



GESLACHTSHORMO- NEN EN MIGRAINE BIJ VROUWEN

Vooral vrouwen hebben last van migraine, toch is er nauwelijks iets bekend over de oorzaken en de seksspecifieke behandeling van migraine bij vrouwen. Artsen en onderzoekers van het Leids Universitair Medisch Centrum en Erasmus MC brengen daar nu verandering in. Ze kijken naar de invloed van geslachtshormonen bij vrouwen en zoeken de optimale therapie.

TEKST Patrick Marx

Dagelijks ervaren 70.000 Nederlanders een migraineaanval, twee derde van hen is vrouw en twee derde van deze vrouwen krijgt de aanval in de periode rondom de menstruatie. Overduidelijk zijn er dus verschillen in de uiting van migraine tussen mannen en vrouwen ten nadele van de vrouw. ‘Het is schokkend om te zien hoe weinig aandacht er voor seksespecifieke verschillen is bij het onderzoek naar migraine’, zegt hoogleraar neurologie Gisela Terwindt, hoofd van het Leidse Hoofdpijncentrum. Neuroloog in opleiding dr. Daphne van Casteren verrichtte een systematische review naar klinische studies rondom triptanen als behandeling van migraine.¹ ‘Ze vond driehonderd studies waarvan er maar negentien naar de verschillen in uitkomsten tussen mannen en vrouwen keken’, vervolgt Terwindt. ‘Zelfs sommige grote studies voor de registratie van triptanen gaven geen goed overzicht over geslachtsverschillen. Bij de klinische stu-

dies naar CGRP-remmers zien we nu overigens hetzelfde gebeuren, er zijn nauwelijks publicaties die het effect bij mannen en vrouwen apart rapporteren.’

DOSERING

Uit de meta-analyse blijkt dat triptanen bij vrouwen even goed werken als bij mannen, maar bij vrouwen meer bijwerkingen veroorzaken. Terwindt vindt dit logisch: ‘Vrouwen zijn kleiner en hebben gemiddeld een lager gewicht en dus is de spiegel in hun bloed hoger dan bij mannen die dezelfde dosering gebruiken. De hogere spiegel leidt tot meer bijwerkingen waarna de behandelaar de dosering verlaagt. Dit werkt juist averechts op de behandeling van migraine, want het vergroot de kans op terugkeer van een aanval. Vrouwen gebruiken daarom vaker een herhaalde dosis binnen 12-24 uur en dus op meer dagen triptanen dan mannen. Dit kan overmatig medicatiegebruik in de hand werken. Aanvullend onderzoek van Van Casteren liet zien dat dit



PROF. DR. G.M. (GISELA) TERWINDT
neuroloog-bioloog, hoogleraar neurologie in het bijzonder paroxysmale hersenaandoeningen bij de afdeling Neurologie van het LUMC en hoofd van het Leidse Hoofdpijncentrum



Groepsfoto: van links naar rechts: dr. Daphne van Casteren, arts-onderzoeker, prof. dr. Gisela Terwindt, neuroloog, prof. dr. Antoinette Maassen van den Brink, vasculair farmacoloog, drs. Iris Verhagen, arts-onderzoeker, drs. Britt van der Arend, arts-onderzoeker.

Foto: Arno Masseer - Betastock

Tabel 1: resultaten na minimaal één maand bijhouden van het e-dagboek door vijfhonderd vrouwen.⁴

	perimenstruele aanvallen	niet-perimenstruele aanvallen
aantal	998	4097
duur (uur)	20,0	16,1
kans op terugkeer	2,4	1
kans op ernstige hoofdpijn	1,4	1
kans op verlaagde coping	-0,2	1
kans op meer fotofobie	1,3	1
kans op meer fonofobie	1,2	1
kans op minder aura's	0,8	1

WHAT

Het WHAT-team (Women, Hormones, Attacks and Treatment) is een samenwerking van de Leidse neurologen met professor vasculaire farmacologie Antoinette Maassen van den Brink van het Erasmus MC en gynaecologen emeritus professor Bart Fauser uit Utrecht en professor Joop Laven van het Erasmus MC. Het WHAT-team kan dankzij subsidies van ZonMw en de Hersenstichting onderzoek doen naar vrouwspecifieke factoren bij migraine.

komt omdat vrouwen vaak aanvallen rondom de menstruatie hebben en dat die langer duren, waardoor de kans op terugkeer na een aanvankelijk effect op een triptaan groter is.²

DAT IS DE BELANGRIJKSTE BOODSCHAP VAN ONZE STUDIE: ALS ER BIJWERKINGEN ZIJN, PROBEER DAN EEN ANDER TRIPTAAN

De Leidse neuroloog adviseert om vrouwen geen lagere dosis van een triptaan te geven maar een ander triptaan te kiezen als er vervelende bijwerkingen optreden. 'Dat is de belangrijkste boodschap van onze studie. Als er bijwerkingen zijn, probeer dan een ander triptaan. Om terugkerende aanvallen te voorkomen helpen langwerkende triptanen (soms met een dubbele dosis in een keer) of het toevoegen van een langwerkend NSAID voor het slapengaan, om een recurrence te voorkomen.'

WHAT-STUDIE

Een team onderzoekers, onder wie Terwindt, besloot het onderzoek naar migraine bij vrouwen multidisciplinair aan te pakken (zie kader WHAT-team). Ze startten de driedelige WHAT-studie (Women, Hormones, Attacks and Treatment) bij vrouwen met perimenstruele migraine.³

'In de spreekkamer hoor ik vrouwen vertellen dat ze meer last van migraine hebben rondom hun menstruatie', zegt Terwindt. 'Bovendien krijgen meisjes met name in de pubertijd hun eerste aanvallen, is migraine tijdens zwangerschap vaak minder en ontspoot de migraine bij vrouwen tijdens de overgang. De overgangsfasen rondom de eerste en de laatste menstruaties in een vrouwenleven zijn fasen met de sterkst wisselende spiegels van geslachtshormonen. Vandaar onze hypothese dat migraine rondom de menstruatie heviger verloopt. Om die hypothese te bewijzen startten we een studie met een gevalideerd e-hoofdpijndagboek.⁴ Dit is het eerste deel van de WHAT-studie.

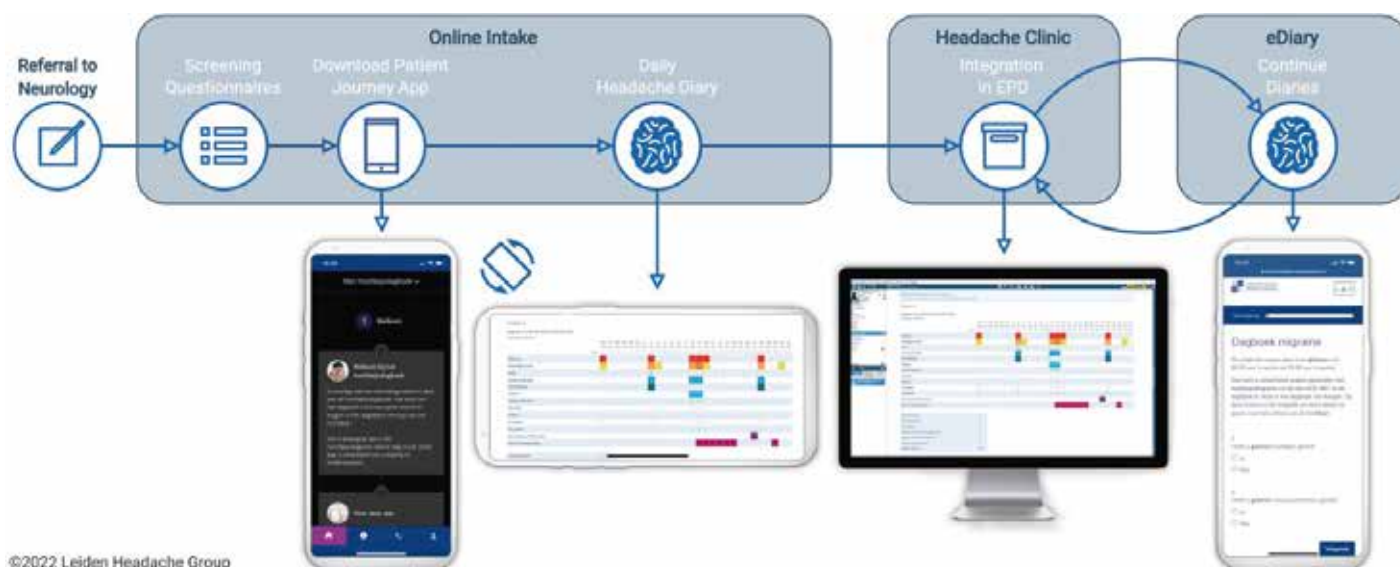
E-HOOFDPIJNDAGBOEK

Voor de studie vulden vijfhonderd vrouwen een gevalideerd e-dagboek in. 'Met deze app stellen we dagelijks een aantal vragen, diagnosticeren we met een algoritme de hoofdpijn en brengen we alle symptomen in detail in kaart. Ook registreren we de cyclus zodat we kunnen bepalen of het om een perimenstruele migraineaanval gaat. Wij vroegen de vrouwen of hun aanvallen gerelateerd waren aan hun menstruatie. Twee derde van de vrouwen zei van wel, een derde dacht dat dit niet het geval was. Vervolgens vergeleken wij de antwoorden met hun dagboeken die zij drie tot zes maanden bijhielden. Uit deze dagboeken bleek dat vrouwen het feitelijk niet goed wisten. Onafhankelijk van hun eerdere antwoord (wel of geen perimenstruele migraine) had twee derde van de vrouwen aanvallen gerelateerd aan de menstruatie. In de spreekkamer kun je er dus van uitgaan dat bij twee derde van de vrouwen aanvallen rondom de menstruatie voorkomen. Wil je het voor de individuele vrouw met migraine echt goed uitzoeken, laat haar dan ten minste drie maanden een e-dagboek bijhouden.'

Met deze studie testten de onderzoekers de hypothese dat vrouwen herhaald triptanen nodig hebben vanwege langdurigere en ernstigere last van migraine rondom de menstruatie. Dit blijkt dus inderdaad zo te zijn.

SEKSHORMONEN

Wat maakt migraine bij vrouwen nu zo anders dan bij mannen? 'Ik denk dat migraine bij beide seksen hetzelfde is, maar alleen anders verloopt vanwege seksverschillen', zegt Terwindt. 'Bij mannen en vrouwen treedt een



Figuur 1. E-hoofdpijndagboek in het Leiden Hoofdpijn Centrum (patient-journey app: samenwerking Interactive studios).

aanval op na het overschrijden van een drempel. De hoogte van de drempel is afhankelijk van drie belangrijke factoren. Ten eerste, genetische belasting (heeft vader of moeder migraine dan is de kans dat het nageslacht ook migraine krijgt groter, er zijn inmiddels 123 genetische risicofactoren aangetoond in GWAS studies). Ten tweede sekshormoonveranderingen. Ten derde andere mogelijk uitlokkende triggers zoals verandering van dag-nachtritme (jetlag). Vrouwen hebben dus op bepaalde momenten in hun cyclus een lagere drempel dan mannen.’ Het tweede deel van de WHAT-studie koppelt gegevens rond migraineaanvallen uit de hoofdpijn-app aan metingen van sekshormoonspiegels. ‘We denken dat het vooral de daling van de sekshormonen is vlak voor de menstruatie die migraineaanvallen uitlokt. Nu onderzoeken we welke hormonen dit zijn. Mogelijk lijdt dit inzicht tot het ontwerpen van een specifieke migrainehormoonbehandeling die kortdurend vlak voor de menstruatie die schommelingen kan opvangen.’

Voor het zover is, kijken de Leidse en Rotterdamse onderzoekers naar het effect van de ‘gewone’ anticonceptiepil (ethinylestradiol/levonorgestrel) op migraineaanvallen en vergelijken dit met vitamine E.⁵ Dit is het derde deel van de WHAT-studie. ‘We onderzoeken of het continue gebruik van de pil, waardoor er geen hormoonschommelingen optreden, aanvallen voorkomen. Dit onderzoek doen we bij jonge vrouwen en bij vrouwen die perimenopauzaal zijn.’ ‘Menig arts schrijft de anticonceptiepil voor als vrouwen met migraine daarom vragen, maar het nut hiervan is nooit wetenschappelijk aangetoond’, zo motiveert Terwindt de studie. ‘Tegelijkertijd weten we dat pilgebruik

IN DE SPREEKKAMER KUN JE ER DUS VAN UITGAAN DAT BIJ TWEE DERDE VAN DE VROUWEN AANVALLEN RONDOM DE MENSTRUATIE VOORKOMEN

een risicofactor kan zijn voor vrouwen met migraine (met aura) op het krijgen van een herseninfarct.⁶

TOEKOMST

Als alles meezit, waarschuwt haar smartphone de toekomstige vrouw met (perimenstruele) migraine ruim op tijd voor een naderende aanval zodat ze met een, wat Terwindt noemt, miniprofylaxe, kan ingrijpen om de aanval te voorkomen of op zijn minst meer draagbaar te maken. ■

Referenties

1. van Casteren DS, Kurth T, Danser AHJ, et al. Sex Differences in Response to Triptans: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(4):162-170.
2. van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH, et al. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. *Neurology*. 2021;97(17):e1661-e1671.
3. www.whatstudy.nl
4. van Casteren DS, Verhagen IE, de Boer I, et al. E-diary use in clinical headache practice: A prospective observational study. *Cephalalgia*. 2021 Oct;41(11-12):1161-1171.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007874>
6. Linstra KM, van Os HJA, Ruigrok YM, et al. Sex Differences in Risk Profile, Stroke Cause and Outcome in Ischemic Stroke Patients With and Without Migraine. *Front Neurosci*. 2021;15:740639.