



Help dokter! Ik heb koppijn!

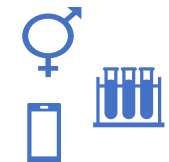
Prof. dr. Gisela Terwindt, neuroloog

Afdeling Neurologie

Leiden University Medical Center

Post-Academisch Onderwijs Huisartsen

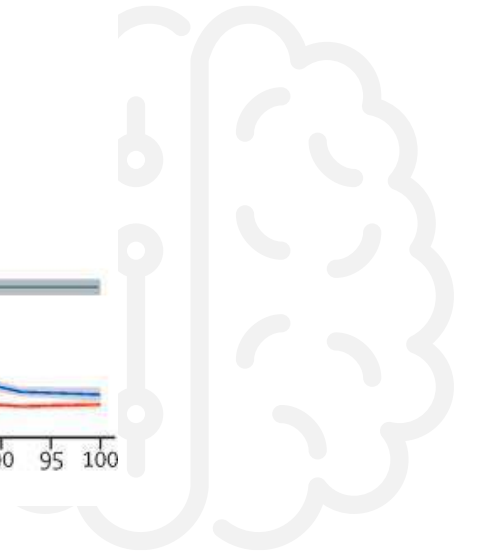
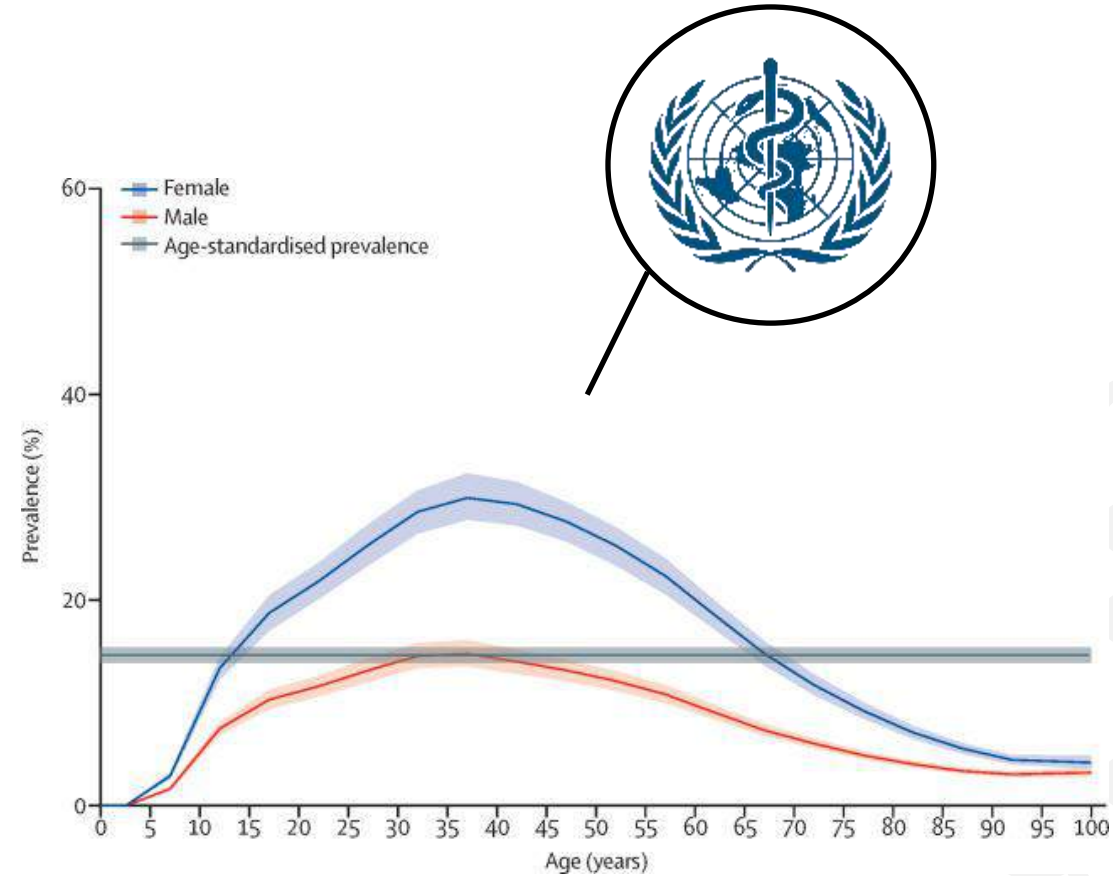
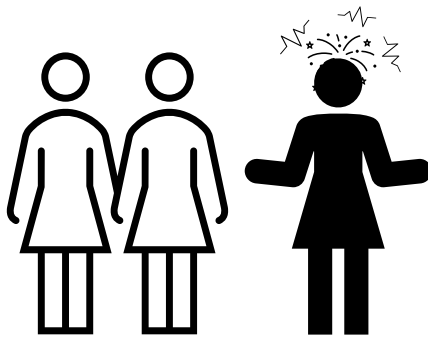
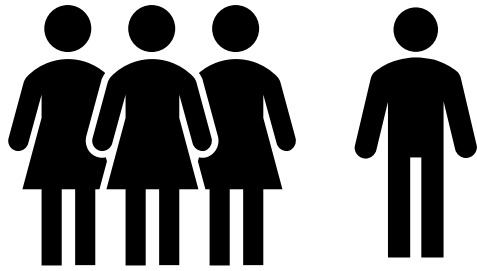
Houten, 1st June 2023



Disclosures, last 2 years – Gisela Terwindt

Potential COI	Organisation
Advisory Boards	Lilly, Novartis, Teva, Lundbeck, Allergan/Abbvie
Speaker / Speakers Boards	Springer Healthcare
Consultant	Lilly, Novartis, Teva, Lundbeck, Allergan/Abbvie
Grant support for research or education	Dutch Research Council, Dutch Brain Foundation, Dutch Hearth Foundation, IRRF, Dioraphte
Editorial Board	-
Author royalties	Up to date- Springer Media

Migraine prevalence and WHO burden



Burden of migraine



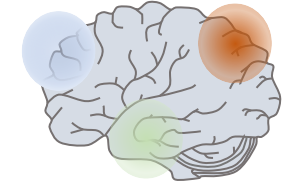
Global disability

Migraine contributes **45,1 million years** lived with disability. This is **5,6%** of the **global disease burden**.



Costs

Migraine occurs primarily during **productive peak**. In Europe costs are estimated between **€50 billion** to **€111 billion** a year.



Comorbidities

Migraine is **comorbid** with a **range of disorders**, e.g., depression, cardiovascular events, chronic pain disorders.



Children

38.6% suggested that migraine affected their **parenting**. **3.2%** decided **not to have children**.



Career

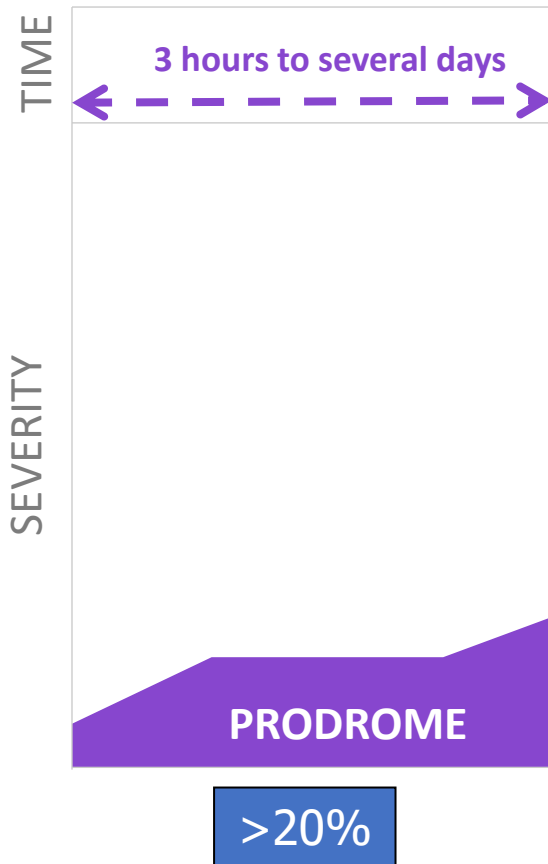
32.7% reported migraine to **influence career**. **22.8%** are worried about **losing job**.



Relationships

49.0% indicated they be **better partners** without their migraine.

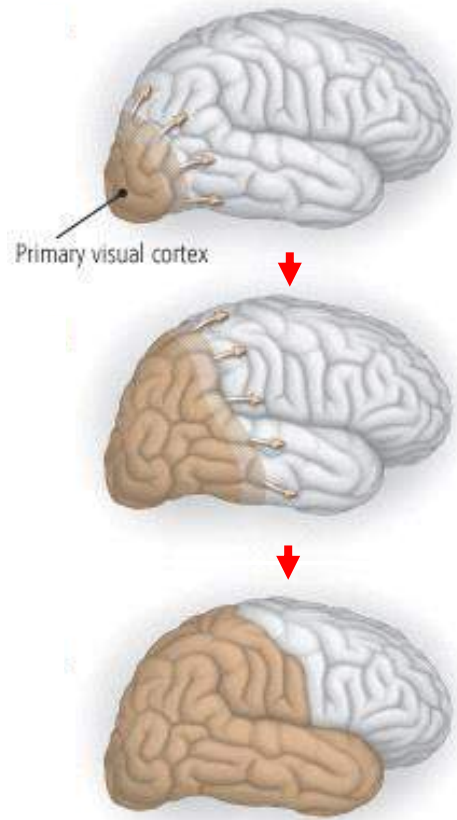
Migraine attack symptoms



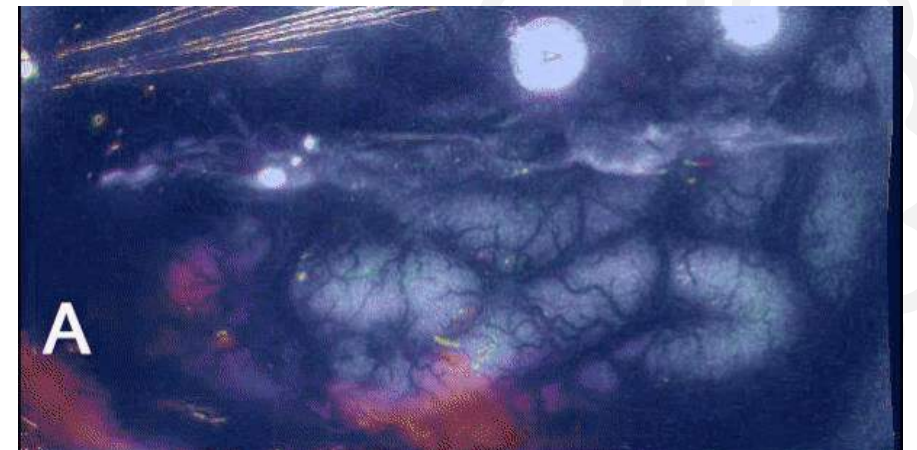
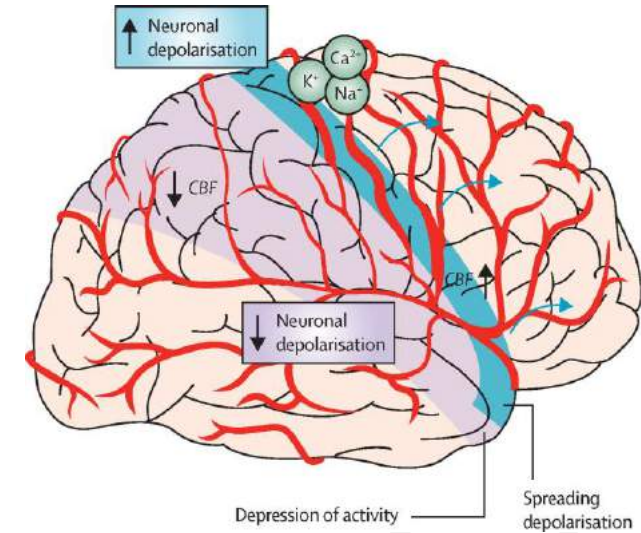
Aura phase



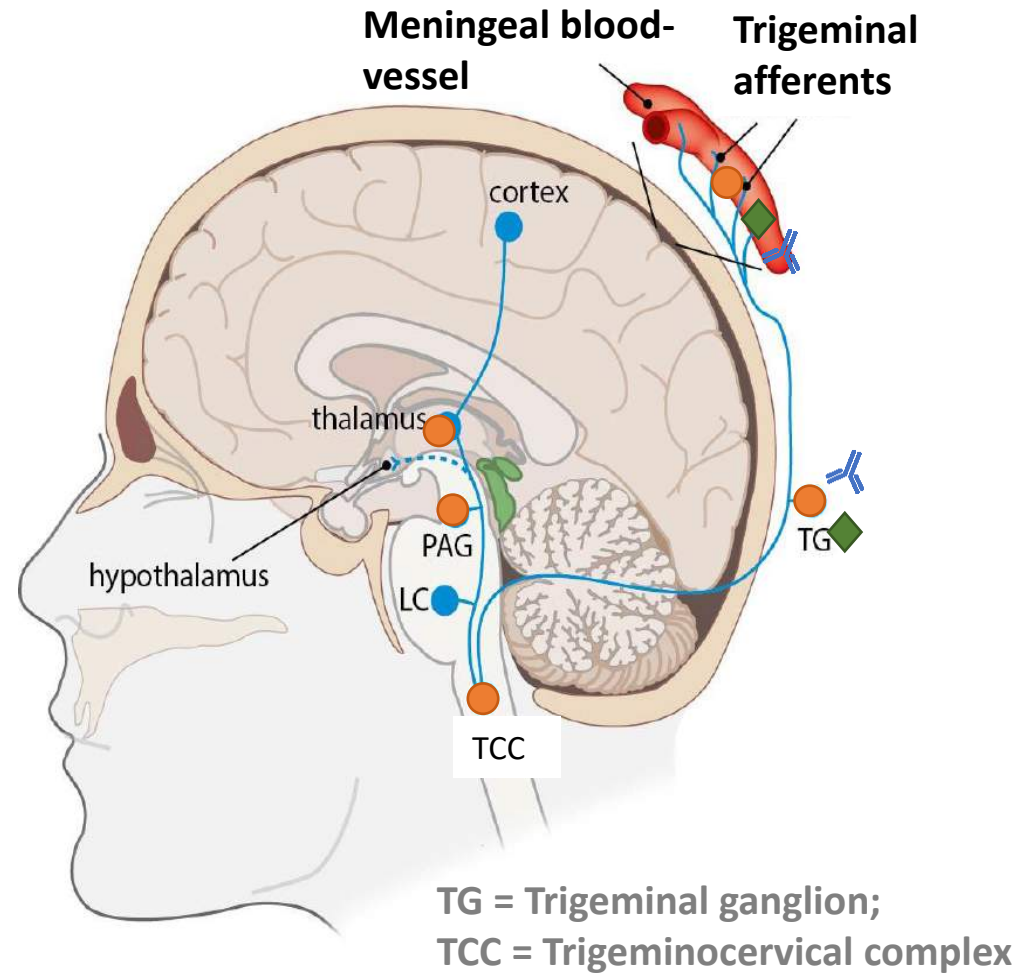
Cortical Spreading Depolarisation (CSD)



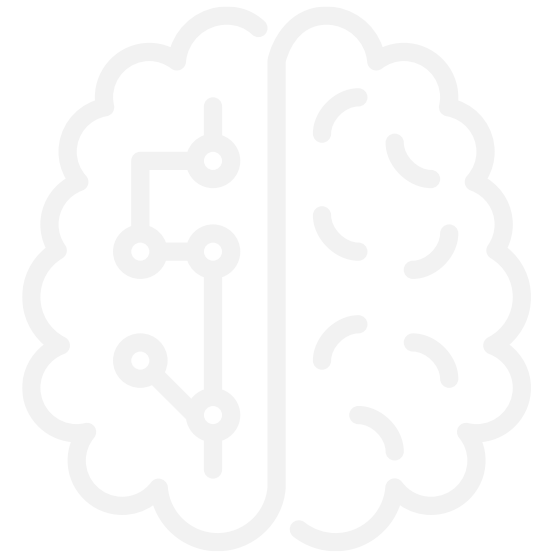
Spreading wave of neuronal and glial cell depolarisation



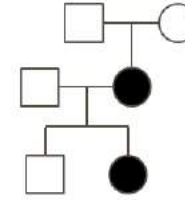
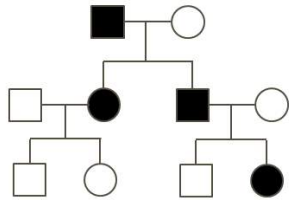
Headache phase



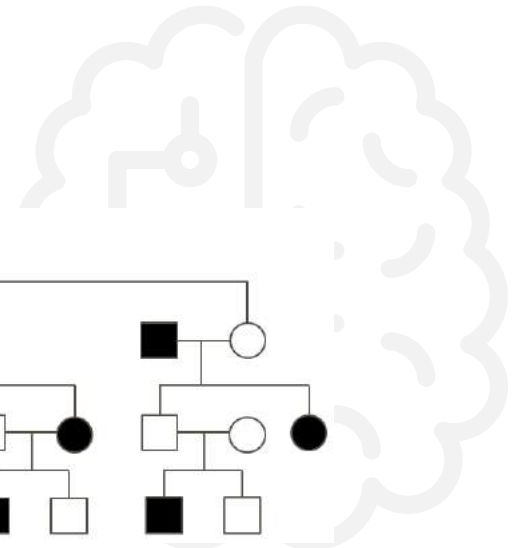
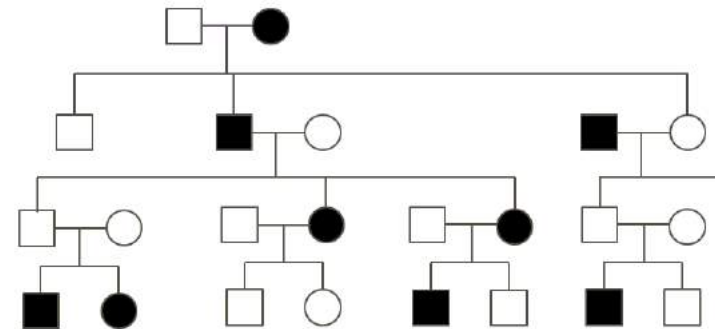
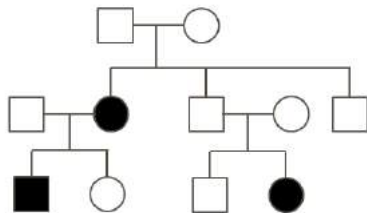
- CGRP
- ◆ Triptans & Ditans & Gepants
- Y Anti-CGRP antibodies



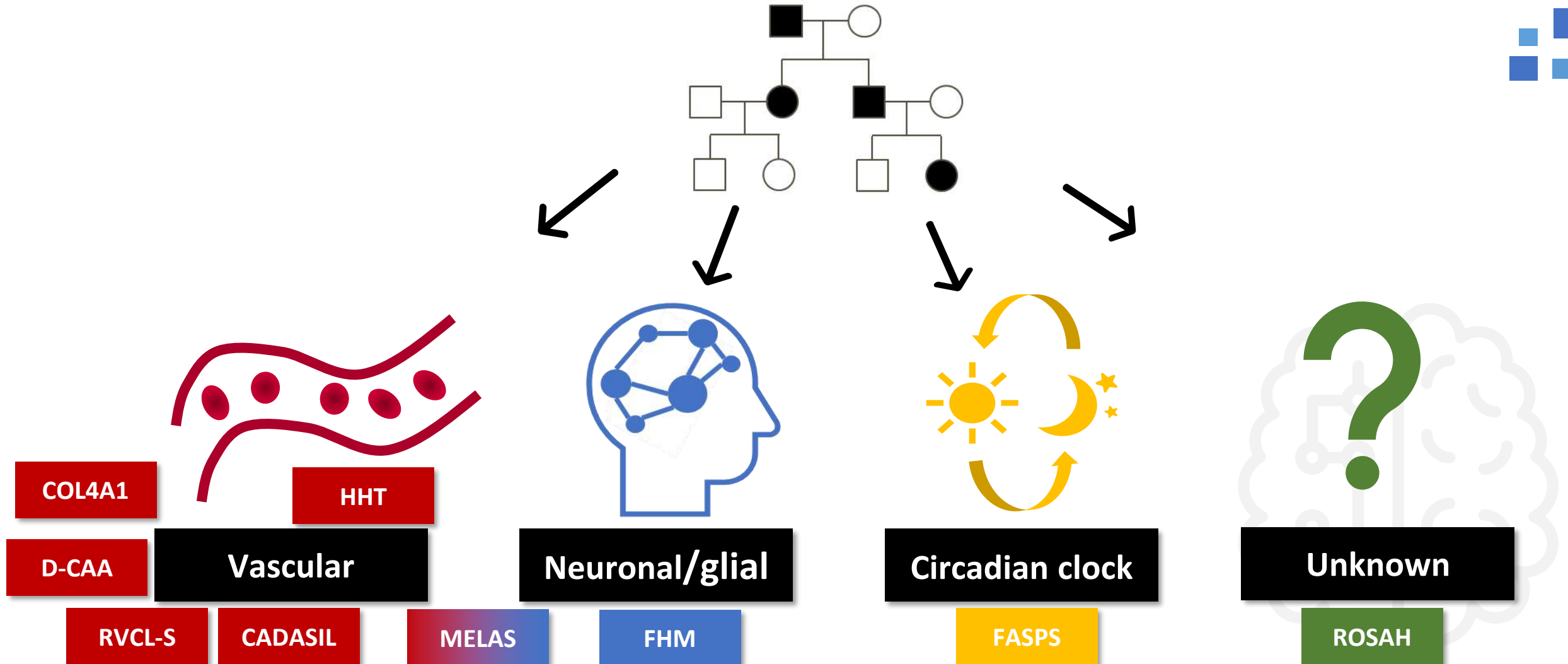
Migraine is a hereditary disease



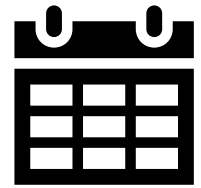
familial clustering
migraine with aura > migraine without aura



Pathophysiological mechanisms and monogenic disorders



Migraine GWAS, road so far

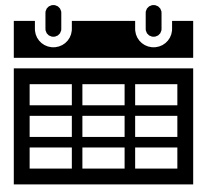


2010

1 loci

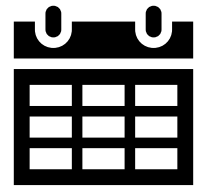


= 1000 migraine patients



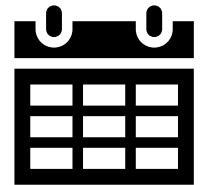
2011

3 loci



2016

38 loci



2022

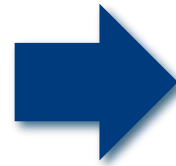
123 loci



Increased genetic load vs family history



↑ polygenic risk scores



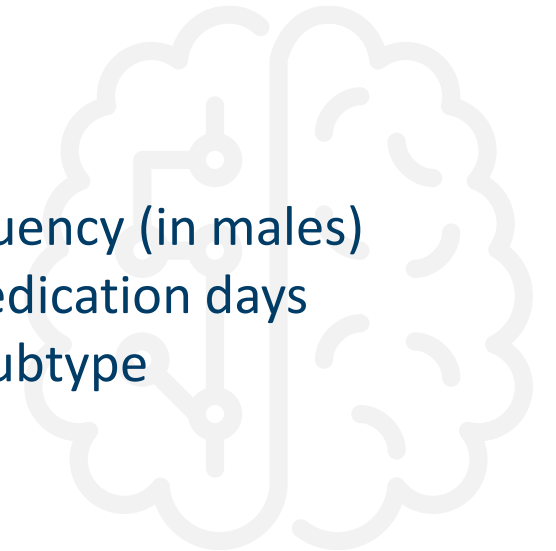
- lower age-at-onset
- use of triptans
- migraine with aura subtype



↑ family history of migraine
(one or both parents affected)



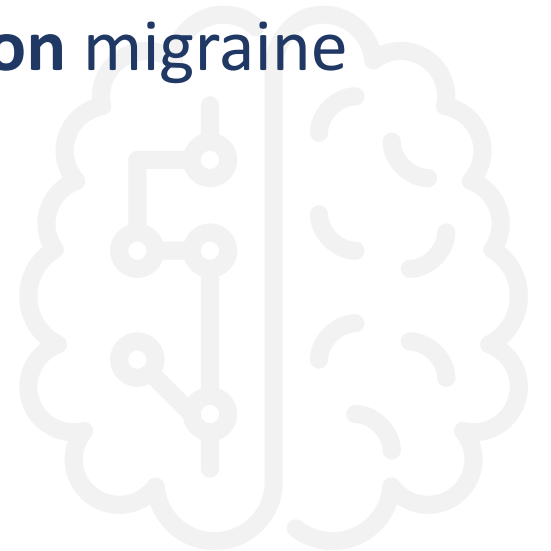
- lower age-at-onset
- higher migraine frequency (in males)
- higher number of medication days
- migraine with aura subtype



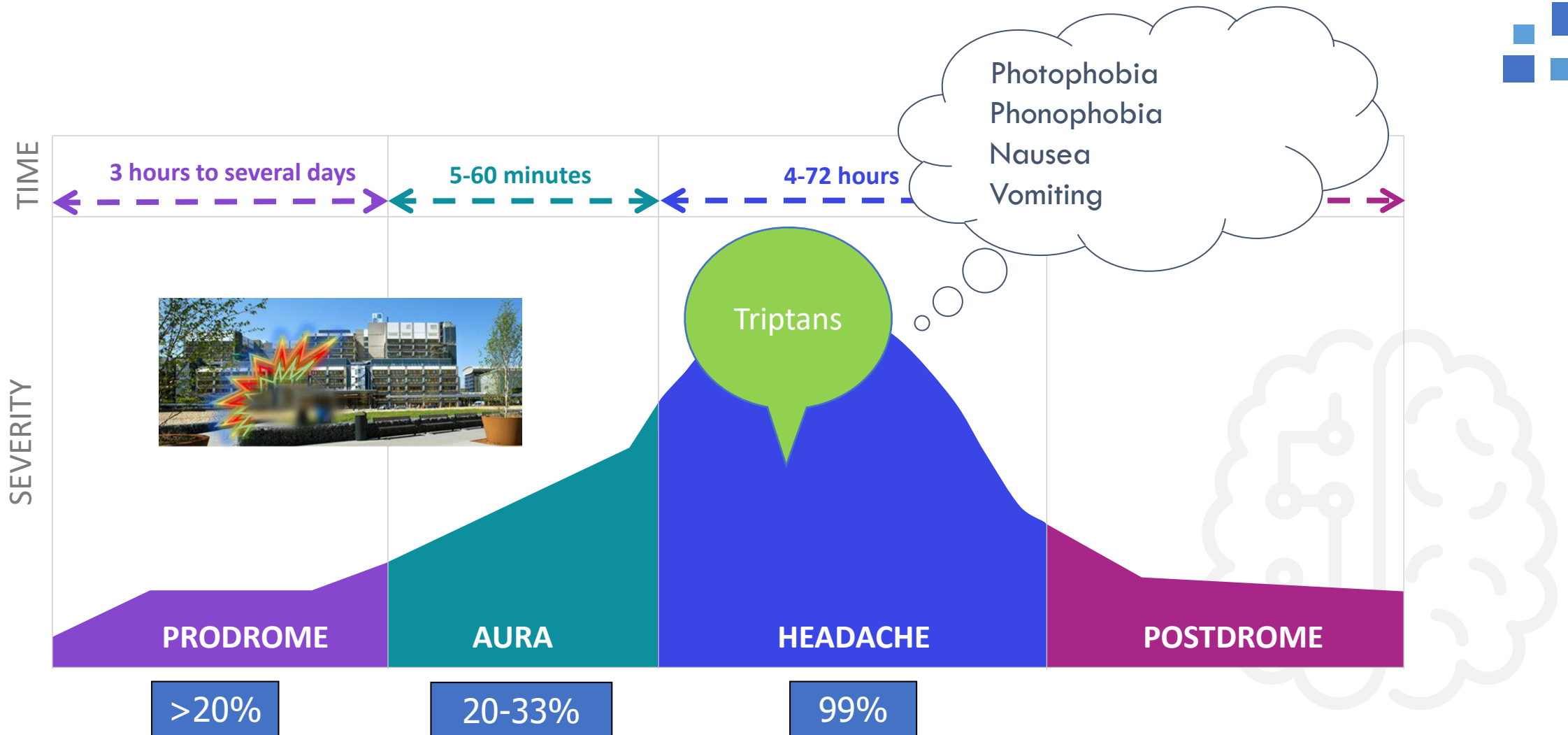
First Take-home message



- Migraine is extremely **common** and **underdiagnosed**
- Migraine is a complex **neurovascular brain** disorder
- Currently no role for genetics in the clinical care for **common** migraine



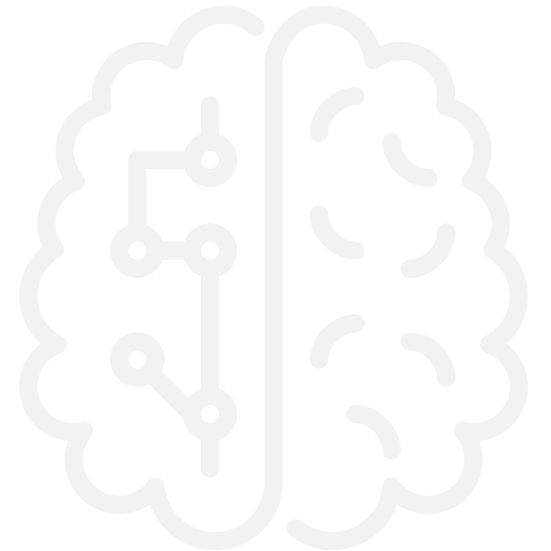
Migraine attack symptoms



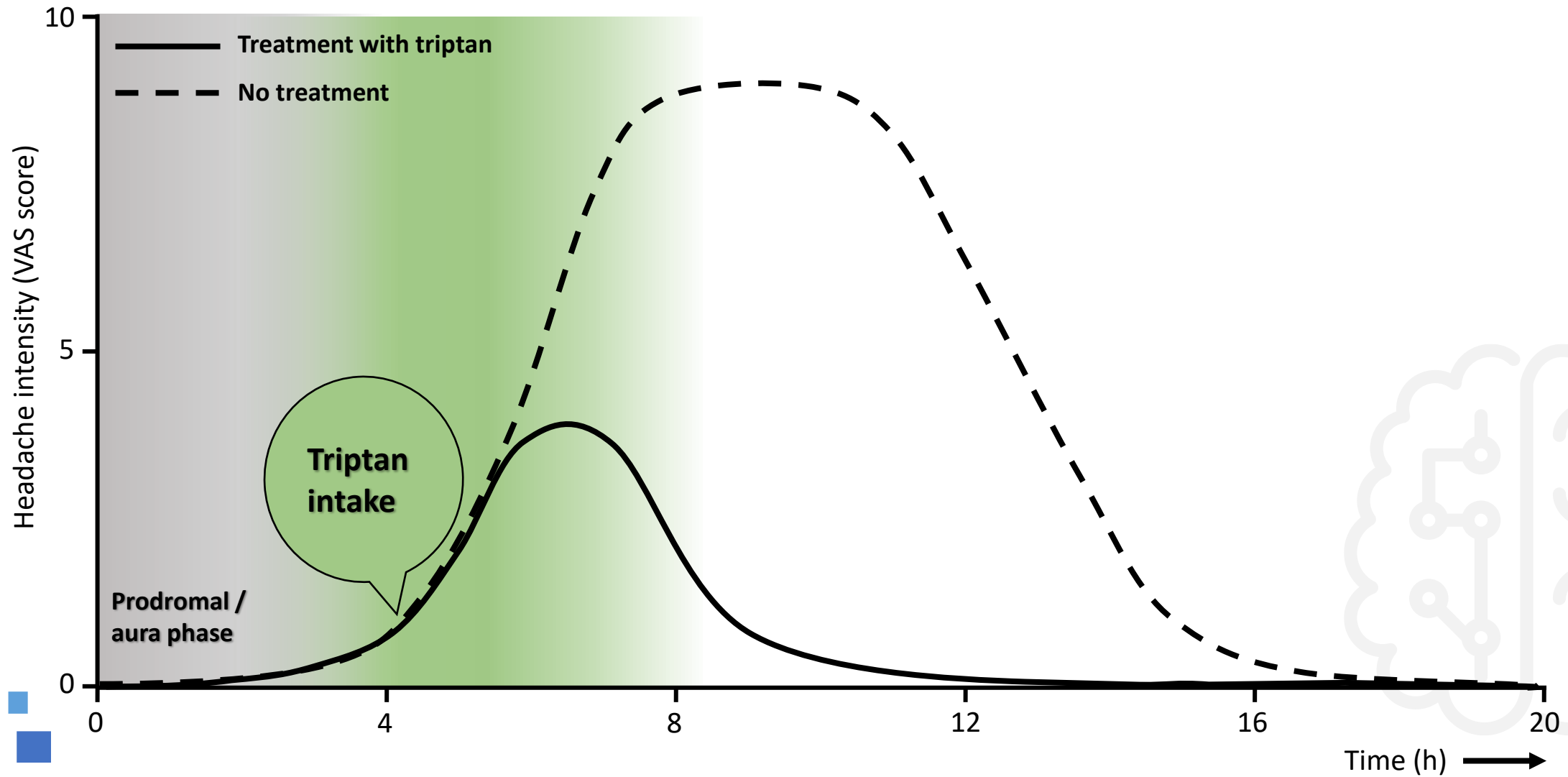
Acute treatment recommendations



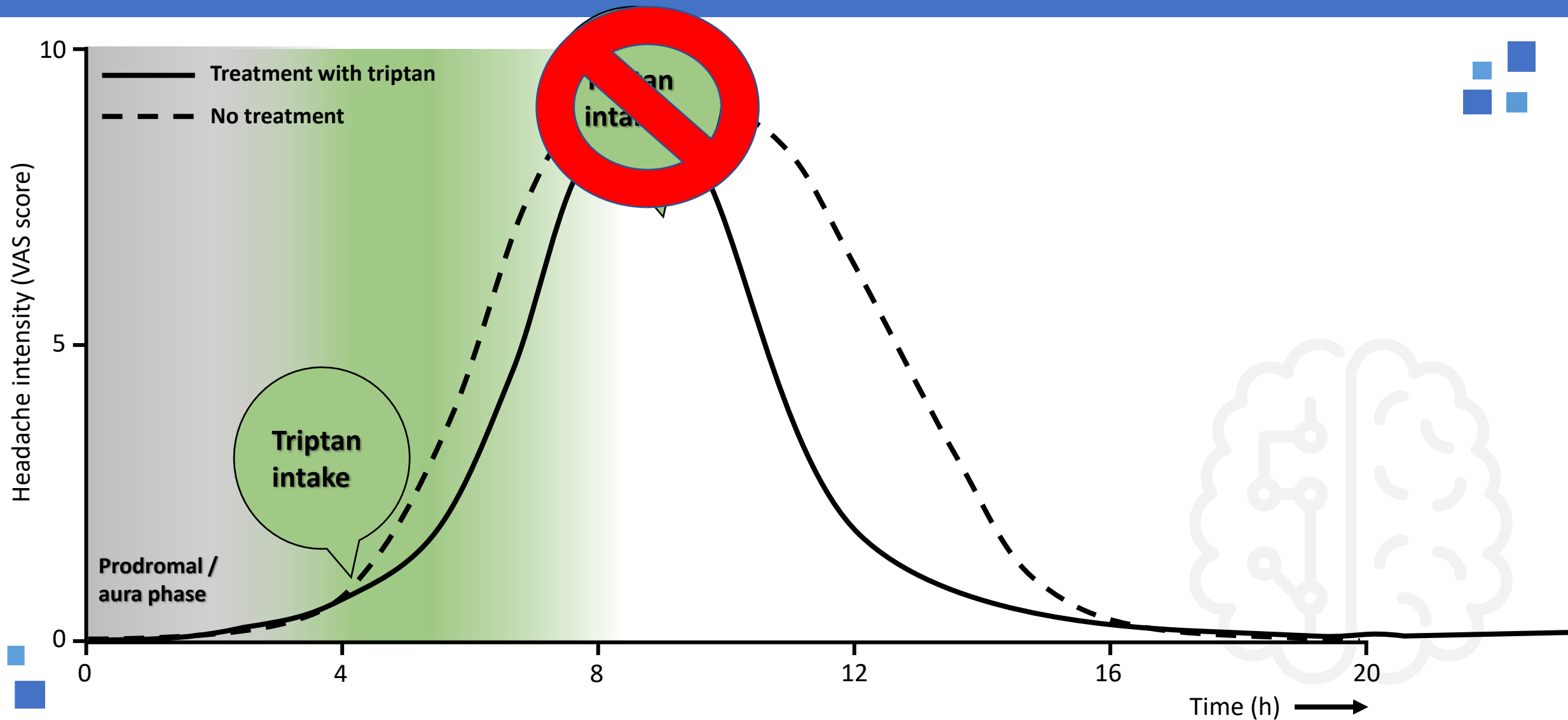
1. Discuss timing of triptan intake
2. Treatment of recurrence
3. Adequate dose (e.g. sumatriptan 100mg instead of 50mg)



1. Timing triptan intake



1. No response to triptan, no effect of second dosage

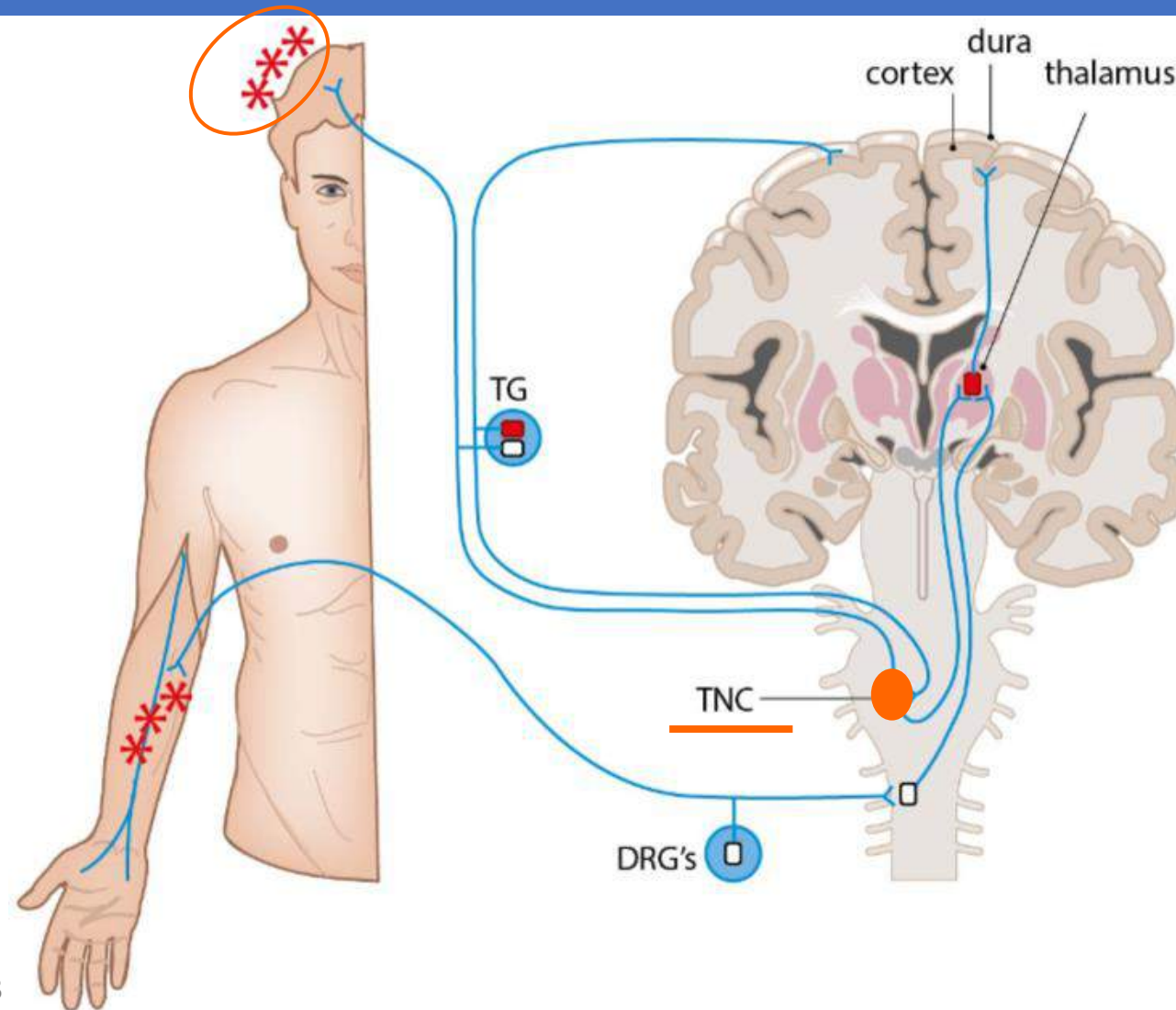


Central sensitisation: cutaneous allodynia

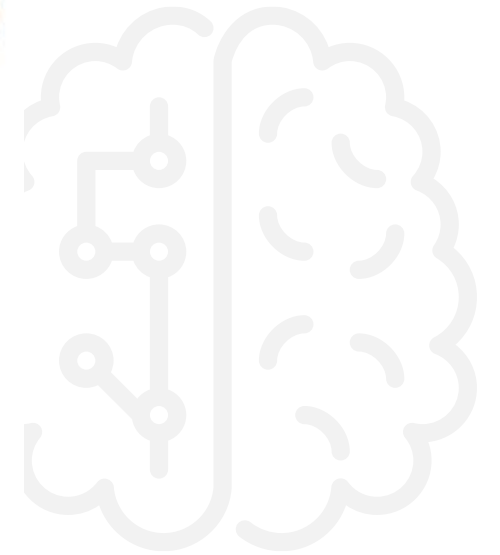


Referred
hyperensitivity

Cephalic allodynia



TG = Trigeminal ganglion;
TNC = Trigeminal Nucleus Caudalis



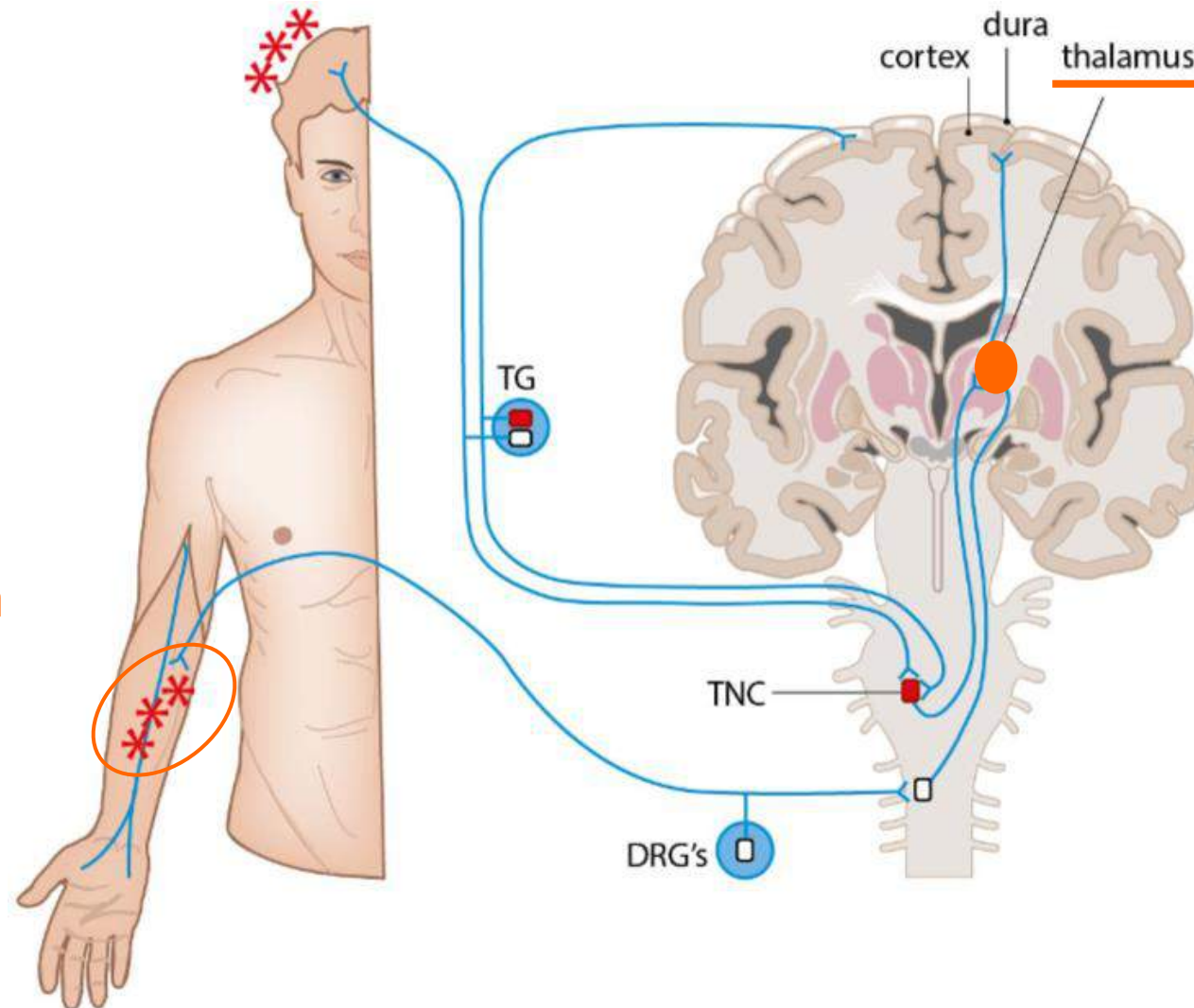
Central sensitisation: cutaneous allodynia



Referred
hyperensitivity

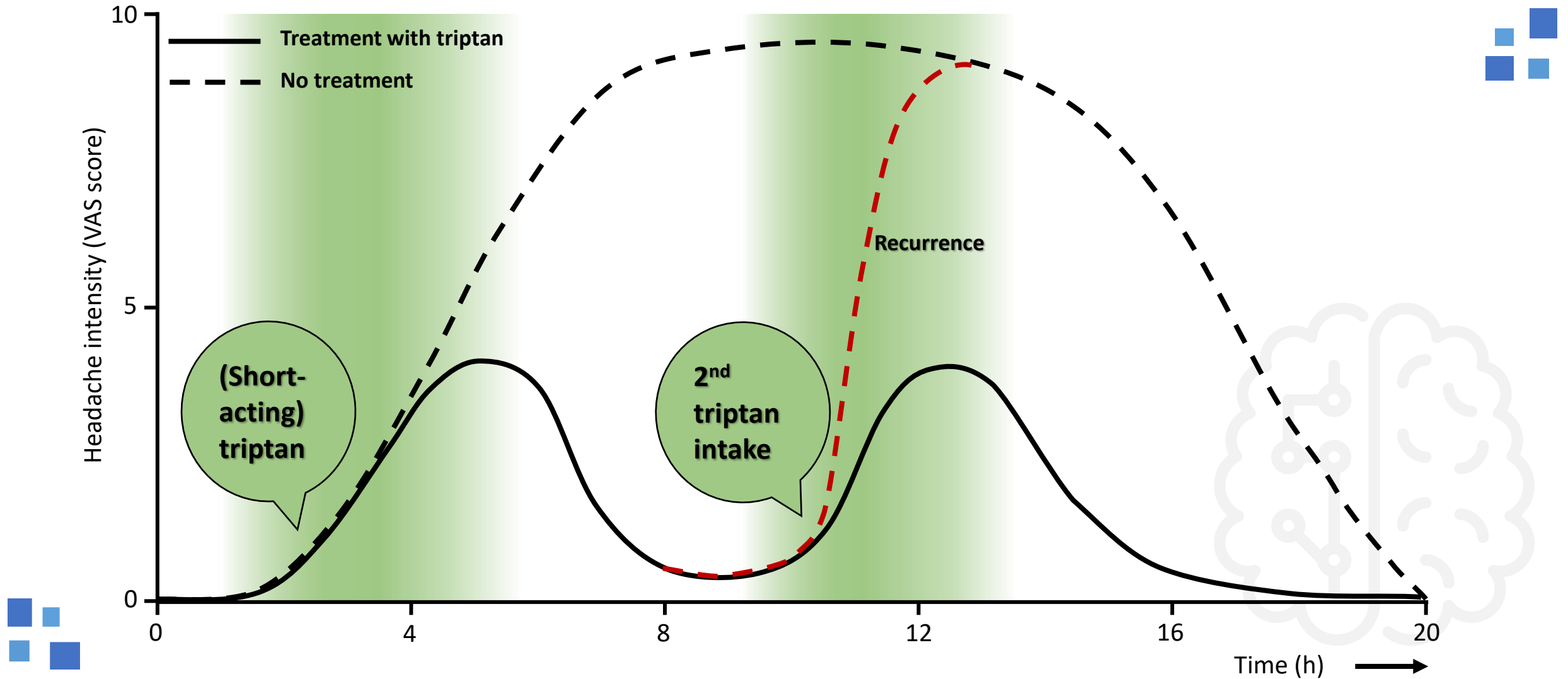
Cephalic allodynia

Extra-cephalic allodynia

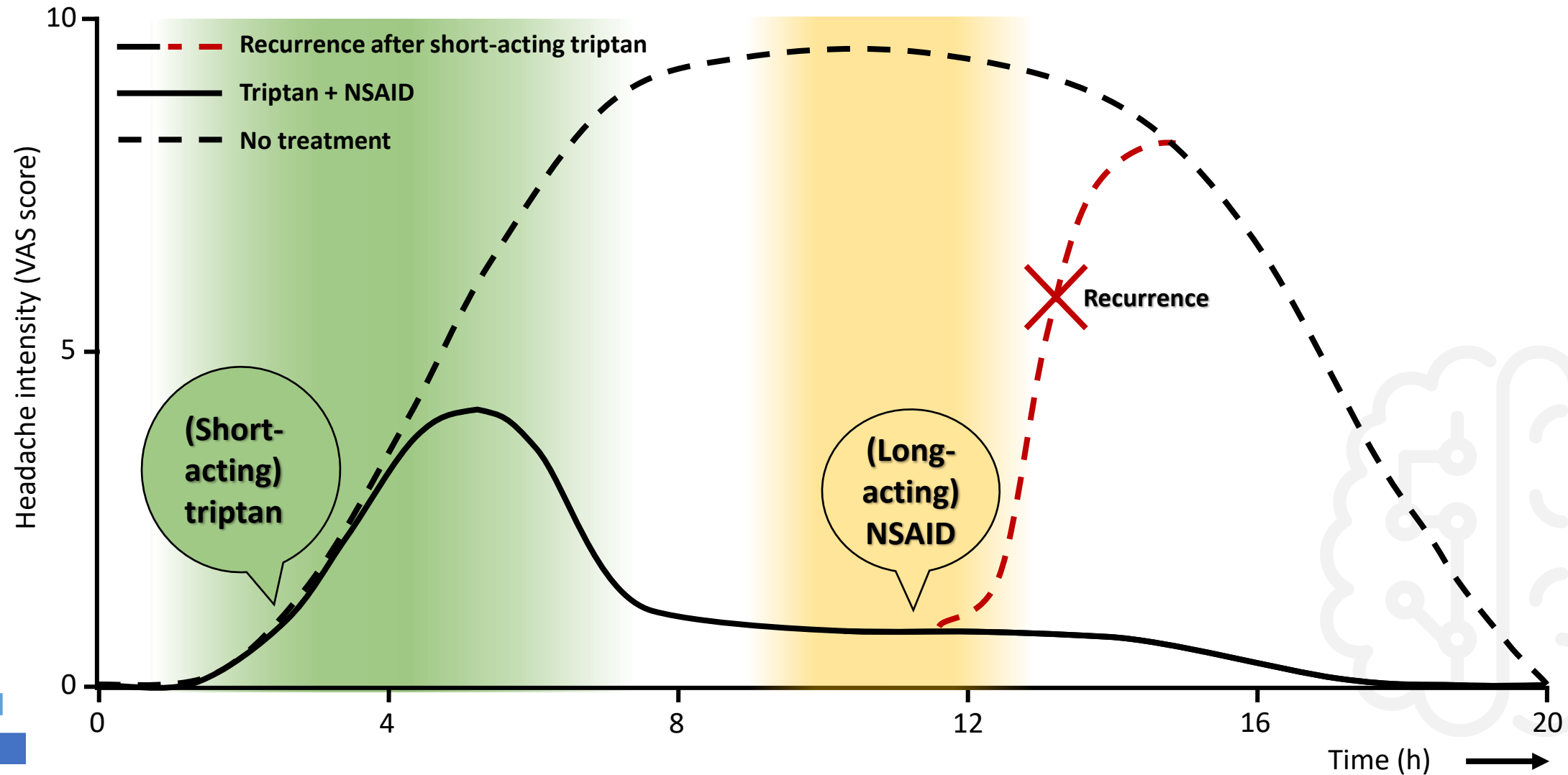


TG = Trigeminal ganglion;
TNC = Trigeminal Nucleus Caudalis

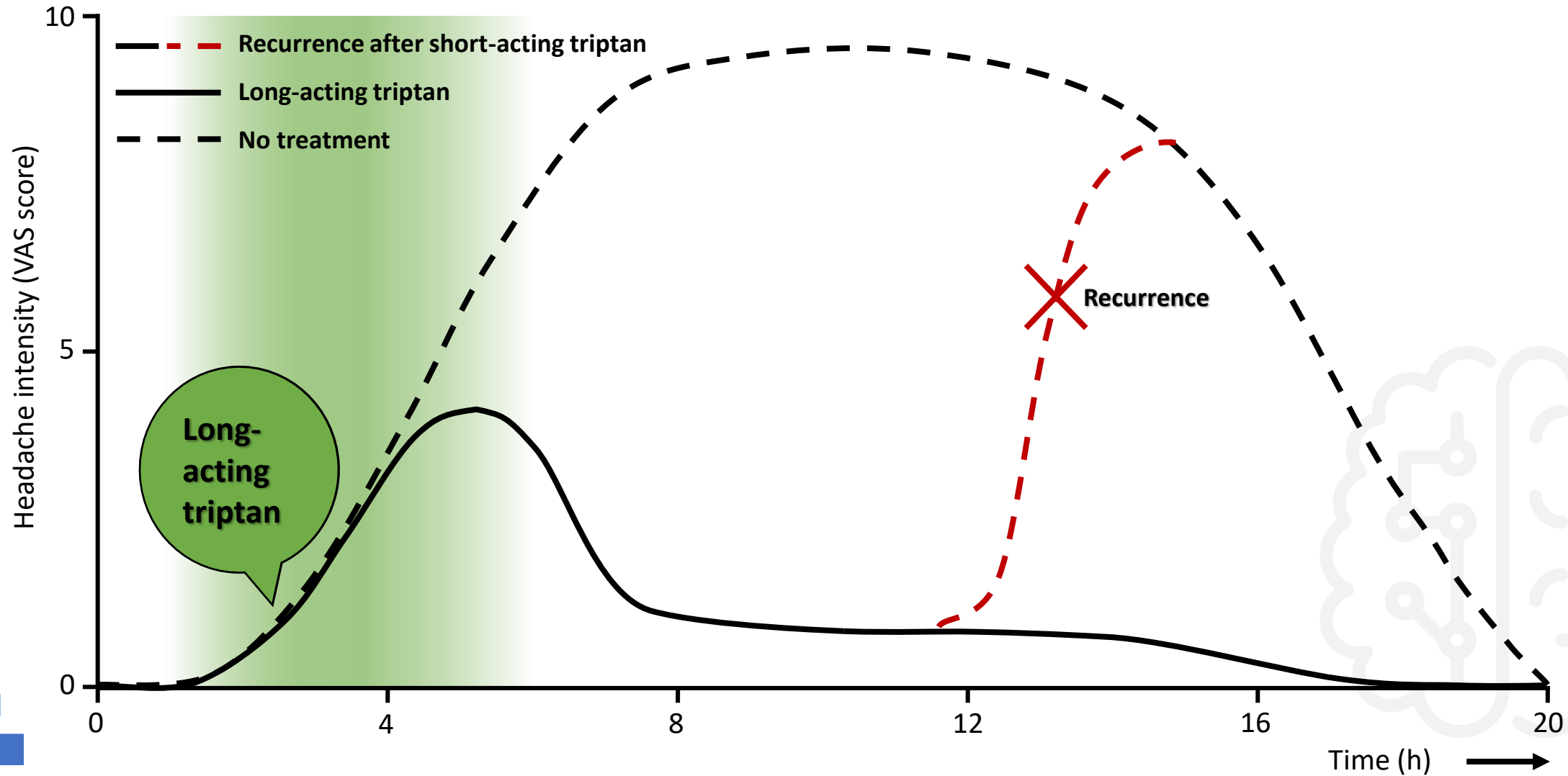
2. Recurrence



2. Recurrence – add NSAID (etoricoxib)



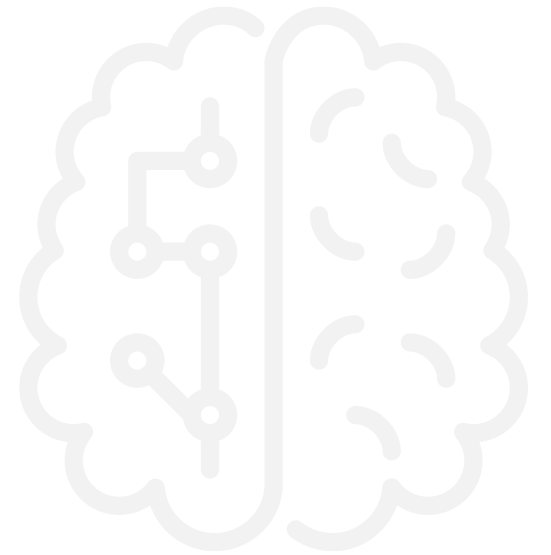
2. Recurrence – switch to long-acting triptan



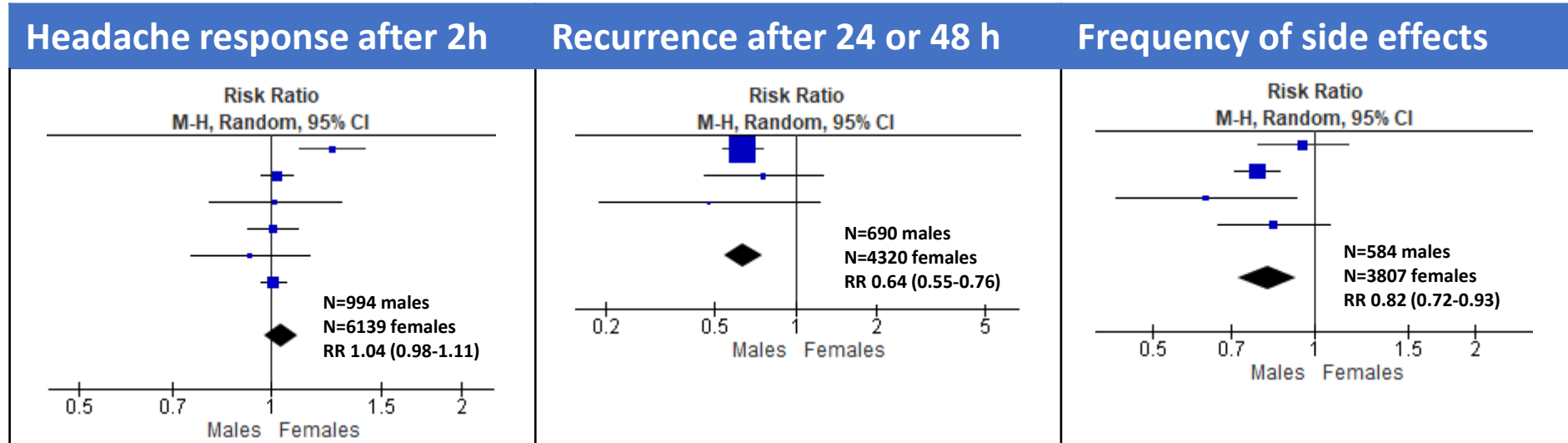
Acute treatment recommendations



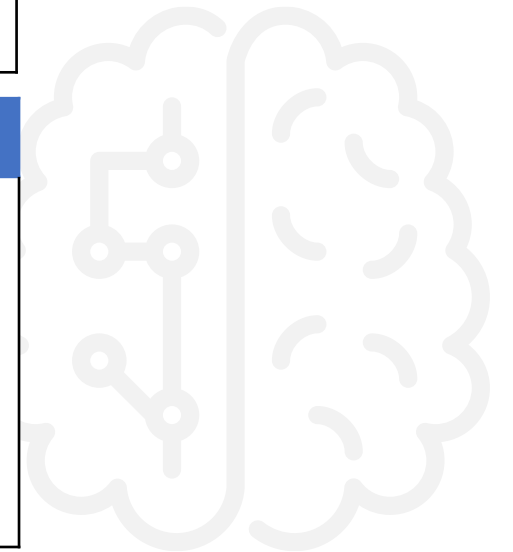
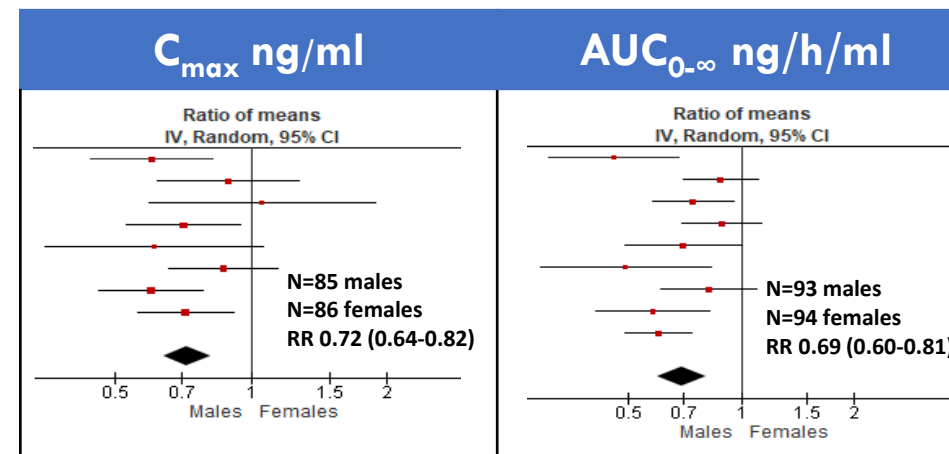
1. Discuss timing of triptan intake
2. Treatment of recurrences
 1. Add long-acting NSAID (etoricoxib 90mg)
 2. Switch to long-acting triptan (eletriptan 40mg)
 3. Increase dosage of eletriptan (eletriptan 80mg)
3. Adequate dose (sumatriptan 100mg instead of 50mg)



Sex differences in efficacy and pharmacokinetics of triptans



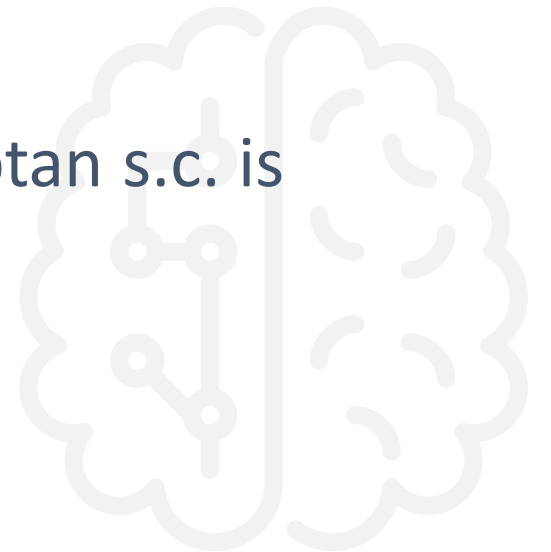
- Similar headache response
- More recurrences
- More side effects



Acute treatment recommendations



1. Discuss timing of triptan intake
2. Treatment of recurrences
 1. Add long-acting NSAID (etoricoxib 90mg)
 2. Switch to long-acting triptan (eletriptan 40mg)
 3. Increase dosage of eletriptan (eletriptan 80mg)
3. Adequate dosage, at least 3 attacks per triptan, sumatriptan s.c. is “gold standard”.
4. What to avoid: opioids!
5. New medication on the block



ONDERZOEK LUMC: 'Stop met onterecht voorschrijven'

Chronische hoofdpijn door sommige medicijnen tegen migraine

Medicijnen om migraineklachten te verminderen. Het klinkt logisch, maar soms zorgen juist de geneesmiddelen die verlichting moeten brengen ervoor dat de migraine chronisch wordt.



„Door je te richten op genoeg slapen, kun je in sommige gevallen een migraine-aanval voorkomen

Promovendus Thomas van der Hoek

Wim de Simons

Leden ■ Hoofdpijnonderzoekers van het Leids Universitair Medisch Centrum waarschuwen huisartsen en neurologen schief geen migraine-aanval te behandelen met opioïden. Ze deden dit samen met hoogleraar anesthesiologie Albert Dahan, die ook onderzoek doet naar opioïden.

en Rein van Weile van de afdeling Neurologie deden onderzoek bij 570 migrainepatiënten uit de Leidse Hoofdpijngroep naar hun medicatiegebruik. Ze deden dit samen met hoogleraar anesthesiologie Albert Dahan, die ook onderzoek doet naar opioïden.

Migratie is een volksaandoening: meer dan 1 miljoen Nederlanders lijden eraan. Vrouwen krijgen er drie keer zo vaak mee te maken als mannen. Sinds enkele tientallen jaren zijn er voor migraine goede medicijnen beschikbaar, zegt LUMC-hoofdpijnar Giesela Terwindt. Acute aanvallen zijn te behandelen met triptanen, „die zijn ook ontworpen voor migraine en werken met name goed op de hoofdpijn“. Maar studenten Floor van Weile

Paracetamol werkt vaak al goed, vooral bij kinderen

Hoofdpijnar Giesela Terwindt

met chronische migraine waren. Maar het lijkt erop dat de pijnstiller de chronische migraine niet beïnvloedt, maar juist opwekt.

Hoofdpijn Daarnaast krijgen de chronische gebruikers te maken met het wonderlijke fenomeen van de medicatie-overgebruikshoofdpijn. Geneesmiddelen tegen hoofdpijn kunnen, als zij langdurig worden gebruikt, juist hoofdpijn opwekken. Langdurig gebruik van op opium gebaseerde medicijnen heeft dat effect. Terwindt vindt dat huisartsen, neurologen en artsen op de EHBO-lijn op opium gebaseerde pijnstillers aan hun patiënten moeten voorschrijven. „Het is een probleem, dat opioïden niet meer vragen. Het is het gebruik in Nederland

Wel kleiner. „De behandelrichtlijn is daar minder strikt.“

Hoofdpijnonderzoekers van het LUMC maakten samen met theoretisch en migrainepatiënt

Anneke Lely een serie podcasts met een vochtend doek. Mienke Terwindt zit hier migraine (voel niet te zeggen is. Medicijnen kunnen wel de duur, de ernst en de

frekwentie van de aanvallen verminderen. Halvering is zeker mogelijk, bij een kleine groep patiënten blijven aanvallen zelfs helemaal weg. Maar benadrukt Terwindt, andere patiënten is anders dan de beste therapie te vinden, moeten artsen vaak bijkomen met medicijnen. „De nadruk moet zijn op een goede behandeling van de pijnstiller. Het gaat dan om verminderen van stress, voorkomen van slaapproblemen, vermijden van alcohol en drugs. „Door je te richten op genoeg slapen, kun je in sommige gevallen een migraine-aanval voorkomen op momenten dat je die anders wel had gekregen.“ Het bijhouden van een dagboek kan helpen om patronen te herkennen en de aanval uitlokken.

maand hoeven te worden ingesloten. Daarnaast is er een nieuwe categorie tabletten op komst: remissies en drugs, die specifiek pijnstiller zijn in de zenuwen blokkeren.

Maar niet alleen bij medicatie hebben patiënten baat, zegt promovendus Thomas van der Hoek in de podcast. Met leefstijladviezen kunnen patiënten de drempel verhogen om een migraine-aanval te krijgen. Het gaat dan om verminderen van stress, voorkomen van slaapproblemen, vermijden van alcohol en drugs. „Door je te richten op genoeg slapen, kun je in sommige gevallen een migraine-aanval voorkomen op momenten dat je die anders wel had gekregen.“ Het bijhouden van een dagboek kan helpen om patronen te herkennen en de aanval uitlokken.



Het onderzoeksteam van het LUMC.

Menu nrc

Mijn nieuws

Lijst naar 05:43

Mensen met migraine krijgen nog steeds verslavende sterke pijnstillers

Medicijnen Tramadol en andere sterke pijnstillers worden afgeraden bij migraine. Toch krijgen patiënten deze verslavende middelen nog steeds.

Martine Kamsma 26 mei 2023 Leestijd 2 minuten



16 Wetenschap

MEDICIJNEN

Nog steeds opioïde bij migraine

Tramadol en andere sterke pijnstillers worden afgeraden bij migraine. Toch krijgen patiënten deze verslavende middelen nog steeds.

Door onze redacteur Martine Kamsma

AMSTERDAM. Artsen schrijven nog steeds opioïden voor bij migraine. Dit terwijl sterke pijnstillers zoals tramadol en oxycodon het risico op chronische migraine juist vergroten.

Van de bijna vierduizend migrainepatiënten die in 2021 deelnamen aan het onderzoek van het Leids Universitair Medisch Centrum, had 13 procent weleens opioïden gebruikt. Een kwart daarvan deed dat langer dan een maand en 11 procent langer dan een jaar. Een vijfde gebruikte ze ook om een aanval te voorkomen. Een paar procent nam weleens opioïden zonder recept.

De respondenten komen uit een cohort van ruim zesduizend patiënten van de zogeheten Leidse Hoofdpijngroep. Zij vormen een afspiegeling van populatie migrainepatiënten in Nederland.

Bij migraine, hevige eenzijdige hoofdpijn die vaak gepaard gaat met ernstige misselijkheid of overgevoeligheid voor licht en geluid, werken paracetamol en ibuprofen lang niet altijd afdoende. Zo nemen patiënten

soms hun toevlucht tot sterkere pijnstillers. Meestal is dat tramadol (58 procent), maar artsen schrijven ook sterkere middelen voor, zoals oxycodon, morfine en fentanyl.

Het gaat weliswaar om relatief kleine aantallen. Van de 3.712 onderzochten gebruikten minder dan 500 patiënten ooit opioïden. Maar de onderzoekers vinden de uitkomsten toch zorgwekkend. Dit omdat opioïden niet effectief zijn en juist kunnen leiden tot 'overgebruikshoofdpijn'. „Je wordt er afhankelijk van. Als je ze niet neemt, krijg je hoofdpijn, die alleen weggaat door opnieuw pijnstillers te nemen“, zegt Giesela Terwindt, hoogleraar neurologie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

Er ontstaat bovendien een nieuw soort pijn, die niet door de migraine wordt veroorzaakt, maar door de onthouding van de pijnstillers.

Verslavingscrisis

In de Verenigde Staten zijn deze sterke pijnstillers verantwoordelijk voor een enorme verslavingscrisis. Daar overlijden inmiddels meer dan honderdduizend mensen per jaar aan een overdosis. Bij migraine worden in de VS opioïden als laatste redmiddel geadviseerd. Een derde van de migrainepatiënten gebruikt daar opioïden.

De Nederlandse richtlijnen raden opioïden bij migraine af. Dat ze toch worden voorgeschreven, heeft deels te maken met de wanhoop van patiënten, denkt Terwindt. „Wat doe je met radeloze patiënten bij de eerste hulp

of de huisartsenpost bij wie de medicatie die ze al hebben niet werkt?“ Naast druk van patiënten speelt gebrek aan kennis een rol. Terwindt: „Artsen en patiënten zijn niet altijd op de hoogte van de beste behandeling. Die moet je niet tijdens maar vóór een aanval met de patiënt bespreken.“

Triptanen zijn effectiever bij migraine dan opioïden. Deze medicijnen werken op de signaalstof CGRP in de hersenen. Door op dat eiwit in te grijpen blokkeer je de migraineklachten. „Je moet triptanen niet te vroeg en niet te laat voor de migrainehoofdpijn innemen.“

Wat doe je met radeloze patiënten bij de eerste hulp?

Giesela Terwindt hoogleraar neurologie

nemen. Het zoeken is naar de juiste timing. Als je een aanval hebt is het te laat om het er met een arts over te hebben.“ Sinds kort zijn er nieuwe medicijnen - ditanen en gepants genoemd - die ook tijdens een aanval kunnen worden ingezet.

Aanvragen verschijnen

In Nederland heeft 15 procent van de mannen en 30 procent van de vrouwen in zijn of haar leven te maken met migraine. Elk jaar komen er naar schatting 50.000 patiënten met chronische migraine bij.

De twee hoofdauteurs van de studie zijn de zoon en dochter van Terwindt, (bio-)medisch studenten Rein en Floor van Weile. Zij deden het onderzoek met de afdeling Anesthesiologie van het LUMC. Floor (23) is daarbij ervaringsdeskundige. Zij vertelt via Teams dat ze ook aanvragen verschijnen heeft: uitbreidende vlekken en schitteringen in het zicht die de hoofdpijn aankondigen. „Inmiddels gaat het beter, maar drie jaar geleden kon ik soms niet naar een tentamen of practicum.“ Daardoor mocht ze haar studie in het LUMC niet voortzetten en swichtte ze naar bio-farmaceutische wetenschappen. „Je krijgt dan echt het gevoel dat je niet kan meekomen met je leeftijdsgenoten.“

Ook bij haar patiënten ziet Terwindt hoe groot de invloed van migraine is op het dagelijks leven. „Patiënten worden niet altijd geloofd. De volgende dag zijn ze er toch weer helemaal. De migraine zelf is al heel vervelend, maar het onbegrip in de omgeving is minstens zo erg.“

In het algemeen is het gebruik van opioïden tot 2018 sterk gestegen, zegt Marcel Bouvy, hoogleraar farmaceutische patiëntenzorg aan de Universiteit Utrecht, betrokken bij een ander onderzoeksproject dat het gebruik van verslavende pijnstillers in Nederland onderzoekt. „Sinds 2018 is het opioïdegebruik gestagneerd.“ Het is niet bekend of het gebruik van opioïden door migrainepatiënten in Nederland nog toeneemt. Vergelijkbare studies zijn in Nederland niet eerder gedaan.



Methods

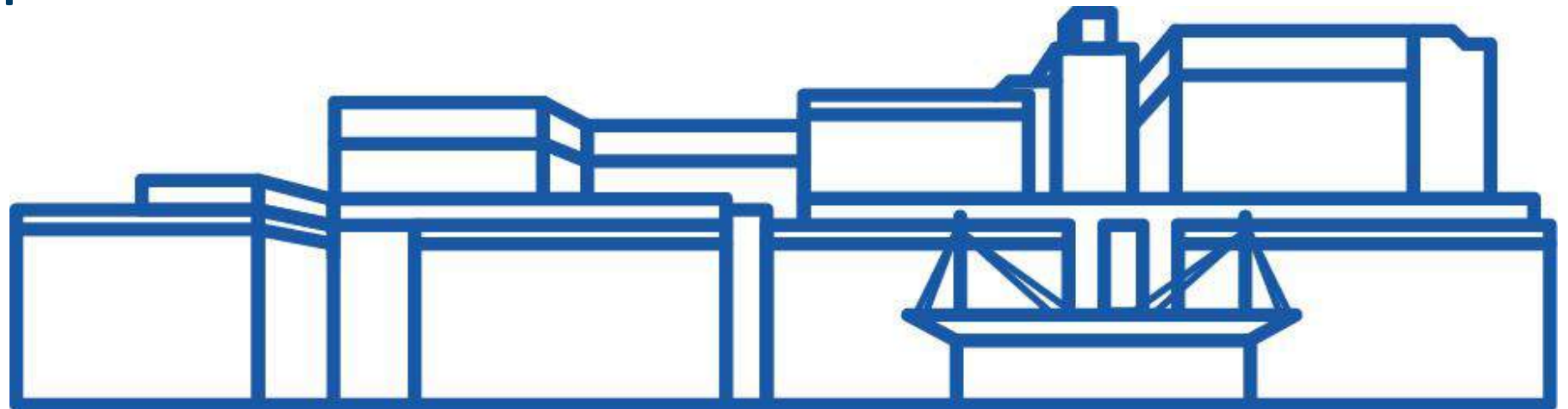
Cohort

- Leiden Headache Center migraine cohort (ICH-3, age 18-80)
- N=3712 participants



Self-designed E-questionnaire

- Current migraine characteristics & medication (acute/preventive)
- Current & past **opioid use**



Results (1)

Primary analysis

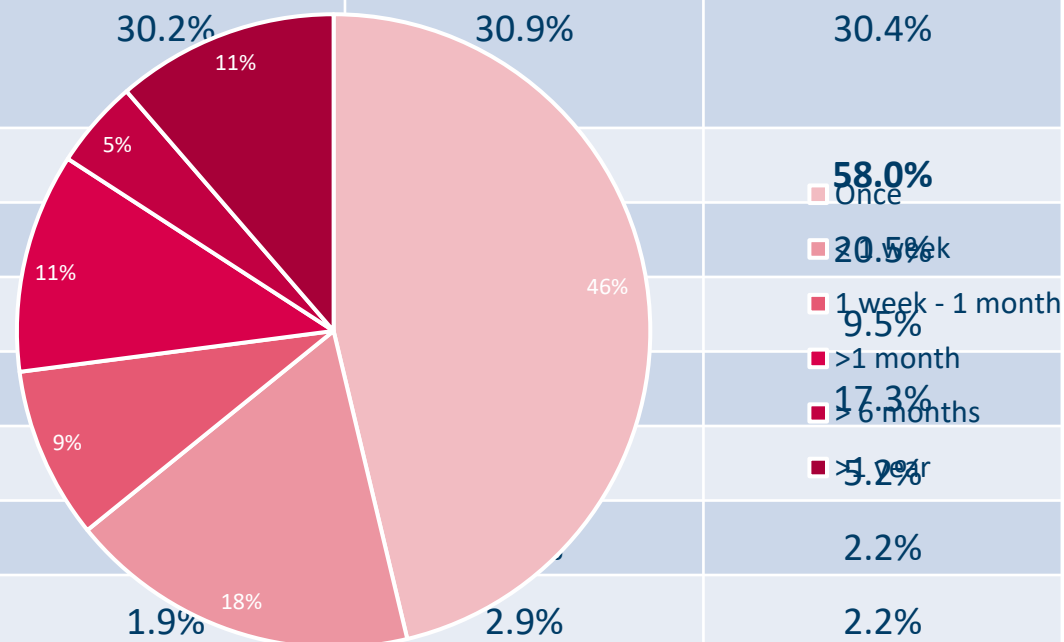
- 13.4% used opioid for headache
- 25.7% used opioid for other indication

Secondary analysis

- Comparison EM & CM
- Specified per opioid
- Duration

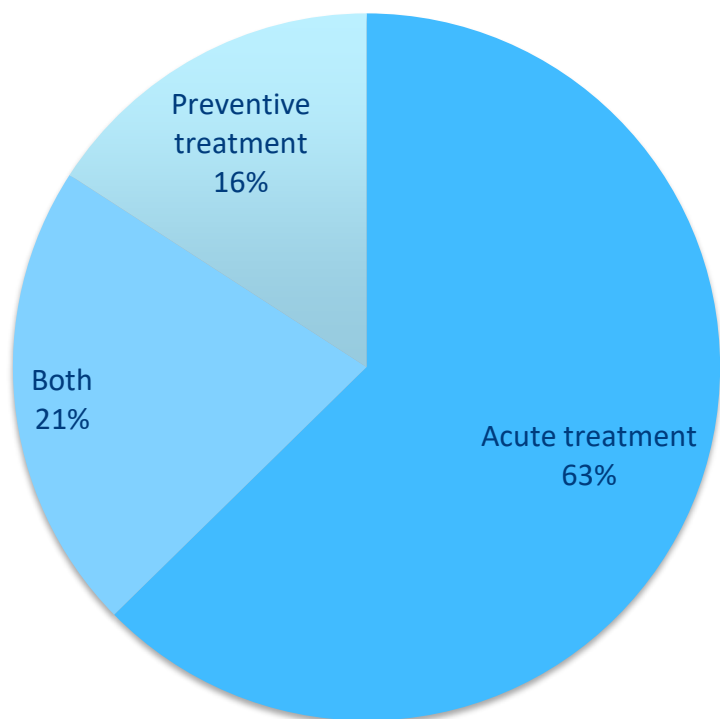
Used an opioid	Total	CM	Total
Previous use	12.5%	20.2%	12.5%
Current use	1.4%	4.0%	1.4%
Ever used	13.4%	21.6%*	13.4%

Opioid type	EM	CM	Total
Subcutaneous, non specified	30.2%	30.9%	30.4%
Tramadol	11%	46%	58.0%
Oxycodone	5%	20.5%	20.5%
Morphine	11%	9.5%	10.7%
Fentanyl	9%	17.3%	13.2%
Buprenorphine	1.9%	5.2%	3.2%
Hydromorphone	1.9%	2.9%	2.2%
Tapentadol	1.9%	2.9%	2.2%

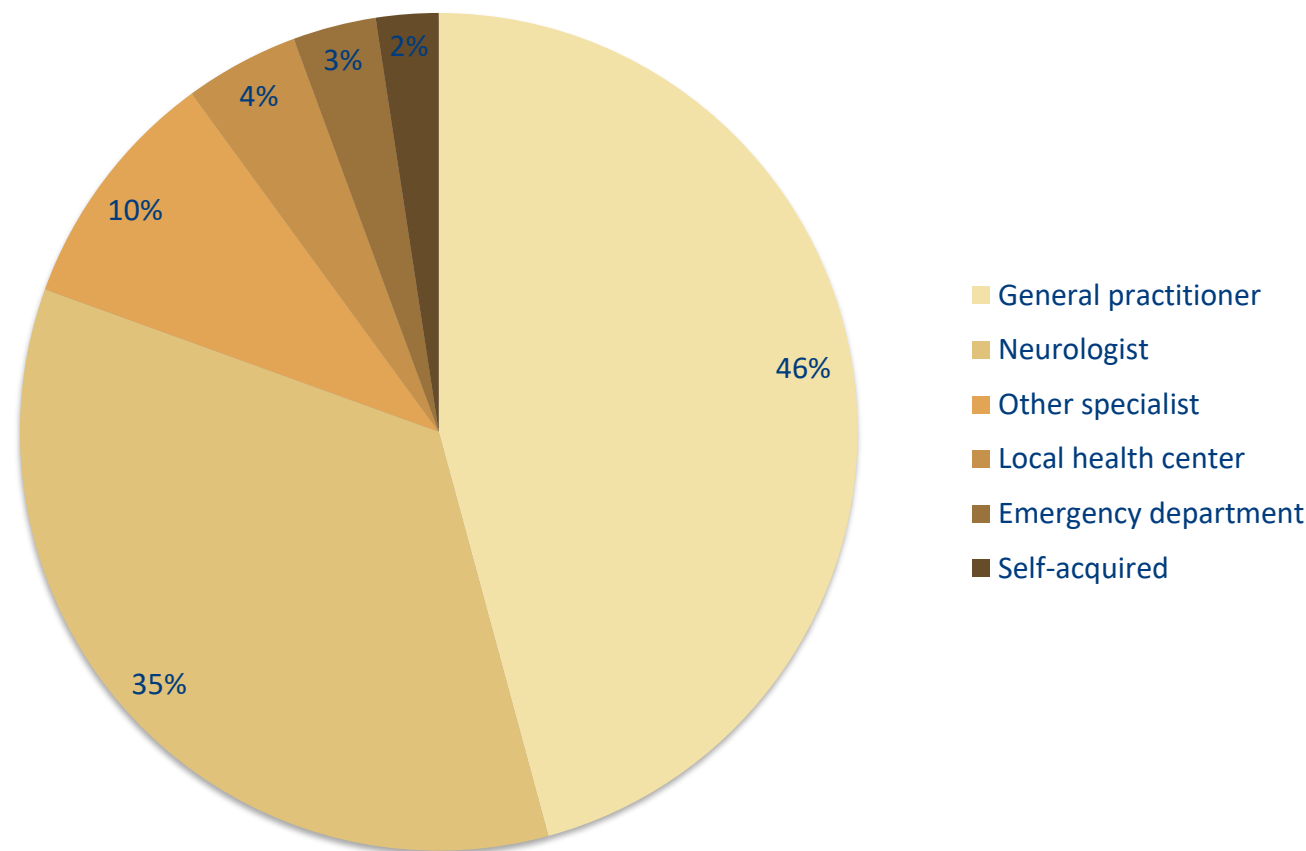


Results (2)

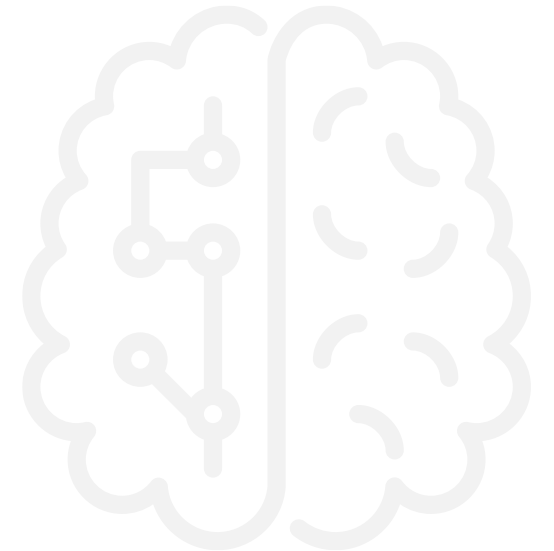
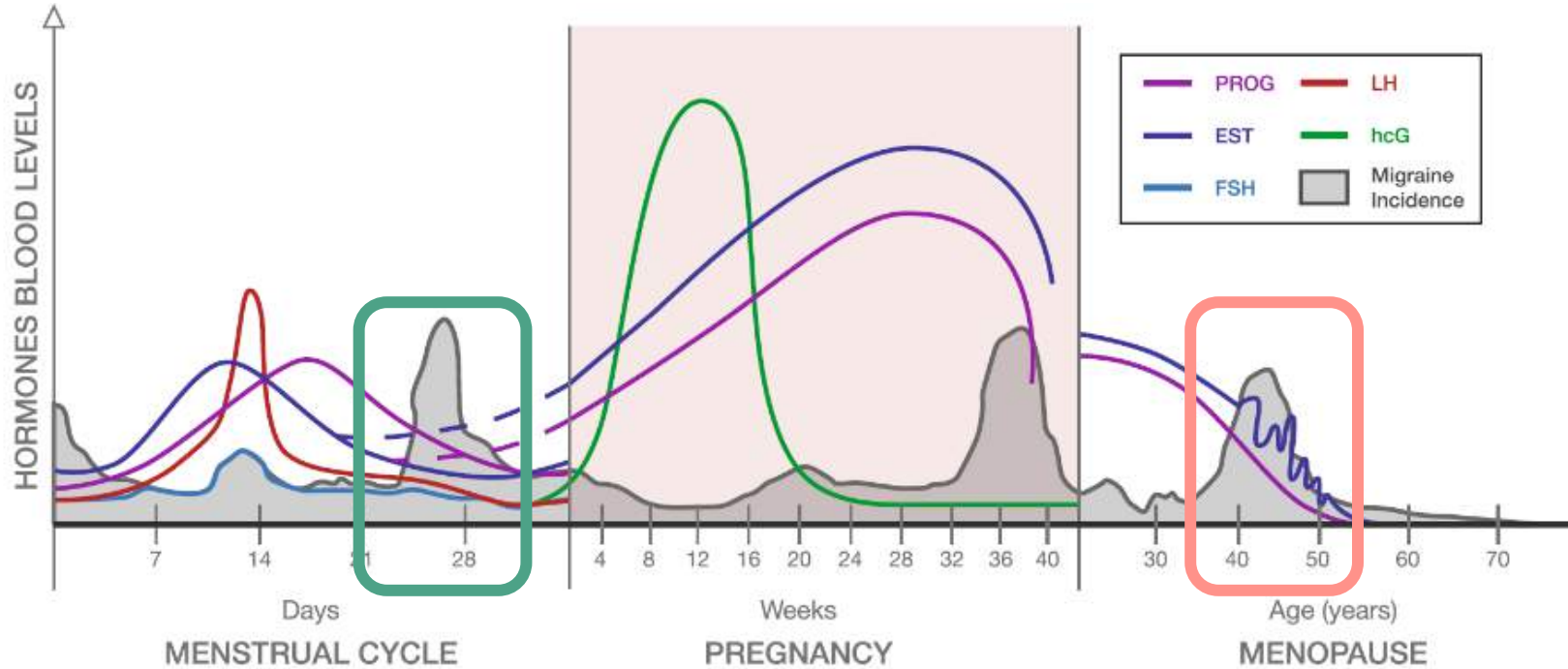
Reported treatment indication



Prescriber



Migraine without aura during women's life course



Perimenstrual attacks (WHAT! Study)



Comparing perimenstrual and non-perimenstrual migraine attacks using an E-diary (n=500 patients)



Day	26 Aug	27 Aug	28 Aug	29 Aug	30 Aug	31 Aug	1 Sep	2 Sep	3 Sep	4 Sep	5 Sep	6 Sep	7 Sep	8 Sep	9 Sep	10 Sep	11 Sep	12 Sep	13 Sep	14 Sep	15 Sep	16 Sep	17 Sep	18 Sep	19 Sep	20 Sep	21 Sep	22 Sep
Migraine																												
Headache severity	1							2	1					2	3	1								2			1	
Aura								x																				
Acute medication								x						x	x									x				
PCM / NSAID								x																x				
Triptan														x	x													
Triptan effective														ja	ja													
Nausea								1						1	2	1												
Vomiting															1													
Photophobia	1							2						1	3	1								2				
Phonophobia	1							1						1	3	1								2			1	
Change of prophylactic																												
Menstrual bleeding													-2	-1	1	2	3											

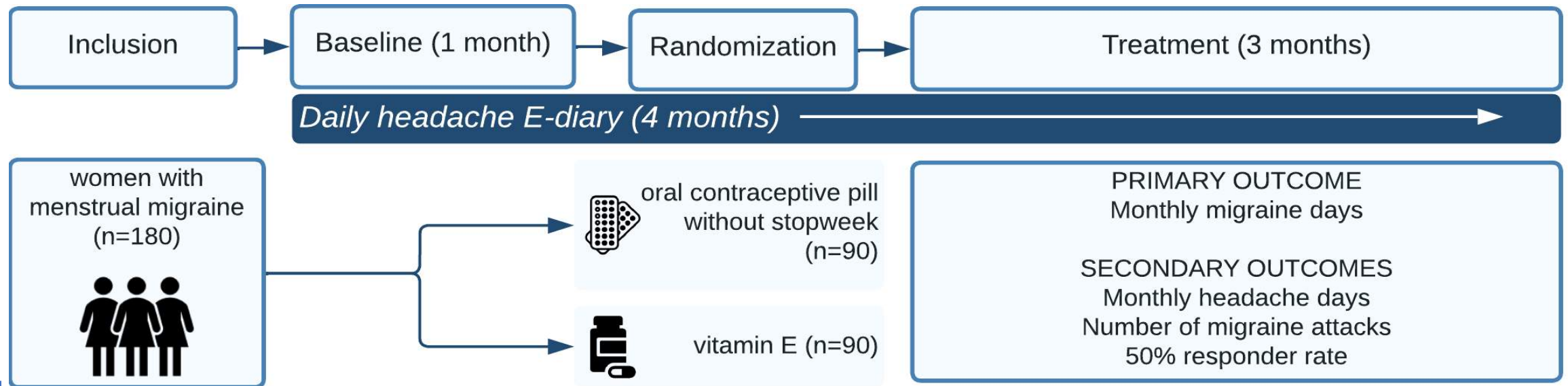
Hormonal prophylactic treatments?



Currently, there is no evidence-based hormonal treatment for migraine



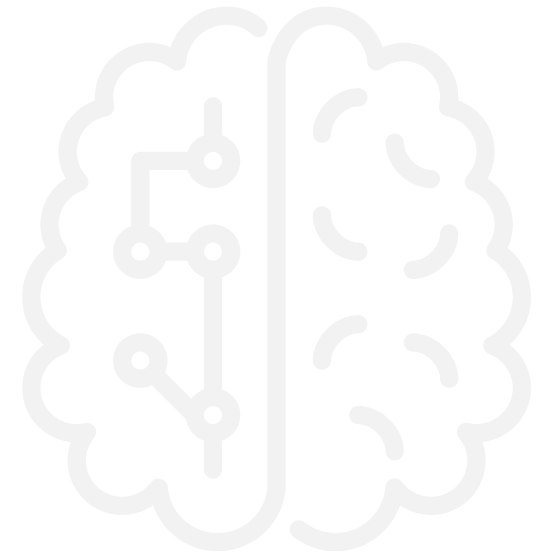
- WHAT! Trial: Open-label randomized controlled trial
 - Continuous use of oral contraceptive pill compared to vitamin E



Risk of oral contraceptive use in migraine



	Relative Risk of Stroke (approx.)
Migraine without aura	1-1.5
Migraine with aura	2-2.5
Women (<50y) + aura	6
Women (<50y) + aura + smoking	10
Women (<50y) + aura + oral contraceptive use	15
Women (<50y) + aura + smoking + oral contraceptive use	34



Implications for female specific treatment



- 2/3 of all women with migraine suffer from menstrual migraine

- Longer attack duration
- More triptan use
- More recurrences

→ Cave medication overuse headache!

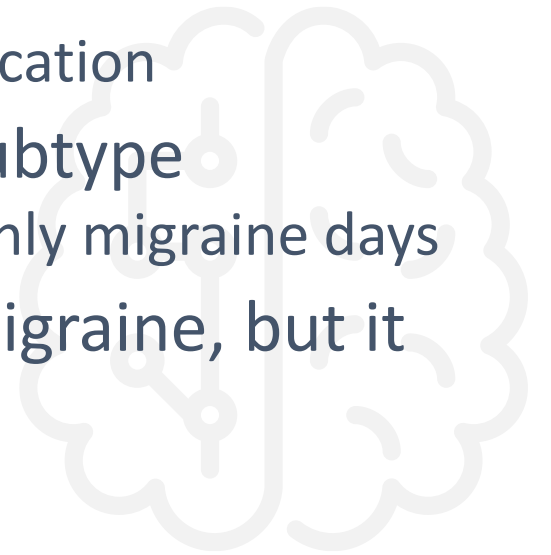
- ✓ Adequate acute treatment
- ✓ Do not hesitate with prophylactic treatment



Second Take-home message



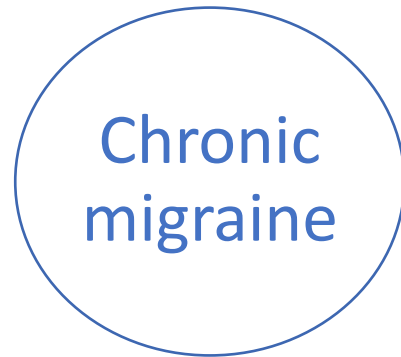
- Give an adequate acute treatment dose (not sumatriptan 50mg!)
- Treat recurrence adequately
- No opioids!
- Start prophylactic medication in time to prevent MOH/CM
 - 2/3 of women suffer from menstrual migraine (MM)
 - Women with MM are at risk for medication overuse and chronification
- Base choice of prophylactic medication also on migraine subtype
 - Manage expectations. Rule of thumb: 30-50% decrease in monthly migraine days
- Oral contraceptives are often prescribed to women with migraine, but it lacks evidence, and increases cardiovascular risks



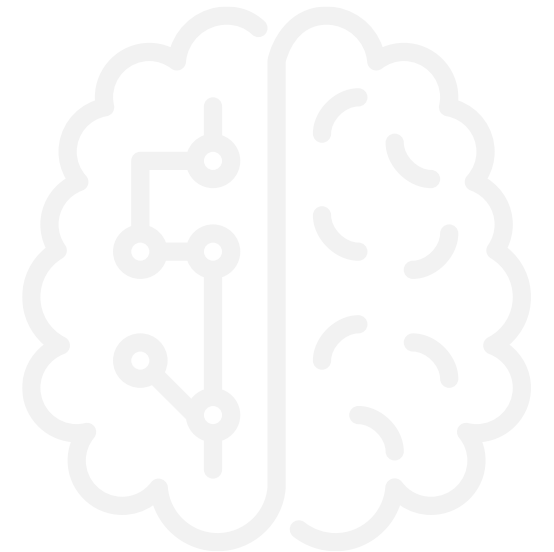
Chronic migraine



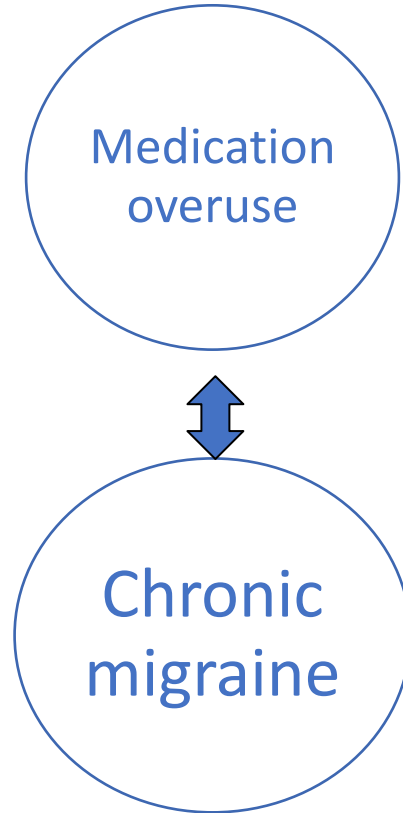
< 15 headache days
median attack frequency 1 / month



≥ 15 headache days
of which
≥ 8 migraine days



Chronic migraine – risk factors

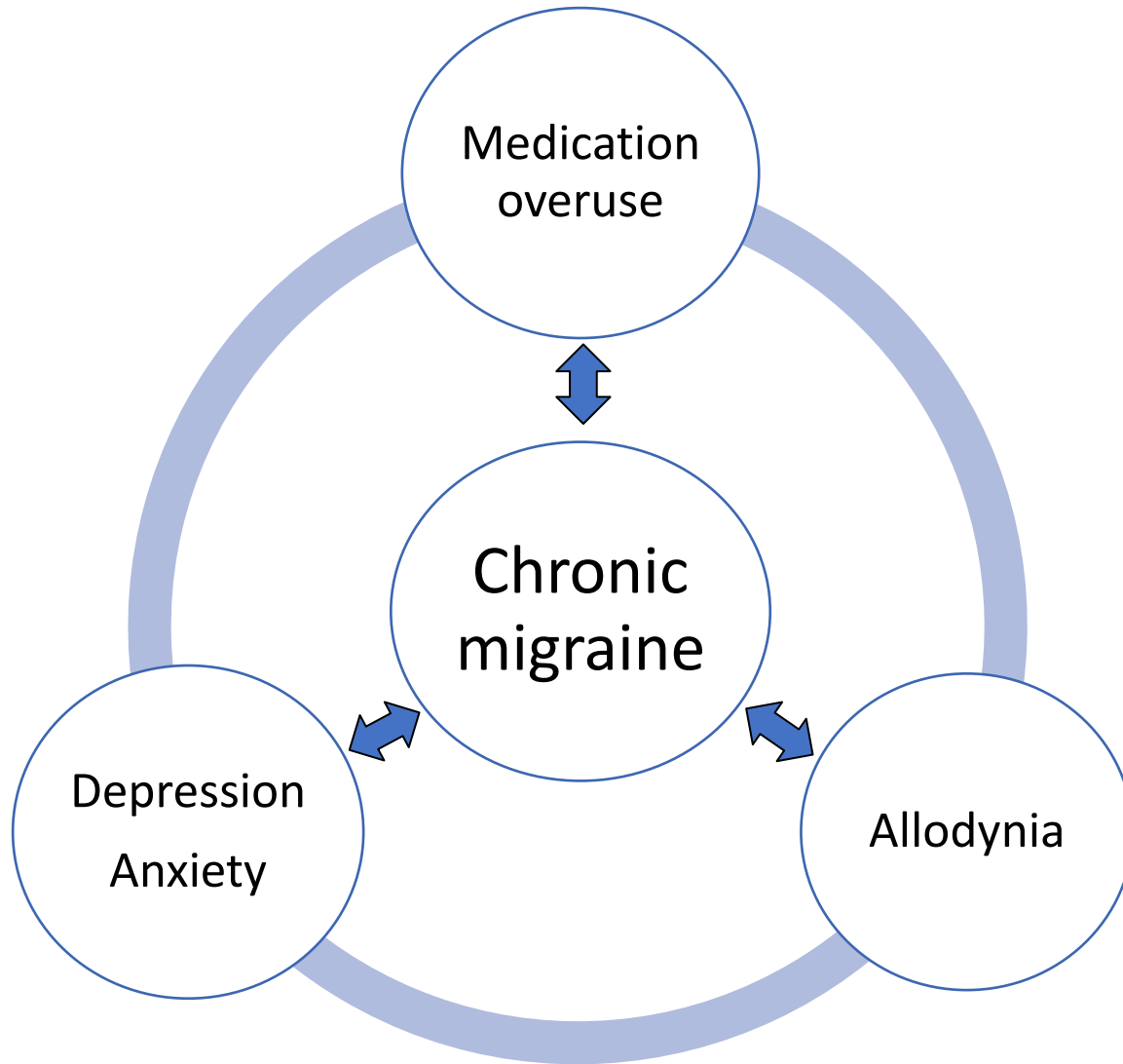


- 65-80% of CM patients have medication overuse

ICHD-3 criteria - Medication overuse headache

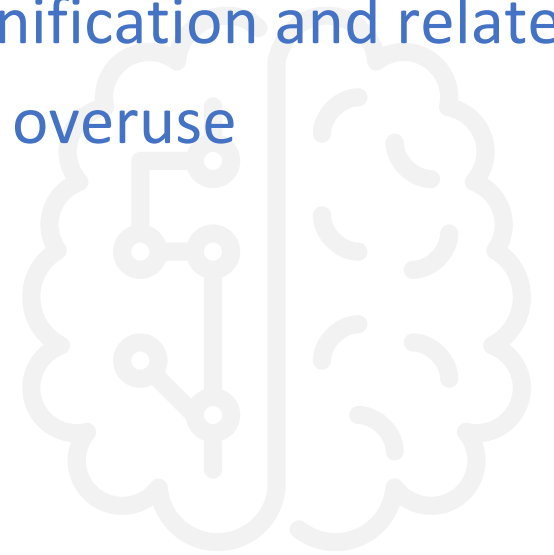
- ≥ 15 headache days / month
- Overuse of acute anti-headache medication
 - Triptans/combinations ≥ 10 days / month
 - Simple analgesics only ≥ 15 days/month
- Pre-existing primary headache disorder

Chronic migraine –risk factors

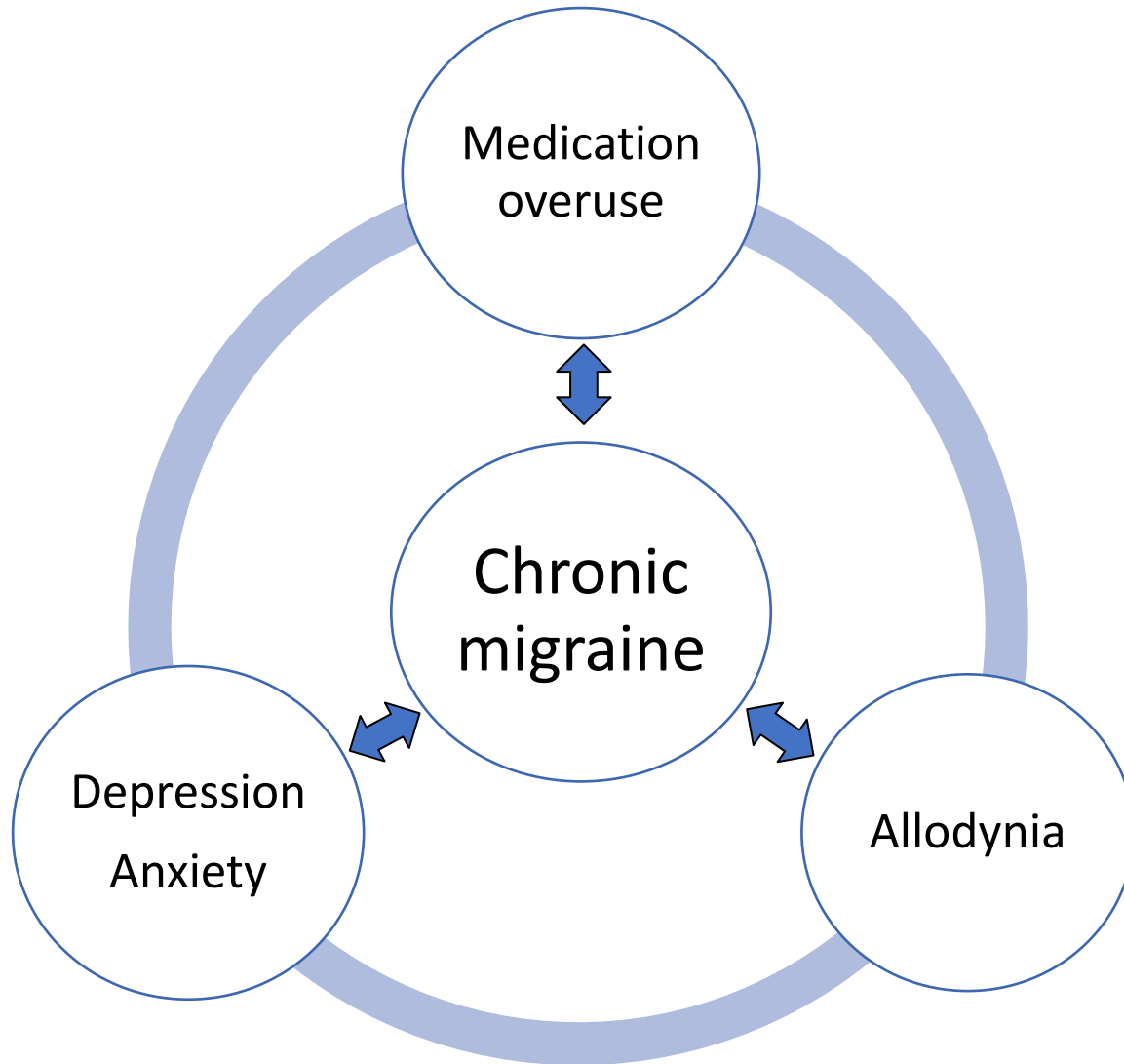


Bidirectional relationship migraine and depression

Depression / anxiety risk factor for migraine chronification and related to medication overuse



Chronic migraine –risk factors

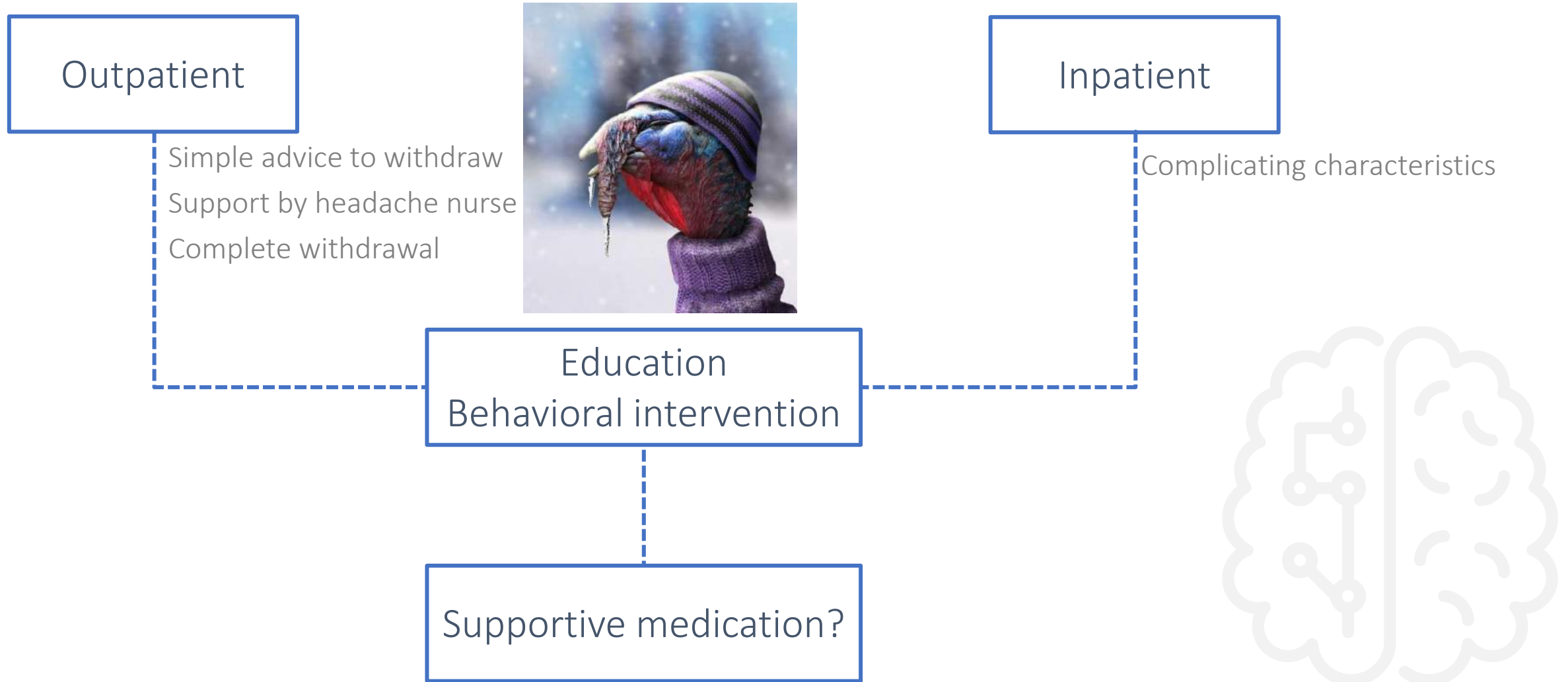


Perception of pain upon a non-painful stimulus to the skin

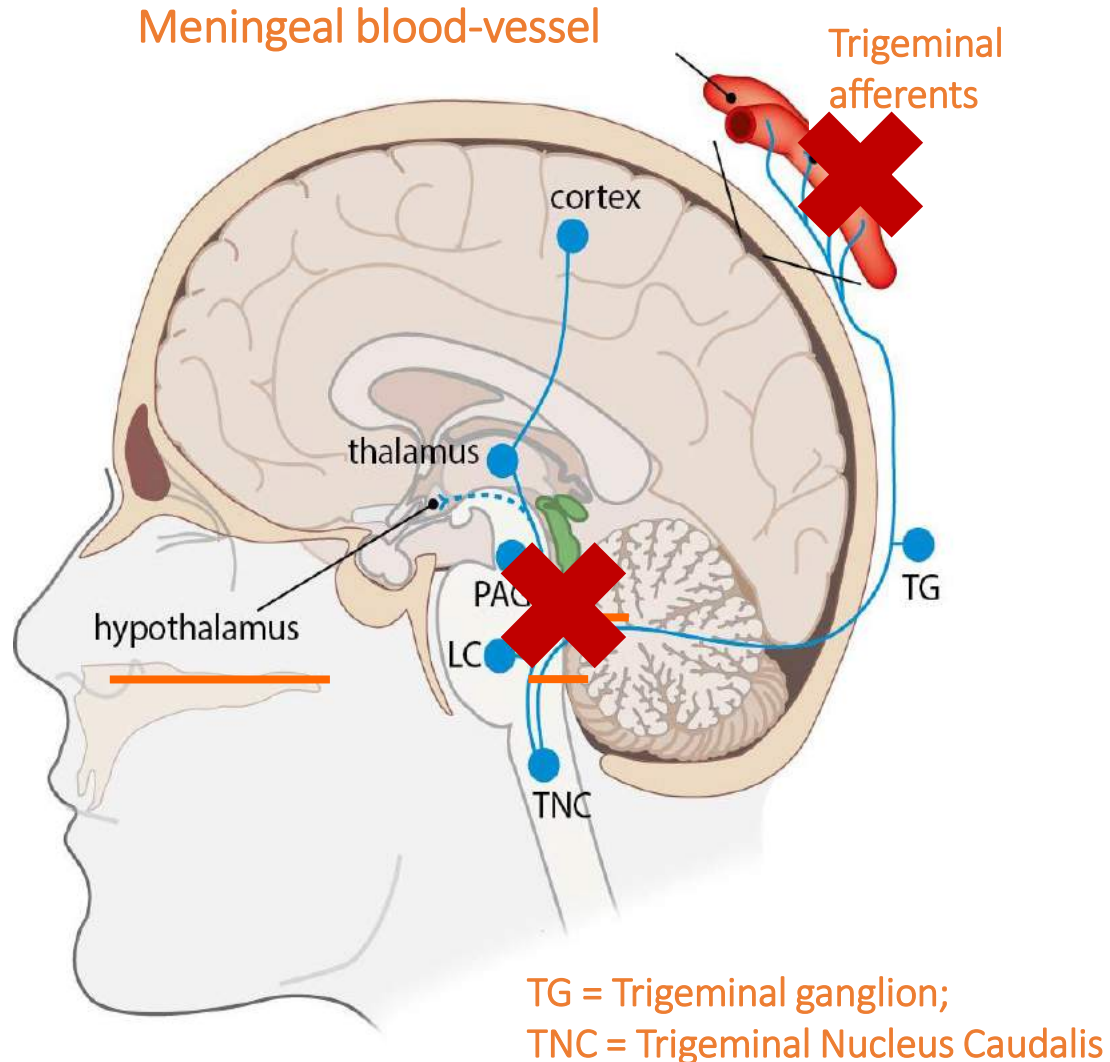
Risk factor migraine chronification, relation with other risk factors



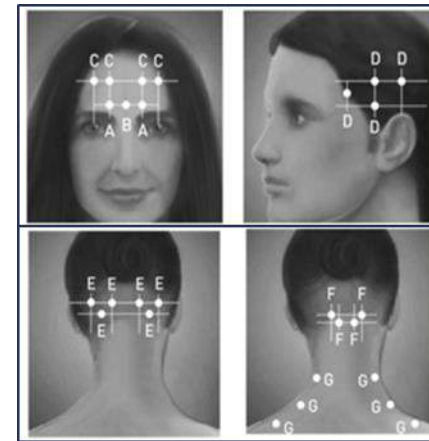
Medication overuse: and now what?



CM + Medication Overuse Headache – Role of Botox



Lack of pain inhibition

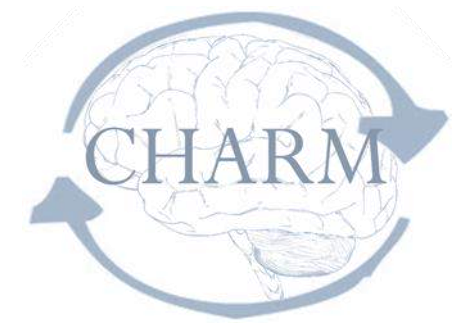
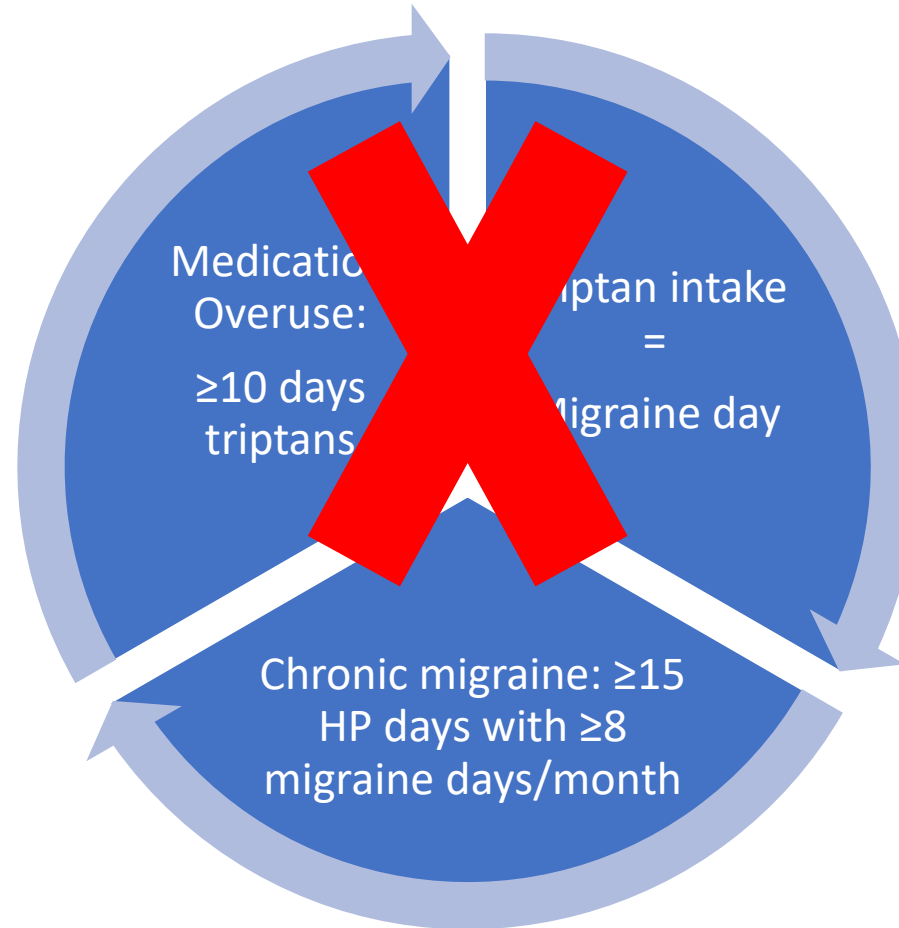


- Lower nociceptive input
- Decreased neurotransmission in central pain pathways

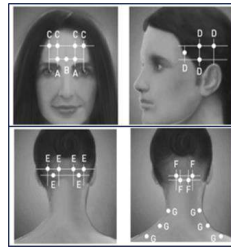
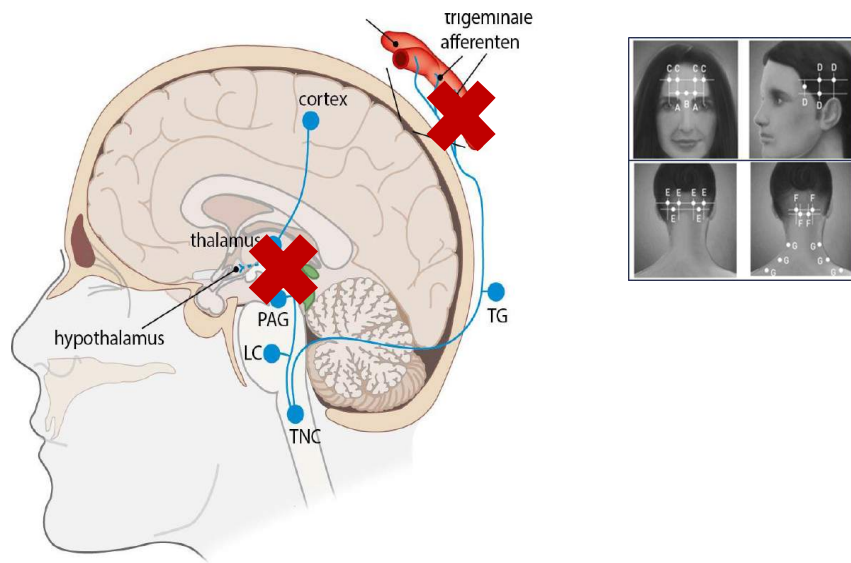
Chronic migraine & Medication Overuse Headache



STEP 1



All preventive Medication including Botox



CHRONIC MIGRAINE
without Medication Overuse Headache
STEP 2



Choice of preventive treatment



Preventive treatment

1. Angiotensin II receptor blocker (candesartan)
2. Betablockers (metoprolol / propranolol)
3. Anti epileptics (topiramate / valproic acid)
4. Anti depressants (flunarizine, amitriptyline)
5. Botulinum toxin A (FOR Chronic only)
6. CGRP (receptor) antibodies
7. Gepants (atogepant, rimegepant)



Last Take Home messages

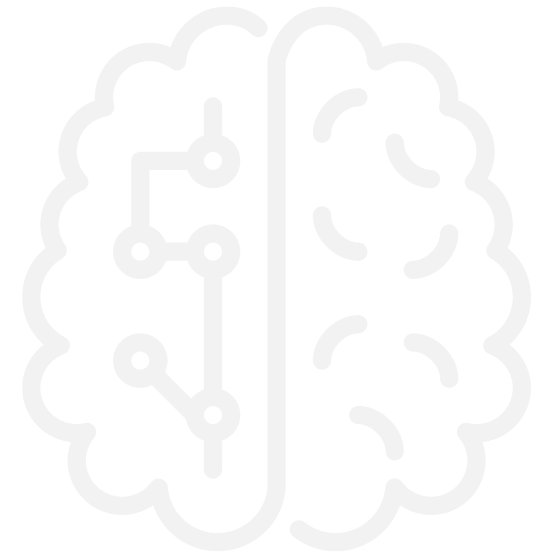


1. Chronic Migraine & Medication Overuse Headache -> Withdrawal
2. New preventive medication (anti-CGRP)
3. Monitor attacks



| www.hoofdpijnonderzoek.nl    <https://hoofdpijnshop.nl/>

Luister naar de Leiden Headache Podcast!



Leiden Headache Group





What!



Leids Universitair
Medisch Centrum

Leiden Headache
Center



Vrouwen gezocht voor belangrijk onderzoek naar migraine en hormonen!



Interesse voor andere onderzoeken?

Zie ook:

Chronische migraine/medicatieovergebruikshoofdpijn



Ga naar www.hoofdpijnonderzoek.nl

Aanmelden via formulier