

Clusterhoofdpijn

I. Favier en J. Haan

Clusterhoofdpijn is een vrij zeldzame, zeer ernstige vorm van hoofdpijn. De diagnose is niet altijd eenvoudig te stellen. Vaak wordt in eerste instantie een tandheelkundig of KNO-probleem overwogen. Bij de meeste patiënten zijn de aanvallen vlot onder controle te krijgen met een combinatie van profylactische en aanvalsmedicatie.

De pathofysiologie van clusterhoofdpijn is grotendeels onbekend. De hypothalamus lijkt echter evident een rol te spelen. Een onderliggende structurele laesie kan in zeldzame gevallen een op clusterhoofdpijn lijkend syndroom veroorzaken. Beeldvorming (MRI) is daarom bij clusterhoofdpijn te rechtvaardigen.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2006;107:83-9)

Inleiding

De term clusterhoofdpijn is halverwege de vorige eeuw ingevoerd, hoewel de eerste beschrijving van een clusterhoofdpijnpatiënt al dateert uit 1641 van de hand van Nicolaas Tulp. De aandoening is onder verschillende namen bekend, met als meest gebruikte (inmiddels verlaten) synoniem neuralgie van Horton. De pijn kan zodanig ernstig zijn dat het mensen zelfs tot zelfmoordgedachten kan aanzetten en daarom wordt het ook wel 'suicide headache' genoemd.

Clusterhoofdpijn is een vrij zeldzame aandoening en het duurt helaas vaak lang voordat de diagnose wordt gesteld. Hierdoor krijgen patiënten niet of te laat de juiste behandeling. Toch is clusterhoofdpijn op basis van het klinisch beeld goed te diagnosticeren. In de meeste gevallen is bovendien een goede behandeling voorhanden. Het is daarom belangrijk deze aandoening zo vroeg mogelijk te herkennen.

In dit artikel worden het klinisch beeld, de epidemiologie, pathofysiologie, differentiaaldiagnose en behandeling van clusterhoofdpijn besproken.

Klinisch beeld

Clusterhoofdpijn wordt gekenmerkt door ernstige, eenzijdige, (peri)orbitale of temporaal gelokaliseerde pijn aanvallen die gepaard gaan met ipsilaterale, faciale

autonome verschijnselen in de vorm van een rood oog, tranend oog, ptosis, miosis, ooglidooedeem, loopneus, verstopte neus of zweten aan één kant van het gelaat (zie *Tabel 1*).¹ Patiënten beschrijven de pijn vaak "alsof het oog eruit wordt gedrukt" of "dat er messen in het oog worden gestoken". Er is dikwijls sprake van bewegingsdrang; mensen kunnen niet stil zitten van de pijn, kruipen over de grond en willen met het hoofd tegen de muur bonken. Zonder behandeling treden de aanvallen om de dag tot 8 keer per dag op en duren minimaal 15 minuten tot maximaal 3 uur. Veel patiënten melden nachtelijke aanvallen en worden dan wakker van de pijn.

Clusterhoofdpijn kan episodisch of chronisch zijn. De episodische vorm komt bij 80-90% van de patiënten voor.² Hierbij hebben patiënten frequent aanvallen gedurende enkele weken tot maanden, waarna ze weer weken, maanden tot zelfs jaren aanvalsvrij zijn (zie *Figuur 1A*, pagina 85).¹ Aan deze vorm dankt clusterhoofdpijn haar naam: de aanvallen komen in zogenoemde clusters.

Chronische clusterhoofdpijn is zeldzamer; 10-20% van de patiënten heeft deze vorm. Bij chronische clusterhoofdpijn hebben patiënten gedurende een jaar of langer hoofdpijnaanvallen, waarbij ze geen of aanvalsvrije perioden van minder dan een maand hebben doorgemaakt (zie *Figuur 1B*, pagina 85).

Auteurs: mw. drs. I. Favier, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, en dr. J. Haan, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. I. Favier, arts-assistent Neurologie, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel: 071 526 28 95, e-mailadres: i.favier@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Tabel 1. Criteria van clusterhoofdpijn volgens de 'International Headache Society'¹

- A. Ten minste vijf aanvallen die voldoen aan criteria B-D.
- B. Ernstige of zeer ernstige unilaterale orbitale, supraorbitale en/of temporale pijn die onbehandeld 15-180 minuten duurt.
- C. Hoofdpijn gaat samen met ten minste één van de volgende symptomen:
 - ipsilateraal rood oog;
 - ipsilateraal tranend oog;
 - ipsilateraal verstopte neus;
 - ipsilaterale loopneus;
 - ipsilateraal zweetend voorhoofd en gelaat;
 - ipsilaterale miosis;
 - ipsilaterale ptosis;
 - ipsilateraal ooglidooedeem;
 - gevoel van rusteloosheid of agitatie.
- D. Aanvallen komen om de dag tot acht keer per dag.
- E. Hoofdpijn wordt niet veroorzaakt door een andere stoornis.

Episodische clusterhoofdpijn: aanvallen komen in periodes die zeven dagen tot één jaar duren en afgewisseld worden met aanvalsvrije periodes van minstens één maand.

Chronische clusterhoofdpijn: één jaar of langer aanvallen van hoofdpijn zonder aanvalsvrije periodes of met aanvalsvrije periodes korter dan één maand.

Epidemiologie

Clusterhoofdpijn kan op elke leeftijd beginnen, meestal echter tussen het 20^{ste} en 40^{ste} levensjaar, maar soms op hele jonge leeftijd.³ Het is een relatief zeldzame aandoening; de prevalentie ligt rond de 0,1%.² De aandoening komt vaker voor bij mannen, maar de man-vrouwratio is aan het dalen. Horton vond in 1956 nog een man-vrouwratio van 6,7:1⁴ terwijl een studie uit 2002 een ratio laat zien van 2,5:1.⁵

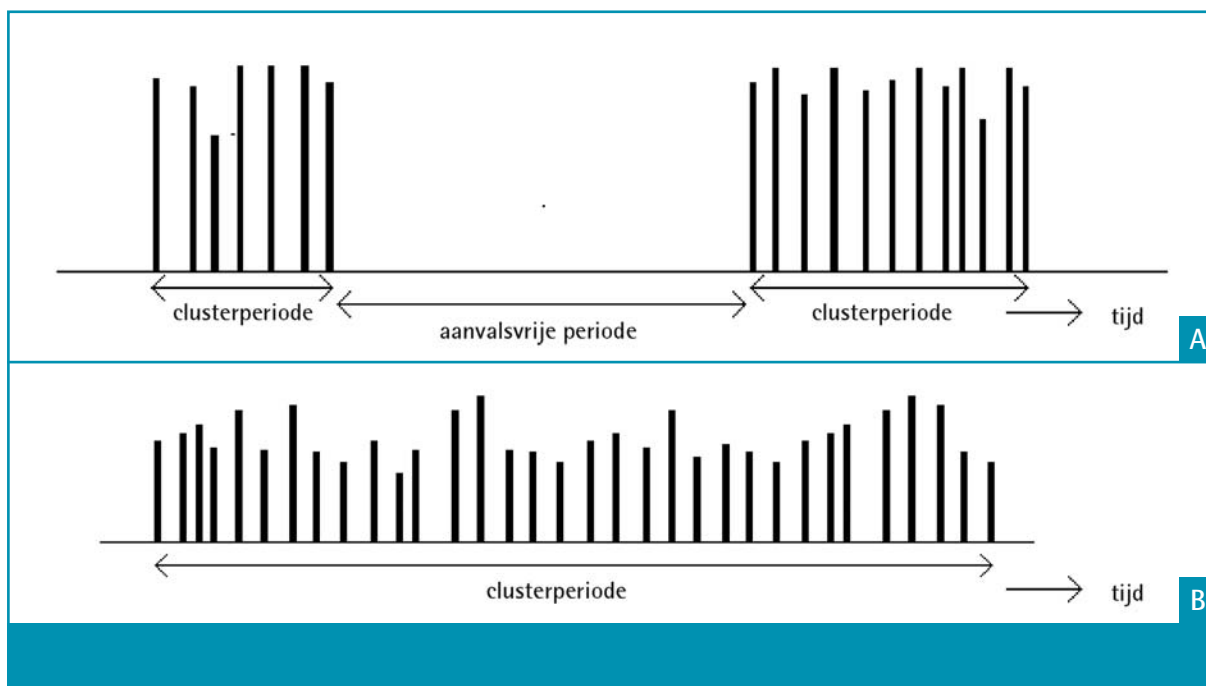
Een eenduidige uitspraak met betrekking tot de prognose van clusterhoofdpijn kan niet worden gedaan. Aangenomen wordt dat de symptomen afnemen met de leeftijd, maar een aantal patiënten blijft levenslang aanvallen houden.⁵ Episodische clusterhoofdpijn kan soms overgaan in de chronische vorm. Dit wordt secundair chronische clusterhoofdpijn genoemd en is een evidente verslechtering van het ziektebeeld. Daarentegen kan in zeldzame gevallen chronische clusterhoofdpijn ook veranderen in de episodische vorm (secundair episodische clusterhoofdpijn). Waardoor deze verandering van de ene naar de andere vorm optreedt, is (nog) niet bekend.

Pathofysiologie

De exacte pathofysiologie van clusterhoofdpijn is

grotendeels onbekend. Meerdere factoren lijken betrokken te zijn. Daar de pijn zich concentreert in het gebied van de eerste tak van de n. trigeminus, lijkt deze zenuw een belangrijke rol te spelen. De autonome symptomen die optreden tijdens een aanval, suggereren een verminderde activiteit van de sympathicus (ptosis en miosis) en een verhoogde activiteit van de parasympathicus (onder andere rood, tranend oog). Vaatverwijding lijkt ook betrokken te zijn, omdat tijdens een clusterhoofdpijnaanval vasoactieve peptiden vrijkomen.⁶ Tevens kunnen vasodilerende stoffen zoals alcohol en nitraten, een aanval van clusterhoofdpijn uitlokken tijdens een clusterperiode, terwijl de behandeling van een aanval met sumatriptan en zuurstof vasoconstrictief is.

Hiernaast zijn er, zowel klinisch als radiologisch, aanwijzingen dat de hypothalamus een rol speelt. De klinische aanwijzingen liggen onder andere in het feit dat clusterperiodes vaak op vaste tijdstippen van het jaar optreden (met name in het voor- en najaar) en dat de aanvallen in veel gevallen een circadiaans ritme vertonen. PET-studies bij clusterhoofdpijnpatiënten lieten zien dat tijdens een aanval een hyperactieve focus aantoonbaar is in de ipsilaterale hypothalamus.⁷ Met 'voxel-based morphometry', een speciale MRI-techniek, werd ook een structureel verschil gevonden tussen clusterhoofdpijnpatiënten en een controle-



Figuur 1. Verloop van hoofdpijnaanvallen en aanvalsvrije perioden bij A. episodische clusterhoofdpijn en B. chronische clusterhoofdpijn.

groep. Dit verschil bestond uit een volumetoename bilateraal in de grijze stof van de hypothalamus.⁸ Tot slot lijkt ook een familiale component aanwezig te zijn. Clusterhoofdpijn is beschreven bij monozygote tweelingen⁹ en een Deense studie toonde aan dat er een verhoogde kans is voor familieleden van patiënten op het krijgen van clusterhoofdpijn.¹⁰ Deze bevindingen maken een genetische component waarschijnlijk.

Differentiaaldiagnose

Het stellen van de diagnose clusterhoofdpijn blijkt in de praktijk vaak lastig te zijn. Dit komt waarschijnlijk doordat het een vrij zeldzame aandoening betreft en patiënten zelden een aanval hebben in de spreekkamer. Hiernaast is er ook een aantal aandoeningen dat veel op clusterhoofdpijn kan lijken. Vaak wordt in eerste instantie aan een tandheelkundig of KNO-probleem gedacht. Patiënten ondergaan vervolgens allerlei onterechte operaties (waarbij soms het hele gebit wordt getrokken) voordat de diagnose clusterhoofdpijn uiteindelijk gesteld wordt. Acut glaucoom geeft ook een eenzijdige, hevige pijn rond één oog, waarbij het oog ook rood kan worden en dus kan lijken op clusterhoofdpijn.

Hiernaast zijn er primaire hoofdpijnsyndromen die ook gekenmerkt worden door eenzijdige, kortdurende aanvallen die gepaard gaan met autonome verschijnselen zoals paroxysmale hemicrania en 'short-lasting

unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing' (SUNCT). Deze syndromen vallen met clusterhoofdpijn onder de 'trigeminal autonomic cephalalgias' (TAC's). Paroxysmale hemicrania is min of meer 'een zusje' van clusterhoofdpijn, maar is veel zeldzamer. De aanvallen zijn identiek hoewel er belangrijke verschillen zijn. Ten eerste is bij de paroxysmale hemicrania geen bewegingsdrang. Ten tweede duren de aanvallen korter (2-30 minuten) en ten derde treden de aanvallen veel frequenter op (tot wel 30 keer per dag). Bij paroxysmale hemicrania hebben patiënten frequenter de chronische vorm en het komt vaker bij vrouwen voor. Het zeer zeldzame SUNCT onderscheidt zich van clusterhoofdpijn en paroxysmale hemicrania doordat de aanvallen zeer frequent kunnen optreden (tot wel 200 keer per dag) en zeer kort duren (5-240 seconden).

Een ander primair hoofdpijnsyndroom dat soms verward wordt met clusterhoofdpijn, is hemicrania continua. Hierbij is sprake van een continue unilaterale hoofdpijn, waarbij exacerbaties van de pijn optreden. Tijdens deze exacerbaties treden ipsilaterale, faciale autonome verschijnselen op. Het belangrijkste verschil is echter, dat de pijn continu aanwezig moet zijn.

De aanvallen van clusterhoofdpijn kunnen soms langer duren dan de maximale 3 uur (met name bij vrouwen), hetgeen verwarring kan geven met migraine. Een erg belangrijk verschil is echter de

bewegingsdrang: een patiënt met migraine wil meestal het liefst stil op bed liggen, in tegenstelling tot een vaak bewegelijke clusterhoofdpijnpatiënt. Daarnaast hebben migraine en clusterhoofdpijn andere begeleidende verschijnselen.

Trigeminus neuralgie kan ook op clusterhoofdpijn lijken. De pijn is meestal in de tweede of derde tak van de n. trigeminus gelokaliseerd. De aanvallen duren echter zeer kort (enkele seconden) en kunnen uitgelokt worden door zogenoemde triggers als tandenpoetsen, kauwen of het aanraken van de huid in het desbetreffende gebied. Autonome verschijnselen kunnen aanwezig zijn, maar dit is vrijwel nooit het geval.

Clusterhoofdpijn is een primair hoofdpijnsyndroom, wat betekent dat het niet wordt veroorzaakt door een onderliggende laesie. Af en toe wordt echter wel een onderliggende afwijking gevonden zoals de volgende casus illustreert.

Casus

Een 60-jarige vrouw had sinds 10 jaar pijnaanvallen rond het rechteroog. De aanvallen duurden 90 minuten, kwamen 3 keer per dag en gingen gepaard met een tranend oog, een ptosis en een loopneus aan de zijde van de pijn. Lichamelijk onderzoek en een CT-scan van de hersenen waren niet afwijkend. De diagnose clusterhoofdpijn werd gesteld en er werd gestart met verapamil (400 mg/dag), waardoor de aanvallen reduceerden. Sumatriptaninjecties waren effectief, maar moesten vervangen worden door neusspray in verband met bijwerkingen. Zuurstof had geen effect op de hoofdpijn.

Twee jaar later onderging de patiënte een trabeculectomie in verband met een glaucoom van het rechteroog. Deze ingreep had geen effect op de hoofdpijnaanvallen. Enige tijd later namen de aanvallen in frequentie en intensiteit toe en hadden zowel verapamil als sumatriptanneusspray geen effect meer. De patiënte gebruikte op dat moment pethidine-injecties voor de pijnaanvallen. Een MRI van de hersenen werd verricht en deze liet een macroadenoom van de hypofyse zien met een uitbreiding naar rechts (zie *Figuur 2*). Het bleek een prolactinoom te zijn. De patiënte werd behandeld met cabergoline 0,5 mg 2 keer per week en de hoofdpijnaanvallen zijn momenteel verdwenen.

In de literatuur is een aantal ziektegevallen beschreven van op clusterhoofdpijn lijkende syndromen met een onderliggende structurele laesie (onder andere tumoren, vaatafwijkingen). Hierbij is causaliteit aannemelijk, aangezien de hoofdpijn verbeterde na een therapeutische interventie van de laesie.¹¹⁻²⁷ Na het bestuderen



Figuur 2. T1-gewogen coronale MRI met gadolinium. De tumor gaat uit van de hypofyse en breidt zich naar rechts uit.

van deze gevallen, kan een aantal conclusies worden getrokken.

Er lijken categorieën patiënten te zijn met een grotere kans op een onderliggende afwijking. Als eerste patiënten met atypische kenmerken van clusterhoofdpijn zoals een langere aanvalsduur. Ten tweede patiënten met een plotse toename van al langer bestaande clusterhoofdpijn (in frequentie dan wel in intensiteit). En ten derde is de aanwezigheid van lichamelijke afwijkingen gedurende het beloop van de clusterhoofdpijn, een reden om een onderliggende laesie te vermoeden. Een typische clusterhoofdpijn inclusief een typisch episodisch tijds patroon en een reactie op de juiste medicatie, kan echter eveneens veroorzaakt worden door een structurele laesie. Eigenlijk zou dus bij elke patiënt met clusterhoofdpijn beeldvorming (MRI) moeten plaatsvinden. Men moet zich hierbij wel realiseren dat het overgrote deel van de patiënten géén structurele laesie zal hebben. Opgemerkt moet worden dat het een retrospectief overzicht betreft.

Therapie

Een optimale therapie van clusterhoofdpijn bestaat uit een combinatie van profylactische en aanvalsbehandeling (zie *Tabel 2*, pagina 87).

Aanvalsbehandeling

De acute symptomatische behandeling van aanvallen kan met subcutane injecties of neusspray van sumatriptan. Sumatriptan moet niet in tabletvorm worden gegeven, aangezien een clusterhoofdpijnaanval kort duurt en de werking van een tablet langzaam op-

Tabel 2. Behandeling van clusterhoofdpijn.

Acuut (bij aanval)

- sumatriptan 6 mg sc (max. 2 dd, géén tabletten)
- sumatriptan 20 mg neusspray (max. 2 dd)
- 100% O₂, 15 minuten (7-10 l/min) per kapje

Profylactisch (ter voorkoming van aanvallen)*

- verapamil SR, start 120 mg 1 dd, opbouwen tot max. 240 mg 3 dd (onder ECG-controles)
- methysergide (bij episodische clusterhoofdpijn) 2 mg 1-3 dd
- lithium, start 1.200 mg a.n. 1 dd, verder op geleide plasmaspiegel
- prednison (korte kuur) 60 mg, afbouwen per 3 of 5 dagen
- pizotifeen**
- topiramaat**
- flunarizine**

*=*bij episodische vorm alleen tijdens clusterperiode, bij chronische vorm continu*, **=*minder frequent voorgeschreven profylactica.*

treedt. Subcutane injecties van sumatriptan zijn effectief bij een groot aantal patiënten en werken snel; vaak binnen 5-10 minuten.²⁸ Sumatriptan neusspray is eveneens effectief, maar wel bij minder patiënten en heeft ook een langzamere werkingsduur.²⁹ De neusspray moet dan ook alleen worden gegeven aan patiënten met een relatief lange aanvalsduur (minstens 45 minuten). De neusspray heeft wel een aantal voordelen boven de injectie. Patiënten hoeven zichzelf niet te injecteren en de bijwerkingen zijn vaak milder. Sumatriptan heeft een vasoconstrictief effect en mag daarom bij voorkeur niet gegeven worden aan patiënten met een ongecorrigeerde hypertensie of ischemische hart- en vaatziekten. Het middel mag maar 2 keer per dag gebruikt worden, omdat onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over het langdurige gebruik van meer doseringen per dag.

Aanvallen kunnen ook gecoupeerd worden door het inademen van 100% zuurstof.³⁰ De zuurstof moet worden ingeademd via een kapje, 7-10 l/min gedurende 15 minuten. Het grote voordeel boven sumatriptan is, dat het geen bijwerkingen heeft en onbeperkt gebruikt mag worden. Het is echter wel iets minder effectief dan sumatriptaninjecties en het vereist het gebruik van grote cilinders, waardoor het de beschikbaarheid lastig maakt.

Profylactische behandeling

De eerste keuze profylacticum is verapamil SR. Voor het starten met verapamil dient een ECG-controle plaats te vinden om een AV-geleidingsstoornis van het hart uit te sluiten. Vervolgens kan verapamil opgebouwd worden tot 120 mg 2 dd. Hierna kan de dosis verhoogd worden tot 240 mg 3 dd, waarbij voor elke verhoging met 120 mg een ECG-controle moet plaatsvinden.

Indien verapamil geen goed effect teweegbrengt of hinderlijke bijwerkingen geeft, kan methysergide worden overwogen tot maximaal 2 mg 3 dd. Dit middel mag echter niet langer dan een aantal maanden achter elkaar gebruikt worden, in verband met de kans op retroperitoneale fibrose. Methysergide is dus geen goede keus bij chronische clusterhoofdpijn.

Lithium kan na verapamil echter wel worden overwogen bij chronische clusterhoofdpijn (kan overigens ook bij episodische clusterhoofdpijn worden gegeven). Er wordt over het algemeen gestart met 1.200 mg a.n. 1 dd, waarbij gestreefd wordt naar een spiegel tussen 0,8-1,2 mmol/l. In de beginfase moeten frequente bloedcontroles plaatsvinden van de lithiumspiegel en nierfuncties.

Andere, minder frequent gebruikte profylactica zijn pizotifeen, topiramaat en flunarizine.

Indien de gebruikelijke profylactica onvoldoende effectief zijn en de patiënten de pijn aanvallen niet meer kunnen verdragen, kan een prednisonstootkuur worden gegeven (60 mg, per 3 à 5 dagen met 5 mg afbouwen). Een patiënt moet altijd worden uitgelegd dat een goed effect op de hoofdpijnaanvallen te verwachten is, maar dat het effect hoogstwaarschijnlijk kortdurend (dat wil zeggen een aantal weken) zal zijn.

De hier genoemde profylactica moeten gestart worden zodra een clusterperiode begint en moeten aan het einde van een periode weer langzaam worden afgebouwd. Er moet pas worden afgebouwd indien een patiënt gedurende een aantal weken geen aanvallen meer heeft gehad, om er zeker van te zijn dat de clusterperiode echt is afgelopen. Patiënten met chronische clusterhoofdpijn moeten continu met profylactische medicatie behandeld worden.

Een aantal patiënten met chronische clusterhoofdpijn kan medicatieresistent zijn. In die gevallen wordt nog wel eens besloten om operatief in te grijpen door coagulatie van het ganglion sphenopalatinum of sectie van de n. trigeminus. Het effect van deze ingrepen is, zeker op langere termijn, uiterst twijfelachtig. Een recentere techniek is het stimuleren van de ipsilaterale hypothalamus via stereotactische implantaten. Hiervan werd in een tweetal studies bij een klein aantal medicatieresistente patiënten met chronische clusterhoofd-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Clusterhoofdpijn is een zeer ernstige aandoening.
2. Het is belangrijk om de aandoening vlot te herkennen om snel de juiste behandeling in te zetten en onnodige ingrepen te voorkomen.
3. De optimale therapie bestaat uit het acuut bestrijden én het voorkomen van aanvallen.
4. Een typische clusterhoofdpijn kan ook veroorzaakt worden door een onderliggende structurele laesie.

pijn een goed effect beschreven.^{31,32} Deze techniek heeft echter ook bijwerkingen en complicaties. Eén patiënt overleed zelfs ten gevolge van een hersenbloeding na implantatie van de elektrode.

Conclusie

Clusterhoofdpijn is een zeer invaliderende aandoening en vaak lastig te diagnosticeren. Toch is het van belang om de aandoening vroegtijdig te herkennen, zodat vlot de juiste behandeling kan worden ingezet. Deze behandeling bestaat uit het acuut bestrijden en het voorkomen van aanvallen. Bij de meeste patiënten zijn de aanvallen hiermee goed onder controle te krijgen. De exacte oorzaak van clusterhoofdpijn is niet bekend, in elk geval zijn er voldoende aanwijzingen dat de hypothalamus een belangrijke rol speelt. In een enkel geval wordt de clusterhoofdpijn (ook een typische clusterhoofdpijn!) veroorzaakt door een onderliggende structurele laesie. Dat is de reden waarom beeldvorming (MRI) ook bij een typische clusterhoofdpijn te rechtvaardigen is.

Referenties

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
2. Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalgias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72 Suppl 2:ii19-26.
3. Terzano MG, Manzoni GC, Maione R. Cluster headache in a one year old infant? *Headache* 1981;21:255-6.
4. Horton BT. Histaminic cephalalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1956;31:325-33.
5. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache. A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58:354-61.
6. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and

cluster headache. *Cephalalgia* 1994;14:320-7.

7. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA experimental pain. *Neurology* 2000;55:1328-35.

8. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5:836-8.

9. Sjaastad O, Shen JM, Stovner LJ, Elsas T. Cluster headache in identical twins. *Headache* 1993;33:214-7.

10. Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:341-3.

11. West P, Todman D. Chronic cluster headache associated with a vertebral artery aneurysm. *Headache* 1991;31:210-2.

12. Kuritzky A. Cluster headache-like pain caused by an upper cervical meningioma. *Cephalalgia* 1984;4:185-6.

13. Taub E, Argoff CE, Winterkorn JM, Milhorat TH. Resolution of chronic cluster headache after resection of a tentorial meningioma: case report. *Neurosurgery* 1995;37:319-21.

14. Mani S, Deeter J. Arteriovenous malformation of the brain presenting as a cluster headache- a case report. *Headache* 1982;22:184-5.

15. Tfelt-Hansen P, Paulson OB, Krabbe A. Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia. A rare coincidence or a causal relationship? *Cephalalgia* 1982;2:25-8.

16. Milos P, Havelius U, Hindfelt B. Clusterlike headache in a patient with a pituitary adenoma. With a review of the literature. *Headache* 1996;36:184-8.

17. Hannerz J. A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. *Cephalalgia* 1989;9:265-9.

18. Todo T, Inoya H. Sudden appearance of a mycotic aneurysm of the intravenous carotid artery after symptoms resembling cluster headache: case report. *Neurosurgery* 1991;29:594-8.

19. Appelbaum J, Noronha A. Pericarotid cluster headache. *J Neurol* 1989;236:430-1.

20. McBeath JG, Nanda A. Case reports: sudden worsening of cluster headache: A signal of aneurysmal thrombosis and

enlargement. *Headache* 2000;40:686-8.

21. Greve E, Mai J. Cluster headache-like headaches: a symptomatic feature? *Cephalalgia* 1988;8:79-82.

22. Muoz C, Diez-Tejedor E, Frank A, Barreiro P. Cluster headache syndrome associated with middle cerebral artery arteriovenous malformation. *Cephalalgia* 1996;16:202-5.

23. Piovesan EJ, Lange MC, Werneck LC, Kowacs PA, Engelhorn AL. Cluster-like headache. A case secondary to the subclavian steal phenomenon. *Cephalalgia* 2001;21:850-1.

24. Porta-Etessam J, Ramos-Carrasco A, Berbel-Garcia A, Martinez-Salio A, Benito-Leon J. Clusterlike headache as first manifestation of a prolactinoma. *Headache* 2001;41:723-5.

25. Scorticati MC, Raina G, Federico M. Cluster-like headache associated to a foreign body in the maxillary sinus. *Neurology* 2002;59:643-4.

26. Zanchin G, Rossi P, Licandro AM, Fortunato M, Maggioni F. Clusterlike headache. A case of sphenoidal aspergilloma. *Headache* 1995;35:494-7.

27. Bigal ME, Rapoport A, Camel M. Cluster headache as a manifestation of intracranial inflammatory myofibroblastic tumour: a case report with pathophysiological considerations.

Cephalalgia 2003;23:124-8.

28. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Eng J Med* 1991;325:322-6.

29. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan NM, Aurora SK, Mathew N, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache. Randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003;60:630-3.

30. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42:362-3.

31. Franzini A, Feroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 2003;52:1095-9.

32. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenhede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005;128:940-7.


Ontvangen 10 oktober 2005, geaccepteerd 13 december 2005.

Medische vragen over een Pfizer geneesmiddel? Bel gratis Pfizer bv 0800-medinfo (633 46 36).

LYR-04-026

Verkorte productinformatie Lyrica (november 2004)

Samenstelling: Lyrica 25, 50, 75, 100, 150, 200 en 300 mg harde capsules bevatten respectievelijk 25, 50, 75, 100, 150, 200 en 300 mg pregabaline. **Indicaties:** behandeling van perifere neuropathische pijn bij volwassenen en adjuvant-therapie bij volwassenen met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Diabetische patiënten die in gewicht toenemen tijdens de pregabaline-behandeling kunnen een aanpassing van hun bloedsuikerverlagende medicatie nodig hebben. Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel mono-therapie met pregabaline te bereiken. **Interacties:** Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens, in vitro het geneesmiddelen-metabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn. **Bijwerkingen:** In het klinisch onderzoeksprogramma waren de bijwerkingen meestal mild tot matig in intensiteit. Zeer vaak ($\geq 1/10$): duizeligheid en slaperigheid. Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): toegenomen eetlust, euforie, verwarving, afgenomen libido, geïrriteerdheid, ataxie, concentratiestoornis, abnormale coördinatie, geheugenstoornis, tremor, dysartrie, paresthesie, wazig zien, diplopie, vertigo, droge mond, constipatie, braken, flatulentie, erectiele disfunctie, vermoeidheid, perifere oedeem, een dronken gevoel hebben, oedeem, abnormale gang en gewichtstoename. Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): anorexia, depersonalisatie, anorgasme, rusteloosheid, depressie, agitatie, stemmingsschommelingen, toegenomen slaperigheid, terneergerlagenheid, moeilijk op woorden kunnen komen, hallucinaties, abnormale dromen, toege-nomen libido, paniekaanvallen, apathie, cognitieve functiestoornis, hypoesthesie, gezichtsveldefecten, nystagmus, spraakstoornis, myoclonus, hyporeflexie, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, posturale duizeligheid, hyperesthesie, ageusie, brandend gevoel, intentie tremor, stupor, syncope, abnormaal zien, droge ogen, oogzwellingen, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, verhoogde traanvorming, tachycardie, blozen, warmte-opwellingen, dyspnoe, droge neus, abdominale distensies, toegenomen speekselproductie, gastro-oesofagale refluxaandoening, orale hypoesthesie, transpireren, papuleuze huiduitslag, spiercontracties, zwelling van gewrichten, spierkramp, myalgie, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, spierstijfheid, dysurie, urine incontinentie, vertraagde ejaculatie, seksuele disfunctie, asthenie, vallen, dorst, beklemd gevoel op de borst, gestegen alanine aminotransferase (ALAT), gestegen creatinine fosfokinase in het bloed, gestegen aspartaat aminotransferase en afname van het aantal bloedplaatjes. **Afleveringsstatus:** U.R. **Registratienummers:** EU/1/04/279/001-025. **Vergoeding en prijzen:** Lyrica wordt volledig vergoed binnen het GVS onder bepaalde voorwaarden. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MED-INFO (6334636).** De volledige productinformatie (SPC van 6 juli 2004) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

 Postbus 37
2900 AA Capelle aan den IJssel
www.pfizer.nl

 LYRICA™
PREGABALIN

Verkorte productinformatie Reminyl Retard Capsules 1x daags

samenstelling Reminyl Retard-capsules 1x daags met respectievelijk 8, 16 en 24 mg galantamine. Filmomhulde tabletten met 4 mg galantamine. **indicaties** Symptomatische behandeling van milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimer-type. **dosering en toediening** Reminyl Retard-capsules 1x daags moeten eenmaal per dag, bij voorkeur 's ochtends bij de maaltijd, worden ingenomen. Tabletten worden tweemaal per dag ingenomen, bij voorkeur bij de ochtend- en avondmaaltijden. Let op voldoende vochtinname tijdens de behandeling. De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 8 mg/dag gedurende 4 weken. De initiële onderhoudsdosis bedraagt 16 mg/dag. Men dient gedurende ten minste 4 weken deze dosis aan te houden. Een verhoging van de onderhoudsdosis tot 24 mg/dag dient, op individuele basis, te worden overwogen, na een adequate beoordeling van het klinische voordeel en de verdraagbaarheid. Bij patiënten die geen verhoogde respons vertonen met een dagdosering van 24 mg of die deze dosis niet verdragen, dient een dosisaanpassing tot 16 mg/dag te worden overwogen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt er therapeutisch voordeel bij heeft. Daarom dient men regelmatig het klinische voordeel van galantamine te evalueren. Het stopzetten van de behandeling dient overwogen te worden wanneer geen therapeutisch effect meer aanwezig is. Er zijn geen rebound-effecten na een plotselinge beëindiging van de behandeling (bijvoorbeeld als voorbereiding op een operatie). Bij patiënten die behandeld worden met krachtige remmers van het cytochroom P2D6 of P3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol), kan een dosisvermindering worden overwogen. **contra-indicaties** Reminyl mag niet worden toegediend aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor galantamine-hydrobromide of voor een van de hulpstoffen van de formulering. Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van Reminyl door patiënten met een ernstige vermindering van de leverfunctie en/of een ernstige vermindering van de nierfunctie, is Reminyl in deze populaties gecontra-indiceerd. Reminyl is gecontra-indiceerd bij patiënten met zowel een ernstige nier- als leverstoornis. **waarschuwingen** De diagnose van dementie van het Alzheimer-type dient te worden gesteld volgens de huidige richtlijnen door een ervaren arts. Behandeling met galantamine dient te gebeuren onder toezicht van een arts en mag enkel worden gestart wanneer een verzorger aanwezig is om regelmatig de inname van het geneesmiddel door de patiënt te controleren. Patiënten met de ziekte van Alzheimer verliezen gewicht. Behandeling met cholinesterase-remmers, zoals galantamine, is geassocieerd met gewichtsverlies bij deze patiënten. Daarom dient het lichaamsgewicht te worden gevolgd tijdens de behandeling. Evenals andere cholinomimetica moet galantamine bij de volgende aandoeningen met voorzichtigheid worden toegediend: cardiovasculaire aandoeningen, gastro-intestinale stoornissen, neurologische aandoeningen, longaandoeningen, urogenitale aandoeningen en bepaalde anesthesiologische ingrepen. Patiënten met zeldzame, erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. **interacties** Vanwege het werkingsmechanisme mag Reminyl niet gelijktijdig met andere cholinomimetica worden gebruikt. Reminyl antageert het effect van anticholinergische medicaties. Zoals te verwachten bij het gebruik van cholinomimetica is een farmacodynamische interactie mogelijk met middelen die de hartfrequentie significant verlagen (bijvoorbeeld digoxine en beta-blokkers). Vanwege de cholinomimetische eigenschappen kan Reminyl de door succinylcholine geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterken. Wanneer Reminyl gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, wordt de absorptiesnelheid van Reminyl vertraagd. De mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. Het verdient aanbeveling Reminyl gelijktijdig met voedsel in te nemen om de cholinerge bijwerkingen te minimaliseren. Interactiestudies toonden een verhoging van de biologische beschikbaarheid van Reminyl aan wanneer het tezamen werd toegediend met paroxetine, ketoconazol en erythromycine. Therapeutische doseringen Reminyl (24 mg/dag) hadden geen invloed op de kinetische parameters van digoxine en warfarine. **bijwerkingen** De meest frequente bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, anorexia, vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid en gewichtsverlies. Andere frequente bijwerkingen zijn verwardheid, vallen, letsel, slaperigheid, rinitis en infecties van de urinewegen. De meeste van deze bijwerkingen deden zich voor in de titratieperiode. Misselijkheid en braken, de meest frequente bijwerkingen, duurden in de meeste gevallen minder dan een week en de meeste patiënten vertoonden slechts één episode. Het voorschrijven van anti-emetica en voldoende drinken kunnen in deze omstandigheden nuttig zijn. **verpakking** De retard-capsules en de tabletten zitten in een PVC-PE-PVDC/Alu blisterverpakking. Beschikbare verpakkingen: 28 harde retard-capsules met respectievelijk 8, 16 en 24 mg galantamine. 56 tabletten van 4 mg. **prijzen** Volgens Z-index. **vergoeding** Volledige vergoeding. **uitgebreide productinformatie** Op verzoek beschikbaar. **datum** december 2004.

 Reminyl™
galantamine HBr
Prolonged-Release
Capsules

 JANSSEN-CILAG B.V.

Internet: www.janssen-cilag.nl
E-mail: janssen-cilag@jacnl.jcnj.com
Telefoon: 0800-242 42 42