
https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/.

5375 Wiendels NJ. Chronic frequent headache in the general population Leiden: Leiden University Medical Center; 2008.

Wiendels NJ, van Haestregt A, Knuistingh Neven A, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: comorbidity and quality of life. *Cephalalgia* 2006;26:1443-50.

5380 Wijemanne S, Jankovic J, Evans RW. Movement Disorders From the Use of Metoclopramide and Other Antiemetics in the Treatment of Migraine. *Headache* 2016;56:153-61.

5385 Xu S, Yu L, Luo X, Wang M, Chen G, Zhang Q, et al. Manual acupuncture versus sham acupuncture and usual care for prophylaxis of episodic migraine without aura: multicentre, randomised clinical trial. *BMJ* 2020;368:m697.

Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6989.

5390 Yokoyama M, Yokoyama T, Funazu K, Yamashita T, Kondo S, Hosoi H, et al. Associations between headache and stress, alcohol drinking, exercise, sleep, and comorbid health conditions in a Japanese population. *J Headache Pain* 2009;10:177-85.

5395 Young NP, Elrashidi MY, McKie PM, Ebbert JO. Neuroimaging utilization and findings in headache outpatients: Significance of red and yellow flags. *Cephalalgia* 2018;38:1841-8.