

# MIGRAINE, what's new ?

Dr. Paul Louis, Neuroloog

Wilrijk-Antwerpen

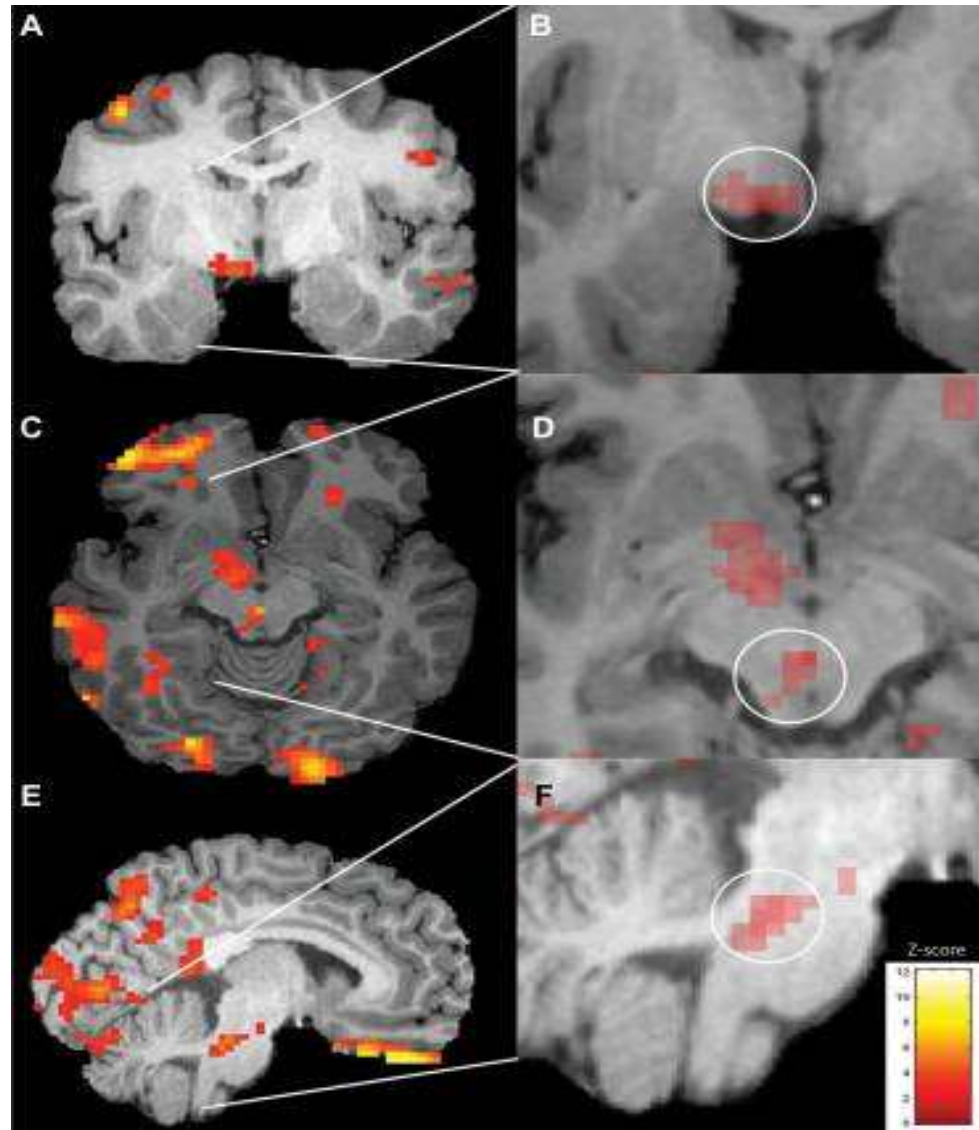
# Beeldvorming /Genetica/Behandeling

- Betere kennis van de patho-fysiologie van de migraineaanval door functionele beeldvorming
- Meer inzicht in de complexe genetische achtergrond: combinaties van diverse gen dysmorphismen leiden tot een lage drempel voor migraine en combinaties van uitlokkende factoren maken aanval mogelijk
- Belangrijke vooruitgang in behandeling door de CGRP antagonist/receptor antagonist, vooral bij chronische migraine
- Onderscheid tussen centraal werkende en perifeer werkende preventieve medicaties
- 2022 nieuwe aanvalsbehandelingen: Gepants, Ditans

Premonitoire symptomen : (Schoonman GG et al. Cephalalgia 2006): zijn 1ste fase van de aanval, een stijve pijnlijke nek is deel van de aanval, niet de oorzaak!

• Abnormale vermoeidheid	46,5%
• Fonofobie	36,4%
• Geeuwen	35,8%
• Stijve nek	35,0%
• Misselijkheid	28,6%
• Concentratie problemen	28,1%
• Prikkelbaarheid	28,1%
• Bedrukte stemming	17,6%
• Craving for sweets	17,4%
• Opgejaagd gevoel	15,2%
• Hyperactiviteit	15,0%
• Slechte nachtrust	13,9%

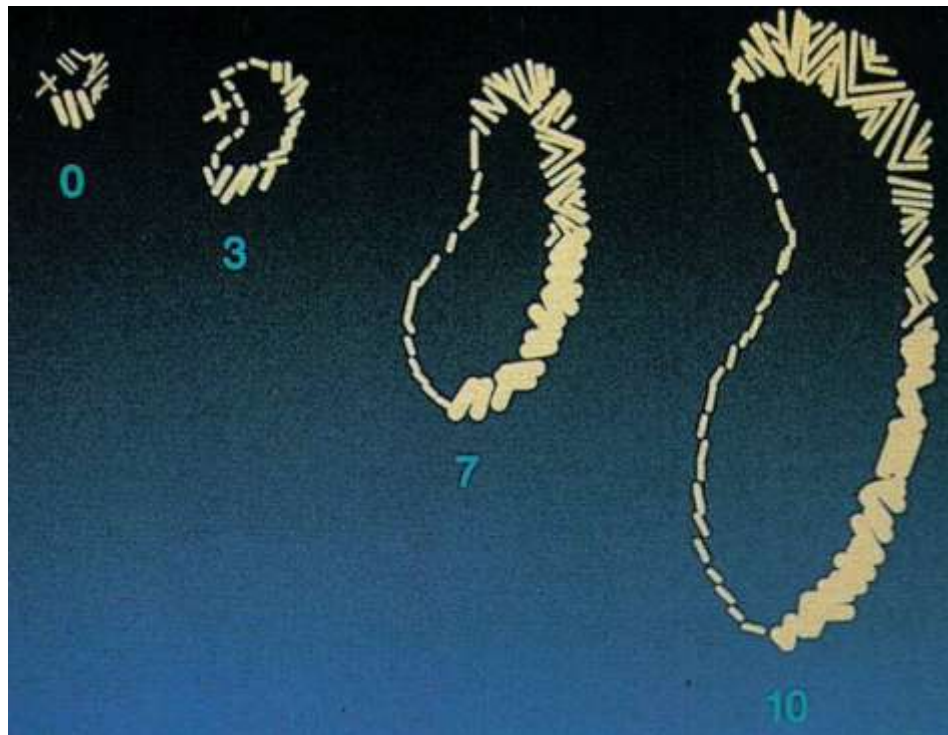
Migraine during the premonitory phase.  $H_2^{15}O$ -PET demonstrated increased rCBF in the posterior hypothalamic region (A and B), the periaqueductal grey region (C and D), and dorsal pons (E and F), which are highlighted by circles. Maniyar FH et al.. *Brain* 137: 232–242, 2014.



Aura bij 20 tot 30 % van de migrainelijders = cortical spreading depression: depolarisatiegolf aan 3 mm per minuut van occipital naar parietal, temporaal tot frontaal

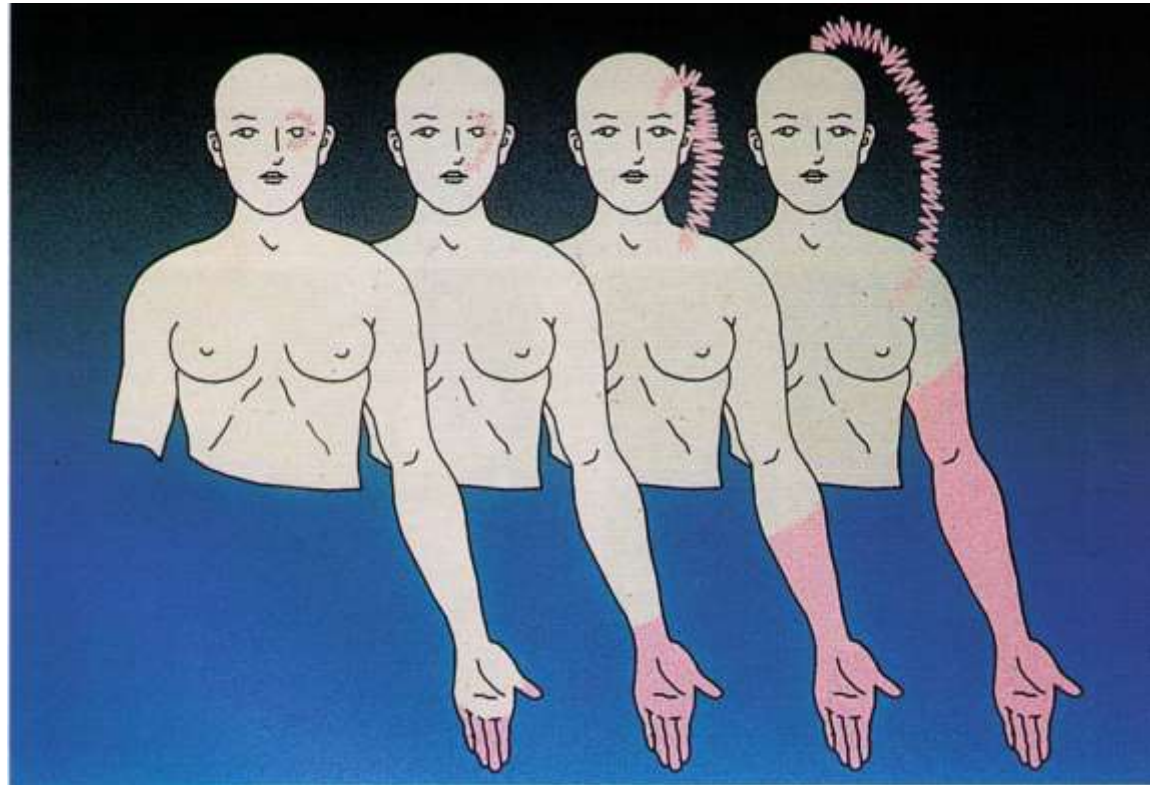
- Visueel (progressief in een helft van gezichtsveld over 5 - 60 minuten)
  - Lichtflitsen, zigzaglijnen, kantelen, teichoscopisch beeld, zwarte vlekken
- Gevoelsstoornissen (progressief in 1 lichaamshelft over 5 - 60 minuten) voos gevoel, tintelingen
- Taal- en spraakstoornissen
- Gestoord lichaamsbeeld
- Zeer zelden tijdelijke parese
- Hersenstam symptomen bij 1,37 % van patiënten met migraine met aura (Danish Headache Center Kopenhagen)

# Migraine scotomen (Lashley K 1941)





Aura progressie: Traag uitbreidende flikkerscotomen en opstijgende tintelingen/voosheid





# Alice in Wonderland (Lewis Carroll) gestoord lichaamsbeeld

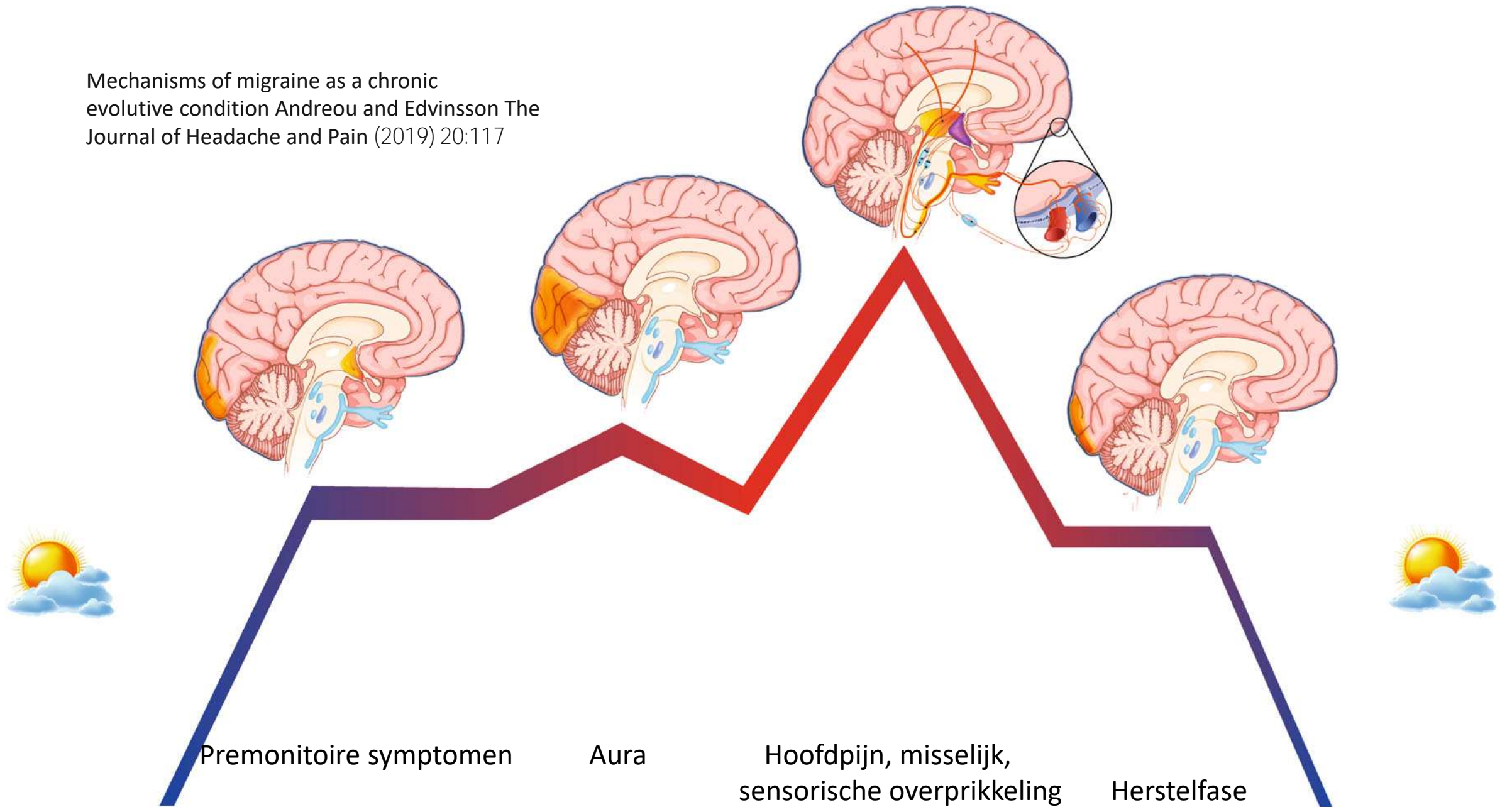


# Migraine aanval

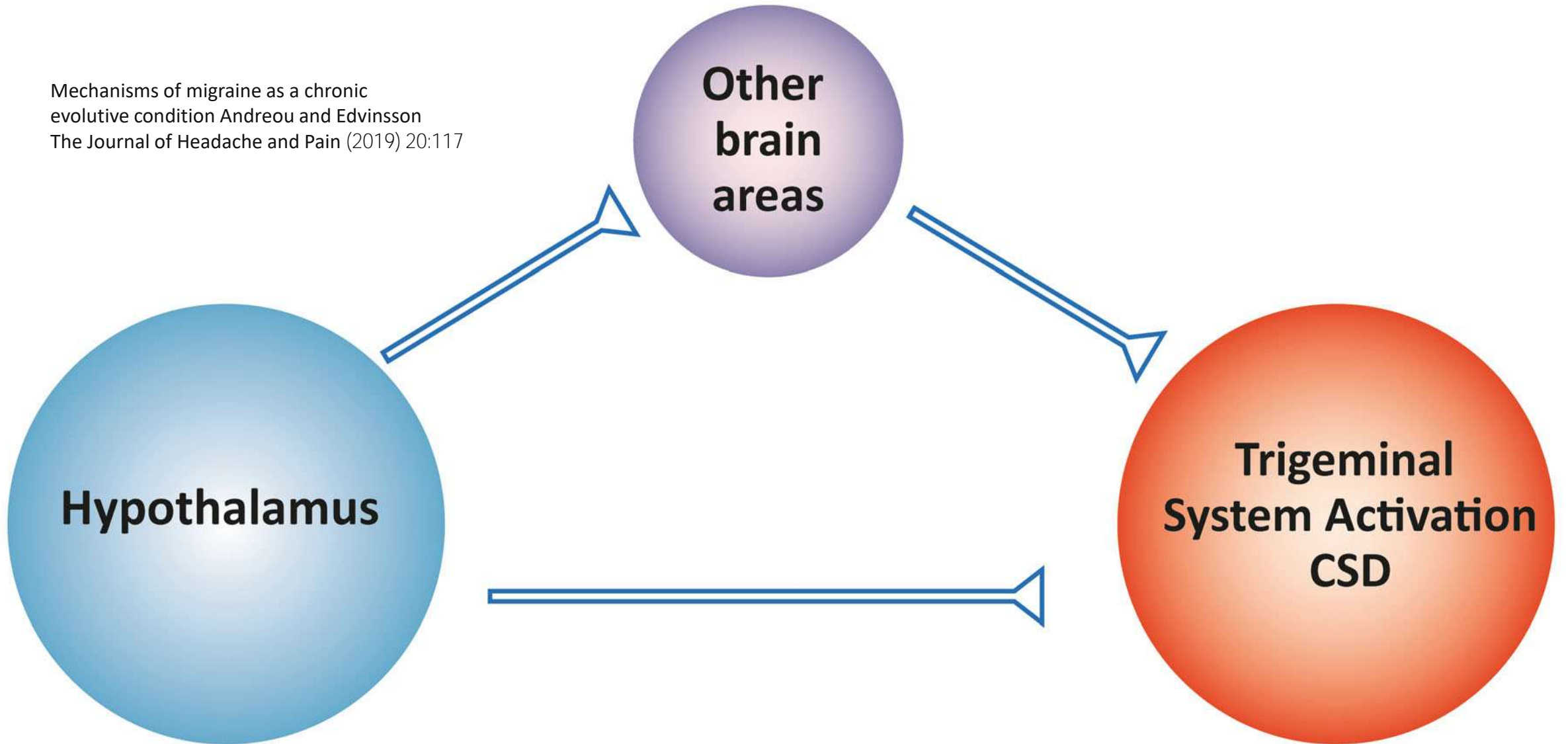


- Duur van de aanval: 4-72 uur
- 2 of meer van volgende 4 items:
  - Halfzijdige lokalisatie (Hemicrania)
  - Pulserende kwaliteit
  - Matige tot hevige pijn
  - Pijntoename bij lichamelijke inspanning
- Gedurende de hoofdpijn minstens 1 van 2 items:
  - Misselijkheid en/of braken
  - Licht- en geluidsgevoeligheid

Mechanisms of migraine as a chronic  
evolutive condition Andreou and Edvinsson The  
Journal of Headache and Pain (2019) 20:117



Mechanisms of migraine as a chronic  
evolutive condition Andreou and Edvinsson  
The Journal of Headache and Pain (2019) 20:117

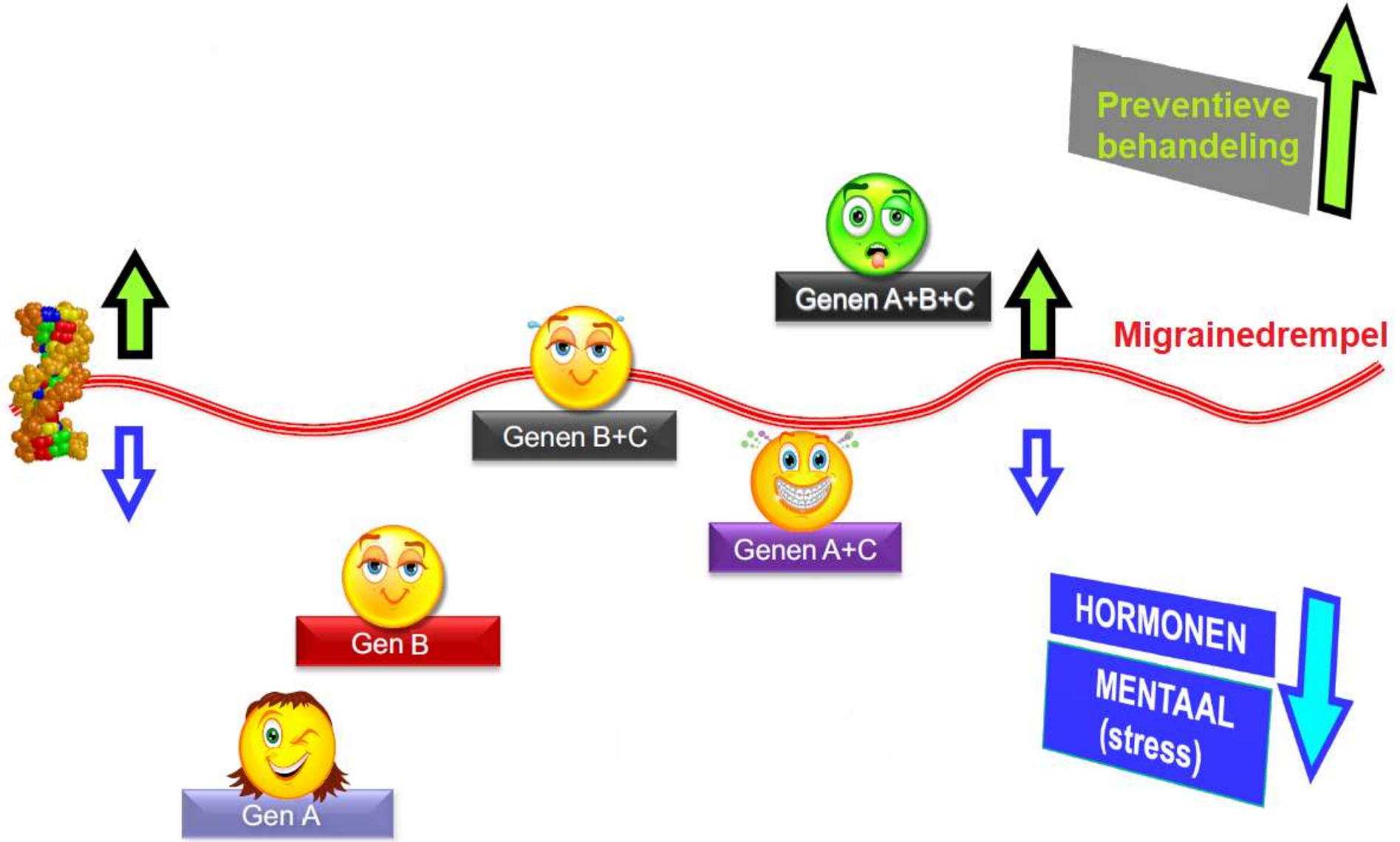


**Premonitory phase**

**Attack progression**

**Migraine Headache**

Aanvalsfrequentie



# Migraine pathofysiologie

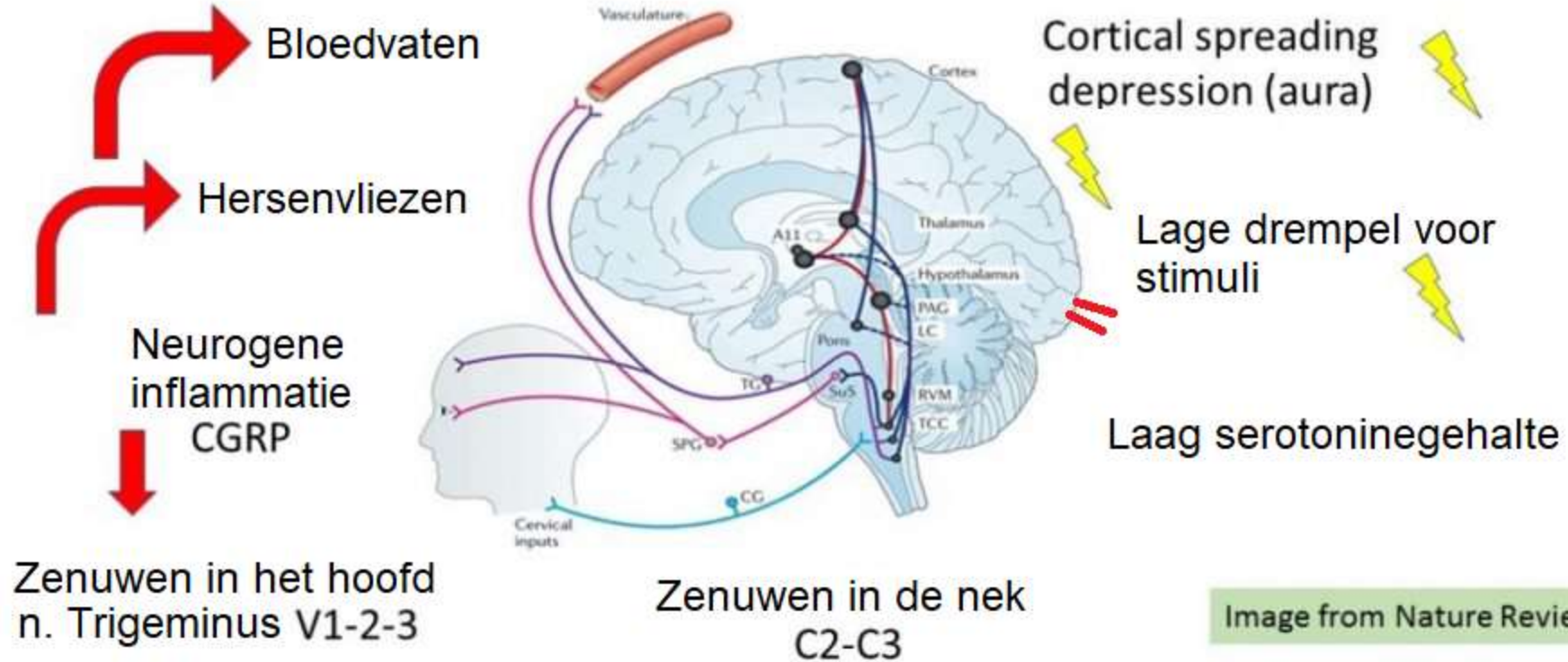
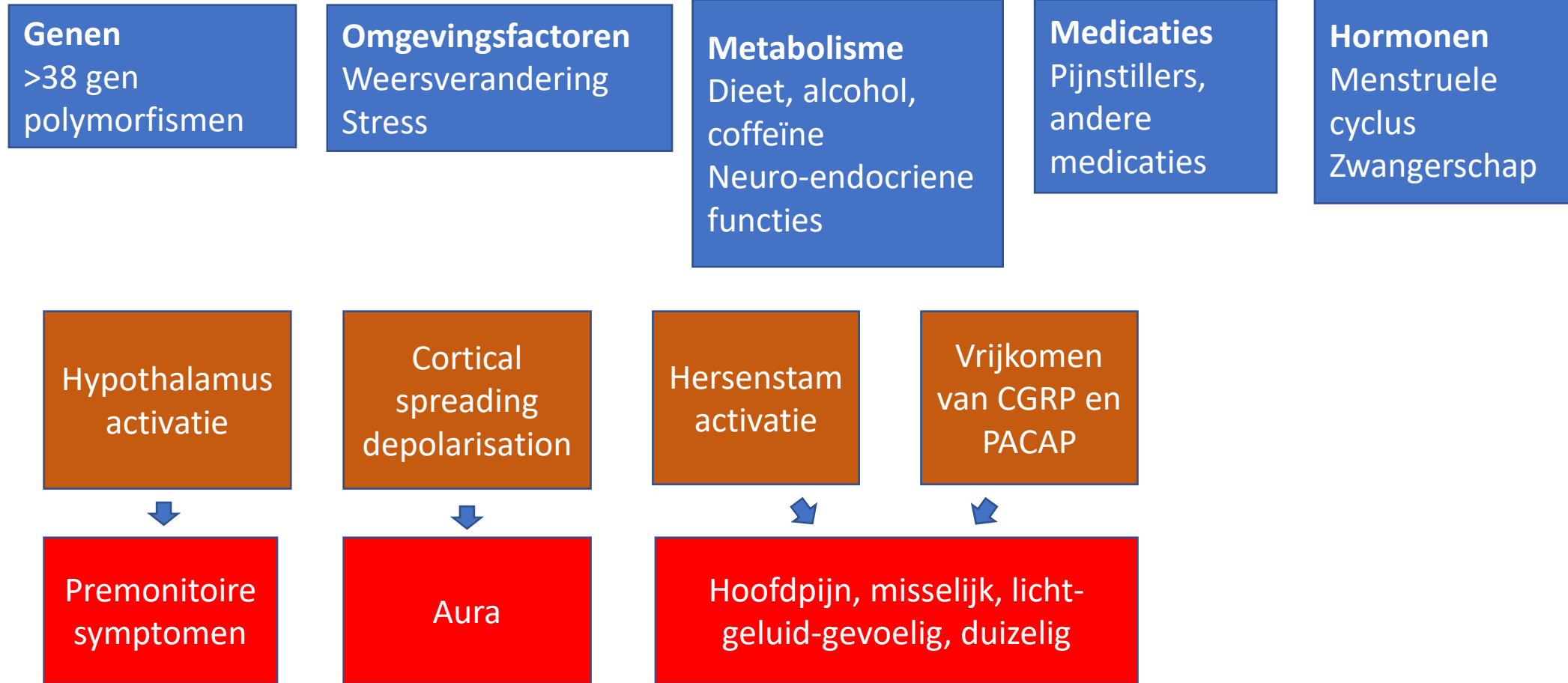


Image from Nature Reviews

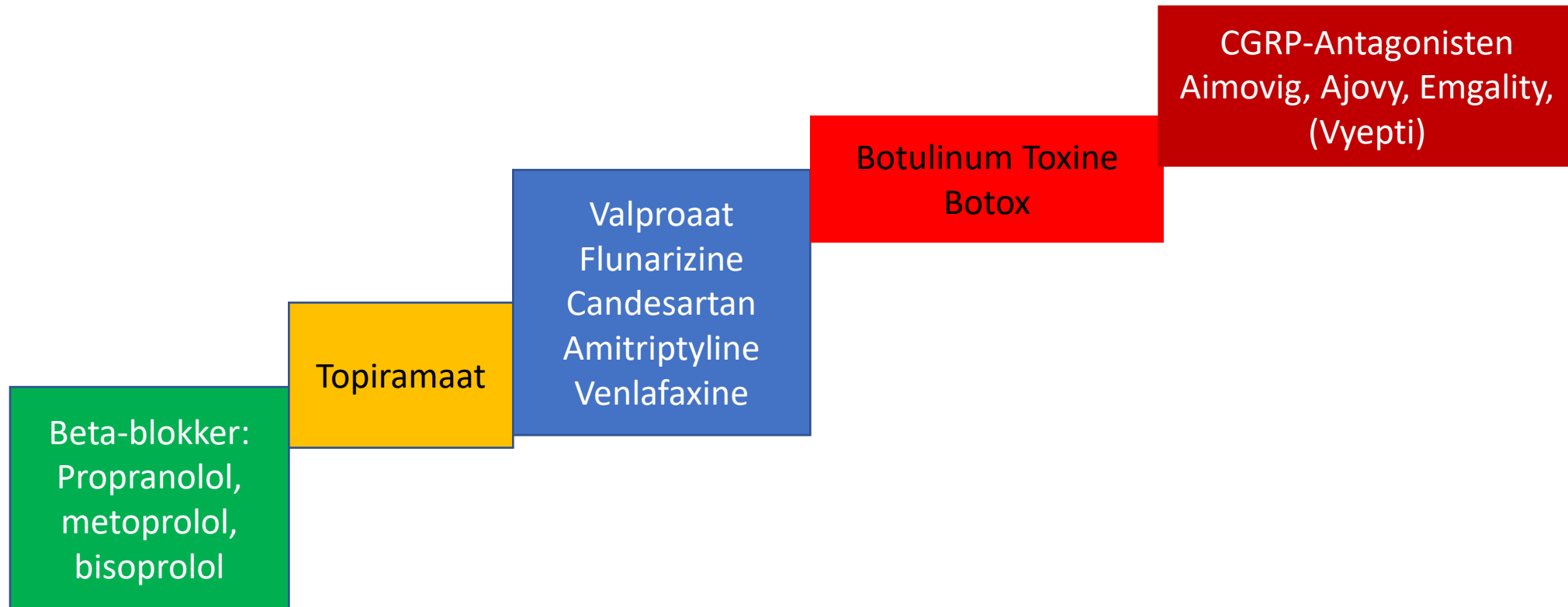
# Uitlokkende en versterkende factoren

## Stoornis op specifieke plaatsen in hersenen

### Migraine aanval



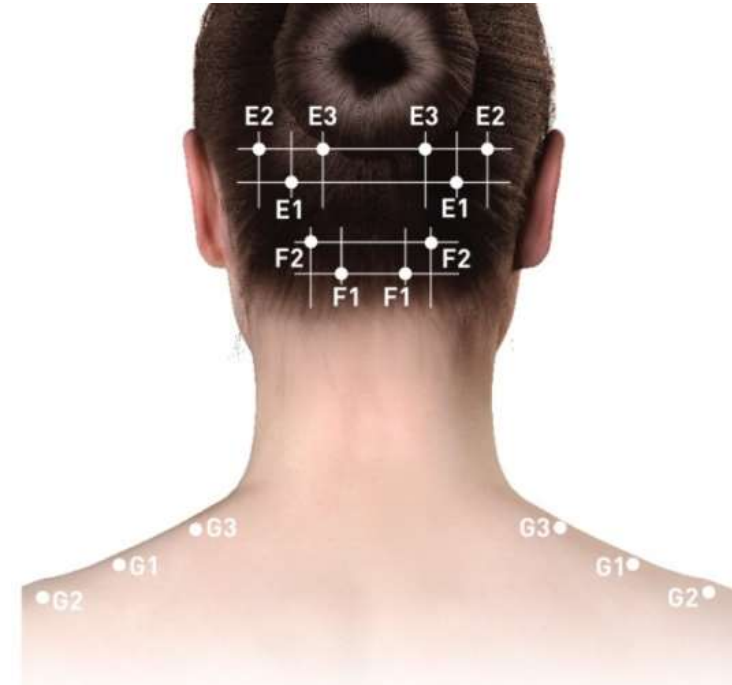
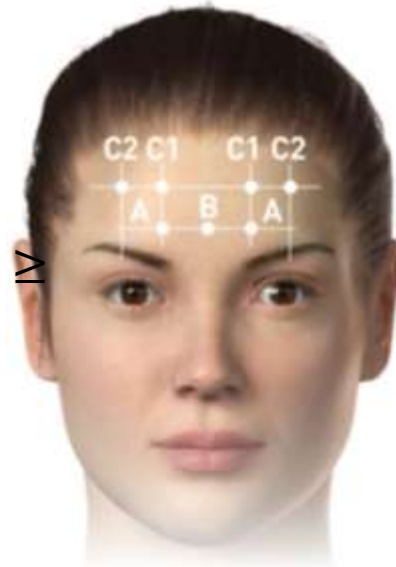
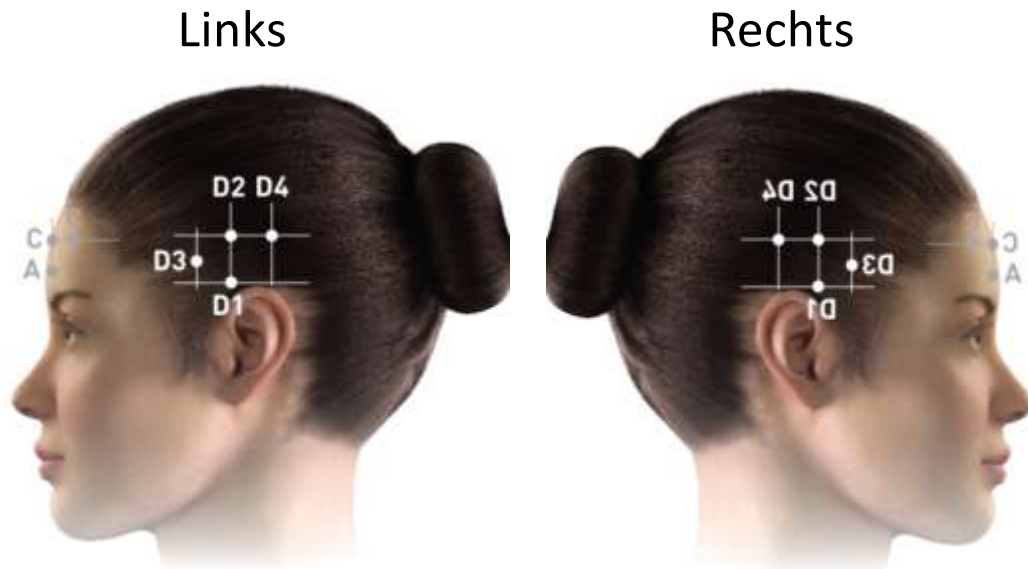
# RIZIV tegemoetkoming BOTOX en CGRP antagonisten uitsluitend bij chronische migraine





Botulinum Toxine BOTOX 155 -200 E om de 3 maand: bij chronische migraine :  $\geq 15$  hoofdpijndagen/m waarvan  $\geq 8$  *met migraine kenmerken*

Botulinum Toxine  
Botox



Monoclonale antilichamen

Calcitonine Ge relateerde Peptide (r)CGRP antagonisten

- Erenumab (Aimovig<sup>o</sup>) – 70 of 140 mg sc om de 28 dagen
- Fremanezumab (Ajovy<sup>o</sup>) – 225 mg sc /maand of 675 mg sc om de 3 maand
- Galcanezumab (Emgality<sup>o</sup>) – 240 mg sc bij 1e injectie, nadien 120 mg sc /m
- Eptinezumab (Vyepti<sup>o</sup>) – 300 mg IV om de 3 maand
  
- Grote moleculen kunnen niet door de bloed-hersenbarrière: Voordeel, geen centrale bijwerkingen
- Door afwezigheid van centrale actie: Nadeel, geen effect op premonitoire symptomen en geen effect op aura
- Uitsluitend perifere actie in het trigemino-vasculaire complex

# Medicaties voor 2022?

- **Calcitonine Gen geRelateerde Peptide rCGRP** antagonisten **kleine** moleculen: GEPANTS
  - Ubrogepant (Ubrelvy) in VS sinds 2020 gecommercialiseerd voor behandeling van migraine aanval (met en zonder aura) Alternatief voor de triptanen, iets minder efficiënt maar geen gevaar voor Medication Overuse Headache
  - Rimegepant (Nurtec) voor aanval, ook preventief aan lage dosis
  - Atogepant preventief aan lage dosis
- **Ditans: Lasmiditan (Reyvow) 5HT<sub>1F</sub>-receptor agonist**
  - Niet vasoconstrictief want geen affiniteit met 5HT<sub>1B</sub> receptor waar triptanen op inwerken (5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonisten) → goed cardio-vasculair profiel
  - Snel door de BHB → centrale bijwerkingen: duizeligheid en sufheid

# Besluit

- Belangrijke therapeutische vooruitgang betreffende hoofdpijnfase: pijn, fotofobie misselijkheid, vooral spectaculair bij chronische migraine
- Geen therapeutische vooruitgang voor premonitoire fase en aura, gekende centraal werkende preventieve middelen als flunarizine, topiramaat en lamotrigine blijven de behandeling voor de aura
- Denk bij migraine behandeling aan onderscheid
  - centrale versus perifere actie
  - centrale versus perifere bijwerkingen
- CGRP antagonisten: belangrijke therapeutische vooruitgang, mogelijke bijwerkingen: toename van aura??, vasculair risico op termijn??
- Verder onderzoek rond PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) noodzakelijk, falen van twee eerste studies met PACAP antagonist en met PACAP receptorantagonist