



*What! do you mean
it's just a headache!?*

Migraine

Women, Hormones, Attacks and Treatment

Romy van Lohuizen

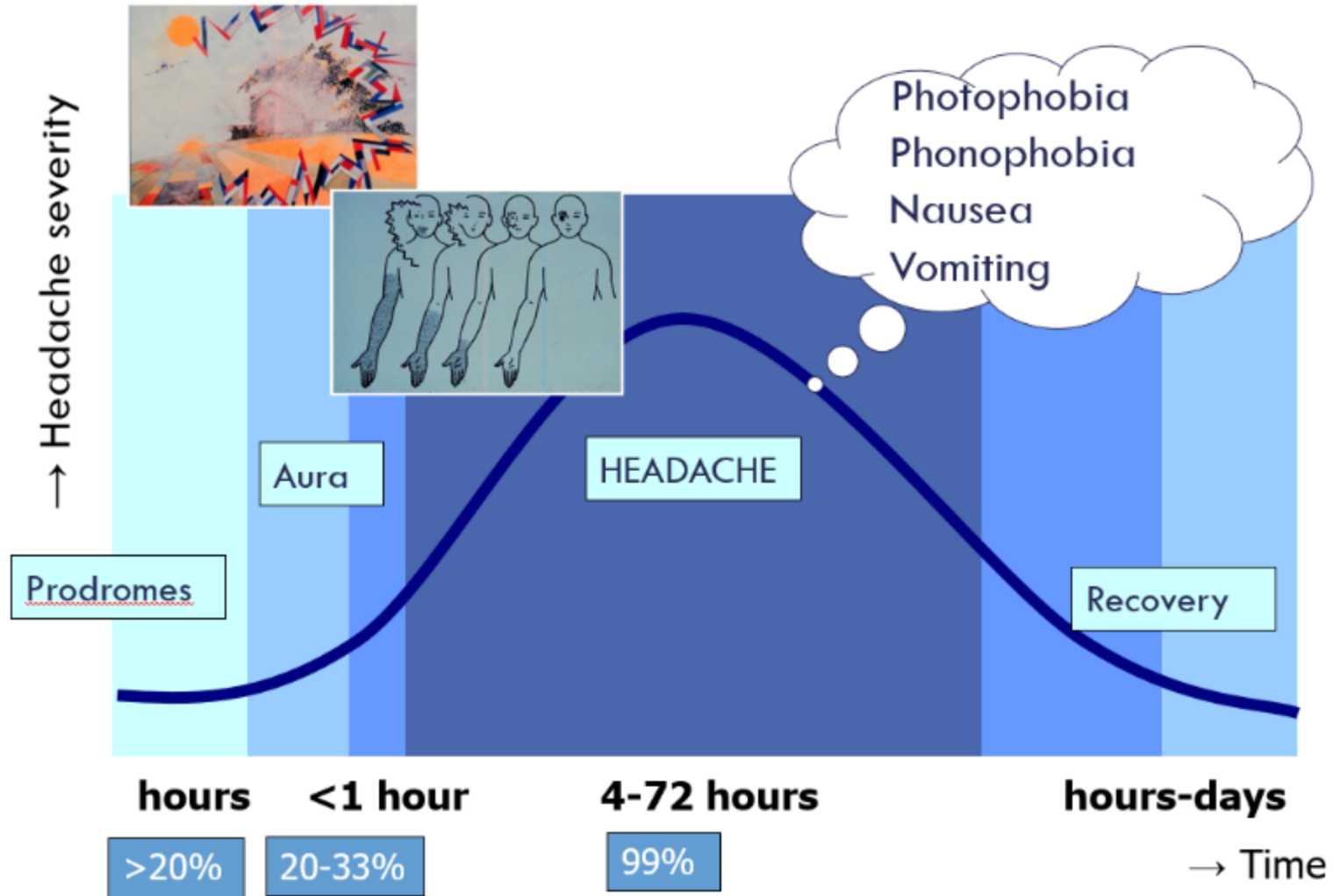
Arts-promovendus migraine en vasculaire farmacologie,
Erasmus MC, Rotterdam

DISCLOSURE BELANGEN SPREKER

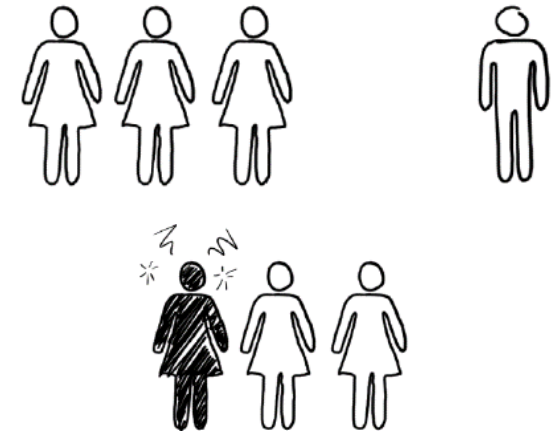
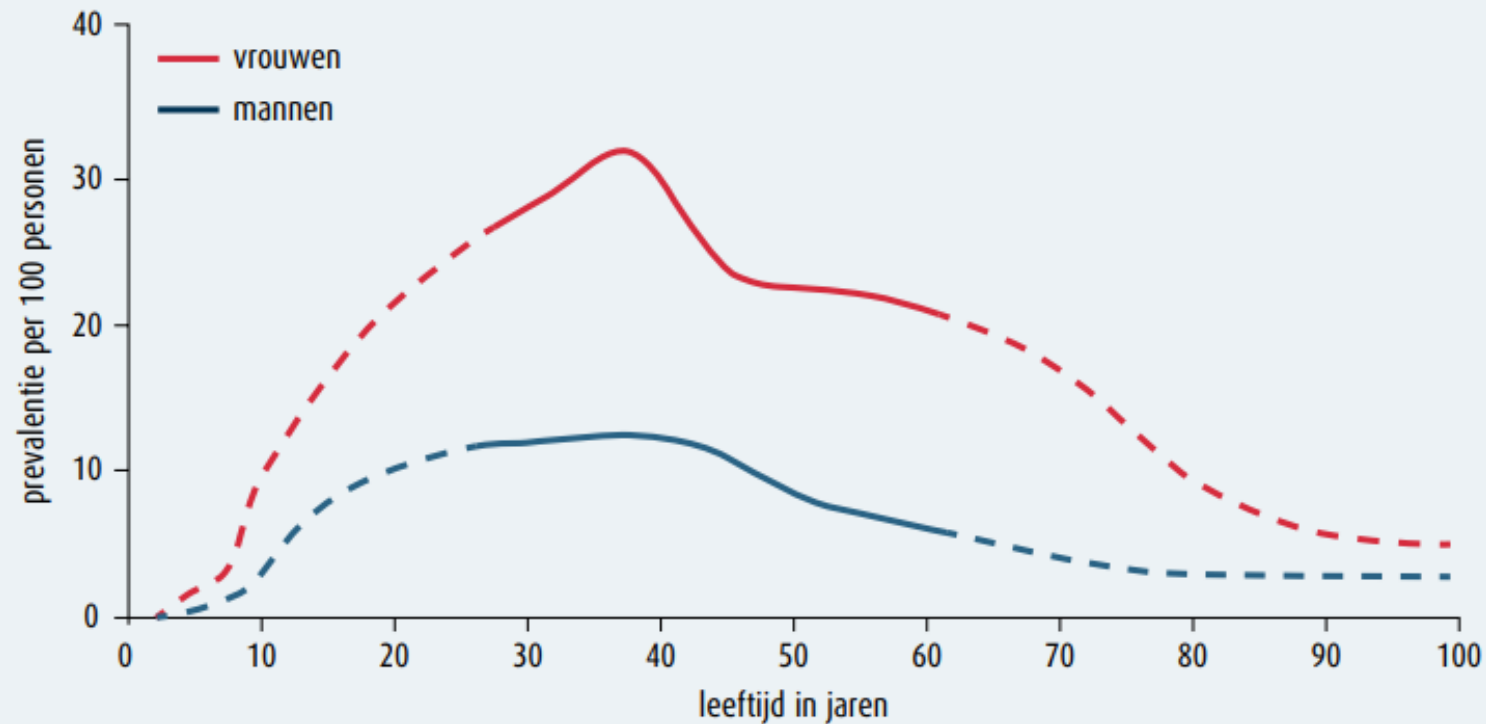
Potential conflict of interest speaker	None / See below
Potentially relevant relationships with companies – relevant for this meeting	Name of company
• Sponsoring or research funding, co-financing • Honorarium or other financial compensation • Shareholder • Other relationship: (please enter here)	- - - -



Wat is migraine?



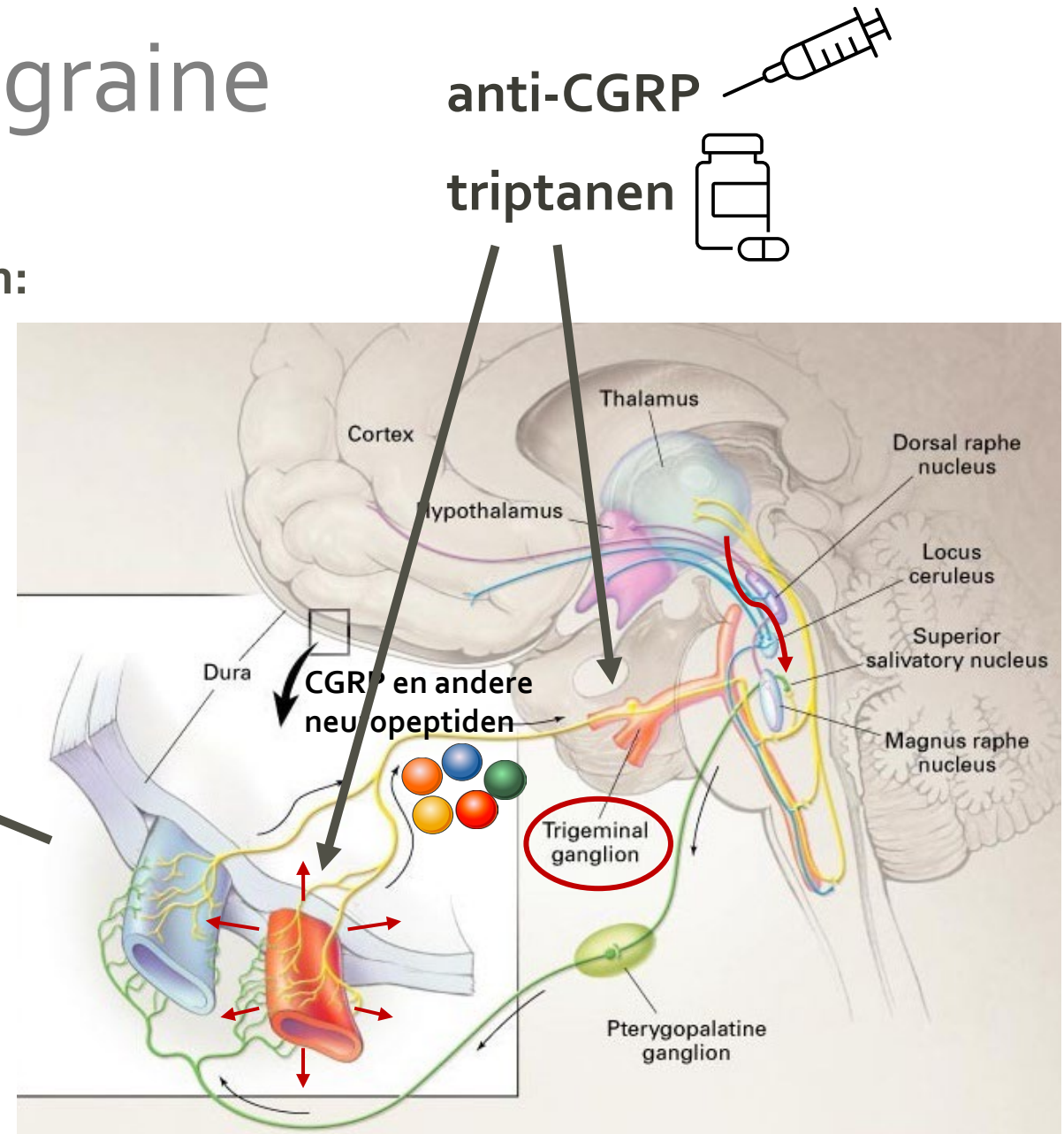
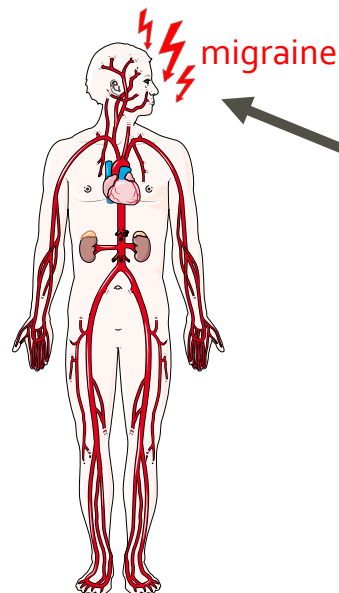
Migraine: ziektelast en prevalentie



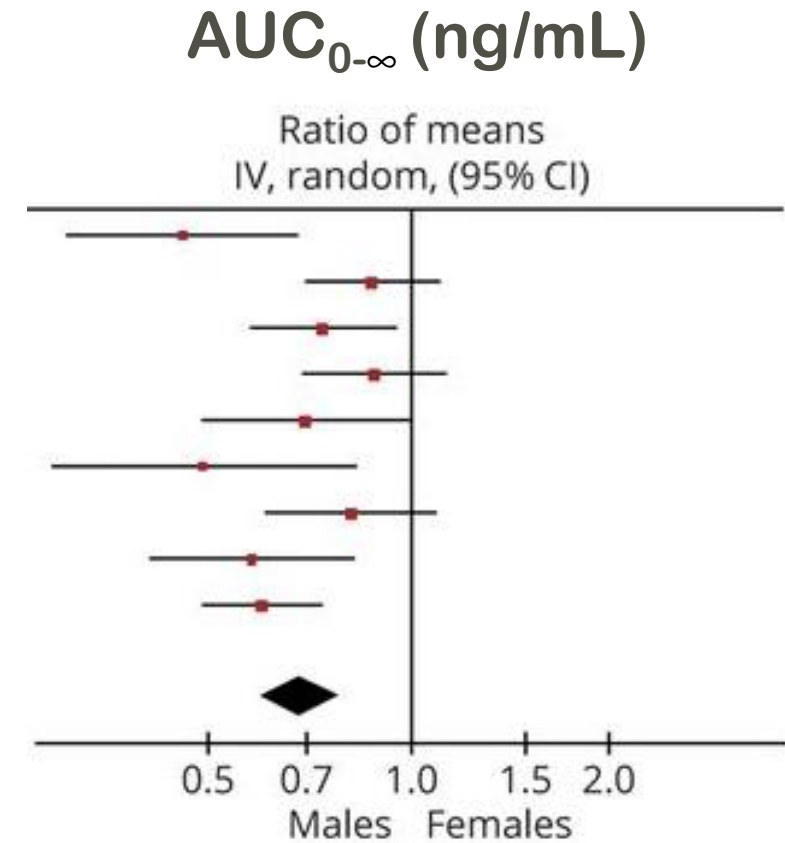
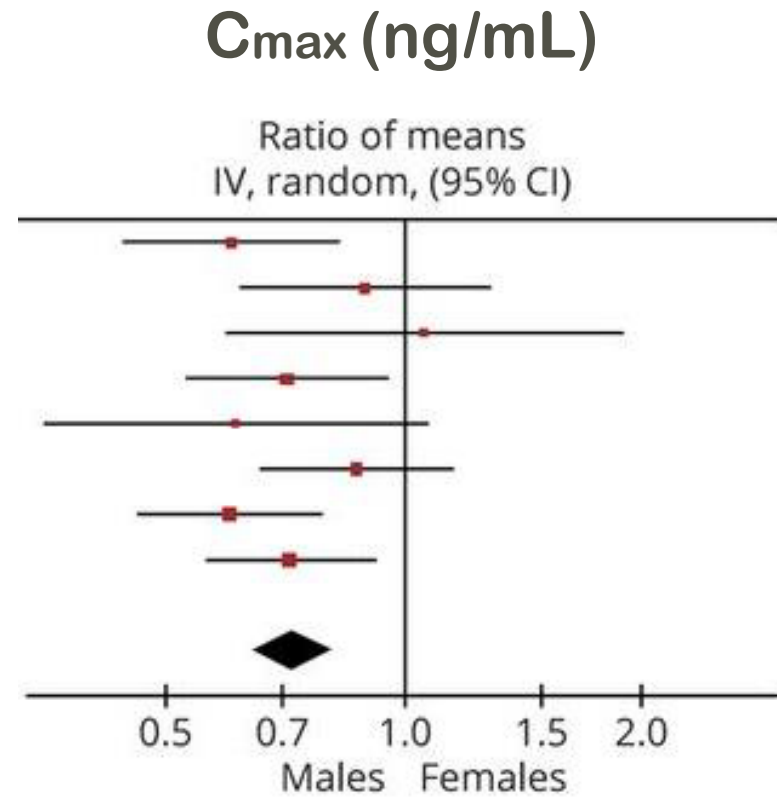
Launer et al. Neurology (1999)
Global Burden of Disease Study Lancet Neurol (2018)

Pathofysiologie van migraine

- Exacte oorzaak nog onbekend
- Activatie van trigeminovasculaire systeem:
 - Nervus trigeminus activatie
 - Afgifte van neuropeptiden (o.a. CGRP)
 - Verwijding van bloedvaten
 - Activatie van pijnreceptoren

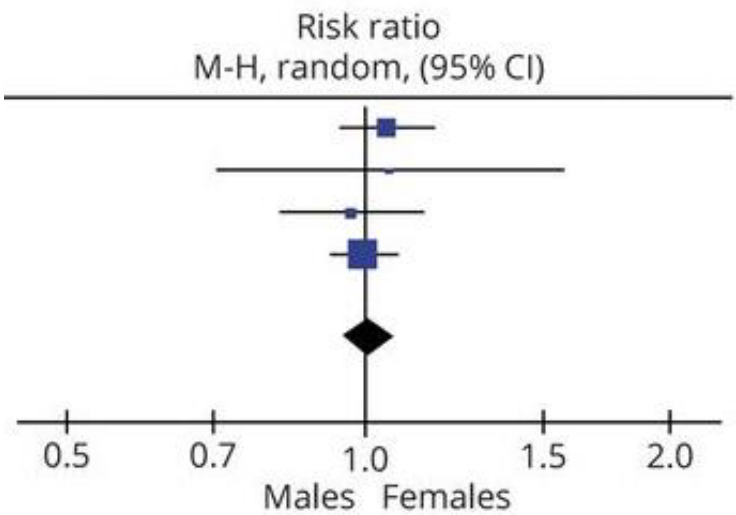


Sekse verschillen in farmacokinetiek

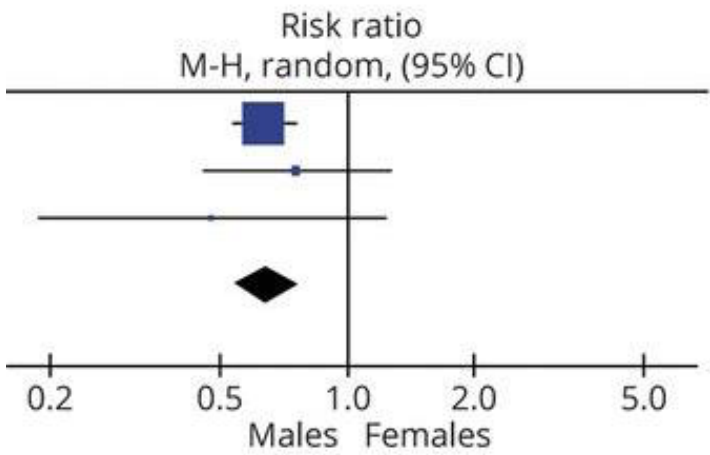


Sekse verschillen in klinische response op triptanen

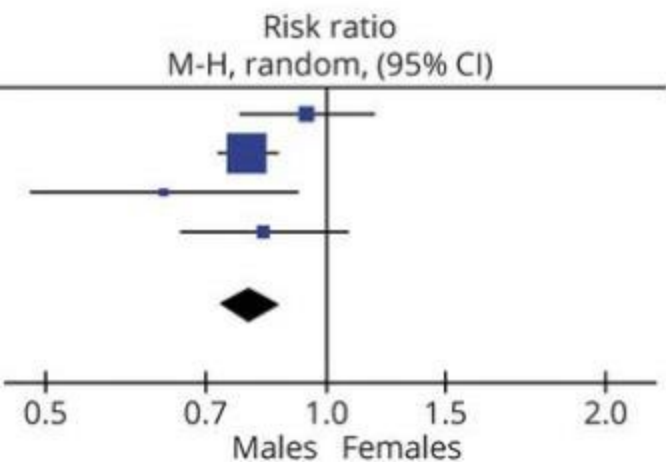
Pain free response



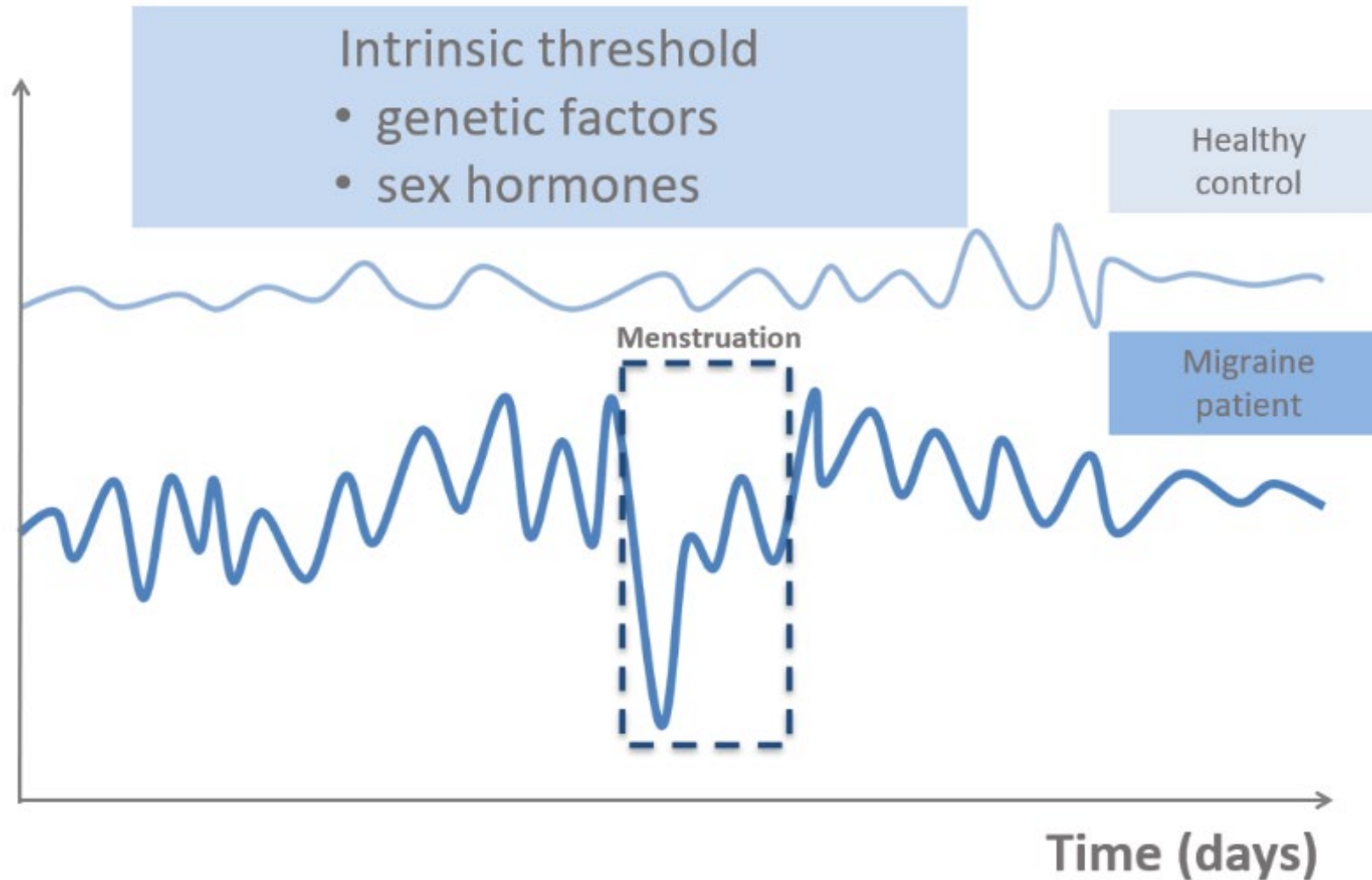
Recurrence



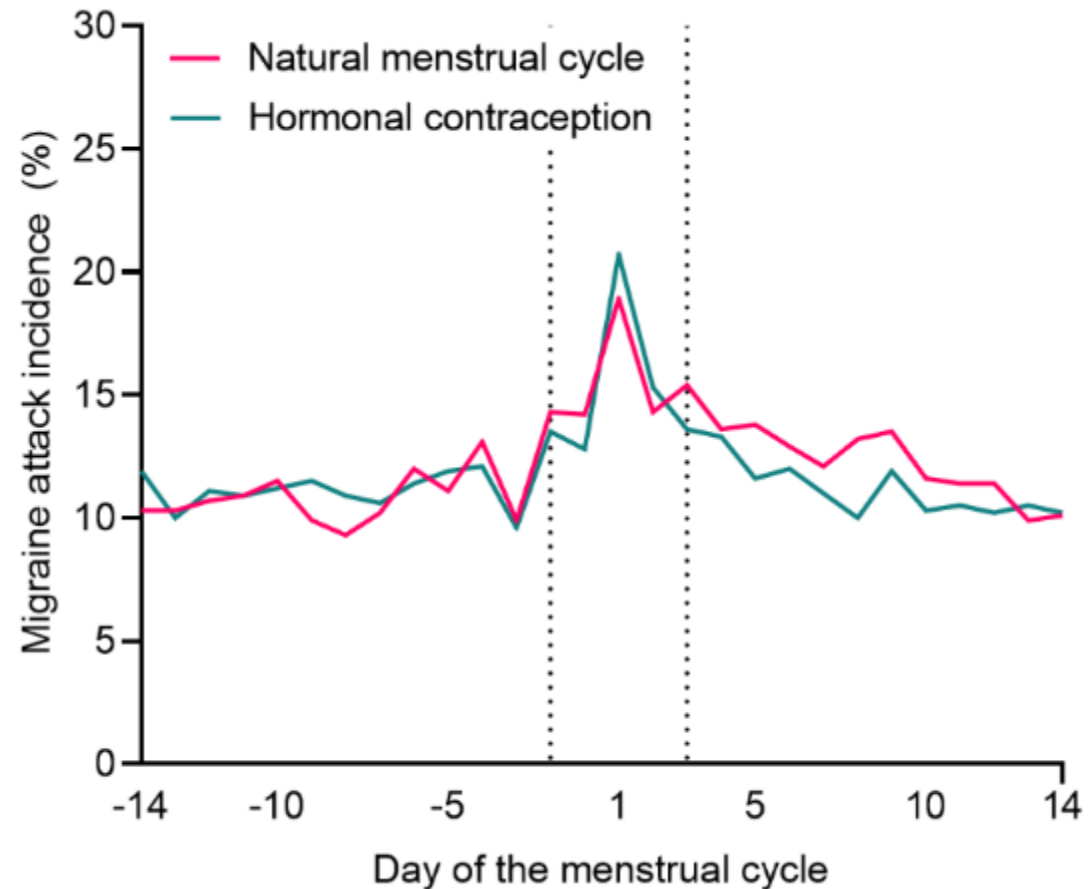
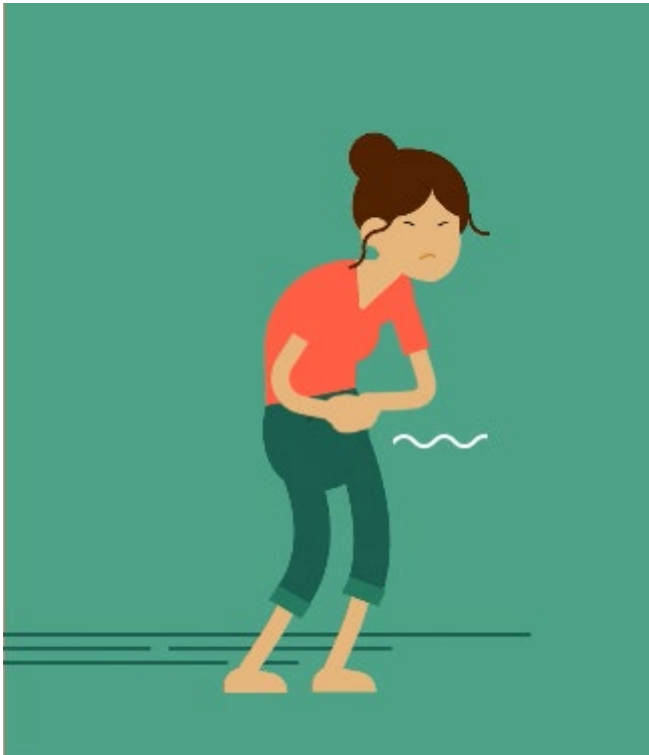
Adverse events



Drempel voor een migraine aanval



Menstruatie & hormoon vrije interval als migraine trigger



What to do?

- Oestrogeen suppletie?
- Progesteron suppletie ? (Mirena/Kyleena)
- Gecombineerde anticonceptie pil?
- Lage dosis HRT?



**Woman, Hormones
Attacks & Treatment**

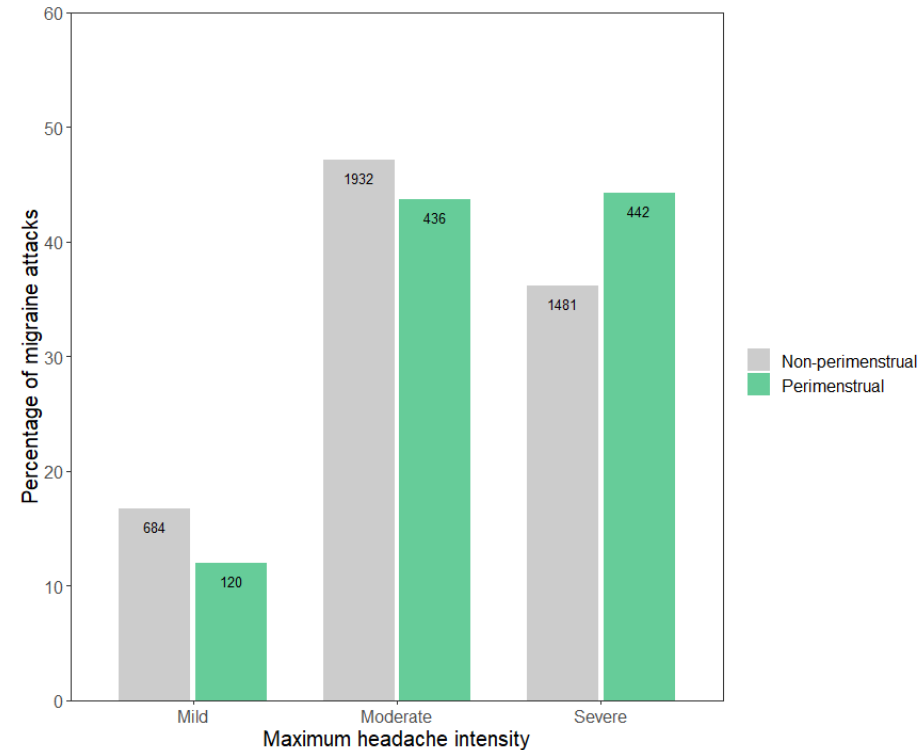


WHAT! Study: 3 onderdelen



1. Longitudinale E-diary studie

500 vrouwen met migraine
Follow-up ~ 3 menstruele cycli
Primare uitkomst: duur aanval



Intensiteit van een aanval

WHAT! Study: 3 onderdelen



1. Longitudinale E-diary studie

500 vrouwen met migraine
Follow-up ~ 3 menstruele cycli
Primare uitkomst: duur aanval



2. Hormonale regulatie

vrouwen met migraine
Sex hormonen in bloed, urine en speeksel
in verschillende fasen van de cyclus

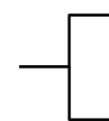


3. Hormone behandeling

Proof of concept
Gerandomiseerde open-label trial
3 maanden

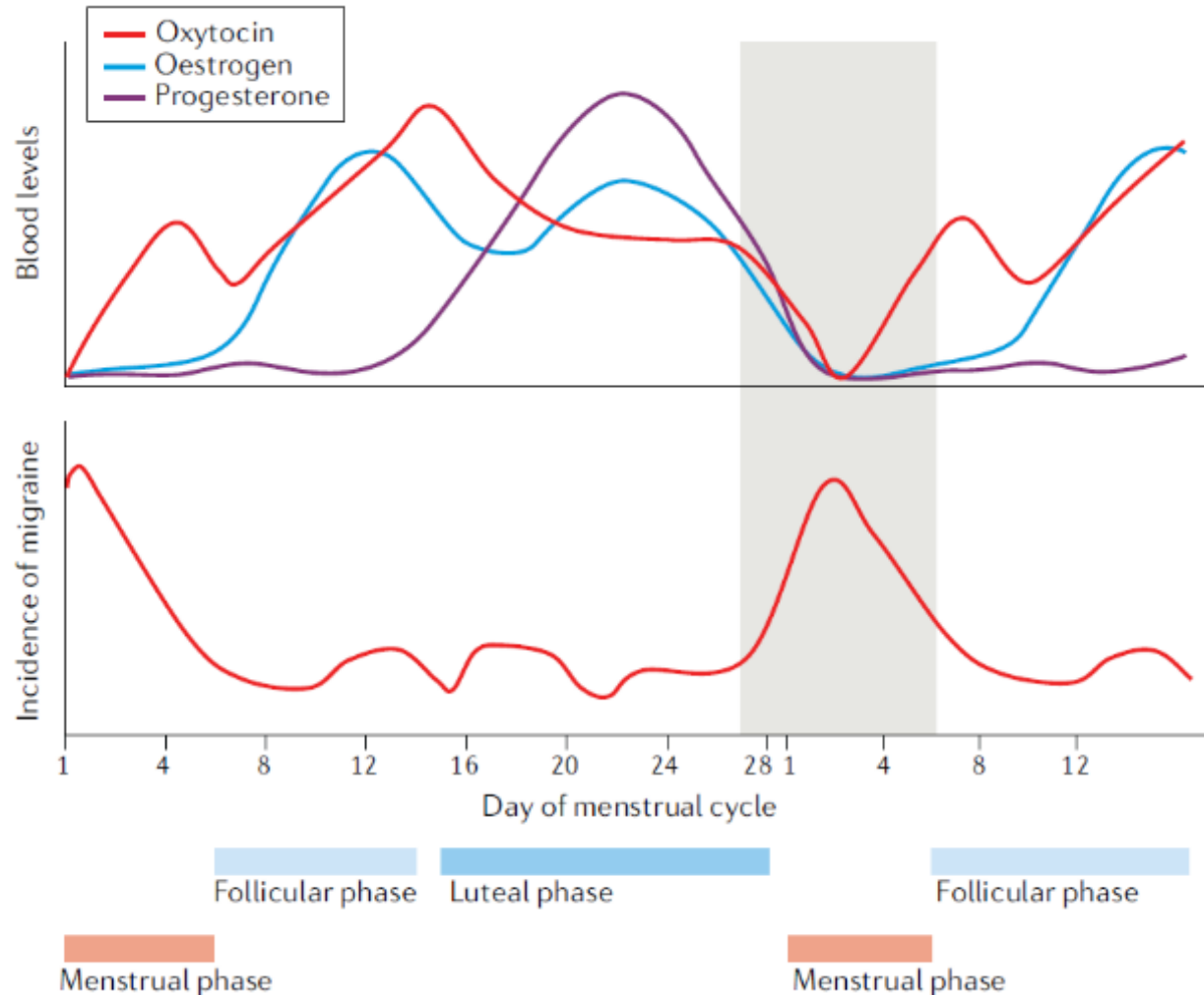
ethinylestradiol/levonorgestrel
(30/150 µg/day)

Oral contraceptive pill
without stopweek
(n=180)

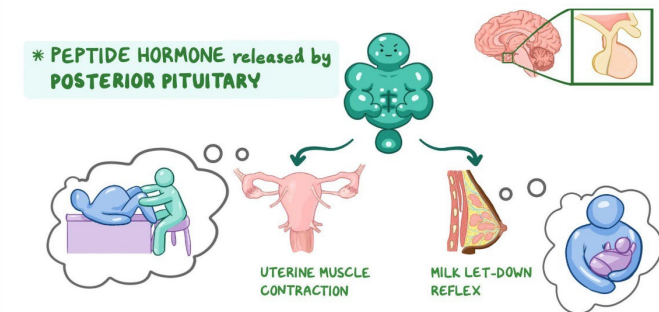


Vitamin E
(n=180)

Hormonen van invloed?

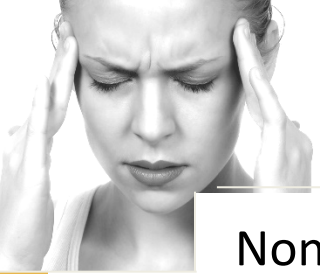


1. Korte termijn suppletie met **oestrogeen** stelt een migraine aanval uit
2. Suppletie met **progesteron** heeft geen effect
3. **Oxytocine?**



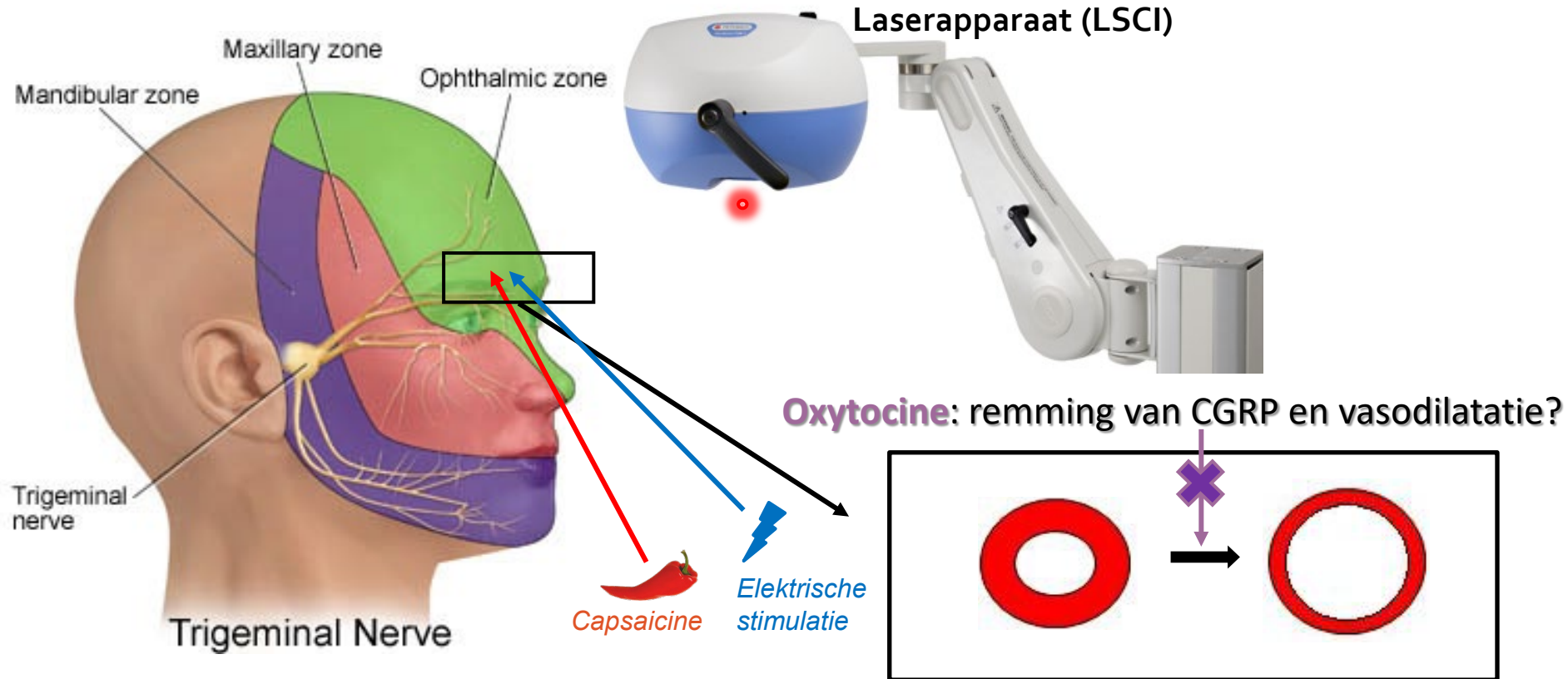
Sommerville et al. Headache (1972)

Krause et al. Nature (2021)



Oxytocine studie: voorhoofd onderzoeksmodel

Non-invasief onderzoek in mensen naar lokale **nervus trigeminus** gemedieerde **vasodilatatie**



Capsaicine: Induceert CGRP (neuropeptide) afgifte via activatie van TRPV1 kanalen

Elektrische stimulatie: Neuropeptide afgifte zonder directe activatie van deze kanalen

Take home

- Migraine is een neurovasculaire aandoening met een hoge ziektelast
- Migraine heeft een hogere prevalentie en ziektelast in vrouwen
- 2/3 van vrouwen met migraine hebben menstruele migraine
- Vrouwen met menstruele migraine lopen het risico op medicatie overgebruik en chronificatie
 - Adequate monitoring en behandeling is essentieel
- Oestrogeen daling is waarschijnlijk onderdeel van de pathofysiologie, maar er lijken meer hormonen een rol te spelen
- Orale anticonceptie wordt veel voorgeschreven voor menstruele migraine, maar nog zonder voldoende evidence
- Binnenkort resultaten WHAT-studie

VRAGEN?



Combination pill as migraine prophylaxis

Study	Design	Included (n)	Treatment	Findings
Coffee, 2014	Open-label	32	Continuous use	Headache scores ↓
Sulak, 2007	Observational	114	Continuous use	Headache scores ↓
De Leo, 2011	Blinded RCT	60	24 days active + 4 placebo	Migraine attacks ↓
Nappi, 2013	Open-label	32	26 days active + 2 placebo	Migraine attacks ↓
Calhoun, 2004	Retrospective	11	Estradiol during stop week	Headache days ↓
MacGregor, 2002	Blinded RCT	14	Estradiol during stop week	Migraine attacks ≈



The 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

Tuzourio et al. BMJ (1995); Chang et al. BMJ (1999); Etminan et al. BMJ (2005); Kurth et al. Neurology (2005); Bousser and Welch Lancet Neurol (2005); Stang et al. Neurology (2005); MacClellan et al. Stroke (2007)