

Wat is de beste behandeling voor een medicatieovergebruikshoofdpijn?

E.G.M. Couturier

Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is een van de belangrijkste vormen van chronische dagelijkse of frequente hoofdpijn (CDH), maar wordt vaak onderkend. Het herkennen ervan is van groot belang, omdat de behandeling dan relatief eenvoudig is. Voordat de diagnose van een primaire hoofdpijnvorm kan worden gesteld, moeten secundaire oorzaken worden uitgesloten. CDH is geassocieerd met overgebruik van symptomatische medicatie bij ongeveer 50% van de CDH-patiënten, zodat de prevalentie van MOH wereldwijd ongeveer 1-2% of meer bedraagt. In Nederland zou dat neerkomen op ruim 200.000 patiënten met MOH. Een definitieve diagnose kan in principe alleen retrospectief, na het onttrekken van de medicatie, worden gesteld.

Zodra deze vorm van hoofdpijn zich heeft ontwikkeld, is snel ingrijpen van groot belang. De langetermijnprognose hangt af van de duur van het overgebruik. De essentie van de behandeling is het volledig staken van de overgebruikte medicatie. Bij een aanzienlijk aantal patiënten zal dit leiden tot forse onttrekkingsverschijnselen; vaak een toename van de hoofdpijn. Om de onttrekking te vergemakkelijken, kan verschillende medicatie worden gebruikt, onder andere corticosteroiden en amitriptyline. Kortdurende klinische onttrekking wordt aanbevolen bij recidive, barbituraat- of opiaatverslaving, of ernstige comorbiditeit. Ondersteunende psychotherapie is soms nodig. Na de onttrekking is aandacht nodig voor de behandeling van de onderliggende vorm van hoofdpijn. Ten slotte is het belangrijk om strikte afspraken te maken over toekomstig beperkt gebruik van acute medicatie.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:369-74)

Inleiding

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

CDH wordt gedefinieerd als hoofdpijn op meer dan 15 dagen per maand en die aanwezig is sinds 3 maanden. CDH is geen diagnose, maar een categorie die meerdere primaire en secundaire vormen van hoofdpijn bevat (zie *Tabel 1*).¹ Secundaire oorzaken moeten eerst worden uitgesloten, voordat de diagnose van een primaire hoofdpijnvorm kan worden gesteld. Toename in ernst en stijgen van de frequentie van hoofdpijn binnen een periode van 3 maanden, neuro-

logische symptomen, focale of lateralisatieverschijnselen, papiloedeem, toe- of afname van hoofdpijn door zitten of liggen, hoofdpijn die geprovoceerd wordt door intrathecale drukverhoging zoals hoesten of niezen, systemische symptomen of koorts, of een anamnese van hoofdpijn met een plotseling begin of begin na de leeftijd van 50, vereisen snel nadere diagnostiek met zonodig geëigend beeldvormend onderzoek. Secundaire oorzaken die nauwkeurige aandacht en uitsluiting behoeven, zijn onder meer cervicogene hoofdpijn (pijn gerefereerd aan een bron in de nek en gevoeld in een of meer regio's van het hoofd, gezicht of beide), intracraniale hyper- of hypotensie, intracraniale infectie (meningitis of sinusitis), ruimte-innemende laesies, posttraumatische

Auteur: dhr. drs. E.G.M. Couturier, neuroloog, Medisch Centrum Boerhaave, Johannes Vermeerstraat 31, 1071 DL Amsterdam, tel: +31 (0)20 305 00 51, e-mailadres: emilecouturier@dds.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 20 maart 2007, geaccepteerd 10 oktober 2007.

Tabel 1. Differentiaaldiagnose van de meest voorkomende oorzaken van chronische dagelijkse hoofdpijn (CDH).¹

Type	Man-vrouw-ratio	Prevalentie	Kenmerken
Langdurige hoofdpijnvormen (4 uur of langer)			
getransformeerde migraine	1:3	2%	migraine met of zonder aura >15 dagen per maand, sinds >3 maanden
chronische spanningshoofdpijn	1:1	2-3%	mild tot matige ernst; geen migraine-symptomen; bilateraal
medicatieovergebruikshoofdpijn	1:3	1-2%	mild tot matige ernst; geen migraine-symptomen; bilateraal; overgebruik symptomatische medicatie
nieuwe dagelijkse persisterende hoofdpijn	vaker bij vrouwen	zeldzaam	bilateraal, persisterend, matig ernstig; lijkt op migraine of spanningshoofdpijn
hemicrania continua	vaker bij vrouwen	zeldzaam	zeldzaam, unilateraal, en constante exacerbaties van ernstige hoofdpijn; craniale autonome symptomen; ijs-priempijn; respons op indomethacine
Kortdurende hoofdpijnvormen (minder dan 4 uur)			
clusterhoofdpijn	3:1	0,4%	perioden duren 4-8 weken, 1-3 keer per jaar; dagelijks, vaak 's nachts, 1-8 per dag, gemiddeld 1 uur, extreem pijnlijk, peri-orbitaal/temporaal, onrust; autonome symptomen
slaaphoofdpijn	1:2 bij ouderen	0,07%	dagelijks alleen tijdens de slaap; bilateraal 1 uur durend; geen autonome symptomen
paroxysmale hemicrania	1:2	zeldzaam	als clusterhoofdpijn, maar vaker (>5-24 per dag) en kortere duur (8-25 min); respons op indomethacine
'short-lasting, unilateral, neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing' (SUNCT)	3:1	zeldzaam	aanvallen lijken op clusterhoofdpijn en paroxysmale hemicrania; veel vaker (30-100 per dag) en veel kortere duur (20-120 sec); kan worden verward met trigeminusneuralgie, alleen pijn is strikt peri-orbitaal (V1) met craniale autonome verschijnselen

hoofdpijn, arteriële dissectie, veneuze sinustrombose, en reusclerarteriitis.

Ongeveer 3-5% van de wereldpopulatie en 70-80% van de patiënten die een hoofdpijnkliniek bezoeken

hebben CDH.²⁻⁷ De invaliditeit die hierdoor wordt veroorzaakt, is aanzienlijk en omvat een verminderde kwaliteit van leven met betrekking tot lichamelijke en mentale gezondheid, als ook een verminderd fysiek,

sociaal en werkgerelateerd functioneren.

CDH is geassocieerd met een overgebruik van symptomatische medicatie bij ongeveer 50% van de CDH-patiënten, zodat de prevalentie van MOH ongeveer 1-2% of meer bedraagt.⁸⁻¹⁰ In Nederland zou dat neerkomen op ruim 200.000 MOH-patiënten. Een definitieve diagnose kan alleen retrospectief, na het onttrekken van de medicatie, worden gesteld. Hierbij gaat het om analgetica (vooral die in combinatie met cafeïne), opiaten, ergotamine of triptanen, of een combinatie van deze.

MOH wordt beschreven in hoofdstuk 8.2 van de nieuwe International Headache Society (IHS)-criteria. Het wordt hier gedefinieerd als hoofdpijn op meer dan 15 dagen per maand, bij een maandelijkse medicatie-inname op ≥ 10 dagen voor opiaten, ergotamine of triptanen, of ≥ 15 dagen voor de overige acute medicatie, die langer dan 3 maanden bestaat en die over moet gaan binnen 2 maanden na het stoppen van het medicatieovergebruik.^{9,11} MOH is waarschijnlijk de derde meest frequente vorm van hoofdpijn, na spanningshoofdpijn en migraine, en de belangrijkste te voorkomen vorm. Niet alleen volwassenen maar ook jongeren kunnen hieraan lijden.¹² Bij clusterhoofdpijn kan het tot een verdere verergering van de aandoening bijdragen.¹³

Medicatieovergebruik resulteert niet alleen in chronische hoofdpijn, maar kan ook leiden tot verslaving (opiaten), gastrointestinale ulceratie (NSAID, aspirine), nierinsufficiëntie (combinatiepreparaten), of slaapstoornissen (cafeïne).

Migraine, spanningshoofdpijn en MOH zijn de frequentst voorkomende vormen van CDH. In deze bijdrage wordt uitsluitend MOH besproken. Aangezien er geen placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bestaat, berust het wetenschappelijke bewijs vooral op niet-vergelijkend onderzoek en de mening van deskundigen.

Medicatieovergebruikshoofdpijn

MOH, een chronisch dagelijks hoofdpijnsyndroom, is een aggraviatie van een voorheen primaire vorm van hoofdpijn (migraine of spanningshoofdpijn) door chronisch overgebruik van juist die medicatie die wordt genomen om de hoofdpijn te bestrijden. Alle acute hoofdpijnmedicatie kan dit effect veroorzaken.¹⁴⁻¹⁶ Frequentie, regelmaat en duur van de inname zijn belangrijke bepalende factoren. Uit een retrospectief onderzoek bleek de tijd tussen frequente inname van hoofdpijnmedicatie en het ontwikkelen van dagelijkse hoofdpijn het kortste voor de triptanen (1,7 jaar), langer voor ergotalkaloïden (2,7 jaar) en

het langst voor pijnstillers (4,9 jaar).¹⁶

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

Medicatieovergebruikshoofdpijn:

- is geassocieerd met:
 - het gebruik van eenvoudige analgetica op ≥ 15 dagen per maand
 - het gebruik van opiaten, ergotamine of triptanen, of een combinatie van deze, op ≥ 10 dagen per maand
 - >3 maanden regelmatig overgebruik;
- komt dagelijks of bijna dagelijks voor;
- treedt -en vaak op zijn ergst- op bij het wakker worden;
- wordt erger bij pogingen om de medicatie te staken;
- wordt vaak geassocieerd met psychiatrische comorbiditeit, zoals angst en depressieve stoornissen.¹⁷

Behandeling van medicatieovergebruikshoofdpijn

Zodra MOH zich heeft ontwikkeld, is snel ingrijpen van groot belang. De langetermijnprognose hangt af van de duur van het overgebruik.

Aangeraden wordt om de levensstijl aan te passen, ook al is de wetenschappelijke ondersteuning hiervoor gering. Het gaat hierbij om aandacht voor het verminderen of staken van cafeïne, voor regelmatige fitnessstraining, het regelmatig nuttigen van de maaltijden en een regelmatig slaapritme. Depressie, angst en slaapstoornissen moeten worden behandeld.¹⁸ Training in relaxatietechnieken en biofeedback kunnen nuttig zijn.¹⁹

De essentie van de behandeling is het volledig staken van de overgebruikte medicatie. Bij een aanzienlijk aantal patiënten zal dit leiden tot onttrekkingsverschijnselen, zoals tijdelijke verergering van de pre-existente hoofdpijn, nausea, vomitus, gespannenheid, overgeïrriteerdheid, tachycardie, en zweten. Gerandomiseerde klinische trials of ander vergelijkend onderzoek zijn schaars. Een meta-analyse liet zien dat 81% van de patiënten een afname in ernst of frequentie van de hoofdpijn vertoonde van minstens 50% na 2 maanden, en 61% een dergelijke verbetering nog na 1-4 jaar had.²⁰ De meeste patiënten hebben langdurige (soms psychologische) ondersteuning nodig.²⁰⁻²²

Migrainepatiënten die ergotamine of triptanen overgebruiken, kunnen onttrekkingsverschijnselen ontwikkelen die lijken op een zware en verlengde

Kader 1. Behandelprincipes voor medicatieovergebruikshoofdpijn.

- Cruciaal voor het succes van de behandeling is een duidelijke en realistische uitleg dat de behandeling die de patiënt heeft voor de hoofdpijn, precies ook de oorzaak ervan is.
- Met een goede uitleg wat de patiënt kan verwachten, wordt het onttrekken het beste abrupt gedaan. Opname is zelden nodig.^{23,24}
- Het gebruik van een hoofdpijndagboek om de symptomen en het medicatiegebruik op te schrijven, wordt sterk aangeraden.
- De onttrekking leidt aanvankelijk tot een toename van de hoofdpijn. De onttrekkingsperiode zou moeten worden gepland om onnodige verstoring van de levensstijl te voorkomen. Een ziekteverlof van 1-2 weken is soms geïndiceerd.²⁵
- Na 1-2 weken vertoont de hoofdpijn meestal een verbetering na de aanvankelijke verergering. Het herstel verloopt langzaam in weken tot maanden en is sneller bij het staken van triptanen dan bij het staken van analgetica.^{16,26,27}
- Poliklinische controle na 2-3 weken is aan te bevelen om te verzekeren dat de onttrekking is geslaagd, met vervolgens een vroege follow-up om terugval te voorkomen.
- Bij de meeste patiënten keert de originele hoofdpijnvorm binnen 2 maanden weer terug (migraine of spanningshoofdpijn). Deze moet opnieuw worden beoordeeld en naar behoren worden behandeld.²⁸ Profylaxe is hierbij een mogelijkheid wanneer de frequentie omhoog mocht gaan.
- De overgebruikte medicatie mag zonodig opnieuw worden voorgeschreven, met expliciete restricties voor het gebruik ervan na 2 maanden. Zoals de 'rantsoneerinstructie': acute medicatie slechts gedurende 2 dagen en daarna 7 dagen in het geheel niet ('de regel van 2 op 7').

migraineaanval. Voor de behandelprincipes voor medicatieovergebruikshoofdpijn zie *Kader 1*.

Medicatie bij onttrekking

Om de onttrekking te vergemakkelijken, kan verschillende medicatie worden gebruikt. De mogelijkheden worden hier beschreven en berusten qua bewijs eveneens op niet-vergelijkend onderzoek en op de mening van deskundigen.

Er komen steeds meer data beschikbaar over een gunstig effect van een korte stootbehandeling met corticosteroiden: prednisolon 60 mg/dag gedurende 2 dagen, 40 mg/dag gedurende 2 dagen, en 20 mg/dag gedurende 2 dagen samen met ranitidine (300 mg/dag gedurende 6 dagen).^{24,26,29,30} Deze stootbehandeling moet onmiddellijk gestart worden na het abrupt staken van het overgebruik. Men dient de bekende bijwerkingen en contra-indicaties voor steroïden in acht te nemen. Neuroleptica, zoals chloorpromazine, kan in een dosering van 50-100 mg drie- à viermaal per dag

gebruikt worden tijdens klinische onttrekking en is in zetpillen van 25 en 100 mg verkrijgbaar.³¹ Een langwerkend NSAID, zoals naproxen, kan, mits niet al overgebruikt, als tijdelijke overgang bij de onttrekking van analgetica gebruikt worden tijdens zowel een poliklinische als klinische behandeling. Geadviseerd wordt om naproxen oraal tot een dosis van 1.000 mg/dag te geven. Dit kan in 1 gift, in 2 giften van 500 mg of 3 keer per dag 250 mg met zonodig een extra 250 mg. NSAID's worden wel gecombineerd met amitriptyline 10 mg en tizanidine.^{32,33} Intraveneus natriumvalproaat bleek in 1 studie bij 80% van de patiënten een verbetering te geven; oplaaddosering van 15 mg/kg in 30 minuten, gevolgd door 5 mg/kg in 15 minuten iedere 8 uur.³⁴ Ook zijn er gunstige effecten bij zowel poliklinische als klinische onttrekking beschreven van anti-emetica³⁵, intraveneus tricyclische antidepressiva (clomipramine) en acamprosaat. Intraveneus lidocaïne wordt gebruikt bij de onttrekking van hoge dosering opiaten, 2 mg/min gedurende 7-10 dagen.^{36,37} Dit moet worden ingezet

als laatste redmiddel, onder voortdurende tensie- en ECG-bewaking. Een dergelijke behandeling dient op CCU of IC te worden verricht.

Klinische onttrekking

Bij recidive, barbituraat- of opiaatverslaving, ernstige comorbiditeit of psychiatrische aandoeningen is klinische onttrekking geïndiceerd.²⁰ Soms is een langzamere onttrekking noodzakelijk, zoals bij barbituraten en opiaten. De klinische behandeling verloopt verder zoals bij *Medicatie bij onttrekking* is beschreven.³⁸ In de praktijk zal klinische onttrekking niet vaak nodig zijn.

Conclusie

Overgebruik van hoofdpijnmedicatie (analgetica, triptanen en ergotamine) en cafeïnegebruik zijn vaak de oorzaak van chronische hoofdpijn. Het is belangrijk bij iedere hoofdpijnpatiënt naar het medicatie- en cafeïnegebruik te informeren. Het gebruik van een hoofdpijndagboekje is een nuttig hulpmiddel hierbij. De behandeling berust op een goede uitleg van en voorlichting over deze aandoening, onmiddellijke onttrekking en snelle poliklinische follow-up voor begeleiding en ter voorkoming van recidive. Analyse van de eventueel terugkerende oorspronkelijke hoofdpijnvorm noopt soms tot het voorschrijven van profylaxe tegen migraine of spanningshoofdpijn. Strikte afspraken voor toekomstig gebruik van acute medicatie is dan nodig.

Referenties

1. Dodick DW. *Clinical practice. Chronic daily headache.* *N Engl J Med* 2006;354:158-65.
2. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. *Prevalence of frequent headache in a population sample.* *Headache* 1998;38:497-506.
3. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. *Epidemiology of chronic daily headache in the general population.* *Headache* 1999;39:190-6.
4. Pascual J, Colas R, Castillo J. *Epidemiology of chronic daily headache.* *Curr Pain Headache Rep* 2001;5:529-36.
5. Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, et al. *Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France.* *Pain* 2003;102:143-9.
6. Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. *Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors.* *Cephalalgia* 2006;26:1434-42.
7. Mathew NT, Reuveni U, Perez F. *Transformed or evolutive migraine.* *Headache* 1987;27:102-6.
8. Diener HC, Limmroth V. *Medication-overuse headache: a worldwide problem.* *Lancet Neurol* 2004;3:475-83.
9. *The International Classification of Headache Disorders (2nd edition).* *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.
10. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby P, Kaube H. *Practical management of medication-overuse headache.* *Acta Neurol Belg* 2006;106:43-51.
11. *Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine.* *Cephalalgia* 2006;26:742-6.
12. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. *Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: a 2-year longitudinal study.* *Neurology* 2007;68:591-6.
13. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. *Medication-overuse headache in patients with cluster headache.* *Neurology* 2006;67:109-13.
14. Couturier EG, Hering R, Steiner TJ. *Weekend attacks in migraine patients: caused by caffeine withdrawal?* *Cephalalgia* 1992;12:99-100.
15. Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. *Medication overuse headache: a focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans.* *Drug Saf* 2001;24:921-7.
16. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. *Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs.* *Neurology* 2001;57:1694-8.
17. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. *Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes.* *Headache* 2000;40:818-23.
18. Verri AP, Proietti Cecchini A, Galli C, Granella F, Sandrini G, Nappi G. *Psychiatric comorbidity in chronic daily headache.* *Cephalalgia* 1998;18 (Suppl 21):45-9.
19. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. *Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial.* *Jama* 2001;285:2208-15.
20. Freitag FG, Lake A, 3rd, Lipton R, Cady R, Diamond S, Silberstein S. *Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment.* *Headache* 2004;44:342-60.
21. Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, Limmroth V, Diener HC. *Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse.* *Eur Neurol* 2001;45:229-35.
22. Pini LA, Cicero AF, Sandrini M. *Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse.* *Cephalalgia* 2001;21:878-83.
23. Hering R, Steiner TJ. *Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs.* *Lancet* 1991;337:1442-3.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is een veel voorkomende en onderschatte aandoening.
2. MOH is met een gerichte anamnese en een hoofdpijndagboek/-kalender goed op te sporen.
3. Uitvoerige uitleg en opstellen van een gestructureerd plan van onttrekking zijn essentieel.
4. Onttrekking moet abrupt gebeuren en is in de regel poliklinisch goed te doen.
5. Farmacologische ondersteuning bij zwaardere gevallen kan nodig zijn en middelen die daarbij gebruikt kunnen worden, zijn onder andere corticosteroiden en amitriptyline.
6. Bij recidive, barbituraat- of opiaatverslaving, of ernstige comorbiditeit wordt kortdurende klinische onttrekking aanbevolen.
7. Ondersteunende psychotherapie is bij onttrekking soms nodig.
8. Na onttrekking is aandacht nodig voor de behandeling van de onderliggende vorm van hoofdpijn.
9. 'Regel van 2 op 7': maak strikte afspraken over toekomstig beperkt gebruik van acute medicatie.

24. Krymchantowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia* 2003;23:982-93.

25. Linton-Dahlof P, Linde M, Dahlof C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia* 2000;20:658-62.

26. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000;20:107-13.

27. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache--clinical features and management. *Headache* 1990;30:634-8.

28. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22:491-512.

29. Boe MG, Myglan A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;69:26-31.

30. Diener HC. How to treat medication-overuse headache: prednisolone or no prednisolone? *Neurology* 2007;69:14-5.

31. Evans RW, Young WB. Droperidol and other neuroleptics/antiemetics for the management of migraine. *Headache* 2003;43:811-3.

32. Smith TR. Low-dose tizanidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for detoxification from analgesic rebound headache. *Headache* 2002;42:175-7.

33. Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow I, Grottemeyer KH, Husstedt IW. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999;19:44-9.

34. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache* 2002;42:519-22.

35. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989;236:9-14.

36. Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Lignocaine and headache: an electrophysiological study in the cat with supporting clinical observations in man. *J Neurol* 1994;241:415-20.

37. Williams DR, Stark RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia* 2003;23:963-71.

38. Amato L, Davoli M, Ferri M, Gowing L, Perucci CA. Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews. *Drug Alcohol Depend* 2004;73:219-26.