



RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING  
CHRONISCH RECIDIVERENDE HOOFDPIJN  
ZONDER NEUROLOGISCHE AFWIJKINGEN  
1<sup>ste</sup> herziening, 2007

Commissie Kwaliteit van de  
Nederlandse Vereniging voor Neurologie  
Werkgroep Richtlijnen Hoofdpijn

Leden:

E.G.M. Couturier (voorzitter), Medisch Centrum Boerhaave, Amsterdam  
M.A.M. Bomhof, Amphia Ziekenhuis, Breda  
R.H.J.M. Gooskens, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht  
A. Keyser, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen  
W.M. Mulleners, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Consulent:

M.J. Sorbi, Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht, Utrecht

## INHOUD

1. Inleiding.....	2
2. Richtlijnen, samenvatting.....	6
3. Hoofdpijnclassificatie volgens ICHD-II .....	12
4. Diagnostiek bij niet acute hoofdpijn .....	17
5. Migraine: acute behandeling .....	26
6. Migraine: preventieve behandeling.....	38
7. Migraine: rond de menstruatie .....	52
8. Migraine: bij kinderen.....	56
9. Spanningshoofdpijn.....	61
10. Cluster hoofdpijn .....	67
11. Aangezichtspijn .....	77
12. Medicatie overgebruikshoofdpijn.....	86
13. Niet medicamenteuze behandeling van hoofdpijn .....	93

De Richtlijnen zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van publicatie. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaardt de Nederlandse Vereniging voor Neurologie geen aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen. Elke medicus blijft zelf verantwoordelijk voor zijn beroepsuitoefening.

## Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

Tien jaar na de uitgave van de “NVN-Richtlijnen Hoofdpijn”(1) is deze toe aan een herziening. De werkgroep heeft alle hoofdstukken van deze richtlijn herzien. Bovendien werden extra hoofdstukken toegevoegd aangaande menstruele migraine, aangezichtspijn en ook met betrekking tot de niet-medicamenteuze behandeling van hoofdpijn. Professor M.J. Sorbi en J. van Bokhorst, psychologen, waren voor dit laatste onderdeel verantwoordelijk.

De onderwerpen in deze richtlijn zijn door de commissie bepaald. Daarmee is niet gestreefd naar volledigheid, maar zijn de belangrijkste aspecten gedekt. De belangrijkste literatuurbron was Medline en Pubmed. Tevens werden referenties nagezocht uit de literatuur en werden monografieën geraadpleegd. Er werd waar mogelijk een indeling van de literatuur en richtlijn gegeven op basis van de zwaarte van de bewijsklasse volgens onderstaande tabel.

Deze richtlijnen hebben betrekking op hoofdpijn met een chronisch en recidiverend karakter. De termen chronisch en recidiverend impliceren dat de richtlijnen niet gelden voor recent (bij migraine 1<sup>ste</sup> aanval en bij spanningshoofdpijn eerste 3 maanden) ontstane hoofdpijn. In de International Headache Society-criteria wordt aangegeven hoe vaak en hoe lang een bepaald type hoofdpijn aanwezig moet zijn alvorens men de diagnose kan stellen. Bij de definiëring van de verschillende types primaire hoofdpijn zal worden uitgegaan van de ICHD-II uit 2004(2) (zie verder hoofdstuk 3).

Richtlijnen zijn een middel om de kwaliteit van de zorg van patiënten met hoofdpijn te verbeteren. Uiteindelijk wordt het succes van de zorg afgemeten aan de kwaliteit van leven van de patiënt. Echter, altijd zal de richtlijn omgezet moeten worden in een voor het individu toepasbare vorm. Tevens moet een afwijken van de richtlijn mogelijk zijn. De voorwaarde is dan wel dat er een argumentatie gegeven kan worden om deze stap te verklaren.

### Inleiding

Hoofdpijn treft bijna iedereen, op zijn minst af en toe. Het is op zeker moment een probleem in het leven van 40% van de mensen in Nederland. Het is een van de meest frequente redenen voor consultatie in zowel de praktijk van de huisarts als van de neuroloog. In zijn verschillende vormen vertegenwoordigt hoofdpijn een enorme socio-economische last.(3-5)

Migraine komt in 15% van de volwassen populatie voor, bij vrouwen meer dan bij mannen in een verhouding van 3:1.(6) Een geschatte 50.000 aanvallen worden *iedere dag* ervaren,  $\frac{3}{4}$  hiervan invaliderend. Terwijl migraine voorkomt bij kinderen (bij wie de diagnose vaak wordt gemist) en bij bejaarden, is het zeer problematisch in de productieve jaren (late adolescentie tot 50-tigers). Als gevolg, zijn er dagelijks 30.000 mensen afwezig van werk of school door toedoen van migraine.(6) De kosten voor de Nederlandse economie overstijgen mogelijk 250 miljoen euro per jaar.

Spanningshoofdpijn in z'n episodische vorm treft tot 80% van de mensen af en toe(7), velen hiervan refereren eraan als “normale” of “gewone” hoofdpijn. Als gevolg hiervan

behandelen zij zichzelf daarom zonder consultatie van de dokter, gebruikmakend van OTC medicatie en over het algemeen is dit effectief. Toch kan het een zeer belemmerende enige uren durende hoofdpijn(8) zijn en de hoge prevalentie van deze aandoening betekent dat de economische last door verlies of vermindering van arbeidsprestatie is te vergelijken met die van migraine.(9) In een minderheid is episodische spanningshoofdpijn vaak optredend, terwijl tot 3% van de volwassenen last hebben van het chronische type(10) optredend op meer dan 15 dagen iedere maand. Die mensen hebben een hoge morbiditeit en kunnen substantieel geïnvalideerd zijn, velen zijn chronisch afwezig van hun werk.

Cluster hoofdpijn is veel minder vaak voorkomend, met een prevalentie van ongeveer 0.05%, maar is heftig en vaak terugkerend. Medicatie-overgebruikshoofdpijn is gewoonlijk een chronisch dagelijkse hoofdpijn, en kan tot 2% van de volwassen populatie aandoen, en komt ook bij kinderen voor.

Beide aandoeningen dragen significant bij aan de invaliditeitslast van hoofdpijn.

Ondanks deze statistische gegevens zijn er aanwijzingen dat hoofdpijnstoornissen ondergediagnosticeerd en onderbehandeld zijn in Nederland, Europa en de VS.(11)

### **Belangenverklaring**

De werkgroepleden verklaren geen van allen consultatieve functies te hebben en geen lid van een adviesraad bij farmaceutische firma's op gebied van hoofdpijn te zijn. Incidenteel is er de laatste drie jaar sprake geweest van wetenschappelijk geneesmiddelonderzoek met METC goedkeuring en standaardhonoraria. De leden van de Werkgroep Richtlijnen Hoofdpijn zijn in de loop der jaren door verschillende farmaceutische bedrijven die antimigraine middelen op de markt brengen gesponsord i.v.m. het bijwonen van internationale congressen (zoals de AAN en andere internationale wetenschappelijke congressen). Dit geschiedde volledig volgens de daarvoor in Nederland geldende wettelijke richtlijnen met inbegrip van de betaling van de eigen bijdragen.

De werkgroepleden menen dat er geen sprake is van enig belangenconflict ter zake van hun bijdrage aan deze commissie, noch in financiële, noch in persoonlijke sfeer.

### **Referenties**

1. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. Commissie Kwaliteitsbewaking van Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Werkgroep Richtlijnen Hoofdpijn. Utrecht; 1997.
2. The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). Cephalalgia 2004;24(Supplement 1):1-160.
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 2007;68(5):343-9.
4. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001;41(7):646-57.
5. Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. Headache 1998;38(2):87-96.

6. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003;23:519-27.
7. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21(7):774-7.
8. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003;23(1):59-66.
9. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193-210.
10. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279:381-383.
11. Consensus statement on improving migraine management. *Headache* 1998;38(10):736.

## **Tabel: Indeling van de literatuur naar mate van bewijs**

### *Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)*

- A1 systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### *Voor artikelen betreffende: diagnostiek*

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een van tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### *Niveau van bewijs van de conclusies*

1. 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2. tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3. 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4. mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

## Hoofdstuk 2. Richtlijnen (samenvatting)

### Diagnostiek bij niet-acute hoofdpijn

Het is aangetoond dat het afnemen van een zorgvuldige anamnese het belangrijkste deel van de neurologische consultatie bij patiënten met niet-acute hoofdpijn vormt (*niveau 1*).

Het is aangetoond dat een neurologisch onderzoek een noodzakelijk onderdeel vormt van deze consultatie (*niveau 1*). Er is geen overeenstemming in de literatuur hoe uitvoerig dit onderzoek moet zijn. De werkgroepleden zijn van mening dat een onderzoek zoals omschreven in tabel 2 wenselijk is (*niveau 4*).

Bij patiënten met een anamnese passend bij migraine zonder afwijkingen bij het neurologisch onderzoek is er in het algemeen geen indicatie voor aanvullend beeldvormend of elektrofysiologisch onderzoek (*niveau 2*).

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten die niet aan strikte diagnostische criteria voldoen er een ruimere indicatie voor beeldvormende diagnostiek is (*niveau 3*).

Bij spanningshoofdpijn en normaal neurologisch onderzoek is er meestal geen indicatie voor verder onderzoek maar de bewijskracht in de literatuur om dit te onderbouwen is zwak (*niveau 4*).

In de literatuur zijn duidelijkere adviezen wanneer er wel een indicatie is voor uitbreiding van aanvullend onderzoek (tabel 3, hoofdstuk 4).

Er zijn aanwijzingen dat MRI beeldvormend onderzoek de voorkeur heeft boven CT-scan maar de meeste reviewartikelen spreken zich daar niet krachtig over uit (*niveau 3*).

De werkgroep is van mening dat er een zeer beperkte indicatie is voor gebruik van EEG bij de diagnostiek: bij ongebruikelijk korte hoofdpijnperiodes; bij ongebruikelijke aurasymptomen en bij aanwijzingen voor epilepsie (*niveau 4*).

Er is geen bewijs voor het nut van evoked potentiaalonderzoek; EMG; SPECT; PET; autonome testonderzoek of transcranieel Doppler onderzoek (*niveau 4*).

### Migraine: medicamenteuze behandeling (acuut)

Stap 1a: *zonder recept verkrijgbaar analgeticum/NSAID (niveau 1)*

- aspirine 600-900 mg tot 4 dd
- ibuprofen 400-600 mg tot 4 dd

zo nodig gecombineerd met prokineticum/anti-emeticum **domperidon 10mg** tot 4 dd

Stap 1b: *zonder of met recept verkrijgbaar analgeticum/NSAID i.c.m. prokinetisch anti-emeticum*

- aspirine 600-900 mg tot 4 dd (*niveau 1*)
- ibuprofen 400-600 mg tot 4 dd (*niveau 1*)

- **naproxen**, eerste gift **750 mg**, vervolgens **2-3 dd 250-500 mg**, maximaal **1250 mg/24uur** (*niveau 1*)
- **diclofenac 50-100 mg**, herhalen tot maximaal **200 mg/24uur** (*niveau 2*)

in alle gevallen gecombineerd met een prokineticum

- **metoclopramide 10 mg**
- **domperidon 20 mg**

Stap 2: **Parenteraal analgeticum/NSAID ± anti-emeticum** (*niveau 1*)

- **Diclofenac supp 100 mg** tot 2dd
- **Domperidon 30-60 mg** tot 120 mg dd

Stap 3: **Specifieke antimigraine middelen**

Onderstaande opsomming is in alfabetische volgorde

- **Almotriptan 12,5 mg** oraal, max 2dd (*niveau 1*)
- **Eletriptan 40-80 mg** oraal, max 80 mg dd (*niveau 1*)
- **Frovatriptan 2,5 mg** oraal, max 2dd (*niveau 1*)
- **Naratriptan 2,5 mg** oraal, max 2dd (*niveau 1*)
- **Rizatriptan 10 mg** (normaal of SMELT) oraal, max 2dd (*niveau 1*)  
*In combinatie met β-blocker 5 mg oraal, max 10 mg dd*
- **Sumatriptan** (*niveau 1*)
  - **50 mg** of **100 mg** (normaal of FTAB) oraal, max **300 mg dd**
  - **20 mg** neusspray, max 2 dd
  - **25 mg** zetpil (braken), max 2dd
  - **6 mg** subcutaan (braken, snelle en/of hoge effectiviteit), max 2dd
- **Zolmitriptan 2,5-5 mg** (normaal of ZIP), max 10 mg dd (*niveau 1*)
- **Ergotamine 1-2 mg** zetpil, max **4 mg** dd, max 1 dag/week (*niveau 2*) **alleen op strikte indicatie**

Stap 4: **Combinaties**

- **Sumatriptan 50-100 mg** i.c.m. **naproxen 500 mg** (*niveau 2*)
- Combinaties van stap 1 en 3 (*niveau 4*)
- Combinaties van stap 2 en 3 (*niveau 4*)

Stap 5: **Spoedeisende behandeling onder medisch toezicht** (*niveau 2*)

- **Diclofenac 75 mg** intramusculair, combineren met **chloorpromazine 25-50 mg** suppositorium (sedativum, anti-emeticum) of **metoclopramide 10 mg** intramusculair/intraveneus (anti-emeticum)

### **Migraine: medicamenteuze behandeling (preventief)**

I. *Eerstelijnsbehandeling, keuze wordt bepaald door comorbiditeit, bijwerkingenprofiel en kostenaspecten.*

**Atenolol 2 dd 50 mg** (grenzen 50-100 mg daags)

**Metoprolol 1 dd 100 mg retard** (grenzen 100-200 mg daags)

**Propranolol 1 dd 80 mg retard** (grenzen 40-240 mg daags)

**Topiramaat 2 dd 50 mg** (grenzen 50-200 mg daags)

**Valproaat 2 dd 500 mg retard** (grenzen 500-1500 mg daags)



II. *Tweedelijnsbehandeling.*

**Flunarizine 1 dd 10 mg** (grenzen 5-10 mg daags)

**Methysergide 3 dd 1mg** (grenzen 2-6 mg daags) **1 maand medicatiepauze elke 6 maanden**

**Pizotifeen 1 dd 1,5 mg** (grenzen 0,5-4,5 mg daags)

De beta-blockers propranolol, metoprolol, atenolol, timolol en nadolol zijn aangetoond effectief voor de profylactische behandeling van migraine (*niveau 1*).

Er is geen bewijs dat binnen de klasse één van deze middelen superieur is (*niveau 1*).

Voor de profylactische behandeling van migraine zijn valproaat/divalproex en topiramataat bewezen effectief (*niveau 1*); effectiviteit van gabapentin is onvoldoende aangetoond (*niveau 1*); lamotrigine is waarschijnlijk niet effectief (*niveau 1*).

Flunarizine is aangetoond werkzaam voor de profylaxe van migraine (*niveau 1*); voor de overige calciumantagonisten is er onvoldoende bewijs van werkzaamheid (*niveau 2*).

De 5-HT<sub>2</sub>-antagonisten pizotifeen en methysergide zijn bewezen effectief voor de preventieve behandeling van migraine (*niveau 1*). Gezien de problematische bijwerkingen worden ze als tweedelijns behandeling aanbevolen.

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat amitriptyline de aanvalsfrequentie van migraine reduceert (*niveau 2*).

Er bestaat thans geen bewijs voor de effectiviteit van SSRI's voor de profylactische behandeling van migraine (*niveau 1*).

Er zijn enige aanwijzingen dat lisinopril en candasartan werkzaam zijn bij de profylactische behandeling van migraine (*niveau 3*).

Riboflavine, coenzym Q10, tanacetum parthenium en petasites hybridus extract zijn mogelijk effectief ter profylaxe van migraine (*niveau 2*), de effectiviteit van botulinetoxine en magnesium is onvoldoende aangetoond (*niveau 2*).

## **Migraine: medicamenteuze behandeling bij kinderen**

### **A. Aanvalsbehandeling**

#### **1. Anti-emetica**

##### **a. Domperidon**

*Oraal:* zonodig eenmaal herhalen

3-6jr: 5mg, 6-12 jr: 10 mg, > 12jr: 20 mg

*Rectaal:* zonodig eenmaal herhalen

1- 2 jr: 10mg, 2-6 jr: 15mg (zetspil mag gehalveerd worden)

6-12 jr: 30 mg, >12 jr: 60 mg

##### **b. Metoclopramide** (cave extrapiramidale bijwerkingen bij het jonge kind)

*Oraal:* eenmalig

> 12 jr: 10 mg

*Rectaal:* eenmalig

> 12 jr: 20 mg

## 2. Analgetica

### a. Acetaminophen (paracetamol) paracetamol doses afgeleid van oraal 15mg/kg 4dd en rectaal 20 mg /kg 3 dd

*oraal*: zo nodig herhalen, maximaal 4 dd

1-4 jr: 120 mg; 4-6 jr : 240 mg; 6-12 jr: 320 mg; > 12 jr: 500 mg

*rectaal*: zonodig herhalen, maximaal 3 dd; 1-6 jr: 240 mg;

6-12 jr: 500 mg; > 12 jr: 1000 mg

### b. Ibuprofen

*oraal*: zo nodig herhalen, maximaal 3 dd

1-3 jr: 50mg; 3-8 jr: 100mg;

8-12jr: 200mg; >12 jr: 400mg

## 3. Overigen

### a. Sumatriptan

*nasaal*

> 12 jr: 10 mg 2dd, 2 uur tussen de 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> dosis

### b. Rizatriptan

*oraal*

5 mg gewicht tot 40 kg, 10 mg gewicht daarboven

## B. Profylactische behandeling

### 1. Propranolol

< 12 jr: 2dd 20 mg

> 12 jr: 2dd 40 mg

### 2. Flunarizine

3-12 jr: 1dd 5 mg

>12jr: 1dd 10 mg

gezien ernstige extrapiramidale bijwerkingen uitsluitend als tweede keus.

### 3. Topiramaat

>12 jaar, start 1 dd 25 mg ophogen 25 mg/week maximaal 2 dd 50 mg

### 4. Natrium Valproaat

heeft effect bij volwassenen. Bij kinderen onvoldoende bestudeerd.

## Spanningshoofdpijn: medicamenteuze behandeling

Medicamenteuze behandeling wordt alleen dan voorgeschreven wanneer maatregelen zoals uitleg, adviezen en geruststelling, veranderingen in levensstijl, en de niet-medicamenteuze behandeling van spanningshoofdpijn geen effect sorteren. Amitriptyline kan hiertoe worden voorgeschreven in een dosering van 25 mg vespere; pas na 6 weken kan het effect worden beoordeeld en de dosering zonodig worden verhoogd tot maximaal 100 mg. Een periode van 3 tot 6 maanden is vaak voldoende, zonodig kan het middel langer worden voorgeschreven. Profylactische behandeling kan alleen succesvol zijn wanneer overmatig gebruik van analgetica, ergotamine preparaten, en/of cafeïne tevoren wordt gestaakt. Van een vermoedelijk multifactoriële pathogenese uitgaand, is een multidimensionele behandelingsbenadering bij patiënten met chronische spanningshoofdpijn nodig.

Amitriptyline is aangetoond effectief voor de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn (*niveau 1*).

Er zijn enige aanwijzingen dat mirtazepine werkzaam is bij de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn (*niveau 2*).

Er is geen bewijs dat SSRI's effectief zijn bij de profylaxe van spanningshoofdpijn (*niveau 1*).

De effectiviteit van botulinetoxine bij de profylaxe van spanningshoofdpijn is onvoldoende aangetoond (*niveau 2*).

## **Cluster hoofdpijn**

### **1. Aanvalsbehandeling**

- a. 100 % zuurstof 7 liter per minuut gedurende 15 minuten (via masker)
- b. Sumatriptan 6 mg subcutaan

Bewijs niveau 1; volgorde van keuze bewijs niveau 4

### **2. Profylactische behandeling**

#### **1. Episodische cluster hoofdpijn**

- a. Verapamil 3 dd 80 mg tot 2 dd 240 mg; eventueel tot 960mg/24h met ECG-controle
- b. Lithium carbonaat (Priadel 1200 mg 1 x per dag) 3dd 300 à 400 mg lithiumcarbonaat op geleide van de dalbloedspiegel 0,8-1,2 mmol/l.
- c. Methysergide 3 dd 1 mg.
- d. Pizotifeen 1 dd 1,5 mg.
- e. Ergotamine tartraat (1-2 mg voor de nacht)
- f. Prednison (te beginnen met 60 mg)

#### **2. Chronische cluster hoofdpijn**

- a. Verapamil 3 dd 80 mg tot 2 dd 240 mg; eventueel tot 960mg/24h met ECG-controle
- b. Lithium carbonaat (Priadel 1200 mg 1 x per dag) 3dd 300 à 400 mg lithiumcarbonaat op geleide van de dalbloedspiegel 0,8-1,2 mmol/l.
- c. Pizotifeen 1 dd 1,5 mg.
- d. Methysergide 3 dd 1 mg

Bewijs niveau 1 en 2; volgorde van keuze bewijs niveau 4

## **Medicatie overgebruikshoofdpijn**

- MOH is een veel voorkomende onderschatte aandoening
- Met gerichte anamnese aangevuld met hoofdpijn dagboek/kalender goed op te sporen
- Uitvoerige uitleg en opstellen van gestructureerd plan van onttrekking
- Detoxicatie abrupt en poliklinisch goed te doen
- Farmacologische ondersteuning bij zwaardere gevallen met corticosteroiden, amitriptyline e.d.
- Kortdurende klinisch onttrekking bij recidiveren, barbituraat- of opiaatverslaving, ernstige comorbiditeit
- Ondersteunende psychotherapie soms nodig
- In follow-up aandacht voor behandeling onderliggende vorm van hoofdpijn
- “Regel van 2 op 7”: strikte afspraken over toekomstig beperkt gebruik van acute medicatie

## **Migraine en spanningshoofdpijn: Niet-medicamenteuze behandelingsvormen**

### **Ontspanningstraining (OT), biofeedback (BF) en cognitieve gedragstherapie (CGT) bij volwassenen**

Het is aangetoond dat OT, BF en CGT elk een preventief effect hebben op vooral de aanvalsfrequentie van *migraine*. Het effect is matig groot en gemiddeld 32-49%, versus 5% bij wachtlijst controle en 9% bij aandachtscontrole (*niveau 1*).

Hetzelfde is aangetoond voor de hoofdpijnfrequentie of de hoofdpijnindex (een gecombineerde maat waar hoofdpijnfrequentie deel van uitmaakt) van *spanningshoofdpijn*. Het effect is behoorlijk groot en gemiddeld 37-48%, versus 1,6% bij wachtlijst controle en 17% bij aandachtscontrole (*niveau 1*).

Het gaat hierbij om afzonderlijke effecten van de methoden. Het is niet zeker dat BF het effect van OT versterkt. Kiest men voor biofeedback dient men zich te realiseren dat alleen de effecten van de elektromyografische BF en de temperatuur BF zijn aangetoond (*niveau 1*).

*Advies.* Ontspanningstraining en cognitieve gedragstherapie zijn preventieve behandelingsopties voor *migraine* en *spanningshoofdpijn* bij volwassenen. Toevoeging van biofeedback lijkt vooralsnog niet noodzakelijk.

### **Acupunctuur, manuele therapie, chiropractie en reguliere massage bij volwassenen**

Het is aangetoond dat acupunctuur bij migraine en bij spanningshoofdpijn niet superieur is aan placebo of 'sham' acupunctuur (*niveau 1*).

Er is onvoldoende bewijs dat chiropractie effect werkzaam is bij *migraine* (*niveau 3*) en er zijn aanwijzingen dat dit hetzelfde geldt voor manuele therapie en reguliere massage (*niveau 3*); voor *spanningshoofdpijn* is de evidentie zwakker (*niveau 3*). De overige fysische behandelingen zijn onvoldoende bewezen.

*Advies.* Acupunctuur wordt niet geadviseerd, omdat is aangetoond dat het geen meerwaarde heeft boven placebo toepassingen. Manuele therapie, waaronder chiropractie en reguliere massage, kan van nut zijn bij *migraine*.

### **OT en CGT bij kinderen**

Het is aannemelijk dat OT bij kinderen effect heeft op de aanvalsfrequentie van *migraine* (*niveau 2*) en er zijn aanwijzingen dat dit ook geldt voor CGT (*niveau 3*). Vooralsnog geldt dit niet voor *spanningshoofdpijn*. Een recente meta-analyse suggereert dat de niet-medicamenteuze behandeling van kinderen met hoofdpijn potentie heeft en verder onderzoek verdient.

*Advies.* Ontspanningstraining en cognitieve gedragstherapie kunnen kinderen met hoofdpijn helpen en als de behandeling aanslaat zijn de effecten groot. Mogelijk is een combinatie van beide behandelmethoden het meest aan te raden. De behandelaar doet er goed aan de ouders bij de behandeling te betrekken en te streven naar een consistente benadering van het hoofdpijnprobleem door de omgeving van het kind.

### Hoofdstuk 3. Hoofdpijn classificatie

Met de publicatie van de classificatie van hoofdpijn door de International Headache Society in 1988 (Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain) werd een eerste stap gezet in de uniformering en wetenschappelijke onderbouwing van de diagnostiek van hoofdpijn syndromen. In tegenstelling tot eerdere classificaties heeft dit systeem zijn weg in de klinische en wetenschappelijke hoofdpijnwereld wel weten te vinden, en heeft inmiddels een solide plaats in de alledaagse praktijk gekregen. Met name de bekendheid van de hoofdgroepen 1 t/m 3 (migraine, spierspanningshoofdpijn en cluster hoofdpijn) is groot en heeft mede bijgedragen aan de verbetering van de diagnostiek van deze veelvoorkomende hoofdpijnsyndromen. Hierin ligt ook de grote verdienste van het systeem: door de uniformering en geslaagde disseminatie van het systeem is de kwaliteit, validiteit en vergelijkbaarheid van wetenschappelijk en klinisch handelen substantieel verbeterd.

Vanwege een gebrek aan kwalitatief hoogwaardige wetenschappelijke studies was de classificatie aanvankelijk grotendeels gebaseerd op zogenaamde 'expert opinion'. Desondanks heeft het 16 jaar geduurd voordat de eerste revisie in 2004 werd gepubliceerd als de 'International Classification of Headache Disorders 2nd edition'. Voor de totstandkoming van de tweede editie werden voorstellen voor nieuwe diagnostische categorieën en criteria voorbereid in werkgroepen, die zich hierbij zoveel mogelijk gebaseerd hebben op wetenschappelijke data om een optimale validatie van categorieën en criteria te waarborgen. Het aldus samengestelde concept werd vervolgens ter commentariëring voorgelegd aan de leden van de International Headache Society, waarna de definitieve versie gepubliceerd werd.

De tweede editie wijkt op vele punten af van de versie uit 1988, echter de structuur is onaangetast gebleven; zie tabel 2 voor verschillen. Dit betekent dat de onderscheiden diagnostische categorieën volgens een hiërarchisch concept vertakken, waarbij de hoofdpijnvormen onderverdeeld zijn in 14 hoofdgroepen, verder opgesplitst in hoofdpijntypen, subtypen en subvormen. De eerste 4 hoofdgroepen zijn gegroepeerd als primaire hoofdpijnvormen, de overige hoofdgroepen vormen samen de secundaire hoofdpijnvormen (=toegeschreven aan een bekende etiologische factor of met onderscheidende lichamelijke bevindingen). Elke diagnose kent een unieke ICHD-II code, waarin op de eerste positie het nummer van de corresponderende hoofdgroep vermeld staat; bij elke subdivisie van een hoofdgroep wordt een positie aan de code van de hoofdgroep toegevoegd gescheiden door een punt, ICHD-II-codes beslaan 2 tot maximaal 4 posities. ICHD-II-codes zijn samen vermeld met corresponderende ICD10NA-codes van de WHO. De 14 hoofdgroepen staan overzichtelijk gerangschikt in tabel, waarin ook de subdivisies van groep 1-4 vermeld staan. De complete ICHD-II is te raadplegen op en downloaden van [http://216.25.100.131/upload/CT\\_Clas/ihc\\_II\\_main\\_no\\_print.pdf](http://216.25.100.131/upload/CT_Clas/ihc_II_main_no_print.pdf); een elektronische versie is beschikbaar via [www.ihs-classification.org](http://www.ihs-classification.org)

Teneinde de ICHD-II-classificatie zinvol en verantwoord te kunnen gebruiken dient men enkele principes te kennen en hanteren. Elk hoofdpijnfenotype dat bij een individu herkenbaar is dient apart geclassificeerd te worden op basis van de vereiste criteria, waardoor één individu dus meerdere hoofdpijndiagnosen toegekend kan krijgen. Indien een hoofdpijnfenotype voldoet aan meerdere diagnostische categorieën kunnen andere

gegevens (b.v. familie-anamnese, beloop in de tijd, genetisch onderzoek etc.) gebruikt worden om een onderscheid te maken, met dien verstande dat een ‘volwaardige’ diagnostische categorie prioriteit heeft boven een ‘probable’ categorie. Indien een primair hoofdpijnfenotype *ontstaat* samen met een aandoening waarvan bekend is dat deze hoofdpijn kan veroorzaken prevaleert de diagnose van de secundaire hoofdpijnvorm. Indien een primair hoofdpijnfenotype *verergert* in deze situatie kan gekozen worden om naast de primaire ook de secundaire hoofdpijnvorm te diagnostiseren.

Ondanks de minutieuze voorbereiding van de tweede editie is de eerste revisie al een feit: de sectie ‘medication overuse headache’ is aangepast, waarbij gebruik van verschillende acute medicamenteuze behandelingen op meer dan 10 dagen per maand zonder dat de substanties individueel de grens van overmatig gebruik overschrijden nu apart geclassificeerd kunnen worden (Silberstein SD, Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJA, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ on behalf of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)—revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25:460–465).

**Tabel 1: International Classification of Headache Disorders II**

***PRIMARY HEADACHE DISORDERS***

**1. Migraine**

- 1.1 Migraine without aura
- 1.2 Migraine with aura
  - 1.2.1 Typical aura with migraine headache
  - 1.2.2 Typical aura with non-migraine headache
  - 1.2.3 Typical aura without headache
  - 1.2.4 Familial hemiplegic migraine (FHM)
  - 1.2.5 Sporadic hemiplegic migraine
  - 1.2.6 Basilar-type migraine
- 1.3 Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine
  - 1.3.1 Cyclical vomiting
  - 1.3.2 Abdominal migraine
  - 1.3.3 Benign paroxysmal vertigo of childhood
- 1.4 Retinal migraine
- 1.5 Complications of migraine
  - 1.5.1 Chronic migraine
  - 1.5.2 Status migrainosus
  - 1.5.3 Persistent aura without infarction
  - 1.5.4 Migrainous infarction
  - 1.5.5 Migraine-triggered seizures
- 1.6 Probable migraine
  - 1.6.1 Probable migraine without aura
  - 1.6.2 Probable migraine with aura
  - 1.6.5 Probable chronic migraine
- 2. Tension-type headache (TTH)**
- 2.1 Infrequent episodic tension-type headache
  - 2.1.1 Infrequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness
  - 2.1.2 Infrequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
- 2.2 Frequent episodic tension-type headache
  - 2.2.1 Frequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness
  - 2.2.2 Frequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
- 2.3 Chronic tension-type headache
  - 2.3.1 Chronic tension-type headache associated with pericranial tenderness
  - 2.3.2 Chronic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
- 2.4 Probable tension-type headache
  - 2.4.1 Probable infrequent episodic tension-type headache
  - 2.4.2 Probable frequent episodic tension-type headache
  - 2.4.3 Probable chronic tension-type headache

**3. Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias**

- 3.1 Cluster headache
  - 3.1.1 Episodic cluster headache
  - 3.1.2 Chronic cluster headache
- 3.2 Paroxysmal hemicrania
  - 3.2.1 Episodic paroxysmal hemicrania
  - 3.2.2 Chronic paroxysmal hemicrania (CPH)
- 3.3 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT)
- 3.4 Probable trigeminal autonomic cephalgia
  - 3.4.1 Probable cluster headache
  - 3.4.2 Probable paroxysmal hemicrania
  - 3.4.3 Probable SUNCT

**4. Other primary headaches**

- 4.1 Primary stabbing headache
- 4.2 Primary cough headache
- 4.3 Primary exertional headache
- 4.4 Primary headache associated with sexual activity
  - 4.4.1 Preorgasmic headache
  - 4.4.2 Orgasmic headache
- 4.5 Hypnic headache
- 4.6 Primary thunderclap headache
- 4.7 Hemicrania continua
- 4.8 New daily-persistent headache (NDPH)

***SECONDARY HEADACHE DISORDERS***

- 5. Headache attributed to head and/or neck trauma**
- 6. Headache attribute to cranial or cervical vascular disorder**
- 7. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder**
- 8. Headache attributed to a substance or its withdrawal**
- 9. Headache attributed to infection**
- 10. Headache attributed to disorder of homoeostasis**
- 11. Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures**
- 12. Headache attributed to psychiatric disorder**
- 13. Cranial neuralgias and central causes of facial pain**
- 14. Other headache, cranial neuralgia, central or primary facial pain**



**Tabel 2: IHS-classificatie 1988 versus 2004**

<i>IHS-classificatie 1988<sup>3</sup></i>		<i>IHS-classificatie 2004 (ICHD-II)<sup>4</sup></i>	
1.1	Migraine without aura	1.1	Migraine without aura
1.2	Migraine with aura	1.2	Migraine with aura
1.2.1	Migraine with typical aura	1.2.1	Typical aura with migraine headache
1.2.2	Migraine with prolonged aura	1.2.2	Typical aura with non-migraine headache
1.2.3	Familial hemiplegic migraine	1.2.3	Typical aura without headache
1.2.4	Basilar migraine	1.2.4	Familial hemiplegic migraine (FHM)
1.2.5	Migraine aura without headache	1.2.5	Sporadic hemiplegic migraine
1.2.6	Migraine with acute onset aura	1.2.6	Basilar-type migraine
1.3	Ophthalmoplegic migraine	13.17	Ophthalmoplegic migraine
1.4	Retinal migraine	1.4	Retinal migraine
1.5	Childhood periodic syndromes that may be precursors to or associated with migraine	1.3	Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine
1.5.1	Benign paroxysmal vertigo of childhood	1.3.1	Cyclical vomiting
1.5.2	Alternating hemiplegia of childhood	1.3.2	Abdominal migraine
		1.3.3	Benign paroxysmal vertigo of childhood
1.6	Complications of migraine	1.5	Complications of migraine
1.6.1	Status migrainosus	1.5.1	Chronic migraine
1.6.2	Migrainous infarction	1.5.2	Status migrainosus
		1.5.3	Persistent aura without infarction
		1.5.4	Migrainous infarction
		1.5.5	Migraine-triggered seizures
1.7	Migrainous disorder	1.6	Probable migraine
		1.6.1	Probable migraine without aura
		1.6.2	Probable migraine with aura
		1.6.5	Probable chronic migraine

## Hoofdstuk 4. Diagnostiek bij niet acute hoofdpijn

### Inleiding

Bijna iedereen heeft wel eens hoofdpijn. Het is een frequent voorkomende stoornis met vele mogelijke oorzaken. Het merendeel van deze hoofdpijn hoort tot de primaire hoofdpijnstoornissen, zoals migraine, clusterhoofdpijn en spanningshoofdpijn. Daarnaast zijn er de secundaire hoofdpijnvormen waarbij een onderliggende pathologie aanwezig is. Deze secundaire hoofdpijnvormen zijn echter veel minder frequent dan de primaire.(1) De relatieve zeldzaamheid van secundaire hoofdpijn typen leidt tot overwegingen welke interventies er verricht moeten worden in het kader van diagnostiek om te kunnen onderscheiden tussen de onschuldige (maar wel vaak invaliderende) primaire hoofdpijn en de hoofdpijnvormen waarbij een onderliggende pathologie ontdekt en behandeld moet worden. Deze diagnostiek bestaat uit anamnese, lichamelijk onderzoek, eventueel beeldvormend onderzoek en verdere aanvullende diagnostiek.

Bij het onderzoek naar richtlijnen voor diagnostiek is gebruik gemaakt van al bestaande richtlijnen zoals die van de American Association of Neurology (AAN) in 2000 (2) en de British Association for the Study of Headache (BASH) gereviseerde editie januari 2007.(3)

Daarnaast is er gebruik gemaakt van drie handboeken.(4, 5, 6) Ten slotte werd ook op MedLine gezocht naar relevante literatuur.

### Anamnese

Er zijn geen diagnostische tests voor migraine of spanningshoofdpijn en de anamnese is het meest belangrijke. Het afnemen van een hoofdpijnanamnese kost tijd en het niet nemen van de tijd daarvoor is de belangrijkste oorzaak voor een verkeerde diagnose c.q. behandeling. Het meest belangrijk deel van de anamnese is het spontane verhaal van de patiënt over zijn/haar hoofdpijn. Dit neemt zelden meer dan enige minuten in beslag. Artsen zijn geneigd hoofdpijnen in te delen in specifieke diagnostische categorieën volgens bepaalde criteria (7) en gaan er vaak vanuit dat de patiënt slechts één type heeft. Patiënten zijn zich vaak bewust van het hebben van meer dan één hoofdpijntype. Daar moet de anamnese op aangepast worden. In tabel I wordt de benadering gegeven van de hoofdpijnanamnese zoals deze gebruikt wordt door de BASH.(3) Het bijhouden van een hoofdpijndagboek kan veel aanvullende informatie opleveren.

### Tabel 1

#### Hoofdpijn anamnese

1. Hoeveel verschillende hoofdpijntypes ervaart de patiënt?  
Gescheiden anamneses zijn noodzakelijk voor ieder hoofdpijn type. Belangrijk is om te concentreren op de voor de patiënt meest hinderlijke hoofdpijnvorm, maar de andere typen moeten niet over het hoofd gezien worden.
2. Vragen over de tijd
  - A) Wat is de aanleiding/reden van het huidige consult?
  - B) Wanneer is de hoofdpijn begonnen?

- C) Hoe frequent is de hoofdpijn en is er een specifiek tijds patroon? (onderscheiden tussen episodisch, dagelijks en constant).
- D) Hoe lang duurt de hoofdpijn?
- 3. Welk soort hoofdpijn?
  - A) Intensiteit van de pijn?
  - B) Kwaliteit van de pijn?
  - C) Plaats en uitstraling van pijn?
  - D) Begeleidende symptomen?
- 4. Oorzaak?
  - A) Predisponerende en uitlokkende factoren? (o.a. cafeïne misbruik)
  - B) Waardoor neemt de hoofdpijn toe of af?
  - C) Familiaire belasting van hoofdpijn?
- 5. Vragen over behandeling?
  - A) Wat doet de patiënt gedurende de hoofdpijn?
  - B) Zijn de activiteiten en functies verminderd of onmogelijk?
  - C) Welke medicatie en in welke hoeveelheden wordt nu gebruikt en is in het verleden gebruikt?
- 6. Gezondheidstoestand tussen de aanvallen?
  - A) Tussen de aanvallen in volledig gezond of met restverschijnselen?
  - B) Zijn er zorgen/angsten over nieuwe aanvallen of de oorzaak van de hoofdpijn?

### **Lichamelijk onderzoek**

Het nut van lichamelijk onderzoek bij hoofdpijn patiënten wordt soms ter discussie gesteld. In de literatuur wordt echter aangegeven dat een meer of minder uitgebreid lichamelijk c.q. neurologisch onderzoek geïndiceerd is (3, 8).

Het belangrijkste doel van het lichamelijk onderzoek is om structurele hersenaandoeningen uit te sluiten. Het geeft ook mogelijkheid om te screenen op comorbiditeit zoals een hypertensie en tenslotte dient het ook om patiënt, diens familie en de verwijzende arts gerust te stellen.

In de richtlijnen van de BASH (3) wordt aangegeven dat voor de meeste mensen met chronische hoofdpijn geruststelling het grootste deel van een succesvolle behandeling is. Het lichamelijk onderzoek vormt een belangrijk onderdeel van deze geruststelling. Binnen zekere grenzen wordt aangegeven dat des te zorgvuldiger het lichamelijk onderzoek des te beter. De hiervoor gebruikte tijd zal vele malen uitgespaard worden door toekomstige consultaties van nog steeds angstige patiënten te ondervangen. Bij een naonderzoek in migraineklinieken bleek dat minder dan 1% van de patiënten hoofdpijn had secundair aan een intracraniële laesie en dat al deze patiënten afwijkingen hadden bij het lichamelijk onderzoek.(9)  
Dit benadrukt het belang van neurologisch onderzoek ter uitsluiting van secundaire oorzaken voor hoofdpijn.

### **Beeldvormend onderzoek**

Voor zover te vinden is er slechts één uitvoerige richtlijn die zich bezig houdt met de beeldvormende diagnostiek bij niet-acute hoofdpijn patiënten.(2)

Deze richtlijn werd opgesteld door het US Headache Consortium bestaande uit 14 voornamelijk academisch werkende Amerikaanse neurologen waarbij de richtlijnen door een zevental belangrijke Amerikaanse organisaties bekrachtigd werden.

Dit waren onder andere de American Academy of Neurology, American Headache Society, National Headache Foundation, enzovoorts.

In deze richtlijnen wordt gesproken over non-acute headache, waarmee bedoeld wordt alle hoofdpijn vormen die langer dan 4 weken bestaan. Ook wordt gesproken over de “Primary Care Setting”, waarmee bedoeld worden alle patiënten die poliklinisch gezien worden door huisarts, algemeen arts of neuroloog. De richtlijnen willen specifiek aangeven of er bijzonderheden bij anamnese en lichamelijk onderzoek zijn die behulpzaam zijn bij het aantonen van significante intracraniale pathologie. Daarnaast wil men onderzoeken in hoeverre bij patiënten met niet acute hoofdpijn en normale neurologische bevindingen er bij CT of MRI onderzoek significante secundaire oorzaken voor deze hoofdpijn worden vastgesteld. Er werd een uitvoerig literatuur onderzoek verricht over de periode die zich uitstrekte van 1966 tot 1999. Daarbij wordt niet vermeld dat eenderde van deze studies vóór 1985 gepubliceerd werden en dat toen voornamelijk gebruik gemaakt is geweest van de eerste generatie CT scanners die minder gevoelig zijn dan de huidige CT en MRI scan mogelijkheden.

Een compleet overzicht van de methodologie werd elders beschreven.(10) In totaal werden 28 studies gevonden, waarin patiënten die zich presenteerden met niet-acute hoofdpijn, door middel van CT of MRI werden onderzocht. Deze artikelen worden uitvoerig beschreven en vormen de basis voor de aanbevelingen. Later zijn al deze studies nogmaals minutieus doorgenomen door Sudlow.(11) Zij vond enige foutjes, maar kwam niet tot andere conclusies dan in de Guidelines beschreven werden. De meeste studies waren retrospectief en bestonden uit patiënten met hoofdpijn die verwezen waren voor een hersenscan, maar waarbij onduidelijk is, in hoeverre er een bias aanwezig was in dit verwijspatroon.

Desondanks bleek dat bij patiënten zonder abnormale neurologische bevindingen bij het lichamelijk onderzoek, die zich presenteerden met migraine, tension type headache, chronische hoofdpijn en verwezen werden voor een scan er in minder dan 0.5% bij de beeldvormende diagnostiek een ernstige afwijking werd vastgesteld, zodanig dat deze het beleid van de behandeling van patiënt veranderde.

Dit percentage is niet groter dan het percentage waarbij ernstige afwijkingen worden ontdekt met een MRI scan bij een groep mensen zonder enige klacht.(12)

De richtlijnen van de AAN geven aan dat beeldvormende diagnostiek in het algemeen niet geïndiceerd is voor patiënten met migraine en normale neurologische bevindingen, maar geven dat hun data onvoldoende zijn om deze aanbeveling ook voor tension type headache te laten gelden.

Na revisie van de cijfers geeft Sudlow echter aan dat zij meent dat op basis van dezelfde studies ook bij patiënten met chronische hoofdpijn zoals tension headache en bij normale neurologische bevindingen er geen indicatie voor neuro-imaging bestaat.(11) Ook de richtlijnen van de BASH (3) concluderen dat aanvullend onderzoek inclusief neuro-imaging niet bijdraagt aan de diagnose van de hoofdpijn syndromen. Deze onderzoeken zijn alleen geïndiceerd wanneer anamnese of lichamelijk onderzoek aanwijzingen geven dat de hoofdpijn mogelijk secundair zou kunnen zijn. Zij baseren zich daarbij op eerder onderzoek naar het nut van beeldvormende diagnostiek verricht door de AAN.(13)

Vervolgens worden in de Guidelines de studies besproken, waarbij patiënten met niet-acute hoofdpijn, maar wel met afwijkingen bij het neurologisch onderzoek of een alarmerende anamnese onderzocht worden met CT of MRI scan onderzoek. Door de beperkte data uit de studies en de onvolkomenheden in de diverse studies op zichzelf, zijn

er getalsmatig geen duidelijke conclusies te trekken. Wel zijn er tendensen. Vanuit de evidence van deze studies overgaand naar de adviezen komt het US Headache Consortium tot de volgende aanbevelingen:

- Neuro-imaging moet overwogen worden bij patiënten met niet-acute hoofdpijn en een niet verklaarbare abnormale bevinding bij het neurologisch onderzoek.
- Op basis van de neurologische klachten tijdens de anamnese is de evidence onvoldoende om specifieke aanbevelingen te doen over beeldvormende diagnostiek, maar worden bij de bevindingen wel voorbeelden gegeven (zie tabel III).
- Bij de meta-analyse van patiënten met migraine en normale neurologische bevindingen bij het lichamelijk onderzoek is er geen indicatie voor beeldvormende diagnostiek.

### **Tabel 3**

#### **Indicaties voor beeldvormende diagnostiek**

- De eerste of ergste hoofdpijn die patiënt ooit heeft gehad, vooral als de hoofdpijn plotseling op komt (donderslag hoofdpijn).
- Veranderingen in frequentie, hevigheid of klinische kenmerken van de hoofdpijnaanval.
- Een progressieve of nieuwe dagelijks aanhoudende hoofdpijn.
- Neurologische symptomen die niet voldoen aan de criteria voor migraine of die op zich zelf onderzoek vereisen.
- Het ontstaan van hoofdpijn bij patiënten die kanker hebben of HIV positief zijn.
- Het ontstaan van hoofdpijn na de leeftijd van 50 jaar.
- Patiënte met hoofdpijn en insulsten.
- Afwijkend neurologisch onderzoek.
- Gebruik van anticoagulantia.

In deze tabel is gebruik gemaakt van de richtlijnen van de AAN, maar ook die uit de handboeken over hoofdpijn.

De US Guidelines hebben geen getallen waarbij CT scanonderzoek met en zonder toediening van contrastmateriaal vergeleken worden. Een beperkt aantal data geven aan dat MRI scan meer sensitief is dan CT scan wat betreft het vinden van witte stof afwijkingen (waarvan de betekenis op dat moment onduidelijk was) en van eventuele veneuze anomalieën.

De Guidelines geven echter aan dat er geen evidence was dat deze bevindingen van enige klinische betekenis waren. Gezien het beperkte aantal studies en data geven de richtlijnen geen specifieke aanbevelingen over welke vorm van hersenscan op welk moment aangeraden wordt. Elrington geeft wel adviezen (8). Bij de eerste ernstige of donderklap hoofdpijn adviseert hij in de acute fase een CT scan. Bij de inspanningshoofdpijn, hoesthoofdpijn of hoofdpijn bij Vasalva manoeuvres adviseert hij MRI scan in verband met de uitsluiting van achterste schedelgroeve pathologie. Bij hoofdpijn bij een bekende maligniteit wordt MRI of CT scan met contrast toediening geadviseerd. Bij alle andere hoofdpijnvormen en indicaties wordt geen duidelijke voorkeur voor CT scan of MRI uitgesproken. Evans (14) geeft aan dat ondanks hogere kosten een MRI scan geprefereerd moet worden boven de CT scan voor de evaluatie van hoofdpijn. Zo geeft hij aan dat er een betere beeldvorming is bij stoornissen in de achterste schedelgroeve, cervicomedullaire laesies, ischaemie, witte stof aandoeningen, cerebrale veneuze

trombose, subdurale en epidurale hematomen, neoplasmata vooral in de achterste schedelgroeve, aandoeningen van de meningen en ook dat hypofyse pathologie die bij een routine MRI scan beter wordt aangetoond dan bij een routine CT scan. Goadsby spreekt zich in een editorial niet uit over voorkeur voor CT scan of MRI scan.(15)

Al sinds het MRI onderzoek van Robbins onder 46 migraine patiënten bestaat het vermoeden dat migraine het risico van witte stof afwijkingen verhoogt.(16)

In een meta analyse van 7 gepubliceerde studies werd dit vermoeden bevestigd: 23% van de migraine patiënten versus 7% van de controles hadden witte stof afwijkingen op de MRI.(17) Omdat deze onderzoeken een selectie betrof van alle patiënten die ernstige klachten hadden en daarom een arts bezochten, was een onderzoek in de algemene bevolking nodig om een uitspraak te doen over de vraag in hoeverre in het algemeen het risico van witte stof afwijkingen bij migraine verhoogd is. Dit onderzoek vond in Nederland plaats. Daarbij werd in een groot transversaal bevolkingsonderzoek een hogere prevalentie van witte stof afwijkingen gevonden bij patiënten met migraine zowel met als zonder aura. Het effect was het sterkst bij vrouwelijke patiënten en nam toe bij een toenemende aanvalsfrequentie.(18)

Bij nadere analyse bleek 8% van de patiënten met migraine met aura subklinische cerebellaire infarctjes te hebben, alhoewel deze infarcten klinisch asymptomatisch verlopen zijn.

Kruit geeft aan dat er een causale relatie lijkt te zijn tussen de ernst van de migraine en de laesies.(19) Vooralsnog echter blijft onduidelijk wat de consequenties van deze MRI bevindingen zijn en zijn er geen redenen het behandelbeleid van patiënten te veranderen naar aanleiding van de MRI bevindingen. Dit betekent dat er geen indicatie is voor uitbreiding van de diagnostiek bij migraine patiënten met MRI scan om een eventueel stil infarct aan te tonen.

Aan de beeldvormende diagnostiek kleven ook bezwaren en risico's. Ten eerste zijn er de niet onaanzienlijke kosten die verbonden zijn aan te ruim gebruik van beeldvormende diagnostiek. Daarnaast is er het nadeel van blootstelling aan röntgenstralen bij een CT scan. Tevens het kleine risico op een allergische reactie op het contrastmateriaal dat bij beeldvormende diagnostiek gebruikt kan worden. Daarnaast is er het risico van overmatige sedatie bij claustrofobische patiënten die een MRI scan moeten ondergaan. Naast deze bezwaren noemen de AAN Guidelines ook de vals negatieve studies die een onterechte geruststelling geven. Sudlow vindt dit laatste bezwaar niet overwegend. Het is buitengewoon onwaarschijnlijk dat er bij een normale anamnese en ontbreken van afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek zodanige afwijkingen zijn bij beeldvormende diagnostiek dat hier vals negatieve beelden ontstaan en de patiënt ten onrechte gerustgesteld zou worden. Daarentegen geven de richtlijnen volgens Sudlow onvoldoende inzicht in het belangrijke punt dat er vals positieve bevindingen geregistreerd worden. Dit geeft onnodige ongerustheid en aanleiding tot verdere diagnostiek en procedures, die op zich zelf schadelijk voor de patiënt kunnen zijn.(11) Blijft over in hoeverre beeldvormende diagnostiek patiënten met chronische hoofdpijnklachten kan geruststellen.

In 2005 publiceerde Howard een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarbij de geruststelling door neuro-imaging bij chronische dagelijkse hoofdpijn werd onderzocht.(20)

150 Patiënten die aan de criteria van chronische dagelijkse hoofdpijn voldeden werden in 2 gelijke groepen verdeeld waarbij de ene groep wel en de andere geen MRI scan kreeg. Daarna werd met diverse psychologische testen het effect gemeten op vermindering van

de angst en werd de impact op medische consumptie, kosten en symptomen nagegaan. Het bleek dat na 3 maanden de groep die een scan aangeboden had gekregen duidelijk minder bezorgd was. Metingen een jaar na het verrichten van de scan toonde echter geen verschil tussen beide groepen aan. Wel was de interactie tussen patiënt en huisarts in beide groepen na de beeldvormende diagnostiek veranderd. Bij de aanwezigheid van een normale scan kon de huisarts de patiënt effectiever behandelen, onnodig verder onderzoek voorkomen en de cirkel van verdere verwijzingen doorbreken. Deze studie toonde daarmee aan dat de huisarts in tegenstelling tot de patiënt effectief gerustgesteld werd door een scan. De studie concludeert dat neuro-imaging psychologisch niet slecht is voor de patiënten maar dat het de huisarts meer gerust stelt dan de patiënt.

Tenslotte geeft Goadsby in een Editorial met de pakkende titel "To scan or not to scan in headache" zijn mening.(15)

Allereerst geeft hij aan dat gerandomiseerde gecontroleerde prospectieve studies van CT of MRI onderzoek bij hoofdpijn niet gedaan zijn. Hij geeft ook aan dat blinding en randomisering van zulke studies tegenwoordig zodanig complexe ethische problemen geven, dat zij ook in de toekomst wel niet gedaan zullen worden. Op grond van alle gegevens oordeelt hij dat bij een anamnestiche migraine met een normaal neurologisch onderzoek een hersenscan zo goed als nutteloos is bij opstellen van een behandelplan. Er zijn echter uitzonderingen die niet goed onder woorden te brengen zijn. Dit geldt ook voor de medicolegale argumenten en de auteur geeft aan dat door het ontbreken van trials van goede kwaliteit vaak afgegaan zal moeten worden op wat een overtuigende expert aan een rechtbank zal vertellen. Ook houdt de auteur een pleidooi dat de behandelende arts de vrijheid moet hebben om patiënten te scannen alleen al om redenen van geruststelling. In een volgend artikel (21) geeft de auteur aan dat hoofdpijn een frequent voorkomend invaliderend klinisch probleem is. Naar mate de ziektegeschiedenis korter is, is er zijns inziens meer aandacht nodig en is er eerder een indicatie voor beeldvormende diagnostiek.

Tenslotte zijn er ook absolute indicaties voor aanvullend onderzoek bij specifieke hoofdpijnbeelden. Zo geeft de IHS bij zijn classificatie (7) uitdrukkelijk aan dat er bij bepaalde hoofdpijntypen een indicatie voor aanvullend onderzoek is. Indien er bij type 1.2.3 (typical aura without headache) twijfel is (bijvoorbeeld met een TIA) is verder onderzoek geïndiceerd. Bij de sporadische (in tegenstelling tot de familiale) vorm van hemiplegische migraine (type 1.2.5) is er een indicatie voor neuroimaging en liquoronderzoek. Bij een persisterende aura zonder infarct (type 1.5.3) moet met een diffusie MRI o.a. een posterioere leukoencefalopatie worden uitgesloten. Hoewel de IHS criteria dit niet expliciet noemen is er ook een indicatie voor beeldvormende diagnostiek bij de groep van de trigeminal autonomic cephalalgias. Deze TAC's omvatten de cluster hoofdpijn, de paroxysmale hemicrania en de short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT). Favier et al vonden bij zelfs typische TAC's onderliggende afwijkingen en adviseerden beeldvormend onderzoek bij alle patiënten met TAC-achtige klachten.(23)

## **EEG**

In het tijdperk vóór de CT-scan was het EEG de standaard test bij de evaluatie van hoofdpijn. In 1995 verscheen een overzicht waarin literatuur tussen 1941 en 1994 beschreven werd.(22) Het bleek dat vele onderzoeken belangrijke gebreken vertonen. Geconcludeerd werd dat het EEG onderliggende laesies bij hoofdpijnpatiënten niet doeltreffend identificeert of uitsluit. Omdat het EEG geen subcategorieën van hoofdpijn

identificeert en niet op structurele oorzaken van hoofdpijn test, is de AAN tot de slotsom gekomen dat een EEG niet zinvol is in de routine beoordeling van patiënten die zich met hoofdpijn presenteren. Dit sluit niet uit dat het EEG nut kan hebben bij die hoofdpijn patiënten waarbij er begeleidende symptomen zijn passend bij een epileptische manifestatie zoals een atypische aura of passagère verlies van het bewustzijn. In 2004 heeft een Task Force van de European Federation of Neurological Societies (EFNS) richtlijnen opgesteld voor neurofysiologisch en beeldvormend onderzoek bij niet-acute hoofdpijnvormen.(24) Daaruit blijkt dat er zelden een indicatie is voor een interictaal EEG m.n. bij de differentiaal diagnose met epileptische aandoeningen. Er zijn géén aanbevelingen voor evoked potentials, autonome functietesten, algometrie, EMG, PET, SPECT en transcranieel Doppler onderzoek. Indien er beeldvormend onderzoek geïndiceerd is heeft de Task Force een voorkeur voor MRI.

## **Richtlijnen**

Hoewel de studies die voor deze analyse gebruikt zijn getoetst zijn op kwaliteit verschillen zij toch sterk in maat, methode en eindpunten. Er is ook sprake van een bias: een deel van de studies komt uit tweede of derde lijnscentra en de vraag is in hoeverre de resultaten vertaald mogen worden naar de situatie bij huisarts of eerste lijnsverwijzing naar de neuroloog. Een ander deel van de studies betreft patiënten die voor aanvullende diagnostiek verwezen zijn maar waarbij de verwijscriteria niet duidelijk aangegeven zijn. Het is de vraag in hoeverre deze resultaten voor de totale groep van hoofdpijnpatiënten met normaal neurologisch onderzoek geldend zijn.

Dit betekent dat bij de indeling van de literatuur naar mate van bewijs de sterkte van evidence niet zo hoog is als met richtlijnen wenselijk zou zijn. Dezelfde beperking geeft de American Association of Neurology in zijn richtlijnen van 2000 aan (2) en de British Association for the Study of Headache geeft ook in zijn laatste editie van richtlijnen in 2007 geen evidence aan.(3)

Het is aangetoond dat het afnemen van een zorgvuldige anamnese het belangrijkste deel van de neurologische consultatie bij patiënten met niet-acute hoofdpijn vormt (niveau 1)

Het is aangetoond dat een neurologisch onderzoek een noodzakelijk onderdeel vormt van deze consultatie (niveau 1). Er is geen overeenstemming in de literatuur hoe uitvoerig dit onderzoek moet zijn. De werkgroepleden zijn van mening dat een onderzoek zoals omschreven in tabel 2 wenselijk is (niveau 4).

Bij patiënten met een anamnese passend bij migraine zonder afwijkingen bij het neurologisch onderzoek is er in het algemeen geen indicatie voor aanvullend beeldvormend of elektrofysiologisch onderzoek (niveau 2).

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten die niet aan strikte diagnostische criteria voldoen er een ruimere indicatie voor beeldvormende diagnostiek is (niveau 3).

Bij tension type headache en normaal neurologisch onderzoek is er meestal geen indicatie voor verder onderzoek maar de bewijskracht in de literatuur om dit te onderbouwen is zwak (niveau 4).



In de literatuur zijn duidelijkere adviezen wanneer er wel een indicatie is voor uitbreiding van aanvullend onderzoek (tabel 3).

Er zijn aanwijzingen dat MRI beeldvormend onderzoek de voorkeur heeft boven CT-scan maar de meeste reviewartikelen spreken zich daar niet krachtig over uit (niveau 3).

De werkgroep is van mening dat er een zeer beperkte indicatie is voor gebruik van EEG bij de diagnostiek: bij ongebruikelijk korte hoofdpijnperiodes; bij ongebruikelijke aurasymptomen en bij aanwijzingen voor epilepsie (niveau 4).

Er is geen bewijs voor het nut van evoked potentiaalonderzoek; EMG; SPECT; PET; autonome testonderzoek of transcranieel Doppler onderzoek (niveau 4).

## Literatuur

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147-1157.
2. Frishberg BM, Rosenberg JH, Matchar DB et al. Evidence-based guidelines in the primary care setting: neuroimaging in patients with nonacute headache. [www.aan.com/public/practiceguidelines](http://www.aan.com/public/practiceguidelines)
3. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. 3<sup>rd</sup> ed. 18 January 2007; [www.bash.org.uk](http://www.bash.org.uk).
4. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Ramadan N, Goadsby PJ, Welch KMA. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia: LW&W 2006.
5. Lance JW, Goadsby PJ. *Mechanism and management of headache*. 7th ed. NY: Elsevier 2005.
6. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ, Ferrari MD. *Hoofdpijn in de klinische praktijk*. Maarn: Prelum 2006.
7. International Headache Society Classification Subcommittee. *The International Classification of Headache Disorders*, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1):1-160.
8. Elrington G. Migraine: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 (suppl 2): 10-15.
9. Joseph R, Cook GE, Steiner TJ, Clifford Rose F. Intracranial space-occupying lesions in patients attending a migraine clinic. *Practitioner* 1985 229: 477-481.
10. McCrory DC, Matchar DB, Rosenberg JH, Silberstein SD. Evidenced-based guidelines for migraine headache: overview of program description and methodology. [www.aan.com/public/practiceguidelines](http://www.aan.com/public/practiceguidelines).
11. Sudlow C. US Guidelines on neuroimaging in patients with non-acute headache: a commentary. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 (suppl 2) 16-18.
12. Katzman GL, Dagher AP, Patrosas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers, *JAMA* 1999; 282: 36-39.
13. American Academy of Neurology. Practice Parameter: The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. Report of the Quality Standards Subcommittee. *Neurology* 1994; 44: 1353-1354.
14. Evans RW, Rozen TD, Adelman JU. Neuroimaging and other diagnostic testing in headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ eds. *Wolff's Headache and other Head Pain*. 7th ed. NY: Oxford Univ. Press 2001.
15. Goadsby PJ. Editorial: To scan or not to scan in headache? *BMJ* 2004; 329: 469-470
16. Robbins L, Friedman H. MRI in migraineurs. *Headache* 1992; 32: 507-508.
17. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. A meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366-1368.

18. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM et al. Migraine is a risk factor for subclinical brain lesions: the population-based MRI-CAMERA study. *JAMA* 2004; 291:427-434.
19. Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA et al. MRI findings in migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 661-665.
20. Howard L, Wessely S, Leese M et al. Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1558-1564.
21. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ* 2006; 332: 25-29.
22. American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Practice parameter: the EEG in the evaluation of headache. Report of the Quality Standards Subcommittee *Neurology* 1995; 45: 1411-1413.
23. Favier I, Vliet JA van, Roon KI, Witteveen RJW, Verschuuren JJGM, Ferrari MD, Haan J. Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases *Arch Neurol* 2007;64/1: 25-31.
24. Sandrini G, Friberg L, Jänig C, Jensen R, Russell D, Sanchez del Rio M, Sand T, Schoenen J, Buchem M van, Dijk JG van. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. *Eur J Neurol* 2004; 11: 217-224.

## **Hoofdstuk 5. Migraine: medicamenteuze behandeling (acuut)**

### **Epidemiologie migraine**

Iedereen kan een enkele keer een migraine aanval ervaren zonder patiënt te zijn. Niet de aanval zelf, maar het zich herhalende aspect van de aanvallen maakt de aandoening tot een ziekte. De prevalentie bedraagt 6-8% bij mannen en 15-18% bij vrouwen.(1) Migraine is daarmee een van de meest voorkomende chronische aandoeningen, en treft meer mensen dan bijvoorbeeld diabetes en astma tezamen. De aandoening wordt met name gezien bij volwassenen tussen 15 en 55 jaar en heeft daarmee een onevenredige impact op de beroepsbevolking. De frequentie van aanvallen kan sterk variëren. Uit recent onderzoek blijkt echter dat circa 75% van de migrainepatiënten één of meer aanvallen per maand heeft.(2)

Deze aanvallen kunnen 4 tot 72 uur duren (mediaan 16 uur; 39% 1-3 dagen) en bestaan in de meest kenmerkende vorm uit heftige, eenzijdige, kloppende hoofdpijn met overgevoeligheid voor licht en geluid, misselijkheid en braken (migraine zonder aura; oude naam: common of gewone migraine). Bij ongeveer 15% van de patiënten worden deze verschijnselen voorafgegaan door neurologische (meestal visuele) uitvalsverschijnselen die 10 tot 60 minuten kunnen duren (migraine met aura, oude naam: klassieke migraine). Circa 20% van de migraine patiënten hebben 2 tot 48 uur vóór de aanval "voorgevoels- of waarschuwingstekenen". Dit zijn per individu min of meer stereotype stemmings- en gevoelsveranderingen zoals prikkelbaarheid, depressiviteit, geeuwen, overgevoeligheid voor geuren, hyper- of hypoactiviteit, trek hebben in bepaald voedsel (meestal zoet), een stijve nek, en vochtretentie met gezwollen borsten, vingers en voeten als gevolg. Deze verschijnselen worden ook wel prodromale kenmerken genoemd en kunnen omdat ze de aanval aankondigen van belang blijken mbt het instellen van therapie.

Meer dan de helft van de patiënten is tijdens een aanval dermate beperkt dat zij alle activiteiten moeten staken en gedwongen zijn om bedrust te houden.(2) Daarmee heeft migraine voor het merendeel van de patiënten een significante negatieve impact op arbeidsproductiviteit, huishoudelijk werk en sociale activiteiten.(3)

Niettegenstaande het voorgaande is het toch wel verrassend dat migraine wereldwijd tot de meest invaliderende ziekten behoort. Migraine is immers een goedaardige aandoening, de klachten gaan vanzelf over en wanneer patiënten weer in de openbaarheid verschijnen, is er niets van een handicap te zien. Echter, volgens het World Health Report 2001, waarin alle ziekten gerangschikt staan naar YLD's (years of life lived with disability), behoort migraine tot de top twintig van meest beperkende aandoeningen.(4) Wanneer ook spierspanningshoofdpijn hierbij in ogenschouw wordt genomen, behoort hoofdpijn tot de tien meest invaliderende aandoeningen.(5)

### **Pathofysiologie(6, 7)**

De thans gangbare pathofysiologische hypothese veronderstelt dat migraine begrepen moet worden als een neurovasculaire stoornis, met centraal daarin een herhaalde ontregeling van het trigeminovasculaire systeem. Verminderde stimulatie van vasculaire en neuronale serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) receptoren in het trigeminovasculaire systeem speelt een belangrijke rol. Dit systeem bestaat uit

pijnsensitieve intracranieële structuren (meningen en bloedvaten) en de belangrijkste pijnafferenten vanuit deze structuren waarvan de impulsen via de ramus ophthalmicus n. trigemini naar het trigeminocervicale complex in de medulla oblongata (nucleus caudalis trigeminalis en de achterhoorn C1-C2) worden voortgeleid. Activatie van dit systeem is essentieel voor de anterograde transmissie van pijnimpulsen, en bovendien voor de retrograde release van neurotransmitters (CGRP – calcitonin gene-related peptide –, substance P en neurokinine A) aan de perifere zenuwuiteinden. Naast extravasatie van plasmaproteïnen is de door CGRP geïnduceerde vasodilatatie (direct en via endotheliale NO-release) waarschijnlijk het belangrijkste mechanisme in het ontstaan van de hoofdpijn. In deze hypothese is de activatie van het trigeminuscomplex primair (neuronaal), de secundair hierdoor geïnduceerde vasodilatatie (en minder waarschijnlijk de plasma-extravasatie) draagt bij aan de sensitisatie en het voortduren van de hoofdpijn ondanks het wegvallen van de primair luxerende stimulus. De rol van deze sensitisatie staat daarbij in toenemende mate in de belangstelling. Aangenomen wordt dat bij het voortduren van de aanval niet alleen sensitisatie op het niveau van de n. trigeminus plaatsvindt, maar bovendien van het tweede neuron (nucleus caudalis) en uiteindelijk ook het derde neuron (thalamus). Deze voortschrijdende sensitisatie wordt in verband gebracht met de door patiënten geobserveerde cutane allodynie van (extra)craniale arealen en het falen van de behandeling met migrainespecifieke therapieën bij het voortduren van de aanval.

Aangenomen wordt dat migrainepatiënten gekenmerkt worden door een verlaagde drempel voor het ontstaan van migraineaanvallen, waardoor een veelvoud aan intrinsieke en extrinsieke triggerfactoren gemakkelijk kunnen aangrijpen. Deze verlaagde drempel is waarschijnlijk multifactorieel bepaald, waarbij de hereditaire component de belangrijkste is. Deze visie wordt gesteund door de identificatie van een drietal genmutaties (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) in families met de zeldzame migrainevariant familiäre hemiplegische migraine. Een van deze mutaties (CACNA1A) leidt tot veranderingen in de neuronale elektrofysiologische kenmerken en tot een verlaagde drempel voor inductie van *cortical spreading depression*.(8)

Ook klinische, biochemische, neurofysiologische en psychofysische onderzoeken doen het bestaan van veranderde neuronale reactiviteit tijdens het migraine-interictum vermoeden.(9, 10) Deze verhoogde corticale reactiviteit en prikkelbaarheid zijn indicatief voor de verlaagde excitatiedrempel van de hersenen van migrainepatiënten en hebben waarschijnlijk een genetische achtergrond. Mogelijk is deze hyperexcitabiliteit de oorzaak van de maladaptatie t.o.v. exogene migraine triggers.

Het is aannemelijk gemaakt dat de migraineaanval getriggerd wordt vanuit een generator in het dorsale mesencephalon, die ook na behandeling van de aanval met sumatriptan bij PET-onderzoek een toegenomen activatie laat zien.(11) Waarschijnlijk wordt deze generator ook geactiveerd tijdens een visueel geïnduceerde migraineaanval, nog voorafgaand aan het ontstaan van het aura.(12)

## **Behandeling**

De bewijskracht voor de effectiviteit van veel acute antimigraine middelen is beperkt. Voor de combinatie aspirine/metoclopramide is de bewijsklasse beter(13) en voor de groep van triptanen in het algemeen goed. Theoretisch is een behandeling aangewezen die individueel is aangepast aan de patiënt en aan de ernst van de aanval (“stratified care”).(14) Dit is weliswaar logisch, maar de toepassing van dit principe mist nog voldoende wetenschappelijk onderbouwing. Met name dient stelling te worden genomen

tegen de opvatting dat er een superioriteit bestaat van de triptanen boven andere behandelingen bij alle patiënten of in een van de herkenbare subgroepen.

Als gevolg hiervan bestaat er voor de praktijk een behandelladder welke begint met medicamenten gekozen omdat ze het veiligst en goedkoopst zijn en waarvan bekend is dat ze effectief zijn. De patiënten zouden moeten *starten* op de eerste trede van deze ladder (“stepped care”). Deze vorm van behandeling is niet strijdig met het principe van geïndividualiseerde zorg. In tegendeel, het is een betrouwbare strategie die berust op een wetenschappelijke bewijsvoering en is direct toepasbaar op de individuele patiënt. Het is immers niet duidelijk of er een beter alternatief bestaat, en indien de medicatie niet effectief blijkt kan daarnaar verder gezocht worden. Er wordt gesuggereerd dat **drie keer mislukken** het criterium zou moeten zijn om naar de volgende trede te gaan. Statistisch, zijn drie opeenvolgende mislukkingen nog steeds compatibel met 80% succes percentage, maar in de praktijk zullen weinig patiënten bereid zijn om na drie ineffectieve episodes alsnog met dezelfde medicatie door te gaan.(15)

Patiënten die verschillende soorten hoofdpijnaanvallen van elkaar kunnen onderscheiden, of aanvallen van verschillende ernst hebben, kunnen ook wel verschillende treden voor de verschillende soorten aanvallen toepassen.

**Als een algemene regel**, zou iedere acute medicamenteuze therapie moeten worden gecombineerd met **rust en slaap**.(16) Maar, het belangrijkste doel van de behandeling voor sommige patiënten is om te kunnen doorgaan met hun werkzaamheden en voor hen is een dergelijk advies daarom onbruikbaar.

## **1. Stap 1: eenvoudige orale analgetica al dan niet gecombineerd met een anti-emeticum**

De geadviseerde doseringen voor de behandeling van de acute migraineaanval zijn meestal hoger dan de gebruikelijke analgetische standaard doseringen; dit teneinde snel een therapeutische serumspiegel te bereiken in verband met de meestal aanwezige vertraagde maagontlediging.

### **1a) Vrij verkrijgbare analgetica al dan niet gecombineerd met een anti-emeticum:**

#### **Tegen pijn:**

- **aspirine 600-900mg**(17, 18) **of**
- **ibuprofen 400-600mg**(19-21)

in beide gevallen het best vroeg in de loop van de aanval in te nemen in een oplosbare of bruis vorm (22, 23) wanneer de absorptie wellicht minder geremd is door gastrostasis (maximaal vier doses in 24 uur). Deze medicijnen zonder codeïne-toevoeging gebruiken. Er is weinig bewijs voor de effectiviteit van paracetamol alleen.(24)

#### **Tegen misselijkheid en braken (zo nodig):**

- **domperidon 10mg**, tot 4 keer in 24 uur.

**1b) Vrij verkrijgbare of voorgeschreven NSAIDs gecombineerd met een prokinetisch anti-emeticum:**

- **aspirine 600-900mg**, tot 4 in 24 uur of
- **ibuprofen 400-600mg**, tot 4 in 24 uur of
- **naproxen 750mg**,(25-27) met mogelijk een verdere verhoging met 250mg tot 2 maal in 24 uur of
- **diclofenac 50-100mg**,(28-30) tot 200mg in 24 uur

in alle gevallen gecombineerd met een prokinetisch antiemeticum om maaglediging te bevorderen:

- **metoclopramide 10mg**(31, 32) of
- **domperidon 20mg**(33)

Domperidon is minder sederend dan metoclopramide en geeft minder risico op extrapiramidale bijwerkingen.

**Migrafina**(13, 34) (lysine-acetylsalicylzuur 1620mg [equivalent met 900mg aspirine] plus metoclopramide 10mg per sachet; tot 3 per 24uur) is een handig combinatie-preparaat.

**Contra-indicaties bij stap één:**

Bij volwassenen zijn er geen algemene contra-indicaties aan te geven, tenzij eerdere behandeling duidelijk heeft gefaald. Specifieke contra-indicaties tegen aspirine of tegen andere NSAIDs kunnen gelden. Adviezen voor kinderen zie het hoofdstuk over kinderen.

**2. Stap twee: parenterale toediening analgetica ± anti-emetica**

**Diclofenac zetabletten 100mg** (tot 200mg in 24 uur) tegen pijn plus **domperidon zetabletten 30-60mg** (tot 120mg in 24 uur) zonnodig bij misselijkheid en braken.

**Contra-indicaties bij stap twee:**

Maagulcus in de anamnese; omeprazol 20-40mg per dag geeft enige gastro-duodenale bescherming.(35, 36) Diarree tijdens een migraine aanval kan effectief gebruik van suppositoria hinderen.

**Contra-indicaties bij stap twee:**

Maagulcus in de anamnese; omeprazol 20-40mg per dag geeft enige gastro-duodenale bescherming.(35, 36) Diarree tijdens een migraine aanval kan effectief gebruik van suppositoria hinderen.

**3. Stap drie: specifieke anti-migraine middelen**

De verkrijgbare triptanen verschillen op manieren die suggereren dat voor een specifieke patiënt de een beter geschikt is dan de ander. Klinische trials geven aan dat ze vergelijkbaar variëren in effectiviteit (zie tabel 1 en 2).(37, 38) Ze variëren ook qua kosten, suggererend dat ze zouden kunnen worden gerangschikt naar hun kosteffectiviteit.(39) Echter er zijn onvoorspelbare individuele variaties in respons op de verschillende triptanen. Ongeveer 30% van de patiënten hebben geen enkele respons op geen enkele triptan, waarbij non-respons is toe te schrijven aan een variëteit van factoren inclusief lage of inconsistente absorptie, gebruik op het verkeerde tijdstip (te vroeg of te laat in een aanval), inadequate dosering en individuele biologische variabiliteit.(40)

Bewijs uit verschillende trials bevestigen de algemene klinische observatie dat patiënten met een slechte respons op het ene triptan kunnen profiteren van een andere in opeenvolgende aanvallen. Idealiter zou iedere triptan moeten worden geprobeerd gedurende drie aanvallen voordat deze wordt afgewezen wegens gebrek aan effectiviteit. Niet alleen een andere triptan maar ook een andere dosering en een andere toedieningsweg zou moeten worden overwogen.

In tegenstelling tot symptomatische behandeling, *zouden de triptanen niet te vroeg moeten worden genomen*. Er bestaat toenemend bewijs van grotere effectiviteit wanneer genomen als de pijn nog mild is(41), maar triptanen schijnen ineffectief te zijn wanneer genomen tijdens de aura.(42, 43) Er lijkt geen gevaar te schuilen in inname van triptanen tijdens de aura.(44)

Alle triptanen zijn geassocieerd met het terugkomen van de symptomen binnen 48 uur in 20-25% van de patiënten die aanvankelijk wel reageerden (*recurrence*). Dit is een zorgwekkende beperking (zie 7).

Als de triptanen oraal worden genomen, is het tegelijkertijd toedienen van prokinetische anti-emetica, metoclopramide of domperidon, theoretisch te overwegen: hiervoor is enig ondersteunend bewijs.(45)

De onderstaande opsomming van triptanen is gerangschikt in volgorde van de registratie.

**Sumatriptan** kwam in begin jaren negentig op de markt en de klinische ervaring ermee is het grootst. De **50 mg tablet** en de **50 mg Ftab** (snel in de maag uiteenvallend) zijn geschikt voor eerste gebruik van een triptan. Als respons hierop onvoldoende is kan naar de **100 mg tablet** of **100 mg Ftab** of **20 mg neusspray** worden overgegaan.(46, 47) De totale dosering per 24 uur mag niet de 300mg oraal of 40mg nasaal overschrijden. De neusspray is niet bruikbaar als overgeven orale therapie belemmert, omdat de biologische beschikbaarheid voornamelijk afhangt van ingestie.

Als een snelle respons belangrijk is, dan is **6mg sumatriptan subcutaan toegediend (autoinjector)** de beste keuze.(48) De totale dosering per 24 uur mag 12mg niet overschrijden. Een parenterale optie is alleen beschikbaar voor sumatriptan. Ook wanneer overgeven orale therapie belemmert is de subcutane toediening te adviseren.

**Sumatriptan 10 mg neusspray** is specifiek geregistreerd voor de behandeling van adolescenten (12-17 jaar).

**Sumatriptan 25mg suppositorium** is als alternatief te gebruiken.

**Zolmitriptan 2.5mg tablet**(49) en **Zolmitriptan 2,5mg ZIP**(50) (oraal dispergeerbare tablet op de tong) is eveneens geschikt om voor te schrijven als eerste triptan. Indien het middel niet werkzaam is na 2 uur mag een tweede dosis genomen worden. Wanneer dit iedere keer gebeurd wordt 5mg geadviseerd.(51) Totale dosering per 24 uur is maximaal 10mg.

**Rizatriptan 10mg tablet** en **10mg SMELT** (oraal dispergeerbare tablet op de tong) zijn alternatieven voor sumatriptan 100mg.(52, 53) De totale dosis per 24 uur mag niet hoger zijn dan 20mg. *Het metabolisme wordt beïnvloed door propranolol*, patiënten die hiermee behandeld worden mogen alleen de **5mg tablet** gebruiken met een maximale 24-uurs dosering van 10mg.

**Naratriptan 2.5 mg tablet**(54) wordt goed verdragen maar is vanwege de relatief geringe effectiviteit en lage werkingssnelheid van beperkte waarde voor patiënten die een snelle verlichting van hun migraine wensen. Het middel kan overwogen worden wanneer met de krachtiger triptanen hinderlijke bijwerkingen optreden. De claim dat bij dit middel minder recurrence optreedt, is niet overtuigend. De totale 24-uurs dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg.

De effectiviteit en recurrence frequentie van **Almotriptan 12.5 mg tablet** is vergelijkbaar met sumatriptan 100 mg in klinische trials, het middel wordt goed verdragen.(55, 56) Vanwege deze eigenschappen is dit middel een goede kandidaat voor triptan-van-eerste-keuze. De maximale totale 24-uurs dosering is 25 mg.

In tegenstelling tot de andere triptanen toont **Eletriptan** een duidelijke dosis-respons relatie wat betreft effectiviteit in de doseringsrange van 20-80 mg.(57, 58) De standaard startdosering is de **40mg tablet**; patiënten die deze dosering onvoldoende effectief vinden maar geen bijwerkingen ondervinden kunnen baat hebben van **80mg** (twee tabletten van 40 mg). De doseringsflexibiliteit maakt dit middel een geschikte kandidaat voor triptan-van-eerste-keuze. De maximale totale 24-uurs dosering bedraagt 80 mg.

**Frovatriptan 2.5 mg tablet** heeft een aanzienlijk langere halfwaardetijd dan alle andere triptanen (26 uur), echter dit wordt niet vertaald in een aanmerkelijk lagere recurrence.(59) In vergelijkende klinische trials was frovatriptan 2.5mg minder effectief dan sumatriptan 100mg(59) maar had ook minder bijwerkingen.(60) De totale 24-uurs dosering is maximaal 5 mg. De plaatsbepaling van frovatriptan te midden van de andere triptanen moet nog uitkristalliseren.

Uit vergelijkende studies is gebleken dat **Ergotamine tartraat 1-2 mg** een aanzienlijk lagere recurrence heeft, mogelijk als gevolg van de langere werkingduur.(61) Ergotamine kan derhalve nog overwogen worden indien recurrence een groot probleem is (zie 7), echter *toxiciteit en risico van overmatig gebruik* zijn met ergotamine problematischer dan met de triptanen. De biologische beschikbaarheid van het middel is erg laag en het kan beter als zetpil voorgeschreven worden. In Nederland is het middel alleen nog geregistreerd als Ergocoffeïne zetpillen FNA; een zetpil bevat 1 mg (plus cafeïne 100 mg). Ergotamine mag niet samen gebruikt worden met triptanen, maar is waarschijnlijk wel veilig wanneer het minimaal 12 uur na enig triptan (met uitzondering van frovatriptan) gebruikt wordt (zie 6). De combinatie met  $\beta$ -blockers kan digitaal gangreen veroorzaken als gevolg van een afgenomen cutane perfusie. Totale 24-uurs dosering is maximaal 4 mg.

***Contra-indicaties voor stap 3:***

- a) Slecht gereguleerde hypertensie
- b) Myocardinfarct, ischemische hartaandoeningen of coronaire vaatspasmen in de anamnese, perifere vaataandoeningen, symptomen die duiden op ischemische hartaandoeningen, doorgemaakte CVA en TIA. Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van risicofactoren voor coronaire hartziekten (zoals bij zware rokers en bij gebruik van vervangende nicotineproducten) en hoge leeftijd. Bij afwezigheid van deze factoren is het cardiovasculaire risico gering.(62, 63) Indien er onzekerheid bestaat wordt een cardiologisch consult aanbevolen.
- c) Kinderen onder 12 jaar.
- d) Specifieke contra-indicaties voor de verschillende triptanen.



### **Wanneer stap 3 faalt:**

Heroverweeg de diagnose. Evalueer compliance en wijze van medicatiegebruik. Stappen 4 en 5 *kunnen* overwogen worden. Overweeg profylaxe.

### **4. Stap 4: combinaties**

Er is enig bewijs dat de combinatie van sumatriptan 50-100 mg en naproxen 500mg beter is dan de middelen afzonderlijk.(64, 65) Andere combinaties van **stap 1 + 3** kunnen overwogen worden gevolgd door combinaties van **stap 2 + 3**.

### **5. Stap 5: spoedeisende behandeling onder medisch toezicht**

Dit wordt meestal door huisartsen gedaan. Parenterale narcotische analgetica worden niet aanbevolen (zie 11). Wanneer bij eerdere behandelingen nog geen effectief middel gevonden werd, wordt **diclofenac 75mg intramusculair**(66) aanbevolen en, indien gewenst, **chloorpromazine 25-50mg suppositorium**(67) als potent anti-emeticum en sedativum. Een alternatief is **metoclopramide 10 mg intramusculair of intraveneus**.(68)

### **6. Behandeling van een terugkerende aanval**

Symptomatische medicatie (stap 1 en 2) kan herhaald worden, met inachtneming van de doseringslimieten.

Voor triptanen is er duidelijk bewijs dat een tweede dosis effectief is bij recurrence, echter bijna geen bewijs dat dit daadwerkelijk de beste strategie is. Voor de meeste patiënten is dit het verstandigste advies, waarbij minimaal 2 uur tussen eerste en tweede dosering in acht genomen moet worden en de maximale dagdosering voor het triptan niet overschreden mag worden. Bij sommige patiënten lijkt de recurrence een uiting te zijn van rebound en *kan herhaalde toediening leiden tot herhaalde rebound gedurende enkele dagen*.(69) Er is geen overeenstemming hoe dit probleem het beste benaderd kan worden, echter **naproxen 500 mg**(65) is een eerste-keuze middel voor de eerste of tweede terugval. **Ergotamine tartraat** is een mogelijk alternatief hoewel de effectiviteit voor deze indicatie niet formeel is onderzocht; het mag niet binnen 12 uur na een triptan gebruikt worden (24 uur voor frovatriptan).

### **7. Patiënten met recurrence bij iedere aanval**

**Naratriptan, eletriptan en frovatriptan** zijn geassocieerd met een relatief lage recurrence frequentie.(38) De onderlinge verschillen zijn niet uitsproken. **Ergotamine** kent een aanzienlijk lagere recurrence frequentie en kan als laatste redmiddel overwogen worden (zie 3).

### **8. “Lang durende migraine aanvallen”**

Migraine aanvallen langer dan 3 dagen durend (status migrainosus) zijn ongebruikelijk. Bij een ogenschijnlijk lange aanvalsduur dient naast migraine een bijkomende spierspanningshoofdpijn overwogen te worden; naproxen of diclofenac zijn dan te prefereren boven migraine-specifieke behandelingen. Langdurige migraine-aanvallen worden vaak gezien tijdens de menstruatie. Meerdere terugvallen gedurende dagen als gevolg van herhaalde inname van triptanen is een bekende complicatie van deze middelen (zie 6).

## 9. Langzaam opbouwende aanvallen

Wanneer de migraine aanval langzaam komt opzetten en zich geleidelijk ontwikkelt, kan het voor patiënten moeilijk zijn om het migrainekarakter van de aanval te herkennen. Als behandeling gewenst is worden **eenvoudige analgetica** in een vroeg stadium aanbevolen, om opbouw van de aanval te verhinderen. **Triptanen** dienen alleen gebruikt te worden wanneer de aanval als migraineus herkend wordt.

## 10. Migraine tijdens zwangerschap en borstvoeding(70)

Gematigd gebruik van **paracetamol** is veilig tijdens de gehele zwangerschap. **Aspirine** en **NSAIDs** zijn veilig behalve in het derde trimester. **Metoclopramide** of **domperidon** zijn waarschijnlijk niet onveilig tijdens de gehele zwangerschap en lactatie.

Op basis van de huidige kennis kan het gebruik van **triptanen** tijdens de zwangerschap niet als routinebehandeling aanbevolen worden. Voor sumatriptan is de meeste informatie omtrent gebruik tijdens zwangerschap voorhanden, en suggereert dat blootstelling niet leidt tot een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan bekend voor de algemene populatie.(71) Vrouwen die triptanen gebruikt hebben kunnen gerustgesteld worden dat het zeer onwaarschijnlijk is dat hun zwangerschap of vrucht negatieve gevolgen daarvan zullen ondervinden.

Een aantal geneesmiddelen kunnen veilig tijdens de borstvoeding gebruikt worden. Hiertoe behoren de analgetica **ibuprofen**, **diclofenac** en **paracetamol**, eventueel in combinatie met **domperidon**. Het gebruik van **triptanen** tijdens borstvoeding wordt in Nederland door alle fabrikanten ontraden.

## 11. Niet te gebruiken voor aanvalsbehandeling

**Opiaten** en **opioiden** (o.a. diamorfine, morfine, pethidine, dextropropoxyfeen, buprenorfine, codeïne en dihydrocodeïne) verergeren misselijkheid en braken, en zijn potentieel verslavend. **Buprenorfine** is met name emetogeen. **Codeïne** en **dihydrocodeïne** worden veel gebruikt in OTC combinatiepreparaten; ze worden bij een scala aan pijnsyndromen gebruikt met betrekkelijk weinig meerwaarde; voor het gebruik van deze middelen bij hoofdpijn bestaat onvoldoende bewijs met als risico een toename aan bijwerkingen.(72) Bovendien is de behandeling van medicatie overgebruikshoofdpijn beduidend moeilijker wanneer veroorzaakt door het gebruik van deze middelen.

## 12. Grenzen aan de acute behandeling: frequentie van gebruik

Overmatig frequent gebruik van geneesmiddelen ten behoeve van acute interventie kan een reden zijn om profylactische behandeling te overwegen.

Het gebruik van acute medicatie gedurende langer dan 3 maanden:

- a) op **meer dan twee dagen per week** is niet geschikt als behandeling voor migraine en is geassocieerd met een duidelijk risico op medicatie overgebruikshoofdpijn;
- b) op **meer dan één dag per week** moet aanleiding zijn om gedetailleerd naar de wijze van gebruik te vragen, en eventueel de diagnose te herzien.

## Referenties

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41(7):646-57.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68(5):343-9.
3. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41(7):638-45.
4. World Health Report 2001 [www.who.int/whr/2001/chapter2/en/index3.html](http://www.who.int/whr/2001/chapter2/en/index3.html).
5. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193-210.
6. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998;351:1043-51.
7. Olesen J, Goadsby PJ. Synthesis of migraine mechanisms. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM, editors. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p. 393-398.
8. van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, van de Ven RC, Tottene A, van der Kaa J, Plomp JJ, Frants RR, Ferrari MD. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 2004;41(5):701-10.
9. Schoenen J. Clinical neurophysiology studies in headache: a review of data and pathophysiological hints. *Funct Neurol* 1992;7(3):191-204.
10. Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredevelde JW. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology* 2001;56(2):178-83.
11. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1(7):658-60.
12. Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology* 2002;59(1):72-8.
13. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder L, Scheldewaert R, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-926.
14. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, Valade D, Savi L, Lainez JM, Diener HC, Martelletti P, Couturier EGM. *European principles of management of common headache disorders in primary care*. *J Headache Pain* 2007.
15. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. *Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache; 2007*.
16. Wilkinson M, Williams K, Leyton M. Observations on the treatment of an acute attack of migraine. *Res Clin Stud Headache* 1978;6:141-146.
17. Boureau F, Joubert J, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994;14(156-161).
18. Limmroth V, Katsarava Z, Diener HC. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia* 1999;19(6):545-51.
19. Haan J, Ferrari MD. Migraine behandeling: Stapsgevijs of "stratified": met behulp van MIDAS? *Mod Med* 1999;23:44-48.
20. Havanka-Kannianinen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989;29:507-509.
21. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992;12:169-171.

22. MacGregor EA, Dowson AJ, Davies PTG. A randomised, double-blind, two period crossover study to compare the efficacy of mouth dispersible aspirin 900 mg and placebo in the treatment of migraine. *Headache* 2002;42:249-255.
23. Ross-Lee L, Heazlewood V, Tyrer JH, Eadie MJ. Aspirin treatment of migraine attacks: plasma drug level data. *Cephalalgia* 1982;2:9-14.
24. Bandolier, op [www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/Migraine/Paracute.html](http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/Migraine/Paracute.html).
25. Synflex SmPC. September 2005.
26. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985;5:5-10.
27. Sargent JD, Baumel B, Peters K, Diamond S, Saper JR, Eisner L. Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. *Headache* 1988;28:263-266.
28. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999;19:232-240.
29. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:117-123.
30. McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine. *Drugs* 1999;57:991-1003.
31. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia* 1984;4:107-111.
32. Tokola RA. The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. *Cephalalgia* 1988;8:139-147.
33. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993(13):124-127.
34. Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Grippon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994;14:297-300.
35. Gøtzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000;320:1058-1061.
36. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Prophylaxis and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal side-effects. *Digest Liv Dis* 2001;33(Suppl 2):S44-S58.
37. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis in 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
38. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55(6):754-62.
39. Belsey J. The clinical and financial impact of oral triptans in the management of migraine in the UK: a systematic review. *J Med Econ* 2000;3:35-47.
40. Dodick D. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005;45:156-162.
41. Scholpp J, Schellenberg R, Moeckesch B, Banik N. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. *Cephalalgia* 2004;24:925-933.
42. Bates D, Ashford E, Dawson R. Subcutaneous sumatriptan during migraine aura. *Neurology* 1994;44:1587-1592.
43. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachichi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004;11:671-677.
44. Klapper J, Mathew NT, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache* 2001;41(10):981-4.
45. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003;43:729-733.
46. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25mg, 50mg and 100mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998;38:184-190.

47. Salonen R, Ashford E, Dahlof C, Dawson R, Gilhus NE, Lüben V. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994;241:463-469.
48. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:316-321.
49. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AK, Kudrow DB. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. *Neurology* 1997;49:1210-1218.
50. Dowson AJ, MacGregor EA, Purdy RA, Becker WJ, Green J, Levy SL. Zolmitriptan orally disintegrating tablet is effective in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2002;22:101-106.
51. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. Zolmitriptan (Zomig). *Expert Rev Neurother* 2004;4:33-41.
52. Gijssman H, Kramer MS, Sargent JD, Tuchmann M, Matzura-Wolffe D, Polis A. Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1997;17:647-651.
53. Krymchantowski AV, Bigal ME. Rizatriptan in migraine. *Expert Rev Neurother* 2005;5:597-603.
54. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine: Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;49:1485-1490.
55. Dodick DW. A review of the clinical efficacy and tolerability of almotriptan in acute migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1157-1163.
56. Dowson AJ. Oral almotriptan: practical uses in the acute treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2004;4:339-348.
57. Diener HC. Eletriptan in migraine. *Expert Rev Neurother* 2005;5:43-53.
58. Stark RJ, Dahlof C, Haughie SR, Hettiarachichi J. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: Results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. *Cephalalgia* 2002;22:23-32.
59. Ryan R, Géraud G, Goldstein J, Cady R, Keywood C. Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. *Headache* 2002;42(suppl.2):S84-S92.
60. Géraud G, Spierings ELH, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache* 2002;42(suppl 2):S93-S99.
61. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez JM, Henry P, Diener HC, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
62. Dodick DW, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, MaassenVanDenBrink A, Loutfi H, Welch KMA, Goadsby PJ, Hahn S, Hutchinson S, Matchar D, Silberstein SD, Smith TR, Purdy RA, Saiers J. Consensus Statement: Cardiovascular Safety Profile of Triptans (5-HT Agonists) in the Acute Treatment of Migraine. *Headache* 2004;44(5):414-425.
63. Welch KM, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000;20(8):687-95.
64. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, Alexander WJ, Spruill SE, Barrett PS, Lener SE. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297(1443-54).
65. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005;45:983-991.
66. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intramuscular diclofenac in the acute treatment of migraine: A double-blind placebo controlled study. *Arquivos Neuro-Psiquiat* 2002;60:410-415.

67. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2002;23:141-148.
68. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2004;329:1369-1373.
69. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener H-C. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002;59(7):1011-1014.
70. MacGregor EA. Migraine in women (revised ed). In. London: Martin Dunitz; 2003. p. 63-71.
71. Sumatriptan and Naratriptan Pregnancy Registry.
72. de Craen AJM, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers AJEM, Kessels AGH, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *Br Med J* 1996;313:321-325.

## Hoofdstuk 6. Migraine, medicamenteuze behandeling (preventief)

### Inleiding

Profylactische behandeling bij migraine moet overwogen worden bij patiënten met één of meer van de volgende kenmerken: 1) Een aanvalsfrequentie van drie of meer per maand gedurende minimaal drie maanden, 2) Migraineaanvallen van ernstige intensiteit of lange duur, die onvoldoende reageren op adequaat gedoseerde en gebruikte aanvalsbehandeling, 3) Gebruik van triptanen, ergotamine, opioïden of combinatiepreparaten op acht of meer dagen per maand of niet-specifieke pijnstillers op 12 of meer dagen per maand gedurende minimaal drie maanden. Bij de keuze voor een preventief middel kan rekening gehouden worden met diverse factoren. Zo kan er gekeken worden naar co-morbide aandoeningen, zoals epilepsie, depressieve klachten en hoge bloeddruk. Uiteraard moet men bij de keuze van preventieve medicatie ook rekening houden met contra-indicaties en te verwachten bijwerkingen. Als men eenmaal gekozen heeft voor preventieve behandeling moet deze minstens 2 maanden nadat de patiënt een verbetering heeft bemerkt, en bij voorkeur langer, gecontinueerd worden alvorens een oordeel over de effectiviteit te vellen. Het wordt aanbevolen om bij de beoordeling gebruik te maken van een prospectieve hoofdpijnregistratie middels een dagboek, voor en na aanvang van de behandeling. Slechts op die manier kan men de gemiddelde aanvalsfrequentie zonder preventieve medicatie vergelijken met de aanvalsfrequentie met medicatie, om een indruk te krijgen over de effectiviteit van het gekozen middel. Uiteraard hoeft een patiënt die te veel bijwerkingen ervaart het middel niet 2 maanden te blijven gebruiken. Het middel moet niet erger zijn dan de kwaal. Profylactica worden meestal gegeven in langzaam oplopende dosering totdat een acceptabele werkzaamheid is vastgesteld of bijwerkingen het verdere gebruik beperken. De behandelduur kan gesteld worden op vier tot zes maanden of langer, waarna naar vermindering van de dosering kan worden gestreefd, afhankelijk van de frequentie van het optreden van aanvallen. Profylactica voorkomen niet alle migraine-aanvallen. Een medicament dat 50 tot 60% reductie in de aanvalsfrequentie geeft kan als succesvol worden beschouwd. Behalve op de frequentie kan het een gunstig effect hebben op de ernst van de hoofdpijn. Wanneer het effect op het aantal aanvallen door het profylacticum onvoldoende is, ondanks therapietrouw, kan een medicament met een ander werkingsmechanisme worden voorgeschreven.

### 1. BETA-BLOCKERS

*De beta-blockers propranolol, metoprolol, atenolol, timolol en nadolol zijn aangetoond effectief voor de profylactische behandeling van migraine (niveau 1)*

*Er is geen bewijs dat binnen de klasse één van deze middelen superieur is (niveau 1)*

Beta-blockers behoren in Nederland tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen voor de profylactische behandeling van migraine en zijn de enige middelen waarvan het gebruik in de eerste lijn door de recente NHG-standaard ondersteund wordt. (1) De antimigraine activiteit berust vermoedelijk op effecten op het centrale zenuwstelsel: (I) inhibitie van de noradrenerge vigilantie-verhogende systemen, (II) interactie met 5-HT receptoren en (III) kruis-modulatie van het serotonerge systeem. (2) Gegevens over het

gebruik tijdens de zwangerschap rechtvaardigen de conclusie dat significante teratogene effecten ontbreken.

Van alle middelen in deze klasse zijn de meeste klinische trials met **propranolol** gedaan, en recent is een Cochrane review van propranolol voor de profylaxe van migraine gepubliceerd.(3) Hierin zijn de gegevens van 58 trials (gepubliceerd tussen 1966 en mei 2003) met in totaal 5072 patiënten opgenomen, waarin propranolol 26 maal vergeleken werd met placebo en 47 maal met andere preventieve geneesmiddelen. De dagdosis propranolol in deze studies varieerde van 60 tot 320 mg. Een kwantitatieve meta-analyse werd aanzienlijk bemoeilijkt door grote verschillen in trial design en uitkomstmaten tussen de verschillende trials. Niet alleen waren er grote variaties in de duur van de behandeling en gerapporteerde uitkomstmaat (absoluut of relatief ten opzichte van baseline), doch bovendien was er geen uniformiteit in de rapportage van de variantie. De conclusie van de auteurs is dat propranolol effectief is bij de profylaxe van migraine, echter dat een inschatting van de omvang van het effect met terughoudendheid dient te worden geïnterpreteerd. Op basis van de beschikbare gegevens kon geen betrouwbare inschatting gemaakt worden van een eventuele relatie tussen de effectiviteit en de bestudeerde dagdoseringen, noch of het profylactische effect aanhoudt na het staken van de medicatie.

#### Vergelijkende analyses.

- vergeleken met calcium-antagonisten (meest flunarizine): geen significante verschillen ten aanzien van responder rate (12 studies, 1794 patiënten)
- vergeleken met beta-blockers nadolol en metoprolol geen zekere verschillen (in één trials was nadolol gering doch significant beter)
- vergeleken met andere middelen dan calcium-antagonisten en overige beta-blockers: geen kwantitatieve meta-analyse mogelijk, omdat de gebruikte farmaca te divers waren. Geen van de studies echter toonde een significant voordeel ten gunste van de comparator.

**Metoprolol, atenolol, timolol en nadolol** zijn in verschillende vergelijkende en placebo-gecontroleerde studies eveneens effectief gebleken voor de preventie van migraine, echter er zijn onvoldoende aanwijzingen dat deze middelen zich hierin onderscheiden van propranolol.(3) Omdat ze in vergelijking met propranolol minder  $\beta_2$ -antagonistische eigenschappen bezitten zouden ze een gunstiger bijwerkingenprofiel hebben.  $\beta$ -blockers met intrinsieke sympaticomimetische activiteit (**acebutolol, alprenolol, oxprenolol en pindolol**) zijn niet werkzaam.(3)

Kenmerkende bijwerkingen van propranolol (en van  $\beta$ -blockers in het algemeen) zijn met name hypotensie en duizeligheid, spierzwakte, bronchospasmen, nachtmerries, gewichtstoename en impotentie. De frequentie van voorkomen van bijwerkingen wordt sterk wisselend gerapporteerd, uit 26 studies kon een gemiddeld percentage uitvallers vanwege bijwerkingen van 17% berekend worden.

## 2. ANTICONVULSIVA

*Voor de profylactische behandeling van migraine zijn valproaat/divalproex en topiramaat bewezen effectief (niveau 1); effectiviteit van gabapentin is onvoldoende aangetoond (niveau 1); lamotrigine is waarschijnlijk niet effectief (niveau 1)*

Het werkingsmechanisme van anti-epileptica bij de profylactische behandeling van migraine is niet opgehelderd, maar vanwege de vele fysiologische effecten van deze middelen zijn er waarschijnlijk meerdere aangrijpingspunten. Valproaat induceert een



toename van GABA in het centrale zenuwstelsel met mogelijke gevolgen voor de neurotransmissie in de cortex, perivasculaire parasympathische afferenten en trigeminale nucleus caudalis (TNC); interactie met NMDA-receptoren kan invloed hebben op cortical spreading depression alsook nociceptieve neurotransmissie in de TNC; nociceptieve neurotransmissie zou potentieel gemoduleerd kunnen worden als gevolg van interactie met catecholaminerge en opioïde neurotransmissiesystemen. Topiramaat blokkeert calcium- en natriumkanalen, inhibeert de AMPA/kainaat-receptor en werkt agonistisch op de GABA-A receptor; verder inhibeert topiramaat de trigeminovasculaire transmissie in een diermodel.(4)

Uit de klasse anti-epileptica worden voor deze indicatie een vijftal middelen gebruikt: natriumvalproaat, divalproex (een mengsel van natriumvalproaat en valproïnezuur), topiramaat, gabapentin en lamotrigine. Van deze middelen is divalproex niet in Nederland beschikbaar. De belangstelling voor anti-epileptica ontstond begin jaren negentig, nadat Hering et al de werkzaamheid van het middel aantoonde.(5) In de tweede helft van de jaren negentig breidde de aandacht zich uit naar gabapentin, lamotrigine en later ook topiramaat.

Recent is een systematische review van de effectiviteit van antiepileptica bij migraine toegevoegd aan de Cochrane bibliotheek.(6) Hierin zijn de resultaten van negen gerandomiseerde en gecontroleerde studies met natriumvalproaat of divalproex, 7 studies met topiramaat, 2 trials met gabapentin en 1 studie met lamotrigine nader bestudeerd. De meeste studies werden met valproaat/divalproex gedaan en toonden consistent superioriteit ten opzichte van placebo, echter vanwege methodologische verschillen tussen de divalproex- en valproaat-trials was het niet mogelijk om een gecombineerde eindpuntanalyse te verrichten. Twee kleine vergelijkende studies met respectievelijk propranolol en flunarizine toonden geen significant verschillen, echter de betrouwbaarheidsintervallen waren erg ruim. Topiramaat bleek significant effectiever dan placebo en is niet beter dan propranolol of valproaat; de optimale dosis is 100 mg daags. In de Cochrane-analyse wordt geconcludeerd dat de anti-epileptica *als klasse* effectief zijn bij de behandeling van migraine. Echter alleen voor valproaat/divalproex en topiramaat is er voldoende bewijs om het gebruik ter preventie van migraine-aanvallen te rechtvaardigen.

De plaatsbepaling van **gabapentin** is op basis van de beschikbare gegevens nog onzeker, nieuwe trials zijn derhalve vereist. Twee trials met respectievelijk 63 en 145 proefpersonen toonden weliswaar een significante afname van migraine-frequentie respectievelijk hogere responder rate, echter de resultaten zijn als gevolg van problemen rondom methodologie en data-analyse minder betrouwbaar. Geadviseerd wordt het gebruik van dit middel te beperken tot die casus waarbij met de gangbare behandelingsmethoden onvoldoende resultaat wordt bereikt.

Voor de overige antiepileptica is er onvoldoende of geen bewijs om het gebruik ervan bij de profylaxe van migraine te rechtvaardigen. Hoewel één cross-over studie van carbamazepine versus placebo bij 48 patiënten een zeer groot voordeel in responder rate ten gunste van de actieve component toonde, zijn de resultaten weinig betrouwbaar gezien de vele onvolkomenheden in patiëntselectie, studie design en rapportage. Lamotrigine en clonazepam (elk één trial) waren niet significant beter dan placebo. Typische bijwerkingen voor valproaat zijn vermoeidheid, asthenia, tremor, gewichtstoename, (tijdelijk) haaruitval en duizeligheid. Meest gerapporteerde bijwerkingen van topiramaat zijn paraesthesieën, anorexie en gewichtsverlies, geheugen- en spraakstoornissen, en smaakstoornissen. Bij een dagdosering topiramaat van 100 mg leiden deze problemen bij gemiddeld 23% van de proefpersonen tot uitval, terwijl dit

percentage in de valproaat-studies 14% was. Deze percentages dienen overigens met terughoudendheid geïnterpreteerd te worden: hoewel topiramaat iets minder goed verdragen lijkt te worden, zijn de gegevens voor deze analyses afkomstig uit een beperkt aantal studies waardoor de betrouwbaarheid te wensen overlaat.

### 3. DE CALCIUMANTAGONISTEN

*Flunarizine is aangetoond werkzaam voor de profylaxe van migraine (niveau 1); voor de overige calciumantagonisten is er onvoldoende bewijs van werkzaamheid (niveau 2).*

Van alle calcium-antagonisten is **flunarizine** het meest uitgebreid onderzocht voor de profylaxe van migraine.(7) Het omvangrijke portfolio omvat 7 geblindeerde placebo-gecontroleerde trials bij volwassenen.(8-14) Bovendien zijn er twee publicaties van placebo-gecontroleerde studies bij kinderen door eenzelfde auteur, waarvan onzeker blijft of de eerste publicatie (15) slechts een deel van de onderzoekspopulatie in de tweede betreft (16). In twee van deze negen studies kon geen voordeel van flunarizine t.o.v. placebo aangetoond worden, die beide overigens slechts een gering aantal patiënten includeerden (42 resp. 15).(13,14) Alle studies tegen placebo waren doorgaans van beperkte omvang en omvatten meestal niet meer dan 50 of maximaal 100 personen. Voorts zijn er een veelvoud aan vergelijkende studies gepubliceerd: 4 vergeleken flunarizine met pizotifeen (17-20), 7 tegen verscheidene doseringen propranolol (21-27) 2 tegen metoprolol (28,29) en elk 1 versus methysergide (30), nifedipine (31), dihydroergocryptine (32) en valproaat (33). In geen van deze studies werd een significant voor- of nadeel van flunarizine ten opzichte van de comparator gevonden op het primaire eindpunt (meestal de responder rate). Het lijkt geen twijfel dat flunarizine effectief is ter preventie van migraine-aanvallen en in dit opzicht vergelijkbaar is met beta-blockers, pizotifeen en mogelijk ook andere profylactische middelen.

Ondanks de goed gedocumenteerde effectiviteit is dit middel in verband met het bijwerkingenprofiel weinig populair, hoewel de frequentie van bijwerkingen waarschijnlijk vergelijkbaar is met propranolol.(2) Meest voorkomend zijn vermoeidheid en gewichtstoename, terwijl depressie een vervelende en potentieel gevaarlijke bijwerking vormt. Parkinsonisme als gevolg van flunarizine-gebruik is een weinig voorkomende doch gevreesde bijwerking, met name bij oudere patiënten.

Er zijn drie placebo-gecontroleerde trials met **verapamil** bij migraine gepubliceerd, waarvan één negatief.(35) In deze trial werd verapamil vergeleken met propranolol en placebo, geen van de componenten was significant beter dan de anderen. De positieve trials hadden een hoge dropout rate, waardoor de bevindingen onzeker zijn.(34,36) In West-Europa is het gebruik van verapamil weinig in zwang en is niet opgenomen in de nationale behandelingsrichtlijnen voor migraine, in de Verenigde Staten geniet het middel echter meer populariteit. Bijwerkingen zijn moeheid, obstipatie, perifeer oedeem en soms hypotensie.

**Nimodipine, nifedipine, cyclandelate** en **nicardipine** zijn alle gecontroleerd onderzocht, ofwel tegen placebo ofwel tegen een comparator. Samenvattend geven deze trials geen uitsluitsel over werkzaamheid van een van deze middelen, deels als gevolg van de geringe omvang van de trials, deels ook doordat de resultaten van verschillende trials tegenstrijdig zijn.(37) Al met al ontbreekt een goede wetenschappelijke grondslag om één van deze middelen aan te wenden bij migraine profylaxe.

#### 4. 5-HT<sub>2</sub>-ANTAGONISTEN

*De 5-HT<sub>2</sub>-antagonisten pizotifeen en methysergide zijn bewezen effectief voor de preventieve behandeling van migraine (niveau 1). Gezien de problematische bijwerkingen worden ze als tweedelijns behandeling aanbevolen.*

Serotonine-antagonisten worden al enkele decennia gebruikt voor de profylaxe van migraine. Methyseride is een van de oudste profylactica, aan het eind van de 60-er jaren van de vorige eeuw werd pizotifeen geïntroduceerd. Dimethitazine en cyproheptadine behoren tot dezelfde klasse maar worden niet voor migraine-preventie gebruikt. Waarschijnlijk berust het werkingsmechanisme van deze middelen op een interactie met de vasomotore effecten van endogeen serotonine, daar deze middelen –afhankelijk van de concentratie- de in vitro serotonine-geïnduceerde vasoconstrictie inhiberen of potentieren.(38)

In een recente publicatie heeft een werkgroep van de United States Headache Consortium middels een inventarisatie van gepubliceerde, gecontroleerde trials ook de werkzaamheid van de serotonine-antagonisten nader bestudeert en systematisch onderzocht.(39) Hoewel in de VS alleen methysergide beschikbaar is voor de behandeling van migraine werd in dit document ook pizotifeen uitgebreid besproken.

**Pizotifeen** is een tricyclische serotonine-antagonist met affiniteit voor met name de 5-HT<sub>2</sub>-receptor en tevens antagonistische activiteit voor histamine, tryptamine en in mindere mate acetylcholine.(40) In het rapport van Gray et al (39) zijn 11 placebogecontroleerde en 19 vergelijkende studies geïdentificeerd en beschreven. In de meeste, en met name de placebogecontroleerde, studies werden minder dan 100 patiënten in iedere arm geïnccludeerd, vaak waren het er niet meer dan vijftig. Uit de analyse van de placebogecontroleerde studies bleek dat pizotifeen significant beter was dan placebo, behalve in een enkele kleine studie bij kinderen.(41) Uit de vergelijkende studies met metoprolol, flunarizine, nimodipine, methysergide, naproxen, cyclandelate en divascan werden geen relevante verschillen gedestilleerd. Opvallend was dat pizotifeen vaak slecht verdragen werd met als belangrijkste bijwerkingen gewichtstoename, vermoeidheid en slaperigheid, terwijl er een hoog percentage uitvallers was. Het middel kan als tweedelijns behandeling aangewend worden indien andere behandelingen falen.

**Methyseride** is een ergot alkoide met 5-HT<sub>2</sub>-receptor antagonistische eigenschappen alsmede een agonistische werking op de 5-HT<sub>1B/D</sub>-receptor. Het middel is reeds lang geregistreerd voor de behandeling van migraine en cluster hoofdpijn, wat weerspiegeld wordt door de gedateerdheid van de meeste gecontroleerde studies. Gray et al wisten in een systematische zoektocht van de literatuur 17 gecontroleerde trials te identificeren, 4 tegen placebo, de overigen tegen een scala aan actieve comparator.(39) Samenvattend is methysergide significant beter werkzaam dan placebo. In de vergelijkende studies bleek geen significant verschil met pizotifeen of propranolol, de overige vergelijkende studies leverden geen bruikbare resultaten op. De klinische bruikbaarheid van het middel is beperkt als gevolg van de bijwerkingen, vooral de retroperitoneale, pulmonale en endocardiale fibrose, welke zich bij 1/5000 patiënten voordoen. Indien het middel wordt voorgeschreven moet elke 5 tot 6 maanden een medicatiepauze van 1 maand ingelast worden. De dagdosering moet geleidelijk verlaagd worden om onttrekkingshoofdpijn te voorkomen.

## 5. ANTIDEPRESSIVA

*Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat amitriptyline de aanvalsfrequentie van migraine reduceert (niveau 2).*

*Er bestaat thans geen bewijs voor de effectiviteit van SSRI's voor de profylactische behandeling van migraine (niveau 1).*

Antidepressiva, en dan vooral de klassieke tricyclische, worden frequent voorgeschreven voor de behandeling van migraine. Met name in Noord-Amerika hebben deze middelen een prominente plaats in de rangorde van profylactica ingenomen, direct na de  $\beta$ -blockers. Het werkingsmechanisme bij migraine is niet goed bekend, en hangt mogelijk samen met effecten op bepaalde serotonine-receptoren. De synaptische effecten van deze middelen zijn echter erg divers (5-HT-reuptake inhibitie; blokkade van noradrenaline en serotonine transport; blokkade van histamine-, muscarine-,  $\alpha_1$ -adreno- en 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren) waardoor ook andere werkingsmechanismen mogelijk zijn.(42)

Ondanks dat antidepressiva veelvuldig aangewend worden is het wetenschappelijke bewijs weinig overtuigend. Wat betreft **amitriptyline** zijn er slechts drie placebo-gecontroleerde trials (dagelijkse dosis 10-150 mg) verricht met in totaal niet meer dan 150 patiënten; in één studie was er tevens een vergelijking met propranolol.(43-45) Alle trials toonden effectiviteit, echter de primaire effectmaat in de twee grootste trials bestond uit een gecombineerde effectmaat en bevatten helaas geen gegevens met betrekking tot de methodologisch correctere uitkomstmaat van migrainefrequentie. Ook het hoge aantal uitvallers en onduidelijkheid ten aanzien van correctie voor comorbide depressie in enkele studies bemoeilijken de interpretatie van de resultaten. Een drietal vergelijkende studies met propranolol (45,46), fluvoxamine (47), venlafaxine (55) en dihydroergotamine (48) toonden geen voordeel voor amitriptyline. Concluderend is er derhalve onvoldoende bewijs om amitriptyline als eerstelijns behandeling te kunnen aanbevelen. Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik voor andere tricyclische antidepressiva.

De werkzaamheid van serotonine heropname remmers (SSRI's) werd in 5 relatief kleine placebo-gecontroleerde studies geanalyseerd, 2 met **femoxetine** en 3 met **fluoxetine**. Femoxetine bleek in twee gerandomiseerde, parallelle-groep studies met respectievelijk 45 en 53 patiënten niet significant verschillend van placebo.(49,50) Van de trials met fluoxetine toonde één (met de lang werkzame enantiomeer S-fluoxetine) een significant hogere afname van de migrainefrequentie ten gunste van de actieve component (51), het percentage uitvallers van 38% was echter problematisch hoog. Een grote fluoxetine-trial bij 58 patiënten met IHS-migraine was negatief, fluoxetine was wel effectief in de heterogene groep met 'chronic daily headache'.(52) In een kleine studie met 18 patiënten was fluoxetine weliswaar beter dan placebo, echter door het hoge aantal uitvallers (44%) en het gebruik van een onduidelijke 'headache score' als eindpunt zijn de resultaten moeilijk betrouwbaar te interpreteren.(53) Derhalve zijn er onvoldoende aanwijzingen voor het gebruik van SSRI's ter preventie van migraine.

Onlangs zijn er twee gecontroleerde studies met de SNRI **venlafaxine** gepubliceerd. In een kleine placebo-gecontroleerde studie versus venlafaxine 75 en 150 mg daags in parallelle groepen (totaal 60 patiënten) bleek de afname van het aantal hoofdpijndagen na 2 maanden significant hoger met venlafaxine 150 mg.(54) De rapportage van studieopzet en -resultaten is echter erg summier, waardoor de interpretatie van de resultaten onzeker is. In een vergelijkende gerandomiseerde dubbelblinde cross-over studie van venlafaxine XR 150 mg en amitriptyline 75 mg daags bij 52 niet-depressieve migraine patiënten was de afname van de migrainefrequentie gelijk in beide groepen, echter er was geen placebo

controlegroep.(55) Samenvattend is de bewijskracht voor effectiviteit van venlafaxine voor deze indicatie onvoldoende.

## 6. DE ANGIOTENSINEMODULATOREN

*Er zijn enige aanwijzingen dat lisinopril en candasartan werkzaam zijn bij de profylactische behandeling van migraine (niveau 3)*

Naar aanleiding van de studies door de groep van Stovner uit Trondheim is er internationaal belangstelling ontstaan voor lisinopril (56), een ACE remmer, en de AII-blocker candasartan (57). Deze middelen werden in twee cross-over studies onderzocht, waarbij in elk 60 patiënten werden geïncludeerd.

In de trial met **lisinopril** werd behandeling gedurende 12 weken met 20 mg daags vergeleken met placebo. Eén van de primaire eindpunten was het aantal dagen met hoofdpijn en was met lisinopril significant (17%) lager dan placebo. Het aantal responders ( $\geq 50\%$  afname van migrainedagen) bedroeg 30% vergeleken met de placeboperiode en 36% in vergelijking met baseline. De placeborespons was laag: 9% afname van migrainedagen ten opzichte van baseline. Studie-opzet en –rapportage zijn wetenschappelijk verantwoord. Op basis van de veronderstelling dat ACE-remmers de nociceptieve-antinociceptieve balans kunnen herstellen, werd in een eerdere kleine trial (met vele methodologische tekortkomingen) **captopril** onderzocht bij idiopathische hoofdpijn (58), waarbij dit middel op een samengesteld hoofdpijneindpunt significant beter was dan placebo.

In de tweede studie werd **candasartan** 16 mg daags vergeleken met placebo gedurende 12 weken behandeling. In de intention-to-treat analyse was candasartan op het primaire eindpunt (aantal dagen met hoofdpijn) met een verschil van 26% (13,6 vs 18,5 dagen) significant beter dan placebo. Ook het aantal dagen met migraine was met 9,0 beduidend lager dan placebo (12,6 dagen). Het aantal 50% responders tijdens de actieve periode was 40,4% hoger dan in de placeboperiode. Opzet, uitvoering en rapportage van deze studie dragen in positieve zin bij aan de kwaliteit van de studie.

Beide middelen werden goed verdragen: lisinopril gaf vaker aanleiding tot prikkelhoest en duizeligheid, de bijwerkingen van candasartan waren minder frequent dan placebo. Opvallend was verder het relatief hoge gemiddelde aantal maandelijks hoofdpijndagen, met name ook in de lisinopril studie. Het werkingsmechanisme van beide middelen bij migraine is onbekend. De onderzoeksresultaten zullen eerst gereproduceerd moeten worden door een onafhankelijke groep voordat een nadere plaatsbepaling mogelijk is. Het is zeer wel mogelijk dat interventie gericht op de renine-angiotensine-pathway effectief is voor de preventie van migraine, echter op basis van de thans beschikbare gegevens zijn er onvoldoende argumenten om deze middelen aan te bevelen.

## 7. OVERIGE GENEESMIDDELEN

*Riboflavine, coenzym Q10, tanacetum parthenium en petasites hybridus extract zijn mogelijk effectief ter profylaxe van migraine (niveau 2), de effectiviteit van botulinetoxine en magnesium is onvoldoende aangetoond (niveau 2)*

## **Botulinetoxine**

Evers et al analyseerden alle gepubliceerde studies met botulinetoxine voor hoofdpijn, waarbij de data voor migraine apart gerapporteerd werden.(59) Er werden 2 placebo-gecontroleerde studies en 3 ongecontroleerde open-label studies geïdentificeerd. In de studie van Silberstein et al, waarin botulinetoxine 25U en 75U vergeleken werden met placebo, werd met de lage dosering een significante afname van de migraine frequentie bereikt, echter de hoge dosering was niet effectief (60). In de tweede gecontroleerde studie vonden Brin et al weliswaar een afname van de pijnintensiteit, echter geen effect op migraine frequentie.(61) Recent is een derde placebogecontroleerde studie gepubliceerd. Patiënten werden behandeld met 100U Botox in voorhoofds- en nekspieren, 16U Botox frontaal of placebo-injecties in voorhoofds- en nekspieren. Ook in deze studie werd geen significant verschil in 50%-responder rate tussen Botox 100U (30%), Botox 16U (30%) en placebo (25%) gevonden (62). Een zeer recent gepubliceerde studie met Botox bij ‘chronische dagelijkse hoofdpijn’ (een diagnostische entiteit die niet is opgenomen in de recent vernieuwde International Classification of Headache Disorders (ICDH-II)) was nog niet in de review van Evers opgenomen. Er was geen significant voordeel voor Botox op het primaire eindpunt (gemiddelde afname van hoofdpijnvrije dagen per maand na 6 maanden versus baseline) (63), alleen op secundaire eindpunten en in een subgroepanalyse van patiënten die niet tevens met andere profylactica behandeld werden was Botox significant beter (64). Derhalve is er geen definitief bewijs voor effectiviteit van botulinetoxine bij migraine. Het is onwaarschijnlijk dat de verschillen tussen de trials samenhangen met de onderscheiden doseringen, echter het blijft mogelijk dat injectieplaats en patiëntselectie een bepalende invloed hebben gehad.

## **Riboflavine**

Voortbordurend op de mogelijke mitochondriale dysfunctie bij migraine en het potentieel gunstige effect van vitamine B<sub>2</sub> op de mitochondriële complexen I en II, werd in één studie placebogecontroleerde trial het effect van hoge doses riboflavine (400 mg daags) bestudeerd.(65) 55 patiënten werden opgenomen in de studie, de gemiddelde afname van migraine frequentie in de laatste 4 weken behandeling versus baseline was significant hoger voor B<sub>2</sub> (52%) vergeleken met placebo (0%); de responder rate was met 56% significant beter dan placebo (19%). Ook de secundaire eindpunten ‘dagen met migraine’ en ‘migraine index’ waren in het voordeel van riboflavine. Het bijwerkingenprofiel was erg gunstig. Helaas zijn er geen verdere studies verricht zodat ten aanzien van de plaatsbepaling van dit middel geen zinvolle uitspraken gedaan kunnen worden.

## **Coenzym Q10**

Recent is een placebo-gecontroleerde studie met dagelijks 300 mg coenzym Q10 bij 42 patiënten gepubliceerd (66). In deze studie werden patiënten in de parallelle groepen gedurende 4 maanden behandeld. De uitkomsten op het primaire eindpunt (verandering in aanvalsfrequentie in maand 3 in vergelijking met baseline) was op de grens van significantie (-1,19±1,9 vs. -0,09±1,9;p=0.05). Op de overige eindpunten was er wel een significant voordeel voor Q10. De responder rate voor Q10 was 47,6% en significant beter

dan placebo (14,3%;  $p=0,02$ ). De resultaten dienen bevestigd te worden in een grotere gecontroleerde studie alvorens verdere plaatsbepaling mogelijk is.

## **Magnesium**

Suppletie met magnesium werd in 2 trials systematisch onderzocht. In de eerste werden 81 patienten behandeld met 600 mg (24 mmol) magnesium (trimagnesium dicitraat) per dag gedurende 12 weken (67). In vergelijking met de uitgangsmoed nam de aanvalsfrequentie in de laatste 4 weken af met 41.6% in de magnesium groep en 15.8% in de placebo groep ( $p<0.05$ ). Zoals verwacht waren er gastrointestinale bijwerkingen zoals diarree (18.6%) en maagbezwaren (4.7%). Bij een interim-analyse na 69 proefpersonen van een tweede placebo-gecontroleerde studie met 20 mmol magnesium-L-aspartaat-hydrochloride trihydraat per dag werd geen voordeel voor behandeling met magnesium aangetoond, waarna de studie volgens protocol voortijdig werd gestaakt.(68) De verschillen in dosis en magnesiumzout kunnen de verschillen in biologische beschikbaarheid en daarmee effectiviteit verklaren.

## **Tanacetum parthenium (moederkruid-feverfew)**

In een recente review vatten Silberstein en Goadsby (2) de studieopzet en resultaten van de studies met *tanacetum parthenium* (feverfew) samen. Er zijn vier gecontroleerde studies gepubliceerd, waarvan drie volgens de IHS-richtlijnen opgezet waren. Drie van de vier studies toonden een voordeel voor feverfew op de eindpunten frequentie en/of pijnintensiteit. De vierde studie, waarin een extract met constante dosis en samenstelling gebruikt werd, toonde geen verschil. Niet opgenomen in deze review was een onlangs gepubliceerde studie van Diener et al (69) met een in CO<sub>2</sub> geëxtraheerd t. parthenium preparaat, waarmee een lagere variabiliteit in het gehalte van tanacetum in de tabletten bereikt kan worden. Deze placebo gecontroleerde studie met parallelle groepen toonde een significant hogere afname van de migraine frequentie ten gunste van t. parthenium, de 50% respons was 30,3% in de actieve en 17,3% in de placebogroep. De bijwerkingen zijn merendeels gering en bestaan met name uit orale ulceraties en smaakverlies. Samenvattend is t. parthenium waarschijnlijk wel effectief voor de profylaxe van migraine, de effectiviteit is echter gering (therapeutic gain slechts 13% (69)) en bovendien zijn er door het extractieprocedé van de actieve component variaties in de dosis per tablet mogelijk. Derhalve is er thans weinig reden om deze behandeling als eerstelijns therapie aan te bevelen. Het meest actieve extract is in Nederland niet beschikbaar.

## **Petadolex**

*Petasites hybridus* (groot hoefblad) is een gewas, waarvan de bladeren, wortels en wortelstokken een mengsel van biologisch actieve sesquiterpenen bevatten. Van deze bestanddelen zijn de petasiten wetenschappelijk het meest interessant, daar zij spasmolytische en anti-inflammatoire eigenschappen bezitten. Petadolex is commercieel beschikbaar lipofiel extract van de wortelstok van *p. hybridus* met een minimaal gehalte van 15% aan petasinen, waarvan een anti-migraineuze werking verondersteld wordt. Het middel is in een tweetal gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studies voor deze

indicatie onderzocht. In de eerste studie was Petadolex 100 mg daags significant beter dan placebo op alle eindpunten: de gemiddelde aanvalsreductie (week 9 t/m 12 versus baseline) bedroeg 33,7% (therapeutic gain 25,1%), de responder rate was 45% in de actieve groep tegen 15% in de placebogroep. (70) In de studie van Lipton (71) werden 2 doseringen (100 mg en 150 mg daags) vergeleken met placebo. Alleen de hoogste dagdosering bleek significant beter dan placebo: vergeleken met baseline was de gemiddelde aanvalsreductie in de laatste 4 weken 51% in de 150 mg-groep, 40% in de 100 mg-groep en 31% in de placebogroep. Ook het percentage responders was alleen significant hoger in groep met de hoge dagdosering: 68% in de 150 mg-groep, 56% in de 100 mg-groep en 49% voor placebo. Opvallend in deze studie is het buitengewoon hoge aantal responders in de 150mg-groep alsmede de hoge placeborespons, mogelijk als gevolg van een hoog aantal patiënten met een zeer geringe ervaring in het medische circuit. Deze resultaten laten zich derhalve moeilijk vergelijken met meer gangbare behandelingen, hetgeen de plaatsbepaling bemoeilijkt. Behoudens gastro-intestinale bijwerkingen in de zin van borborygmi wordt het middel goed verdragen. Het middel is in Nederland niet beschikbaar.

## **Richtlijnen**

De beta-blockers propranolol, metoprolol, atenolol, timolol en nadolol zijn aangetoond effectief voor de profylactische behandeling van migraine (niveau 1)

Er is geen bewijs dat binnen de klasse één van deze middelen superieur is (niveau 1)

Voor de profylactische behandeling van migraine zijn valproaat/divalproex en topiramaat bewezen effectief (niveau 1); effectiviteit van gabapentin is onvoldoende aangetoond (niveau 1); lamotrigine is waarschijnlijk niet effectief (niveau 1)

Flunarizine is aangetoond werkzaam voor de profylaxe van migraine (niveau 1); voor de overige calciumantagonisten is er onvoldoende bewijs van werkzaamheid (niveau 2).

De 5-HT<sub>2</sub>-antagonisten pizotifeen en methysergide zijn bewezen effectief voor de preventieve behandeling van migraine (niveau 1). Gezien de problematische bijwerkingen worden ze als tweedelijns behandeling aanbevolen.

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat amitriptyline de aanvalsfrequentie van migraine reduceert (niveau 2).

Er bestaat thans geen bewijs voor de effectiviteit van SSRI's voor de profylactische behandeling van migraine (niveau 1).

Er zijn enige aanwijzingen dat lisinopril en candasartan werkzaam zijn bij de profylactische behandeling van migraine (niveau 3)

Riboflavine, coenzym Q10, tanacetum parthenium en petasites hybridus extract zijn mogelijk effectief ter profylaxe van migraine (niveau 2), de effectiviteit van botulinetoxine en magnesium is onvoldoende aangetoond (niveau 2).



**Tabel: werkzaamheid profylactica**

	Geneesmiddel
<b>Hoge effectiviteit, relatief gunstig bijwerkingenprofiel</b>	atenolol metoprolol propranolol timolol topiramaat valproaat/divalproex
<b>Hoge effectiviteit, relatief ongunstig bijwerkingenprofiel</b>	flunarazine methysergide
<b>Gering effectief</b>	Petasites hybridum pizotifeen tanacetum parthenium
<b>Mogelijk effectief, enkelvoudig of tegenstrijdig bewijs</b>	amitriptyline candesartan coenzyme Q10 gabapentin lisinopril riboflavine
<b>Niet effectief, onvoldoende bewijs</b>	botulinetoxine lamotrigine magnesium SSRI's venlafaxine verapamil

## Referenties

1. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M19/start.htm>.
2. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22:491-512.
3. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
4. Cutrer FM. Antiepileptic drugs: how they work in migraine. *Headache* 2001;41 (suppl 1):S3-S10.
5. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992;12:81-84.
6. Chronicle EP, Mulleners WM. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
7. Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC (ed). *Drug treatment of migraine and other headaches*, Vol 17. *Monogr Clin Neurosci*. Basel: Karger 2000:269-278.
8. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache*. 1981;21:235-239.
9. Frenken CW, Nuijten ST. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo. *Clin Neurol Neurosurg* 1984;86:17-20.

10. Mentenopoulos G, Manafi T, Logothetis J, Bostantzopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia* 1985;5 (suppl 2):135-140.
11. Sorensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986;6:7-14.
12. Thomas M, Behari M, Ahuja GK. Flunarizine in migraine prophylaxis: an Indian trial. *Headache* 1991;31:613-615.
13. Al Deeb SM, Biary N, Bahou Y, al Jaberi M, Khoja W. Flunarizine in migraine: a double-blind placebo-controlled study (in a Saudi population). *Headache* 1992;32:461-462.
14. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quart Curr Treatment Res* 1993;4:169-172.
15. Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1985;5 (suppl 2):145-148.
16. Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1-6.
17. Louis P, Spierings EL. Comparison of flunarizine (Sibelium) and pizotifen (Sandomigran) in migraine treatment: a double-blind study. *Cephalalgia* 1982;2:197-203.
18. Worz R, Drillisch C. Migraine prevention by a calcium channel blocker. Results of a double-blind study of flunarizine vs. pizotifen. *Munch Med Wochenschr* 1983;22:711-714.
19. Rascol A, Montastruc JL, Rascol O. Flunarizine versus pizotifen: a double-blind study in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986;26:83-85.
20. Cerbo R, Casacchia M, Formisano R, Feliciani M, Cusimano G, Buzzi MG, et al. Flunarizine-pizotifen single-dose double-blind cross-over trial in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1986;6:45-48.
21. Lucking CH, Oestreich W, Schmidt R, Soyka D. Flunarizine vs. propranolol in the prophylaxis of migraine: two double-blind comparative studies in more than 400 patients. *Cephalalgia* 1988;8 (suppl 8):21-26.
22. Ludin HP. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1989;29:219-224.
23. Lutschg J, Vassela F. Behandlung der kindlichen Migräne mit Flunarizin bzw. Propranolol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1731-1736.
24. Shimell CJ, Fritz VU, Levien SL. A comparative trial of flunarizine and propranolol in the prevention of migraine. *S Afr Med J* 1990;77:75-77.
25. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci* 1992;19:340-345.
26. Bordini CA, Arruda MA, Ciciarelli MC, Speciali JG. Propranolol vs flunarizine vs flunarizine plus propranolol in migraine without aura prophylaxis. A double-blind trial. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:536-541.
27. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, De Beukelaar F. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002;22:209-221.
28. Grottemeyer KH, Schlake HP, Husstedt IW. [Prevention of migraine with metoprolol and flunarizine. A double-blind crossover study]. *Nervenarzt* 1988;59:549-552.
29. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, Nohr P, Pedersen KK, Schroder P, Lademann A, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31:650-657.
30. Steardo L, Marano E, Barone P, Denman DW, Monteleone P, Cardone G. Prophylaxis of migraine attacks with a calcium-channel blocker: flunarizine versus methysergide. *J Clin Pharmacol* 1986;26:524-528.
31. Lanisudin R, Sadjimin T. Comparison of the efficacy between flunarizine and nifedipine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1993;33:335-338.

32. Bussone G, Cerbo R, Martucci N et al. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. *Headache* 1999;39:426-431.
33. Mitsikostas DD, Polychronidis. Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis: a randomized, double-open, clinical trial. *Funct Neurol* 1997;12:267-276.
34. Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1983;250:2500-2502.
35. Solomon GD. Verapamil and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind crossover study. *Headache* 1986;26:325.
36. McGoon M, Vlietstra R, Holmes D et al. The clinical use of verapamil. *Mayo Clin Proc* 1982;57:495-510.
37. Silberstein SD. Praxis parameter - evidence-based guidelines for migraine prophylaxis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology for the United States Headache Consortium. *Neurology* 2000;55:754-762.
38. Hardebo JE, Edvinsson L, Owman C, Svendgaard NA. Potentiation and antagonism of serotonin effects on intracranial and extracranial vessels. Possible implications in migraine. *Neurology* 1978;28:64-70.
39. Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, Eberlein K, Tulskey J, Hasselblad V. Drug treatments for the prevention of migraine headache. Technical Review 2.3. February 1999. (Prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under contract no. 29009402025. Available from the National Technical Information Service; NTIS accession no. 127953).
40. Schaer J. BC-105 – A new serotonin antagonist in the treatment of migraine. *Headache* 1970;10:67-73.
41. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. *Eur Neurol* 1986;25:32-35.
42. Richelson E. Antidepressants: mechanisms of action. In: Olesen J, Silberstein SD, Tfelt-Hansen P (eds). *Preventive pharmacotherapy of headache disorders. Frontiers in Headache Research Vol 12.* Oxford: Oxford University Press 2004, 112-120.
43. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:684-690.
44. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979;36:695-699.
45. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987;44:486-489.
46. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache* 1981;21:105-109.
47. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994;34:476-478.
48. Bonuso S, Di Stasio E, Barone P, Steardo L. Timed-release dihydroergotamine in the prophylaxis of mixed headache. A study versus amitriptyline. *Cephalalgia* 1983;3 (suppl 1):175-178.
49. Zeeberg I, Orholm M, Nielsen JD, Honore PL, Larsen JJ. Femoxetine in the prophylaxis of migraine – a randomised comparison with placebo. *Acta Neurol Scand* 1981;64:452-459.
50. Orholm M, Honore PF, Zeeberg I. A randomized general practice group-comparative study of femoxetine and placebo in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1986;74:235-239.
51. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1998;18:283-286.
52. Saper JR, Silberstein SD, Lake III AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34:497-502.
53. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:101-104.
54. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005;45:144-152.

55. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107:44-48.
56. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001;322:19-22.
57. Trovnik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65-69.
58. Paterna S, di Pasquale P, Martino S, Arrostuto A, Ingurgio NC, Parrinello G, Gullotti D, Licata G. Captopril versus placebo nella profilassi dell'emicrania senz'aura. Studio in doppio cieco randomizzato. *Clin Ter* 1992;141:475-481.
59. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A – a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002;22:699-710.
60. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-450.
61. Brin MF, Swope DM, Abassi S, et al. BOTOX for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000;20:421-422.
62. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838-843.
63. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005;45:293-307.
64. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005;45:315-324.
65. Schoenen J, Jackuy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-470.
66. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005;64:713-715.
67. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16:257-63.
68. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16:436-40.
69. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin H-H. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO<sub>2</sub>-extract (MIG-99)in migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005;25:1031-1041.
70. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy data. *Eur Neurol* 2004;51:89-97.
71. Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63:2240-2244.

## Hoofdstuk 7. Migraine: rond menstruatie

### Inleiding

De term “menstruele migraine” wordt door patiënt en arts nogal snel gegeven aan iedere vorm van hoofdpijn die een of andere relatie heeft met de menstruatie. Over welk type hoofdpijn gaat het en welke relatie met de menstruatie bestaat er precies?

Kenmerkend voor menstruele migraine zijn ernstige, langdurige en lastig behandelbare aanvallen die vaak gepaard gaan met meer misselijkheid en braken.(1) Het merendeel van de aanvallen treedt op in de twee dagen voorafgaande aan het begin van de menstruatie of op de eerste dag, gewoonlijk steeds op hetzelfde tijdstip.(2)

Dat hormonen een belangrijke rol spelen in het ontstaan of uitlokken van migraine is duidelijk. Vóór de puberteit komt migraine vrijwel even vaak voor bij jongens als bij meisjes. Na de puberteit neemt de frequentie bij vrouwen echter sterk toe, om uiteindelijk een bijna driemaal zo hoge frequentie te bereiken rond het veertigste levensjaar.

Vervolgens kan in het climacterium het patroon van de migraine weer sterk veranderen. De aanvalsfrequentie wordt onregelmatig en de aanvallen worden “rommelig”. Na de menopauze neemt de migraine vaak sterk af, om bij een groot deel van de vrouwen totaal te verdwijnen. Tijdens de zwangerschap, waarin de oestrogenconcentratie geleidelijk stijgt, met name in de laatste zes maanden, zijn vrouwen vaak totaal aanvalsvrij.(3) Heel soms treden echter juist alleen tijdens zwangerschap aanvallen op.(4)

### Definitie en incidentie

De International Headache Society (IHS) gebruikt als definitie voor menstruele migraine dat de aanval moet beginnen op de eerste dag van de menstruatie of maximaal 2 dagen ervoor of erna; en er mogen geen aanvallen tussen de menses vóórkomen.(5-7) Komt een aanval voor ook op andere momenten van de cyclus, dan heet dit menstruatiegerelateerde migraine.

Doordat er voorheen geen algemeen aanvaarde definitie bestond, varieert de prevalentie aanzienlijk (4-73%). De pure menstruele migraine komt bij 8-10% van de vrouwen voor.

**82% van de vrouwen in de vruchtbare periode heeft een reguliere menstruatie, omgerekend 3,86 miljoen vrouwen in Nederland. Indien 8% lijdt aan pure menstruele migraine, komt dit omgerekend uit op 310.000 vrouwen. Voor Nederland betekent dit dat er per jaar 12 miljoen dagen verloren gaan door deze aandoening.(8)**

### Pathofysiologie

Een vermoedelijke oorzaak is een verhoogde gevoeligheid voor de normale schommelingen in de hormoonhuishouding.(9) Onderzoek heeft zich vooral gericht op de afnemende concentraties van oestrogeen en progesteroneen in de luteale fase van de cyclus welke samengaat met het begin van de menstruatie. Het meest overtuigende mechanisme is dat van de plotselinge oestrogeenonttrekking vlak voor het begin van de menstruatie.(10, 11) Deze hypothese wordt thans algemeen aanvaard.

## **Behandeling**

De hieronder volgende opsomming berust qua evidence vooral op niet-vergelijkend onderzoek en de mening van deskundigen. (*niveau 4*)

Menstruele migraineaanvallen blijken zeer therapieresistent te zijn. De te verwachten periodieke terugkeer van de aanvallen maakt naast aanvalsbehandeling, profylactische behandeling mogelijk in een korte perimenstruele periode (kortdurende profylaxe of “miniprofylaxe”).(12, 13)

### ***Aanvalsbehandeling***

Menstruele migraine wordt behandeld als iedere andere vorm van migraine, zoals beschreven in deze richtlijn in hoofdstuk 5.

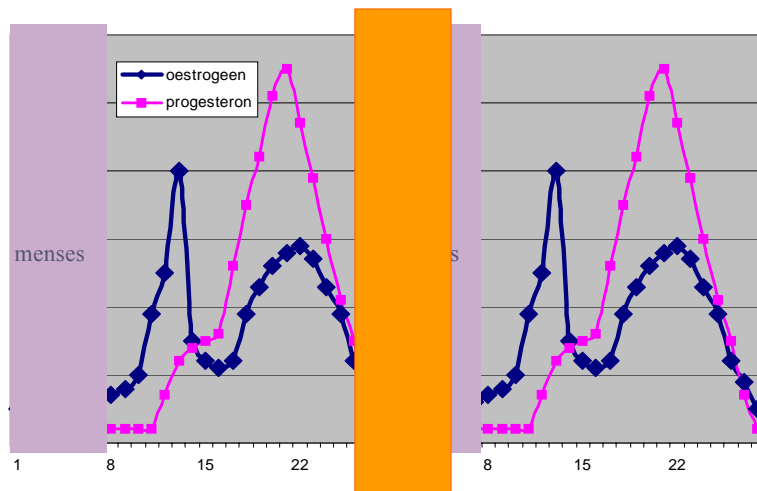
De triptanen, die zeker een goede keuze zijn, zouden onvoldoende kunnen helpen omdat de “halfwaarde tijd” van deze middelen veel korter is dan de “halfwaarde” van de migrainetrigger (hormonale veranderingen rond de menstruatie).(14) Triptanen met een wat langere halfwaardetijd (zoals naratriptan en frovatriptan) zouden mogelijk hierdoor geschikter zijn voor deze indicatie.(15, 16)

### ***“Miniprofylaxe”***

Met miniprofylaxe wordt bedoeld het gebruik van medicatie slechts een paar dagen voor de geanticiperde trigger (hormoonverandering rond de menstruatie). Bij menstruele migraine zou men de medicatie kunnen nemen vanaf drie tot vijf dagen vóór het begin van de menstruatie en deze continueren voor de duur van de kwetsbare periode.

Alle bekende migraineprofylactica zijn hiervoor uitgeprobeerd, maar nooit in gecontroleerde trials. Gebruikt de patiënt al een profylacticum, dan kan de dosering daarvan tijdelijk worden verhoogd. Kortdurende profylaxe is verder beschreven met naproxen en magnesium.

Triptanen (specifieke aanvalcouperende middelen en zelf geen profylacticum) bleken als intermitterend profylacticum succesvol. Met name voor frovatriptan is dit placebo gecontroleerd aangetoond. Met enige variatie moet men een triptaan innemen twee dagen voor het te verwachten begin van de menstruele migraine, dagelijks gedurende 6 dagen.(16)



### Miniprofylaxevenster

De periode tussen 2 cycli wanneer kortdurend preventieve medicatie kan worden gebruikt

### *Hormonale behandeling*

Behandeling met hormonen is te overwegen in therapieresistente gevallen. Progesteron alleen is niet effectief gebleken. De behandeling beoogt een constante (hoge of lage) serumconcentratie van oestrogenen te bewerkstelligen, zoals met estradiolpleisters of -gels. De pleister brengt men aan 2 tot 3 dagen vóór het begin van de menses en vervolgens verwisseld men deze één dag voor en ten slotte één dag na het begin van de menstruatie (dus 3 pleisters per menstruatie).

Migraineaanvallen kunnen onder invloed van orale anticonceptiva (OAC) veranderen van karakter, erger of milder worden, of onveranderd blijven. Er werden geen significante verschillen wat betreft het optreden van migraine aangetoond tussen de verschillende OAC, ook niet bij verschillende samenstelling of sterkte.

Veelvuldig toegepast is het “doorslikken” van de pil bij vrouwen die iedere keer in de stopweek een aanval hebben. Vrouwen blijven dan gedurende een aantal cycli de pil gebruiken, ook tijdens de stopweek, meestal niet langer dan 4 tot 6 maanden. Hierdoor wordt het “oestrogeenonttrekkingseffect” voorkómen.

Ten slotte is het gebruik van de combinatiepil in verband gebracht met een verhoogde, dosisgerelateerde kans op een herseninfarct. Migraine met aura is een onafhankelijke risicofactor voor een herseninfarct bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.(17) De kans op een herseninfarct neemt toe bij een combinatie van migraine, gebruik van een combinatiepil en roken. Er is geen verband aangetoond tussen een herseninfarct, hormoonsuppletie therapie en migraine.(18)

## Referenties

1. Couturier EGM, Bomhof MAM, Knuistingh Neven A, Duijn van NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003;23:302-308.
2. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004;63(2):351-3.
3. Bousser M-G, Ratinahirna H, Darboix X. Migraine and pregnancy: a prospective study in 703 women after delivery. *Neurology* 1990;40(Suppl 1):437.
4. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache. *Neurology* 1991;41:786-93.
5. MacGregor EA. "Menstrual" migraine: towards a definition. *Cephalalgia* 1996;16(11-21).
6. Couturier EGM. Migraine en menstruatie. *Ned Tijdschr Neurologie* 1998;1(2):13-18.
7. The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalalgia* 2004;24(Supplement 1):1-160.
8. Bomhof M, Couturier EGM, Knuistingh Neven A, Duijn van NP. Menstruele migraine, een klacht apart? In: Knuistingh Neven A, editor. *Hoofdpijn en migraine, anno 2001*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2001. p. 109-117.
9. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *Jama* 2006;295(15):1824-30.
10. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972;22:355-65.
11. Ashkenazi A, Silberstein SD. Hormone-related headache: pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2006;20(2):125-41.
12. Massiou H. Is menstrually associated migraine difficult to treat? *Cephalalgia* 1999;19(Suppl 24):13-18.
13. Granella F, Sances G, Messa G, de Marinis M, Manzoni GC. Treatment of menstrual migraine. *Cephalalgia* 1997;20(Suppl):35-8.
14. Loder E. Prophylaxis of menstrual migraine with triptans: problems and possibilities. *Neurology* 2002;59(11):1677-81.
15. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Putnam DG, Watson C, Jobsis M, Batenhorst A, O'Quinn S. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41(3):248-56.
16. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004;63(2):261-9.
17. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee I-M, Gaziano JM, Diener H-C, Buring JE. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: A prospective study. *Neurology* 2005;64(6):1020-1026.
18. Kurth T. Migraine With Aura and Ischemic Stroke. Which Additional Factors Matter? *Stroke* 2007.



## **Hoofdstuk 8. Migraine bij kinderen**

### **Inleiding**

Migraine bij kinderen kenmerkt zich door een grote verscheidenheid aan klinische symptomen en verschijnselen. Dientengevolge bestaan er veel verschillende definities en een grote variatie van epidemiologische gegevens betreffende migraine.

Er zijn bij kinderen ondermeer verscheidene bijzondere migraine- vormen (varianten), verschillende migraineaanvallen zonder hoofdpijn (equivalenten), en aan migraine-gerelateerde aanvallen.

Onderzoek en behandeling van kinderen met migraine is afhankelijk van de klachten en de biologische- en psychologische ontwikkeling van het kind.

### **Literatuur verantwoording**

Een inventariserend literatuuroverzicht werd verkregen met behulp van Pubmed en Medline.

Voor de zoekopdracht werd gebruikt gemaakt van de woorden “children”, “childhood” en “migraine”.

Het onderzoek strekte zich uit over de periode juni 1983 tot augustus 2005. In deze tijdspannen werden meer dan 900 artikelen gepubliceerd. De meeste artikelen hebben een descriptief karakter en er bestaan slechts twee klasse I en zes klasse II studies.

Gepoogd is om zoveel mogelijk overeenstemming te krijgen met de NHG-standaard Hoofdpijn(1), de richtlijn van de NVK-werkgroep “Pijnbestrijding bij Kinderen” en de aanbevelingen van de American Academy of Neurology(2).

### **Kliniek, definitie en epidemiologie**

Hoofdpijn, inclusief migraine, is bij schoolkinderen een veel voorkomende klacht die vaker optreedt bij oudere kinderen. De hoofdpijn is meestal incidenteel aanwezig.

Regelmatig -eenmaal per maand- optredende hoofdpijn vond Sillanpää bij 22% van de onderzochte 13-jarige kinderen.(3)

Hoewel de cijfers betreffende de prevalentie van migraine bij schoolkinderen sterk wisselen (2.5-22%), gaan de meeste onderzoekers uit van een prevalentie van 3-5%.(4)

Een veelvuldig aangehaald bevolkingsonderzoek toonde echter een prevalentie van ruim 10% (2165 kinderen van 5-15 jaar).(5)

In de klinische presentatie van kinderen met migraine zijn naast de aanvalsgewijze hoofdpijn in wisselende mate andere symptomen en/of verschijnselen aanwezig. De kloppende hoofdpijn is bij de kinderen meestal bifrontaal (65%) gelokaliseerd en slechts in 31% unilateraal. De hoofdpijn ontstaat zonder aantoonbare aanleiding (54%), is van korte duur (64% tot 5 uur) en meestal niet ernstig.(6)

Kinderen hebben vrijwel altijd (98%) vegetatieve symptomen bij een aanval. Het meest frequent zijn misselijkheid (88%), braken (90%) en transpireren (50%). Naast, voornamelijk visuele aura (9-32%), zijn er veelvuldig focale neurologische stoornissen (48%).(7, 8)

De hoofdpijnaanval debuteert meestal tussen 6-8 jaar en neemt in de daaropvolgende jaren in frequentie toe.(9, 10)

Hoewel er bij veel kinderen binnen 6 maanden een aanzienlijke afname optreedt van de aanvalsfrequentie, blijft bij ongeveer de helft op volwassen leeftijd migraine bestaan.(11) De migraine aanvallen zijn op veel verschillende wijzen geassocieerd.(6, 12) De International Headache Society heeft in 2004 de diagnostische criteria en het classificatiesysteem herzien.(13) Voor kinderen met migraine zonder aura betreffen de veranderingen: een aanvalsduur van tenminste een uur, de lokalisatie kan bifrontaal zijn en foto- en fonofobie hoeven niet altijd aanwezig te zijn.

### **Bijzondere migraine-vormen**

Naast migraine bestaan er ook bij kinderen andere migraine-vormen (varianten) zoals hemiplegische migraine, basilaire migraine en ophthalmoplegische migraine die echter geen specifieke medicamenteuze behandeling vereisen.(4, 14, 15)

Een migraine equivalent is een symptomencomplex dat algemene kenmerken van een migraine aanval bezit doch waarbij de hoofdpijn ontbreekt.(16)

De bekendste migraine equivalent is de abdominale migraine. Bij jonge kinderen met migraine aanvallen is bij 10 à 20% buikpijn een onderdeel van de klinische manifestatie.(6, 7) Het optreden van aanvalsgewijze buikklachten, samengaand met bleekheid, lethargie en misselijkheid, kan soms op latere leeftijd overgaan in migraine-aanvallen. Retrospectief kunnen dan de abdominale aanvallen als “abdominale migraine” geduid worden. Doch in het begin van deze aanvallen kan deze diagnose niet gesteld worden en dient men andere oorzaken voor de klachten in overweging te nemen.

In de laatste twee decennia is een aantal paroxysmale aandoeningen beschreven, waarvan de etiologie onduidelijk is, doch waarvan de klinische manifestaties suggereren dat het een vroege uiting van migraine is of een migraine equivalent. Deze aan migraine gerelateerde aanvallen zoals benigne paroxysmale torticollis, benigne paroxysmale vertigo en alternerende hemiplegie hebben geen specifieke medicamenteuze behandeling.

### **Aanvullend onderzoek (zie hoofdstuk 4)**

#### **Medicamenteuze behandeling**

Bij 40% van de kinderen met migraine treedt deze frequent op en is de aard ernstig. De beslissing om al dan niet te behandelen en op welke wijze, is afhankelijk van de frequentie en ernst van de aanvallen, de uitlokkende momenten en de verwachting van kind en ouders.

Bij veel ouders bestaat bij het debuut van migraine een grote angst voor een hersentumor. Wanneer een aanval zich manifesteert door ochtendbraken en hoofdpijn (17% van de kinderen) is deze angst in het begin van de aandoening moeilijk te weerleggen.(17) Het beloop in de tijd en de familieanamnese zal een nadere duiding geven.

Goede informatie betreffende de aandoening en het vermijden van uitlokkende factoren van een aanval voorkomen veel onrust en het ontstaan van menig migraine manifestatie. In de literatuur worden verschillende wijzen van vooral profylactische behandeling beschreven zoals cognitieve therapie, relaxatietraining, EMG biofeedback, diëettherapie en medicamenteuze therapie.(18) In de literatuur zijn geen overtuigende bewijzen geleverd dat enig specifiek dieet een profylactisch effect heeft op het optreden van migraine.(19) We beperken ons in deze verhandeling tot de medicamenteuze behandeling.(20-22)

Afhankelijk van de frequentie van de aanvallen en de ernst van deze neurologische stoornis zal gekozen worden voor een aanvals- of profylactische behandeling.

## **A. Aanvalsbehandeling**

Bij sporadische, niet ernstige migraine aanvallen kan men meestal volstaan met geruststelling, rust en eenvoudige medicatie.

Bij een combinatie behandeling van een anti-emetikum en een analgeticum dient men alleen bij oraal gebruik van het analgeticum dit 15 minuten later te geven dan het anti-emetikum.

### **1. Anti-emetica**

#### **a. Domperidon**

*Oraal:* zonodig eenmaal herhalen

3-6jr: 5mg, 6-12 jr: 10 mg, > 12jr: 20 mg

*Rectaal:* zonodig eenmaal herhalen

1- 2 jr: 10mg, 2-6jr: 15mg (zetspil mag gehalveerd worden)

6-12 jr: 30 mg, >12 jr: 60 mg

#### **b. Metoclopramide** (cave extrapyramidale bijwerkingen bij het jonge kind)

*Oraal:* eenmalig

> 12 jr: 10 mg

*Rectaal:* eenmalig

> 12 jr: 20 mg

### **2. Analgetica**

#### **a. Acetaminophen (paracetamol) paracetamol doses afgeleid van oraal 15mg/kg 4dd en rectaal 20 mg /kg 3 dd**

*oraal:* zo nodig herhalen, maximaal 4 dd

1-4 jr: 120 mg

4-6 jr : 240 mg

6-12 jr: 320 mg

> 12 jr: 500 mg

*rectaal:* zonodig herhalen, maximaal 3 dd

1-6 jr: 240 mg

6-12 jr: 500 mg

> 12 jr: 1000 mg

#### **b. Ibuprofen**

*oraal:* zo nodig herhalen, maximaal 3 dd

1-3 jr: 50mg

3-8 jr: 100mg

8-12jr: 200mg

>12 jr: 400mg

### 3. Overigen

#### a. Sumatriptan

*nasaal*

>12 jr: 10 mg 2dd, 2 uur tussen de 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> dosis

#### b. Rizatriptan

*oraal*

5 mg gewicht tot 40 kg, 10 mg gewicht daarboven

## B. Profylactische behandeling bij migraine (bij kinderen)

Er bestaan geen methodologisch verantwoord opgezette, klinische studies met migraine profylactica bij kinderen.

Alleen bij ernstige aanvallen of wanneer gedurende een langere periode (meer dan 3 maanden) veelvuldig, meer dan 2 per maand, aanvallen optreden, kan worden overgegaan tot medicamenteuze profylaxe. Deze dient maximaal 6 maanden gegeven te worden, waarna men kan pogen de medicatie uit te sluipe. De bijwerkingen en contra indicaties worden hieronder vermeld.

### 1. Propranolol

< 12 jr: 2dd 20 mg

> 12 jr: 2dd 40 mg

### 2. Flunarizine

3-12 jr: 1dd 5 mg

>12jr: 1dd 10 mg

gezien ernstige extrapiramidale bijwerkingen uitsluitend als tweede keus.

### 3. Topiramaat (geregistreerd voor deze indicatie bij kinderen)

>12 jaar, start 1 dd 25 mg ophogen 25 mg/week maximaal 2 dd 50 mg

### 4. Natrium Valproaat

heeft effect bij volwassenen. Bij kinderen onvoldoende bestudeerd.

## Referenties

1. Knuistingh Neven A, Bartelink MEL, Jongh de TOH, Ongering JEP, Oosterhuis WW, Weerd van der PCM, Pijnenborg L, Grol MH. NHG-standaard Hoofdpijn. Huisarts Wet 2004;46(9):411-22.
2. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2004;63(12):2215-24.
3. Sillanpää M, Piekkala P. Prevalence of migraine and other headaches in early puberty. Scandinavian Journal of Primary Health Care 1984;2:27-32.
4. Hockaday IM. Migraine in childhood, and other non-epileptic paroxysmal disorders. Cambridge: Buttherworths Ltd; 1988.
5. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. Br Med J 1994;309:765-769.
6. Prenskey AL, Sommer D. Diagnosis and treatment of migraine in children. Neurology 1979;29:509-510.
7. Hockaday IM. Basilaire migraine in childhood. Developmental Medicine and Child Neurology 1979;21:455-463.

8. Silberstein SD. Twenty questions about headaches in children and adolescents. *Headache* 1990;30:716-724.
9. Shivpuri D, Rajesh MS, Jain D. Prevalence and characteristics of migraine among adolescents: a questionnaire survey. *Indian Pediatr* 2003;40(7):665-9.
10. Zencir M, Ergin H, Sahiner T, Kilic I, Alkis E, Ozdel L, Gurses D, Ergin A. Epidemiology and symptomatology of migraine among school children: Denizli urban area in Turkey. *Headache* 2004;44(8):780-5.
11. Bille B. Migraine in children: prevalence, clinical features and a 30-year follow-up. In: Ferrari MD, Lataste X, editors. *Migraine and other headaches*. New Jersey: Parthenon Publishing Group; 1989. p. 29-38.
12. Vahlquist B. Migraine in children. *International Archives of Allergy Appl Immunol* 1955;7(4-6):348-352.
13. The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalalgia* 2004;24(Supplement 1):1-160.
14. Barlow CF. *Headaches and migraine in childhood*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1984.
15. Bickerstaf ER. Basilar artery migraine. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Rose FC, editors. *Handbook of Clinical Neurology; Headache*. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 135-140.
16. Bruyn GW. Migraine equivalents. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Rose FC, editors. *Handbook of Clinical Neurology; Headache*. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 155-171.
17. Congdon PJ, Forsythe WI. Migraine in childhood: a study of 300 children. *Dev Med Child Neurol* 1979;21:209-216.
18. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Clinical Review. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta analysis. *Pain* 1995;60:239-256.
19. Damen L, Bruijn J, Koes BW, Berger MY, Passchier J, Verhagen AP. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of non-pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006;26(4):373-83.
20. Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006;26(5):497-505.
21. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005;116(2):e295-302.
22. Ahonen K, Hamalainen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67(7):1135-40.

## Hoofdstuk 9. Spanningshoofdpijn\* (tension-type headache)

### Inleiding

Spierspanningshoofdpijn, psychomyogene hoofdpijn, stress hoofdpijn, idiopathische en essentiële hoofdpijn, gewone hoofdpijn en psychogene hoofdpijn zijn vroegere benamingen voordat in 1988 door de IHS de naam spanningshoofdpijn hieraan is gegeven.(1, 2) Omdat er geen uitspraak valt te doen over de genese, de oorzaak of het gevolg van deze vorm van hoofdpijn gaf de IHS hieraan de naam "tension-type headache", in het Nederlands helaas onvolkomen te vertalen als spanningshoofdpijn. Spanningshoofdpijn is een in fysiek opzicht onschuldige kwaal en de meeste mensen met een dergelijke hoofdpijn consulteren nooit een arts. Toch is spanningshoofdpijn een van de belangrijkste vormen van hoofdpijn gezien de hoge frequentie van voorkomen ervan in de algemene populatie. In epidemiologische studies wordt een prevalentie genoemd voor episodische spanningshoofdpijn van 63%; 56% bij mannen en 71% bij vrouwen; voor chronische spanningshoofdpijn van 3%; 2% voor mannen en 5% voor vrouwen.(3, 4) Deze prevalentie neemt af met het toenemen van de leeftijd. Slechts 16% van de mensen met spanningshoofdpijn consulteert ooit de huisarts, 4% de specialist; de frequentie van de pijnklachten hangt hierbij positief samen met het artsenbezoek en de ernst van de spanningshoofdpijn neemt toe met de frequentie van de aanvallen. Het socio-economische effect van spanningshoofdpijn is van groter belang dan iedere andere vorm van hoofdpijn, omdat er een groter deel van de populatie aan lijdt.(5, 6) Wanneer dit wordt uitgedrukt in het aantal ziektedagen per jaar per 1000 werknemers, wordt dit voor migraine berekend op 270 dagen, voor spanningshoofdpijn was dit 820 dagen. Terwijl men bij deze vorm van hoofdpijn voorheen van een primair psychogene oorzaak uitging, zijn er thans veel studies die op z'n minst bij de zwaardere vormen een neurobiologische genese als oorzaak aangeven. De precieze pathofysiologie van spanningshoofdpijn is niet bekend. Perifere mechanismen schijnen zeer waarschijnlijk bij 2.1 en 2.2 episodische spanningshoofdpijn een rol te spelen, terwijl centrale pijnmechanismen bij 2.3 chronische spanningshoofdpijn beslissend te zijn. De oorzaak is onbekend; ten onrechte wordt deze vaak geassocieerd met spanningen, stress, nekafwijkingen of toegenomen spierspanning.(7-9) Wel is er soms sprake van bijkomende depressieve klachten. Tenslotte is er bij de chronische vorm van spanningshoofdpijn vaak sprake van overgebruik van analgetica en/of cafeïne onttrekkingsverschijnselen.(10)

### Diagnose

Op grond van de anamnese, het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek na zonodig uitsluiten van andere pathologie wordt de diagnose spanningshoofdpijn gesteld. Volgens de diagnostische criteria van de IHS wordt deze onderverdeeld in een episodische vorm en een chronische vorm en moet onderscheiden worden van andere typen zoals o.a. de medicatie overgebruikshoofdpijn, hoofdpijn gerelateerd aan seksuele activiteit en andere inspanning.(11)

---

\*Omdat er geen uitspraak valt te doen over de oorzaak van deze vorm van hoofdpijn gaf de IHS hieraan de naam "tension-type headache", in het Nederlands onvolkomen te vertalen als spanningshoofdpijn.

## **Niet-medicamenteuze behandeling**

Zoals de naam 'spannings'hoofdpijn al suggereert, werd in het verleden aangenomen dat er een duidelijke relatie bestond met spierspanning. Als gevolg hiervan is er in de afgelopen 40 jaar met name veel onderzoek gedaan naar de effectiviteit van niet-medicamenteuze behandelingen, die gericht zijn op het verlagen van spierspanning bij mensen met spanningshoofdpijn. Veel gebruikte methodes zijn electromyografische (EMG) biofeedback van de voorhoofdspieren en ontspanningstraining. De laatste 20 jaar is ook cognitieve gedragstherapie een vaak toegepaste methode. Deze behandeling is gebaseerd op de bevinding dat hoe iemand denkt over zijn/haar pijn/stress (cognities) en hoe hij/zij hiermee omgaat de kans op het optreden van hoofdpijn beïnvloed. Cognitieve gedragstherapie wordt vaak gecombineerd met ontspanningstraining(12) en beide methoden zijn preventieve behandelingsopties voor spanningshoofdpijn bij volwassenen.(13) Toevoeging van biofeedback lijkt vooralsnog niet noodzakelijk. Onderzoek toont aan dat de verbetering stabiel is tot enkele jaren na behandeling(14-17), met name als patiënten blijven oefenen naar behoefte(16). Acupunctuur bleek voor spanningshoofdpijn(18) effectiever dan wachtlijst controle, maar even effectief als placebo of 'sham' acupunctuur(18-20). Acupunctuur kan, met name bij positieve verwachting, een optie zijn voor complementaire behandeling van spanningshoofdpijn. Het placebo effect speelt hierbij mogelijk een rol, maar complicaties of bijwerkingen zijn gering. Ten aanzien van de overige behandelingen geldt dat er aanwijzingen zijn voor het effect van massage en manuele therapie, waaronder chiropractie, op de migraine frequentie(21, 22), terwijl dit minder geldt voor spanningshoofdpijn(23,24). Voor gedetailleerdere bespreking van deze onderwerpen wordt verwezen naar hoofdstuk 13.

## **Medicamenteuze behandeling**

Medicamenteuze behandeling wordt alleen dan voorgeschreven wanneer de patiënt met maatregelen zoals uitleg, adviezen en geruststelling, veranderingen in levensstijl, en de niet-medicamenteuze behandeling van spanningshoofdpijn zoals elders wordt beschreven geen effect sorteren. Profylactische behandeling kan alleen succesvol zijn wanneer overmatig gebruik van analgetica en/of triptanen en ergotamine preparaten tevoren werd gestaakt. In het kort zal de medicamenteuze behandeling van de episodische en chronische spanningshoofdpijn worden beschreven. Van een vermoedelijk multifactoriële pathogenese uitgaand, is een multidimensionele behandelingsbenadering bij patiënten met chronische spanningshoofdpijn nodig.

## **Literatuuroverzicht**

In PubMed en MEDLINE werd een zoekopdracht uitgevoerd met de sleutelwoorden, episodische en chronische spanningshoofdpijn, acute en preventieve medicamenteuze behandeling. Als keywords werden gebruikt: tension-headache, tension-headache-drug-therapy, tension-headache-prevention, tension-headache-prevention-and-control, tension-headache-therapy, tension-type.

Veel van de klinische studies aangaande spanningshoofdpijn bevatten heterogene populaties van patiënten met spanningshoofdpijn klachten, omdat deze lijden aan

selectiebias, omdat zij vaak patiënten bevatten met tevens migraine of andere vormen van hoofdpijn; of omdat vaak andere en ruimere insluitingcriteria werden gehanteerd voordat de IHS in 1988 zijn diagnostische criteria formuleerde; tenslotte omdat meestal niet op het overmatig gebruik van analgetica of op cafeïne onttrekkingsverschijnselen is gecontroleerd.

### **Aanvalsbehandeling van episodische spanningshoofdpijn**

Meestal helpen eenvoudige analgetica of NSAID, oraal of in suppositorium, in voldoende mate. In de bestaande studies wordt geen duidelijke voorkeurskeuze voor bepaalde analgetica uitgesproken. Wel blijkt uit meerdere studies de effectiviteit van de verschillende analgetica te worden verhoogd door adjuvant cafeïne, dit waarschijnlijk door het cerebrale vasoconstrictieve effect of door het centraal stimulerende effect van cafeïne.(25, 26)

Het enige medicament dat in meerdere gecontroleerde studies werd beoordeeld op de effectiviteit in de behandeling van chronische spanningshoofdpijn is het tricyclische antidepressivum amitriptyline.(27-31) Amitriptyline is een serotonine en noradrenaline re-uptake remmer. De dosering waarmee wordt begonnen is meestal 25 mg vespere. Pas na 6 weken kan het effect worden beoordeeld en de dosering zonodig worden verhoogd tot maximaal 100 mg. Een periode van 3 tot 6 maanden is vaak voldoende, zonodig kan het middel langer worden voorgeschreven. Een aantal van de soms optredende bijwerkingen zijn tijdelijk, zoals de sedering en de orthostatische hypotensie. De bijwerking van de droge mond lijkt niet te verdwijnen, reden waarom patiënten wanneer nodig het middel gemakkelijk weer kunnen stoppen. Het is gecontraïndiceerd bij AV-blok, prostatisme en glaucoom. Waarom dit middel lijkt te werken is vooralsnog onduidelijk, terwijl in het algemeen wordt aangenomen dat het niet door het antidepressieve effect komt; mogelijk door het serotonine-potentiërende effect van de re-uptake remming, waardoor het descenderende antinociceptieve hersenstam systeem wordt geactiveerd. (7, 29, 32)

Van vele andere antidepressiva wordt eveneens enige invloed op spanningshoofdpijn beschreven.(33) Zo werd van doxepine (Sinequan), een tricyclisch antidepressivum en van maprotiline (Ludomil) een tetracyclisch antidepressivum enig effect bij chronische spanningshoofdpijn aangetoond.(34, 35) Ook van de nieuwere antidepressiva(36), fluvoxamine (Fevarin)(37), venlafaxine (Efexor)(38) (serotonine-norepinephrine reuptake inhibitor/SNRI) en paroxetine (Seroxat)(39) (selectieve 5HT-re-uptake remmers) en het antiserotoninerge mianserine (Tolvon) en clomipramine (Anafranil)(40), van de dopamine antagonist sulpiride (Dogmatil) en van tizanidine (Sirdalud)(34, 41) (een alpha-2-adrenergische agonist met antispastische en antinociceptieve eigenschappen) wordt een gunstig effect op spanningshoofdpijn beschreven. In meerdere studies werd van mirtazapine (Remeron) bij de behandeling van chronische spanningshoofdpijn goede resultaten gezien.(42, 43) Combinatietherapie met zowel antidepressiva als niet-medicamenteuze therapie lijkt bij chronische spanningshoofdpijn betere resultaten te hebben dan elk van de therapieën afzonderlijk.(44) Tenslotte lijkt botuline toxine behandeling geen significant effect te hebben.(45-47)



## Richtlijnen

M.b.t. profylactische behandeling van de chronische spanningshoofdpijn:

- Amitriptyline is aangetoond effectief voor de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn (niveau 1)
- Er zijn enige aanwijzingen dat mirtazepine werkzaam is bij de profylactische behandeling van spanningshoofdpijn (niveau 2)
- Er is geen bewijs dat SSRI's effectief zijn bij de profylaxe van spanningshoofdpijn (niveau 1)
- De effectiviteit van botulinetoxine bij de profylaxe van spanningshoofdpijn is onvoldoende aangetoond (niveau 2)

## Literatuur

1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.
2. Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology* 2004;63(3):427-35.
3. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21(7):774-7.
4. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279:381-383.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:443-6.
6. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193-210.
7. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache - possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000;20(5):486-508.
8. Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. *Cephalalgia* 2001;21(7):786-9.
9. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia* 2003;23 Suppl 1:49-52.
10. Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary headache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. *CNS Drugs* 2005;19(6):483-97.
11. The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalalgia* 2004;24(Supplement 1):1-160.
12. Holroyd KA. Behavioral and psychological aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2002;6(5):401-7.
13. McCrory DC, Penzien DB, Hasselblad V, Gray RN. Evidence Report: Behavioral and Physical Treatments for Tension-type and Cervicogenic Headache. Des Moines, IA: Foundation for Chiropractic Education and research; 2001.
14. McGrath PJ, Penzien DB, Rains JC. Psychological and behavioral treatments of migraines. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 441-448.
15. Holroyd KA, Martin PR, Nash JM. Psychological treatments of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby P, Ramadan NM, Welch KM, editors. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 711-719.
16. Blanchard EB. Psychological Treatment of Benign Headache Disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60(4):537-551.

17. Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. *Complementary Therapies in Medicine* 2005;13:165-174.
18. Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes M, Hummelsberger J, Irnich D, Weidenhammer W, Willich SN, Linde K. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *Br Med J* 2005;331:376-382.
19. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, Tegenthoff M, Trampisch HJ, Zenz M, Meinert R. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006;5(4):310-316.
20. Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001;21:637-642.
21. Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as a treatment for migraine. *Ann Behav Med* 2006;32:50-59.
22. Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith CH, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1998;21:511-519.
23. Demirturk F, Akarcali I, Akbayrak T, Citak I, Inan L. Results of two different manual therapy techniques in chronic tension-type headache. *The Pain Clinic* 2002;14:121-128.
24. Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson CF, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 1995;18:148-154.
25. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as a analgesic adjuvant in tension type headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:576-586.
26. Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension type headache. *J Biopharm Stat* 1994;4/3:347-410.
27. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964:1236-1239.
28. Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache treated with amitriptyline: a double blind study. *Headache* 1971;11:110-116.
29. Göbel H, Hamouz V, Hansen C, Heiningen K, Hirsch S, Lindner V, Heuss D, Soyka D. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. *Pain* 1994;59:241-9.
30. Pfaffenrath V, Diener HC, Isler HR, Meyer C, Taneri Z, Wessely P. Amitriptyline versus amitriptyline-N-oxide versus placebo in the treatment of chronic tension type headache: a multi-centre, randomised parallel-group double-blind study. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl 11):329-330.
31. Goadsby PJ. Chronic tension-type headache: where are we? *Brain* 1999;122 (Pt 9):1611-2.
32. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004;24(3):161-72.
33. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:54-63.
34. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 1992;32:509-13.
35. Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the profylactic treatment of mixed "vascular" and tension headache. *Headache* 1979;19:382-3.
36. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD002919.
37. Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. *Headache* 1994;34:44-9.

38. Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, Karageorgiou K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 2007;27(4):315-24.
39. Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache* 1994;34:20-4.
40. Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. *Headache* 1990;30:118-21.
41. Riku S, Teramoto J, Sakakibara T, Nagassawa A. Treatment of muscle contraction headache with tizanidine hydrochloride. *Cephalalgia* 1989;9(suppl 10):394-395.
42. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706-1711.
43. Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. *Eur J Neurol* 2007;14(2):187-93.
44. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy and their combination. *JAMA* 2001;285:2208-2215.
45. Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004;24(8):675-80.
46. Evers S, Olesen J. Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? *Cephalalgia* 2006;26(7):769-71.
47. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002;22(9):699-710.

## **Hoofdstuk 10. Clusterhoofdpijn en andere trigeminale autonome cephalgieën (ICHD-II code 3)**

### **Inleiding**

Clusterhoofdpijn is een primaire vorm van hoofdpijn die in de tweede editie van de Internationale Classificatie van Hoofdpijnaandoeningen samen met de paroxysmale hemicrania, het SUNCT syndroom en de Hemicrania Continua gerubriceerd is onder de **trigeminale autonome cephalgieën** (ICHD-II code 3). Hierbij is er sprake van een ernstige eenzijdige hoofdpijn in combinatie met een duidelijke functieverandering van de craniale sympathische organisatie ten tijde van het optreden van de hoofdpijn. Omdat deze laatstgenoemde andere hoofdpijnvormen veel zeldzamer zijn zal onderstaand eerst aandacht worden besteed aan de diagnostiek en behandeling van de verschillende vormen van clusterhoofdpijn. Daarna zullen de andere trigeminale autonome cephalgieën kort worden beschreven waarbij de nadruk ligt op de herkenbaarheid en de differentiatie ervan ten opzichte van clusterhoofdpijn.(1, 2)

Voor al de beschreven trigeminale cephalgieën geldt dat zij ook in een symptomatische vorm kunnen voorkomen. Het wordt daarom geadviseerd om middels beeldvormend MRI-onderzoek een dergelijke symptomatische vorm uit te sluiten bij patiënten die zich presenteren met deze klachtenpatronen.

### **Cluster hoofdpijn (ICHD-II code 3.1)**

#### **Inleiding**

De diagnose cluster hoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese en dient te voldoen aan de IHS-criteria.(3) Een onderscheid wordt gemaakt tussen Episodische Cluster Hoofdpijn (ECH) (ICHD-II code 3.1.1) en Chronische Cluster Hoofdpijn (CCH) (ICHD-II code 3.1.2).

Bij ECH doen de aanvallen zich voor in clusters die weken tot maanden kunnen duren. De episodes gedurende welke de patiënt klaagt over heftige dagelijkse pijn aanvallen worden afgewisseld met periodes waarin de patiënt klachtenvrij is.(4, 5)

Bij CCH heeft de patiënt hetzelfde type zeer heftige pijn aanvallen maar zijn de hoofdpijnvrije episodes zeldzaam geworden of kunnen zelfs geheel ontbreken. Cluster hoofdpijn komt overwegend voor bij mannen. De prevalentie in de populatie is ongeveer 1:10.000. Aanvallen doen zich meestal voor aan dezelfde zijde van het hoofd. De cluster hoofdpijn is typisch gelokaliseerd in of rond de orbita en gaat gepaard met traansecretie, een loopneus en conjunctivale vaatinjectie. Bij een eerste aanval is het niet altijd eenvoudig om de aanval te onderscheiden van pijnklachten ten gevolge van een intra- of retro-orbitaal proces. Over het algemeen is bij dergelijke andere aandoeningen het typische patroon in de tijd dat voor cluster hoofdpijn zo kenmerkend is afwezig. Een arachnoïdale bloeding uit het voorste deel van de cirkel van Willis bijvoorbeeld gaat gepaard met een hoofdpijnaanval die in een aantal opzichten lijkt op de cluster hoofdpijnaanval, zodat bij zo'n patiënt met een eerste aanval het onderscheid tussen deze aandoeningen moeilijk kan zijn. Maligne processen of metastasen in het gebied van de schedelbasis (fossa

sphenopalatina, spatium parapharyngeum) kunnen gepaard gaan met moeilijk te lokaliseren hoofdpijnen van een type dat doet denken aan een trigeminus neuralgie of een chronische cluster hoofdpijn.

## **De hypothalamus en cluster hoofdpijn**

Nadat in het verleden reeds langer bekend was dat testosteron levels bij patiënten met CH laag zijn is de hypothese opgesteld dat de hypothalamus bij de CH aanval betrokken is. Ook de meest duidelijke circadiane en circumannuale ritmiek pleiten voor een relatie met de humane 'klok' op het niveau van de hypothalamus. Men veronderstelde een betrokkenheid van de nucleus supra-chiasmaticus. Een relatie met de melatonine niveauwisselingen in het bloed kon niet worden aangetoond. Een stap verder kwam men toen met behulp van PET onderzoek (1998, 2004) een gebied in het achterste deel van de hypothalamus kon worden aangewezen dat ten tijde van de cluster hoofdpijnaanval duidelijk tekenen van activiteit vertoont. Deze vondst biedt mogelijkheden voor toekomstige therapeutische ontwikkelingen.

## **Behandeling**

Bij de behandeling van cluster hoofdpijn dient onderscheid te worden gemaakt tussen de behandeling van de individuele cluster hoofdpijnaanval en de profylactische behandeling die erop gericht is om het optreden van aanvallen te voorkomen.

Goed wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van de behandeling van cluster hoofdpijn wordt bemoeilijkt door de relatieve zeldzaamheid van de aandoening en omdat het gebruik van placebo bijna onethisch en praktisch bijna onmogelijk is door de heftige pijn (tenzij men 'rescue' behandeling na 15 minuten aanbiedt).(1, 6-9)

## **I.De behandeling van de acute cluster hoofdpijnaanval**

### **1. Zuurstofinhalatie**

Het gedurende 20 minuten toedienen van 100% zuurstof (6 - 7 L/minuut; persoonlijke mededeling P.G. Goadsby: 12-15 liter/minuut) via een maskertje had in 70 % van de patiënten een duidelijk gunstig effect op de cluster hoofdpijn. Het werkingsmechanisme van deze therapie is onbekend, maar verloopt mogelijk via vasoconstrictie.(10-20)

### **2. Sumatriptan**

Na de introductie van de 5HT<sub>1D</sub>-agonist sumatriptan als een anti-migraine middel bleek dit middel ook effectief bij de behandeling van de cluster hoofdpijnaanval. Sumatriptan (6 mg subcutaan) coupeert in het merendeel van de patiënten de aanval binnen 10 minuten. Het is niet zinvol om de orale vorm bij dit type hoofdpijn toe te passen gezien de tijdsduur die verloopt voordat een effect kan worden verwacht.(21, 22)

Ook behandelingen met sumatriptan neusspray 20 mg of met oraal toegediend

zolmitriptan (10 mg) zijn in dubbelblind placebo gecontroleerde trials bestudeerd en effectief gebleken.

Er is geen plaats voor ergotamine bij de aanvalsbehandeling van clusterhoofdpijn.

## **II. De profylactische behandeling van cluster hoofdpijn**

**A. Episodische cluster hoofdpijn** kan vaak effectief worden behandeld met verapamil (Isoptin<sup>R</sup>) en lithium carbonaat (Priadel<sup>R</sup>), terwijl methysergide (Deseril<sup>R</sup>), pizotifeen (Sandomigran<sup>R</sup>), ergotamine en prednison goede alternatieven zijn.

**B. Voor chronische cluster hoofdpijn** geldt verapamil (Isoptin<sup>R</sup>) als middel van eerste keuze terwijl, lithium carbonaat (Priadel<sup>R</sup>), pizotifeen (Sandomigran<sup>R</sup>) en methysergide (Deseril<sup>R</sup>) hierbij op respectievelijk de tweede, derde en vierde plaats komen.

In het onderstaande worden achtereenvolgens de verschillende profylactisch toegepaste geneesmiddelen besproken.

### **1. Verapamil**

Verapamil is een calcium antagonist. Dit middel wordt tegenwoordig als eerste keuze middel toegepast bij de profylactische behandeling van episodische en chronische cluster hoofdpijn. De wijze waarop verapamil ingrijpt op het pathofysiologisch mechanisme van de cluster hoofdpijnaanval is niet bekend. De dosering is 3 maal daags 80 mg bij het begin; het is vaak nodig om de dosis op te hogen tot 2 maal daags 240 mg. Het kan eventueel verhoogd worden tot 960mg/24h. Bijwerkingen zijn ondermeer obstipatie, enkeloedeem en gingivahyperplasie.(23, 24)

Een contra-indicatie voor de toediening van verapamil wordt gevormd door atrioventriculaire geleidingsstoornissen. Het is gewenst om voor de start van de behandeling eerst het ECG te beoordelen en bij iedere verhoging.(23, 25-32)

### **2. Lithium carbonaat**

Chronische toediening van lithium carbonaat blijkt vooral bij chronische cluster hoofdpijn patiënten het optreden van de aanvallen te kunnen verminderen. De wijze waarop lithium carbonaat inwerkt op de pathofysiologie van de cluster hoofdpijn is niet duidelijk. De toediening van lithium carbonaat (in de vorm van Priadel<sup>R</sup>) dient te geschieden op geleide van de serumspiegel die aanvankelijk bij het instellen wekelijks en vervolgens maandelijks wordt bepaald (0,8-1,2) mmol/l. De schildklierfunctie (1 x per jaar), nierfunctie en elektrolyten (2 x per jaar) dienen ook regelmatig te worden gecontroleerd. Bij zout tekort kan er gemakkelijk een lithiumintoxicatie ontstaan. Als bijwerkingen worden tremoren en stoornissen van de schildklierfunctie genoemd.(26, 33-41)

### **3. Methysergide**

Methysergide wordt toegepast als profylacticum bij de behandeling van episodische cluster hoofdpijn. De stof is werkzaam als een serotonine antagonist en heeft een vasoconstrictieve werking.

De dosering bedraagt 3 maal daags 1 - 2 mg (maximaal 4 mg per 24 uur).

Belangrijk is dat er regelmatig, maar minstens om de 3 tot 6 maanden, een drug

holiday wordt ingebouwd van 1 à 2 maanden teneinde de belangrijke complicaties van langdurig aaneengesloten gebruik (pleuroperitoneale fibrose) te voorkomen.

#### **4. Pizotifeen**

Pizotifeen (Sandomigran<sup>R</sup>) is o.a. een serotonine-antagonist en wordt toegepast voor migraine profylaxe. Ook bij cluster hoofdpijn, zowel de episodische als de chronische vorm, kan het middel als profylacticum dienen bewijzen. De dosering wordt geleidelijk opgebouwd tot een totale dosis van 1,5 mg per dag bereikt. Bij de wat oudere patiënt dient men bedacht te zijn op de contra-indicaties (prostaat hypertrofie, glaucoom).

#### **5. Ergotamine**

De werkzaamheid van ergotamine als aanvalsbehandeling bij cluster hoofdpijn is niet in dubbelblind gerandomiseerde studies onderzocht. In vergelijking met O2 en sumatriptan (subcutaan) duurt het te lang alvorens het middel werkt. Als profylacticum kan het wel aanbevolen worden, met name bij de episodische cluster hoofdpijn, waarbij het dan maar voor een beperkte periode zal worden toegediend (bijvoorbeeld 1-2 mg AN, max. 3-4 mg per dag).

#### **6. Prednison**

Bij patiënten met episodische cluster hoofdpijn, bij wie de aanvalsbehandeling onvoldoende succes heeft en/of de aanvallen ondraaglijk frequent zijn, en die niet op een van de overige profylactica reageren kan een prednisonkuur de reeks van aanvallen onderbreken.

De dosering van prednison bedraagt 60 mg per dag gedurende 5 dagen waarna in stappen van 5 mg per dag wordt afgebouwd tot 20 mg per dag. Deze dosering wordt nog 10 dagen gecontinueerd waarna in stappen van 5 mg per week wordt afgebouwd. De laatste week wordt 5 mg om de dag gegeven.(13, 42)

#### **Restgroep**

Behalve over de reeds genoemde therapeutische benaderingen zijn er in de literatuur nog sporadische publicaties te vinden over pogingen om op andere wijze het klachtenpatroon van de cluster hoofdpijnlijder te beïnvloeden.

Op grond van de overweging dat er een overwogen van mannen bestaat voor cluster hoofdpijn werd gezocht naar een eventueel verlaagde testosteronspiegel bij cluster hoofdpijn patiënten en werden pogingen gedaan om met behulp van testosteron suppletie de cluster hoofdpijnaanvallen terug te dringen.

Applicatie van lidocaïne, cocaïne en capsaiïne ter plaatse van het neusslijmvlies in de buurt van de fossa pterygopalatina is eveneens toegepast.

Meer centraal werkzame maatregelen zijn de toediening van stoffen zoals natriumvalproaat of van een neurolepticum. En ook acupunctuur is geprobeerd om de klachten tot verdwijnen te brengen.

De resultaten van al deze studies zijn weliswaar belangwekkend maar toch niet overtuigend genoeg om een van deze therapie vormen aan te bevelen voor algemene toepassing bij cluster hoofdpijn patiënten.(43)

Veel voorkomende 'fouten' bij de medicamenteuze profylaxe van cluster hoofdpijn zijn het voorschrijven van bètablokkers en van antidepressiva. Deze middelen sorteren in deze situatie geen therapeutisch effect maar genereren wel bijwerkingen.

Het toepassen van sumatriptan in orale vorm of van ergotamine langs rectale weg als acute aanvalsbehandeling is evenmin zinvol in verband met de lange latente tijd die verloopt voordat van deze middelen, toegediend langs deze weg, een effectieve bloedspiegel kan worden verwacht.

### **De plaats van neurochirurgie bij de behandeling van cluster hoofdpijn**

Bij patiënten met cluster hoofdpijn die refractair blijken voor iedere vorm van medicamenteuze therapie werden in het verleden en ook nu nog wel chirurgische behandelingen toegepast.

De bekendste van deze operaties waren die welke beoogden om de functie van het ganglion sphenopalatinum of de geleiding van de eerste trigeminus tak te blokkeren. Dat het ganglion sphenopalatinum een rol speelt in de pathofysiologie van de cluster hoofdpijnaanval leidt men af uit het feit dat lokale infiltratie van het neusslijmvlies in de nabijheid van dit ganglion de aanval tot verdwijnen kan brengen. Ook een injectie in het ganglion zelf heeft dit effect. Het moge duidelijk zijn dat dergelijke maatregelen slechts als ultimum refugium gelden en dikwijls een ongewenste nasleep hebben (anaesthesia dolorosa).

### **Diepte-elektrode in de hypothalamus posterior.**

De relatie tussen het optreden van cluster hoofdpijnaanvallen en activering van een gebied in de hypothalamus posterior(44, 45) heeft Leone(46) in 2001 ertoe gebracht om te trachten met geïmplanteerde diepte-elektroden de functie van dit gebied te beïnvloeden.

Inderdaad is daarbij gebleken dat diepe hersenstimulatie in staat is om de cluster hoofdpijn tot verdwijnen te brengen bij een serie van twintig patiënten, waarbij opgemerkt moet worden dat de effecten pas na enkele dagen tot weken duidelijk worden. Het feit dat de aanvallen terugkomen wanneer de behandeling wordt stopgezet pleit ervoor dat het om een werkelijk effect gaat en niet om een toevallig samengaan van de stimulatie met het einde van de clusterperiode. In één geval is er als complicatie van deze dieptestimulatie een fatale bloeding opgetreden. Voorshands moet diepte-elektrode stimulatie ter behandeling van cluster hoofdpijn nog als een experimentele methode worden opgevat.(47-50)

### **Praktische adviezen**

- Inhalatie van 100% O<sub>2</sub> per kapje is zeer effectief bij de acute behandeling van aanvallen van cluster hoofdpijn
- Verapamil is het meest effectieve profylacticum bij cluster hoofdpijn; het middel is niet werkzaam bij migraine.
- Andere calcium-antagonisten zijn in het geheel niet werkzaam.
- Propranolol en sommige andere  $\beta$ -antagonisten zijn goed werkzame profylactica bij migraine maar totaal niet bij cluster hoofdpijn.
- In tegenstelling tot bij migraine, moeten bij clusterhoofdpijn wel direct profylactica voorgeschreven worden.



## Richtlijnen cluster hoofdpijn

### 1. Aanvalsbehandeling

- a. 100 % zuurstof 7-12 liter per minuut gedurende 15 minuten (via masker)
- b. Sumatriptan 6 mg subcutaan

Bewijs niveau 1; volgorde van keuze bewijs niveau 4

### 2. Profylactische behandeling

#### 1. Episodische cluster hoofdpijn.

- a. erapamil 3 dd 80 mg tot 2 dd 240 mg; eventueel tot 960mg/24h met ECG-controle
- b. Lithium carbonaat (Priadel 1200 mg 1 x per dag) 3dd 300 à 400 mg lithiumcarbonaat op geleide van de dalbloedspiegel 0,8-1,2 mmol/l
- c. Methysergide 3 dd 1 mg
- d. Pizotifeen 1 dd 1,5 mg
- e. Ergotamine tartraat (1-2 mg voor de nacht)
- f. Prednison (te beginnen met 60 mg)

#### 2. Chronische cluster hoofdpijn.

- a. Verapamil 3 dd 80 mg tot 2 dd 240 mg; eventueel tot 960mg/24h met ECG-controle
- b. Lithium carbonaat (Priadel 1200 mg 1 x per dag) 3dd 300 à 400 mg lithiumcarbonaat op geleide van de dalbloedspiegel 0,8-1,2 mmol/l
- c. Pizotifeen 1 dd 1,5 mg
- d. Methysergide 3 dd 1 mg

Bewijs niveau 1 en 2; volgorde van keuze bewijs niveau 4

## Paroxysmale hemicrania (ICHD-II code 3.2)

Paroxysmale hemicrania is een zeldzame aandoening die gekenmerkt wordt door aanvallen van eenzijdige zeer heftige hoofdpijn die veel lijkt op de pijn van clusterhoofdpijn maar die van beperkter duur is (2 tot 30 minuten) en die gepaard gaat met ipsilaterale autonome functiestoornissen in het craniale gebied.

Kenmerkend voor deze hoofdpijnvorm is de goede response die optreedt na toediening van indometacine (3 x dgs 25 tot 50 mg).(51)

De diagnostische criteria:

- A. Minstens 20 aanvallen die aan de criteria B tot en met D voldoen.
- B. Ernstige unilaterale orbitale of supra-orbitale of temporale pijn met een duur van 2 tot 30 minuten.
- C. De hoofdpijn gaat vergezeld van minstens een van de volgende verschijnselen:
  1. ipsilaterale conjunctiva injectie of tranenvloed
  2. ipsilaterale neusverstopping of rhinorrhoea
  3. ipsilaterale ooglidooedeem
  4. ipsilateraal zweetsecretie op voorhoofd en aangezicht
  5. ipsilateraal miosis en/of ptosis
- D. De aanvallen hebben meestentijds een frequentie van meer dan 4 per dag.
- E. De aanvallen worden voorkomen door een therapeutische dosis indometacine.
- F. De aanvallen kunnen niet aan een andere aandoening worden toegeschreven.

In tegenstelling tot clusterhoofdpijn komt de paroxysmale hemicrania vaker bij vrouwen voor dan bij mannen (3: 1). Men onderscheidt een episodische vorm (ICHD-II 3.2.1) van een chronische paroxysmale hemicrania (ICHD-II 3.2.2).

### **Chronische paroxysmale hemicrania (CPH) en indometacine**

Deze aandoening heeft met cluster hoofdpijn het heftige karakter en de soms hoge frequentie van optreden gemeen, maar andere kenmerken zoals de (peri)orbitale lokalisatie en de conjunctivale vaatinjectie en de miosis ontbreken. De belangrijkste verschillen zijn dat CPH bij vrouwen vaker voorkomt dan bij mannen, frequentere en korter durende aanvallen kent en zeldzamer is dan clusterhoofdpijn.

Bij deze hoofdpijnvorm hebben de eerder genoemde vormen van medicamenteuze therapie die bij cluster hoofdpijn worden toegepast geen effect. Toediening van een onderhoudsdosis van indometacine (in een dosis van aanvankelijk 3 maal daags 25 mg, eventueel stijgend naar 3 maal daags 50 mg) brengt de ondraaglijke hoofdpijn echter tot verdwijnen.(52, 53)

### **SUNCT (ICHD-II code 3.3)**

Deze zeldzame vorm van hoofdpijn komt meer bij mannen dan bij vrouwen voor (2 : 1) en wordt gekenmerkt door het optreden van zeer kortdurende (seconden tot minuten) eenzijdige neuralgiforme hoofdpijnaanvallen in het gebied van de orbita of de temporale regio, gepaard gaande met conjunctivale vaatinjectie en traansecretie (Shortlasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing).

De pijnaanvallen duren van 5 seconden tot enkele minuten en komen voor in een frequentie van 3 tot wel 200 per dag. De behandeling van het SUNCT-syndroom is empirisch en bestaat veelal uit de toepassing van NSAID's en/of antiepileptica (carbamazepine; lamotrigine).(53, 54)

### **Hemicrania continua (ICHD-II code 4.7)**

Deze vorm van hoofdpijn wordt hier eveneens behandeld omdat het halfzijdige karakter van de hoofdpijn en de hevigheid ervan moeilijkheden kunnen opleveren met betrekking tot de afgrenzing ten opzichte van chronische clusterhoofdpijn en chronische paroxysmale hemicrania.

Het is een halfzijdige hoofdpijnvorm die langer dan 3 maanden aanhoudt en die niet wordt onderbroken door pijnvrije episodes. De pijn is matig ernstig met exacerbaties van heftige pijn. De exacerbaties gaan gepaard met autonome verschijnselen zoals conjunctivale injecties of traansecretie, en verstopte neus of juist rhinorrhoea, of ptosis en/of miosis. De hoofdpijn is zeer therapieresistent maar wordt tot verdwijnen gebracht door therapeutische doseringen (3 x dgs 50 mg) van indometacine.(55)

## Referenties

1. Charlesworth B. Re: Zakrzewska JM. Cluster headache: review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39: 103-113. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(1):85-6.
2. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener HC. Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 2005;19(3):225-41.
3. The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalalgia* 2004;24(Supplement 1):1-160.
4. Couturier EG, Hering R, Steiner TJ. The first report of cluster headache in identical twins. *Neurology* 1991;41(5):761.
5. Favier I, Haan J, Ferrari MD. Chronic cluster headache: a review. *J Headache Pain* 2005;6(1):3-9.
6. Bittar G, Graff-Radford SB. A retrospective study of patients with cluster headaches. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73(5):519-25.
7. Husid MS. Cluster headache: a case-based review of diagnostic and treatment approaches. *Curr Pain Headache Rep* 2006;10(2):117-25.
8. Kudrow L. Cluster headache. A review. *Clin J Pain* 1989;5(1):29-38.
9. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol* 2003;16(3):333-40.
10. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobozzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993;52(2):243-5.
11. Di Sabato F, Giacobozzo M, Cristalli G, Rocco M, Fusco BM. Effect of hyperbaric oxygen on the immunoreactivity to substance P in the nasal mucosa of cluster headache patients. *Headache* 1996;36(4):221-3.
12. Drummond PD, Anthony M. Extracranial vascular responses to sublingual nitroglycerin and oxygen inhalation in cluster headache patients. *Headache* 1985;25(2):70-4.
13. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42(4):362-3.
14. Heckl RW. Cluster-Kopfschmerz und chronisch paroxysmale Hemikranie--Wirksamkeit der Sauerstoffatmung. *Nervenarzt* 1986;57(5):311-3.
15. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21(1):1-4.
16. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002;22(9):730-9.
17. Pascual J, Peralta G, Sanchez U. Preventive effects of hyperbaric oxygen in cluster headache. *Headache* 1995;35(5):260-1.
18. Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology* 2004;63(3):593.
19. Zhao JM, Sand T, Sjaastad O. Cluster headache: oxygen saturation and end-tidal CO<sub>2</sub> during and without attack. *Headache* 1992;32(3):126-31.
20. Zhao JM, Schaanning J, Sjaastad O. Cluster headache: the effect of low oxygen saturation. *Headache* 1990;30(10):656-9.
21. Dechant KL, Clissold SP. Sumatriptan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1992;43(5):776-98.
22. Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, Diener HC, Steiner TJ. Migraine and cluster headache--their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 1995;15(5):337-57.
23. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology* 2007;69(7):668-75.
24. Matharu MS, van Vliet JA, Ferrari MD, Goadsby PJ. Verapamil induced gingival enlargement in cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(1):124-7.
25. Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache* 2004;44(10):1013-8.

26. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30(7):411-7.
27. Catarci T, Steiner TS. Verapamil and cluster headache. *Headache* 1995;35(1):51-2.
28. Figuerola ML, Levin G, Leston J, Barontini M. Opioid and sympathetic nervous system activity in cluster headache under verapamil or prednisone treatment. *Headache* 1994;34(5):257-60.
29. Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989;29(3):167-8.
30. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, Bussone G. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54(6):1382-5.
31. Markley HG. Verapamil and migraine prophylaxis: mechanisms and efficacy. *Am J Med* 1991;90(5A):48S-53S.
32. Rozen TD. Verapamil-responsive hemicrania continua in a patient with episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2006;26(3):351-3.
33. Bussone G, Boiardi A, Merati B, Crenna P, Picco A. Chronic cluster headache: response to lithium treatment. *J Neurol* 1979;221(3):181-5.
34. Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981;21(4):132-9.
35. Ekblom K. Lithium in the treatment of chronic cluster headache. *Headache* 1977;17(1):39-40.
36. Kudrow L. Lithium prophylaxis for chronic cluster headache. *Headache* 1977;17(1):15-8.
37. Manzoni GC, Terzano MG. Lithium carbonate in chronic cluster headache assessment of therapeutic efficacy and possible mechanisms of action. *Ital J Neurol Sci* 1980;1(3):149-53.
38. Mathew NT. Clinical subtypes of cluster headache and response to lithium therapy. *Headache* 1978;18(1):27-9.
39. Peatfield RC. Lithium in migraine and cluster headache: a review. *J R Soc Med* 1981;74(6):432-6.
40. Reilly D. Lithium vs placebo in cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18(1):1.
41. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997;17(6):673-5.
42. Couch JR, Jr., Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978;18(4):219-21.
43. Pascual J, Lainez MJ, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache* 2007;47(1):81-9.
44. May A. The role of imaging in the pathophysiology and diagnosis of headache. *Curr Opin Neurol* 2005;18(3):293-7.
45. Pringsheim T. Cluster headache: evidence for a disorder of circadian rhythm and hypothalamic function. *Can J Neurol Sci* 2002;29(1):33-40.
46. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345(19):1428-9.
47. Gupta VK. Intractable cluster headache and therapeutic stimulation of the hypothalamus: pathophysiological and management insights from a rare experiment. *Brain* 2005;128(Pt 4):E26.
48. Perciaccante A, Fiorentini A, Mitrevski M, Tubani L, Granata M. Temporary pacemaker in refractory cluster headache treated with verapamil. *J Headache Pain* 2007;8(1):67-8.
49. Rasche D, Foethke D, Gliemroth J, Tronnier VM. Tiefenhirnstimulation im posterioren Hypothalamus zur Behandlung des chronischen Clusterkopfschmerzes Fallbericht und Literaturübersicht. *Schmerz* 2006.
50. Vetrugno R, Pierangeli G, Leone M, Bussone G, Franzini A, Brogini G, D'Angelo R, Cortelli P, Montagna P. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache. *Headache* 2007;47(7):1085-90.

51. Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania: from the index patient to the disease. *Curr Pain Headache Rep* 2006;10(4):295-301.
52. Boes CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. *Headache* 2002;42(8):699-708.
53. Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and SUNCT: the fate of the three first described cases. *J Headache Pain* 2006;7(3):151-6.
54. Boes CJ, Swanson JW. Paroxysmal hemicrania, SUNCT, and hemicrania continua. *Semin Neurol* 2006;26(2):260-70.
55. Rapoport AM, Bigal ME. Hemicrania continua: clinical and nosographic update. *Neurol Sci* 2003;24 Suppl 2:S118-21.

## Hoofdstuk 11. Aangezichtspijn (ICHD-II code 13)

### Inleiding

De prevalentie van de typische trigeminusneuralgie wordt geschat op circa 15 per 100.000 inwoners, met enig overwogen van het vrouwelijk geslacht (2:3). Het is een aandoening die meestal op middelbare of oudere leeftijd ontstaat.

De pijn van de trigeminusneuralgie bestaat uit plotseling optredende steken van lancinerende pijn, die slechts enkele seconden aanhoudt, dikwijls geprovoceerd wordt door een voor de patiënt karakteristieke trigger factor en die zich steeds tot hetzelfde trigeminusareaal beperkt. Meestal gaat het daarbij om het distributiegebied van de nervus maxillaris ( $V_2$ ) of de nervus mandibularis ( $V_3$ ). In minder dan 5% bestaan de klachten in het gebied van de nervus ophthalmicus ( $V_1$ ).

Het optreden van de klachten kan aanvankelijk enige periodiciteit vertonen maar laat meestal een toename van frequentie en hevigheid zien in het verloop van de tijd.

Wanneer de triggerplaats samenvalt met een van de gebitselementen of met het wangslimvlies kan er een ernstige ondervoeding ontstaan doordat de patiënt door anticipatie-angst voor de pijn niet meer durft te eten.

Het stellen van de diagnose trigeminusneuralgie berust voor een belangrijk deel op het afnemen van een nauwkeurige anamnese teneinde het klachtenpatroon exact in kaart te brengen. Vervolgens zal een volledig neurologisch onderzoek worden uitgevoerd waarbij niet alleen aandacht wordt gegeven aan het testen van de functie van de craniale zenuwen maar ook aan die van de lange zenuwbanen teneinde een neurologische systeemaandoening uit te sluiten. Wanneer bij dit onderzoek sensibiliteitsstoornissen in het trigeminusgebied worden vastgesteld, of wanneer er andere neurologische functiestoornissen bestaan moet er terdege rekening mee worden gehouden dat men te maken heeft met een symptomatische trigeminusneuralgie.

Veel voorkomende andere oorzaken voor een symptomatische trigeminusneuralgie:

- Demyelinisatie (in het kader van Multiple Sclerose); twee à drie procent van de patiënten met trigeminusneuralgie krijgen hun klachten door deze aandoening.
- Compressie van de trigeminus gerelateerde structuur ten gevolge van een schwannoom of meningeoom in het gebied van de brughoek.
- Dentogene afwijkingen zoals bijvoorbeeld een wortelabces.
- Sinusogene problemen: een chronische sinusitis is nogal eens verantwoordelijk voor prikkeling van de onder het slijmvlies verlopende eindtakken van de nervus maxillaris.
- Parasellaire tumoren kunnen behalve een trigeminusprikkeling ook andere uitvalsverschijnselen geven (syndroom van de laterale wand van de sinus cavernosus, Raeder's paratrigeminale neuralgie).
- Gradenigo's syndroom; hierbij is sprake van een ontsteking van de mediale punt van het os petrosum waardoor o.a. trigeminusneuralgiforme klachten kunnen ontstaan.

Klinisch neurofysiologische technieken zoals bijvoorbeeld de blinkreflex en een trigeminale somatosensore evoked response kunnen benut worden om een uitval van trigeminusfunctie aan te tonen. Zeer dankbaar is de gecombineerde beeldvormende

techniek waarbij MR en angiografie in staat blijken om de vermoedelijke plaats van een neurovasculaire compressie aan te tonen.

Wanneer na de diagnostische analyse een potentiële oorzaak voor de trigeminusneuralgie waarschijnlijk is gemaakt zal men een causale behandeling nastreven en de oorzaak elimineren. Meestal gaat het daarbij om een dentogene oorzaak (bijvoorbeeld een peri-apicaal abces) of een sinusogene problematiek waarbij hetzij de tandarts of kaakchirurg hetzij de KNO-arts in consult moeten komen. Maar ook de behandeling van een intracraniële neurologische oorzaak (meningeoom, schwannoom in de brughoek etc.) zal soms noodzakelijk zijn om de neuralgiforme klachten te doen verdwijnen.

De oorzaak van een typische trigeminusneuralgie was tot voor kort onbekend. Op theoretische gronden heeft men wel geponneerd dat een trigeminusneuralgie het gevolg zou kunnen zijn van een persisterende aanwezigheid van herpes zoster virus in het ganglion van Gasser na een vroeger doorgemaakte infectie. De postherpetische pijnen na een herpes zoster ophthalmicus of na een Ramsay Hunt syndroom lijken hierop te wijzen. Diepgaand onderzoek bij patiënten met een typische trigeminusneuralgie heeft echter geen aanknopingspunten aan het licht gebracht voor een dergelijke “persistant virus” hypothese.

Door het gebruik van verbeterde beeldvormende technieken bij de diagnostiek en sinds het toepassen van de operatie-microscopie is komen vast te staan dat het overgrote deel van de trigeminusneuralgieën, waarbij bovenaangeduide oorzaken geen rol spelen, veroorzaakt worden door compressie van de trigeminale wortel-entryzone door een bloedvat ter hoogte van de intreeplaats van de zenuw in de pons. Bij een trigeminusneuralgie in het gebied van de V<sub>2</sub> en V<sub>3</sub> gaat het daarbij meestal om een tak van de arteria cerebelli superior, terwijl bij een neuralgie van de V<sub>1</sub> de arteria cerebelli inferior anterior een rol speelt. Soms is een tak van de vena petrosa in het geding. Men neemt aan dat de met het vorderen van de leeftijd optredende elongatie van de bloedvaten een rol speelt bij het ontstaan van het ziektebeeld. Jannetta ging op grond van zijn operatiebevindingen zelfs zover dat hij stelde dat er geen genuïne of cryptogenetische aangezichtspijn bestond.

Wanneer bij de analyse in het geheel geen aanknopingspunten worden gevonden voor een oorzaak ter verklaring van de aangezichtspijn spreken we echter nog steeds van een genuïne of typische trigeminusneuralgie die symptomatische behandeling behoeft. Deze symptomatische behandeling valt uiteen in twee categorieën te weten farmacotherapie en neurochirurgische therapie.

### **Farmacotherapie**

De typische trigeminusneuralgie is meestal goed behandelbaar met carbamazepine. Het doseringsniveau dat wordt nagestreefd is vergelijkbaar met dat wat wordt toegepast bij vormen van epilepsie. Voor patiënten van 70 kilogram lichaamsgewicht is 3 x dgs 200 mg meestal voldoende. Het is verstandig om deze dosering te bereiken via een insluipschema omdat anders bijwerkingen (met name duizeligheidsklachten en ataxie) de compliance van de patiënt negatief beïnvloeden.

Het gebruik van carbamazepine leidt tot leverenzym inductie waardoor niet alleen de omzetting van carbamazepine bevordert wordt maar ook de bloedspiegels van andere farmaca veranderen (cave; interacties). Wanneer dus een eerste

medicamenteuze behandeling succesvol was en de klachten na een aantal maanden recidiveren is het meestal voldoende om de dosering van carbamazepine op te hogen om zo opnieuw de klachten tot verdwijnen te brengen.

Diphenylhydantoïne (Diphantoïne<sup>®</sup>) is een middel dat in hogere doses ook in staat is om neuralgiepijn te onderdrukken. De aard van de bijwerkingen die bij langdurig gebruik ontstaan en waarmee wij vertrouwd zijn geraakt bij de vroegere behandeling van epilepsiepatiënten, maakt echter dat het middel niet de voorkeur verdient.

Baclofen is een goede tweede keuze mogelijkheid wanneer carbamazepine onvoldoende vermindering van klachten geeft. De dosering dient geleidelijk te worden opgevoerd. Doses tot 40 à 80 mg per dag kunnen het gewenste effect bereiken. Bij staken van deze medicatie kunnen onttrekkingsinsulten optreden en men zal desgewenst deze medicatie dan ook steeds in kleine stapjes moeten “afbouwen”.

### **Neurochirurgische therapie**

Bij ongeveer 50% van de patiënten met een idiopathische trigeminusneuralgie voldoet medicamenteuze therapie niet en wordt vroeg of laat een neurochirurgische behandelingsoptie overwogen (Silverstein et al, 2001). Hierbij kunnen drie modaliteiten worden onderscheiden. De oudste techniek is die welke een denervatie beoogt van een van de trigeminus arealen door een laesie van de perifere trigeminustak. Hierbij wordt een trigeminustak reversibel (lidocaïne) of irreversibel (alcohol, glycerol, bevriezing, coagulatie) uitgeschakeld. Een voordeel is dat het een relatief eenvoudige procedure is, met op de korte termijn een goed resultaat. Een nadeel is het soms pijnlijke karakter van de ingreep en het grote aantal recidieven dat na zes tot dertig maanden optreedt. Deze methode wordt alleen nog toegepast bij patiënten die fysiek te slecht zijn om een meer belastende procedure te ondergaan of bij oudere patiënten met een beperkte levensverwachting.

Een tweede orde techniek die tegenwoordig in veel centra het meest wordt toegepast is de percutane denervatie van (een deel van) het ganglion van Gasser en van de vezels tussen het ganglion en de intreeplaats van de zenuw in de pons. Door middel van een percutane techniek wordt een naald of katheter via het foramen ovale door de schedelbasis heen opgevoerd tot in het cavum van Meckel waar het ganglion van de nervus trigeminus in een duradubbelblad is gelegen. Door infiltratie met glycerol kan het ganglion gedenerveerd worden. Ook hierbij is het slagingspercentage hoog, maar na een half tot twee jaar zijn de klachten bij 50% van de patiënten gerecidiveerd.

Bij de percutane radiofrequente thermocoagulatie wordt via dezelfde benadering een elektrode tot in het ganglion van Gasser opgevoerd en wordt door stapsgewijze verhoging van de temperatuur het ganglion ten dele gecoaguleerd. Het succes is vaak onmiddellijk merkbaar maar na verloop van jaren kunnen ook hierbij bijwerkingen optreden die, afhankelijk van de hoeveelheid toegepaste energie kunnen bestaan uit: anaesthesia dolorosa, ongevoeligheid van de cornea (en dientengevolge een groot risico op keratitis), en het optreden van homolaterale zwakte van de kauwspieren. In sommige centra is ervaring opgedaan met de percutane balloncompressie van het ganglion van Gasser. Een fogarty katheter wordt weer via dezelfde route ingebracht en de ballon wordt binnen het cavum trigemini tot een bepaalde druk opgeblazen.



Omdat het een pijnlijke procedure is geschiedt deze ingreep onder algehele narcose. Wanneer door co-morbiditeit (bij oudere patiënten) hiertegen contra-indicaties bestaan komt deze procedure dus ook niet in aanmerking.

Een geheel andere techniek is de bestraling van het ganglion met behulp van de sterk gefocusseerde bundel van het gamma-knife. Hierbij wordt middels stereotactische technieken de bundel zo gericht dat nagenoeg geheel selectief de target structuur wordt benaderd. Plaatsing van het hoofd in een stereotactisch frame is derhalve nodig. De lokale stralingsdosis bedraagt 70 tot 80 Gy. Het slagingspercentage in eerste aanleg is vergelijkbaar met de eerder beschreven technieken maar het voordeel is de korte duur van de procedure en de lagere recurrence rate. Gedurende de laatste vijf jaren is er in Tilburg ruime ervaring opgedaan met deze behandeling. Vooral bij patiënten waarbij de klachten voortvloeien uit een structurele laesie (bv. demyelinisatie) zijn de ervaringen gunstig. Het is te verwachten dat naar mate meer gamma-knife centra beschikbaar komen deze techniek meer zal worden toegepast.

De microvasculaire decompressie operatie volgens Jannetta:

Het was aan de Amerikaanse neurochirurg Dandy opgevallen dat hij bij een exploratie van de achterste schedelgroeve bij patiënten met een onbehandelbare trigeminusneuralgie relatief vaak een contact constateerde tussen een bloedvat en de wortels van de nervus trigeminus, juist daar waar ze de pons binnenkomen. Wanneer dan een lapje kunststof (Teflon) tussen deze vaatstructuur en de trigeminuswortel werd geplaatst bleek het overgrote deel van de patiënten pijnvrij te zijn geworden. Jannetta heeft deze procedure geperfectioneerd en de meer dan twintig jaar ervaring die ermee is opgedaan laat zien dat het succespercentage zich tussen de 80 en de 90% bevindt terwijl het aantal patiënten dat later over terugkeer van de trigeminuspijnen klaagt hooguit 6% bedraagt. Vereist voor deze ingreep is dat de patiënt in staat is om een craniotomie te ondergaan. Ook wanneer de levensverwachting van de patiënt zodanig kort is dat de recurrence rate van de minder belastende technieken niet opweegt tegen het toch altijd aanwezige extra risico van de craniotomie zal men na afweging van de voor- en nadelen er van af zien.

Veel patiënten die dankzij de “Jannetta-procedure” verlost zijn van hun pijn en hun medicijngebruik betreuren het dat zij niet eerder voor de ingreep geopteerd hebben.

## **Referenties**

### **Glycerol injectie**

1. Eide PK, Rabben T, Skjelbred P, Stubhaug A. The effect of peripheral glycerol on trigeminal neuropathic pain examined by quantitative assessment of abnormal pain and sensory perception. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 1271-7.
2. Eide PK, Stubhaug A. Relief of trigeminal neuralgia of the percutaneous retrogasserinan glycerol rhizolysis is dependent on normalization of abnormal temporal summation of pain, without general impairment of sensory perception. *Neurosurgery* 1998; 43: 462-72. Discussie 472-4.
3. Erdem R, Alkan A. Peripheral glycerol injections in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. *J Orol Maxillofac Surg* 2001; 59: 1176-80.

4. Isik N, Parmir MN, Erbeni A, Erbeni T, Ruacan S. Experimental trigeminal glycerol injection in dogs: histopathological evaluation by light and electron microscopy. *Stereotacti Funct Neurosurg* 2002; 79: 94-106.
5. al-Khateeb TL. Morphologic effects of glycerol on the mental nerve. *Oral-Surg Oral Med Oral Pathol Oral radial Endod* 1998; 85: 248-51.
6. Wilkinson HA. Trigeminal nerve peripheral branch phenol/glycol injections for tic douloureux. *J Neurosurg* 1999; 90: 828-32.
7. Yue WL. Peripheral glycerol injection for the relief of facial neuralgia in children. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2004; 68: 37-41.

### **Radiofrequente laesies**

1. Gusmao S, Oliveira M, Tarinaffo U, Honey CR. Percutaneous trigeminal nerve radiofrequency rhizotomy guided by computerized tomography fluoroscopy: technical note. *J Neurosurg* 2003; 99: 785-6.
2. Scrivani SJ, Keith DA, Mathews ES, Kaban LB. Percutaneous stereotactic differential radiofrequency thermal rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 104-11. Discussion 111-2.
3. Sweet WH. The treatment of trigeminal neuralgia (Tic douloureux) *N Eng J Med* 1986; 315: 174-7.
4. Van Zundert J, Brabant S, Van de Kelft E, Verduyssen A, Van Buyten JP. Pulsed radiofrequency treatment of the Gasserian ganglion in patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Pain* 2003; 104: 449-52.
5. Zakrzewska JM, Jassim S, Bulman JS. A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. *Pain* 1999; 79: 51-8.

### **Ballon compressie**

1. Correa CF, Teixeira MJ. Balloon compression of the Gasserian ganglion for the treatment of trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71:83-9.
2. Fowler SJ, Featherston M. Recurrent atrial tachyarrhythmia triggered by percutaneous balloon rhizotomy of the trigeminal nerve. *Anaest Intensive Care* 2004; 32: 410-2.
3. Lee ST, Chen JF. Percutaneous trigeminal ganglion balloon compression for treatment of trigeminal neuralgia – Part I: pressure recordings. *Surg Neurol* 2003; 59: 63-6. Discussion 66-7.
4. Lee ST, Chen JF. Percutaneous trigeminal ganglion balloon compression for treatment of trigeminal neuralgia – Part II: results related to compression duration. *Surg Neurol* 2003; 60: 149-53. Discussion 153-4.
5. Mirumo M, Saito K, Takayasu M, Yashida J. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for elderly patients with trigeminal neuralgia and patients with atypical trigeminal neuralgia. *Neural Med Chir (Tokyo)* 2000; 40: 347-50. Discussion 350-1.
6. Natarajan M. Percutaneous trigeminal ganglion balloon compression: experience in 40 patients. *Neurol India* 2000; 48: 330-2.
7. Skirving DJ, Dan NG. A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg* 2001; 94: 913-7.
8. Urculo E, Alforo R, Arrazola M, Astudillo E, Rejas G. Trochlear nerve palsy after repeated percutaneous balloon compression for recurrent tregeminal neuralgia: case report and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 2004; 54: 505-8. Discussion 508-9.

## **Radiochirurgische behandeling**

1. Young RF, Vermeulen SS, Grim P et al. Gamma knife radiosurgery for treatment of trigeminal neuralgia: Idiopathic and tumor-related. *Neurology* 1997; 48: 608-14.
2. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. A multi institutional study using the gamma unit. *J Neurosurg* 1996; 84: 940-5.
3. Kondziolka D, Perez B, Flickinger JC, Habek M, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1998; 55: 1524-9.
4. Rogers CL, Shetter AG, Fiedler JA, Smith KA, Han PP, Speiser BL. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the initial experience of The Barrow Neurological Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1013-9.
5. Pollock BE. Comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery in patients with previously nonsurgically treated idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus*. 2005; 18: E6.
6. McNatt SH, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo ML, Petrovich. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2005; 56: 1295 – 301..
7. Brisman R. Microvascular decompression vs gamma knife radiosurgery for typical trigeminal neuralgia: preliminary findings. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007; 85: 94 – 8.

## **'De Jannetta-operatie'**

1. Barker GG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The longterm outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Eng J Med*; 1996; 334: 1077-83.
2. Bederson JB, Wilson CB. Evaluation of microvascular decompression and partial sensory rhizotomy in 252 cases of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1989; 71: 359-367.
3. Cho DJ, Chang GS, Wang YC et al. Repeat operations in failed microvascular decompression for the trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 1994; 35: 665-70.
4. Hamlyn PJ, King TT. Neurovascular compression in trigeminal neuralgia: A clinical and anatomical study. *J Neurosurg* 1992; 76: 948-54.
5. Jannetta PL. Treatment of trigeminal neuralgia by suboccipital and transtentorial cranial operations. *Clin Neurosurg* 1977; 24: 538-49.
6. Jannetta PL, Bissonette DJ. Management of the failed patient with trigeminal neuralgia. *Clin Neurosurg* 1985; 32: 334-47.
7. Jodicke A, Winking M, Deinsberger W, Baker DK. Microvascular decompression as treatment of trigeminal neuralgia in the elderly patient. *Minim Invasive Neurosurg* 1999; 42: 92-6.
8. Leandri M, Eldridge P, Miles J. Recovery of nerve conduction following microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurology* 1998; 51: 1641-46.
9. Pollack IF, Jannetta PJ, Bissonette DJ. Bilateral trigeminal neuralgia: A 14 year experience with microvascular decompression. *J Neurosurg* 1988; 68; 559-65.
10. Szapiro J, Sindou M. Prognostic factors in microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 1985; 17: 920-9.

## **Glossopharyngeus neuralgie (ICHD-II code 13.2)**

Bij een glossopharyngeus neuralgie ervaart de patiënt een plotselinge korter of langer durende heftig stekende pijn in het oor, ter hoogte van de tongbasis of het zachte verhemelte of achter/onder de kaakhoek. De pijn is gelokaliseerd in het verspreidingsgebied van de auriculaire en pharyngeale takken van de n.glossopharyngeus en de n.vagus, wordt geprovoceerd door kauwen, slikken,

hoesten of gapen en heeft in zijn plotselinge voorbijgaande optreden dezelfde karakteristieken als die van de trigeminusneuralgie.

Ook bij de glossopharyngeus neuralgie maken we onderscheid tussen de klassieke vorm, waarbij geen aanwijsbare structurele laesie kan worden vastgesteld en een symptomatische vorm waarbij een dergelijke laesie wel wordt gevonden bij verdere analyse. Ook voor deze aandoening geldt dat, wat vroeger de genuïne of idiopathische glossopharyngeus neuralgie werd genoemd, dikwijls gerelateerd blijkt te zijn aan een neurovasculair compressiesyndroom en daardoor eigenlijk weer tot de symptomatische vorm moet worden gerekend. In andere gevallen kan de symptomatische glossopharyngeus neuralgie het gevolg zijn van een meningeoom ontwikkeling of (zeldzamer) een schwannoom ter plaatse van de achterste schedelgroeve en deze aandoeningen moeten worden uitgesloten. Hetzelfde geldt voor processen aan de schedelbasis of voor een epipharynx tumor.

Differentieel diagnostisch moet verder worden gedacht aan de mogelijkheid van een Ramsay Hunt syndroom (op basis van een postherpetische n.intermedius neuralgie), aan een neuralgie van het ganglion geniculatum of van het ganglion sphenopalatinum. Ook de lokale druk van een te lange processus styloïdeus op de perifere n.glossopharyngeus kan identieke klachten veroorzaken (Eagle syndroom). Bij de idiopathische glossopharyngeus neuralgie worden bij lokaal onderzoek geen afwijkingen vastgesteld. Omdat de n.vagus dikwijls bij het neuralgie veroorzakende proces betrokken is komen circulatoire autonome verschijnselen zoals bradycardie en (essentiële) hypertensie in deze context wel voor.

## **Therapie**

Bij de symptomatische glossopharyngeus neuralgie zal men zo mogelijk streven naar een behandeling van de oorzaak. De idiopathische glossopharyngeus neuralgie wordt medicamenteus behandeld zoals de trigeminusneuralgie. Wanneer de klachten refractair blijken voor medicamenteuze behandeling zal men zoeken naar een microvasculaire compressie van glossopharyngeus of vagus wortels en kan, bij een positieve bevinding, een Jannetta operatie worden verricht. Ook worden in de literatuur resultaten vermeld van het doornemen van de wortels van de n.hypoglossus en de n.vagus aan de zijde van de glossopharyngeus neuralgie.

## **Referenties**

1. Kondo A. Follow-up results of using microvascular decompression for treatment of glossopharyngeal neuralgia. *J Neurosurg* 1998; 88: 221-5.
2. Rushton JG, Stevens JC, Miller RH. Glossopharyngeal (vagoglossopharyngeal) neuralgia. *Arch Neurol* 1981; 38: 201-5.
3. Weisenburg TH. Cerebello-pontine tumor diagnosed for six years as tic douloureux. The symptoms of the 9th and 12th cranial nerves. *JAMA* 1910; 5: 1600-1604.
4. White JC and Sweet WH. Periodic migrainous neuralgia. In: *Pain and the Neurosurgeon. A 40-year experience.* (JC White and WH Sweet, eds.) pp. 123-156. Charles C Thomas, Springfield, Il. 1969.

## **Idiopathische aangezichtspijn (ICHD-II code 13.18.4)**

Idiopathische aangezichtspijn is pijn in het aangezicht die niet kan worden gecategoriseerd onder de bekende vormen van aangezichtspijn. Het is waarschijnlijk een heterogene groep van aandoeningen. Symptomatische vormen moeten zijn uitgesloten alvorens men kan spreken van een “typische” atypische aangezichtspijn. De groep patiënten die dan overblijft vertoont echter een aantal overeenkomsten die maakt dat men het begrip in de praktijk voorshands hanteert. Bij iedere patiënt die deze diagnose krijgt zal men echter toch steeds alert moeten blijven op structurele afwijkingen zoals nasopharynx- en sinustumoren, odontogene pathologie en schedelbasisprocessen. De pijn van de atypische aangezichtspijn is een constante pijn, meestal eenzijdig gelokaliseerd in oog, wang, slaap, kaak of neus en heeft meest een knagend borend of stekend karakter, soms ook omschreven als scheurend of drukkend. Het merendeel van de patiënten is van het vrouwelijk geslacht en toont tekenen van een depressie. Deze depressie moet beschouwd worden als reactief op het door patiënten als uitzichtloos ervaren lijden.

De korte paroxysmale pijnscheuten van de trigeminusneuralgie ontbreken en er zijn ook geen triggerzones. Soms heeft de pijn een intermitterend karakter. Wanneer de aanvallen vergezeld gaan van migraine-achtige verschijnselen zoals misselijkheid, braken en fono- of fotofobie is het de moeite waard om een behandeling zoals bij migraine te overwegen. Ook worden wel autonome verschijnselen geobserveerd en dringt de diagnose atypische clusterhoofdpijn zich op.

De behandeling van de patiënt met atypische aangezichtspijn is complex en men zal rekening moeten houden met de individuele achtergronden van de patiënt, ofschoon de nadruk ligt op het zoeken naar een effectieve farmacotherapeutische behandeling.

### **Therapie**

Met de toepassing van de tricyclische antidepressiva zoals imipramine en amitriptyline is wel resultaat geboekt. Ook baclofen kan de pijn verminderen. Bij therapieresistente patiënten wordt ook phenelzine toegepast (MAO-remmer). Door Jaegher et al. (1986) wordt de aandoening beschouwd als een sympathische reflexdystrofie van het aangezicht en deze auteurs rapporteren een gunstig effect van stellatum blokkade.

Meestal hebben de patiënten reeds diverse vruchteloze chirurgische ingrepen ondergaan en nieuwe interventies brengen de patiënt vaak van kwaad tot erger.

### **Referenties**

1. Campbell JK. Facial pain due to migraine and cluster headache. *Semin Neurol* 1988; 8: 255-247.
2. Capobianco DJ. Facial pain as a symptom of non metastatic lung cancer. *Headache* 1995; 35: 581-585.
3. Clough CG. Atypical facial pain. In: *Clinica; Neurology*, M. Swaska and J. Oxbury eds. pp 370-372. Edinburgh Churchill-Livingstone 1991.
4. Drummond PD. Vascular changes in atypical facial pain. *Headache* 1988; 28: 121-123.
5. Fay T. Atypical facial neuralgia, a syndrome of vascular pain. *Ann Otol Laryngol* 1932; 41: 1030-1062.
6. Jaegher B, Singer E, Kroening R. Sympathetic reflex dystrophy of the face. Report of two cases and a review of the literature. *Arch Neurol* 1986; 43: 693-695.
7. Lascelles RG. Atypical facial pain and depression. *Br J Psychiat* 1966; 112: 651-659.

8. Kerr FWZ. Craniofacial neuralgia. In: *Advances in Pain Research and Therapy* (JJ Bonica, JC Liebeskind, DG Albe-Fessard eds) pp.283-295. New York Raven Press 1979.
9. Rushton G, Gibilisco JA, Goldstein NP. Atypical facial pain. *JAMA* 1959; 171: 545-548.
10. Solomon S, Lipton RB. Atypical facial pain. A review. *Semin Neurol* 1988; 8: 332-338.

## Hoofdstuk 12. Medicatie overgebruikshoofdpijn

### Inleiding

Medicatie overgebruikshoofdpijn (MOH) is een van de belangrijkste vormen van chronische dagelijkse hoofdpijn (CDH), maar vaak onderkend. Het herkennen ervan is van groot belang, omdat de behandeling dan relatief eenvoudig is.

Chronisch dagelijkse of frequente hoofdpijn (CDH) betekent hoofdpijn op meer dan 15 dagen per maand sinds meer dan 3 maanden. CDH is geen diagnose maar een categorie die meerdere primaire en secundaire vormen van hoofdpijn bevat. (Tabel(1)) Secundaire oorzaken moeten eerst worden uitgesloten, voordat de diagnose van een primaire hoofdpijnvorm kan worden gesteld. Toename in ernst en stijgen van de frequentie van hoofdpijn binnen een periode van 3 maanden, neurologische symptomen, focale of lateralisatie verschijnselen, papiloedeem, toe- of afname van hoofdpijn door zitten of liggen, hoofdpijn geprovoceerd door intrathecale drukverhoging zoals hoesten of niezen, systemische symptomen of koorts, of een anamnese van hoofdpijn met een plots begin of begin na de leeftijd van 50, vereist snel nadere diagnostiek met zonodig geëigend beeldvormend onderzoek. Secundaire oorzaken behoeven nauwkeurige aandacht en uitsluiting. Deze betreffen o.m. cervicogene hoofdpijn (pijn gerefereerd van een bron in de nek en gevoeld in een of meer regio's van het hoofd, gezicht of beiden), intracranieële hypertensie of hypotensie, intracranieële infectie (meningitis of sinusitis), ruimte innemende laesies, posttraumatische hoofdpijn, arteriële dissectie, veneuze sinus trombose, reus-cel arteriitis.

Ongeveer 3 tot 5% van de wereldpopulatie(2-6) en 70-80% patiënten van hoofdpijn klinieken hebben chronisch dagelijkse hoofdpijn.(7) De invaliditeit hierdoor veroorzaakt is aanzienlijk en omvat een verminderde kwaliteit van leven met betrekking tot lichamelijke en mentale gezondheid, als ook verminderd fysiek, sociaal en werkgerelateerd functioneren.

Chronische dagelijkse hoofdpijn is geassocieerd met overgebruik van symptomatische medicatie in ongeveer 50%, zodat de prevalentie van medicatie-overgebruikshoofdpijn (MOH) ongeveer 1-2% of meer bedraagt.(8-10) In Nederland zou dat neerkomen op ruim 200.000 patiënten met MOH. Een definitieve diagnose kan alleen retrospectief worden gesteld, pas na onttrekken van de medicatie. Hierbij gaat het om analgetica (vooral die in combinatie met cafeïne), opiaten, ergotamine of triptanen of een combinatie van deze. Het wordt beschreven in hoofdstuk 8.2 van de nieuwe IHS-criteria en gedefinieerd als hoofdpijn op meer dan 15 dagen per maand, bij een maandelijks medicatie inname op  $\geq 10$  dagen voor ergotamine of  $\geq 15$  dagen voor de overige acute medicatie, meer dan 3 maanden; en dat het over moet gaan binnen 2 maanden na stoppen van het overgebruik.(9, 11) MOH is waarschijnlijk de derde meest frequente vorm van hoofdpijn, na spanningshoofdpijn en migraine en de belangrijkste te voorkomen vorm. Niet alleen volwassenen maar ook jongeren kunnen hieraan lijden.(12) Bij cluster hoofdpijn kan het tot een verdere verergering van de aandoening bijdragen.(13)

Medicatie overgebruik resulteert niet alleen in chronische hoofdpijn, maar kan leiden tot verslaving (opiaten), gastro-intestinale ulceratie (NSAID, aspirine), nierinsufficiëntie (combinatiepreparaten), of slaapstoornissen (cafeïne).

Migraine, spanningshoofdpijn en medicatie-overgebruikshoofdpijn zijn de meest frequent voorkomende vormen van chronisch dagelijkse hoofdpijn. Alleen MOH zal hier worden besproken. Aangezien er geen placebo-gecontroleerd, dubbel blind, gerandomiseerd onderzoek bestaat, berust het wetenschappelijke bewijs vooral op niet-vergelijkend onderzoek en de mening van deskundigen.

### **Medicatie-overgebruikshoofdpijn**

Medicatie-overgebruikshoofdpijn, een chronisch dagelijks hoofdpijnsyndroom, is een aggraving van een voorheen primaire vorm van hoofdpijn (migraine of spanningshoofdpijn) door chronisch overgebruik van juist die medicatie die wordt genomen om de hoofdpijn te bestrijden. Alle acute hoofdpijn medicatie kan dit effect hebben.(14-16) Frequentie, regelmaat en duur van de inname zijn belangrijke bepalende risico's. Uit een retrospectief onderzoek bleek de tijd tussen frequente inname van hoofdpijnmedicatie en het ontwikkelen van dagelijkse hoofdpijn het kortste voor de triptanen (1,7 jaar), langer voor ergot-alkaloïden (2,7 jaar) en het langst voor pijnstillers (4,9 jaar).(16)

Met de anamnese kan een beeld worden geschetst van toenemend frequente hoofdpijn episodes, met toegenomen gebruik van acute medicatie, over maanden of jaren. Niet zelden is er in de loop der tijd nog verschillende preventieve medicatie aan de lijst toegevoegd.

Medicatie-overgebruikshoofdpijn:

- is geassocieerd met:
  - gebruik van eenvoudige analgetica op  $\geq 15$  dagen per maand
  - gebruik van opiaten, ergotamine of triptanen, of combinatie van deze, op  $\geq 10$  dagen per maand
  - > 3 maanden regelmatig overgebruik
- is er dagelijks of bijna dagelijks
- is er – en vaak op zijn ergst – bij het wakker worden
- wordt erger bij pogingen om de medicatie te staken
- wordt vaak geassocieerd met psychiatrische comorbiditeit zoals angst en depressieve stoornissen(17)

Volgens de criteria van de IHS is er sprake van medicatie-overgebruikshoofdpijn als deze binnen 2 maanden na het stoppen van het overgebruik over is.

### **Behandeling van medicatie-overgebruikshoofdpijn**

Zo gauw deze vorm van hoofdpijn zich heeft ontwikkeld, is vroeg ingrijpen van groot belang. De lange-termijn prognose hangt af van de duur van het overgebruik.

Ook al is de wetenschappelijke ondersteuning gering hiervoor wordt aangeraden om de levensstijl aan te passen, zoals aandacht voor het verminderen of staken van cafeïne, voor regelmatige fitnessstraining, regelmatig nemen van de maaltijden en een regelmatig slaapritme. Depressie, angst en slaapstoornissen moeten worden behandeld.(18) Training in relaxatie technieken en biofeedback kunnen nuttig zijn.(19)

De essentie is het volledig staken van de overgebruikte medicatie. Bij een aanzienlijk aantal patiënten zal dit leiden tot onttrekkingsverschijnselen zoals tijdelijke



verergering van de pre-existente hoofdpijn, nausea, vomitus, gespannenheid, overgeïrriteerdheid, tachycardie, en zweten. Migraine patiënten die ergotamine of triptanen overgebruiken kunnen onttrekkingsverschijnselen ontwikkelen die lijken op een zware en verlengde migraine aanval. De hieronder volgende opsomming berust qua evidence vooral op niet-vergelijkend onderzoek en de mening van deskundigen.

### **Behandelprincipes:**

- Duidelijke en realistische uitleg dat de behandeling die de patiënt heeft tegen de hoofdpijn, precies ook de oorzaak ervan is, is cruciaal voor het succes van de behandeling.
- Met waarschuwing tevoren wat patiënt kan verwachten, wordt het onttrekken het beste abrupt gedaan. Opname is zelden nodig.(20, 21)
- Gebruik van een hoofdpijndagboek om de symptomen en het medicatie gebruik op te schrijven wordt sterk aangeraden.
- Onttrekking leidt aanvankelijk tot een toename van de hoofdpijn. De onttrekkingsperiode zou moeten worden gepland om onnodige verstoring van de levensstijl te voorkomen. 1-2 weken ziekteverlof is soms geïndiceerd.(22)
- Na 1-2 weken vertoont de hoofdpijn meestal een verbetering na de aanvankelijke verergering. Herstel verloopt langzaam in weken tot maanden, sneller bij het staken van triptanen dan bij het staken van analgetica.(16, 23, 24)
- Poliklinische controle na 2-3 weken is aan te bevelen om te verzekeren dat de onttrekking is geslaagd, met vroege follow-up hierna om terugval te voorkomen. Gerandomiseerde klinische trials of ander vergelijkend onderzoek zijn schaars, maar het slagingspercentage uit een meta-analyse liet zien dat 81% van de patiënten een afname in ernst of frequentie van de hoofdpijn vertoonde van minstens 50% na 2 maanden en 61% had een dergelijke verbetering na 1-4 jaar nog.(25) De meeste patiënten hebben langdurige (soms psychologische) ondersteuning nodig.(25-27)
- Bij de meeste patiënten keert de originele hoofdpijnvorm binnen 2 maanden weer terug (migraine of spanningshoofdpijn). Deze moet opnieuw worden beoordeeld en naar behoren worden behandeld.(28) Profylaxe is hierbij een mogelijkheid wanneer de frequentie omhoog mocht gaan.
- Overgebruikte medicatie mag zonodig opnieuw worden voorgeschreven, met expliciete restricties voor het gebruik ervan na 2 maanden. Zoals de rantsoeneerde instructie: acute medicatie slechts gedurende 2 dagen en daarna 7 dagen in het geheel niet (de regel van 2 op 7).

### **Medicatie bij onttrekking**

Om de onttrekking te vergemakkelijken wordt verschillende medicatie hiervoor genoemd, getuige de volgende opsomming. De hieronder volgende opsomming berust qua evidence op niet-vergelijkend onderzoek en de mening van deskundigen. (*niveau 3*)

Er komen steeds meer data beschikbaar over het gunstige effect van een korte stootbehandeling met *corticosteroiden*(21, 23, 29, 30): prednisolon 60mg/dag gedurende 2 dagen, 40mg/dag gedurende 2 dagen, 20mg/dag gedurende 2 dagen met

ranitidine (300mg/dag gedurende 6 dagen) onmiddellijk na abrupt staken van het overgebruik. Cave de bekende bijwerkingen en contra-indicaties bij steroïden. Intraveneus *dihydroergotamine* volgens het originele 3½ dagen protocol beschreven door Raskin(31), blijft de eerste keus behandeling voor klinische behandeling. Dit is niet gemakkelijk in Nederland verkrijgbaar, wel in ons omringende landen. *Neuroleptica* zoals chloorpromazine als zepillen van 25mg en 100mg verkrijgbaar, 50-100mg drie- à viermaal per dag, voor klinische onttrekking.(32) Een langwerkend *NSAID* zoals naproxen als tijdelijke overgang bij de onttrekking van analgetica, bij poliklinische als klinische behandeling, mits niet al overgebruikt. Geadviseerd wordt oraal naproxen tot een dosis tot 1000mg per dag, of 2 keer per dag 500mg of 3 keer 250mg met een extra 250mg zonodig. NSAID worden wel gecombineerd met amitriptyline 10mg en tizanidine.(33, 34) IV *natriumvalproaat* bleek in 1 studie bij 80% verbetering te geven; oplaaddosering van 15mg/kg in 30 minuten, gevolgd door 5mg/kg iedere 8 uur in 15 minuten.(35) Ook goede effecten zowel bij poliklinische als klinische onttrekking met *anti-emetica*(36), IV- *tricyclisch antidepressiva* (clomipramine) en *acamprosate* worden beschreven. IV *lidocaine* wordt gebruikt bij de onttrekking van hoge dosering opiaten(37, 38), 2mg/min gedurende 7 tot 10 dagen. In te zetten als laatste redmiddel, onder voortdurende tensie en ECG bewaking en andere voorzorgen.

### **Klinische onttrekking**

Bij recidiveren, barbituraat of opiaatverslaving, ernstige comorbiditeit of psychiatrische aandoeningen is klinische onttrekking geïndiceerd.(25) Soms is een langzamer onttrekking noodzakelijk, zoals bij barbituraten en opiaten. Zoals hierboven al genoemde methoden, aanvullen IV van fysiologisch zout en andere strategieën zijn hiervoor beschreven(39). In de praktijk zal klinische onttrekking niet vaak nodig zijn.

### **Richtlijnen (niveau 3)**

- MOH is een veel voorkomende onderschatte aandoening
- Met gerichte anamnese aangevuld met hoofdpijn dagboek/kalender goed op te sporen
- Uitvoering uitleg en opstellen van gestructureerd plan van onttrekking
- Detoxicatie abrupt en poliklinisch goed te doen
- Farmacologische ondersteuning bij zwaardere gevallen met corticosteroiden, amitriptyline e.d.
- Kortdurende klinisch onttrekking bij recidiveren, barbituraat- of opiaatverslaving, ernstige comorbiditeit
- Ondersteunende psychotherapie soms nodig
- In follow-up aandacht voor behandeling onderliggende vorm van hoofdpijn
- “Regel van 2 op 7”: strikte afspraken over toekomstig beperkt gebruik van acute medicatie

**Tabel(1). differentiaaldiagnose van de meest voorkomende oorzaken van CDH\***

Type	Man:vrouw ratio	Prevalentie	Kenmerken
<b>Langdurige hoofdpijnvormen</b>			
Getransformeerde migraine	1:3	2%	Migraine met of zonder aura >15 dagen per maand, sinds >3 maanden
Chronische spanningshoofdpijn	1:1	2-3%	Mild tot matige ernst; geen migraine symptomen; bilateraal
Medicatie overgebruikshoofdpijn	1:3	1-2%	Mild tot matige ernst; geen migraine symptomen; bilateraal; overgebruik symptomatische medicatie
Nieuwe dagelijkse persisterende hoofdpijn	Vaker bij vrouwen	Zeldzaam	Bilateraal, persisterend, matig ernstig; lijkt op migraine of spanningshoofdpijn
Hemicrania continua	Vaker bij vrouwen	Zeldzaam	Zeldzaam, unilateraal, en constante exacerbaties van ernstige hoofdpijn; craniale autonome symptomen; ijspijn; respons op indomethacine
<b>Kortdurende hoofdpijnvormen</b>			
Cluster hoofdpijn	3:1	0,4%	Perioden duren 4-8 weken, 1-3 keer per jaar; dagelijks, vaak 's nachts, 1-8 per dag, gemiddeld 1 uur, extreem pijnlijk, periorbitaal/temporaal, onrust; autonome symptomen
Slaap hoofdpijn	1:2 bij ouderen	0,07	Dagelijks alleen tijdens de slaap; bilateraal een uur durend; geen autonome symptomen
Paroxysmale hemicrania	1:2	Zeldzaam	Als cluster hoofdpijn, maar vaker (>5 tot 24 per dag) en kortere duur (8-25 min); respons op indomethacine
SUNCT (Short-lasting, Unilateral, Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing)	3:1	Zeldzaam	Aanvallen lijkend op cluster hoofdpijn en paroxysmale hemicrania; veel vaker (30-100 per dag) en veel kortere duur (20-120 seconden); kan worden verward met trigeminus neuralgie, alleen pijn is strikt periorbitaal (V1) met craniale autonome verschijnselen

\* Langere (vier uur of langer) chronisch dagelijkse hoofdpijn aandoeningen bevatten chronische migraine, chronische spanningshoofdpijn, medicatie overgebruikshoofdpijn, hemicrania continua, en nieuwe dagelijkse persisterende hoofdpijn. Kortere (minder dan vier uur) aandoeningen betreffen cluster hoofdpijn, slaap hoofdpijn, paroxysmale hemicrania, en SUNCT (kortdurende, unilaterale, neuralgische hoofdpijn met conjunctivale injectie en tranen).

## Referenties

1. Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006;354(2):158-65.
2. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38(7):497-506.
3. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39(3):190-6.
4. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5(6):529-36.
5. Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, Gaudin AF. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003;102(1-2):143-9.
6. Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, Ferrari MD. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia* 2006;26(12):1434-42.
7. Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache* 1987;27(2):102-6.
8. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004;3(8):475-83.
9. The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalalgia* 2004;24(Supplement 1):1-160.
10. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby P, Kaube H. Practical management of medication-overuse headache. *Acta Neurol Belg* 2006;106:43-51.
11. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26(6):742-6.
12. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2007;68(8):591-6.
13. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006;67(1):109-13.
14. Couturier EG, Hering R, Steiner TJ. Weekend attacks in migraine patients: caused by caffeine withdrawal? *Cephalalgia* 1992;12(2):99-100.
15. Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: a focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans. *Drug Saf* 2001;24(12):921-7.
16. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001;57(9):1694-8.
17. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache* 2000;40(10):818-23.
18. Verri AP, Proietti Cecchini A, Galli C, Granella F, Sandrini G, Nappi G. Psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Cephalalgia* 1998;18 Suppl 21:45-9.
19. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;285(17):2208-15.
20. Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991;337(8755):1442-3.
21. Krymchantowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. In: *Cephalalgia*; 2003. p. 982-93.
22. Linton-Dahlof P, Linde M, Dahlof C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia* 2000;20(7):658-62.

23. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000;20(2):107-13.
24. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache--clinical features and management. *Headache* 1990;30(10):634-8.
25. Freitag FG, Lake A, 3rd, Lipton R, Cady R, Diamond S, Silberstein S. Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. *Headache* 2004;44(4):342-60.
26. Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, Limmroth V, Diener HC. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol* 2001;45(4):229-35.
27. Pini LA, Cicero AF, Sandrini M. Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. *Cephalalgia* 2001;21(9):878-83.
28. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22(7):491-512.
29. Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;69(1):26-31.
30. Diener HC. How to treat medication-overuse headache: prednisolone or no prednisolone? *Neurology* 2007;69(1):14-5.
31. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 1986;36(7):995-7.
32. Evans RW, Young WB. Droperidol and other neuroleptics/antiemetics for the management of migraine. *Headache* 2003;43(7):811-3.
33. Smith TR. Low-dose tizanidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for detoxification from analgesic rebound headache. *Headache* 2002;42:175-177.
34. Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow I, Grottemeyer KH, Husstedt IW. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999;19(1):44-9.
35. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache* 2002;42(6):519-22.
36. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989;236(1):9-14.
37. Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Lignocaine and headache: an electrophysiological study in the cat with supporting clinical observations in man. *J Neurol* 1994;241(7):415-20.
38. Williams DR, Stark RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia* 2003;23(10):963-71.
39. Amato L, Davoli M, Ferri M, Gowing L, Perucci CA. Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews. *Drug Alcohol Depend* 2004;73(3):219-26.

## Hoofdstuk 13. Niet-medicamenteuze behandelingsvormen van hoofdpijn

### Inleiding

Niet-medicamenteuze behandelingen zijn een aanvulling of alternatief voor de medicamenteuze behandeling van migraine en spanningshoofdpijn.(1) Europese richtlijnen besteden er aandacht aan (zie tabel 1) en Amerika heeft een aparte richtlijn voor de niet-medicamenteuze behandeling van migraine: deze is vooral gericht op *preventie* van de aanval.(2) Niet-medicamenteuze behandeling wordt aanbevolen als de patiënt er de voorkeur aan geeft; als er sprake is van medische contra-indicatie, lage tolerantie of geringe respons op de medicamenteuze behandeling; bij een geschiedenis van overmatig medicijngebruik, bij zwangerschap, of als er sprake is van hoge stress of beperkte stresshantering.(2) Het wordt ook geadviseerd bij hoofdpijn provocerende factoren zoals, bijvoorbeeld, slaapgebrek.(3)

Tabel 1. Europese aandacht voor niet-medicamenteuze hoofdpijnbehandeling

	UK (BASH) 2007		GER (DMKG) 2005		NL (NHG) 2004		NL (NVN) 1997	
	vw	kn	vw	kn	vw	kn	vw	kn
migraine	ja	(ja)	ja	ja	ja	ja	-	ja
spanningshoofdpijn	ja	-	ja	-	ja	-	ja	-

UK = Verenigd Koninkrijk, BASH = British Association for the Study of Headache, GER = Duitsland, DMKG = Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft, NL = Nederland, NHG = Nederlands Huisartsen Genootschap, NVN = Nederlandse Vereniging voor Neurologie, vw = volwassenen, kn = kinderen.

We hanteren een onderscheid tussen gedragspsychologische en fysische behandelingen conform twee meta-analysen van onderzoek op het gebied van migraine (4) en spanningshoofdpijn (5), die voldoen aan de hoogste bewijsklasse zoals genoemd in hoofdstuk 1. Daarnaast werd de literatuur volgens Cochrane protocol (6,7) doorzocht naar hoogwaardig recenter onderzoek dat de bevindingen kan aanvullen. We richten ons op onderzoek, waarin het effect van afzonderlijke behandelingsmethoden wordt getoetst.

Vooraf wordt opgemerkt dat de gouden standaard van dubbelblind (placebo)gecontroleerd onderzoek niet haalbaar is voor de niet-medicamenteuze hoofdpijnbehandeling. Een therapeut kan niet geblindeerd worden zoals dat bij het verstrekken van medicatie wel kan, en de patiënt kan niet werken aan eigen gedragsverandering zonder te weten om welk gedrag het gaat.(8) Ook placebocondities zijn zeer moeilijk realiseerbaar, omdat het moet gaan om geloofwaardige ‘als-of’ bijeenkomsten en opdrachten, die ook over langere tijd overtuigend zijn.(8) Een uitzondering vormt de acupunctuur. Hiervoor is placebo mogelijk in de vorm van ‘sham’ acupunctuur, waarvoor de patiënt, maar niet de behandelaar, geblindeerd kan worden. Daarom zijn de bewijsklassen A1 en A2 in dit hoofdstuk geënt op onderzoek van voldoende omvang en consistentie, waarbij sprake is van een gerandomiseerde en gecontroleerde vergelijking van behandelde patiënten met vergelijkbare patiënten die geen behandeling krijgen (wachtljst controle) of een

andere behandeling ondergaan. Bevindingen voor aandachtscontrole en andere mogelijke placebo condities voegen we toe waar aanwezig.

Hieronder worden de gedragspsychologische en fysische hoofdpijnbehandelingen kort beschreven. Per variant volgt een wetenschappelijke onderbouwing met vermelding van de classificatie en, indien beschikbaar, effect indicatoren die in meta-analysen zijn vastgesteld. Dit wordt afgesloten met een conclusie, eventuele overige overwegingen en advies. Daarna besteden we aandacht aan de niet-medicamenteuze hoofdpijnbehandeling van kinderen.

## **I. Gedragspsychologische hoofdpijnbehandeling voor volwassenen**

Het doel van gedragspsychologische behandeling is de verwerving van zelfregulatie ter preventie van hoofdpijn, waarbij patiënten leren uitlokkers en vroege symptomen (bij migraine) te onderkennen en beïnvloeden en hun gedrag onder risicocondities te veranderen.(9-13) Centraal staan drie methoden: ontspanningstraining (OT) en biofeedback (BF), gericht op de fysiologische component van hoofdpijn, en cognitieve gedragstherapie (CGT), gericht op de cognitief-emotionele component.(9,12) Het is noodzakelijk dat de patiënt actief meewerkt, in de thuissituatie oefent en resultaten bijhoudt. Gemiddeld zijn tien bijeenkomsten nodig. Vaak worden de methoden gecombineerd, hetgeen zinvol is omdat de insteek complementair is. Idealiter omvat elke methode voorlichting over hoofdpijn, over de rol van overbelasting en overgevoeligheid en over de kansen tot zelfmanagement, waarbij de patiënt wordt aangesproken op eigen verantwoordelijkheid en van het idee wordt ontlast dat de hoofdpijn een kwestie is van eigen schuld.

Ontspanningstraining.(9-13) OT is gericht op vermindering van (sympathische) prikkeling en verlaging van centrale gevoeligheid voor sensorische stimulatie en biedt bewuste rust, reflectie en controle op eigen reacties bij verhoogde belasting en overstimulatie.(9,13) Het gaat om verwerving van de relaxatie respons, het vermogen tot bewuste zelfontspanning onder diverse omstandigheden. Twee methoden staan voorop. Bij progressieve spierontspanning verwerft men de relaxatie respons via gerichte oefeningen voor het aan- en ontspannen van spiergroepen, waarbij het gaat om het contrast tussen beide sensaties. Bij de autogene training roept men dit op via buikademhaling en voorstellingen van zwaarte, warmte/koelte en rust in het lichaam. OT start met instructies door een begeleider per oefening, die daarna regelmatig thuis wordt uitgevoerd met audio instructies. OT loopt op in moeilijkheidsgraad, waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen verwerving van de relaxatierespons en de toepassing ervan onder hoofdpijnprovocerende condities.

Biofeedback.(9-13) BF maakt gebruik van sensoren voor de meting van onwillekeurige lichamelijke reacties. Het gaat om elektromyografisch gemeten spierspanning in voorhoofd, nek of schouders (EMG-BF) bij spanningshoofdpijn (10-13), en bij migraine ook om perifere temperatuur van de dominante wijsvinger als een indirecte indicator van sympathische zenuwactiviteit (TEMP-BF) (10,11,13). Bloed volume puls feedback (BVP-BF) bij migraine is in opkomst (13-15), terwijl methoden die gebruik maken van elektro-encefalografie (zogenaamde neurofeedback) of Doppler echografie van de cerebrale bloedsomloop nog experimenteel zijn. De onwillekeurige respons wordt omgezet in een visueel of auditief signaal, zoals een grafiek of variërende toon, en hierdoor kan men deze leren te beïnvloeden. Die beïnvloeding geschiedt door toepassing van de een of andere

vorm van relaxatie. Daarom wordt BF vaak in combinatie met OT toegepast. BF is internationaal en ook in Nederland minder beschikbaar dan OT.(15) Mogelijke redenen zijn dat BF apparatuur en (duurdere) technologie vereist en dat de meerwaarde van EMG- en TEMP-BF, boven die van gerichte zelfontspanning alleen, niet eenduidig vaststaat.

Cognitieve gedragstherapie.(10-13) CGT vergt meer therapeutische expertise dan OT of BF(12) en is duurder en minder geschikt om in de vorm van een zelfhulptraining te worden aangeboden. Het voordeel is dat CGT ook directe invloed kan hebben op zelfvertrouwen en de verbetering van negatieve affecten zoals depressie.(12,14) Patiënten leren aspecten in eigen functioneren te herkennen die hoofdpijn uitlokken of versterken. De belangrijkste elementen zijn zelfanalyse van risicocondities, gedachten training om situaties goed in te schatten en te relativieren, en gedragstraining om belastende omstandigheden in werk en privéleven stapsgewijs en optimaal het hoofd te bieden. In de gedachtrtraining en gedragstraining zijn voorbeelden belangrijk die goed bij de patiënt passen, en het oefenen van gedrag wordt bevorderd door een begeleider die als model kan fungeren.

## **1.1. Gedragspsychologische behandeling van migraine en spanningshoofdpijn bij volwassenen**

### **1.1.1. Wetenschappelijke onderbouwing en conclusie voor migraine**

In 1999 verscheen een grote meta-analyse.(4) Van meer dan 350 studies, waarvan 20% gecontroleerd waren en 39 voldeden aan de kwaliteitscriteria van de auteurs, toetsten 22 studies tussen 1971 en 1994 de afzonderlijke effecten van OT, BF en CGT. De statistische effectgrootte kon voor ongeveer de helft van deze studies berekend worden, waardoor er een overschatting voor OT en een onderschatting voor CGT ontstaan kan zijn.(4) Tabel 2 geeft de resultaten en classificaties naar bewijsklassen. Een latere studie leverde vergelijkbare resultaten voor OT.(16) Een recente meta-analyse voor alleen biofeedback (15) bevestigde dat het effect van OT en BF niet significant verschilt en resulteerde in aangepaste effect grootten, die aan de tabel zijn toegevoegd.

Tabel 2. Bewijsklasse, gemiddelde verbetering en sterkte van het effect van gedragspsychologische behandeling van migraine bij volwassenen

methode		% verbetering	effect grootte*	bewijsklasse**			aantal deelnemers
				A1	A2	B	
OT	ontspanningstraining	32	0.55	ja	N=3	N=8	149
BF	EMG biofeedback	40	0.77 (0.50)	ja	N=3	N=3	62
	temperatuur biofeedback	37	0.38 (0.52)	ja	N=4	N=3	91
CGT	cognitieve gedragstherapie	49	0.54	ja	N=2	N=5	93

\* Voor de effect grootte geldt: 0.3 tot <0.5 = klein; 0.5 tot <0.8 = middelgroot; ≥0.8 = groot.(2) De meer recente waarden voor BF(14) staan tussen haakjes.

\*\* Onder A2 en B staan de aantallen studies die aan deze bewijsklassen voldeden.

NB Een studie kan meerdere behandelingen testen. Daarom zijn de aantallen studies in de tabel groter dan 22.



*Conclusie.* Het is aangetoond dat OT, BF en CGT elk een preventief effect hebben op vooral de aanvalsfrequentie van migraine. Het effect is matig groot en gemiddeld 32-49%, versus 5% bij wachtlijst controle (2) en 9% bij aandachtscontrole (2,4) (niveau 1).

### **I.1.2. Wetenschappelijke onderbouwing en conclusie voor spanningshoofdpijn**

Bij een meta-analyse uit 2001 werden 107 onderzoeken naar het effect van de gedragspsychologische behandeling van spanningshoofdpijn betrokken, waarvan 35 voldeden aan de kwaliteitscriteria van de auteurs en 33 tussen 1975 en 2001 de afzonderlijke effecten toetsten van OT, BF en CGT.(5) Tabel 3 geeft de resultaten en classificaties naar bewijsklassen. Latere studies bevestigden de werkzaamheid van OT.(16,17)

Tabel 3. Bewijsklasse, gemiddelde verbetering en sterkte van het effect voor de gedragspsychologische behandeling van spanningshoofdpijn bij volwassenen.

Methode		% verbetering	effect grootte*	bewijsklasse**			aantal deelnemers
				A1	A2	B	
OT	ontspanningstraining	37	0.64	ja	N=6	N=13	276
BF	EMG biofeedback	48	0.70	ja	N=6	N=8	136
CGT	cognitieve gedragstherapie	39	0.64	ja	N=7	N=7	246

\* Voor de effect grootte geldt: 0.3 tot <0.5 = klein; 0.5 tot <0.8 = middelgroot; ≥0.8 = groot.(2)

\*\* Onder A2 en B staan de aantallen studies die aan deze bewijsklassen voldeden.

NB Een studie kan meerdere behandelingen testen. Daarom zijn de aantallen studies in de tabel groter dan 33.

*Conclusie.* Het is aangetoond dat OT, BF en CGT elk een preventief effect hebben op de hoofdpijnfrequentie of de hoofdpijindex, een gecombineerde maat waar hoofdpijnfrequentie deel van uitmaakt. Het effect is behoorlijk groot en gemiddeld 37-48%, versus 1,6% bij wachtlijst controle (5) en 17% bij aandachtscontrole (5) (niveau 1).

### **I.1.3. Overige overwegingen**

Onderzoek toont aan dat de verbetering stabiel is tot enkele jaren na behandeling (11,12,18,19), met name als patiënten blijven oefenen naar behoefte (18). Thuisapplicaties met minder contactmomenten blijken kosteneffectief, maar bij beperkt contact is er grotere kans op uitval.(20,21) Nieuwe toepassingsvormen zijn bedoeld om het bereik van de behandelmethoden te vergroten en betreffen de inzet van internet (22,23) en patiëntentrainers voor kleine groepen (24). Een probleem is de geringe beschikbaarheid van de gedragspsychologische behandeling. Meer complexe problematiek vereist specifieke klinische expertise, die ook nodig is als achterwacht bij een trainingsaanbod door hoofdpijnverpleegkundigen of lekentrainers. In Nederland, maar ook internationaal zijn er weinig clinici met ervaring op dit gebied.(11) Kiest men voor biofeedback dient men zich te realiseren

dat alleen de effecten van EMG-BF en TEMP-BF overtuigend zijn aangetoond. BVP-BF lijkt in opkomst.(13-15)

De effecten van gedragspsychologische en medicamenteuze behandeling zijn niet uitvoering vergeleken. Een noemenswaardig resultaat is dat de combinatie van propranolol en OT (+TEMP-BF) mogelijk goed werkt bij migraine, waarbij de dosis van de bètablokker laag gehouden kan worden (60 mg/d).(11) OT+TEMP-BF bleek ook effectief bij menstruele migraine, gedefinieerd als migraineaanvallen rond het begin van de menstruatie, maar leek minder effectief als menstruele migraine breder werd gedefinieerd.(25) Effectonderzoek naar gedragspsychologische behandeling van andere hoofdpijnvormen is beperkt en toont variabele uitkomsten.(12,25) OT(+BF) lijkt van matig nut bij cluster hoofdpijn.(26) CGT kan mogelijk effectief zijn bij chronische spanningshoofdpijn, waarbij de CGT effecten moesten 'inslijten' en pas bij een follow-up van zes maanden zichtbaar werden.(12) Intensieve multidisciplinaire behandelprogramma's kunnen een oplossing zijn voor patiënten die resistent zijn tegen behandeling.(26,27) Een nieuw aandachtspunt ligt bij gedragsinterventies ter optimalisering van therapietrouw en compliantie bij medicijngebruik.(11)

#### **I.1.4. Advies**

Ontspanningstraining en cognitieve gedragstherapie zijn preventieve behandelingsopties voor migraine en spanningshoofdpijn bij volwassenen. Toevoeging van biofeedback (EMG of TEMP) lijkt vooralsnog niet noodzakelijk.

## **II. Fysische hoofdpijnbehandeling voor volwassenen**

Van de onderzochte fysische behandelingen worden acupunctuur (AP) (28-30) en manuele therapie/chiropractie (MT-C) (7) bij migraine en bij spanningshoofdpijn toegepast. Bij migraine wordt daarnaast gebruik gemaakt van transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) (7,31,32), manuele therapie/bindweefelmassage (MT-B) (33), behandeling met hyperbare zuurstof (HBO) (34) en aerobics (AE) (35). Voor spanningshoofdpijn is het effect onderzocht van manuele therapie (MT).(36,37) Behandeling met pulserende elektromagnetische velden bij migraine en met craniële elektrotherapeutische stimulatie bij spanningshoofdpijn zijn incidenteel en blijven buiten beschouwing.(7)

Acupunctuur.(28-30) AP, afkomstig uit de traditionele Chinese geneeskunde, is erop gericht blokkades in lichamelijke energiekanalen (meridianen) op te heffen met behulp van kleine naalden. De acupunctuurpunten verschillen per behandeling. Deze kunnen verwarmd worden en de naalden kunnen gestimuleerd worden met een zwakke elektrische stroom. De werking van dit laatste is vergelijkbaar met die van TENS.

Manuele therapie.(36,37) MT werkt met massage voor klachten in de wervelkolom en gewrichten door specifieke manipulaties, zoals zacht trekkende of duwende mobiliserende bewegingen die aangevuld kunnen worden met gedoseerde impulstechnieken. Bij MT-C worden stevige druk en beweging toegepast om de posities van (nek)wervels ten opzichte van elkaar te optimaliseren, met het doel de transmissie van zenuwimpulsen in de wervelkolom te verbeteren. (7) MT-B activeert

de doorbloeding van de huid en corrigeert de spieren, waarbij ook pijnlijke spierknopen - ‘triggerpoints’ of ‘myofasciale triggers’ - behandeld worden.(33)

Overige fysische behandelingen. Bij TENS worden zenuwen van een pijngebied via elektroden onderhuids gestimuleerd met zwakke elektrische stroompjes, met het doel pijn remmende zenuwcircuits te stimuleren.(7,31,32) De behandeling met hyperbare zuurstof (HBO) is gericht op herstel van een (boven)normale zuurstofdruk in weefsel met een zuurstof tekort.(34) De patiënt inhaleert zuivere zuurstof met een bovenatmosferische druk van (meestal) 2,5 absolute atmosfeer. Dit gebeurt in een hyperbare kamer, waarin de uitwendige druk gelijk is aan de druk van de ingeademde zuurstof. Aerobics is een vorm van duurtraining met ritmische oefeningen voor het cardiovasculaire systeem en de soepelheid van spieren, waarbij het hart getraind wordt om het lichaam beter van zuurstof te voorzien.(35)

## II.1. Fysische behandeling van migraine en spanningshoofdpijn bij volwassenen

### II.1.1. Wetenschappelijke onderbouwing en conclusie

Er is een duidelijk verschil in de wetenschappelijke aandacht voor acupunctuur enerzijds en de overige behandelingen anderzijds. Voor acupunctuur verscheen er een Cochrane meta-analyse (28), een recent overzichtsartikel met 13 kwaliteitsonderzoeken uit de periode 1984 tot 2004 (29) en daarna publicaties van het Duitse ART (38,39) en GERAC (40) onderzoek. Een andere Cochrane meta-analyse leverde daarentegen weinig kwaliteitsonderzoek op naar het effect van de afzonderlijke overige behandelingen (tot 2002: 5 studies voor migraine, 3 voor spanningshoofdpijn).(7) Latere overzichtsartikelen vullen dit enigszins aan.(35,36,41) Tabel 4 is geënt op deze bronnen en op aanvullend kwaliteitsonderzoek. Er zijn geen geaggregeerde cijfers voor de verbeteringspercentages en de effect grootten.

Tabel 4. Bewijsklasse voor de fysische behandeling van migraine en spanningshoofdpijn bij volwassenen.

methode	bewijsklasse			aantal deelnemers
	A1	A2	B	
<b>migraine</b>				
AC	acupunctuur	ja	N=7 N=18	1927
MT	manuele therapie	---	N=1 ---	23
MT-C	manuele therapie: chiropractie	---	--- N=3	433
TENS	transcutane elektrische neurostimulatie	---	--- N=1	20
HBO	hyperbare zuurstoftherapie	---	N=1 ---	17
AE	aerobics	---	N=1 N=1	60
<b>spanningshoofdpijn</b>				
AC	acupunctuur	ja	N=8 N=6	1182
MT-B	manuele therapie: bindweefselmassage	---	--- N=2	50
MT-C	manuele therapie: chiropractie	---	--- N=1	150

Acupunctuur heeft volgens de Nederlandse Artsen Acupunctuur Vereniging een WHO indicatielijst waarin hoofdpijn en migraine zijn opgenomen. AC bleek voor migraine(38) en spanningshoofdpijn (43) effectiever dan wachtlijst controle, maar even effectief als placebo of 'sham' acupunctuur (40,42,43). Bij migraine bleek AC ook even effectief als behandeling met bètablokkers, calcium-kanaal blokkers en anti-epileptica.(40) Bij hoge verwachtingen reageren migrainepatiënten significant beter op AC dan bij lage verwachtingen.(39) Er zijn aanwijzingen dat de effecten van laser acupunctuur (30) en AC met elektrische stimulering (44) boven placebo uitkomen. De kans op negatieve effecten en complicaties is gering.(45)

Ten aanzien van de overige behandelingen geldt dat massage/manuele therapie meer dan wachtlijst controle invloed heeft op de migraine frequentie meteen na behandeling(33), terwijl dit voor spanningshoofdpijn niet lag boven placebo niveau.(46) Het effect van chiropractie is voor migraine mogelijk vergelijkbaar met dat van amitriptyline (47), terwijl dit minder geldt voor spanningshoofdpijn.(48) Resteren de effecten van TENS, hyperbare zuurstof en aerobics bij migraine. Volgens huidige bevindingen is het effect van TENS van korte duur (31), komen de effecten van hyperbare zuurstof niet uit boven hyperbare placebo (34) en zijn de effecten van aerobics (49,50) - afgezien van verbeterde pijnintensiteit - gelijk aan die van wachtlijst controle.

*Conclusie.* Het is aangetoond dat acupunctuur bij migraine en bij spanningshoofdpijn niet superieur is aan placebo of 'sham' acupunctuur (niveau 1). Er is onvoldoende bewijs dat chiropractie werkzaam is bij migraine (niveau 3) en hetzelfde geldt voor manuele therapie en reguliere massage (niveau 3); voor spanningshoofdpijn is de evidentie zwakker (niveau 3). De overige fysische behandelingen zijn onvoldoende bewezen.

## **II.1.2. Advies**

Acupunctuur kan, met name bij positieve verwachting, een optie zijn voor additionele behandeling van zowel migraine als ook spanningshoofdpijn. Het placebo effect speelt hierbij mogelijk een rol, maar complicaties of bijwerkingen zijn gering. Acupunctuur wordt niet geadviseerd, omdat is aangetoond dat het geen meerwaarde heeft boven placebo toepassingen. Manuele therapie, waaronder chiropractie en reguliere massage, kan van nut zijn bij de behandeling van migraine.

## **III. Niet-medicamenteuze behandeling van kinderen met migraine en spanningshoofdpijn**

Hoewel de niet-medicamenteuze behandeling voor kinderen met migraine wordt aanbevolen (zie tabel 1) is er op dit gebied minder kwaliteitsonderzoek en dat laatste geldt in sterkere mate voor de behandeling van kinderen met spanningshoofdpijn. De behandelmethoden sluiten aan bij die voor volwassenen en het onderscheid tussen gedragspsychologische en fysische behandeling is relevant, maar het kwaliteitsonderzoek voor de fysische behandeling is beperkt tot acupunctuur. Behandelingen met diëten of getinte brillenglazen zijn incidenteel en blijven buiten beschouwing.

### III.1. Wetenschappelijke onderbouwing en conclusies

Recent verschenen twee overzichtartikelen voor migraine (51) en spanningshoofdpijn.(52). Tabel 5 bundelt het kwaliteitsonderzoek uit deze bronnen voor beide hoofdpijnvormen, en omvat daarnaast onderzoek naar de effecten van OT bij spanningshoofdpijn (53) en van acupunctuur bij migraine.(54)

Tabel 5. Bewijsklasse voor de niet medicamenteuze behandeling van migraine en spanningshoofdpijn bij kinderen.

methode		bewijsklasse			aantal deelnemers
		A1	A2	B	
<b>migraine</b>					
OT	ontspanningstraining	**	N=2	---	25
BF	biofeedback*	***	N=3	---	31
CGT	cognitieve gedragstherapie	---	N=1	---	15
AC	acupunctuur	---	---	N=1	12
<b>spanningshoofdpijn</b>					
OT	ontspanningstraining	****	N=6	N=1	165
BF	biofeedback*	---	N=1	---	20
CGT	cognitieve gedragstherapie	---	N=1	N=1	49

\* De overzichtartikelen maken geen onderscheid tussen EMG- en temperatuur feedback.

\*\* De auteurs zijn van mening dat niveau A1 nog niet gerechtvaardigd is.

\*\*\* BF bleek consistent *niet* effectief ten opzichte van wachtlijst en aandachtscontrole, maar het aantal deelnemers is laag.

\*\*\*\* De resultaten zijn niet consistent.

Bij kinderen met migraine bleek BF consistent niet effectief, terwijl de aanvalsfrequentie door OT en CGT wel verbeterde ten opzichte van wachtlijst controle, maar het is onzeker of dit bij aandachtscontrole ook blijft gelden.(51) Acupunctuur bleek effectief ten opzichte van placebo (54), maar al deze uitkomsten zijn gebaseerd op kleine aantallen van totaal 12 tot 31 kinderen. Bij kinderen met spanningshoofdpijn zijn de resultaten voor OT en CGT inconsistent.(52) BF bleek niet effectief, maar ook dat resultaat is gebaseerd op een kleine groep. Een recente meta-analyse van 14 van de studies in tabel 5 en daarnaast 8 studies naar het effect van combinaties van de gedragspsychologische methoden voorziet in geaggregeerde effectindicatoren voor deze studies tezamen.(55) Dit leverde het globale maar opvallende resultaat op van een gemiddelde hoofdpijn verbetering van 60% (hoger dan bij volwassenen), met een middelgroot effect van 0.55 (vergelijkbaar met volwassenen) dat 12 maanden aanhoudt (langere perioden zijn niet onderzocht). De verbetering bij wachtlijst controle was 40% (aanzienlijk hoger dan bij volwassenen) met een verwaarloosbare effect grootte van 0.10.

*Conclusie.* Het is aannemelijk dat OT bij kinderen effect heeft op de aanvalsfrequentie van migraine (niveau 2) en er zijn aanwijzingen dat dit ook geldt voor CGT (niveau 3). Vooralsnog geldt dit niet voor spanningshoofdpijn. Een recente meta-analyse suggereert dat de niet-medicamenteuze behandeling van kinderen met hoofdpijn potentie heeft en verder onderzoek verdient.

### III.2. Overige overwegingen

De resultaten van de meta-analyse suggereren bovendien dat kinderen extremer reageren dan volwassenen: het gaat vaker heel goed, maar geheel geen effect of spontane verbetering treedt ook vaker op.(53) Dit kan komen doordat kinderen sneller leren, eerder enthousiast zijn, minder reserves hebben en zich gemakkelijker aan een behandeling overgeven, maar anderzijds ook sneller zijn afgeleid, zich eerder ongemakkelijk voelen en sterker worden beïnvloed door emotionele problemen.(56) Een ander aandachtspunt is de invloed van de ouders op, bijvoorbeeld, de therapietrouw van het kind en het belang van een consistente benadering van de hoofdpijn thuis en op school.(56) De meta-analyse zou er bovendien op kunnen wijzen dat een combinatie van niet-medicamenteuze methoden bij kinderen zinvol is.

### III.3. Advies

Ontspanningstraining en cognitieve gedragstherapie kunnen kinderen met hoofdpijn helpen en als de behandeling aanslaat zijn de effecten groot. Mogelijk is een combinatie van beide behandelmethode het meest aan te raden. De behandelaar doet er goed aan de ouders bij de behandeling te betrekken en te streven naar een consistente benadering van het hoofdpijnprobleem door de omgeving van het kind.

### Referenties

1. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55(6):754-62.
2. Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence Report: Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache: Behavioral and Physical Treatments. (Retrieved 12-12-2006, from <http://www.aan.com/professionals/practice/guideline/index.cfm?fuseaction=home.vie w&guideline=68>).
3. Knuistingh Neven A, Bartelink MEL, de Jongh TOH, Ongerling JEP, Oosterhuis WW, van der Weerd PCM, Pijnenborg L, Grol MH. NHG-Standaard Hoofdpijn. *Huisarts & Wetenschap* 2004;47:411-422.
4. Goslin RE, Gray RN, McCrory DC, Penzien D, Rains J, Hasselblad V. Evidence Report: Behavioral and Physical Treatments for Migraine Headache. Technical Review 2.2., february 1999. Prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290-94-2025. Available from the National Technical Information Service ([www.ntis.gov](http://www.ntis.gov)); NTIS Order No. PB99-127946.
5. McCrory DC, Penzien DB, Hasselblad V, Gray RN. Evidence Report: Behavioral and Physical Treatments for Tension-type and Cervicogenic Headache. Des Moines, IA: Foundation for Chiropractic Education and research; 2001. Product No. 2085.
6. Nicholson R, Penzien D, McCrory DC, Gray RN, Nash J, Dickersin K. Behavioral therapies for migraine. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No. CD004601. DOI: 10.1002/14651858.CD004601.
7. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001878. DOI: 10.1002/14651858.CD001878.pub2.

8. Rains JC, Penzien DB. Behavioral research and double-blind placebo-controlled methodology: challenges in applying the biomedical standard to behavioral headache research. *Headache* 2005;45:479-486.
9. Sorbi MJ, Swaen SJ. Protocollaire behandelingen van patiënten met migraine en spierspanningshoofdpijn: ontspanningstraining en cognitieve training. In: Keijzers G, van Minnen A, Hoogduin K, eds. Protocollaire behandelingen in de Ambulante GGZ I & II (tweede, herziene druk). Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2004:219-260.
10. Rains JC, Penzien DB, McCrory DC, Gray RN. Behavioral headache treatment: History, review of the empirical literature, and methodological critique. *Headache* 2005;45 Suppl 2:S92-109.
11. McGrath PJ, Penzien D, Rains JC. Psychological and behavioral treatments of migraines. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM, eds. *The Headaches – 3<sup>rd</sup> Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006:441-448.
12. Holroyd KA, Martin PR, Nash JM. Psychological treatments of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM, eds. *The Headaches – 3<sup>rd</sup> Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006:711-719.
13. Grazzi L. Behavioural treatments: rational and overview of the most common therapeutic protocols. *Neurol Sci* 2007;28:S67-S69.
14. Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults. *Neurol Sci* 2007;28:S70-S77.
15. Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: A meta-analysis. *Pain* 2007;128:111-127.
16. Zsombok T, Juhasz G, Budavari A, Vitrai J, Bagdy G. Effect of autogenic training on drug consumption in patients with primary headache: an 8-month follow-up study. *Headache* 2003;43:251-257.
17. Loew TH, Sohn R, Martus P, Tritt K, Rechlin T. Functional relaxation as a somatopsychotherapeutic intervention: a prospective controlled study. *Altern Ther Health Med* 2000;6:70-75.
18. Blanchard EB. Psychological Treatment of Benign Headache Disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60:537-51.
19. Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. *Complementary Therapies in Medicine*, 2005;13:165-174.
20. Rowan AB, Andrasik F. Efficacy and cost-effectiveness of minimal therapist contact treatments of chronic headaches: A review. *Behavior Therapy* 1996;27(2):207.
21. Haddock CK, Rowan AB, Andrasik F, Wilson PG, Talcott GW, Stein RJ. Home-based behavioral treatments for chronic benign headache: a meta-analysis of controlled trials. *Cephalalgia* 1997;17(2):113-8.
22. Devineni T, Blanchard EB. A randomized controlled trial of an internet-based treatment for chronic headache. *Behav Res Ther* 2005;43:277-292.
23. Sorbi MJ, Mak SB, Houtveen JH, Kleiboer AM, van Doornen LJP. Mobile web-based monitoring and coaching: A new eHealth method and its feasibility in chronic migraine. In: Sorbi MJ, Rüdell H, Bühring MEF, eds. *Frontiers in Stepped eCare – eHealth Methods in Behavioural and Psychosomatic Medicine* (ISBN: 987-90-393-4549-8). Utrecht: Utrecht University 2007:63-84.
24. Mérelle SYM, Sorbi MJ, van Doornen LJP, Passchier J. Migraine patients as trainers of their fellow-patients in non-pharmacological preventive attack management: Short-term effects of a randomised controlled trial. *Cephalalgia* 2007 (in press).
25. Blanchard EB, Kim M. The effect of the definition of menstrually-related headache on the response to biofeedback treatment. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2005;30:53-63.
26. Andrasik F. Behavioral treatment approaches to chronic headache. *Neurol Sci* 2003;24:S80-S85.
27. Lake AE, Saper JR, Madden SF, Kreeger C. Comprehensive inpatient treatment of intractable headache. *Headache* 1993;33:55-62.

28. Melchart D, Linde K, Berman B, White A, Vickers A, Allais G, Brinkhaus B. Acupuncture for idiopathic headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD001218. DOI: 10.1002/14651858.CD001218.
29. Griggs C, Jensen J. Effectiveness of acupuncture for migraine: critical literature review. *J Adv Nurs* 2006;54:491-501.
30. Ebneshahidi NS, Heshmatipour M, Moghaddami A, Eghtesadi-Araghi P. The effects of laser acupuncture on chronic tension headache--a randomised controlled trial. *Acupunct Med* 2005;23:13-18.
31. Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE, et al. Non-pharmacological approaches to chronic headaches: transcutaneous electrical nerve stimulation, lasertherapy and acupuncture in transformed migraine treatment. *Neurol Sci* 2003;24 Suppl 2:S138-142.
32. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, Fairman F, Tramer M, Leijon G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003222.
33. Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as a treatment for migraine. *Ann Behav Med* 2006;32:50-59.
34. Eftedal OS, Lydersen S, Helde G, White L, Brubakk AO, Stovner LJ. A randomized, double blind study of the prophylactic effect of hyperbaric oxygen therapy on migraine. *Cephalalgia* 2004;24:639-644.
35. Biondi DM. Physical treatments for headache: a structured review. *Headache* 2005;45:738-746.
36. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML, Miangolarra JC, Barriga FJ, Pareja JA. Are manual therapies effective in reducing pain from tension-type headache? a systematic review. *Clin J Pain* 2006;22:278-285.
37. Anderson RE, Seniscal C. A comparison of selected osteopathic treatment and relaxation for tension-type headaches. *Headache* 2006;46:1273-1280.
38. Linde K, Streng A, Jurgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;293:2118-2125.
39. Linde K, Witt CM, Streng A, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 2007;128:264-271.
40. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006;5:310-316.
41. Lenssinck ML, Damen L, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. The effectiveness of physiotherapy and manipulation in patients with tension-type headache: a systematic review. *Pain* 2004;112:381-388.
42. Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001;21:637-642.
43. Melchart D, Streng A, Hoppe A, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:376-382.
44. Xue CC, Dong L, Polus B, et al. Electroacupuncture for tension-type headache on distal acupoints only: a randomized, controlled, crossover trial. *Headache* 2004;44:333-341.
45. Vincent C. The safety of acupuncture. *BMJ* 2001;323:467-468.
46. Demirturk F, Akarcali I, Akbayrak T, Citak I, Inan L. Results of two different manual therapy techniques in chronic tension-type headache. *The Pain Clinic* 2002;14:121-128.
47. Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Bolin P, Goldsmith C, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1998;21:511-519.



48. Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 1995;18:148-154.
49. Koseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003;23:972-976.
50. Narin SO, Pinar L, Erbas D, Ozturk V, Idiman F. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clin Rehabil* 2003;17:624-630.
51. Damen L, Bruijn J, Koes BW, Berger MY, Passchier J, Verhagen AP. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of non-pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006;26:373-383.
52. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Merlijn V, Koes BW. Conservative treatments of children with episodic tension-type headache. A systematic review. *J Neurol* 2005;252:1147-1154.
53. Andrasik F, Grazzi L, Usai S, D'Amico D, Leone M, Bussone G. Brief neurologist-administered behavioral treatment of pediatric episodic tension-type headache. *Neurology* 2003;60:1215-1216.
54. Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr Neurol* 1997;17:129-133.
55. Trautmann E, Lackschewitz H, Kroner-Herwig B. Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents - A meta-analysis. *Cephalalgia* 2006;26:1411-1426.
56. Andrasik F, Schwartz MS. Behavioral assessment and treatment of pediatric headache. *Behav Modif* 2006;30:93-113.