

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING  
CHRONISCH RECIDIVERENDE HOOFDPIJN  
ZONDER NEUROLOGISCHE AFWIJKINGEN

Commissie Kwaliteitsbewaking van de

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Werkgroep Richtlijnen Hoofdpijn

Leden:

dr. P.J. Koehler, voorzitter, De Wever Ziekenhuis, Heerlen

drs. M.A.M. Bomhof, Ignatius Ziekenhuis, Breda

drs. E.G.M. Couturier, Amsterdam

dr. M.D. Ferrari, Academisch Ziekenhuis, Leiden

dr. R.H.J.M. Gooskens, Academisch Ziekenhuis, Utrecht

dr. A. Keyser, Academisch Ziekenhuis, Nijmegen

drs. J.G. Kok, Gemini Ziekenhuis, Den Helder

Consulenten:

dr. J.G. van Dijk, Academisch Ziekenhuis, Leiden

dr. M.M. ter Kuile, Academische Ziekenhuis, Leiden

Correspondentie:

E.G.M. Couturier

Koningslaan 18

1075 AC Amsterdam

tel: 020-6276419

fax: 020-4206112

E-mail: [couturier@compuserve.com](mailto:couturier@compuserve.com)

**Algemene inleiding:**

De diagnostiek en behandeling bij patiënten met chronisch recidiverende hoofdpijn vertonen, bij vergelijking van diverse poliklinieken, aanzienlijke verschillen. Wat de diagnostiek betreft wordt bij patiënten met chronisch recidiverende hoofdpijn, zonder neurologische afwijking vaak neurofysiologisch en beeldvormend onderzoek verricht, waarbij men zich kan afvragen of hiervoor werkelijk een indicatie bestaat. Wellicht is dit door de toegenomen mondigheid van de patiënt en berichten in de media toegenomen. Er bestaat behoefte om binnen het kader van de protocoloring in de gezondheidszorg de diagnostiek en behandeling bij hoofdpijnpatiënten te uniformeren.

Uitgaande van "evidence based medicine" werd getracht richtlijnen te ontwerpen die voor zover beschikbaar, gebaseerd zijn op gegevens uit gerandomiseerd onderzoek (evidence of beter gezegd bewijs klasse I). Indien dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn berusten de aanbevelingen op case-control studies of cohort onderzoeken (bewijs klasse II). In de hoofdpijn literatuur zijn over veel onderwerpen geen klasse I of II gegevens beschikbaar. In dat geval wordt de richtlijn gebaseerd op expert-opinion, casuïstiek en historisch-controle onderzoek (bewijs klasse III).

De werkgroep heeft een aantal onderwerpen die in dagelijks praktijk vaak voorkomen, uitgekozen, beseffende dat ze daarmee niet volledig kan zijn. In zeven vergaderingen werden de hoofdstukken die tevoren door de leden waren voorbereid, besproken. Elk lid nam een onderwerp voor zijn rekening. Over het algemeen werd voor de literatuurstudie gebruik gemaakt van Medline, bij sommige hoofdstukken aangevuld met eigen literatuurgegevens.

## Inhoudsopgave

<b>Algemene inleiding:</b> .....	2
<b>Inhoudsopgave</b> .....	3
<b>Richtlijnen</b> .....	4
<b>Toelichting</b> .....	9
<b>Hoofdstuk 1</b> .....	10
<b>Diagnostiek</b> .....	10
1.1. Beeldvormend .....	10
1.2. EEG.....	13
<b>Hoofdstuk 2</b> .....	16
<b>Migraine</b> .....	16
2.1. Aanvalsbehandeling .....	16
2.2. Status migrainosus.....	25
2.3. Profylaxe .....	26
2.4. Migraine bij kinderen .....	31
<b>Hoofdstuk 3</b> .....	36
<b>Cluster hoofdpijn</b> .....	36
<b>Hoofdstuk 4</b> .....	41
<b>Spanningshoofdpijn</b> .....	41
4.1. Niet-medicamenteuze behandeling.....	41
4.2. Medicamenteuze behandeling .....	44
<b>Hoofdstuk 5</b> .....	46
<b>Medicatie-afhankelijke hoofdpijn</b> .....	46
5.1. Analgetica-afhankelijke hoofdpijn.....	46
5.1. Ergotamine-afhankelijke hoofdpijn .....	46
<b>BIJLAGE</b> .....	48
<b>Literatuur</b> .....	51

## Richtlijnen

### 1. Diagnostiek

#### 1.1. Beeldvormend

Bij volwassenen en bij kinderen met hoofdpijnaanvallen bij wie de diagnose migraine met of zonder aura volgens de IHS-criteria gesteld kan worden, is er geen indicatie voor het gebruik van beeldvormende diagnostiek in de vorm van CT of MR-scan.

Voor patiënten met chronische spanningshoofdpijn (> 6 maanden, gedefinieerd volgens de IHS criteria) is nog onvoldoende gedocumenteerde literatuur te vinden.

Bij patiënten met atypische hoofdpijnpatronen, recente verandering in het hoofdpijnpatroon, bij herhaaldelijk steeds aan dezelfde zijde optredende neurologische aura verschijnselen, epileptische aanvallen in de voorgeschiedenis, focale neurologische symptomen of afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek kan er wel een CT-scan of MR-scan geïndiceerd zijn (*bewijs klasse III*).

#### 1.2. EEG

EEG en verwante technieken (EEG+) zijn niet geïndiceerd bij patiënten met chronische recidiverende hoofdpijn zonder afwijkingen bij het neurologisch onderzoek. Een uitzondering vormt: hoofdpijn bij kinderen en indien epilepsie in de differentiële diagnose voorkomt (*bewijs klasse II en III*).

Bij de diagnostiek van chronisch recidiverende hoofdpijn verdient het gebruik van een hoofdpijnkalender aanbeveling.

### 2. Migraine behandeling

#### 2.1. Aanvalsbehandeling

##### I. NIET SPECIFIEKE MIDDELEN

###### A. Algemene analgetica

- Paracetamol of acetylsalicylzuur: 2-6 tab./supp. van 500 mg

###### B. Antiemetica

- Zonodig 30 min tevoren: metoclopramide supp. 20 mg  
of: domperidon supp. 60 mg

###### C. NSAID's

- Naproxen: 1-2 tab./supp. van 500 mg
- Tolfenaminezuur: 1-2 tab. van 200 mg
- Diclofenac: 1-2 tab./supp. van 50-100 mg
- Ibuprofen: 1-2 tab. van 600 mg
- Ketoprofen: 1-2 supp. van 100 mg

##### II. SPECIFIEKE ANTIMIGRAINE MIDDELEN

- Sumatriptan: 1/2 tot 1 tab. van 100 mg; bij terugkomen hoofdpijn herhalen tot maximaal 300 mg in 24 uur
- Sumatriptan: 1 ampul van 6 mg per subcutane autoinjector; bij terugkomen hoofdpijn herhalen tot maximaal 2 ampullen per 24 uur
- Ergotamine tab. of supp. van 1-2 mg (maximaal 1 dag per week)

(*Bewijs klasse I en II; volgorde van keuze bewijs klasse III*)

#### 2.2. Status migrainosus

Let op misbruik van analgetica en anti-migraine middelen. Stop het gebruik van deze middelen en behandel de misselijkheid en het braken met metoclopramide suppositoria 20 mg of domperidon suppositoria 60 mg (*bewijs klasse III*).

### 2.3. Profylaxe

Profylactische behandeling bij migraine wordt voorgeschreven wanneer de patiënt twee of meer aanvallen per maand heeft en deze aanvallen ernstig interfereren met het dagelijks leven, onvoldoende reageren op aanvalsbehandeling of als hierbij onacceptabele bijwerkingen optreden.

Bij patiënten die frequent (vaker dan drie dagen per week) analgetica gebruiken, wordt aangeraden deze eerst te staken alvorens profylactica te starten. Aanvalsmedicatie dient alleen bij aanvallen gebruikt te worden en niet op dagelijkse basis. 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.

- I. Beta-adrenerge antagonisten
  - Propranolol 160 mg per dag (grenzen 40 - 240 mg)
  - Metoprolol 150 - 200 mg per dag
  - Atenolol 50 - 100 mg per dag
- II. Natriumvalproaat 1000 mg per dag (grenzen 900 - 1500 mg)
- III. Pizotifeen 1,5 mg per dag (grenzen 0,5 - 3 mg)
- Methysergide 3 mg per dag (grenzen 2 - 6 mg); NB medicatie vrije periode bijvoorbeeld om de vijf maanden!
- IV. Flunarizine 10 mg per dag (grenzen 5 - 10 mg)

(*Bewijs klasse I; volgorde van keuze bewijs klasse III*)

In verband met de compliance verdient het aanbeveling de middelen eenmaal daags te doseren.

### 2.4. Migraine bij kinderen

#### **A. Aanvalsbehandeling bij kinderen**

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

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

#### **I. Anti-emetica**

- a. Domperidon
  - rectaal: < 12 jaar 30 mg, > 12 jaar 60 mg (max. 2-4 daags)
  - oraal: 3-6 jaar 5 mg, 6-12 jaar 10 mg, > 12 jaar 20 mg (max. 4 tot 6 daags)
- b. Metoclopramide
  - rectaal: > 12 jaar 20 mg(!), niet bij jonge kinderen vanwege dystonie.
  - oraal: > 12 jaar 10 mg, maximaal 0.5 mg/kg/dag

#### **II. Analgetica**

- a. Paracetamol
  - oraal: 3-6 jaar 120 mg, 6-12 jaar 240 mg, > 12 jaar 500 mg (4 tot 6 daags)
  - rectaal: 3-6 jaar 240 mg, 6-12 jaar 500 mg, > 12 jaar 1000 mg (2 tot 3 daags)
- b. Acetylsalicylzuur
  - oraal: 3-6 jaar 250 mg, 6-12 jaar 500 mg, > 12 jaar 1000 mg (maximaal 4 maal daags)
  - rectaal: 3-6 jaar 500 mg, > 6 jaar 1000 mg (2 tot 3 daags)

- c. Eventueel kunnen NSAID's overwogen worden

**III. Overigen**

Sumatriptan

Bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn er onvoldoende gegevens betreffende de effectiviteit en de bijwerkingen.

Ergotamine-preparaten dienen op de kinderleeftijd niet te worden gegeven.

**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 sluiten. De bijwerkingen en contra indicaties worden in hoofdstuk 2.4 vermeld.

I. Beta - adrenerge antagonisten

Propranolol

Dosering: < 12 jaar 20 mg, > 12 jaar 40 mg (2-4 maal daags of 1 à 2 daags 80 mg)

II. Pizotifeen

Dosering: < 12 jaar 2 maal daags 0.5 mg, > 12 jaar 3 maal daags 0.5 mg of 1,5 mg 's avonds; cave: agitatie

III. Flunarizine

Gezien ernstige extrapiramidale bijwerkingen uitsluitend als derde keus.

IV. Overigen

Bij volwassenen blijkt natrium-valproaat migraine aanvallen te voorkomen. Bij kinderen is dit nog onvoldoende bestudeerd.

*(Bewijs klasse III; volgorde van keuze bewijs klasse III)*

**3.Cluster hoofdpijn**

3.1. Aanvalsbehandeling

I. 100 % zuurstof 7 liter per minuut gedurende 15 minuten (via masker)

II. Sumatriptan (Imigran) 6 mg subcutaan

*(Bewijs klasse I; volgorde van keuze bewijs klasse III)*

3.2. Profylactische behandeling

**A. Episodische cluster hoofdpijn.**

I. Verapamil (Isoptin) 3 dd 80 mg tot 2 dd 240 mg.

II. Lithium carbonaat (Priadel 1200 mg 1 x per dag) 3 dd 300 à 400 mg lithiumcarbonaat op geleide van de dalbloedspegel 0,8-1,2 mmol/l.

III. Methysergide (Deseril) 3 dd 1 mg.

IV. Pizotifeen (Sandomigran) 1 dd 1,5 mg.

V. Ergotamine tartraat (1-2 mg voor de nacht)

VI. Prednison (te beginnen met 60 mg)

**B. Chronische cluster hoofdpijn.**

I. Verapamil (Isoptin) 3 dd 80 mg tot 2 dd 240 mg.

II.Lithium carbonaat (Priadel 1200 mg 1 x per dag) 3 dd 300 à 400 mg

lithiumcarbonaat op geleide van de dalbloedspiegel 0,8-1,2 mmol/l.

III.Pizotifeen (Sandomigran) 1 dd 1,5 mg.

IV.Methysergide (Deseril) 3 dd 1 mg.

(*Bewijs klasse II en III; volgorde van keuze bewijs klasse III*)

#### **4.Spanningshoofdpijn (tension-type headache)**

(NB.een betere vertaling zou zijn 'spannings-achtige hoofdpijn'; in het Nederlands wordt echter meestal de term spanningshoofdpijn gebruikt)

##### 4.1.Niet-medicamenteuze behandeling

Een eenvoudige en gestandaardiseerde relaxatietraining geniet de voorkeur boven een meer complexe geïndividueerde behandeling van patiënten met spanningshoofdpijn. Deze vereist minder technische vaardigheden van de therapeut en is mogelijk voor de meeste patiënten gemakkelijker uit te voeren. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan progressieve relaxatie of autogene training.

Indien deze behandeling weinig of niet effectief blijkt te zijn, kan alsnog worden gekozen voor bijvoorbeeld EMG-biofeedback of een meer geïndividualiseerde behandeling zoals cognitieve therapie.

(*Bewijs klasse I*)

##### 4.2.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 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.

(*Bewijs klasse I*)

#### **5.Medicatie-afhankelijke hoofdpijn:**

##### 5.1.Analgetica-afhankelijke hoofdpijn:

Bij patiënten met chronische hoofdpijn dient men niet alleen te vragen welke, maar ook hoe vaak zij pijnstillers gebruiken. Indien een patiënt aangeeft dat hij 2 of meer migraineaanvallen per week heeft, moet men aan analgetica-afhankelijke hoofdpijn denken. De behandeling bestaat uit het staken van de analgetica, bij voorkeur poliklinisch (*bewijs klasse III*).

##### 5.1.Ergotamine-afhankelijke hoofdpijn:

Denk aan ergotamine-afhankelijke hoofdpijn bij elke patiënt die in een vast patroon wekelijks 2 of meer migraine-aanvallen (of daarop lijkende aanvallen) heeft en hiervoor steeds ergotaminebevattende preparaten gebruikt. Preventie kan geschieden door het gebruik van ergotamine te beperken tot maximaal één dosering per week. De behandeling bestaat uit het staken van de ergotamine, bij voorkeur poliklinisch (*bewijs klasse III*).

## Toelichting

### Inleiding

#### Definitie

De termen chronisch en recidiverend impliceren dat de richtlijnen niet gelden voor recent (bij migraine 1e aanval en bij spanningshoofdpijn eerste 3 maanden) ontstane hoofdpijn. In de IHS-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 IHS-criteria uit 1988.<sup>1</sup> (zie bijlage)

#### Epidemiologie

Epidemiologische studies in de algemene bevolking leveren de volgende prevalentiecijfers van migraine en spanningshoofdpijn op:<sup>2</sup>

---

Life-time prevalentie: 18% (N = 4000)

	mannen	vrouwen
migraine zonder aura:	8%	16%
migraine met aura:	4%	7%
migraine aura zonder hoofdpijn:	1%	3%
totaal	12%	24%

---

Veel patiënten met migraine of spanningshoofdpijn consulteren nimmer hun huisarts of een neuroloog. In het onderzoek van Rasmussen had ongeveer de helft van de migrainepatiënten en één zesde van de patiënten met spanningshoofdpijn hun huisarts geconsulteerd. Zestien procent van de migraine patiënten bezocht een specialist.<sup>3,4</sup>



## Hoofdstuk 1. Diagnostiek

### 1.1. Beeldvormend

#### **Inleiding**

Hoofdpijn is een frequente klacht op het poliklinisch spreekuur van de neuroloog. Het betreffen meestal chronische (recidiverende) vormen van hoofdpijn. Patiënten verwachten uitsluiting van een ernstige lichamelijke oorzaak, anderzijds is er sprake van kostenproblematiek. Een groot deel van de hoofdpijnklachten wordt als chronisch (recidiverend), benigne geduid.

#### **Methode**

Bij het zoeken naar literatuur werd gebruik gemaakt van Medline. De literatuur van 1974 tot 1991 werd reeds eerder samengevat.<sup>5</sup> Wij hebben de literatuur van 1991 tot augustus 1995 doorgenomen. Er werd daarbij gezocht op de volgende sleutelwoorden: migraine/CT; headache/CT; migraine/MRI; headache/MRI; headache and migraine/NMR. Wat betreft dit laatste komen de NMR-artikelen overeen met de MRI-artikelen. In totaal werden 726 artikelen aangetroffen. Alle artikelen die minder dan 6 patiënten beschreven of waarvan uit de samenvatting bleek dat het om symptomatische hoofdpijn ging, kwamen niet voor verdere analyse in aanmerking.

Slechts bij 12 artikelen werd het nut van beeldvormende diagnostiek bij chronisch recidiverende hoofdpijn geëvalueerd.

Wij hebben ons beperkt tot deze artikelen.

#### **Literatuurverantwoording**

Bij geen van de artikelen werden de scans blind beoordeeld ten aanzien van de klinische diagnoses. Frishberg et al.<sup>5</sup> vatte de literatuur van 1974 tot 1991 samen. Zij beperkten zich tot 17 onderzoeken waarin meer dan 19 patiënten waren opgenomen. Op één studie na ging het om patiënten met normale bevindingen bij het neurologische onderzoek. Bij in totaal 897 migraine patiënten werden 3 hersentumoren gevonden: één bij toeval, bij een tweede bestond reeds verdenking vanwege epileptische aanvallen en verandering van het hoofdpijnpatroon; de derde betrof een patiënt met een glioblastoma multiforme bij wie de vroege ontdekking het klinische beloop vermoedelijk niet veranderd zal hebben. Bij de patiënten met niet-gespecificeerde hoofdpijn werden in een hoger percentage potentieel behandelbare afwijkingen gevonden. Het ging echter in veel gevallen om acute hoofdpijn bij patiënten in tertiaire verwijzingscentra, verwezen door neuroloog of neurochirurg.

Dumas<sup>6</sup> beschreef 373 opeenvolgende patiënten met chronische hoofdpijn in een derdelijns chronische hoofdpijnkliniek bij wie in de loop van vijf jaar een CT-scan onderzoek werd verricht. Van de 402 CT-scans waren er 18 afwijkend. Veertien daarvan toonden afwijkingen die het medisch beleid niet veranderden (9 oude infarcten, 2 cerebrale atrofie en dergelijke). Daarnaast werden een osteoom, een laaggradig glioom en een aneurysma gevonden. Er werden geen arterioveneuze malformaties gevonden. Het aantonen van het aneurysma had 75 duizend Canadese dollars gekost.

De auteurs concludeerden dat de kans op het vinden van een relevante afwijking op de CT-scan bij patiënten met chronische hoofdpijn, zonder neurologische afwijkingen gelijk is aan de te verwachte afwijkingen bij de algehele populatie zonder hoofdpijn waarbij geen neurologische afwijkingen worden vastgesteld.

Kahn et al<sup>7</sup> analyseerde in een retrospectieve studie in twee opleidingsziekenhuizen in de Verenigde Staten en Canada alle schedel CT's die in de loop van drie jaar vervaardigd waren op de indicatie niet-traumatische hoofdpijn bij personen boven de 18 jaar, en zonder neurochirurgische ingrepen of recente ongevallen. Bij 120 van de 1111 onderzoeken werd een intracraniale afwijking zoals bloeding, infarct of tumor vastgesteld. Bij veel patiënten konden echter reeds op voorhand afwijkingen verwacht worden zoals metastasen

en dergelijke. De meest significante bevindingen waren chronische afwijkingen zoals atrofie en oude infarcteringen.

Mitchell<sup>8</sup> onderzocht 350 patiënten met hoofdpijn (als belangrijkste klacht) onafhankelijk van de aan- dan wel afwezigheid van neurologische afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek zonder ongevallen, epilepsie of bekende neoplasmata. Het onderzoek vond plaats in een derdelijns militair zorgcentrum. Grofweg 1/3 van de verwijzingen kwam van de afdeling neurologie, 1/3 van de afdeling spoedeisende hulp en 1/3 van diverse andere specialismen en verwijzers. Zeven patiënten (2%) hadden klinisch significante CT-bevindingen, die allen gepaard gingen met afwijkingen bij het neurologisch onderzoek. Vijfentwintig (7%) patiënten hadden klinisch niet-relevante afwijkingen. Een routine CT-scan bij hoofdpijnpatiënten zonder afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek lijkt derhalve van weinig nut.

Robbins<sup>9</sup> vergeleek 46 opeenvolgende patiënten die wegens migraine voor MR-scan verwezen werden met 69 qua leeftijd- en geslacht overeenkomende controlepatiënten. Bij 13% van de migrainepatiënten werden kleine witte stof laesies gevonden tegenover 4,3% van de controlepatiënten. Andere pathologie werd niet vastgesteld.

Ziegler<sup>10</sup> beschreef 18 patiënten met migraine met aura die voldeden aan de IHS-criteria. Als controle werden 15 mensen zonder hoofdpijn van dezelfde leeftijd gebruikt. Bij 3 migrainepatiënten en 2 controle CT-scans werden kleine subcorticale witte stof laesies aangetoond. Bij één migraine patiënt werden corticale infarcten gezien. De auteur concludeert dat de associatie van deze kleine subcorticale witte stof aandoeningen met migraine twijfelachtig is.

Igarashi<sup>11</sup> vergeleek MR-scans van 91 migraine-patiënten met 98 controle-scans. Bij bijna 40% van de migrainepatiënten werden witte stof afwijkingen vastgesteld tegenover 11,2% bij de controles. Er was geen relatie met type van migraine, frequentie, duur of gebruik van ergotamines.

Pavese et al<sup>12</sup> vond bij 19% van 129 opeenvolgende migrainepatiënten witte stof haardjes op de MR-scan. Fazekas et al<sup>13</sup> vond bij 39% van 38 migraine patiënten zonder andere neurologische symptomen of afwijkingen witte stof afwijkingen op de MR-scan in vergelijking met 14% van 14 controle patiënten. McAbee et al<sup>14</sup> onderzocht de waarde van MR bij 24 kinderen met migraine. Er werden geen afwijkingen gevonden.

## Discussie

Intracraniale structurele pathologie komt zelden voor bij patiënten met chronische hoofdpijnklachten vooral bij afwezigheid van neurologische afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek. Bij migraine die voldoet aan de IHS-criteria lijkt er een verhoogde kans te zijn op kleine witte stof afwijkingen bij MR-onderzoek. Mogelijk heeft dit te maken met de relatie tussen migraine met aura en CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).<sup>15</sup> Dit heeft echter vooralsnog geen consequenties voor verdere diagnostiek of behandeling.

Het geruststellen op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek en afwachten, is voor veel patiënten vaak onvoldoende en onacceptabel<sup>16</sup>. De 95% geruststelling over intracraniale pathologie roept de vraag op naar de 5% kans van wél aanwezige aandoeningen.

In de Nederlandse gezondheidszorg bestaat er een sterke tendens de patiënt eenmalig in het tweedelijns circuit te zien en vervolgens terug te verwijzen naar de huisarts, zodat de mogelijkheid tot lengte-diagnostiek aan de neuroloog ontnomen is. Dit leidt tot een defensieve medische praktijkvoering, waardoor er vaker beeldvormende diagnostiek wordt verricht dan op grond van wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk geacht lijkt.

## Kinderen

Bij kinderen met migraine met of zonder aura is er geen indicatie voor routinematig gebruik van beeldvormende diagnostiek<sup>17,18</sup>. Bij de volgende alarm-symptomen dient men echter bedacht te zijn op een onderliggend lijden<sup>19, 20</sup>: aura symptomen altijd aan dezelfde kant, begin aura na de hoofdpijn, persisteren aura tot na de hoofdpijn, aura zonder hoofdpijn, afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek.

### **Richtlijnen beeldvormende diagnostiek**

---

**Bij volwassenen en bij kinderen met hoofdpijnaanvallen bij wie de diagnose migraine met of zonder aura volgens de IHS-criteria gesteld kan worden, is er geen indicatie voor het gebruik van beeldvormende diagnostiek in de vorm van CT of MR-scan.**

**Voor patiënten met chronische spanningshoofdpijn (> 6 maanden, gedefinieerd volgens de IHS criteria) is nog onvoldoende gedocumenteerde literatuur te vinden, doch ook hiervoor lijkt geen indicatie aanwezig.**

**Bij patiënten met atypische hoofdpijnpatronen, recente verandering in het hoofdpijnpatroon, bij herhaaldelijk steeds aan dezelfde zijde optredende neurologische aura verschijnselen, epileptische aanvallen in de voorgeschiedenis, focale neurologische symptomen of afwijkingen bij het lichamenlijk onderzoek is een CT-scan of MR-scan wel geïndiceerd (bewijs klasse III).**

---

## 1.2. EEG

### **Inleiding**

De doelstellingen voor het verrichten van een EEG bij patiënten met hoofdpijn zou men als volgt kunnen omschrijven:

1. onderscheid tussen idiopathische en symptomatische hoofdpijn.
2. onderscheid tussen migrainepatiënten en patiënten zonder migraine.
3. onderscheid tussen spanningshoofdpijn en migraine.

Voor de richtlijn zal vooral punt 1. van belang zijn: is het zinvol een EEG te verrichten om benigne idiopathische hoofdpijn te onderscheiden van symptomatische hoofdpijn.

De onderstaande overwegingen betreffende de waarde van het EEG bij hoofdpijn zijn bedoeld als bijdrage tot de gedachtenvorming. In het onderstaande wordt met 'EEG+' bedoeld het routine EEG, EEG met lichtflitsstimulatie, evoked potentials en event-related potentials. Met 'EEG' wordt slechts het routine, visueel-beoordeelde EEG bedoeld.

De overwegingen berusten op een aantal bronnen. De eerste bron betreft twee ten behoeve van overzichtartikelen uitgevoerde literatuuronderzoeken, die overigens op migraine, en niet op hoofdpijn in het algemeen gericht waren<sup>21, 22</sup>. De artikelen van Winter<sup>23</sup> en Hockaday en Debney<sup>24</sup> verdienen speciale vermelding als nuttige overzichten. De tweede bron is een voor het huidige onderzoek verricht aanvullend onderzoek; dit betreft een CD-ROM zoektocht (1985-1995) met als trefwoorden 'headache' en 'electroencephalography'. De samenvattingen van de resulterende artikelen zijn nagelezen op nieuwe inzichten, hoofdpijn in het algemeen (i.t.t. migraine) en populatieoverzichten. Tenslotte is gebruik gemaakt van een recent overzicht van de 'Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology (AAN)', die tot specifiek doel had aanbevelingen betreffende het gebruik van het EEG+ bij hoofdpijn op te stellen, gebaseerd op een gericht literatuuroverzicht<sup>25,26</sup>. Onderstaand worden de resultaten van eigen onderzoek en dat van de AAN apart toegelicht, gevolgd door een poging tot synthese.

### **Literatuurverantwoording**

Bij het literatuuronderzoek valt op dat migraine sterker is vertegenwoordigd dan andere hoofdpijnvormen. Hoewel veel onderzoeken de diagnostiek tot doel hadden, werd hierbij slechts zelden voldaan aan belangrijke kwaliteitseisen, zoals de vergelijking tussen differentieel-diagnostisch belangrijke groepen, en het toegevoegd nut van het EEG+ onderzoek. Hiermee wordt bijvoorbeeld bedoeld dat patiënten met migraine met aura vergeleken werden met gezonde proefpersonen. Het onderscheid tussen beide is anamnestic al gemakkelijk, zodat de opbrengst van het EEG+, ongeacht de accuratesse van dat onderzoek, nauwelijks of geen meerwaarde kan hebben. Een tweede type vergelijking betreft die tussen spanningshoofdpijn en migraine zonder aura; hulponderzoek bij dit klinisch veel moeilijker onderscheid kan wel relevant zijn, indien dit informatie oplevert die niet op klinische gronden te verkrijgen was. Verwacht mag worden dat de diagnostische opbrengst van het EEG+ slechter is bij het tweede dan bij het eerste type vergelijk. De gepubliceerde waarden voor sensitiviteit en specificiteit, die bijna alle berusten op de makkelijkere, eerste type vergelijking, vormen waarschijnlijk een overschatting van wat bij de tweede, moeilijker vergelijking behaald kan worden.

Een tweede probleem bij het beoordelen van de diagnostische opbrengst is van methodologische aard: meerdere onderzoekers maten een veelheid aan parameters, en 'visten' vervolgens naar significante groepsverschillen. Anderzijds werden technieken toegepast die het groepscontrast maximaliseerden, zoals discriminantanalyse. Herhalingsonderzoeken zijn zelden of nooit uitgevoerd, zodat een betrouwbare schatting van de diagnostische opbrengst in de praktijksituatie niet gemaakt kon worden. Deze

problemen overziend kan de diagnostische opbrengst van de verschillende EEG+-technieken bij hoofdpijn als volgt samengevat worden<sup>Error! Bookmark not defined.,22</sup>:

1. Bij migraine heeft het interictale EEG geen nut, en het ictale EEG is te moeilijk te verkrijgen om van enig praktisch belang te zijn.
2. Voor andere hoofdpijnvormen is slechts zeer beperkt informatie beschikbaar, maar er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat het EEG+ hierbij van nut is.
3. Lichtflitsstimulatie met laagfrequente stimulatie (de VEP) is niet zinvol bij migraine.
4. Lichtflitsstimulatie bij frequenties boven  $\pm 20$  Hz ('photic driving') met objectieve analysemethoden levert bij migraineurs een verhoogde reactie op. De analysemethode wordt verschillend geïmplementeerd, wat een algemene toepassing belemmert. De sensitiviteit van een robuuste, praktisch haalbare uitvoering van een dergelijke techniek kan geschat worden op 25-45%, en de specificiteit op 80-100%<sup>Error! Bookmark not defined.</sup>. Ook op deze schatting is echter de restrictie van toepassing dat een klinisch moeilijker probleem wellicht een lagere diagnostische opbrengst kent.

Er is een patiëntengroep waarbij wellicht toch een rol is weggelegd voor het EEG: kinderen. "Confusional migraine" en basilaire migraine leveren soms moeilijk te herkennen beelden op, waarbij een EEG de klinische diagnostiek kan ondersteunen.<sup>22</sup> Hetzelfde geldt voor zeer kortdurende hoofdpijnaanvallen bij kinderen, waarbij in een relatief hoog percentage epileptiforme afwijkingen in het EEG gevonden worden, suggererend dat deze hoofdpijnvorm van epileptische origine is, of daarmee verwant<sup>27,28</sup>. Indien de differentiële diagnose epilepsie omvat, kan een EEG uiteraard nuttig zijn. In dergelijke gevallen bevestigt het EEG echter niet een specifieke hoofdpijnvorm, maar epilepsie (van uitsluiten is in beide categorieën geen sprake).

Het onderzoek van de American Academy of Neurology (AAN) beperkte zich tot de Engelse taal.<sup>25</sup> Het bespreekt frequent resultaten van migraineurs zonder duidelijk te maken dat de resultaten slechts op deze hoofdpijncategorie slaan. Zeker voor het onderdeel migraine bevat het bestand verschillen met de eigen lijst. In elk van beide bestanden komen artikelen voor die het andere niet bevat. Noch het eigen bestand, noch dat van de AAN kan daarom als compleet beschouwd worden. De AAN-artikelen zijn onderworpen aan een beoordelingsprocedure die een kwaliteitsnorm beoogde te geven. De weergave van de artikelen is echter niet altijd foutloos; zo wordt van een artikel<sup>29</sup> gemeld dat er een verhoogde "alpha-power" was bij migraineurs, maar hierbij wordt verzuimd te melden dat het verschil niet significant was.

De aanbevelingen van het AAN-artikel zijn dat:

- het EEG niet geïndiceerd is bij de routine diagnostiek van hoofdpijn, (*richtlijn*)
- het EEG wel bruikbaar kan zijn bij atypische hoofdpijnvormen met kans op epilepsie, en
- het EEG niet gebruikt moet worden in de plaats van CT en MR voor de analyse van een ruimte-innemend proces (*optie*).

Voorts wordt de suggestie gedaan dat het EEG van wetenschappelijk belang kan zijn, dat een kosten-baten analyse bij de analyse van een ruimte-innemend proces van waarde zou zijn, en dat nader onderzoek gewenst is om de waarde van het EEG voor de beleidsbepaling van verschillende hoofdpijnvormen vast te stellen.

### EEG bij kinderen met migraine

De bijdrage van het EEG voor het onderzoek van hoofdpijn en migraine bij kinderen is gering<sup>30</sup>. Wel lijkt er een aanvullende rol te zijn voor het EEG bij de klinische diagnostiek van enige specifieke klinische beelden, zoals basilaire migraine en "confusional migraine" zoals hierboven reeds genoemd<sup>22</sup>.

Bij kortdurende hoofdpijnaanvallen op de kinderleeftijd bestaat er mogelijk epilepsie en is een EEG registratie te overwegen<sup>31</sup>.

## Richtlijnen EEG

---

**EEG en verwante technieken (EEG+) zijn niet geïndiceerd bij patiënten met chronische recidiverende hoofdpijn zonder afwijkingen bij het neurologisch onderzoek. Een uitzondering vormt: hoofdpijn bij kinderen en indien epilepsie in de differentiële diagnose voorkomt (bewijs klasse II en III).**

---

## Hoofdstuk 2. Migraine

### 2.1. Aanvalsbehandeling

#### **Kliniek en epidemiologie**

Ongeveer 6% van de mannelijke en 15% van de vrouwelijke bevolking heeft regelmatig last van aanvallen van migraine (mediaan 1,5 aanval/maand; 10% >1 aanval/week). Deze aanvallen duren 4-72 uur (mediaan 16 uur; 39% 1-3 dagen) en bestaan in de meest kenmerkende vorm uit heftige, éézijdige, 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 "premonitory symptoms" genoemd en kunnen van therapeutisch belang blijken.

[Voor de diagnostische criteria voor migraine van de International Headache Society (1988) voor migraine zij verwezen naar de bijlage].<sup>1</sup>

#### **Pathofysiologie** <sup>32,33</sup>

De oorzaak van migraine, d.w.z. hoe en waarom een aanval begint, en waarom sommige mensen weinig en andere veel aanvallen hebben, is onbekend. Hoogstwaarschijnlijk zijn genetische en hormonale factoren hierbij van belang. Veelgenoemde, maar onbewezen triggerfactoren zoals "stress", het eten van bepaald voedsel en het drinken van alcohol, met name wijn, spelen waarschijnlijk slechts een ondergeschikte rol. De waarde van het geven van therapeutische adviezen ten aanzien van bovengenoemde factoren is nooit wetenschappelijk aangetoond. De klinische ervaring leert dat dergelijke adviezen in het algemeen slechts zeer zelden tot een klinisch relevante verbetering leiden. Een dergelijke verbetering berust dan waarschijnlijk voornamelijk op "regression to the mean" en het natuurlijk beloop. Het werkingsmechanisme van profylactica is eveneens onbekend. Over het mechanisme van de hoofdpijn en de daarmee samenhangende symptomen, alsmede over de wijze waarop aanvalsmedicatie hierop ingrijpt, is meer bekend. Verminderde stimulatie van vasculaire en neuronale serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 5-HT<sub>1D</sub> receptoren in het trigeminovasculaire systeem speelt een belangrijke rol. Dit leidt tot vasodilatatie en een neurogene ontstekingsreactie van de hersenvliezen, met hoofdpijn en de andere migraine verschijnselen tot gevolg. De specifiek tegen migraine gerichte middelen veroorzaken vasoconstrictie van de bloedvaten in de hersenvliezen en remmen bij proefdieren het vrijkomen van vasoactieve neuropeptiden, de perivasculaire neurogene ontstekingsreactie, en de voortgeleiding van prikkels door de nervus trigeminus (zie hierna).

De neurologische auraverschijnselen worden waarschijnlijk veroorzaakt door een zogenaamde "cortical spreading depression". Hiervoor zijn geen therapeutische aangrijpingspunten bekend.

#### **Literatuurverantwoording**

Een gerichte literatuur zoekactie (met als "keywords": migraine, therapy, clinical trials, sumatriptan, 5HT, ergotamine, ergot alkaloids, DHE) over de periode 1976 tot en met medio 1995 (Medline) leverde meer dan 500 literatuur referenties op. Opvallend was dat enige belangrijke artikelen hierbij niet getraceerd werden. De lijst werd aangevuld met relevante referenties uit "eigen literatuur systemen".

## **Inleiding**

### Gebrek aan internationale consensus

Er bestaan wereldwijd opvallende, deels nationaal, deels cultureel bepaalde verschillen, ten aanzien van de voorkeurs- medicaties, alsmede de geadviseerde doseringen, toedieningswegen en combinaties met andere middelen, zoals cafeïne en barbituraten. Een pregnant voorbeeld hiervan is het gebruik van ergot-alkaloïden (zie aldaar). Een belangrijke oorzaak hiervoor is het ontbreken van overtuigende literatuur gegevens over het merendeel van de besproken middelen (tabel p 18). Over de diverse analgetica en NSAID's zijn enkele Klasse I (de meeste van redelijke kwaliteit) en Klasse III gegevens beschikbaar. Over de ergot-alkaloïden bestaan weinig Klasse I studies (echter geen enkele van acceptabele kwaliteit) en veel Klasse III gegevens. Over sumatriptan zijn veel Klasse I en Klasse III gegevens beschikbaar en bestaat er internationaal consensus over doseringen en toedieningsvormen. Hierdoor wordt in deze bespreking relatief veel aandacht besteed aan dit middel.

### Gebrek aan lange termijn studies

Migraine is een chronische paroxysmale aandoening. De werkzaamheid en het bijwerkingenprofiel van een antimigraine middel dienen dan ook over meerdere aanvallen bestudeerd te worden. Helaas geldt voor alle aanvalsmiddelen dat deze meestal maar tijdens één en soms bij maximaal drie aanvallen onderzocht zijn. Alleen van sumatriptan zijn een beperkt aantal gegevens beschikbaar over de lange termijn effecten en de binnenpersoons consistentie hiervan over meerdere aanvallen.<sup>34</sup>

### Keuze volgorde en onderlinge vergelijking

Er is slechts een beperkt aantal studies voorhanden waarin antimigraine middelen rechtstreeks met elkaar vergeleken worden. Dit komt ondermeer door het ontbreken van een internationale consensus over medicatie keuze, dosering en toedieningsvorm. De enige methode om de onderlinge verhouding enigszins in te schatten is om de effectiviteitsverschillen tussen het actieve middel en placebo in de diverse studies te vergelijken. Het placebo-effect wordt hierbij dus als een "interne standaard" gebruikt. Het gebruik van alleen de "absolute" effectiviteitspercentages is een slechte graadmeter. De studieopzet, effectiviteitsmaat (b.v. aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur in de ene studie en gemiddelde aanvalsduur in de andere studie), en vooral de studiepopulaties (b.v. patiënten met hevige hoofdpijn uit tertiaire verwijzingsklinieken in ene studie en minder ernstig aangedane patiënten uit huisartsen praktijken in de andere) kunnen immers enorm verschillen, waardoor de resultaten onvergelijkbaar worden.



Voor alle aanvalsmiddelen geldt dat in ongeveer één derde van de gevallen de duur van het aanvalsonderdrukkend effect te kort is. Hierdoor kunnen de migraine klachten binnen 24 uur weer terugkomen. Dit fenomeen staat in de Engelstalige literatuur bekend als "headache recurrence" en is voor het eerst duidelijk herkend en beschreven tijdens de klinische studies met sumatriptan. Inmiddels is duidelijk geworden dat headache recurrence, in min of meer gelijke frequentie, bij alle aanvalsmiddelen voorkomt. De tijdsduur tot dat de hoofdpijn terugkomt kan echter variëren.

### Effectiviteitsmaten

Deze verschillen sterk tussen de diverse studies en middelen. De beste effectiviteitsmaat is waarschijnlijk het percentage patiënten dat binnen 2 tot 4 uur (afhankelijk van de toedieningsvorm) na toediening van het middel, pijnvrij is en geen headache recurrence krijgt binnen 24 uur en geen "escape medicatie" heeft ingenomen. De meest gebruikte maat (sinds 1991) is het percentage patiënten met een vermindering van de pijn van ernstig of matig tot mild of geen pijn binnen 2 tot 4 uur. Het percentage patiënten met een headache recurrence wordt dan apart vermeld. Dus b.v. 65% van de patiënten is verbeterd binnen 2 uur en 28% kreeg een headache recurrence. Alle studies met sumatriptan en enkele recente studies met andere middelen hebben deze maat gebruikt. Daarnaast komen allerlei andere, minder informatieve effectmaten voor, zoals de gemiddelde aanvalsduur of een gemiddelde pijnvermindering. Het bezwaar hiervan is dat hiermee gemiddelde groepseffecten gemeten worden (b.v. de hele groep verbetert gemiddeld met 35%), in plaats van individuele effecten (d.w.z. 35% van de patiënten is klinisch relevant verbeterd). De eerste methode geeft geen enkele informatie hoeveel patiënten feitelijk baat hebben gehad van het middel.

### Algemene praktische adviezen <sup>39,40,116</sup>

De bestaande aanvalsmedicatie is alleen werkzaam tegen de hoofdpijn en de begeleidende verschijnselen, maar niet tegen de neurologische aura verschijnselen. Tijdens een migraine aanval is de resorptie van orale medicatie verstoord als gevolg van overgeven en dilatatie en stasis van het maag-darmstelsel. Parenterale toediening geniet dan ook in het algemeen de voorkeur.

### **Aanvalsmiddelen bij migraine** (in volgorde van voorkeur)

---

#### **I. NIET SPECIFIEKE MIDDELEN**

##### A. Algemene analgetica

- Paracetamol of acetylsalicylzuur: 2-6 tab./supp. van 500 mg

##### B. Antiemetica

- Zonodig 30 min tevoren: metoclopramide supp. 20 mg  
of: domperidon supp. 60 mg

##### C. NSAID's

- Naproxen: 1-2 tab./supp. van 500 mg
- Tolfenaminezuur: 1-2 tab. van 200 mg
- Diclofenac: 1-2 tab./supp. van 50-100 mg
- Ibuprofen: 1-2 tab. van 600 mg
- Ketoprofen: 1-2 supp. van 100 mg

#### **II. SPECIFIEKE ANTIMIGRAINE MIDDELEN**

- Sumatriptan: 1/2 tot 1 tab. van 100 mg; bij terugkomen hoofdpijn herhalen tot maximaal 300 mg in 24 uur
  - Sumatriptan: 1 ampul van 6 mg per subcutane autoinjector; bij terugkomen hoofdpijn herhalen tot maximaal 2 ampullen per 24 uur
  - Ergotamine tab. of supp. van 1-2 mg (maximaal 1 dag per week)
- 

## I. NIET SPECIFIEKE MIDDELEN

### A. Algemene analgetica <sup>41,42,43,44,45</sup>

Analgetica zoals paracetamol en acetylsalicylzuur kunnen bij respectievelijk 40% en 50% van de migraine patiënten de klachten tijdens een aanval verlichten. De mate van werkzaamheid hangt sterk af van de ernst van de migraine. Het verschil ten opzichte van placebo in de eerste studieaanval is ongeveer 25%. De indruk bestaat dat acetylsalicylzuur, met name in een goed oplosbare of parenterale vorm, effectiever is dan paracetamol. Hierover ontbreken echter vergelijkende studies. Vanwege het gunstige bijwerkingen profiel zijn het beide middelen van eerste keus. Het werkingsmechanisme berust hoofdzakelijk op pure "pijnstilling". Acetylsalicylzuur heeft waarschijnlijk daar bovenop ook centrale inhiberende effecten in de hersenstam.

Veel analgetica worden vaak in combinatie met cafeïne voorgeschreven. Het argument hiervoor is dat hierdoor de werkzaamheid zou toenemen.<sup>46,47</sup> De toevoeging van cafeïne draagt mogelijk bij tot het ontstaan van medicatie-afhankelijke hoofdpijn.

### B. Anti-emetica <sup>43,45</sup>

Het tevoren geven van dopamine en 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonisten als domperidone en metoclopramide kan de misselijkheid bestrijden en verhoogt de resorptie tijdens migraine aanvallen. Het is overigens niet overtuigend aangetoond dat toevoeging van antiemetica ook leidt tot een toename van de effectiviteit van analgetica. Recent is aangetoond dat een combinatie van metoclopramide (10 mg) en lysine acetylsalicylzuur (1620 mg = 900 mg acetylsalicylzuur) in tablet vorm bij ongeveer 55% van de patiënten effectief was in de eerste studie aanval (placebo 24%). De effectiviteit in de tweede aanval was echter aanmerkelijk lager (43% voor actief versus 24% voor placebo).

### C. NSAID's <sup>48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66</sup>

NSAID's zoals naproxen, tolfenaminezuur, of diclofenac, en mogelijk ook ibuprofen en ketoprofen, lijken op grond van klinische ervaringen effectiever dan paracetamol en wellicht ook dan acetylsalicylzuur. Hier bestaan echter geen betrouwbare vergelijkende gegevens over. Van alle genoemde NSAID's bestaat minimaal één Klasse-I-studie van redelijke kwaliteit. Het werkingsmechanisme van NSAID's berust waarschijnlijk op het analgetisch effect en een remming van de neurogene ontstekingsreactie.

## II.SPECIFIEKE ANTIMIGRAINE MIDDELEN

### Sumatriptan

#### Inleiding

De klinische werkzaamheid van sumatriptan tegen de hoofdpijn en de begeleidende verschijnselen (maar niet de aura!<sup>67</sup>) is overtuigend aangetoond.<sup>68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,34,80,81,82,83,84,41,85,86,87,88,89,90,91,92,36,37,38</sup> Er zijn veel Klasse I gegevens voorhandig. De relatieve waarde van sumatriptan ten opzichte van andere medicaties is echter slechts onderzocht in een beperkt aantal studies.

#### Werkzaamheid

Na orale toediening tijdens een migraine aanval ondervindt 55% tot 60% van de patiënten binnen 2 uur, en circa 70% binnen 4 uur, een relevante afname van de hoofdpijn en daarmee samenhangende klachten.<sup>41,81-88</sup> Na subcutane toediening treedt bij ongeveer 80% binnen 1 uur een verbetering op.<sup>34,68-79</sup> De verschillen ten opzichte van placebo zijn ongeveer 30% voor de orale en 50% voor de subcutane toedieningsvorm. Sumatriptan heeft geen effect op de voorafgaande aura verschijnselen.<sup>67</sup> Het middel dient pas tijdens de hoofdpijnfase en niet reeds tijdens de aura fase toegediend te worden, omdat dan het effect tegen de hoofdpijn, om nog onbekende redenen, geringer is. Bij circa één derde van de patiënten werkt sumatriptan te kort, waardoor de migraine klachten na ongeveer 10 uur (subcutaan) tot 17 uur (oraal) kunnen terugkomen (headache recurrence).<sup>34,36-38,41,68-88,91,92</sup> Herhaalde toediening van sumatriptan is dan nodig en vrijwel altijd wederom werkzaam.<sup>34,36-38,69,70,77-82,88,92</sup> Dit terugkomen van de hoofdpijn vormt het voornaamste bezwaar van sumatriptan. Dit komt overigens ook voor bij de andere aanvalsmiddele.

Recent is de waarde van sumatriptan in de klinische praktijk (van een Academisch Ziekenhuis) onderzocht bij 735 migraine patiënten.<sup>34</sup> Met name de lange termijn effecten en de consistentie van de effecten over verschillende aanvallen zijn hierbij bestudeerd over een periode van meer dan twee jaar. Sumatriptan bleek bij 85% van de patiënten in het grootste deel van hun aanvallen de migraine-aanval binnen 2 (subcutaan) en 4 (oraal) uur volledig te couperen. Headache recurrence binnen 24 uur kwam voor bij 75% van de patiënten in sommige aanvallen en bij 40% bij vrijwel al hun aanvallen. Vaak betrof het meerdere headache recurrences achter elkaar. Bij 80% van de patiënten bleef de werkzaamheid constant of nam zelfs toe; bij 20% was deze afgenomen.

#### Nevenwerkingen <sup>34,35,41,68-91,93,94</sup>

Sumatriptan geeft kortdurend een geringe vasoconstrictie van de perifere bloedvaten en kransslagaderen. Bij patiënten met atherosclerotisch aangetast endotheel kan dit in zeldzame gevallen leiden tot myocard ischemie en hartinfarct.<sup>95</sup> Sumatriptan mag daarom niet worden toegepast bij patiënten met hart- en vaatlijden of belangrijke risicofactoren hiervoor.

Een deel van de patiënten krijgt enkele minuten na toediening last van een kortdurend, vaak beangstigend, drukkend, soms pijnlijk gevoel op de borst. De klachten lijken op angina pectoris, maar het is onduidelijk of ze ook daadwerkelijk het gevolg zijn van vernauwing van de kransslagaderen. Andere mechanismen, zoals spasme van de slokdarm of intercostaalspieren, zijn evenzeer mogelijk. Waarschuwen van de patiënt vooraf voorkomt onnodige angstige reacties en verhoogt de acceptatie van de klachten.

Ook deze bijwerkingen zijn bestudeerd over een periode van twee jaar.<sup>34</sup> Klachten van een drukkend gevoel op de borst trad op bij 42% van de patiënten tijdens al hun met sumatriptan behandelde aanvallen. In het merendeel van de patiënten werden deze klachten als weinig belastend ervaren. Patiënten met "borst klachten" hadden, in vergelijking met patiënten die nooit last hadden, geen verhoogde incidentie van risicofactoren voor hart- en vaatziekten, hetgeen pleit tegen een cardiale oorzaak voor de klachten.

De meest frequent voorkomende bijwerking van sumatriptan is een optrekkend, prikkelend, tintelend gevoel in de extremiteiten, hoofd, nek en borst. Deze dueren meestal niet langer dan 10-15 minuten en zijn volstrekt onschuldig en in het algemeen weinig belastend.

De bijwerkingen na de subcutane toedieningsvorm zijn in het algemeen heftiger dan na de orale vorm. Een belangrijk bezwaar hierbij is dat door de autoinjector de dosering van de subcutane vorm niet individueel aangepast kan worden, terwijl dit met de tablet vorm wel kan. Veel patiënten hebben bij gelijkblijvende werkzaamheid minder last van de bijwerkingen als zij in plaats van een hele tablet van 100 mg slechts een halve (50 mg) of soms zelfs een kwart (25 mg) tablet gebruiken.

Recent zijn enkele patiënten beschreven die sumatriptan (vrijwel) dagelijks zijn gaan gebruiken i.v.m. (vrijwel) dagelijkse hoofdpijn.<sup>96,97</sup> Dit betroffen vrijwel allemaal patiënten die vroeger teveel ergotamine hadden gebruikt (ergotamine-afhankelijke hoofdpijn, zie hst. 5). De enige remedie hierbij is het volledig staken van het gebruik van de medicatie. De kans op het ontwikkelen van een dergelijke sumatriptan-afhankelijke hoofdpijn lijkt echter klein; waarschijnlijk is het risico groter bij patiënten die in het verleden te veel ergotamine gebruikt hebben.

#### Werkingsmechanisme<sup>32,33,36,91</sup>

Sumatriptan is een selectieve 5-HT<sub>1</sub>-receptor-agonist. Het "antimigraine effect" komt waarschijnlijk tot stand door stimulering van een subtype van 5-HT<sub>1</sub> receptoren in de vaatwand van de grote cerebrale, meningeale en durale bloedvaten en arterioveneuze anastomosen, alsmede op de perivasculaire uiteinden van de ongemyleiniseerde C-vezels van de nervus trigeminus.

Stimulering van de vasculaire 5-HT<sub>1D</sub> receptoren geeft vasoconstrictie van bovengenoemde vaten. Dit gaat niet gepaard met een afname van de cerebrale doorbloeding, omdat sumatriptan geen effect heeft op de kleine arteriolen die de cerebrale doorbloeding regelen. Stimulering van de neuronale 5-HT<sub>1</sub> receptoren remt in dierexperimenten de perivasculaire afgifte van vasoactieve neuropeptiden en de neuronale transmissie. Dit onderdrukt de perivasculaire neurogene ontstekingsreactie en remt de voortgeleiding van pijnsignalen naar het centrale zenuwstelsel. Het is nog onduidelijk welke van deze twee mechanismen - vasoconstrictie of neuronale inhibitie of beide - verantwoordelijk is voor het antimigraine effect van sumatriptan. Mogelijkerwijs worden beide effecten gemedieerd door verschillende subtypen van 5-HT<sub>1</sub> receptoren. Momenteel wordt onderzocht of nog selectievere middelen (alleen actief op neurale 5HT<sub>1</sub> receptoren) even effectief zijn en minder (vasculaire) bijwerkingen geven.

#### Farmacokinetiek<sup>98</sup>

Na orale toediening heeft sumatriptan een matige en relatief trage resorptie. Therapeutische plasma-spiegels worden na 30 tot 60 minuten bereikt. De biologische beschikbaarheid is slechts 14%. Na subcutane toediening worden therapeutische plasma-spiegels al na 10 minuten bereikt en is de biologische beschikbaarheid bijna 100%. Voor beide toedieningsvormen geldt dat de plasma-halfwaarde tijd kort is (ongeveer 2 uur). De binding aan receptoren is eveneens kortdurend. Het biologische effect van sumatriptan is hierdoor slechts enkele uren meetbaar. Waarschijnlijk is dit ook de reden voor het fenomeen van headache recurrence.

### De prijs<sup>90,99</sup>

Sumatriptan is een relatief duur middel, zeker in vergelijking met de andere antimigraine preparaten. Sommige particuliere ziektekostenverzekeraars vergoeden echter ook de tabletvorm. Er zijn vooralsnog geen gepubliceerde farmaco-economische gegevens beschikbaar, die aannemelijk maken dat het verschil in werkzaamheid en bijwerkingen, opweegt tegen het prijsverschil met de andere middelen.

### Conclusies

Subcutaan sumatriptan is zonder twijfel het meest effectieve aanvalsmiddel bij migraine (d.w.z. bij het grootste aantal patiënten en ook het best werkzaam), maar ook verreweg het kostbaarste. Het grote voordeel is de snelle, volledige en consistente werkzaamheid. Bezwaren zijn naast de prijs, het invasieve aspect van de toedieningsvorm, het terugkomen van de hoofdpijn binnen 24 uur bij circa één derde van de patiënten waardoor vaak een herhaalde dosis noodzakelijk is, en het optreden van een kortdurend, vaak beangstigend, drukkend gevoel op de borst, kort na toediening van het middel bij circa 40% van de patiënten. Het middel mag, net als ergotamine preparaten, niet door patiënten met hart- en vaatziekten gebruikt worden. Alhoewel ook de tabletvorm meer effectief is dan andere antimigraine middelen, is deze meerwaarde in relatie met de prijs minder duidelijk.

## **Ergotamine en dihydroergotamine (DHE)**

### Inleiding<sup>99,100,101,102,103,104,105,106</sup>

Ergotamine en dihydroergotamine (DHE) zijn ergot-alkaloïden. Gedurende meer dan 100 jaar waren het de enig beschikbare middelen om aanvallen van migraine te behandelen. Hierdoor werden ze tot standaard therapie verheven. De werkzaamheid is echter sterk wisselend (zowel bij verschillende aanvallen binnen één patiënt als tussen verschillende patiënten) en nog nooit volgens de huidige wetenschappelijke maatstaven aangetoond. Per land zijn er opmerkelijke verschillen ten aanzien van de geadviseerde vorm (ergotamine of DHE), dosering per aanval, maximale dosering per week, toedieningsvorm, en de combinatie met andere medicijnen zoals cafeïne. Er bestaat derhalve geen consensus over het gebruik van ergot-alkaloïden, hetgeen een reflectie is van het ontbreken van overtuigende literatuur gegevens. Het merendeel van de 'kennis' omtrent deze stoffen berust op de "overlevering" van individuele klinische ervaringen en selectieve (overzichts) publicaties over, veelal, ongecontroleerde klinische studies. Er zijn slechts een beperkt aantal Klasse I gegevens beschikbaar over deze stoffen, die alle van zeer matige kwaliteit zijn.

In Nederland wordt ergotamine, meestal in combinatie met cafeïne, hoofdzakelijk als zetpil(2 mg) en soms als tablet(1 mg) voorgeschreven. De intramusculaire en subcutane toedieningsvormen werden vrijwel nooit voorgeschreven en zijn (daarom) niet meer verkrijgbaar. Dit geldt ook voor DHE; met dit middel is nauwelijks ervaring in Nederland. In sommige landen worden ergot-alkaloïden als neusspray voorgeschreven.<sup>107</sup> Ook hierover

bestaan geen overtuigende literatuur gegevens. Recente klinische studies over DHE (i.m., sc, neusspray) zijn ofwel ongecontroleerd (geen placebo groep) of wel vertonen andere ernstige methodologische onvolkomenheden, die geen conclusies toelaten over de werkzaamheid en bijwerkingen. Wij beperken ons derhalve in deze richtlijn tot het bespreken van de waarde van ergotamine al dan niet in combinatie met cafeïne.

### Werkzaamheid <sup>41, 54, 99-104,107</sup>

Na orale of rectale toediening van ergotamine verbetert minder dan 50% van de patiënten. Na intraveneuze, intramusculaire of subcutane toediening lijkt de effectiviteit hoger, maar dit gaat wel ten koste van meer en ernstiger bijwerkingen. Er bestaan geen betrouwbare gegevens over het effectiviteitsverschil ten opzichte van placebo. Net als bij sumatriptan komt de hoofdpijn bij ongeveer 30% van de succesvol behandelde patiënten binnen 24 uur weer terug. Een herhaalde toediening is dan noodzakelijk, doch niet altijd werkzaam.

### Nevenwerkingen <sup>99, 100-104, 108,109</sup>

De bijwerkingen van ergotamine en DHE zijn uiteenlopend, vaak langdurig en meestal ernstig van aard. Bij incidenteel gebruik hebben veel patiënten last van misselijkheid en braken (door stimulering van dopamine-D<sub>2</sub>-receptoren in de area postrema in de hersenstam), diarree (stimulering van dopamine-D<sub>2</sub>-receptoren in de darmen?), spierkrampen, algemene malaise en vasoconstrictie (door stimulatie van vasculaire adrenoceptoren en 5-HT<sub>2</sub> receptoren) van perifere bloedvaten (koud tintelend gevoel in de vingers en de tenen) en soms de kransslagaderen. Het vasoconstrictieve effect op de perifere bloedvaten en de coronaire vaten is veel meer uitgesproken dan bij sumatriptan (in vitro ongeveer een factor 100). Ergotamine en DHE zijn dan ook gecontraïndiceerd bij patiënten met hart-en vaatziekten of risicofactoren hiervoor.

Bij langdurig herhaald gebruik van ergotamine kunnen "ergotamine-afhankelijke hoofdpijn"(zie hoofdstuk 5) en "ergotisme" ontstaan.<sup>110,111,112,113,114,115</sup>

Ergotisme is een levensbedreigende, tegenwoordig gelukkig zeldzame complicatie, die optreedt bij acute overdosering of na jarenlang frequent gebruik van hoge doseringen ergotamine (meer dan 10 mg per week). Er ontstaat dan een ernstige gegeneraliseerde arteriële vasoconstrictie. Klinisch manifesteert zich dit met blauw verkleurde acra, necrose van vingers, tenen en ledematen, claudicatio intermittens, en infarcten van het hart, de hersenen en andere organen.

### Werkingsmechanisme

De farmacologische effecten van ergot-alkaloïden zijn divers en ingewikkeld. Dit komt mede door de hoge affiniteit voor een groot aantal verschillende receptoren (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopamine D<sub>2</sub> en α- en β-adrenerge). De binding aan deze receptoren is langdurig. De wijze waarop ergotamine en DHE werkzaam zijn tegen migraine en cluster hoofdpijn is waarschijnlijk dezelfde als die van sumatriptan: vasoconstrictie en/of neuronale inhibitie door stimulering van vasculaire en perifere en centrale neuronale "5-HT<sub>1D</sub>-achtige" receptoren.

### Farmacokinetiek

De biologische beschikbaarheid van ergotamine en DHE na orale of rectale toediening is buitengewoon laag (<1-3%) en (mede daardoor) zeer wisselend. Er bestaat derhalve geen standaard dosis. Deze dient individueel aangepast te worden. De plasma halfwaardetijd is ongeveer 2 uur. Door de vrijwel irreversibele receptor binding is de halfwaardetijd voor het

vasoconstrictieve effect aanmerkelijk langer (>10 uur). Dit verklaart waarschijnlijk waarom headache recurrences na ergotamine meestal later optreden dan na sumatriptan.

### Conclusies

De kennis over ergotamine preparaten is voornamelijk op klinische ervaring gebaseerd. Feitelijke kennis is gering. Het zijn door de complexe farmacologie en sterk wisselende farmacokinetische eigenschappen, moeilijk toepasbare middelen. Ergotamine preparaten kunnen nuttig zijn bij de acute behandeling van migraine aanvallen, mits de volgende voorwaarden in acht genomen worden:

- niet voorschrijven bij patiënten met hart- en vaatziekten of risico factoren hiervoor
- nooit vaker dan éénmaal per week laten gebruiken
- zetpillen zijn waarschijnlijk consistentere en beter werkzaam dan tabletten
- de dosering per aanval dient individueel aangepast te worden
- patiënten die éénmaal per week of vaker een migraine (achtige) hoofdpijn hebben en éénmaal per week of vaker ergotamine gebruiken hebben waarschijnlijk ergotamine afhankelijke hoofdpijn; het gebruik van ergotamine dient dan radicaal gestaakt te worden.

### **Praktische adviezen**

- Vraag naar frequent (dagelijks) gebruik van pijnstillers, ergotamine, koffie, thee en cola.
- Bij frequent gebruik van bovengenoemde stoffen dit gebruik staken, niet andere medicijnen er bij geven.
- Niet meer dan 1 dosering ergotamine per week.
- Sumatriptan pas tijdens de hoofdpijnfase laten gebruiken, niet reeds tijdens de aura.
- Herken het fenomeen van "terugkomen van de hoofdpijn binnen 24 uur" bij sumatriptan.
- Waarschuw de patiënt vooraf voor de soms indrukwekkende, maar vrijwel altijd onschuldige en kortdurende bijwerkingen van sumatriptan.

### **Richtlijnen aanvalsmiddelen bij migraine**

#### **I. NIET SPECIFIEKE MIDDELEN**

##### **A. Algemene analgetica**

- Paracetamol of acetylsalicylzuur: 2-6 tab./supp. van 500 mg

##### **B. Antiemetica**

- Zonodig 30 min tevoren: metoclopramide supp. 20 mg  
of: domperidon supp. 60 mg

##### **C. NSAID's**

- Naproxen: 1-2 tab./supp. van 500 mg
- Tolfenaminezuur: 1-2 tab. van 200 mg
- Diclofenac: 1-2 tab./supp. van 50-100 mg
- Ibuprofen: 1-2 tab. van 600 mg
- Ketoprofen: 1-2 supp. van 100 mg

#### **II. SPECIFIEKE ANTIMIGRAINE MIDDELEN**

- Sumatriptan: 1/2 tot 1 tab. van 100 mg; bij terugkomen hoofdpijn herhalen tot maximaal 300 mg in 24 uur
- Sumatriptan: 1 ampul van 6 mg per subcutane autoinjector; bij terugkomen hoofdpijn herhalen tot maximaal 2 ampullen per 24 uur
- Ergotamine tab. of supp. van 1-2 mg (maximaal 1 dag per week)

**(Bewijs klasse I en II; volgorde van keuze bewijs klasse III)**

---

**2.2. Status migrainosus**

Status migrainosus wordt gedefinieerd (IHS) als een migraine aanval, behandeld of onbehandeld, waarbij de hoofdpijn meer dan 72 uur aanhoudt. De hoofdpijn is continu aanwezig of er bestaat een pijnvrij interval van maximaal vier uur, waarbij onderbreking van de pijn gedurende de slaap niet wordt meegerekend. Met betrekking tot de behandeling zijn er geen grote series patiënten of gerandomiseerde studies gepubliceerd. De onderstaande behandeling is derhalve gebaseerd op de ervaring van specialisten (klasse III evidence). Bij het ontstaan van een status migrainosus kunnen de volgende factoren een belangrijke rol spelen: analgetica-misbruik, stress, depressie, angsttoestand en hormonale factoren. Men dient rekening te houden met de hydratietoestand van de patiënt. Mogelijk vormen analgetica-misbruik en het misbruik van anti-migraine middelen de belangrijkste oorzaak. Bij verdenking op status migrainosus dient hiernaar nadrukkelijk te worden gevraagd en dienen deze middelen te worden gestaakt. Verder wordt de patiënt symptomatisch behandeld met anti-emetica.

**Richtlijnen status migrainosus**

---

**Let op misbruik van analgetica en anti-migraine middelen. Stop het gebruik van deze middelen en behandel de misselijkheid en het braken met metoclopramide suppositoria 20 mg of domperidon suppositoria 60 mg (bewijs klasse III).**

---



## 2.3. Profylaxe

### **Inleiding**

Profylactische behandeling bij migraine wordt toegepast wanneer de patiënt twee of meer aanvallen per maand heeft en deze aanvallen ernstig interfereren met het dagelijks leven, onvoldoende reageren op aanvalsbehandeling of als hierbij onacceptabele bijwerkingen optreden.

Bij patiënten die frequent (vaker dan drie dagen per week) analgetica gebruiken, wordt aangeraden deze eerst te staken alvorens profylactica te starten. Aanvalsmedicatie dient alleen bij aanvallen gebruikt te worden en niet op dagelijkse basis.

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.<sup>116</sup>

### **Literatuurverantwoording**

In totaal zijn er 486 artikelen in Medline gevonden die in of na 1975 zijn gepubliceerd over profylactische behandeling van migraine-aanvallen.

Deze artikelen zijn zoveel mogelijk opgesplitst in klasse I, II en III. Voor het verdere verslag is vooral gebruik gemaakt van klasse I en zonnodig van klasse II en III.

#### **I. Beta-adrenerge antagonisten**

Het effect van beta-blokkers als migraine-profylacticum is bij toeval ontdekt in 1976 toen Rabkin bij zijn patiënten met angineuze klachten ook minder migraine-aanvallen vaststelde.<sup>117</sup>

De best-bestudeerde beta-blokker is propranolol. Holroyd<sup>118</sup> voerde een meta-analyse van propranolol uit. De 53 onderzoeken betroffen 2403 patiënten die placebo-gecontroleerd 160 mg propranolol dagelijks gebruikten. Bij ongeveer 60% van de patiënten kon een reductie in de aanvalsfrequentie worden vastgesteld. Bijwerkingen die noopten tot het vroegtijdig stoppen van het medicament kwamen bij ongeveer 5% van de patiënten voor. Andere onderzoeken<sup>119,120,121</sup> tonen vergelijkbare effectiviteit en bijwerkingen bij ongeveer 25% van de patiënten aan.

Ook van metoprolol en atenolol is de goede werkzaamheid bewezen.<sup>122,123,124,125,126</sup> Het effect van nadolol<sup>127, 128</sup> en timolol<sup>129</sup> staat minder goed vast.

Acebutolol, alprenolol en pindolol hebben geen profylactische werkzaamheid.<sup>130</sup>

#### Beta-adrenerge antagonisten

<u>Dagdosis</u>	:	Propranolol 160 mg (grenzen 40-240 mg) Metoprolol 150-200 mg Atenolol 50-100 mg
<u>Bijwerkingen</u>	:	hypotensie spierzwakte bronchospasmen

gewichtstoename  
impotentie

Contra-indicaties

absoluut

:

decompensatio cordis  
2e of 3e graads AV-block  
sinusbradycardie

relatief

:

CARA  
Raynaud  
intensief sporten  
depressie  
diabetes

Speciale indicaties

:

hypertensie  
angstsyndromen

Het werkingsmechanisme van beta-blokkers bij migraine is niet bekend<sup>131</sup>. Er is geen verband tussen het effect en de mate van penetratie in het centraal zenuwstelsel, de vetoplosbaarheidseigenschappen of beta-receptor-selectiviteit. Beta-receptorblokkers met gedeeltelijk agonistische werking hebben geen effect als profylacticum. De beta-blokkers die effectief zijn verhogen de perifere vaatweerstand maar het gunstige werkingspectrum is hiermee niet te verklaren. Centrale effecten op corticale banen spelen mogelijk een belangrijke rol<sup>131</sup>.

## II. Natriumvalproaat

Natriumvalproaat is een veel gebruikt anti-epilepticum, waarvan de werkzaamheid als profylacticum bij migraine werd vastgesteld<sup>132,133,134,135</sup>. De werking als profylacticum in een cluster-hoofdpijnperiode wordt momenteel onderzocht.

Natriumvalproaat

Dagdosis

:

Natriumvalproaat 1000 mg.  
(grenzen 900-1500 mg.)

Bijwerkingen

:

haaruitval  
gewichtstoename  
tremor  
leverafwijkingen  
neuraalbuisdefecten

Contra-indicaties

absoluut

:

zwangerschap

## III. - Pizotifeen - Methysergide

Het effect van pizotifeen en methysergide is vergelijkbaar met dat van de bovenbeschreven beta-blokkers, maar deze medicatie kent meer bijwerkingen. Pizotifeen en methysergide verminderen de frequentie van hoofdpijnaanvallen met 50% bij de helft van de patiënten<sup>136</sup>. Pizotifeen is een matig effectief profylacticum<sup>137</sup>. De bijwerkingen zijn vrij frequent. Het werkingsmechanisme is onbekend. Methysergide wordt weinig gebruikt in verband met

bijwerkingen als retroperitoneale en pleuro-pulmonale fibrosis. Deze bijwerkingen zijn door het strikt houden aan het doseringsschema en het inbouwen van een medicatievrije periode te vermijden (bijvoorbeeld 5 maanden medicatie en 1 maand geen medicatie).<sup>138</sup>

#### 1. Pizotifeen

<u>Dagdosis</u>	:	Pizotifeen 1.5 mg. (grenzen 0.5- 3 mg.)
<u>Bijwerkingen</u>	:	sedering gewichtstoename obstipatie
<u>Contra-indicaties</u>		
absoluut	:	glaucoom prostaatlijden
relatief	:	zwangerschap overgewicht

#### 2. Methysergide

<u>Dagdosis</u>	:	Methysergide 3 mg. (grenzen 2-6 mg.)
<u>Bijwerkingen</u>	:	fibrosis sedering depressie spierkrampen
<u>Contra-indicaties</u>		
absoluut	:	hartziekten hypertensie
relatief	:	zwangerschap leverlijden nierlijden

#### IV. **Flunarizine**

Flunarizine is een niet-selectieve calciumantagonist met matige effectiviteit<sup>139</sup>. De stof is lipofiel waardoor centrale effecten als bijwerking snel optreden.

##### Flunarizine

<u>Dagdosis</u>	:	Flunarizine 10 mg. (grenzen 5-10 mg.)
<u>Bijwerkingen</u>	:	sedering gewichtstoename depressie tremor Parkinsonisme
<u>Contra-indicaties</u>		
absoluut	:	tremoren zwangerschap

relatief	:	overgewicht depressie
<u>Speciale indicaties</u>	:	slapeloosheid ondergewicht

### **Practische adviezen bij de migraine profylaxe**

1. Verwachtingen van de patiënt:  
De patiënt dient te weten dat profylactica slechts aanvalsreductie kunnen geven en de ernst van de aanval verminderen. Genezing van migraine wordt niet bereikt.
2. Verkeerde diagnose:  
Migraine-profylactica werken niet bij analgetica-afhankelijke hoofdpijn en spanningshoofdpijn.
3. Gebruik geen ineffectieve middelen:  
Medicamenten die wel als profylacticum bij migraine worden voorgeschreven, maar waarvan een gunstig effect onvoldoende is aangetoond zijn: carbamazepine, fenytoïne, lithium, clonidine, dipyridamol, dihydro-ergotamine, verapamil (wel effectief bij clusterhoofdpijn), nifedipine en nimodipine <sup>116</sup>.
4. Verkeerde dosis:  
Therapietrouw hangt samen met het optreden van bijwerkingen.<sup>140</sup> De aanvangsdosis dient laag te zijn (bijvoorbeeld propranolol 40 mg, metoprolol 25 mg dd), daarna een voldoende adequaat hoge dosering voorschrijven.
5. Korte therapieduur:  
De minimale tijd voor een profylacticum om werkzaamheid te tonen is drie maanden.
6. Te lange therapieduur:  
Bij goede respons kan na zes tot negen maanden het profylacticum worden uitgesloten. Na terugkeer van migraine-aanvallen zonodig hervatten.
7. Bijwerkingen:  
Vooraf dient de patiënt geïnformeerd te worden over bijwerkingen. Dit verhoogt de therapietrouw. Verder kan de bijwerking gebruikt worden om een andere ziekte, waaraan de patiënt lijdt, te behandelen: bijvoorbeeld beta-blokker bij matige hypertensie of bij een angststoornis, flunarizine bij een patiënt met slaapstoornissen.
8. Meerdere soorten hoofdpijn: Indien een patiënt aan meerdere soorten hoofdpijn lijdt, dient men zich te realiseren dat de migraineprofylaxe alleen op dit type hoofdpijn effect zal hebben en niet op tevens aanwezige spanningshoofdpijn.

### **Discussie**

Ondanks goede vooruitgang in de farmacologische behandeling van de migraine-patiënt zijn er nog veel onopgeloste problemen. Bij de profylactica is daar het veelvuldig voorkomen van bijwerkingen die leiden tot therapie-ontrouw. Mede hierom zijn resultaten van onderzoeken moeilijk met elkaar te vergelijken.

Verder bestaan er nog geen betrouwbare voorspellers van mogelijke effectiviteit van een bepaald profylacticum bij een bepaalde patiënt.

Totdat deze gegevens er zijn zal het voorschrijven van het migraine-profylacticum gebaseerd zijn op het te verwachten gunstig effect op de aanvalsfrequentie, de intensiteit van de pijn en de bijwerkingen. Tevens zal de aanwezigheid van goed uitgevoerde klinische effectstudies met scherp omschreven resultaten de keuze van het profylacticum kunnen vereenvoudigen.

### **Richtlijnen profylactische behandeling van migraine**

---

**Profylactische behandeling bij migraine wordt voorgeschreven wanneer de patiënt twee of meer aanvallen per maand heeft en deze aanvallen ernstig interfereren met het dagelijks leven, onvoldoende reageren op aanvalsbehandeling of als hierbij onacceptabele bijwerkingen optreden. Bij patiënten die frequent (vaker dan drie dagen per week) analgetica gebruiken, wordt aangeraden deze eerst te staken alvorens profylactica te starten. Aanvalsmedicatie dient alleen bij aanvallen gebruikt te worden en niet op dagelijkse basis.**

- I. Beta-adrenerge antagonisten**
  - Propranolol 160 mg per dag (grenzen 40 - 240 mg)
  - Metoprolol 150 - 200 mg per dag
  - Atenolol 50 - 100 mg per dag
- II. Natriumvalproaat 1000 mg per dag (grenzen 900 - 1500 mg)**
- III. Pizotifeen 1,5 mg per dag (grenzen 0,5 - 3 mg)**
  - Methysergide 3 mg per dag (grenzen 2 - 6 mg); NB medicatievrije periode bv om de vijf maanden!
- IV. Flunarizine 10 mg per dag (grenzen 5 - 10 mg)**

**(Bewijs klasse I; volgorde van keuze bewijs klasse III)**

In verband met de compliance verdient het aanbeveling de middelen eenmaal daags te doseren.

---

## 2.4. 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 migraine-aanvallen 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 het systeem Medline. Voor de zoekopdracht werd gebruik gemaakt van de woorden "children", "childhood" en "migraine".

Het onderzoek strekte zich uit over de periode 1983-1995.

In deze tijdspanne werden 223 artikelen gepubliceerd.

De meeste artikelen hebben een descriptief karakter en er bestaan slechts twaalf prospectieve dubbelblind gerandomiseerde (klasse I) studies.

### **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 - éénmaal per maand - optredende hoofdpijn vond Sillanpää bij 22% van de onderzochte 13-jarige kinderen.<sup>141</sup>

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%<sup>142</sup>. Een recent bevolkingsonderzoek toonde echter een prevalentie van ruim 10% (2165 kinderen van 5 - 15 jaar, IHS-criteria).<sup>143</sup>

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%) gelocaliseerd en slechts in 31% unilateraal. De hoofdpijn ontstaat zonder aantoonbare aanleiding (54%), is van korte duur (64%, ½-5 uur) en meestal niet ernstig.<sup>144</sup>

Kinderen hebben vrijwel altijd (98%) vegetatieve symptomen bij een aanval. Het meeste frequent zijn misselijkheid (88%), braken (90%) en transpireren (50%). Naast, voornamelijk visuele aura (9-32%) zijn er veelvuldig focale neurologische stoornissen (48%).<sup>145,146</sup>

De hoofdpijnaanval debuteert meestal tussen 6-8 jaar en neemt in de daaropvolgende jaren in frequentie toe. 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.<sup>147</sup>

De migraine aanvallen zijn op veel verschillende wijzen geclassificeerd.<sup>144,148,1</sup> De meest toegepaste onderverdeling, de IHS-classificatie, heeft als grootste bezwaar dat de kortdurende aanvallen (< 2 uur) niet aan deze definitie van migraine voldoen.

### **Bijzondere migraine-vormen**

Naast migraine bestaan er bij kinderen andere migraine-vormen (varianten) zoals hemiplegische migraine, basilaire migraine en opthalmoplegische migraine die echter geen specifieke medicamenteuze behandeling vereisen.<sup>142,149,150</sup>

Een migraine equivalent is een symptomen complex dat algemene kenmerken van een migraine aanval bezit doch waarbij de hoofdpijn ontbreekt.<sup>151</sup>

De bekendste migraine equivalent is de abdominale migraine. Bij jonge kinderen met migraine aanvallen is bij 10 à 20% buikpijn en onderdeel van de klinische manifestatie.<sup>144,145</sup>

Het optreden van aanvalsgewijze buikklachten, samengaan met bleekheid, lethargie en misselijkheid, kan soms op latere leeftijd overgaan in migraine-aanvallen.

Retrospectief kunnen dan de abdominale aanvallen als "abdominale migraine" geïdentificeerd 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 2 decennia zijn 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 1)**

### **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<sup>152</sup>. 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 menige migraine manifestatie.

In de literatuur worden verschillende wijzen van vooral profylactische behandeling beschreven zoals cognitieve therapie, relaxatietraining, EMG biofeedback, dieettherapie en medicamenteuze therapie<sup>153</sup>. In de literatuur zijn geen overtuigende bewijzen geleverd dat enig specifieke dieet een profylactisch effect heeft op het optreden van migraine. We beperken ons in deze verhandeling tot de medicamenteuze behandeling.

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

#### A. Aanvals behandeling

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.

### Migraine aanvalsbehandeling (bij kinderen)

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

- a. Domperidon  
 rectaal: < 12 jaar 30 mg, > 12 jaar 60 mg (max. 2-4 daags)  
 oraal: 3-6 jaar 5 mg, 6-12 jaar 10 mg, > 12 jaar 20 mg (max. 4 tot 6 daags)
- b. Metoclopramide

rectaal: > 12 jaar 20 mg(!), niet bij jonge kinderen vanwege dystonie.  
oraal: > 12 jaar 10 mg, maximaal 0.5 mg/kg/dag

## 2. Analgetica

- a. Paracetamol  
oraal: 3-6 jaar 120 mg, 6-12 jaar 240 mg, > 12 jaar 500 mg (4 tot 6 daags)  
rectaal: 3-6 jaar 240 mg, 6-12 jaar 500 mg, > 12 jaar 1000 mg (2 tot 3 daags)
- b. Acetylsalicylzuur  
oraal: 3-6 jaar 250 mg, 6-12 jaar 500 mg, > 12 jaar 1000 mg (maximaal 4 maal daags)  
rectaal: 3-6 jaar 500 mg, > 6 jaar 1000 mg (2 tot 3 daags)
- c. Eventueel kunnen NSAID's overwogen worden

## 3. Overigen

- b. Sumatriptan  
Bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn er onvoldoende gegevens betreffende de effectiviteit en de bijwerkingen.  
Ergotamine-preparaten dienen op de kinderleeftijd niet te worden gegeven.

## 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 sluiten. De bijwerkingen en contra indicaties worden hieronder vermeld.

### 1. Beta - adrenerge antagonisten

Propranolol

Dosering: < 12 jaar 20 mg, > 12 jaar 40 mg (2 tot 4 maal daags)

### 2. Pizotifeen

Dosering: < 12 jaar 2 maal daags 0.5 mg, > 12 jaar 3 maal daags 0.5 mg of 1,5 mg 's avonds.

cave: agitatie

### 3. Flunarizine

Gezien ernstige extrapiramidale bijwerkingen uitsluitend als derde keus.

### 4. Overigen

Bij volwassenen blijkt Natrium-Valproaat migraine aanvallen te voorkomen. Bij kinderen is dit nog onvoldoende bestudeerd.

## Richtlijnen migraine bij kinderen

---

### **A. Migraine aanvalsbehandeling bij kinderen**

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



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

#### I. Anti-emetica

##### a. Domperidon

rectaal: < 12 jaar 30 mg, > 12 jaar 60 mg (max. 2-4 daags)

oraal: 3-6 jaar 5 mg, 6-12 jaar 10 mg, > 12 jaar 20 mg (max. 4 tot 6 daags)

##### b. Metoclopramide

rectaal: > 12 jaar 20 mg(!), niet bij jonge kinderen vanwege dystonie.

oraal: > 12 jaar 10 mg, maximaal 0.5 mg/kg/dag

#### II. Analgetica

##### a. Paracetamol

oraal: 3-6 jaar 120 mg, 6-12 jaar 240 mg, > 12 jaar 500 mg (4 tot 6 daags)

rectaal: 3-6 jaar 240 mg, 6-12 jaar 500 mg, > 12 jaar 1000 mg (2 tot 3 daags)

##### b. Acetylsalicylzuur

oraal: 3-6 jaar 250 mg, 6-12 jaar 500 mg, > 12 jaar 1000 mg (maximaal 4 maal daags)

rectaal: 3-6 jaar 500 mg, > 6 jaar 1000 mg (2 tot 3 daags)

##### c. Eventueel kunnen NSAID's overwogen worden

#### III. Overigen

##### Sumatriptan

Bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn er onvoldoende gegevens betreffende de effectiviteit en de bijwerkingen.

Ergotamine-preparaten dienen op de kinderleeftijd niet te worden gegeven.

#### 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 sluiten.

#### I. Beta - adrenerge antagonist

##### Propranolol

Dosering: < 12 jaar 20 mg, > 12 jaar 40 mg (2-4 maal daags of 1 à 2 daags 80 mg)

##### II. Pizotifeen

Dosering: < 12 jaar 2 maal daags 0.5 mg, > 12 jaar 3 maal daags 0.5 mg of 1,5 mg 's avonds

cave: agitatie

##### III. Flunarizine

Gezien ernstige extrapiramidale bijwerkingen uitsluitend als derde keus.

#### IV. Overigen

Bij volwassenen blijkt natrium-valproaat migraine aanvallen te voorkomen. Bij kinderen is dit nog onvoldoende bestudeerd.

(Bewijs klasse III; volgorde van keuze bewijs klasse III)

---

## Hoofdstuk 3. Cluster hoofdpijn

### Inleiding

De diagnose cluster hoofdpijn wordt gesteld op grond van de anamnese en dient te voldoen aan de IHS-criteria (zie bijlage).<sup>1</sup> Een onderscheid wordt gemaakt tussen Episodische Cluster Hoofdpijn (ECH) en Chronische Cluster Hoofdpijn (CCH).

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.

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.<sup>154,155,156,157</sup>

### 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).

### Literatuurverantwoording

Een literatuuronderzoek werd verricht via een zoekopdracht in het systeem Medline. Als steekwoorden werden gebruikt

'Cluster Headache', 'Therapy', 'Prophylaxis' en 'Treatment'.

Het onderzoek strekte zich uit over de periode 1985 - 1995.

In totaal werden 167 titels gevonden. Voor zover vast te stellen bedroeg het aantal prospectieve studies 30, echter slechts in 12 gevallen betrof het dubbelblinde gerandomiseerde studies. Tien van de 167 artikelen bespraken de neurochirurgische behandeling.

Samenvattend kan gesteld worden op basis van deze literatuur studie dat er vrij veel overzichtsartikelen verschijnen op het gebied van de behandeling van cluster hoofdpijn maar dat het aantal wetenschappelijk dubbelblind gerandomiseerde studies in de bestudeerde periode beperkt bleef (niet meer dan 12 in 10 jaar tijd).

## I. De behandeling van de acute cluster hoofdpijnaanval

### 1. Zuurstofinhalatie

Het gedurende 15 minuten toedienen van 100% zuurstof (6 - 7 L/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.<sup>158,159,160</sup>

### 2. Sumatriptan

Na de introductie van de 5HT<sup>1D</sup>-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.<sup>161,162,163,164,165,36,166</sup>

Er is geen plaats voor ergotamine bij de aanvalsbehandeling van clusterhoofdpijn.<sup>167</sup>

## II. De profylactische behandeling van cluster hoofdpijn<sup>168,169</sup>

**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 soms nodig om de dosis op te hogen tot 2 maal daags 240 mg.

Een contra-indicatie voor de toediening van verapamil wordt gevormd door atrioventriculaire geleidingsstoornissen. Met name bij oudere patiënten is het gewenst om voor de start van de behandeling eerst het ECG te beoordelen.<sup>170,171,172</sup>

### 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 electrolyten (2 x per jaar) dienen ook regelmatig te worden gecontroleerd. Bij zout tekort kan er makkelijk een lithiumintoxicatie ontstaan. Als bijwerkingen worden tremoren en stoornissen van de schildklierfunctie genoemd.<sup>173,174,175,176,177,178,179,180</sup>

### 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.<sup>181,182,183</sup>

#### 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).<sup>184</sup>

#### 5.Ergotamine

De werkzaamheid van ergotamine als aanvalsbehandeling bij cluster hoofdpijn is niet in dubbelblind gerandomiseerde studies onderzocht. In vergelijking 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 behoeft te worden toegediend (bijvoorbeeld 1-2 mg AN, max. 3-4 mg per dag).<sup>185,186,187,188,101</sup>

#### 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.<sup>189,190</sup>

#### Chronische paroxysmale hemicrania(CPH) en indomethacine

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 indomethacine (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.<sup>191</sup>

#### Restgroep

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

Op grond van de overweging dat er een overwegen 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.<sup>192,193</sup>

Applicatie van lidocaïne, cocaïne en capsaïcine ter plaatse van het neusslijmvlies in de buurt van de fossa pterygopalatina is eveneens toegepast.<sup>194,195,196,197</sup>

Meer centraal werkzame maatregelen zijn de toediening van stoffen zoals natriumvalproaat<sup>198</sup> of van een neurolepticum.<sup>199</sup> 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.

Veel voorkomende 'fouten' bij de medicamenteuze profylaxe van cluster hoofdpijn zijn het voorschrijven van beta-blokkers en van anti-depressiva. Deze middelen sorteren in deze situatie geen therapeutisch effect maar generen 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 latentie 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.<sup>200,201,202</sup> Het moge duidelijk zijn dat dergelijke maatregelen slechts als ultimum refugium gelden en dikwijls een ongewenste nasleep hebben (anaesthesia dolorosa).<sup>203,204</sup>

### **Practische 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 β-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**

**I.100 % zuurstof 7 liter per minuut gedurende 15 minuten (via masker)**

**II.Sumatriptan 6 mg subcutaan**

**Bewijs klasse I; volgorde van keuze bewijs klasse III**

#### **2.Profylactische behandeling**

#### **A.Episodische cluster hoofdpijn.**

**I.Verapamil 3 dd 80 mg tot 2 dd 240 mg.**

**II.Lithium carbonaat (Priadel 1200 mg 1 x per dag) 3 dd 300 à 400 mg  
lithiumcarbonaat op geleide van de dalbloedspiegel 0,8-1,2 mmol/l.**

**III.Methysergide 3 dd 1 mg.**

- IV.Pizotifeen 1 dd 1,5 mg.
- V.Ergotamine tartraat (1-2 mg voor de nacht)
- VI.Prednison (te beginnen met 60 mg)

**B.Chronische cluster hoofdpijn.**

- I.Verapamil 3 dd 80 mg tot 2 dd 240 mg.
- II.Lithium carbonaat (Priadel 1200 mg 1 x per dag) 3 dd 300 à 400 mg  
lithiumcarbonaat op geleide van de dalbloedspiegel 0,8-1,2 mmol/l.
- III.Pizotifeen 1 dd 1,5 mg.
- IV.Methysergide 3 dd 1 mg

**Bewijs klasse II en III; volgorde van keuze bewijs klasse III**

---

## Hoofdstuk 4. 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<sup>1</sup>. 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 vrij triviale 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 de algemene inleiding over de epidemiologie van hoofdpijn werden studies aangehaald aangaande de prevalentie. In de studie van Rasmussen 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.<sup>205</sup> Deze prevalentie neemt af met het toenemen van de leeftijd. Slechts 16% van de mensen met spanningshoofdpijn consulteert ooit de huisarts, maar 4% de specialist; de frequentie van de pijnklachten hangt hierbij positief samen met het artsbezoek en de ernst van de spanningshoofdpijn neemt toe met de frequentie van de aanvallen. In een andere studie van dezelfde auteur wordt een berekening gemaakt voor het socio-economische effect van spanningshoofdpijn welke van groter belang is dan iedere andere vorm van hoofdpijn, omdat er een groter deel van de populatie aan lijdt.<sup>206</sup> Wanneer dit wordt uitgedrukt in het aantal ziekte-dagen per jaar per 1000 werknemers, wordt dit voor migraine berekend op 270 dagen, voor spanningshoofdpijn was dit 820 dagen. De oorzaak is onbekend; ten onrechte wordt deze vaak geassocieerd met spanningen, stress, nekafwijkingen of toegenomen spierspanning. 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.

In het hierna volgende wordt allereerst uitgebreid ingegaan op de niet-medicamenteuze behandeling van spanningshoofdpijn vervolgens op de medicamenteuze behandelingsmogelijkheden.

### 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 analgetica geïnduceerde of afhankelijke hoofdpijn, hoofdpijn gerelateerd aan seksuele activiteit en andere inspanning.<sup>1</sup> (zie bijlage voor de IHS-criteria)

#### 4.1. 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 30 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

---

\* 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.

van de voorhoofdspieren en relaxatie-training. De laatste 10 jaar is ook cognitieve therapie een vaak toegepaste methode. Deze behandeling is gebaseerd op de hypothese dat hoe iemand denkt over zijn/haar pijn/stress (cognities) en/of hoe hij/zij omgaat met de pijn/stress van invloed is op de ernst van de klachten. Cognitieve therapie wordt vaak gecombineerd met relaxatie-training.

Middels een literatuur studie wordt onderzocht in hoeverre de effecten van dergelijke behandelingen systematisch samenhangen met (1) studie- (2) behandel- en/of (3) patiëntenkenmerken. Hierbij wordt onder andere gebruik gemaakt van de bevindingen van een recent gepubliceerde meta-analyse.<sup>207</sup> Literatuur voor deze meta-analyse werd verzameld via CD-rom Compact Cambridge en PSYCHLIT (1970/3-1993) met de keywords 'headache' gecombineerd met 'tension' of 'muscle contraction' en 'therapy' of 'treatment'.

## 1. STUDIEKENMERKEN

In de meta-analyse<sup>207</sup>, waarbij in totaal 78 studies, met 175 'behandel-condities' (2866 patiënten) waren betrokken, werd gevonden dat hoe recenter de publikatie, des te lager het percentage verbetering: 52% (1970-1979), 46% (1980-1984), 41% (1985-1989) en 29% (1990-1993). Bij deze opvallende bevinding kunnen verschillende factoren een rol spelen, zoals publicatie bias en/of dat de onderzoekspopulaties heden ten dagen vaker last hebben van ernstiger vormen van spanningshoofdpijn ofwel eerder voldoen aan de huidige criteria voor chronische spanningshoofdpijn. Het lijkt er in ieder geval op dat de resultaten van de recentere publicaties een realistischer beeld geven van de te verwachten effecten. Geen samenhang werd gevonden tussen het percentage verbetering en de volgende studiekenmerken: kwaliteit van de studie, de criteria om spanningshoofdpijn vast te stellen, het percentage dropouts of het aantal patiënten in de studie.

## 2. BEHANDELKENMERKEN

De resultaten van de meta-analyse<sup>207</sup> wijzen erop dat zowel cognitieve therapie, relaxatie-training, EMG biofeedback alleen, alsmede EMG biofeedback in combinatie met relaxatie-training effectiever zijn dan geen behandeling\* en dat er aanwijzingen zijn dat deze behandelingen effectiever zijn dan pseudo/placebo behandeling\*\*. Daarentegen zijn er geen aanwijzingen dat deze behandelingen onderling verschillen in effectiviteit.

Er is voldoende evidentie dat effecten van niet-medicamenteuze behandelingen op langere termijn (een half jaar tot een jaar na afsluiting van de behandeling) blijven bestaan<sup>208,209,210</sup>. Verder zijn er indicaties dat de effecten ook blijven bestaan over langere periodes van 2-4 jaar.<sup>Error! Bookmark not defined.,210</sup>

Een aantal studies hebben 'thuisoefen-programma's' (3-6 therapeutische contacten) vergeleken met therapeut-ondersteunende behandelingen (10-16 therapeutische contacten).<sup>211,212,213,214</sup> Zowel op korte als lange termijn zijn de resultaten vergelijkbaar. In het algemeen kan dus geadviseerd worden om de behandeling (aantal therapie contacten uren) kort te houden (< 11 zittingen), alhoewel deze studies wel suggereren dat er dan thuis geoefend dient te worden.

In een recente studie<sup>Error! Bookmark not defined.</sup> werd aangetoond dat een eenvoudige en sterk gestandaardiseerde relaxatie-training (autogene training) en een behandeling die meer toegesneden was op de individuele patiënt (cognitieve zelfhypnose) even effectief zijn, op

\* Van 'geen' behandeling wordt gesproken wanneer patiënten geen pseudo of placebo behandeling kregen maar op een 'wachlijst' werden geplaatst voor behandeling.

\*\* placebo behandeling = een vooronderstelde niet 'effectieve' medicamenteuze behandeling en een pseudo-behandeling = een vooronderstelde 'niet effectieve' niet-medicamenteuze behandeling. Binnen de meta-analyse zijn pseudo- en placebo behandeling samengevoegd tot één categorie.



de korte als op de lange termijn. Het gemiddelde percentage van verbetering was 29% en vergelijkbaar met de effecten gevonden in de meer recent gepubliceerde studies. Geconcludeerd kan worden dat het aanbieden van verschillende strategieën, onder andere cognitieve pijn- en stress gerelateerde coping-strategieën, de effectiviteit van de behandeling niet vergroot.

### 3. PATIENTENKENMERKEN

Een bevinding van de meta-analyse<sup>207</sup> dat methode van patiënten-recruterings heeft op het effect van behandeling komt overeen met de bevinding van een recent gepubliceerde studie<sup>Error! Bookmark not defined.</sup>, waarin ook geen verschil in effect werd gevonden tussen patiënten die verwezen werden door een polikliniek neurologie voor een psychologische behandeling en patiënten die zichzelf hadden aangemeld voor behandeling. Eerdere behandelingen lijken weinig predictieve waarde te hebben voor behandelingseffect op korte alsmede op lange termijn.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup><sup>215</sup> Alhoewel deze variabele meestal retrospectief wordt gemeten door aan de patiënten te vragen naar het aantal eerdere behandelingen voor de hoofdpijn werd ook in een studie van Blanchard et al.<sup>216</sup> gevonden dat van 55 van de 94 patiënten die niet verbeterden na een relaxatie-training alleen, alsnog 14 van hen baat hadden (> 50% pijnreductie) bij het krijgen van EMG-biofeedback. Op grond van de bevinding dat het gemiddelde effect van de verschillende soorten niet-medicamenteuze behandelingen vergelijkbaar is<sup>207</sup>, mag niet geconcludeerd worden dat wanneer een patiënt geen baat heeft bij één soort van behandeling dit impliceert dat ook een andere vorm van behandeling niet effectief zal zijn.

### CONCLUSIES

De belangrijkste conclusies die getrokken kunnen worden op basis van de hier beschreven studies zijn, dat (1) de resultaten van niet-medicamenteuze behandeling van spanningshoofdpijn heden ten dagen bescheiden zijn (gemiddeld ongeveer 30% pijnvermindering op basis van een hoofdpijndagboek)<sup>207</sup>; (2) effecten over langere periodes blijven bestaan; (3) een niet medicamenteuze behandeling beter is dan geen behandeling; (4) er geen duidelijke aanwijzingen zijn dat de verschillende typen niet-medicamenteuze behandelingen voor spanningshoofdpijn verschillen in effectiviteit (4) een relatief kortdurende behandeling evengoed is als een langdurige behandeling<sup>Error! Bookmark not defined.</sup><sup>Error! Bookmark not defined.</sup><sup>Error! Bookmark not defined.</sup><sup>214</sup>; en (5) een sterk gestandaardiseerde behandeling evengoed is als een meer geïndividualiseerde behandeling.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup>

Op basis van de effectiviteit kan geen voorkeur voor een bepaalde behandelingsmethode worden uitgesproken. Daarentegen kunnen ook andere factoren meegenomen worden in de keuze van een bepaalde methode zoals bijvoorbeeld het beschikbaar zijn van middelen (EMG-biofeedback-apparatuur) en/of de noodzakelijke specialisatie van een therapeut voor het uitvoeren van een behandeling. Op basis van de resultaten en deze overwegingen worden voor de klinische praktijk de volgende richtlijnen geformuleerd:

Een eenvoudige en gestandaardiseerde relaxatie-training geniet de voorkeur boven een meer complexe geïndividualiseerde behandeling. Deze vereist minder technische vaardigheden van de therapeut en is mogelijk voor de meeste patiënten gemakkelijker uit te voeren. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan progressieve relaxatie of autogene training.

Indien deze behandeling weinig of niet effectief blijkt te zijn dan kan alsnog worden gekozen voor bijvoorbeeld EMG-biofeedback<sup>216</sup> of een meer geïndividualiseerde behandeling zoals cognitieve therapie.

#### 4.2. 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 hierboven wordt beschreven geen effect sorteren. Profylactische behandeling kan alleen succesvol zijn wanneer overmatig gebruik van analgetica en/of ergotamine preparaten tevoren werd gestaakt. In het kort zullen de niet-medicamenteuze behandeling en 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 Medline werd een zoekopdracht uitgevoerd met de sleutelwoorden, episodische en chronische spanningshoofdpijn, acute en preventieve medicamenteuze behandeling, over de periode 1983 tot november 1995.

Als keywords werden gebruikt: tension-headache, tension-headache-drug-therapy, tension-headache-prevention, tension-headache-prevention-and-control, tension-headache-therapy, tension-type.

Hierbij werden 371 artikelen gevonden. Hiervan vallen er 12 in Klasse I. Veel van de klinische studies aangaande spanningshoofdpijn bevatten heterogene populaties van patiënten met spanningshoofdpijn klachten, omdat deze lijden aan selectie-bias, omdat zij vaak patiënten bevatten met tevens migraine of andere vormen van hoofdpijn; of omdat vaak andere en ruimere inclusions-criteria 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<sup>46,47</sup>, dit waarschijnlijk door het cerebrale vasoconstrictieve effect of door het centraal stimulerende effect van cafeïne.

#### **De profylactische behandeling van de chronische spanningshoofdpijn**

Het enige medicament dat in meerdere gecontroleerde studies werd beoordeeld op de effectiviteit in de behandeling van chronische spanningshoofdpijn is het tricyclische antidepressivum amitriptyline.<sup>217,218,219,220</sup> 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<sup>219</sup>.

Van vele andere antidepressiva wordt eveneens enige invloed op spanningshoofdpijn beschreven. Zo werd van doxepine (Sinequan), een tricyclisch antidepressivum en van maprotiline (Ludiomil) een tetracyclisch antidepressivum enig effect bij chronische spanningshoofdpijn aangetoond.<sup>221,222</sup> Ook van de nieuwere antidepressiva, fluvoxamine (Fevarin)<sup>223</sup> en paroxetine (Seroxat)<sup>224</sup> (selectieve 5HT-re-uptake remmers) en het antiserotoninerge mianserine (Tolvon) en clomipramine (Anafranil)<sup>225</sup>, van de dopamine antagonist sulpiride (Dogmatil) en van tizanidine (Sirdalud)<sup>226,227</sup> (een alpha-2-adrenergische agonist met antispastische en antinociceptieve eigenschappen) wordt een gunstig effect op spanningshoofdpijn beschreven.

### **Richtlijnen spanningshoofdpijn (tension-type headache)**

---

(NB.een betere vertaling zou zijn 'spannings-achtige hoofdpijn'; in het Nederlands wordt echter meestal de term spanningshoofdpijn gebruikt)

#### **Niet-medicamenteuze behandeling**

Een eenvoudige en gestandaardiseerde relaxatie-training geniet de voorkeur boven een meer complexe geïndividueerde behandeling van patiënten met spanningshoofdpijn. Deze vereist minder technische vaardigheden van de therapeut en is mogelijk voor de meeste patiënten gemakkelijker uit te voeren. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan progressieve relaxatie of autogene training.

Indien deze behandeling weinig of niet effectief blijkt te zijn, kan alsnog worden gekozen voor bijvoorbeeld EMG-biofeedback of een meer geïndividualiseerde behandeling zoals cognitieve therapie.

#### **Bewijs klasse I**

**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 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.

#### **Bewijs klasse I**

---

## Hoofdstuk 5. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn

### 5.1. Analgetica-afhankelijke hoofdpijn

Definitie:

De IHS stelde de volgende criteria op voor hoofdpijn door "chronic substance abuse or exposure":

- de hoofdpijn ontstaat na dagelijkse toediening van een stof gedurende 3 maanden of langer;
  - een bepaalde minimumdosis moet worden aangegeven;
  - de hoofdpijn is chronisch (15 dagen of meer per maand);
  - de hoofdpijn verdwijnt binnen 1 maand na onttrekking van de stof;
- Ten aanzien van de analgetica-afhankelijke hoofdpijn (AAH) worden de volgende criteria toegevoegd, waarvan een of meer van toepassing kunnen zijn:
- 50 gram of meer acetylsalicylzuur per maand of een gelijkwaardige hoeveelheid van andere lichte analgetica;
  - 100 of meer analgeticatabletten per maand, gecombineerd met barbituraten of andere niet-narcotische bestanddelen;
  - een of meer narcotische analgetica.

Sommigen voegen eraan toe dat diverse behandelingen falen indien het misbruik van de analgetica wordt voortgezet.<sup>228</sup> Ook over de hoeveelheid tabletten die aanleiding kan geven tot AAH bestaat discussie. Wellicht bestaat er al een kans op het ontstaan van dit type hoofdpijn indien de analgetica om de dag worden gebruikt. Van belang is dat de diagnose pas kan worden gesteld na succesvol onttrekken van het betreffende middel. De eerste weken na het staken kan de hoofdpijn soms toenemen (substance withdrawal). Dit fenomeen is echter vooral bekend bij cafeïne<sup>229,230</sup> en bij ergotamine.

AAH ontstaat dikwijls uit migraine, waarbij steeds vaker pijnstillers worden gebruikt, terwijl de tolerantie ervoor toeneemt. Over de pathogenese is vrijwel niets bekend. Mogelijk bestaat er suppressie van een centraal antinociceptief systeem door veranderingen in de dichtheid en de functie van postsynaptische neuronale receptoren.

De behandeling bestaat uit het staken van de analgetica, nadat uitvoerig uitleg is gegeven over het ziektebeeld. De behandeling kan in principe poliklinisch geschieden, maar onder omstandigheden of bij mislukking van poliklinisch behandeling ook klinisch. Sommigen adviseren een combinatie van amitriptyline (10-50 mg voor de nacht) en naproxen 500 mg ter ondersteuning<sup>231</sup> (zie verder <sup>232</sup> en <sup>233</sup>).

#### Richtlijnen analgetica afhankelijke hoofdpijn

---

**Bij patiënten met chronische hoofdpijn dient men niet alleen te vragen welke, maar ook hoe vaak pijnstillers zij gebruiken. Indien een patiënt aangeeft dat hij 2 of meer migraineaanvallen per week heeft, moet men aan analgetica-afhankelijke hoofdpijn denken. De behandeling bestaat uit het staken van de analgetica, bij voorkeur poliklinisch.**

#### Klasse III

---

### 5.1. Ergotamine-afhankelijke hoofdpijn

Definitie(IHS):als bij "chronic substance abuse" (zie boven); daaraan toegevoegd:

- wordt voorafgegaan door dagelijks ergotamine gebruik (oraal 2 of meer mg, rectaal 1 of meer)
- diffuse, pulserende pijn, te onderscheiden van migraine door de afwezigheid van het aanvalspatroon en/of de afwezigheid van begeleidende verschijnselen.

Ook hier geldt dat de diagnose pas kan worden gesteld na succesvolle onttrekking van het middel. De hoeveelheid ergotamine per week die aanleiding kan geven tot het ziektebeeld is waarschijnlijk lager dan in de definitie van de IHS aangegeven.

Voor de behandeling geldt dat de ergotamine-preparaten gestaakt dienen te worden. Ook eventueel tevens toegediende profylactica kunnen beter worden gestaakt totdat men zich een beeld heeft kunnen vormen van de werkelijke aanvalsfrequentie indien er geen sprake meer is van overmatig ergotamine gebruik. In principe kan behandeling poliklinisch plaats vinden, zonodig klinisch. (voor een overzicht zie <sup>114</sup> en <sup>110</sup>)

### **Richtlijnen ergotamine-afhankelijke hoofdpijn**

---

**Denk aan ergotamine-afhankelijke hoofdpijn bij elke patiënt die in een vast patroon wekelijks 2 of meer migraine-aanvallen (of daarop lijkende aanvallen) heeft en hiervoor steeds ergotaminebevattende preparaten gebruikt. Preventie kan geschieden door het gebruik van ergotamine te beperken tot maximaal één dosering per week. De behandeling bestaat uit het staken van de ergotamine, bij voorkeur poliklinisch.**

**Bewijs klasse III**

---

**BIJLAGE:** IHS classificatie<sup>1</sup>

**1.Migraine**

1.1 Migraine zonder aura

- A. Tenminste 5 aanvallen die voldoen aan B-D
- B. Hoofdpijnaanvallen die 4-72 uur duren (onbehandeld of zonder succes behandeld)
- C. De hoofdpijn heeft tenminste twee van de volgende kenmerken:
  - 1. Unilateraal
  - 2. Pulserend
  - 3. Matige tot hevige intensiteit(verhindert dagelijkse activiteit)
  - 4. Toename door traplopen of soortgelijke routine fysieke activiteit.
- D. Gedurende de hoofdpijn tenminste een van de volgende:
  - 1. Misselijkheid en/of braken
  - 2. Fotofobie en fonofobie
- E. Tenminste een van de volgende:
  - 1. Voorgeschiedenis, algeheel en neurologische onderzoek veronderstellen geen van de aandoeningen zoals in groep 5-11\*
  - 2. Voorgeschiedenis en/of algeheel en/of neurologische onderzoek suggeren een dergelijke aandoening, maar deze is uitgesloten door adequate onderzoeksmethode.
  - 3. Een dergelijke aandoening is aanwezig, maar migraine aanvallen komen niet voor de eerste keer voor in nauwe tijdsrelatie met die aandoening.

1.2 Migraine met aura

- A. Tenminste 2 aanvallen die voldoen aan B.
  - B. Tenminste 3 van de volgende 4 kenmerken:
    - 1. Een of meer volledig reversibele aura symptomen wijzende op cerebrale corticale en/of hersenstam dysfunctie.
    - 2. Tenminste een aura symptoom ontwikkelt zich geleidelijk over een periode van 4 minuten of, 2 of meer symptomen ontstaan achtereenvolgend.
    - 3. Geen van de aura symptomen duurt langer dan 60 minuten. Als meer dan een aura symptoom aanwezig is, wordt de toegestane duur overeenkomstig verlengd.
    - 4. De hoofdpijn volgt op de aura na een vrij interval van minder dan 60 minuten. (Het kan ook beginnen voor of tegelijk met de aura).
  - C. Zie 1.1 E.
- Onderclassificatie van 1.2:
- 1. Migraine met typische aura
  - 2. Migraine met verlengde aura
  - 3. Familiaire hemiplegische migraine
  - 4. Basilaris migraine
  - 5. Migraine aura zonder hoofdpijn
  - 6. Migraine met acuut beginnende aura(< 5 minuten)
- Behalve migraine zonder aura en migraine met aura kent de IHS nog de volgende types:
- 3. Ophthalmoplegische migraine
  - 4. Retinale migraine
  - 5. Periodieke syndromen die beschouwt kunnen worden als precursors of geassocieerd met migraine, bij kinderen
  - 6. Complicaties van migraine
  - 7. Migraineuze aandoening die niet aan bovenstaande criteria voldoet.

\* groepen 5 - 11 betreffen vormen van secundaire hoofdpijn:

5. Na trauma
6. Geassocieerd met vasculaire aandoening
7. Geassocieerd met niet-vasculaire intracraniale aandoening
8. Geassocieerd met stoffen of hun onttrekking
9. Geassocieerd met extracraniële infectie
10. Geassocieerd met metabole aandoening
11. Hoofdpijn of aangezichtspijn geassocieerd met aandoening van de schedel, de nek, ogen, oren, neus, sinussen, tanden, mond of andere craniële structuren.

---

### 2.1.1 Cluster hoofdpijn van onbepaalde periodiciteit

- A. Ten minste 5 aanvallen die voldoen aan B-D.
- B. Hevige unilaterale orbitale, supraorbitale en/of temporale pijn die onbehandeld 15 tot 180 minuten duurt.
- C. De hoofdpijn is geassocieerd met ten minste 1 van de volgende verschijnselen aan de pijn-zijde:
  1. conjunctivale injectie
  2. tranenvloed
  3. neusverstopping
  4. rinorrhoe
  5. zweten van gezicht en voorhoofd
  6. miosis
  7. ptosis
  8. oedeem van het ooglid.
- D. Frequentie van de aanvallen: eens in de 2 dagen tot 8 keer per dag.
- E. zie 1.1 E

### 2.1.2 Episodische clusterhoofdpijn

- A. Voldoet aan A tot en met E.
- B. Ten minste twee clusters die 7 dagen tot 1 jaar duren (onbehandeld) met een pijnvrije periode van minimaal 14 dagen.

### 2.1.3 Chronic clusterhoofdpijn vanaf begin zonder pijnvrije periodes

- A. Voldoet aan A tot en met E.
- B. Geen pijnvrije periode die 14 dagen of meer duurt vanaf het begin van de cluster hoofdpijn.

---

## 3. Spanningshoofdpijn (tension-type headache):

### 3.1 Episodische spanningshoofdpijn

- A. Tenminste 10 voorafgaande hoofdpijnepisodes die voldoen aan B-D. Aantal dagen met dergelijke hoofdpijn is minder dan 180/jaar (<15/maand).
- B. Hoofdpijn duurt van 30 minuten tot 7 dagen.
- C. Tenminste 2 van de volgende pijn karakteristieken:
  1. Drukkende/knellende (niet-pulserende) kwaliteit
  2. Licht of matige intensiteit (kan activiteiten storen doch niet verhinderen).
  3. Bilaterale localisatie.
  4. Geen toename bij traplopen of dergelijke routine fysieke activiteiten.
- D. Beide van de volgende:

1. Geen misselijkheid of braken (anorexie mag aanwezig zijn).
2. Fotofobie en fonofobie zijn afwezig, of alleen één van beide

E. zie 1.1 E

### 3.2 Chronische spanningshoofdpijn

A. Minimale hoofdpijnfrequentie 15 dagen/maand (180/jaar) gedurende 6 maanden; voldoende aan de criteria B - D.

B. Tenminste 2 van de volgende pijn karakteristieken:

1. Drukkend/knellend
2. Lichte of matige ernst (kan activiteiten storen doch niet verhinderen).
3. Bilaterale localisatie
4. Geen toename door traplopen of gelijkwaardige fysieke activiteit.

C. Beide van de volgende:

1. Geen braken
2. Niet meer dan een van de volgende: misselijkheid, fotofobie, fonofobie.

D. zie 1.1 E

Bij beide typen spanningshoofdpijn kan eventueel nog worden aangegeven of verhoogde spierspanning aantoonbaar is.



## Literatuur

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(suppl.7): 1-96.
2. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine 1995; 24: 612-8.
3. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and non-symptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992; 42: 1225-31.
4. Stewart WF, Lipton R, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-9.
5. Frishberg BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. *Neurology* 1994; 44: 1191-97.
6. Dumas MD, Pexman W, Kreeft JH. Computed tomography evaluation of patients with chronic headache. *Can Med Assoc J* 1994; 151: 1447-523.
7. Kahn CE, Sanders GD, Lyons EA et al. Computed tomography for non-traumatic headache. *Can Ass Radiol J* 1993; 44: 189-93.
8. Mitchell CS, Osborn RE, Grosskreutz SR. Computed tomography in the headache patient: Is routine evaluation really necessary? *Headache* 1993; 33: 82-6.
9. Robbins L, Friedman H. MRI in migraineurs. *Headache* 1992; 32: 507-8.
10. Ziegler DK, Batnitzky S, Barter R et al. Magnetic resonance image abnormality in migraine with aura. *Cephalalgia* 1991; 11: 147-50.
11. Igarashi H, Sakai F, Kan S et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991; 11: 69-74.
12. Pavese N, Canapicchi R, Nuti A et al. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994; 14: 342-5.
13. Fazekas F, Koch M, Schmidt R et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache* 1992; 32: 287-91.
14. McAbee GN, Siegel SE et al. Value of MRI in pediatric migraine. *Headache* 1993; 33: 143-4.
15. Chabriat H, Vahedi K, Ibazizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, Krebs MO, Julien J, Dubois B, Ducrocq X, Levasseur M, Homeyer P, Mas JL, Lyoncaen O, Lasserre ET, Bousser MG. Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. *Lancet* 1995; 346: 934-9.
16. Campbell JK. CT or not CT? That is the question. *Headache* 1993; 33: 52.
17. Mac Abee GN, Siegel SE, et al. Value of MRI in pediatric migraine. *Headache* 1993; 33: 143-4.
18. Maytal J, Bienkowski RS, Patel M, Eviator L. The value of Brain Imaging in Children With Headaches. *Pediatrics* 1995; 96: 413-416.
19. Jamison D. Headaches in children. *Corr Therapeutics* 1994; 35: 57-64.
20. Brouwer OF, Ferrari MD. Hoofdpijn bij kinderen. *Ned Tijdschr Kindergeneesk* 1995; 63: 135-140.
21. Dijk JG van, Haan J, Ferrari MD. Photic stimulation and the diagnosis of migraine. *Headache Quarterly* 1992; 3: 387-397.
22. Dijk JG van, Kamphuisen HAC. Migraine, epilepsy and clinical neurophysiology. In: Ferrari MD, Lataste X, eds. *New trends in clinical neurology: migraine and other headaches*. Carnforth, New Jersey: Parthenon, 1989: 107-118.
23. Winter AL. Neurophysiology and migraine. In: Blau JN, ed. *Migraine: clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London, Chapman and Hall, 1987, pp. 485-521.

24. Hockaday JM, Debney LM. The EEG in migraine. In: Olesen J, Edvinsson L, eds. Basic mechanisms of headache. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp. 365-376.
25. Gronseth GS, Greenberg MK. The utility of the electroencephalogram in the evaluation of patients presenting with headache. *Neurology* 1995; 45: 1263-1267.
26. Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache. *Neurology* 1995; 45: 1411-1413.
27. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Harel S. The value of EEG in children with chronic headaches. *Brain Dev* 1994; 16: 304-308.
28. Schoenen J. Clinical neurophysiology studies in headache: a review of data and pathophysiological hints. *Funct Neurol* 1992; 7: 191-204.
29. Dijk JG van, Dorresteyn M, Haan J, Ferrari MD. Visual evoked potentials and background EEG activity in migraine. *Headache* 1991;31:392-5.
30. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Harrel S. The value of EEG in children with chronic headaches. *Brain and Development* 1994; 16: 304-308.
31. Schoenen J. Clinical Neurophysiology studies in headache: a review of data and pathophysiological hints. *Functional Neurology* 1992; 3: 191-204.
32. Moskowitz MA, Cutrer FM. SUMATRIPTAN: a receptor-targeted treatment for migraine. *Annu Rev Med* 1993; 44: 145-54.
33. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992 Aug; 13(8): 307-11.
34. Visser WH, de Vriend RHM, Jaspers NMWH, Ferrari MD. Sumatriptan in clinical practice; a two year review of 453 migraine patients. *Neurology* 1996, 47: 46-51.
35. Ferrari MD, Haan J, Visser WH, Saxena PR, Bax WA, Mulder LJ. Sumatriptan in de klinische praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 850-855.
36. Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994 Apr; 47(4): 622-51.
37. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks - a review of controlled clinical trials. *Cephalgia* 1993;13:238-244.
38. 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. *Cephalgia* 1995; 15: 337-57.
39. Diener HC. A review of current treatments for migraine. *Eur Neurol* 1994; 34 Suppl 2: 18-25.
40. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994 Oct; 44(10 Suppl 7): S6-16.
41. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992; 32(3): 177-84.
42. Boureau F, Joubert JM, 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. *Cephalgia* 1994 Apr; 14(2): 156-61.
43. 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. *Cephalgia* 1994 Aug; 14(4): 297-300.
44. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Paracetamol (acetaminophen) versus acetylsalicylic acid in migraine. *Eur Neurol* 1980; 19(3): 163-5.

45. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346: 923-7.
46. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as a analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 576-86.
47. Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. *J Biopharm Stat* 1994; 4/3: 347-410.
48. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989 Sep; 29(8): 507-9.
49. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992 Jun; 12(3): 169-71; discussion 128.
50. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985 Mar; 5(1): 5-10.
51. Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalalgia* 1985 Jun; 5(2): 115-9.
52. Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 1990 Jul; 40(1): 91-137.
53. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, Andersen CU, Lademann A, Gotzsche PC. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1989 Mar; 9(1): 29-32.
54. Kangasniemi P, Kaaja R. Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. *J Intern Med* 1992 May; 231(5): 551-4.
55. Hansen PE. Tolfenamic acid in acute and prophylactic treatment of migraine: a review. *Pharmacol Toxicol* 1994; 75 Suppl 2: 81-2.
56. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetsos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992 Feb; 32(2): 98-100.
57. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo [see comments]. *Cephalalgia* 1991 May; 11(2): 59-63.
58. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993 Apr; 13(2): 117-23.
59. Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, Parantainen J. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979 Aug 18; 2(8138): 326-8.
60. Larsen BH, Christiansen LV, Andersen B, Olesen J. Randomized double-blind comparison of tolfenamic acid and paracetamol in migraine. *Acta Neurol Scand* 1990 May; 81(5): 464-7.
61. Pradalier A, Rancurel G, Dordain G, Verdure L, Rascol A, Dry J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxen sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalalgia* 1985 Jun; 5(2): 107-13.
62. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984 Dec; 4(4): 253-63.
63. Tokola RA, Neuvonen PJ. Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid. *Br J Clin Pharmacol* 1984 Jan; 17(1): 67-75.
64. Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992 Jun; 32(6): 280-2.

65. Kangasniemi P, Kaaja R. Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. *J of Internal Med* 1992;231:551-554.
66. Hakkarainen H, Vapaatalo H. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979; August 18: 326-327.
67. Bates D, Ashford E, Dawson R et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994;44:1587-92.
68. Bousser MG, D'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. Early-Morning Migraine Sumatriptan Study Group. *J Intern Med* 1993 Aug; 234(2): 211-6.
69. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H Jr. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 1991 Jun 5; 265(21): 2831-5.
70. Cady RK, Dexter J, Sargent JD, Markley H, Osterhaus JT, Webster CJ. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine [published erratum appears in *Neurology* 1993 Oct;43(10):2010]. *Neurology* 1993 Jul; 43(7): 1363-8.
71. Dahlof C, Edwards C, Toth A. Sumatriptan injection is superior to placebo in the acute treatment of migraine--with regard to both efficacy and general well-being. *Cephalalgia* 1992 Aug; 12(4): 214-20.
72. Gross ML, Kay J, Turner AM, Hallett K, Cleal AL, Hassani H. (United Kingdom Study Group). Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector. *Headache* 1994 Nov-Dec; 34(10): 559-63.
73. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994 Nov-Dec; 34(10): 581-2.
74. Mathew NT, Dexter J, Couch J, Flamenbaum W, Goldstein J, Rapoport A, Sheftell F, Saper J, Silberstein S, Solomon S et al. (US Sumatriptan Research Group). Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch Neurol* 1992 Dec; 49(12): 1271-6.
75. Russell MB, Holm Thomsen OE, Rishoj-Nielsen M, Cleal A, Pilgrim AJ, Olesen J. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice. *Cephalalgia* 1994 Aug; 14(4): 291-6.
76. Solbach MP, Waymer RS. Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan. *Obstet Gynecol* 1993 Nov; 82(5): 769-72.
77. The subcutaneous sumatriptan international study group (Ferrari MD, Melamed E, Gawel M et al). Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *New Eng J Med* 1991;325:316-321.
78. The Sumatriptan Auto-Injector Study Group. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. *Eur Neurol* 1991; 31(5): 323-31.
79. Tansey MJ, Pilgrim AJ, Martin PM. Long-term experience with sumatriptan in the treatment of migraine. *Eur Neurol* 1993; 33(4): 310-5.
80. Sheftell FD, Weeks RE, Rapoport AM, Siegel S, Baskin S, Arrowsmith F. Subcutaneous sumatriptan in a clinical setting: the first 100 consecutive patients with acute migraine in a tertiary care center. *Headache* 1994 Feb; 34(2): 67-72.
81. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim AJ, Ashford EA, Anderson BA, Nappi G. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and treatment of headache recurrence. *Cephalalgia* 1994;14:330-8.
82. Goadsby PJ, Zagami AS, Donnan GA, Symington G, Anthony M, Bladin PF, Lance JW. Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet* 1991 Sep 28; 338: 782-3.

83. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31(5): 314-22.
84. Nappi G, Sicuteri F, Byrne M, Roncolato M, Zerbini O. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994 Jan; 241(3): 138-44.
85. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31(5): 306-13.
86. The Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group. Sumatriptan - an oral dose-defining study. *Eur Neurol* 1991; 31(5): 300-5.
87. Patten JP. Clinical experience with oral sumatriptan: a placebo-controlled, dose-ranging study. Oral Sumatriptan Dose-defining Study Group. *J Neurol* 1991; 238 Suppl 1: S62-5.
88. Rapoport AM, Visser WH, Cutler NR, Alderton CJ, Paulsgrove LA, Davis RL, Ferrari MD. Oral sumatriptan in preventing headache recurrence after treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan. *Neurology* 1995; 45: 1505-9.
89. Salonen R, Ashford E, Dahlof C, Dawson R, Gilhus NE, Luben V, Noronha D, Warter JM. International Intranasal Sumatriptan Study Group. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994 Jul; 241(8): 463-9.
90. Bateman DN. Sumatriptan. *Lancet* 1993;341:221-225.
91. Ferrari MD. Sumatriptan in the treatment of migraine. *Neurology* 1993 Jun; 43(6 Suppl 3): S43-7.
92. Pilgrim AJ. The clinical profile of sumatriptan: efficacy in migraine. *Eur Neurol* 1994; 34 Suppl 2: 26-34.
93. Blier P, Bergeron R. The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 106-10.
94. Hillis WS, MacIntyre PD. Sumatriptan and chest pain. *Lancet* 1993;341:1564-1566.
95. Ottervanger JP, Paalman HJ, Boxma GL, Stricker BH. Transmural myocardial infarction with sumatriptan. *Lancet* 1993;341:861-2.
96. Catarci T, Fiacco F, Argentino C, Sette G, Cerbo R. Ergotamine-induced headache can be sustained by sumatriptan daily intake. *Cephalalgia* 1994 Oct; 14(5): 374-5.
97. Pini LA, Trenti T. Does chronic use of sumatriptan induce dependence? *Headache* 1994 Nov-Dec; 34(10): 600.
98. Scott AK. Sumatriptan clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1994 Nov; 27(5): 337-44.
99. Ferrari MD, Haan J, Bax WA, van Coevorden RS, Timmerman H, Meijler WJ. Onterechte gelijkschakeling van sumatriptan met ergotamine en dihydroergotamine in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 846-851.
100. Dahlof C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993 Jun; 13(3): 166-71.
101. Perrin VL. Clinical pharmacokinetics of ergotamine in migraine and cluster headache. *Clin Pharmacokinet* 1985 Jul-Aug; 10(4): 334-52.
102. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: appropriate use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus. *Neurology* 1995; 45: 585-87.
103. Scott AK. Dihydroergotamine: a review of its use in the treatment of migraine and other headaches. *Clin Neuropharmacol* 1992 Aug; 15(4): 289-96.

104. Silberstein SD, Young WB, for the working panel of the headache and facial pain section of the American Academy of Neurology. Safety and efficacy of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus. *Neurology* 1995; 45: 577-84.
105. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Ferrari MD. Ergot alkaloids. In: *Handbook of Clinical neurology*, vol 21 (65): Intoxications of the nervous system, Part II. FA de Wolff (Ed.) Amsterdam, Elsevier Science, 1995: 61-79.
106. Ala-Hurula V, Myllyla VV, Arvela P, Heikkila J, Karki N, Hokkanen E. Systemic availability of ergotamine tartrate after oral, rectal and intramuscular administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1979 Feb 19; 15(1): 51-5.
107. Ziegler D, Ford R, Kriegler J, Gallagher RM, Peroutka S, Hammerstad J, Saper J, Hoffert M, Vogel B, Holtz N, et al. Dihydroergotamine nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1994 Mar; 44(3 Pt 1): 447-53.
108. Meyler WJ. Side effects of ergotamine. *Cephalalgia* 1996; 16: 5-10.
109. Galer BS, Lipton RB, Solomon S, Newman LC, Spierings ELH. Myocardial ischemia related to ergot alkaloids: a case report and literature review. *Headache* 1991; 31: 446-451.
110. Ferrari MD, Mulder LJMM. Alleen ergotamine helpt nog maar. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1209-11.
111. Matthews NT, Havill JH. Ergotism with therapeutic doses of ergotamine tartrate. *N Z Med J* 1979 Jun 27; 89(638): 476-7.
112. Roithinger FX, Punzengruber C, Gremmel F, Hinterreiter M, Holzner F, Pachinger O. Myocardial infarction after chronic ergotamine abuse. *Eur Heart J* 1993 Nov; 14(11): 1579-81.
113. Saper JR, Jones JM. Ergotamine tartrate dependency: features and possible mechanisms. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9;3: 244-256.
114. Saper JR. Ergotamine dependency - a review. *Headache* 1987;27:435-8.
115. Schulman EA, Rosenberg SB. Claudication: an unusual side effect of DHE administration. *Headache* 1991 Apr; 31(4): 237-9.
116. Welch K.M.A. Drug therapy of migraine. *N Engl J Med* 1993;329:1476-1483.
117. Rabkin R. The prophylactic value of propranolol in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1976;18:370-83.
118. Holroyd KA, Penzien DB. Propranolol in the management of recurrent migraine. *Headache* 1991;31:333-340.
119. Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. *BMJ* 1974; 2: 699-701.
120. Kuritzky A, Hering R. Prophylactic treatment of migraine with long acting propranolol. *Cephalalgia* 1987; 7: suppl.6: 457-458.
121. Weber RB, Reinmuth OM. The treatment of migraine with propranolol. *Neurology* 1972; 22: 366-369.
122. Andersson PG, Dahl S, Hansen JH et al. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol. *Cephalalgia* 1983; 3: 207-212.
123. Olsson JE, Behring HC et al. Metoprolol and propranolol in migrinae prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 160-168.
124. Vilming S, Standnes B et al. Metoprolol and pizotifen in the prophylactic treatment of classical and common migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 17-23.
125. Stensrud P, Sjaastad O. Comparative trial of Tenormin (atenolol and Inderal (propranolol)) in migraine. *Headache* 1980; 20: 204-207.
126. Johansson V. Atenolol in migraine prophylaxis. *Headache* 1987; 27: 372-374.

127. Freitag FG, Diamond S. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *J Am Osteopath Assoc* 1984; 84: 343-347.
128. Ryan RE Sr, Ryan RE Jr et al. Nadolol: its use in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983; 23: 26-31.
129. Hakkarainen H, Kangasniemi P. Timolol maleate in the prophylactic treatment of classic and common migraine. New York: Biomedical Information Corp., 1982: 433-444.
130. Andersson K-E, Vinge E. Beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs* 1990; 39: 355-373.
131. Shanks RG. Mechanisms of action of beta-adrenoceptor antagonists in migraine. In: Carroll J.D. et al. *Migraine and beta-blockade*. Mölndal, Sweden: A.B. Hässle, 1985: 45-54.
132. Sorensen KV. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 346-348.
133. Hering R, Kurzitzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalgia* 1992; 12: 81-84.
134. Mathew NT, Saper JR et al. Migraine prophylaxis with Divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52: 281-286.
135. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: A triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994; 44: 647-51.
136. Findley L, Henry P et al. Are traditional migraine therapies adequate?; In: Edmeads J (ed): *Migraine: A brighter Future*. Worthing, Cambridge Medical Publications, 1993; 28-41.
137. Peatfield RC, Fozard JR et al. Drug treatment of migraine. In: Clifford Rose F, ed. *Handbook of clinical neurology, Vol. 4 (48). Headache*. Amsterdam:Elsevier Science Publishers B.V., 1986: 173-217.
138. Drummond PD. Effectiveness of methysergide in relation to clinical features of migraine. *Headache* 1985; 25: 145-146.
139. Sorensen PS, Larsen BH et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache* 1991; 31: 650-657.
140. Steiner TJ, Catarci T, Hering R, Whitmarsh T, Couturier EGM. If migraine prophylaxis does not work think about compliance. *Cephalgia* 1994; 14: 463-4.
141. Sillanpää, M. and Piekkala, P. Prevalence of migraine and other headaches in early puberty. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1984; 2: 27-32.
142. Hockaday, I.M. *Migraine in Childhood, and other non-epileptic paroxysmal disorders*. Cambridge, Butterworths Ltd, 1988.
143. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *Br Med J* 1994; 309: 765-9.
144. Prensky AL, Sommer D. Diagnosis and treatment of migraine in children. *Neurology* 1979; 29: 509-510.
145. Hockaday IM. Basilar migraine in childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1979; 21: 455-463.
146. Silberstein SD. Twenty questions about headaches in children and adolescents. *Headache* 1990; 30: 716-724.
147. Bille B. Migraine in children: prevalence, clinical features and a 30-year follow-up. In: Ferrari MD, Lataste X, eds. *Migraine and other headaches*. New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1989, 29-38.
148. Vahlquist B. Migraine in children. *International Archives of Allergy* 1955; 7: 348-352.

149. Barlow CF. Headaches and migraine in childhood. Spastics International Medical Publications. Philadelphia: J.B. Lippincott Co, 1984.
150. Bickerstaf ER. Basilar artery migraine. In Headache (eds. PJ Vinken, GW Bruyn, HL Klawans and FC Rose), Handbook of Clinical Neurology, 1986; 48:, chap 10, 135-140, Amsterdam, Elsevier.
151. Bruyn GW. Migraine equivalents. In: Headache (eds. PJ Vinken, GW Bruyn, HL Klawans and FC Rose), Handbook of Clinical Neurology, 48, chap 12, 155-171, Amsterdam, Elsevier, 1986.
152. Congdon PJ, Forsythe WI. Migraine in childhood: a study of 300 children. Dev Med Child Neurol 1979; 21: 209-216.
153. 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.
154. Horton BT. Histaminic cephalalgia (Horton's headache or syndrome). MD Med J 1961; 10: 178-203.
155. Kudrow L. The pathogenesis of cluster headache. Curr. Opinion in Neurology 1994; 7: 278-282.
156. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci M, Nappi G. Cluster headache - clinical findings in 180 patients. Cephalalgia 1983; 3: 21-30.
157. Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, Ofallon WM, Beard OM, Melton LJ, Guess HA. Incidence of cluster headaches- a population- based study in Olmsted County, Minnesota. Neurology 1994; 44: 433-437.
158. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobozzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. Pain 1993; 52: 243-245.
159. Fogan L. Treatment of cluster headache: a double blind comparison of oxygen vs. air inhalation. Arch Neurol 1985; 42: 362-363.
160. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 1981; 21: 1-4.
161. Dahlof C, Ekbom K, Persson L. Clinical experiences from Sweden on the use of subcutaneously administered sumatriptan in migraine and cluster headache. Arch Neurol 1994; 51: 1256-1261.
162. Ekbom K, Monstad I, Pursinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D, the Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. Acta Neurol Scand 1993; 88: 63-69.
163. Ekbom K, Waldenlind E, Cole J, Pilgrim A, Kirkham A. Sumatriptan in chronic cluster headache results of continuous treatment for eleven months. Cephalalgia 1992; 12: 254-256.
164. Goadsby PJ. The clinical profile of sumatriptan: cluster headache. Europ Neurol 1994; 34 (suppl 2): 35-39.
165. Hardebo JE. Subcutaneous sumatriptan in cluster headache: a time study of the effect on pain and autonomic symptoms. Headache 1993; 33: 18-21.
166. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. New Engl J Med 1991; 325: 322-326.
167. Ekbom K, Sakai F. Tension-type headache, cluster headache, and miscellaneous headaches. Management. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches. New York, Raven, 1993, pp. 591-9.
168. Solomon SS, Lipton RB, Newman LC. Prophylactic therapy of cluster headaches. Clin Neuropharmacol 1991; 14: 116-130.



169. de Carolis P, de Capoa D, Agati R, Baldrati A, Sacquena T. Episodic cluster headache: short and longterm results of prophylactic treatment. *Headache* 1988; 28: 475-476.
170. Catarci T, Steiner TS. Verapamil and clusterheadache. *Headache* 1995; 35: 51-52.
171. Gabai J, Spierings ELH. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; 29: 167-168.
172. Markley HG. Verapamil and migraine prophylaxis: mechanisms and efficacy. *Am J Med* 1991; 90: 48S-53S.
173. Bussone G, Boiardi A, Mezati B, Crenna P, Picco A. Chronic cluster headache: response to lithium treatment. *J Neurol* 1979; 221: 181-185.
174. Damasio H, Lyon J. Lithium carbonate in the treatment of cluster headache. *J Neurol* 1980; 224: 1-8.
175. Ekblom K. Lithium in the treatment of chronic cluster headache. *Headache* 1977; 17: 39-40.
176. Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long term treatment. *Headache* 1981; 21: 132-139.
177. Fanciullacci M, Pietrini U, Boccuni M, Gatto G, Gangi F. Does lithium balance the neuronal bilateral asymmetries in cluster headache? *Cephalalgia* 1983; 3 (suppl 1): 85-87.
178. Klimec A, Szulc-Kuberska J, Kawiorski S. Lithium therapy in cluster headache. *Eur Neurol* 1979; 18: 267-268.
179. Manzoni GC, Bono G, Lanfrachi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. *Cephalalgia* 1983; 3: 109-114.
180. Medina JL, Fareed J, Diamond S. Lithium cabonate therapy for cluster headache. Changes in number of platelets and serotonin and histamin levels. *Arch Neurol* 1980; 37: 559-563.
181. Krabbe AA. Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. *Cephalalgia* 1989; 9 (suppl 10): 404-405.
182. Lance JW, Fine RD, Curran DA. An evaluation of methysergide in the prevention of migraine and other vascular headaches. *Med J Austr* 1963; 1: 814-818.
183. Lovshin LL. Treatment of histaminic cephalalgia with methysergide (UML-491). *Dis Nerv Syst* 1963; 24: 3-7.
184. Ekblom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. *Acta Neurol Scand* 1969;45:601-10.
185. Bülow PM, Ibraeem JJ, Paalzov G, Tfelt-Hansen P. Comparison of pharmacodynamic effects and plasma levels of oral and rectal ergotamine. *Cephalalgia* 1986; 6: 107-111.
186. Ekblom KA. Ergotamine tartrate orally in Horton's histaminic cephalgia (also called Harris's "ciliary neuralgia"): a new method of treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1947; 46 (Suppl): 106-113.
187. Ekblom K, Krabbe AAE, Paalzow G, Paalzow L, Tfelt-Hansen P and Waldenlind E. Optimal routes of administration of ergotamine tartrate in cluster headache patients. A pharmacokinetic study. *Cephalalgia* 1983; 3: 15-20.
188. Ekblom K, Paalzow L, Waldenlind E. Low biological availability of ergotamine tartrate after oral dosing in cluster headache. *Cephalalgia* 1981; 1: 203-207.
189. Couch JR, Ziegles DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978; 18: 219-221.
190. Jammes JL. The treatment of cluster headaches with prednisone. *Dis Nerv Syst* 1975; 36: 375-376.
191. Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania: recent developments. *Cephalalgia* 1987;7:179-88.

192. Kudrow L. Plasma testosterone levels in cluster headache: preliminary results. *Headache* 1977; 16: 28-31.
193. Kudrow L. Plasma testosterone and LH levels in cluster headache. *Headache* 1977; 17: 91-92.
194. Barré F. Cocaine as an abortive agent in cluster headache. *Headache* 1982; 22: 69-73.
195. Fusco BM, Fiore G, Gallo F, Martelletti P, Giacobuzzo M. "Capsaicin-sensitive" sensory neurons in cluster headache: pathophysiological aspects and therapeutic indication. *Headache* 1994; 34: 132-137.
196. Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F, Arrowsmith F. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 73-74.
197. Rabbius L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995; 35: 83-84.
198. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989; 9: 195-198.
199. Caviness VS, O'Brien P. Cluster headache, response to chlorpromazine. *Headache* 1980; 20: 128-131.
200. Meyer JS, Binsis PM, Ericsson AP, Vulpe M. Sphenopalatine ganglionectomy for cluster headache. *Arch Otolaryngol* 1970; 92: 475-484.
201. Morgenlander JC, Wilkins RH. Surgical treatment of cluster headache. *J Neurosurg* 1990; 72: 866-871.
202. Onofrio BM, Campbell JK. Surgical treatment of chronic cluster headache. *Mayo Clin Proc* 1986 ; 61: 537-544.
203. Sweet WH. Surgical treatment of chronic cluster headache. *Headache* 1988; 28: 669-670.
204. Watson CP, Morley TP, Richardson JC, Schutz H, Tasker RR. The surgical treatment of chronic cluster headache. *Headache* 1983; 23: 289-295.
205. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. *Arch Neurol* 1992; 49: 914-8.
206. 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.
207. Bogaards MC, ter Kuile MM. The treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. *Clin J Pain* 1994; 10: 174-190.
208. Ter Kuile MM, Spinhoven Ph, Linssen ACG, Zitman FG, Van Dyck R, Rooijmans HGM. Autogenic training and cognitive-self hypnosis in the treatment of recurrent headaches in three different subject groups. *Pain* 1994; 58: 331-340.
209. Larsson B, Melin L. Follow-up on behavioral treatment of recurrent headache in adolescents. *Headache* 1989; 29: 249-253.
210. Blanchard EB. Long-term effects of behavioral treatment of chronic headache. *Behav Ther* 1987; 18: 375-85.
211. Attanasio V, Andrasik F, Blanchard EB. Cognitive therapy and relaxation training in muscle contraction headache: efficacy and cost-effectiveness. *Headache* 1987; 27: 254-60.
212. Blanchard EB, Andrasik F, Appelbaum KA, Evans DD, Jurish SE, Teders SJ, Rodichok LD, Barron KD. The efficacy and cost-effectiveness of minimal therapist-contact, non-drug treatments of chronic migraine and tension headache. *Headache* 1985; 25: 214-20.
213. Teders SJ, Blanchard EB, Andrasik F, Jurish S, Neff DE, Arena JG. Relaxation training for tension headache: comparative efficacy and cost-effectiveness of a minimal therapist contact versus a therapist delivered procedure. *Behav Ther* 1984; 15: 59-70.

214. Blanchard EB, Appelbaum KA, Guarneri P, Neff DF, Andrasik F, Jacard J, Earron Kd. Two studies of the long-term follow-up of minimal therapist contact treatments of vascular and tension headache. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 427-432.
215. Ter Kuile MM, Spinhoven Ph, Linssen ACG. Responders and non-responders to autogenic training and cognitive self-hypnosis: prediction of short and long-term success in tension-type headache patients. *Headache* 1995; 35: 630-6.
216. Blanchard EB, Andrasik F, Evans DD, Neff DF, Appelbaum KA, Rodichok LD. Case studies and clinical replication series. Behavioral Treatment of 250 chronic headache patients: A clinical replication Series. *Behav Ther* 1985; 16: 308-27.
217. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964; 1: 1236-9.
218. Diamond S, Baltus BJ. Chronic tension headache treated with amitriptyline: a double blind study. *Headache* 1971; 11: 110-6.
219. Göbel H, Hamouz V, Hansen C, Heining 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.
220. 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.
221. Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed "vascular" and tension headache. *Headache* 1979; 19: 382-3.
222. Fogelholm R, Murros K. Maprotiline in chronic tension headache: a double-blind cross-over study. *Headache* 1985; 25: 273-5.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. Riku S, Teramoto J, Sakakibara T, Nagassawa A. Treatment of muscle contraction headache with tizanidine hydrochloride. *Cephalalgia* 1989; 9(suppl 10): 394-395.
227. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 1992; 32: 509-13.
228. Diener HC. A personal view of the classification and definition of drug dependence headache. *Cephalalgia* 1993; 13(Suppl 12): 68-71.
229. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 1992; 327: 1109-14.
230. Couturier EGM. Wie uitgeslapen is slaapt nooit meer uit; "weekendhoofdpijn" door te late en te geringe inname van cafeïne. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1953-5.
231. Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337: 1442-3.
232. Diener HC, Tfelt-Hansen P. Headache associated with chronic use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*. New York, Raven, 1993: 721-7.
233. Koehler PJ, Mulder LJMM. Hoofdpijn door pijnstillers. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 2577-9.