

Behandeling van migraine tijdens de zwangerschap

Migraine komt vaak voor bij vrouwen in de reproductieve jaren. Hoewel de frequentie en ernst van migraine vaak vermindert tijdens de zwangerschap, komt hoofdpijn toch frequent voor bij zwangere vrouwen. Migraine tijdens de zwangerschap vereist een aangepaste behandeling, waarbij rekening moet gehouden worden met het veiligheidsprofiel van de toegediende medicatie. Naar aanleiding van een artikel in ons zusterblad *Drug & Therapeutics Bulletin* en enkele richtlijnen bespreken we in dit artikel welke medicamenteuze opties er zijn om migraine tijdens de zwangerschap te behandelen (zowel acuut als preventief). Er wordt opgelijst welke medicatie veilig lijkt en welke medicatie best vermeden wordt tijdens de zwangerschap¹. Voorafgaand specialistisch advies lijkt nuttig wanneer continuering van een profylactische behandeling tijdens de zwangerschap overwogen wordt. Bij nieuw ontstane hoofdpijn tijdens de zwangerschap moeten een aantal ernstige aandoeningen uitgesloten worden die een dringend specialistisch advies vereisen. De bijhorende alarmsymptomen worden kort herhaald in dit artikel.

Zwangerschap en migraine

Context en achtergrond

Migraine wordt gedefinieerd als herhaalde aanvallen van matige tot heftige, bonzende hoofdpijn meestal gepaard gaande met misselijkheid en/of braken. De aanvallen worden erger bij fysieke inspanning. In 20% van de gevallen wordt migraine voorafgegaan door een aura. Migraine wordt (in klinische studies) gediagnosticeerd op basis van de aanwezigheid van precieze criteria (ICHD3-criteria)².



ICHD-3 criteria²:

- A. Minstens 5 geregistreerde aanvallen die voldoen aan criteria B tot en met D.
- B. Hoofdpijn die minstens 4 - 72 uren aanhoudt (niet of onsuccesvol behandeld).
- C. Hoofdpijn met minstens 2 van de volgende 4 criteria:
 - Unilaterale hoofdpijn
 - Pulserende pijn
 - Matig tot ernstig qua pijnintensiteit
 - Verergering bij fysieke activiteit
- D. Gedurende de aanval minstens geassocieerd met één van de volgende symptomen:
 - Misselijkheid en/of overgeven
 - Fotofobie en fonofobie
- E. Niet beter verklaarbaar door een andere ICHD- 3 diagnose

Verschillende soorten hoofdpijn hebben een hogere prevalentie bij vrouwen en dit vooral tijdens de reproductieve jaren, onder meer migraine, spanningshoofdpijn en medicatie-afhankelijke hoofdpijn (door overmatig gebruik van triptanen, ergotderivaten of analgetica). Chronische hoofdpijn komt ook veel voor bij zwangere vrouwen¹.

Vrouwen met migraine of een andere vorm van chronische hoofdpijn krijgen best preconceptiebegeleiding om zwangerschap-gerelateerde problemen aan te pakken en advies te krijgen over het gebruik van medicatie. Indien niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende verlichting bieden, dienen zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van migraine of chronische hoofdpijn het advies te krijgen om de veiligste geneesmiddelen in de laagste effectieve doses te nemen, gedurende een zo kort mogelijke periode¹.

Invloed van migraine op zwangerschap

Onderzoeken over het effect van migraine en chronische hoofdpijn op zwangerschapsuitkomsten onderzochten relatief kleine patiëntaantallen en hebben meestal een retrospectieve studieopzet. Een prospectieve studie³ concludeerde dat er mogelijk een verhoogd risico is op vroeggeboorte bij vrouwen met hoofdpijn. Een andere prospectieve studie⁴ stelde dat er mogelijk een verhoogd risico is op hypertensieve aandoeningen bij vrouwen met migraine.



- Een prospectieve studie³ beoordeelde zwangerschapsuitkomsten voor 376 zwangere vrouwen met hoofdpijn en een controlegroep van 326 zwangere vrouwen zonder hoofdpijn. Reeds bestaande chronische hoofdpijn was geassocieerd met een toename aan vroeggeboortes (7,6% versus 2,8%; gecorrigeerde OR 2,7; 95% BI 1,3 tot 5,9).
- In een prospectieve cohortstudie⁴ van 702 vrouwen werd onderzocht of migraine een risicofactor is voor het ontwikkelen van hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap. Het risico op het ontwikkelen van een hypertensieve stoornis tijdens de zwangerschap was hoger bij vrouwen met migraine (9,1% vs 3,1%; gecorrigeerde OR 2,85; 95% BI 1,40 tot 5,81; $p = 0,0079$) en voor pre-eclampsie was de OR 3,21 (95% BI 0,96 tot 10,76; $p = 0,05$).

Invloed van zwangerschap op migraine

Frequentie en intensiteit van migraine verbeteren bij 60-70% van de vrouwen tijdens de zwangerschap. Verslechtering (verhoogde ernst en/of frequentie) tijdens de zwangerschap komt voor bij maximaal 8% van de vrouwen, waarbij migraine met aura vaker slechter wordt of niet verbetert dan migraine zonder aura. Postpartum verergering van migraine komt vrij frequent voor, mede door dalende oestrogenconcentraties na de bevalling¹.

Er zijn relatief weinig onderzoeken naar frequentie van spanningshoofdpijn en clusterhoofdpijn tijdens de zwangerschap. Gegevens uit kleine onderzoeken suggereren dat hoofdpijnlast ten gevolge van spanningshoofdpijn en clusterhoofdpijn over het algemeen verbeteren tijdens de zwangerschap¹.

Aanvalsbehandeling

Het algemene principe bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen met klachten die niet reageren op niet-medicamenteuze adviezen: men beveelt steeds de veiligste medicatie aan en dit aan de laagste dosering en voor de kortst mogelijke duur tot een effectieve symptoombestrijding bereikt wordt.

De medicamenteuze opties die besproken worden tijdens de volgende paragrafen, zijn gebaseerd op de richtlijnen van NHG, NICE en Domus Medica/SSMG en op het artikel van Drug & Therapeutics Bulletin. Deze informatie werd getoetst aan het repertorium.

Eerstekeuze-opties volgens de richtlijnen

Paracetamol wordt aanzien als eerste keuze tijdens de zwangerschap in de NHG en NICE richtlijnen^{5,6}. Hierbij is de veiligheid van gebruik een belangrijk argument. Paracetamol kan eventueel bij klachten van misselijkheid, geassocieerd worden met een gastroprokineticum. Metoclopramide lijkt veilig om tijdens de zwangerschap te gebruiken. Er moet echter bij gebruik van metoclopramide rekening gehouden worden met het risico op extrapiramidale stoornissen bij de moeder en de voorkeur moet gegeven worden aan een korte behandeling (max. 5 dagen). Domperidon wordt vanwege het onduidelijke veiligheidsprofiel ontraden.

In de richtlijn van Domus Medica wordt bij migraine in het algemeen een enkelvoudig analgeticum, type NSAID, bij voorkeur in oplosbare vorm (geen vertraagde vrijstelling) als eerste keuze vooropgesteld. Paracetamol wordt in de richtlijn van Domus Medica niet aangeraden vanwege te beperkte onderbouwing bij de behandeling van acute migraine⁷. Desondanks blijft tijdens de zwangerschap paracetamol de veiligste optie indien paracetamol voldoende effectief is. Een NSAID zoals ibuprofen kan gebruikt worden tot 20 weken zwangerschap indien het slechts incidenteel is. NSAID's mogen niet gebruikt worden tijdens het derde trimester¹.



- Bij gebruik van NSAID's in het eerste trimester is er een beperkt risico van spontane abortus en beperkt risico van teratogeniteit. Bij kortdurend gebruik en gebruikelijke doseringen lijkt het risico zeer klein. Lareb duidt binnen de NSAID's diclofenac, ibuprofen en naproxen aan als eerste keuze omwille van de ruime gebruikservaring⁸.
- Vanaf de tweede helft van de zwangerschap is bij hoge doseringen en lang gebruik verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden. Herhaald of langdurig gebruik is af te raden, zeker na 20 weken^{8,9}. Derde trimester: NSAID's zijn gecontra-indiceerd. Bij herhaald gebruik in het derde trimester: risico van verlenging van de zwangerschap en van de partus, van bloedingen bij de moeder, foetus en pasgeborene, van foetale oligurie, van vervroegde sluiting van de *ductus arteriosus*, en van pulmonale hypertensie. Bij kortdurend gebruik in het derde trimester kunnen bij de foetus en de pasgeborene nierinsufficiëntie en hartfalen optreden⁸.

Tweedekeuze-opties volgens de richtlijnen

Triptanen kunnen bij migraine tijdens de zwangerschap gebruikt worden als alternatief indien paracetamol of ibuprofen onvoldoende werken. Zoals bij NSAID's dienen triptanen voorbehouden te worden voor incidenteel gebruik. Sumatriptan wordt in de richtlijnen meestal als optie vermeld/verkozen omdat minder gegevens bekend zijn over het veiligheidsprofiel van de andere triptanen. Vermoedelijk zijn de andere triptanen ook veilig om incidenteel tijdens de zwangerschap te gebruiken. Gegevens over het gebruik in het tweede en derde trimester is voor alle triptanen zeer beperkt¹.



- Het veiligheidsprofiel van sumatriptan bij gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap is vrij goed gekend. Er zijn registraties van meer dan 4 500 zwangerschappen waarbij sumatriptan werd gebruikt. Hierbij ging het vaak om eenmalig gebruik. Volgens deze studies lijkt gebruik van sumatriptan niet gepaard te gaan met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Er zijn minder gegevens beschikbaar over gebruik van sumatriptan in het tweede en derde trimester. Sumatriptan is minder lipofiel dan andere triptanen. Het geraakt daardoor minder makkelijk doorheen de placenta⁸. Het veiligheidsprofiel van andere triptanen in het eerste trimester is minder goed gekend⁸.
- Een meta-analyse¹⁰ die het gebruik tijdens de zwangerschap van verschillende triptanen onderzocht, vond geen aanwijzingen voor teratogeniteit. Er zou daarentegen wel een verhoogd risico mogelijk zijn op spontane abortus bij gebruik van triptanen. Een cohortstudie die 800 zwangere vrouwen onderzocht die blootgesteld waren aan triptanen tijdens de zwangerschap (vooral tijdens het eerste trimester), vond dat er ongeveer 30% meer risico was op spontane abortus (RR: 1,3; 95 % BI 1,1-1,7). Omwille van het cohortedesign en de afwezigheid van meting van andere beïnvloedende factoren zoals rookstatus, gewicht en dosering van de aanvalsmedicatie, dienen deze bevindingen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden^{11,12}. Deze bevindingen moeten nog verder onderzocht worden. Triptanen worden dus best enkel gebruikt als andere aanvalsmedicatie, met name paracetamol of NSAID's (maar zie hoger in verband met NSAID's en zwangerschap), geen verlichting kon bieden tijdens een ernstige migraine-aanval¹².
- Veelvuldig gebruik van sumatriptan moet vermeden worden omwille van een niet uit te sluiten vaatvernauwend effect in de vaten van de placenta^{10,12}.

Te mijden

- Ergotderivaten (ook in combinatiepreparaten) zijn gecontra-indiceerd tijdens de hele duur van de zwangerschap wegens uitlokken van uteruscontracties en risico van foetale hypoxie. (Zie Repertorium 10.9.1.2.).

Profylaxe van migraine

In het beste geval vindt er preconceptioneel een consultatie plaats om verder gebruik of afbouw van

profylactische medicatie te bespreken. Bij nood aan profylactische medicatie, kan het raadzaam zijn om verder specialistisch advies in te winnen.

Supplementen (riboflavine, foliumzuur, co-enzym Q) worden volgens de richtlijnen niet aangeraden om te gebruiken tijdens de zwangerschap wegens gebrek aan evidentie. Volgens expertopinion zouden supplementen kunnen gebruikt worden als preventieve behandeling tijdens de zwangerschap, en zijn voor zover bekend zonder risico voor de moeder of de foetus¹³.

Eerstekeuze-opties volgens de richtlijnen

De bèta-blokkers metoprolol en propranolol zijn de eerstekeuze-opties in de meeste richtlijnen en kunnen waarschijnlijk veilig verder gegeven worden tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap^{5,6}. Gebruik van bèta-blokkers kort voor de bevalling wordt afgeraden.



- Onderzoeken rond gebruik van bèta-blokkers melden over het algemeen geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen¹⁴.
- Bèta-blokkers waarmee de meeste ervaring opgedaan is bij migraine-profylaxe zijn metoprolol en propranolol.
- Bèta-blokkers kunnen nadelige effecten hebben op de foetus en de pasgeborene als ze in het laatste deel van het derde trimester worden gebruikt. Gebruik van bèta-blokkers door de moeder kan leiden tot hypoglykemie, hypotensie, bradycardie, sedatie en ademhalingsproblemen bij de pasgeborene. Indien bèta-blokkers gebruikt worden tot het einde van de zwangerschap, wordt extra monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling geadviseerd¹⁴.
- Onderzoek toont ook een mogelijk risico op groeivertraging bij gebruik van bèta-blokkers (metoprolol en propranolol). Dit dient nog verder onderzocht te worden¹⁴.

Antidepressiva, vooral amitriptyline, worden ook als profylactische medicatie gebruikt bij migraine: bij gebruik van amitriptyline tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn er geen aanwijzingen van een nefast effect. Rond het veiligheidsprofiel van amitriptyline tijdens het derde trimester is er minder duidelijkheid. Amitriptyline heeft anticholinerge eigenschappen. Gebruik kort voor de bevalling kan leiden ongewenste tot anticholinerge effecten bij de pasgeborene (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritme stoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie).



Er is veel onderzoek uitgevoerd naar het gebruik van tricyclische antidepressiva tijdens de zwangerschap. In totaal zijn er meer dan 12 000 zwangerschappen geregistreerd waarbij er blootstelling was aan tricyclische antidepressiva (TCA) tijdens het eerste trimester. Er wordt hierbij geen hoger risico aangetroffen op aangeboren afwijkingen¹³. Een recente systematische review gaf daarentegen wel een mogelijke associatie met majeure aangeboren afwijkingen, cardiovasculaire afwijkingen, groeiachterstand, neonatale convulsies en neonatale respiratoire distress maar niet met een laag geboortegewicht (lage graad van evidentie)¹⁵.

Te mijden

- Topiramaat. Topiramaat mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden omwille van duidelijk teratogeen effect (vooral gespleten lip/gehemelte, ook foetale sterfte) (Zie GGR 10.7.1.4.).
- Flunarizine. Over de veiligheid van het gebruik van flunarizine gedurende de zwangerschap bij de mens bestaan amper gegevens. Gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap wordt dus niet aanbevolen.
- Valproaat. Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd. Valproïnezuur verhoogt het risico van congenitale afwijkingen meer dan andere anti-epileptica, met o.a. neuraalbuisdefecten (zoals spina bifida) bij gebruik in het eerste trimester (Zie Repertorium 10.7.1.1).
- Candesartan en Lisinopril. Sartanen en ACE-inhibitoren zijn gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus) (Zie Repertorium 1.7.).
- CGRP-antagonisten (anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen: erenumab,

fremanezumab, galcanezumab) worden afgeraden tijdens de zwangerschap omdat er nog onvoldoende gegevens zijn om over de veiligheid tijdens de zwangerschap een uitspraak te doen¹.

- Botulinetoxine bij chronische migraine. Ondanks dat het hier gaat om een lokale behandeling en botulinetoxine de placenta niet kan passeren, zijn er weinig klinische data die de veiligheid van botulinetoxine tijdens de zwangerschap kunnen aantonen. Dierstudies wijzen op reproductietoxiciteit. De SKP vermeldt dat botulinetoxine tijdens de zwangerschap enkel mag gebruikt worden als de behandeling duidelijk noodzakelijk is¹.

Nieuwe hoofdpijn tijdens de zwangerschap

Bij vrouwen met beginnende hoofdpijn of migraine tijdens de zwangerschap moet een onderliggende pathologie worden uitgesloten. Bepaalde neurologische aandoeningen, bijvoorbeeld een CVA, blijven nog steeds een belangrijke, zij het heel zeldzame, oorzaak van maternale sterfte. In onderstaande tabel worden symptomen beschreven die als “rode vlaggen” kunnen beschouwd worden en dringende medische beoordeling vragen.

Symptomen die kunnen wijzen op hoofdpijn met een ernstige onderliggende aandoening
Plotseling optredende hoofdpijn
Nieuw begin van ernstige hoofdpijn
Ergste hoofdpijn ooit
Hoofdpijn die langer dan 48 uur of langer dan normaal aanhoudt
Hoofdpijn met geassocieerde symptomen zoals: <ul style="list-style-type: none"> • Koorts • Convulsies • Focale neurologische afwijkingen • Fotofobie • Diplopie
Overmatig gebruik van opioïden

Conclusie

Migraine komt veel voor bij zwangere vrouwen. Vaak treedt verbetering op van de hoofdpijnklachten tijdens de zwangerschap. Een preconceptionele consultatie moet worden aangeboden aan vrouwen met ernstige migraine en/of chronische hoofdpijn waarbij er mogelijk profylaxe en/of frequent gebruik van aanvalsmedicatie zal nodig zijn tijdens de zwangerschap. Tijdens deze consultatie zal er nagegaan worden of medicatie kan gestopt of gewijzigd worden.

Bij nieuw ontstane en ernstige hoofdpijn bij de zwangere vrouw moet er altijd onderzocht worden of er “rode vlaggen” zijn die een teken kunnen zijn van een onderliggende ernstige aandoening.

Bronnen

- 1 Caroline O. Prescribing for pregnancy: managing chronic headache and migraine. *Drug and therapeutics bulletin*. 2021;59(10). doi:10.1136/dtb.2021.000031
- 2 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
- 3 Luca M, Fabio F, Gianni A, et al. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;161(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.030 Luca M, Fabio F, Gianni A, et al. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;161(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.030
- 4 Facchinetti F, Allais G, Nappi R, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2009;29(3). doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x
- 5 Hoofdpijn | NHG-Richtlijnen. Accessed January 26, 2022. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hoofdpijn>
- 6 Overview | Headaches in over 12s: diagnosis and management | Guidance | NICE. Accessed January 26, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>
- 7 Aanpak van Migraine in de Huisartsenpraktijk | Domus Medica. Accessed January 26, 2022.

<https://www.domusmedica.be/richtlijnen/aanpak-van-migraine-de-huisartsenpraktijk>

8 Lareb. Middelen bij aanvalsbehandeling van migraine tijdens de zwangerschap. Accessed January 26, 2022. Website Lareb.

9 FDA. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. *FDA*. Published online October 27, 2020. Accessed January 27, 2022. Website FDA.

10 Alexander M, Fatma E, Olukayode O, Cheri N, Gideon K, Irena N. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015;55(4). doi:10.1111/head.12500

11 Hurault-Delarue C et. coll. risk of pregnancy loss after in utero exposure to triptans: a study in efemeris database *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(37):14.

12 Triptans et grossesse : encore des signaux préoccupants. *La Revue Prescrire* 2022;459:25-26

13 Lisicki M, Schoenen J. Metabolic treatments of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(3):295-302.

doi:10.1080/14737175.2020.1729130

14 Lareb. Middelen bij profylaxe van migraine tijdens de zwangerschap. Accessed January 26, 2022. Website Lareb.

15 Saldanha II, Cao W, Bhuma MR, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache*. 2021;61(1):11-43. doi:10.1111/head.14041

Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation, Laatst geconsulteerd op 18/11/2021.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.