



Preventie van episodische migraine: geen enkele behandeling is duidelijk superieur

Referentie

Damen JA, Yang B, Idema DL, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2025;178:369-80. DOI: 10.7326/ANNALS-24-00315

Duiding

Mohamed Ismail Saubry, médecin généraliste.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Welke medicamenteuze profylactische behandelingen (geselecteerd op basis van hun bewezen werkzaamheid versus placebo) zijn het meest doeltreffend en/of worden het best verdragen wanneer ze indirect en direct met elkaar vergeleken worden bij patiënten met episodische migraine?

Achtergrond

Migraine is een veelvoorkomende neurologische aandoening die ongeveer 12% van de wereldbevolking treft, vooral de vrouwelijke populatie (1). De episodische vorm wordt gekenmerkt door terugkerende aanvallen die 4 uur tot 3 dagen aanhouden, meestal één tot twee keer per maand voorkomen en onderbroken worden door asymptomatische periodes (2). Verschillende medicamenteuze en niet-medicamenteuze benaderingen, die eerder in Minerva aan bod kwamen, zijn onderzocht met als doel zowel de frequentie als de intensiteit van migraineaanvallen te verminderen. Zo bleek topiramaat superieur versus placebo (3,4), was parenteraal toegediend dexamethason als toevoeging aan de klassieke aanvalsbehandeling matig werkzaam in vergelijking met placebo (5,6) en waren tricyclische antidepressiva, vooral amitriptyline, effectiever dan zowel placebo als selectieve serotonineheropnameremmers (7,8). De combinatie van cognitieve gedragstherapie en een bèta-blokker had een gunstig effect in vergelijking met een bèta-blokker in monotherapie, met alleen gedragstherapie of met placebo (9,10). Ook melatonine in een dosis van 3 mg was effectiever dan placebo (11,12). In een recente systematische review poogde men de behandelopties te ordenen volgens hun werkzaamheid en hun tolerantie (13).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met netwerkmeta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central et Register of Controlled Trials
- studies gepubliceerd tot april 2024.

Geselecteerde studies

- peer-reviewed RCT's die de werkzaamheid of veiligheid beoordeelden van een relevante medicamenteuze behandeling, vergeleken met een andere medicamenteuze behandeling, een combinatie van medicamenteuze behandelingen of placebo
- in de ambulante zorgsetting

- studies met zowel episodische als chronische migraine werden geïncludeerd als minstens 80% van de deelnemers episodische migraine had
- minimale duur van de studies: 12 weken
- in totaal werden 85 artikels die samen 61 studies rapporteerden, opgenomen in de netwerkmeta-analyse; er werden 16 medicamenteuze behandelingen geëvalueerd:
 - Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) monoklonale antilichamen (mAbs) (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab)
 - gepants (CGRP-receptorantagonisten) (atogepant, rimegepant)
 - antiepileptica (topiramaat; valproaat/divalproex)
 - antidepressiva (TCA : amitriptyline; SSRI/SNRI: fluoxetine, venlafaxine)
 - bèta-blokkers (propranolol, metoprolol)
 - ARB's (candesartan, telmisartan) et ACE-inhibitoren (lisinopril)
 - combinatie topiramaat + amitriptyline.

Bestudeerde populatie

- volwassenen >18 jaar, met episodische migraine (<15 dagen migraine/maand)
- exclusie van patiënten met een voorgeschiedenis van medicatieovergebruik (12 studies), patiënten met meer dan één voorafgaand therapeutisch falen (31 studies), patiënten die in de periode voorafgaand aan de inclusie in de oorspronkelijke studie eerder welke preventieve behandeling hadden gebruikt (27 studies) of patiënten die frequent opioïden (19 studies) of triptanen (14 studies) gebruikten
- in totaal 20 680 patiënten, overwegend vrouwen (mediaan 84%), met een mediane leeftijd van 41 jaar en een mediane hoofdpijnfrequentie van 7,8 dagen/maand (IQR 6,1-9,0).

Uitkomstmeting

- frequentie migraine: vermindering ≥ 2 dagen/maand
- duur migraine: vermindering ≥ 2 uur/aanval
- spoedopnames: vermindering $\geq 2\%$ absoluut risico/maand
- dagen van inname acute behandeling: vermindering ≥ 4 dagen/maand
- beperking volgens **MIDAS-score**: vermindering ≥ 3 punten
- fysieke functie (**MPFID/MFIQ**): verbetering ≥ 3 punten op de MPFID of ≥ 1 punt op de MFIQ
- kwaliteit van leven met de **MSQ (Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire)**
 - MSQ-EF (emotional function): toename ≥ 4 punten
 - MSQ RP-P (role-function-preventive): toename ≥ 3 punten
 - MSQ RF-R (role function-restrictive): toename ≥ 2 punten
- stopzetting door ongewenste effecten: absoluut risicoverschil $>5\%$
- netwerkmeta-analyses indien ≥ 10 studies per uitkomst; **Peto odds ratio's** voor dichotome uitkomsten met omzetting naar absolute risicoverschillen (ARV).

Resultaten

- frequentie migrainedagen (52 studies; 13 818 deelnemers):
 - geen klinisch relevant verschil tussen de klassen (voor de meeste vergelijkingen was MD tussen $-1,5$ en $+1,5$ dagen/maand; minimaal klinisch relevant verschil (MCID)=2)
 - matig bewijs: geen verschil tussen CGRP-mAbs en gepants (MD 0,40 dag/maand met 95% BI van $-1,67$ tot $0,87$); β -blokkers versus valproaat (MD 0,19 dag/maand met 95% BI van $-1,56$ tot $1,18$)
 - zwak bewijs: geen verschil versus topiramaat voor CGRP-mAbs: MD 0,80 (95% BI van $-1,31$ tot $0,28$), gepants: MD 0,37 (95% BI van $-1,13$ tot $0,40$), bèta-blokkers: MD 0,60 (95% BI van $-1,97$ tot $0,77$) en amitriptyline (MD 0,21 (95% BI van $-0,95$ tot $0,53$); *(Opmerking: negatieve waarden duiden op een voordeel voor de behandeling; de effectgroottes blijven $<MCID$.)*
- duur aanvallen (≥ 2 u/aanval) :

- SSRI/SNRI versus amitriptyline: MD van -6,11 uur met 95% BI van -9,53 tot -2,69 (zwakke zekerheid van bewijs; N=1)
- spoedopnames: geen enkele studie rapporteerde deze uitkomstmaat
- invaliditeit (MIDAS-score, hoe lager, hoe beter):
 - CGRP-mAbs versus gepants: MD -4,12 punten met 95% BI van -9,30 tot 1,05 (laag zekerheid van bewijs)
- kwaliteit van leven (MSQ RFR, hoe hoger, hoe beter):
 - CGRP-mAbs versus gepants: MD van 2,25 punten met 95% BI van -0,85 tot 5,34
- stopzetting wegens ongewenste effecten:
 - bèta-blokkers versus topiramaat: absoluut risicoverschil (ARV) van -0,157 met 95% BI van -0,190 tot -0,101
 - CGRP-mAbs versus topiramaat: ARV van -0,162 met 95% BI van -0,184 tot -0,128
- op vlak van gezondheidseconomie (Verenigde Staten):
 - CGRP-mAbs (voor patiënten met minstens één voorafgaand falen van de profylactische behandeling) versus ‘geen behandeling’: intermediaire waarde (incrementele kosteneffectiviteitsratio $\approx$ 146 000-154 000 \$/QALY; lage zekerheid van bewijs)
 - gepants (versus placebo): beperkte waarde (incrementele kosteneffectiviteitsratio $\approx$ 457.000-895.000 \$/QALY; lage zekerheid van bewijs).

Besluit van de auteurs

Er waren geen gegevens van hoge zekerheid die toelaten te besluiten dat een profylactische medicamenteuze behandeling van episodische migraine superieur is aan een andere. Het beschikbare bewijs was globaal genomen onvoldoende of van lage zekerheid.

Financiering van de studie

American College of Physicians.

Belangenconflicten van de auteurs

De belangenconflicten werden niet gerapporteerd in het oorspronkelijke artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze netwerkmeta-analyse die werd geregistreerd in PROSPERO, is over het algemeen goed uitgevoerd en volgt de PRISMA-aanbevelingen voor rapportage. De gekozen uitkomstmaten, gedefinieerd volgens het Clinical Guidelines Committee, zijn klinisch relevant en zowel gericht op de kenmerken van migraine (duur, frequentie) als op de functionele impact ervan (kwaliteit van leven, fysieke activiteit). Het risico van bias werd beoordeeld met behulp van de ‘revised Cochrane Risk of Bias tool’. Er waren 19 studies met een laag risico van bias, 20 met ‘enkele bezorgdheden’ en 22 met een hoog risico van bias (ongelijke uitval, geen ITT-analyse, enzovoort). De randomisatie en de meting van de uitkomstmaten zijn meestal goed uitgevoerd, maar veel studies vertonen een bias wegens ontbrekende gegevens, afwijkingen ten opzichte van de geplande interventies of een geselecteerde rapportage van uitkomsten. De studies over anti-CGRP-antilichamen en gepants vertonen minder bias, terwijl studies over amitriptyline, valproaat en sommige bèta-blokkers vaker een hoog risico van bias hebben. De analyses werden herhaald na exclusie van studies met hoog risico van bias, en de netwerkmeta-analyse werd alleen uitgevoerd wanneer meerdere studies vergelijkbare medicijnklassen onderzochten en een aanvaardbare heterogeniteit vertoonden ($I^2 < 60\%$). Er werd klinische heterogeniteit vastgesteld (in dosering, behandelingsduur en definities van uitkomstmaten), evenals een mogelijk gebrek aan transitiviteit (als gevolg van een voorgeschiedenis van eerdere profylaxe in ongeveer de helft van de studies).

Beoordeling van de resultaten

De in deze meta-analyse gebruikte uitkomstmaten zijn consistent met de doelstellingen van een profylactische behandeling van migraine, aangezien ze betrekking hebben op de frequentie van de aanvallen, de kwaliteit van leven en de tolerantie. De minimale follow-upduur van twaalf weken lijkt voldoende om een chronisch aandoening zoals migraine te evalueren. De geïncludeerde populatie lijkt bovendien representatief voor de patiënten die men in de dagelijkse praktijk tegenkomt. Alle uitkomstmaten wel beschouwd toonden de vergelijkende analyses geen duidelijke superioriteit van één medicatieklasse boven een andere. Opmerkelijk is wel dat deze meta-analyse zich uitsluitend richtte op medicamenteuze behandelingen, zonder inclusie van niet-medicamenteuze benaderingen zoals gedragstherapie of relaxatiemethoden, terwijl deze wel een complementaire rol kunnen spelen in de aanpak van patiënten met episodische migraine. Hoewel zestien medicamenteuze behandelingen werden geïnventariseerd, ontbreken dexamethason en melatonine, die eerder in Minerva besproken zijn (5,6,11,12). Topiramaat lijkt minder goed te worden verdragen, met meer stopzettingen van de behandeling wegens ongewenste effecten in vergelijking met bèta-blokkers en monoklonale CGRP-antilichamen. Voor topiramaat ging het om paresthesieën (frequent), diarree, emotionele labiliteit, pollakisurie; voor bèta-blokkers/ARBs om vermoeidheid, duizeligheid, paresthesieën; voor CGRP-mAbs om reacties op de injectieplaats; voor valproaat om pijn, duizeligheid, diarree, braken. Voor gepants en amitriptyline zag men geen frequente (>10%) ongewenste effecten. De CGRP-mAbs toonden in vergelijking met gepants een verbetering van de kwaliteit van leven en van migraine gerelateerde beperkingen.

Voor sommige onderzochte behandelingen, in het bijzonder de ACE-remmers en de sartanen, bestaat er in België geen officiële indicatie voor migraineprofylaxe. De geobserveerde resultaten liggen echter in dezelfde lijn als de gegevens gepubliceerd in een meta-analyse van 2015, maar de bewijskracht blijft beperkt (14). Nieuwe studies zijn nodig om hun werkzaamheid voor deze indicatie beter te documenteren. Ten slotte kunnen de hoge kosten en de beperkte beschikbaarheid van de meest recente behandelingen, met name de CGRP-mAbs en de gepants, hun gebruik als eerstelijnsopatie in de Belgische context bemoeilijken.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de Belgische aanbevelingen is een profylactische behandeling aangewezen wanneer de patiënt, ondanks een optimale acute behandeling, minstens twee dagen per maand last heeft van migraineaanvallen die de activiteiten hinderen, en wanneer de patiënt bereid is om dagelijks medicatie in te nemen (GRADE 1C) (2,15). De profylactische behandeling kan de frequentie en de intensiteit van de aanvallen verminderen, maar de aanvallen verdwijnen niet helemaal. Volgens de International Headache Society wordt een reductie van circa 50% in het aantal migrainedagen gehanteerd als succescriterium (16). Bèta-blokkers, voornamelijk metoprolol en propranolol, worden aanbevolen als eerste behandeloptie (GRADE 1A); hun SKP vermelden migraine als indicatie. Bij contra-indicatie kan topiramaat worden overwogen (GRADE 2A). Er is eveneens bewijs van werkzaamheid van valproïnezuur en amitriptyline, maar hun gebruik wordt beperkt door de ongewenste effecten en de contra-indicaties, onder meer tijdens de zwangerschap. Lisinopril, candesartan en venlafaxine tonen een mogelijke werkzaamheid, die echter gebaseerd is op beperkt bewijs (2,15). De Franse HAS formuleert gelijkaardige aanbevelingen (17): geen enkele molecule blijkt superieur aan de andere (GRADE A), en bij de keuze van de behandeling moet men rekening houden met het profiel van de patiënt en de ongewenste effecten; propranolol, metoprolol, oxetoron of amitriptyline worden als eerstekeusopties genoemd. Het BCFI herinnert ons eraan dat de werkzaamheid van een profylactische behandeling pas kan worden beoordeeld na 2 tot 3 maanden. Men moet regelmatig met de patiënt de noodzaak van een profylactische behandeling herevalueren, bijvoorbeeld aan de hand van een hoofdpijnkaler. Afbouw van een preventieve behandeling kan volgens de Belgische richtlijn Migraine bij volwassenen worden overwogen na 6 tot 12 maanden succesvolle behandeling (15).

Besluit van Minerva

Deze netwerkmeta-analyse, die globaal genomen goed is uitgevoerd, toont geen duidelijke superioriteit van één medicatieklasse boven een andere in de preventie van migraine. De resultaten steunen op klinisch relevante uitkomstmaten, maar de methodologische kwaliteit van de primaire studies is wisselend, met een risico van bias dat vaak verband houdt met ontbrekende gegevens.

Referenties

1. Supiot F. La migraine en 2009 : de la crise au traitement. *Rev Méd Brux* 2009;30:217-472.
2. Van Leeuwen E, Paemeleire K, Van Royen P, et al. Migraine. *Domus Medica/SSMG*, 2011. Ebpracticenet, Bijgewerkt door de producent: 16/05/2012.
3. Umbach I. Topiramaat ter preventie van migraine? *Minerva* 2004;3(9):143-6.
4. Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention. *JAMA* 2004;291:965-73. DOI: 10.1001/jama.291.8.965
5. Vanwelde A. Migraine: dexamethason voor de preventie van recidieven? *Minerva* 2010;8(10):144-5.
6. Colman I, Friedman BW, Brown MD, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008;336:1359-61. DOI: 10.1136/bmj.39566.806725.BE
7. Chevalier P, Vanwelde A. Behandeling van chronische hoofdpijn met antidepressiva. *Minerva* 2011;10(8):93-4.
8. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222. DOI: 10.1136/bmj.c5222
9. Vanwelde A. Gedragstherapie voor de preventie van frequente migraine-aanvallen? *Minerva Duiding* 28/09/2012.
10. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4871. DOI: 10.1136/bmj.c4871
11. Joly L. Melatonine voor de preventie van migraineaanvallen? *Minerva* 2017;16(5):115-8.
12. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptylin 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1127-32. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313458
13. Damen JA, Yang B, Idema DL, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2025;178:369-80. DOI: 10.7326/ANNALS-24-00315
14. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733. DOI: 10.1371/journal.pone.0130733
15. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Antimigrainemiddelen. Profylactische middelen. BCFI, januari 2026. Beschikbaar op: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=8905093>
16. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018;38:815-32. DOI: 10.1177/0333102418758283
17. Haute Autorité de la Santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. HAS, Octobre 2002. Mis en ligne le 1/12/2006.