

Indometacinegevoelige hoofdpijn- syndromen

T R E F W O O R D E N

INDOMETACINE, HEMICRANIA CONTINUA, PAROXISMALE HEMICRANIE, 'IDIOPATHIC STABBING HEADACHE', 'PRIMARY COUGH HEADACHE', 'PRIMARY EXERTIONAL HEADACHE', 'PRIMARY HEADACHE ASSOCIATED WITH SEXUAL ACTIVITY', 'HYPNIC HEADACHE'

K. Paemeleire

Samenvatting

De primaire hoofdpijnsyndromen die (vrij) selectief reageren op indometacine worden in dit artikel beschreven. Bij hemicrania continua en paroxysmale hemicranie is de respons op indometacine absoluut én een diagnostisch criterium. Andere primaire hoofdpijnsyndromen zoals 'primary stabbing headache', 'primary cough headache', 'primary exertional headache', 'primary headache associated with sexual activity' en meest recent ook 'hypnic headache' worden gekenmerkt door een partiële respons op indometacine.

Een perorale of intrarectale proefbehandeling, of een intramusculaire indometacinetest is nuttig voor de diagnostiek van deze aandoeningen.

Een nauwkeurige anamnese, klinisch onderzoek, eventueel beeldvorming en andere paraklinische onderzoeken zijn essentieel om een organische etiologie op te sporen omdat bij elk van deze hoofdpijnsyndromen secundaire vormen met respons op indometacine zijn beschreven.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2005;106:122-9)

Inleiding

Indometacinegevoelige primaire hoofdpijnsyndromen hebben als gemeenschappelijk kenmerk een gedeeltelijke tot absolute respons op indometacine (zie *Tabel 1*, op pagina 123). In dit artikel worden achtereenvolgens hemicrania continua, paroxysmale hemicranie, 'primary stabbing headache', 'primary cough headache', 'primary exertional headache',

'primary headache associated with sexual activity' en 'hypnic headache' besproken. Ook wordt kort ingegaan op de controverse rond de indometacine-respons bij clusterhoofdpijn.

Hemicrania continua

Hemicrania continua is voor het eerst beschreven door Sjaastad en Spierings in 1984.¹ Dit relatief zeldzame primaire hoofdpijnsyndroom wordt gekarakteriseerd door de continue aanwezigheid van een strikt unilaterale hoofdpijn met variabele intensiteit. De basishoofdpijn, die nooit verdwijnt, is frequent geassocieerd met exacerbaties van meer ernstige pijn, vaak met begeleidende autonome verschijnselen zoals ptosis, miosis, tranenvloed en neusloop. Het meest frequente autonome symptoom is tranenvloed. Deze autonome verschijnselen kunnen echter afwezig zijn, waardoor deze aandoening niet bij de trigeminale autonome cefalalgieën gecatalogeerd wordt in de 'International Headache Society' (IHS)-criteria.² Nachtelijke exacerbaties moeten onderscheiden worden van 'hypnic headache' en clusterhoofdpijn. Er zijn geen uitlokkende factoren voor deze exacerbaties. Sommige patiënten vermelden bovendien migraineuze kenmerken als fotofobie, fonofobie, nausea en zelfs braken. Visuele aura is zelfs beschreven bij patiënten met indometacinegevoelige hemicrania continua.

Waarschijnlijk komt deze aandoening twee- tot driemaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De gerapporteerde leeftijd van aanvang van de klachten varieert van 11-58 jaar. De pathofysiologie van hemicrania continua is niet volledig bekend, hoewel er reeds beperkt bewijs is voor activering van de posterieure hypothalamus.

Hemicrania continua reageert nagenoeg altijd op indometacine. De IHS vereist een complete respons op therapeutische dosissen indometacine voor het stellen van de diagnose.

Enkele subtiliteiten van de klinische presentatie zijn gepubliceerd maar niet opgenomen in de IHS-criteria voor hemicrania continua. In *Tabel 2*, op pagina 124 staan de diagnostische criteria van hemicrania continua volgens de IHS vermeld.

Klassiek is hemicrania continua een chronische aandoening zonder remissie, maar er zijn casussen gerapporteerd met een episodische vorm van hemi-

Tabel 1. Overzicht van typische kenmerken van de indometacinegevoelige hoofdpijnsyndromen.

	Hemicrania continua	Paroxismale hemicranie	'Primary stabbing headache'	'Primary cough headache'	'Primary exertional headache'	'Primary headache associated with sexual activity'	'Hypnic headache'
♀:♂	2-3:1	2-3:1	♀>♂	♀<♂	♀<♂	1:3	2:1
Pijn							
• ernst	variabel	ernstig	stekend	ernstig, explosief	kloppend	variabel	matig
• lokalisatie	unilateraal	unilateraal (orbitaal)	> nva	bilateraal	uni- of bilateraal	bilateraal	bilateraal > unilateraal
Duur	continu	2-30 min	sec	sec-30 min	5 min-48 uur	variabel	15-180 min
Frequentie	-	>5/dag	elke	uitgelokt	uitgelokt	uitgelokt	>15/maand
Autonome symptomen	vaak bij exacerbaties	ipsilateraal	-	-	-	-	-
Indometacinerespons	compleet	compleet	partieel	partieel	partieel	partieel	partieel

♀:♂=vrouw-manverhouding, nva=n. ophthalmicusterritorium, min=minuten en sec=seconden.

crania continua.^{3,4} Het chronische stadium kan voorafgegaan worden door een episodisch stadium en vice versa. De episodische vorm van hemicrania continua moet onderscheiden worden van andere cyclische hoofdpijnaandoeningen zoals episodische paroxismale hemicranie en episodische clusterhoofdpijn. Bij een kleine subgroep van patiënten kunnen aanvallen wisselen van kant of zelfs bilateraal voorkomen. Er zijn ook casussen beschreven met het fenotype van hemicrania continua, maar zonder indometacinerespons.⁵ Het is belangrijk te benadrukken dat soms pas effect wordt verkregen met hoge dosissen indometacine.⁵ Secundaire hemicrania continua is ook beschreven, onder andere na hoofdtrauma, bij HIV-infectie, postpartum, bij hersentumor en geassocieerd aan overdosering van analgetica. Aanvullend paraklinisch onderzoek moet dus oordeelkundig worden uitgevoerd om secundaire oorzaken uit te sluiten.

Bij de behandeling van hemicrania continua vormt indometacine uiteraard de hoeksteen. De gerapporteerde effectieve dosis varieert van 50-300 mg indometacine per dag, waarbij de meest gebruikte

lijke effectieve dosis 150 mg per dag is. De cyclooxygenase-2-remmers celecoxib en rofecoxib zijn een alternatief voor indometacine, in het bijzonder voor patiënten met bijwerkingen. Een complete respons mag men echter verwachten bij minder dan de helft van de patiënten.⁶ Rofecoxib werd recent wereldwijd uit de handel genomen wegens rapporten van verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen kunnen ook effectief zijn zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen, naproxen, diclofenac en piroxicam. Subcutaan toegediende sumatriptan en infiltratie van de n. occipitalis major hebben geen klinisch relevant effect bij hemicrania continua. Er zijn weinig rapporten over het gebruik van dihydro-ergotamine, methysergide, corticosteroiden, paracetamol plus cafeïne, lamotrigine, gabapentine en lithium voor de behandeling van hemicrania continua.

Paroxismale hemicranie

Chronisch paroxismale hemicranie werd voor het

Tabel 2. Diagnostische criteria voor hemicrania continua (IHS 2004).

A. Hoofdpijn gedurende >3 maanden die voldoet aan B-D
B. Alle volgende karakteristieken: 1. unilaterale pijn zonder kantwisseling 2. dagelijks en continu, zonder pijnvrije periodes 3. matige intensiteit, maar met exacerbaties van ernstige pijn
C. Ten minste één van de volgende autonome verschijnselen treden op gedurende exacerbaties en ipsilateraal aan de kant van de pijn: 1. conjunctivale injectie en/ of tranenvloed 2. nasale congestie en/ of rhinorroe 3. ptosis en/ of miosis
D. Complete respons op een therapeutische dosis indometacine
E. Niet toe te schrijven aan een andere aandoening

eerst beschreven door Sjaastad en Dale in 1976.⁷ Het is een zeldzaam hoofdpijnsyndroom met kortdurende ernstige unilaterale hoofdpijnaanvallen dat klinisch gekarakteriseerd wordt door ipsilaterale trigemino-parasympatische activering. Craniale autonome activering kan onder andere tot opvallende ipsilaterale conjunctivale injectie, tranenvloed, rhinorroe, zweten en ooglidooedeem leiden. Nasale congestie is een frequente klacht. Op die grond wordt paroxismale hemicranie ondergebracht bij de trigeminale autonome cefalalgieën. Een episodische variant van paroxismale hemicranie werd later beschreven en opgenomen in de IHS-classificatie, in overeenstemming met chronische en episodische clusterhoofdpijn.⁸ Een remissieduur van ten minste een maand is vereist om de diagnose van episodische paroxismale hemicranie te stellen volgens de IHS-criteria.

Vrouwen hebben vaker last van deze aandoening dan mannen, met een ratio van ongeveer 2-3:1. De leeftijd van ontstaan van de klachten is zeer variabel, met een gepubliceerde spreiding van 3-81 jaar en een gemiddelde aanvangsleeftijd van 33 jaar. De pijn treedt voornamelijk op in het gebied van de n. ophthalmicus en wordt als ernstig tot onuitstaanbaar ervaren. De aandoening is haast onveranderlijk unilateraal hoewel zeldzame casussen zijn beschreven met hetzij vermoedelijk bilaterale chronisch paroxismale hemicranie of met het wisselen van kant van de klachten. Zelden treedt een typische migraine aura op bij paroxismale hemicranie.

De duur van de hoofdpijnaanvallen, klassiek tussen de 2 en 30 minuten, is gemiddeld significant korter dan die bij clusterhoofdpijn, klassiek tussen de 15 en 180 minuten. De hoofdpijnaanvallen bij paroxismale hemicranie zijn zeer frequent, klassiek meer dan 5 per dag, terwijl bij clusterhoofdpijnpatiënten een frequentie van 1 aanval per 2 dagen tot 8 per dag voorkomt. Overlap tussen de beide syndromen kan dus voor diagnostische moeilijkheden zorgen. Een klinische pointer om het onderscheid met de vaak rusteloze clusterhoofdpijnpatiënt te maken is het feit dat de patiënt met paroxismale hemicranie gewoonlijk rustig gaat zitten of liggen. Een duidelijk onderscheid tussen paroxismale hemicranie en clusterhoofdpijn kan men vaak pas maken door een excellente repons van paroxismale hemicranie op indometacine. De IHS nam derhalve de absolute respons op indometacine op in de diagnostische criteria voor paroxismale hemicranie (zie *Tabel 3*, op pagina 125).

Paroxismale hemicranie kan samen met trigeminusneuralgie voorkomen, het zogenaamde paroxismale hemicranie-ticsyndroom. Het klinische belang van het herkennen van deze associatie is dat beide aandoeningen een eigen behandeling vereisen. De pathofysiologie van paroxismale hemicranie is onbekend. Wel toonden Goadsby et al. bij één patiënt aan dat tijdens een aanval van chronisch paroxismale hemicranie de concentraties van het 'calcitonin gene-related peptide' en vaso-intestinaal polypeptide in de craniale circulatie verhoogd

Tabel 3. Diagnostische criteria voor paroxysmale hemicranie (IHS 2004).

- A. Ten minste 20 aanvallen die voldoen aan criteria B-D
- B. Aanvallen van ernstige unilaterale orbitale, supraorbitale of temporale pijn met een duur van 2-30 minuten
- C. Hoofdpijn wordt vergezeld van ten minste één van de volgende verschijnselen:
 - a. ipsilaterale conjunctivale injectie en/ of tranenvloed
 - b. ipsilaterale nasale congestie en/ of rhinorroe
 - c. ipsilateraal ooglidooedeem
 - d. ipsilateraal zweten voorhoofd en gelaat
 - e. ipsilaterale ptosis en/ of miosis
- D. Aanvallen hebben een frequentie boven de 5 per dag voor meer dan de helft van de tijd, hoewel periodes met een lagere frequentie kunnen voorkomen
- E. Aanvallen worden compleet voorkomen door therapeutische dosissen indometacine
- F. Niet toe te schrijven aan een andere aandoening

waren en deze verhoogde concentraties overeenkwamen met die bij clusterhoofdpijnpatiënten.⁹ Dit wijst er dus op dat bij beide patiëntengroepen eenzelfde 'final common pathway' wordt geactiveerd. Secundaire vormen van paroxysmale hemicranie zijn gerapporteerd in associatie met diverse aandoeningen waaronder collageenziekte, trombocytemie, Pancoast-tumor, intracranieële tumor, arterioveneuze malformatie, aneurysma in de cirkel van Willis, cerebrovasculair accident, en ook posttraumatisch. Een repons van secundaire paroxysmale hemicranie op indometacine is mogelijk. Aanvullend onderzoek moet dus oordeelkundig worden aangewend.

De hoeksteen van de behandeling van paroxysmale hemicranie is indometacine, hoewel er ook niet-responsieve patiënten zijn. De IHS vermeldt dat een dagelijkse dosis van ten minste 150 mg indometacine peroraal of rectaal moet worden gebruikt om de respons te beoordelen. Voor onderhoudstherapie zijn lagere dosissen dikwijls afdoende. Boes et al. publiceerden gegevens over een opeenvolgende reeks patiënten met een diagnose van chronisch paroxysmale hemicranie.¹⁰ Vijfzeventig procent van de patiënten vertoonden een consistente reactie op indometacine, de andere 25% niet. Sommige patiënten konden na verloop van tijd indometacine-inname stoppen zonder heroptreden van de paroxysmale hemicranie. Enkele patiënten reageerden initieel op indometacine dat niet aan-

hield. Subcutaan toegediende sumatriptan heeft geen betrouwbaar effect bij paroxysmale hemicranie, evenals infiltratie van de n. occipitalis major. Geneesmiddelen zoals lithium en verapamil, die een belangrijke plaats hebben bij de behandeling van clusterhoofdpijn, hebben geen effect bij paroxysmale hemicranie. Alternatieven voor de behandeling van paroxysmale hemicranie kunnen acetylsalicylzuur, piroxicam, naproxen, celecoxib, acetazolamide en corticosteroiden zijn.

'Primary stabbing headache'

Dit primaire hoofdpijnsyndroom wordt gekenmerkt door kortdurende en gelokaliseerde stekende pijn. Deze pijn treedt spontaan op in de afwezigheid van organische aandoeningen van de onderliggende structuren of van de craniale zenuwen. De pathogenese van deze aandoening is onbekend. Eén van de hypothesen is een transitair deficit van de centrale inhiberende banen voor pijncontrole. Epidemiologische studies toonden aan dat 'primary stabbing headache' bij ongeveer 30% van de bevolking voorkomt.¹¹ De hoofdpijn komt voor als één enkele steek of een reeks van steken, die exclusief worden gevoeld in het gebied van de n. ophthalmicus. De steken duren enkele seconden. Ze kunnen één tot meerdere malen per dag optreden met een onregelmatige frequentie. De steken kunnen zich

verplaatsen van één zone naar een andere in hetzelfde of tegenoverliggende hemicrania.

'Primary stabbing headache' wordt vaker ervaren door personen met migraine, clusterhoofdpijn, spanningshoofdpijn, paroxismale hemicranie of hemicrania continua. In het bijzonder bij migraine-patiënten treedt de pijn preferentieel op aan de kant waar de migraineaanvallen habitueel optreden. Ook secundaire vormen zijn gerapporteerd zoals bij cerebrovasculair lijden ('giant cell arteritis', intracranieel aneurysma, stroke), craniaal trauma, oculair trauma, intracranieel meningeoma en bij herpes-varicella-zostervirus.

Meestal is behandeling niet noodzakelijk bij korte en niet-frequente paroxismen. 'Primary stabbing headache' kan evenwel gepaard gaan met pijn-scheuten die repetitief optreden over dagen tot weken en behandeling vereisen. Een positieve repons op indometacine is gerapporteerd in enkele ongecontroleerde studies, terwijl andere studies een partiële of afwezige respons rapporteerden. Pareja et al. suggereerden dat indometacine bij 35% van de gevallen helpt, bij 30% van de gevallen partiële helpt maar dat indometacinebehandeling faalt bij de resterende 35% van de gevallen.¹² Er zijn geïsoleerde meldingen van het succesvol gebruik van gabapentine, melatonine, nifedipine en cyclo-oxygenase-2-inhibitoren.

'Primary cough headache'

'Primary cough headache' wordt direct of binnen seconden uitgelokt door hoesten, niezen of een Valsalva-manoeuvre zoals bij heffen, persen, blazen, huilen en zingen. De pijn is gewoonlijk bilateraal, ernstig, heeft een explosief karakter en duurt enkele seconden tot 30 minuten.

Uit een epidemiologische studie leidt men een prevalentie van 1% af. 'Primary cough headache' komt meer voor bij mannen met een gemiddelde leeftijd bij aanvang van 55 jaar. 'Cough headache' is echter symptomatisch in een groot percentage van de gevallen. Patiënten met symptomatische 'cough headache' zijn gemiddeld significant jonger. Meer dan de helft van de secundaire cough-headache-patiënten heeft een Arnold-Chiari-malformatie-type-1 waarbij tijdens het hoesten een tijdelijke impact van de cerebellaire tonsillen ter hoogte van het foramen magnum ontstaat.¹³ Andere oorzaken van secundaire 'cough headache' zijn carotis- en vertebrobasilair lijden, cerebrale aneurysmata, sub-arachnoïdale bloeding, fossa-posteriortumor, ge-

dilateerde cyste van het cavum septi pellucidi, basilaire impressie, tandpijn en hydrocefalie. Aan gezien het klinische neurologische onderzoek vaak normaal is en hoofdpijn het enige symptoom kan zijn bij secundaire vormen, wordt een MRI van de hersenen aanbevolen bij de evaluatie van elke nieuwe patiënt, die zich presenteert met 'cough headache'. De pathofysiologie van 'primary cough headache' blijft duister. Diverse mechanismen zijn genoemd waaronder een dissociatie van de craniocervicale druk na een Valsalva-manoeuvre, plotse toename van de veneuze druk met veneuze distensie en diffuse meningeale inflammatie na een luchtweginfectie.¹⁴ 'Primary cough headache' reageert gewoonlijk goed op indometacine in dosissen van 25-150 mg per dag. Symptomatische vormen kunnen hier echter ook op reageren. Een klinische respons op indometacine sluit dus geen secundaire vorm uit zoals Arnold-Chiari-type-1.¹⁵ Alternatieven voor de behandeling van 'primary cough headache' zijn naproxen, acetazolamide, methysergide, fenelzine, propranolol en lumbale punctie.^{14,16} Raskin publiceerde het therapeutische effect van lumbale puncties bij ongeveer 50% van een kleine reeks geselecteerde patiënten.¹⁶ Waarom een lumbale punctie een einde kan maken aan 'primary cough headache' is niet begrepen en is zelfs contra-intuïtief. Alleszins zal men steeds met MRI-onderzoek een Arnold-Chiari-malformatie en andere contra-indicaties moeten uitsluiten, vooraleer men een lumbale punctie kan overwegen.

'Primary exertional headache'

'Primary exertional headache' wordt exclusief uitgelokt tijdens of na elke vorm van inspanning. Het komt meer voor bij mannen dan vrouwen, is gewoonlijk niet-explosief en kloppend van aard, en kan uni- of bilateraal zijn. Een aanval van dit hoofdpijntype duurt gewoonlijk tussen de 5 minuten en de 48 uur.

Symptomatische 'exertional headache' is gewoonlijk ernstig, bilateraal en met een explosief begin. Bij het eerste optreden van acute hoofdpijn bij fysieke inspanning is het noodzakelijk condities zoals een subarachnoïdale bloeding of arteriële dissectie uit te sluiten. Sinusitis, feochromocytoom en hersentumor zijn andere gerapporteerde oorzaken. De meerderheid van de patiënten met 'primary exertional headache' reageren goed op indometacine. Alternatieve behandelingen zijn propranolol en ergotamine.

'Primary headache associated with sexual activity'

Dit syndroom omvat bilaterale hoofdpijn die uitgelokt wordt door masturbatie of coïtus, in afwezigheid van een intracranieële structurele laesie. 'Headache associated with sexual activity' komt driemaal vaker voor bij mannen en is frequent geassocieerd met migraine, 'primary exertional headache' en spanningshoofdpijn.¹⁷

Van 'primary headache associated with sexual activity' zijn drie subtypes beschreven. Ten eerste is er de nek- en hoofdpijn die zich opbouwt tijdens de seksuele activiteit. Dit subtype is meestal matig van ernst en is mogelijk verwant met spanningshoofdpijn.

Ten tweede herkent men een explosief ernstig hoofdpijntype ('thunderclap headache') dat optreedt bij orgasme. Dit is het meest frequente subtype. De pijn is meestal bilateraal en algemeen of occipitaal. Het is vaak een reden om naar de spoedeisende hulp te gaan voor een consult. Bij het eerste optreden is het noodzakelijk een subarachnoïdale bloeding uit te sluiten. Diverse pathofysiologische theorieën zijn voor dit subtype beschreven, waaronder een verstoring van de myogene cerebrovasculaire autoregulatie, plotse toename van intracranieële druk (wegens de gelijkenis met 'primary exertional headache') en een relatie met migraine (fysieke inspanning kan een 'trigger' zijn voor migraine). Segmentale arteriële vasospasmen werden occasioneel angiografisch aangetoond. De behandeling van het tweede subtype is analoog aan de 'primary exertional headache'.

Het derde subtype is een posturele hoofdpijn die zich ontwikkelt na het orgasme en waarschijnlijk berust op een liquorlek. In principe dient dit subtype dus als een secundaire hoofdpijn beschouwd te worden.

'Hypnic headache'

'Hypnic headache' is een zeldzaam benigne hoofdpijnsyndroom dat gewoonlijk bij volwassenen (bij vrouwen meer dan bij mannen) ouder dan 50 jaar voorkomt en hen wekt uit de slaap. Het werd voor het eerst beschreven door Raskin in 1988.¹⁸ In het verleden werd dit hoofdpijntype ook 'alarm clock headache' genoemd.

'Hypnic headache' treedt meestal meer dan 15 maal per maand op, gewoonlijk op een voorspelbaar tijdstip, en houdt doorgaans minstens 15-180 minuten aan na het ontwaken. De hoofdpijn heeft een meestal bilateraal dof drukkend karakter en is

gewoonlijk mild tot matig in ernst. Er zijn geen geassocieerde autonome verschijnselen in tegenstelling tot bij clusterhoofdpijn. Intracranieële afwijkingen moeten worden opgespoord.

Lithium is het meest effectief als onderhoudsbehandeling bij 'hypnic headache'. Lithium wordt in een avonddosis gegeven van 200-600 mg. Aanvalsbehandeling met subcutaan sumatriptan en zuurstof bleken niet te werken. Uitsluitend acetylsalicylzuur was matig effectief in het stoppen van acute hypnic-headacheaanvallen. Alternatieve onderhoudsbehandelingen zijn indometacine, atenolol, flunarizine, verapamil, acetazolamide en cafeïne.¹⁹ Dodick et al. publiceerden een kleine reeks patiënten die werd behandeld met indometacine. Zij suggereerden dat indometacine slechts nuttig is bij unilaterale aanvallen.²⁰

Clusterhoofdpijn

Er zijn anekdotische rapporten over de werkzaamheid van indometacine bij clusterhoofdpijn.²¹ Recent hebben Antonaci et al. een meer systematische studie verricht met parenteraal indometacine (gedurende 2 dagen 100 mg indometacine intramusculair tweemaal per dag) bij episodische clusterhoofdpijnpatiënten.²² Zij concludeerden dat er bij deze groep patiënten geen effect was op de aanvalsfrequentie, noch op het interval tussen indometacinetoeediening en de eerstvolgende hoofdpijnaanval.

Farmacologie van indometacine

Het therapeutisch mechanisme van indometacine bij indometacinegevoelige hoofdpijnsyndromen blijft onopgehelderd. Indometacine maakt deel uit van de klasse van de niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en heeft anti-inflammatoire eigenschappen door inhibitie van cyclo-oxygenase en ook van fosfodiesterase. Het analgetische effect van indometacine op basis van deze inhibitie ligt mogelijk naast de perifere werking ook centraal op het niveau van de dorsale hoorn.²³ Men neemt echter aan dat het werkingsmechanisme van indometacine anders of breder moet zijn dan dat van de andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen. De groep van Moskowitz toonde in een diermodel aan dat indometacine neurogene extravasatie van plasmaproteïne blokkeert.²⁴ Indometacine inhibeert ook de centrale NO-gemedieerde neurotransmissie.²⁵ Er werd ook al gespeculeerd over de structurele gelijkenis tussen indometacine en melatonine. Ten

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Paroxismale hemicranie en hemicrania continua zijn heel vaak ongevoelig voor andere behandelingen dan indometacine.
- 2 Bij indometacinegevoelige hoofdpijnsyndromen is beeldvorming vaak aangewezen ter exclusie van secundaire vormen.
- 3 Bij elke patiënt met een onverklaarde chronische unilaterale hoofdpijn dient een perorale of intrarectale indometacineproefbehandeling of een intramusculaire indometacinetest overwogen te worden.
- 4 In de klinische praktijk maakt men gebruik van indometacine om bij een moeilijke differentiatie diagnose een onderscheid te maken tussen paroxismale hemicranie en clusterhoofdpijn.
- 5 Sommige patiënten kunnen indometacine stoppen zonder heroptreden van de klachten of hebben voldoende aan een lagere onderhoudsdosis op termijn. Het is dus belangrijk na verloop van tijd een poging tot afbouw of zelfs stoppen van indometacine te ondernemen.

slotte is een uniek kenmerk van indometacine dat het in staat is de druk van het cerebrospinale vocht te verlagen.²³ Indometacine heeft in vergelijking met de andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen een ongunstig bijwerkingenprofiel. De mogelijke bijwerkingen zijn gastro-intestinaal (anorexie, nausea, braken, dyspepsie, abdominale pijn, ulceratie en diarree; acute pancreatitis en fataal leverlijden werden gerapporteerd), renaal (verminderde creatinineklaring), centraal neurologisch (hoofdpijn, duizeligheid, confusie, somnolentie en vermoeidheid; ernstige depressie, psychosis, hallucinaties en suïcide werden gerapporteerd) en hematopoëtisch (neurotropenie, trombocytopenie, zelden aplastische anemie).

Het langetermijngebruik van indometacine bij ouderen is geassocieerd met een groter risico van fatale bijwerkingen zoals maagbloeding, perforatie van een maagulus, leukemie en beenmergdepressie. Contra-indicaties voor indometacine zijn onder andere astma, allergische reacties op andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, actief maagulus en ernstige nierinsufficiëntie. Indometacine dient vermeden te worden in de eerste twee trimesters van de zwangerschap. Het derde trimester van de zwangerschap is een contra-indicatie voor indometacine.

Intramusculaire indometacinetest

De respons op indometacine kan ambulante worden nagegaan door een perorale proeftherapie. Daarbij

wordt gewoonlijk gestart met 3 maal 25 mg indometacine per dag bij de maaltijd. Indien de patiënt geen effect ervaart na 48 uur, moet de dosis verhoogd worden naar 3 maal 50 mg per dag. Dodick suggereert dat men slechts van afwezigheid en falen van indometacinebehandeling kan spreken wanneer er geen respons is op een dosis tot 300 mg per dag.²³ Een onderhoudsdosis tussen 25 en 100 mg per dag is vaak voldoende om de hoofdpijn blijvend te onderdrukken. Soms is het nuttig om voor nachtelijke exacerbaties de 'sustained release' vorm van indometacine te gebruiken vóór het slapengaan. Alternatief kan men de respons op indometacine ook intramusculair testen bij gehospitaliseerde patiënten. Dit kan bijvoorbeeld indien een proeftherapie met oraal indometacine gecontra-indiceerd is zoals bij gastro-intestinale reflux en actief maagulus. Hierbij wordt een testdosis van 50-100 mg indometacine intramusculair toegediend (INDO-test) terwijl de patiënt een gedetailleerd hoofdpijndagboek bijhoudt. De patiënt mag op het ogenblik van de test uiteraard geen orale indometacine tot zich nemen.

Men verwacht een directe respons op indometacine, in het bijzonder bij de primaire hoofdpijnsyndromen met een absolute gevoeligheid voor indometacine. Bij paroxismale hemicranie registreert men de duur van de eventuele aanvallen en het interval tot het begin van de volgende aanval. Bij hemicrania continua registreert men het interval tussen de toediening van indometacine en het effect op de pijn evenals de duur van het verlichten van de pijn.

Men kan eventueel een placebogecontroleerde dubbelblinde variant van de INDO-test uitvoeren.

Conclusie

Er verloopt vaak veel tijd tussen het ontstaan van de klachten en de diagnose indometacinegevoelige primaire hoofdpijnsyndromen. Het stellen van de diagnose is echter zeer belangrijk omdat deze hoofdpijnsyndromen vaak ongevoelig zijn voor de klassieke behandelingen van andere primaire hoofdpijnsyndromen zoals migraine en clusterhoofdpijn. Vaak ontstaan problemen bij de behandeling op lange termijn met indometacine. Meer specifieke en veiligere behandelingen zullen hopelijk ontwikkeld worden indien de pathofysiologie van deze aandoeningen beter bekend is.

Referenties

1. Sjaastad O, Spierings EL. Hemicrania continua: another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 1984;4:65-70.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;25 (Suppl 1):9-160.
3. Bordini C, Antonaci F, Stovner LJ, Schrader H, Sjaastad O. 'Hemicrania continua': a clinical review. *Headache* 1991;31:20-6.
4. Peres MF, Stiles MA, Oshinsky M, Rozen TD. Remitting form of hemicrania continua with seasonal pattern. *Headache* 2001;41:592-4.
5. Kuritzky A. Indomethacin-resistant hemicrania continua. *Cephalalgia* 1992;12:57-6.
6. Peres MF, Silberstein SD. Hemicrania continua responds to cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Headache* 2002;42:530-1.
7. Sjaastad O, Dale I. A new (?) clinical headache entity 'chronic paroxysmal hemicrania'. *Acta Neurol Scand* 1976;54:140-59.
8. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. Episodic paroxysmal hemicrania: 3 new cases and a review of the literature. *Headache* 1993;33:195-7.
9. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania - evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996;16:448-50.
10. Boes CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. *Headache* 2002;42:699-708.
11. Sjaastad O, Pettersen H, Bakker LS. The Vägä study, epidemiology of headache. I. The prevalence of ultra-short paroxysms. *Cephalalgia* 2001;21:207-15.
12. Pareja JA, Ruiz J, De Isla C, Al-Sabbah H, Espejo J. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia* 1996;16:93-6.
13. Pascual P, Iglesias F, Oterino A, Vazquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headache. *Neurology* 1996;46:1520-4.
14. Bahra A, Goadsby PJ. Cough headache responsive to methysergide. *Cephalalgia* 1998;18:495-6.
15. Ertsey C, Jelencsik I. Cough headache associated with Chiari type-I malformation: responsiveness to indomethacin. *Cephalalgia* 2000;20:518-20.
16. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology* 1995;45:1784.
17. Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Hussedt I-W, Evers S. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features, and co-morbidity. *Neurology* 2003;61:796-800.
18. Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988;28:534-6.
19. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology and treatment. *Neurology* 2003;60:905-9.
20. Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache* 2000;40:830-5.
21. Klimek A. Indomethacin-responsive episodic cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1058-9.
22. Antonaci F, Costa A, Ghirmai S, Sances G, Sjaastad O, Nappi G. Parenteral indomethacin (the INDOTEST) in cluster headache. *Cephalalgia* 2003;23:193-6.
23. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:19-26.
24. Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol* 1989;165:251-8.
25. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. The effect of anti-migraine compounds on nitric oxide-induced dilation of dural meningeal vessels. *Eur J Pharmacol* 2002;452:223-8.

Ontvangen 14 maart 2005, geaccepteerd 12 mei 2005.

Correspondentieadres auteur:

Prof. dr. K. Paemeleire, neuroloog

Universitair Ziekenhuis Gent
Hoofdpijnpolikliniek, Dienst Neurologie
De Pintelaan 185
B-9000 Gent
België
Tel: 00 32 9 240 45 29
Fax: 00 32 9 240 49 29
E-mail: koen.paemeleire@ugent.be

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.