

## REFERENCEPROGRAM

# DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF HOVEDPINESYGDOMME OG ANSIGTSSMERTER



# Diagnose og organisering

Oversigt over de vigtigste typer hovedpine og ansigtssmerter.

KARAKTER	MULIG DIAGNOSE	BESKRIVELSE	KAPITEL
AKUT OPSTÅET HOVEDPINE	Subarachnoidal-blødning m.fl.	Hyperakut, svær hovedpine +/- neurologiske symptomer	7
EPISODISK HOVEDPINE	Spændingshovedpine	Pressende hovedpine uden ledsagesymptomer	4
	Migræne +/- aura	Pulserende hovedpine, forværring ved fysisk aktivitet med kvalme, lyd- og lysoverfølsomhed	3
	Klyngehovedpine med flere	Ensidig hovedpine med ipsilaterale autonome symptomer i ansigt	5
	Trigeminusneuralgi	Sekunder varende, ensidige jagende smerter	8
KRONISK HOVEDPINE	Medicinoverforbrugshovedpine	Forbrug af hovedpinemedicin mere end 10-15 dage pr. måned	6
	Kronisk spændingshovedpine	Pressende hovedpine uden ledsagesymptomer eller medicinoverforbrug	4
	Forhøjet intrakranielt tryk inkl. tumor cerebri	Oftestiltagende styrke, ofte med kvalme og neurologiske symptomer	7

Den samme patient kan lide af flere forskellige typer hovedpine og ansigtssmerter på samme tid, og der er en lang række andre hovedpine tilstande som er sekundære til anden sygdom. Nogle af disse kan være alvorlige og bør identificeres (se kapitel 7), men generelt er de relativt sjældne og udgør <1% af praksispatienter med hovedpine.

# Indholdfortegnelse

	Side	
■ 1. Indledning	4	■
■ 2. Diagnose og organisering	6	■
■ 3. Migræne	12	■
■ 4. Spændingshovedpine	22	■
■ 5. Klyngehovedpine	28	■
■ 6. Medicin-overforbrugs hovedpine	35	■
■ 7. Sekundære hovedpineformer	40	■
■ 8. Trigeminusneuralgi	44	■
■ 9. Hormoner og migræne	50	■
■ 10. Hovedpine hos børn	54	■
■ 11. Referencer	62	■

## ARBEJDSGRUPPE:

Lars Bendtsen

Steffen Birk

Helge Kasch

Karen Aegidius

Per Schmidt Sørensen

Lise Lykke Thomsen

Lars Poulsen

Mary-Jette Rasmussen

Christina Kruuse

Rigmor Jensen

Referenceprogram, Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter,  
Dansk Hovedpine Selskab, 2. udgave, 2010.

# Kapitel 1. Indledning

## 1.1. Indledning

Hovedpinesygdomme er blandt de 10 mest omkostningstunge sygdomme i Europa, og hver 3. dansker har på et eller andet tidspunkt i sit liv søgt læge på grund af hovedpine. I en almindelig dansk lægepraksis har mere end 10% af patienterne migræne og 5% har en kronisk, ofte invaliderende, hovedpine. På grund af hyppigheden er de samlede samfundsøkonomiske omkostninger ved hovedpine meget omfattende og betinger alene 20% af det samlede sygefravær på det danske arbejdsmarked. Tab af livskvalitet for den hovedpineramte og dennes omgivelser er ligeledes betydelige. Medicinforbruget er stigende og med introduktion af nyere specifikke migrænemidler samt nye forebyggende lægemidler er der et meget stort behov for en systematisk og opdateret behandlingsstrategi i Danmark. Langt de fleste danskere med hovedpine behandles aktuelt i primærsektoren og bør forblive det i fremtiden, men der er et stigende behov for klare retningslinjer for visitering og organisering af specialistbehandling af de sværere og sjældne hovedpinetilstande.

Der foreligger nu internationale, generelle anbefalinger for behandling af migræne og andre primære hovedpinesygdomme, og der er også et stort behov for implementering af disse retningslinjer til danske forhold.

Patienter med trigeminusneuralgi og andre typer ansigtssmerter behandles typisk af neurologiske speciallæger i Danmark, men også her er der et stigende behov for organisering og systematisering af behandlingstilbud især i lyset af nye behandlingsstrategier. Denne type smertetilstande er definatorisk tæt knyttet til hovedpinesygdomme og medtages derfor i de aktuelle retningslinjer.

På denne baggrund nedsatte Dansk Hovedpine Selskab en arbejdsgruppe til at revidere det hidtidige danske referenceprogram for hovedpinesygdomme fra 1994. Det nuværende referenceprogram er udarbejdet i relation til de generelle anbefalinger fra Sundhedsstyrelsens tidligere referenceprogramudvalg og har været udsendt i en høringsfase i Dansk Neurologisk Selskab og Dansk Hovedpine Selskab.

## 1.2. Formål

Formålet med denne vejledning er at etablere fælles retningslinjer for

- diagnosticering,
- organisering
- behandling af de hyppigste primære hovedpinesygdomme som migræne, spændingshovedpine og klyngehovedpine samt trigeminusneuralgi i Danmark samt at
- beskrive faresignaler for alvorlige livstruende og andre sekundære hovedpinetilstande

## 1.3. Opbygning af retningslinjerne

De aktuelle retningslinjer er opbygget med tabeller, for at fremme brugervenlighed, hurtige opslag og tilgængelighed i den kliniske hverdag. De enkelte kapitler kan derfor læses separat, og de vigtigste pointer er gentaget. I tabellerne er angivet ICD-10 samt ICPC-2 diagnosekoder f.eks. i tabel 3.1. [G43.0/N89].

Efter et indledende kapitel med baggrund og generel information samt resume er der fokuseret på den diagnostiske proces, udredning og organisering. Ved hovedpinesygdomme og ansigtssmerter er anamnesen meget vigtigt, da diagnosen i langt de fleste tilfælde primært stilles på baggrund af anamnesen. En korrekt diagnose er en absolut forudsætning for en korrekt behandling.

Dernæst beskrives de enkelte hovedpinesygdomme i separate kapitler med karakteristika, diagnose, differentialdiagnoser og behandling samt en litteraturliste. Afslutningsvis beskrives de tværgående problemstillinger hos børn og unge samt hos kvinder i relation til hormoner, graviditet og amning.

Der foreligger en samlet og meget omfattende evidensvurdering af den anbefalede behandling, men man har bevidst fravalgt at anføre evidensklasseniveauet for at fremme vejledningens læsbarhed og mindske omfanget. Der henvises venligst til den anbefalede litteratur.

## 1.4. Målgruppe

Alle læger og andet fagpersonale, der regelmæssigt møder patienter med hovedpine og ansigtssmerter, med fokus på praktiserende speciallæger i almen medicin, yngre læger under uddannelse, neurologer og pædiatere i såvel praksis som på hospitalsafdelinger samt beslutningstagere i den offentlige forvaltning.

# Kapitel 2. Diagnose og organisering

## 2.1. Forekomst

De fleste har oplevet at have hovedpine af og til, men betragter det som et normalt, forbigående fænomen. Hovedpine er imidlertid et problem for omkring 40% af den europæiske befolkning. I en gennemsnitlig almen praksis (1500 patienter) er der således:

- 150 voksne og 30 børn med generende migræne.
- 65 voksne og 10 børn med daglig hovedpine og en stor del af disse har medicinoverforbrugs-hovedpine.
- 1 patient med klyngehovedpine.

Tabel 2.1 giver en oversigt over de vigtigste typer hovedpine og ansigtssmerter.

**TABEL 2.1**

KARAKTER	MULIG DIAGNOSE	BESKRIVELSE	KAPITEL
AKUT OPSTÅET HOVEDPINE	Subarachnoidal-blødning m.fl.	Hyperakut, svær hovedpine +/- neurologiske symptomer	7
EPISODISK HOVEDPINE	Spændingshovedpine	Pressende hovedpine uden ledsagesymptomer	4
	Migræne +/- aura	Pulserende hovedpine, forværring ved fysisk aktivitet med kvalme, lyd- og lysoverfølsomhed	3
	Klyngehovedpine med flere	Ensidig hovedpine med ipsilaterale autonome symptomer i ansigt	5
	Trigeminusneuralgi	Sekunder varende, ensidige jagende smerter	8
KRONISK HOVEDPINE	Medicinoverforbrugshovedpine	Forbrug af hovedpinemedicin mere end 10-15 dage pr. måned	6
	Kronisk spændingshovedpine	Pressende hovedpine uden ledsagesymptomer eller medicinoverforbrug	4
	Forhøjet intrakranielt tryk inkl. tumor cerebri	Oftestiltagende styrke, ofte med kvalme og neurologiske symptomer	7

Den samme patient kan lide af flere forskellige typer hovedpine og ansigtssmerter på samme tid, og der er en lang række andre hovedpinetilstande som er sekundære til anden sygdom. Nogle af disse kan være alvorlige og bør identificeres (se kapitel 7), men generelt er de relativt sjældne og udgør <1% af praksispatienter med hovedpine.

## 2.2. Optagelse af en hovedpine/ansigtssmerteanamnese

Anamnesen er altafgørende i diagnostikken af alle primære hovedpinetilstande, ansigts-smerter samt ved medicinoverforbrugshovedpine (tabel 2.2). Der er ingen sikre, diagnostiske tests. Historien skal afklare eventuelle advarselstegn på en alvorlig sekundær hovedpine.

**TABEL 2.2**

NYTTIGE SPØRGSMÅL	
Hvor mange forskellige hovedpinetyper/ansigtssmerter har du? Separat anamnese for hver type!	
TIDSFORLØB	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hvorfor søger du læge nu?</li><li>• Hvornår er den startet?</li><li>• Hvor ofte kommer den (episodisk, daglig og/eller konstant)?</li><li>• Hvor længe varer det enkelte anfald?</li></ul>
KARAKTER	<ul style="list-style-type: none"><li>• Intensitet af smerten?</li><li>• Smertekvalitet og type?</li><li>• Hvor sidder smerten og breder den sig?</li><li>• Ledsagesymptomer?</li></ul>
ÅRSAGER	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disponerende og/eller trigger faktorer?</li><li>• Forstærkende og lindrende faktorer?</li><li>• Familiære dispositioner til hovedpine/ansigtssmerter?</li></ul>
REAKTIONSMØNSTER	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hvad gør du under anfaldet?</li><li>• Påvirkning af aktivitetsniveau?</li><li>• Medicinindtag, hvilken og hvor meget?</li></ul>
GENERAL HELBREDSTIL- STAND MELLEMANFALD	<ul style="list-style-type: none"><li>• Helt rask eller vedvarende symptomer mellem anfald?</li><li>• Bekymringer, angst, eller frygt for nye anfald og deres årsager?</li></ul>

**Faresignaler** ved sygehistorien eller den objektive undersøgelse, som skal medføre yderligere undersøgelse:

- Tordenskraldshovedpine (pludselig indsættende hovedpine af svær styrke)
- Hovedpine med atypisk aura (varer over 1 time, eller inkluderer motorisk udfald)
- Nyopstået hovedpine hos en patient kendt med cancer eller HIV
- Hovedpine/ansigtssmerter ledsaget af feber eller neurologiske udfald
- Progredierende hovedpine over uger
- Nyopstået hovedpine hos patienter under 10 år eller over 40 år



## 2.3. Objektiv undersøgelse af en hovedpine/ansigtssmertepatient

Objektiv og neurologisk undersøgelse gennemføres for at udelukke eller bekræfte sekundær hovedpine. Den objektive undersøgelse vil ved de primære hovedpineformer oftest være normal. Under et anfald af klyngehovedpine er der objektive fund med tåreflod, øjnrødme, ptose og lignende (se kapitel 5). Ved trigeminusneuralgi kan der oftest identificeres triggerpunkter for smerten (se kapitel 8). Blodtryk og puls bør altid foreligge. CT/ MR scanning er sjældent indiceret men bør foretages, hvis anamnesen eller den objektive undersøgelse tyder på, at hovedpinen skyldes sekundær lidelse.

## 2.4. Diagnostisk dagbog og kalender

Når alvorlig sekundær hovedpine er udelukket kan anvendelse af en hovedpinedagbog (figur 2.1) i mindst 4 uger samt hovedpinekalender (figur 2.2) over nogle måneder stærkt anbefales. Hovedpinedagbøger og kalendere kan downloades og/eller rekvireres fra Dansk Hovedpine Selskabs hjemmeside [www.dhos.dk](http://www.dhos.dk). Hovedpinemønster, evt. trigger faktorer og medicinforbrug klarlægges på denne måde for både patient og læge.

**FIGUR 2.1.**

Hovedpinedagbog.  
Kan downloades  
på [www.dhos.dk](http://www.dhos.dk).

<b>DIAGNOSTISK HOVEDPINEDAGBOG</b>	
<small>Udfyldes hver aften på dage, hvor der har været hovedpine. Der sættes kryds i de kasser, der passer bedst til hvert spørgsmål. Læs instruktionen omhyggeligt.</small>	
Navn: _____ CPR: _____	
Start på registrering: _____ - 20	Slut på registrering: _____ - 20
1. År: _____	Date: / / / / / / / /
2. Hvornår begyndte hovedpinen? nærmeste time:	
3. Hvornår forsvandt hovedpinen nærmeste time:	
4. Var der <b>lige før</b> hovedpinen forstyrrelser af	synet: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	følelsensløshed: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	tårevens: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. Var hovedpinen	dobbeltsidig: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	højresidig: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	venstresidig: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6. Var hovedpinen	konstant: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	pulserende: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7. Var hovedpinen gennemsnit af hele dagen	let: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	midt: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	svær: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8. Blev hovedpinen forværret ved fysisk aktivitet, f.eks. trappegang?	nej: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	ja: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9. Var der kvalme?	ingen: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	let: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	midt: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	svær: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10. Overfølsom overfor lys?	nej: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	ja: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11. Overfølsom overfor lyd?	nej: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	ja: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12. Er der noget, der har udløst dette tilfælde?	hvad: _____
13. Blev der taget medicin? (navn for hvert navn hvor meget og tidspunktet for indtagelsen)	navn: _____
	hvor meget: _____
	kløkken: _____
	navn: _____
	hvor meget: _____
	kløkken: _____
	navn: _____
	hvor meget: _____
	kløkken: _____

\*) Let = hammer ikke arbejde eller anden aktivitet.  
Midt = hammer, men forhindrer ikke arbejde eller anden aktivitet.  
Svær = forhindrer arbejde eller anden aktivitet.

**FIGUR 2.2.**

Hovedpinekalender. Kan downloades på [www.dhos.dk](http://www.dhos.dk).

CPR:		NAVN:						År: 20	
Januar	Februar	Marts	April	Maj	Juni	Januar	Februar	Marts	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
Jul	August	September	Oktober	November	December	Januar	Februar	Marts	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									

**Hovedpinekalender**

**Vejledning:**  
Hovedpinedagbogen udfyldes hver aften som et gennemsnit af dagen:

**Ved migræne:**  
1 = let, 2 = middel, 3 = svær

**Ved hovedpine af spændingstypen:**  
x = let, xx = middel, xxx = svær

**Ved klyngehovedpine (Horton):**  
z = let, zz = middel, zzz = svær

**Ved trigeminusneuralgi:**  
o = let, oo = middel, ooo = svær

**Let:**  
Hæmmer ikke arbejde eller anden aktivitet.

**Middel:**  
Hæmmer, men forhindrer ikke, arbejde.

**Svær:**  
Forhindrer arbejde eller anden aktivitet.

Behandler:

Husk at medbringe hovedpinekalenderen ved ALLE lægekonsultationer

egne noter:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

*Foldes på midten til A5 format, kan evt. foldes endnu en gang til A6 format, så den kan ligge i en lommebog eller lignende.*

## 2.5. Organisering af behandling i Danmark

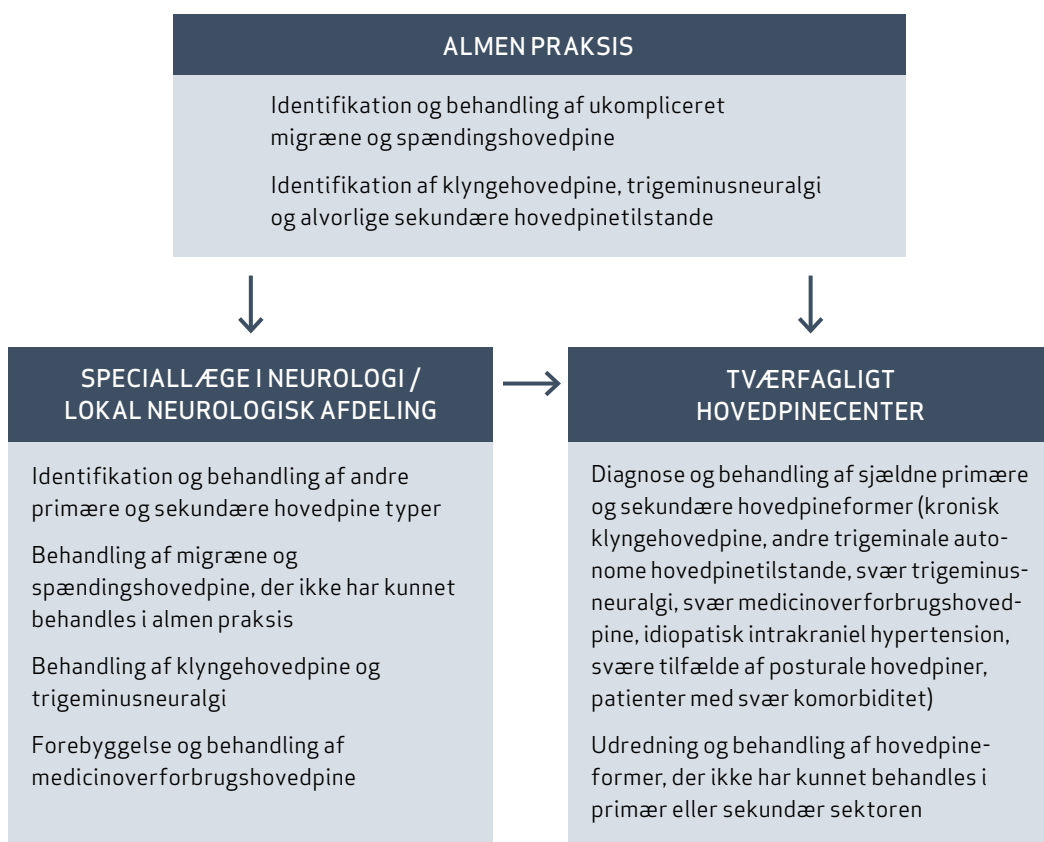
Udredning og behandling foretages generelt på 3 niveauer (se figur 2.3). Der er nu udarbejdet Europæiske retningslinjer for organisering for hovedpinesygdomme. I Danmark er det primærsektoren, det vil i de fleste tilfælde sige den alment praktiserende læge, der er og bør være nøglepersonen i udredning og behandling af hovedpine.

På det sekundære niveau er det den praktiserende speciallæge i neurologi eller andet relateret fagpersonale med interesse/erfaring for smertetilstande eller den lokale neurologiske afdeling, der varetager udredning og behandling.

Det tertiære niveau udgøres af hovedpinecentre, hvor speciallæger og tværfagligt personale med særlig viden om hovedpine varetager udredning og behandling på højeste nationale niveau (se figur 2.3).

**FIGUR 2.3**

Organisering af udredning og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter i Danmark



# Kapitel 3. Migræne med og uden aura

## 3.1. Diagnose

De to hyppigste undertyper af migræne er migræne med aura og migræne uden aura. Mange patienter har begge typer. Migræne uden aura er en anfaldsvis hovedpinelidelse med en varighed på mellem 4-72 timer, hvis typiske karakteristika er halvsidig hovedpine af dunkende kvalitet, moderat til svær intensitet og med forværring ved almindelig fysisk aktivitet. Hovedpinen er typisk ledsaget af kvalme, opkastninger samt fonofobi og fotofobi (se tabel 3.1). Patienterne er symptomfri mellem anfaldene. Den internationale hovedpineklassifikation (1) har været et meget stort fremskridt for vores forståelse af de forskellige hovedpineformer, men har også den svaghed, at den fokuserer på symptomer og ikke patienter. Det kan derfor være nyttigt at fokusere på de overordnede forskelle på migræne og den hyppigste differentialdiagnose, spændingshovedpine, når man skal stille diagnosen. Desuden skal man huske, at mange patienter lider både af migræne og spændingshovedpine. I tabel 3.2 er angivet nogle typiske træk ved de to former for hovedpine.

Cirka en tredjedel af patienter med migræne har aura (2). Aurafasen består af lateraliserede reversible symptomer fra syns- eller følesansen, såsom flimmerskotomer og føleforstyrrelser. Forbigående afasi kan også ses. Typisk er gradvis udvikling af symptomerne over minutter, en varighed af hvert aurasymptom på 5-60 minutter, og at forskellige typer af symptomer efterfølger hinanden (se tabel 3.1). Hvis auraen inkluderer lammelser klassificeres som Hemiplegisk migræne. Ved migræne med aura opfylder hovedpinefasen ofte hovedpinekriterierne for migræne uden aura og klassificeres så som Typisk aura med migræne hovedpine (se tabel 3.1). Det skal bemærkes, at aura ikke nødvendigvis efterfølges af hovedpine, eller at hovedpinen ikke opfylder kriterier for migræne uden aura. I disse tilfælde diagnosticeres migrænen som Typisk aura med ikke-migrænøs hovedpine eller Typisk aura uden hovedpine (1).

## 3.2. Baggrund

Migrænesygdommene er meget hyppige med en livstidsprævalens på ca. 16% i Danmark (3, 4). Migræne optræder i alle aldersgrupper, også hos børn (se dette afsnit). Der er flere kvinder end mænd med migræne, specielt ved migræne uden aura, hvor M/F ratio er 1:3 (3) (se kapitel 9).

Der har været en betydelig fremgang i forståelsen af mekanismerne bag migræne i nyere tid. Det er mest sandsynligt, at migræne er en neurovaskulær sygdom, hvor genetisk disposition gør hjernen hos migrænikere modtagelig over for en række endogene og eksogene

trigge faktorer. Migræne aura skyldes sandsynligvis en forbigående langsomt udbredende nedsat neuronal metabolisme typisk startende occipitalt, såkaldt cortical spreading depression (5, 6). Migræne hovedpinen skyldes sandsynligvis aktivering af nociceptorer i meninges og cerebrale blodkar og sekundært øget smertefølsomhed i centralnervesystemet (7).

### 3.3. Klinisk vurdering og særligt udredningsprogram.

Brug af hovedpinedagbog er essentiel for at stille den korrekte diagnose, specielt for at skelne mellem milde migræneanfald og spændingshovedpine samt for at udelukke medicinoverforbrugshovedpine. Komorbide sygdomme, f.eks. hypertension, astma, svær overvægt og depression, skal ligeledes diagnosticeres og behandles. Eventuelle komorbide sygdomme er af afgørende betydning ved valg af forebyggende medicin. Migræne er en godartet sygdom, men kvinder med migræne med aura har øget risiko for apopleksi, selv om den absolutte risiko er lille (se kapitel 9 "Hormoner og migræne"). Der er typisk ikke behov for parakliniske undersøgelser, se kapitel 2.

### 3.4. Non-farmakologisk behandling

- Der er generelt sparsomme holdepunkter for effekten af non-farmakologiske behandlinger ved migræne
- Information om årsagerne til migræne og mulighederne for behandling, grundig undersøgelse så patienten føler sig tryk og ikke frygter at fejle noget livstruende, samt blot det at tage patienten alvorligt, kan hos nogle patienter have en gavnlige effekt
- Identificer og reducer så vidt muligt disponerende faktorer som f.eks. stress og depression/angst
- Identificer og eliminer så vidt muligt udløsende faktorer, f.eks. uregelmæssig levevis (f.eks. dårligt søvnmønster eller uregelmæssig fødeindtagelse) og indtag af provokerende fødeemner f.eks. rødvin og visse oste
- Fysioterapi bør primært rettes mod instruktion i korrekte arbejdsstillinger, holdningskorrektion og instruktion i aktive hjemmeøvelser. Fysisk aktivitet kan være gavnlige
- Biofeedback terapi har dokumenteret effekt ved migræne (8)
- Adfærdsterapi og kognitiv terapi (stress- og smertehåndtering) er sandsynligvis effektivt men tilbydes kun i begrænset omfang i Danmark
- Kontrollerede undersøgelser af effekten af akupunktur har givet divergerende resultater

## 3.5. Farmakologisk behandling

Medicinsk behandling inddeles i anfalds behandling og profylaktisk behandling.

### 3.5.1. Anfaldsbehandling

#### 3.5.1.1. Generelle retningslinjer

- Der er ikke påvist sikker forskel i effekt mellem simple analgetika (paracetamol, NSAID og acetylsalicylsyre) alene eller i kombination med antiemetika og triptaner (9). Simple analgetika evt. kombineret med antiemetika er derfor førstevalg (10). Mange af de patienter der har utilstrækkelig effekt af simple analgetika har god effekt af triptaner (10)
- Trinvis behandling hvor man sædvanligvis behandler tre anfald på hvert trin, før man går videre til det næste anbefales. Herved opnås den mest effektive og prisbillige behandling (2, 10)
- Første trin består af simple analgetika eventuelt plus et kvalmestillende middel
- Andet trin består af triptaner
- Sekalealkaloider (ergotamin og Gynergen) bruges stort set ikke længere pga. risiko for alvorlige bivirkninger. Bør kun bruges af specialister
- Behandlingen bør foretages tidligt i et anfald (11), triptaner dog først efter evt. aurafase
- Der er ofte bedre effekt af den medicinske behandling, hvis denne kombineres med ro og evt. søvn. Hvis patienten har vanskeligt ved at falde til ro kan der gives benzodiazepin f.eks. 5 mg diazepam
- Vær opmærksom på forebyggelse af medicinoverforbrugshovedpine (se kapitel 6)

#### 3.5.1.2. Simple analgetika og antiemetika

- Der er påvist effekt af paracetamol, acetylsalicylsyre og forskellige NSAID til behandling af migræne anfald (2, 10). Se tabel 3.3 for foreslåede doser.
- Ved ledsagende kvalme kan simple analgetika kombineres med antiemetika dels for at behandle de vegetative symptomer dels for at øge resorptionen af analgetika (12). Der kan benyttes metoclopramid 20 mg suppositorium (eller evt. tablet 10-20 mg ved modvilje mod suppositorier) eller tablet domperidon 10-20 mg (sidstnævnte bruges specielt til unge pga. mindre risiko for extrapyramidale bivirkninger). Se tabel 3.3
- Simple analgetika bør højst benyttes 14 dage per måned for at undgå medicinoverforbrugshovedpine

### 3.5.1.3. Triptaner

- Triptanerne er generelt ligeværdige mht. effekt og bivirkninger (13), men der kan være betydelig forskel på, hvor godt den enkelte patient responderer på de forskellige triptaner (10). Tabel 3.4 viser de markedsførte triptaner i Danmark
- Patienter, der ikke har effekt af ét triptan kan have effekt af et andet. Før effekt af triptaner kan udelukkes, bør patienten som tommelfingerregel have forsøgt 3 forskellige triptaner, hver på 3 forskellige anfald (2)
- Der er betydelige prisforskelle mellem triptanerne
- Der er ikke evidens for, at smeltetabletter eller hurtigt opløselige tabletter virker hurtigere end almindelige tabletter. Næsespray og subkutan injektion virker hurtigere end tabletter
- Triptaner bør tages tidligt i anfaldet (mens smerten er mild) (14) men ikke under aurafasen, da de ikke er effektive her (11). Det er vigtigt, at patienten kan skelne mellem migræne og spændingshovedpine for at undgå et overforbrug af triptaner
- Nogle studier tyder på, at en kombination af triptan og NSAID er mere effektivt end hvert medikament alene (15)
- Orale triptaner kan ved udtalt kvalme/opkastninger kombineres med kvalmestillende metoclopramid (16) eller domperidon; evt. bør ikke-oral administrationsform (næsespray, suppositorium eller subkutan injektion) bruges
- Cirka 20-50% af patienterne oplever recidiv af migrænen indenfor 48 timer. En ny dosis triptan er normalt effektiv i disse tilfælde. Recidiv af migræne kan også behandles med NSAID
- Ved manglende effekt af et triptan opnås der normalt ikke noget ved at gentage behandlingen med triptan ved samme anfald
- Triptaner bør højst benyttes 9 dage per måned for at undgå medicinoverforbrugshovedpine
- Almindelige bivirkninger er trykkende fornemmelse i brystet, kvalme, distale paræstesier, træthed
- Triptaner er bl.a. kontraindiceret ved ukontrolleret hypertension, iskæmiske hjertelidelser, tidligere cerebrale infarkter og perifere vaskulære lidelser. Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter <18 år og >65 år. Sumatriptan næsespray 10 mg er dog godkendt til unge 12-17 år. Se [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk) for uddybende liste

## 3.5.2. Forebyggende behandling

### 3.5.2.1. Generelle retningslinjer

- Forebyggende behandling tilbydes for at reducere frekvensen eller sværhedsgraden af anfald.
- Forebyggende behandling bør overvejes (10) hvis
  - antallet af anfald per måned er 2 eller højere
  - der er dårlig effekt af anfaldsmedicin
  - patientens livskvalitet er betydeligt forringet pga. migrænen
  - der er hyppige eller meget langvarige tilfælde af aura
- Grundig information til patienten om formål, bivirkninger og realistiske forventninger til effekt er vigtig
- Profylaktisk behandling anses generelt for succesfuld, hvis hyppigheden eller styrken af migræne kan halveres uden at der forekommer for generende bivirkninger (10)
- Medicinoverforbrug skal være saneret forinden (se kapitel 6)
- Vælg profylaktisk medikament ud fra videnskabelig evidens for effekt, bivirkningsprofil og konkurrerende lidelser. Tabellerne 3.5 og 3.6 giver en oversigt over første, andet og tredje valgs præparater
- Brug langsom optitrering for at minimere bivirkninger
- Brug hovedpinekalender for at dokumentere effekten
- Profylaksebehandlingen bør forsøges i minimum 2-3 mdr. på fuld dosis før det endeligt kan vurderes om der er effekt (med mindre det ikke tolereres pga. bivirkninger)
- Ved effekt bør medicinen forsøges seponeret hver 6-12 mdr. for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen
- Manglende effekt af en type profylakse udelukker ikke effekt af andre typer profylakse
- Der foreligger ikke evidens for effekt ved kombination af flere former for profylakse
- Ved  $\geq 4$  anfald pr. måned eller  $\leq 10$  hovedpinedage pr. måned skal medicinoverforbrug udelukkes

### 3.5.2.2. Betablokkere

Betablokkere uden egenstimulerende effekt har veldokumenteret forebyggende effekt ved migræne. Betablokkere bør normalt vælges som det første af 1. valgs præparaterne. Der er bedst evidens for propranolol og metoprolol (17). Typisk dosering for metoprolol er 50 mg x 1 i en uge herefter 100 mg x 1 evt. stigende til 150-200 mg i døgnet ved manglende effekt. Typisk dosering for propranolol er 40 mg x 2 stigende med en uges interval til max. 120 mg x 2.



Der er ofte effekt ved 120-160 mg dagligt. Når dosis er fastlagt kan der skiftes til retardpræparat mhp. at øge compliance. Der er desuden en vis evidens for effekt af bisoprolol, timolol og atenolol (10). Bivirkninger omfatter bl.a. træthed, svimmelhed, nedsat fysisk formåen og kølige ekstremiteter. Se tabel 3.5.

### 3.5.2.3. Anti-epileptika

Topiramat (18) og valproat (19) har veldokumenteret effekt som er sammenlignelig med betablokkere men har generelt flere bivirkninger. Typisk dosering for topiramat er 25 mg x 1 stigende med 25 mg med 14 dages mellemrum til 100 mg dagligt fordelt på 2 doser. Senere evt. dosisregulering til 50-200 mg dagligt fordelt på 2 doser. Bivirkninger omfatter bl.a. paræstesier, sedation, svimmelhed, vægttab, nyresten og diverse kognitive bivirkninger. Typisk dosering for valproat er 1000 mg x 1 evt. senere dosisregulering til 500-1800 mg x 1 (10). Bivirkninger omfatter bl.a. dyspepsi, tremor manuuum, vægtøgning, leverpåvirkning, trombocytopeni og fostermisdannelser. Se tabel 3.5.

### 3.5.2.4. Calcium kanal blokker

Flunarizin har sammenlignelig effekt med betablokkere men har generelt flere bivirkninger (20). Dosering er 10 mg x 1, ældre halv dosis (10). Bivirkninger omfatter bl.a. døsigthed, træthed, vægtøgning, depression og demaskering af latent Parkinsons sygdom. Se tabel 3.5.

### 3.5.2.5. Andet og tredje valgs præparater

Der findes en række medikamenter som har mindre evidens for effekt eller flere bivirkninger end de nævnte første valgs præparater og som derfor rubriceres som andet eller tredje valgs præparater, se tabel 3.6. Flere af disse vil normalt kun benyttes af specialister.

Naproxen doseres som 500 mg x 2 og kan også bruges i kortere perioder ved behandling af menstruationsrelateret migræne (21)(se afsnittet om migræne og hormoner). Candesartan har få bivirkninger (22). Typisk dosering for candesartan er 8 mg x 1 i en uge herefter 16 mg x 1, evt. stigende til 24-32 mg i døgnet. Amitriptylin er specielt velegnet, hvis patienten også lider af hyppig spændingshovedpine (10). Typisk dosering er 10 mg x 1 stigende med 10 mg med en uges mellemrum til 10-100 mg dagligt. Hele dosis gives 1-2 timer før sengetid. Typisk dosis, hvor der er bedst balance mellem effekt og bivirkninger, er 30-50 mg dagligt. Pizotifen doseres som 0,5 mg hver 3. dag til 1,5 mg nocte evt. stigende til 1 mg x 3. Bivirkningerne omfatter bl.a. vægtøgning og træthed.

**TABEL 3.1.**

Klassifikation af migræne uden aura og typisk aura med migræne hovedpine (1)

<b>1.1 [G43.0/N89] MIGRÆNE UDEN AURA</b>
<b>A. Mindst 5 anfald der opfylder kriterierne B-D</b>
<b>B. Hovedpineanfald varende 4-72 timer (ubehandlet eller behandlet uden held)</b>
<b>C. Hovedpinen har mindst 2 af følgende karakteristika:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Unilateral lokalisation</li><li>2. Pulserende karakter</li><li>3. Moderat eller stærk intensitet</li><li>4. Forværring ved rutinemæssig fysisk aktivitet som f.eks. at gå op ad trapper</li></ol>
<b>D. Under hovedpinen mindst ét af følgende:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kvalme og/eller opkastning</li><li>2. Fotofobi og fonofobi</li></ol>
<b>E. Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom</b>
<b>1.2.1 [G43.10/N89] TYPISK AURA MED MIGRÆNE HOVEDPINE</b>
<b>A. Mindst 2 anfald der opfylder kriterierne B-D</b>
<b>B. Aura bestående af mindst ét af følgende, men ikke inkluderende kræftnedsættelse:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fuldt reversible visuelle symptomer inklusive positive egenskaber (f.eks. flimmer, pletter eller linjer) og/eller negative egenskaber (f.eks. synstab)</li><li>2. Fuldt reversible sensoriske symptomer inklusive positive egenskaber (f.eks. prikken og stikken) og/eller negative egenskaber (f.eks. følelseløshed)</li><li>3. Fuldt reversibel afasi</li></ol>
<b>C. Mindst 2 af følgende:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Homonyme synsforstyrrelser og/eller unilaterale sensoriske forstyrrelser</li><li>2. Mindst et aurasymptom udvikles gradvist over <math>\geq 5</math> minutter og/eller forskellige aura symptomer opstår i forlængelse af hinanden over <math>\geq 5</math> minutter</li><li>3. Hvert symptom varer <math>\geq 5</math> minutter og <math>\leq 60</math> minutter</li></ol>
<b>D. Hovedpine, opfyldende kriterier B-D for 1.1 Migræne uden aura, begynder under aura eller følger efter aura indenfor 60 minutter</b>
<b>E. Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom</b>

**TABEL 3.2.**

Karakteristika der kan bruges til at skelne mellem migræne og spændingshovedpine.

	MIGRÆNE	SPÆNDINGSHOVEDPINE
TIDSMØNSTER	Anfaldsvis, varende 4-72 timer	Variierende, fra episoder varende 30 minutter til kontinuerlig hovedpine
HOVEDPINE KARAKTERISTIKA	Ofte unilateral og pulserende med forværring ved fysisk aktivitet	Ofte bilateral og pressende, normalt ingen forværring ved fysisk aktivitet
INTENSITET	Typisk moderat til svær	Typisk mild til moderat
LEDSAGE SYMPTOMER	Ofte kvalme og/eller opkastning samt fotofobi og fonofobi	Ingen eller kun mild kvalme, fotofobi eller fonofobi

**TABEL 3.3.**

Anfaldsbehandling af migræne, første trin: Simple analgetika og antiemetika med påvist effekt ved anfaldsbehandling af migræne og foreslåede initiale doser (2, 10). Disse præparater kan typisk tages 2-3 gange i døgnet.

ANALGETIKA	INITIAL DOSIS	KVALME-STILLENDENDE	INITIAL DOSIS
Acetylsalicylsyre	1.000 mg	Metoclopramid	10-20 mg
Ibuprofen	400-600 mg	Domperidon	20 mg
Naproxen	500-750 mg		
Diclofenac	50-100 mg		
Tolfenamysyre	200 mg		
Paracetamol	1.000 mg		

**TABEL 3.4.**

Anfaldsbehandling af migræne, andet trin: Triptaner som er tilgængelige i Danmark (anført efter tidspunkt for markedsføring).

TRIPTAN	FORMULERING	KOMMENTAR
Sumatriptan	Tabletter 50 og 100 mg,	
	Næsespray 10 og 20 mg,	
	Suppositorier 25 mg,	
	Subkutan injektion 6 mg	
Zolmitriptan	Tabletter 2,5 og 5 mg	
Naratriptan	Tabletter 2,5 mg	Mindre effekt end sumatriptan
Rizatriptan	Tabletter 10 mg	5 mg ved behandling med propranolol
Almotriptan	Tabletter 12,5 mg	Muligvis færre bivirkninger end sumatriptan
Eletriptan	Tabletter 40	80 mg tilladt hvis 40 mg ikke er effektivt
Frovatriptan	Tabletter 2,5 mg	Muligvis mindre effekt, færre bivirkninger og længere virkningsvarighed end sumatriptan

*Der kan tages yderligere en dosis efter mindst 2 timer, hvis der var effekt af første dosis, men hovedpinen vender tilbage. Generelt maksimalt 2 doser per døgn.*

**TABEL 3.5.**

Forebyggende medicin mod migræne. Førstevalgspræparater (10).  
 Rekommanderede doser.

PRÆPARAT	DAGLIG DOSIS
<b>BETABLOKKERE</b> Metoprolol Propranolol	50-200 mg 40-240 mg
<b>ANTI-EPILEPTIKA</b> Topiramet Valproat	25-100 (200) mg 500-1800 mg
<b>CALCIUM KANAL BLOKKER</b> Flunarizin	5-10 mg

**TABEL 3.6.**

Forebyggende medicin mod migræne. Andet- og tredje-valgs præparater (10).  
 Rekommanderede doser.

PRÆPARAT	DAGLIG DOSIS
<b>ANDET VALG</b> Amitriptylin Naproxen Bisoprolol	10-100 mg 500 mg x 2 5-10 mg
<b>TREDJE VALG</b> Candesartan Lisinopril Acetylsalicylsyre Magnesium Riboflavin Metysergid Gabapentin Pitzotifen	16 mg 20 mg 300 mg 360 mg 400 mg 4-12 mg 1200-1600 mg 1,5-3 mg

# Kapitel 4. Hovedpine af spændingstype

## 4.1. Diagnose

Spændingshovedpine er karakteriseret ved en bilateral, pressende, trykkende smerte af let til moderat intensitet. Hovedpinen er ikke associeret med de typiske migræne karakteristika så som forværring ved fysisk aktivitet, opkast eller svær kvalme og overfølsomhed for lys og lyde. Der findes 3 hovedformer; 1) sporadisk episodisk hovedpine af spændingstype, 2) hyppig episodisk hovedpine af spændingstype og 3) kronisk hovedpine af spændingstype. De diagnostiske kriterier for spændingshovedpine er angivet i tabel 4.1.

## 4.2. Baggrund

Episodisk spændingshovedpine der højst er til stede et par gange om måneden giver sjældent anledning til bekymring og vil ofte være kroppens advarselssignal om u hensigtsmæssig belastning f.eks. på grund af stress eller ufysiologiske arbejdsstillinger. Hyppig episodisk og kronisk spændingshovedpine kan derimod være meget generende og kan reducere livskvaliteten betydeligt (23).

Mekanismerne bag spændingshovedpine er ikke fuldt klarlagte, men ved den episodiske form spiller meddelt smerte fra perikranielle muskuloskeletale væv samt stress sandsynligvis en vigtig rolle. Hos patienter med hyppig episodisk og kronisk spændingshovedpine er det påvist, at centralnervesystemet er overfølsomt for smerte. Dette kan skyldes utilstrækkelig hæmning af indkomne smertefulde stimuli fra muskler eller være en konsekvens af hyppige smertefulde input fra perikranielle muskuloskeletale væv (central sensibilisering) (24).

## 4.3. Klinisk vurdering og særligt udredningsprogram

Hovedpinedagbog er essentiel for at stille den korrekte diagnose, specielt for at skelne mellem spændingshovedpine og milde migræneanfald samt for at udelukke medicinoverforbrugshovedpine. Objektiv undersøgelse er vigtig, dels for at demonstrere at klagerne tages alvorligt dels for at synliggøre, at man har udelukket en alvorligere lidelse. Denne beroligelse kan have en gavnlige effekt i sig selv f.eks. hos patienter der har været nervøse for at have en hjernetumor. Undersøgelsen bør indbefatte palpation af den perikranielle muskulatur mhp. ømhed for at vurdere graden af muskuloskeletale spændinger samt vurdering af tyggeapparatet mhp. biddysfunktion og sinus mhp. sinuit. Komorbide sygdomme, specielt depression, skal ligeledes diagnosticeres og behandles. Mange patienter ønsker at få foretaget røntgenundersøgelse af nakken, men bileddannende undersøgelse af nakken er sjældent indiceret og da kun ved speciel mistanke om cervikal patologi. Vedrørende behov for parakliniske undersøgelser i øvrigt henvises til kapitel 2.

## 4.4. Non-farmakologisk behandling (se tabel 4.2)

Behandling af spændingshovedpine baseres primært på non-farmakologiske tiltag. Der er sparsomme eller ingen videnskabelige holdepunkter for disse, så de følgende anbefalinger er baseret på "expert opinion" (25).

- Identificer og eliminer så vidt muligt udløsende faktorer f.eks. stress eller ufysiologiske arbejdsstillinger. Fysisk aktivitet kan være gavnligt
- Informer om årsagerne til spændingshovedpine. Det kan forklares, at de enkelte hovedpine episoder kan skyldes muskelspændinger eller stress, mens der ved kronisk hovedpine desuden kan være en forstyrrelse i de smertereregulerende centre i nervesystemet
- Fysioterapi bør primært rettes mod instruktion i korrekte arbejdsstillinger, holdningskorrektur og instruktion i aktive hjemmeøvelser som sigter mod at reducere muskuloskeletale spændinger. Kontrollerede undersøgelser tyder på, at der er en effekt (26)
- Adfærdsterapi og kognitiv terapi (stress- og smertehåndtering) varetages typisk af psykologer. Behandlingen indebærer instruktion i afspænding, biofeedback (EMG og temperatur) og kognitive teknikker (bl.a. omstrukturering af negative tanker). Der fokuseres på håndtering af smerter og stress. Denne form for behandling tilbydes kun få steder i landet. Kontrollerede undersøgelser tyder på, at der er effekt af disse behandlinger (27). Biofeedback terapi alene har dokumenteret effekt ved spændingshovedpine (8)
- Akupunktur benyttes hyppigt. Kontrollerede undersøgelser af effekten ved spændingshovedpine har givet divergerende resultater (28)
- Manipulation af halshvirvelsøjlen samt blokade af greater occipital nerve (n. occipitalis major) har ikke haft effekt i de få kontrollerede studier der er udført

## 4.5. Farmakologisk behandling (se tabel 4.3)

### 4.5.1. Anfaldsbehandling

Der er veldokumenteret effekt af svage analgetika ved de enkelte episoder af spændingshovedpine (29), mens effekten ofte er begrænset ved den kroniske form. Følgende behandlinger kan anbefales (25):

- Ibuprofen 200-800 mg
- Ketoprofen 25 mg
- Acetylsalicylsyre 500-1000 mg
- Naproxen 250-500 mg
- Diclofenac 12,5-100 mg
- Paracetamol 1000 mg

Kontrollerede studier tyder på, at NSAID er mere effektive end acetylsalicylsyre, der igen er mere effektivt end paracetamol (25). Paracetamol tolereres imidlertid generelt bedst og mange patienter finder effekten af de svage analgetika ligeværdige, hvorfor valg af svagt analgetika må træffes på baggrund af effekt og bivirkninger for den enkelte patient. Det er yderst vigtigt, at vurdere om der overhovedet er en effekt eller om analgetika tages per automatik ("for i det mindste at gøre noget") samt at sætte grænser for at undgå et overforbrug. Simple analgetika bør højst benyttes 14 dage per måned. Kodein og diverse kombinationspræparater bør så vidt muligt undgås og højst benyttes 9 dage per måned for at forebygge medicinoverforbrugshovedpine (kapitel 6). Morfika bør undgås.

#### 4.5.2. Profylaktisk behandling

Profylaktisk behandling kan være indiceret hos patienter med kronisk spændingshovedpine hvis der er utilstrækkelig effekt af non-farmakologisk behandling og når medicin-overforbrug er udelukket (25). Flere placebo-kontrollerede studier har vist effekt af det tricykliske antidepressivum amitriptylin (30, 31), der er første valg til forebyggende behandling af kronisk spændingshovedpine. Effekten er uafhængig af eventuelt tilstedeværende depression. De nyere serotonerge og noradrenerge antidepressiva mirtazapin (30 mg/dag) (31) og venlafaxin (150 mg/dag) (32) er begge rapporteret effektive i et enkelt studie. De kan med fordel benyttes ved manglende effekt af amitriptylin eller ved samtidig depression. Mirtazapin havde effekt af samme størrelsesorden som amitriptylin. Der er ikke dokumenteret effekt af behandling med selektive serotonin reuptake hæmmere (SSRI), muskelrelaksantia eller botolinumtoxin (25).

#### Generelle retningslinjer:

- Informer grundigt om virkningsmekanismer (specielt at antidepressiva ikke gives på indikationen depression) og bivirkninger
- Langsom optrapning for at minimere bivirkninger
- Brug tilstrækkelig høj dosis
- Monitorer effekt ved hjælp af hovedpinekalender
- Effekt kan vurderes efter 1-3 måneder på slutdosis
- Forsøgsvis seponering hver 6.-12. måned



### **1. Amitriptylin tabletter, 10-75 mg nocte.**

Effekt: 30% reduktion af hovedpine i forhold til placebo.

- EKG bør kontrolleres før behandlingsstart
- 10 mg x 1, stigende med 10 mg per uge til effekt eller betydende bivirkninger (25)
- Vedligeholdelsesdosis, hvor der er bedst balance mellem effekt og bivirkninger, er typisk 30-75 mg
- Hele dosis gives ca. en time før sengetid for at bedre søvn og minimere træthed den næste dag
- Typiske bivirkninger er bl.a. mundtørhed, træthed, svimmelhed og vægtstigning

### **2. Mirtazapin tabletter, 15-30 mg nocte.**

Effekt: 30% reduktion af hovedpine i forhold til placebo.

- 15 mg x1, stigende til 30 mg x 1 efter en uge
- Gives ca. en time før sengetid
- Typiske bivirkninger er bl.a. træthed, vægtøgning og svimmelhed

## **4.6. Opsummering**

Spændingshovedpine er den mest almindelige primære hovedpineform og udgør et stort sundhedsmæssigt problem i sin hyppige episodiske eller kroniske form. Ved episodisk spændingshovedpine spiller meddelt smerter fra perikranielle muskuloskeletale væv samt stress sandsynligvis en vigtig rolle, mens en ændret central smertemodulering er involveret ved den kroniske form. Korrekt diagnose er vigtig, specielt differentiering mellem episodisk spændingshovedpine og migræne. Komorbide faktorer, f.eks. depression, samt sekundær hovedpine, f.eks. medicinoverforbrugs hovedpine, skal udelukkes.

Behandlingen baseres primært på non-farmakologiske tiltag som information, minimering af udløsende faktorer, fysioterapi med holdningskorrektion og instruktion i aktive øvelser samt stress og smertehåndtering. Den enkelte episode kan behandles med svage analgetika. Hos patienter med kronisk spændingshovedpine har analgetika sjældent effekt, hvorfor forebyggende behandling med amitriptylin eller mirtazapin kan være indiceret.

## TABEL 4.1.

### Klassifikation af spændingshovedpine (1).

#### 2.1 [G44.2/N95] SPORADISK EPISODISK HOVEDPINE AF SPÆNDINGSTYPE

- A. Mindst 10 episoder der forekommer  $<1$  dag/måned i gennemsnit ( $<12$  dage/år) og opfylder kriterierne B-D
- B. Hovedpine varende fra 30 minutter til 7 dage
- C. Hovedpinen har mindst 2 af følgende karakteristika:
  - 1. Bilateral lokalisation
  - 2. Pressende/strammende (ikke pulserende) karakter
  - 3. Mild eller moderat intensitet
  - 4. Ingen forværring ved rutinemæssig fysisk aktivitet som f.eks. at gå op ad trapper
- D. Begge de følgende:
  - 1. Ingen kvalme eller opkastning (anoreksi kan optræde)
  - 2. Højest et af følgende: fotofobi eller fonofobi
- E. Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom

#### 2.2 [G44.2/N95] HYPPIG EPISODISK HOVEDPINE AF SPÆNDINGSTYPE

##### *Som 2.1 bortset fra:*

- A. Mindst 10 episoder der forekommer  $\geq 1$  men  $<15$  dage/måned i gennemsnit i  $\geq 3$  måneder ( $\geq 12$ men  $<180$  dage/år) og opfylder kriterierne B-D

#### 2.3 [G44.2/N95] KRONISK HOVEDPINE AF SPÆNDINGSTYPE

##### *Som 2.1 bortset fra:*

- A. Hovedpine forekommer  $\geq 15$  dage/måned i gennemsnit i  $>3$  måneder ( $\geq 180$  dage/år) og opfylder kriterierne B-D
- B. Hovedpinen varer timer eller kan være konstant til stede
- D. Begge de følgende:
  - 1. Højest et af følgende: fotofobi, fonofobi eller mild kvalme
  - 2. Hverken moderat eller svær kvalme eller opkastning

**TABEL 4.2.**

#### NON-FARMAKOLOGISK BEHANDLING AF SPÆNDINGSHOVEDPINE

- Objektiv undersøgelse og beroligelse
- Udeluk anden tilgrundliggende lidelse f.eks. depression eller oromandibulær dysfunktion
- Udeluk overforbrug af smertestillende medicin
- Informer om sygdomsmekanismer
- Minimer så vidt muligt udløsende faktorer, f.eks. stress eller ufysiologisk arbejdsstilling
- Fysioterapi (dagligt øvelsesprogram og holdningskorrektion)
- Biofeedback
- Stress- og smerte-håndtering

**TABEL 4.3.**

#### FARMAKOLOGISK BEHANDLING AF SPÆNDINGSHOVEDPINE

- Behandling af den enkelte episode (paracetamol, ASA, NSAID)
- Undgå overforbrug af smertestillende tabletter
- Undgå opioider
- Forebyggende behandling overvejes ved kronisk spændingshovedpine hvor der ikke er tilstrækkelig effekt af non-farmakologisk behandling og ikke medicinoverforbrug
- Amitriptylin, mirtazapin og venlafaxin har forebyggende effekt
- Husk at informere om, at antidepressiva gives for at øge koncentrationen af smertehæmmende stoffer i centralnervesystemet og ikke for at behandle en depression
- Brug hovedpinekalender for at monitorere behandlingseffekten
- Profylaktisk medicin skal forsøges seponeret efter 6-12 måneder for at se, om der fortsat er behov for og effekt af medicinen

# Kapitel 5. Klyngehovedpine (Hortons hovedpine)

## 5.1. Diagnose

Klyngehovedpine, tidligere kaldet Hortons hovedpine, kommer i serier af anfald, de såkaldte klynger, som typisk varer 4-12 uger. Imellem klyngerne er der symptomfri perioder af meget varierende længde (fra uger til flere år). Der er tale om halvside voldsomme brændende og borende smerter omkring eller over det ene øje eller temporalt. Langt oftest er samme side afficeret ved alle anfald (kan dog skifte side). Smerterne varer typisk 45-90 minutter og kan komme flere gange i døgnet (33). Hos nogle patienter kommer anfaldene på nogenlunde samme tidspunkt på døgnet hvert døgn og hos andre kommer klyngerne på nogenlunde samme tidspunkt af året. Smerterne ledsages af ipsilaterale autonome symptomer som f.eks. næseflåd, tåreflåd, ptose, miosis og øjenlågsødem som tegn på parasymptatisk hyperaktivitet og sympatisk hypoaktivitet. Patienten er typisk urolig og agiteret under anfald. Der er ofte anfald om natten, typisk 1-2 timer efter at patienten er faldet i søvn. Migrænelignende symptomer som kvalme, foto- og fonofobi kan ses (33). Der er 2 former, den episodiske form (80-90 %) og den kroniske form (tabel 5.1).

## 5.2. Baggrund

Klyngehovedpine debuterer typisk i 20-40 års alderen og har en prævalens på 80-100 per 100.000 af befolkningen (34). Permanent remission ses, men efter 15 års sygdom vil 80 % af patienterne dog fortsat have anfald (35). Mænd rammes 3-7 gange hyppigere end kvinder. Klyngehovedpine er en af de mest invaliderende former for hovedpine (36).

Mekanismerne bag klyngehovedpine er langt fra klarlagte. Det er muligt, at klyngehovedpine til dels skyldes forstyrrelser i hypothalamus med sekundær aktivering af smertefølsomme nerver (33).

## 5.3. Klinisk vurdering og særligt udredningsprogram

Ved typisk episodisk klyngehovedpine og normal neurologisk undersøgelse er billeddiagnostik ikke obligatorisk, men ved atypiske tilfælde, behandlingsrefraktær klyngehovedpine og ved kronisk klyngehovedpine bør der foretages MR skanning af cerebrum. Billeddiagnostik udføres specielt med henblik på at udelukke rumopfyldende processer eller malformationer i midtlinjen (37) eller patologi ved sinus cavernosus, hypofysen og hypothalamus (33). Differential diagnosen over for de andre anfaldsvise trigeminale autonome cephalalgier (TACs) stilles primært ud fra anfaldsvarighed (se tabel 5.2). Desuden findes der en konstant halvside hovedpineform med ledsagende autonome symptomer, såkaldt hemikrania continuat,

der responderer på indometacin. Disse hovedpineformer er meget sjældne og beskrives ikke yderligere her. For yderligere information se EFNS Guidelines (37).

## 5.4. Non-farmakologisk behandling

Der er generelt ingen effekt af non-farmakologisk behandling ved klyngehovedpine (37).

## 5.5. Farmakologisk behandling (se tabel 5.3)

Generelle anbefalinger

- Behandling er generelt en specialistopgave
- Patienter skal have medicin mod de akutte anfald og samtidig sættes i en forebyggende medicinsk behandling
- Forebyggende behandling er den vigtigste behandling og skal opstartes hurtigst muligt ved hver ny klynge
- For de fleste forebyggende medikamenter bør dosis øges så hurtigt som muligt
- Ved total anfaldsfrihed over 14 dage (vær opmærksom på at patienterne kan have kortvarige anfald med autonome symptomer, der viser, at de fortsat er i perioden), eller når patienten selv fornemmer, at perioden er slut, bør nedtrapning af forebyggende medicin forsøges
- Alkoholindtagelse kan forværre klyngehovedpine og bør i så fald undgås i klyngeperioder. Der er ikke andre kendte trigger faktorer. Mange patienter med klyngehovedpine er storrygere. Der er ikke evidens for, at rygestop bedrer klyngehovedpinen

### 5.5.1. Anfaldsbehandling

#### 5.5.1.1. Oxygen inhalation

Inhalation af ren (100%) ilt via en ikke-genåndbar ansigtsmaske med et flow på 7-10 l/min til 7-12 l/min er effektivt til behandling af anfald. Inhalationen skal foretages i siddende, oprejst position. Det er en sikker behandling uden bivirkninger eller kontraindikationer. Cirka 60% af patienter har betydelig smertelindring inden for 30 min efter inhalation (37). Transportabelt ilt udstyr (iltbombe + maske) leveres af private firmaer efter ordination fra neurologisk afdeling. Udstyret bliver normalt leveret samme dag. Da denne service er relativt kostbar, skal patienten kun have udstyret under perioder med klyngehovedpine. Patienterne skal kontakte iltfirmaet mhp. afhentning af iltbomben, når klyngeperioden er slut. Der kan dog være regionale forskelle i regler for returnering af iltbomber, således skal patienterne i region Hovedstaden f.eks. kun aflevere iltbomberne, hvis der normalt er mere end 1 år mellem klyngeperioderne.

### 5.5.1.2. Triptaner

Injektion af sumatriptan 6 mg s.c. medfører smertefrihed hos cirka 75% af patienter inden for 15 minutter (38) og er første valgs anfaldsbehandling, hvis ilt ikke er effektivt eller tilgængeligt. Sumatriptan næsespray 20 mg (39) er også effektiv, men effekten sætter langsommere ind. Orale formuleringer af triptaner er oftest for længe om at virke (40).

Patienter med klyngehovedpine har risiko for udvikling af medicinoverforbrugshovedpine ved hyppig brug af triptaner. Almindelige bivirkninger er trykkende fornemmelse i brystet, kvalme, distale paræstesier og træthed. Triptaner er bl.a. kontraindiceret ved ukontrolleret hypertension, iskæmiske hjertelidelser, cerebrovaskulære lidelser og perifere vaskulære lidelser. Se desuden punkt 3.5.1.2. i kapitlet om migræne.

### 5.5.1.3. Andre medikamenter

Der er normalt ikke nogen effekt af almindelige analgetika.

## 5.5.2. Profylaktisk behandling

### 5.5.2.1. Verapamil

Verapamil er førstevalg til forebyggelse af klyngehovedpine (41, 42). Der findes ikke videnskabelig evidens for optimal dosering eller for om der bør benyttes standardtabletter eller depottabletter. Der kan f.eks. startes med tabletter 80 mg x 3 stigende med 80 mg per uge. Terapeutisk dosis er typisk 240-480 mg i døgnet. Ved manglende effekt kan døgndosis øges med 100 mg med minimum en uges interval. Det kan være nødvendigt at øge døgndosis op til 960 mg. Det anbefales, at EKG kontrolleres før behandlingsstart og igen ved øgning over 400 mg i døgnet, for hver gang døgndosis øges med 200 mg. Typiske bivirkninger er obstipation, svimmelhed, ankelødemer, træthed, eksantem, hypotension, bradykardi. Forsigtighed bl.a. ved hjerteinsufficiens, AV-blok og ved kombination med betablokker.

### 5.5.2.2. Prednisolon

Prednisolon benyttes ved episodisk klyngehovedpine for at opnå hurtig effekt, inden effekt af anden profylaktisk behandling sætter ind. Der er påvist effekt i åbne studier (43). Der er ofte glimrende effekt, men brugen begrænses af de alvorlige bivirkninger ved længere tids behandling. Typisk dosering er tablet 75 mg x 1 i 5 dage, herefter dosisreduktion med 12,5 mg dagligt til seponering.

### 5.5.2.3. Lithiumkarbonat

Lithiumkarbonat benyttes primært ved kronisk klyngehovedpine men kan også benyttes ved den episodiske form. Der er påvist effekt i en række åbne studier ved begge typer klyngehovedpine, mens et placebo-kontrolleret studie ikke kunne påvise effekt ved episodisk klyngehovedpine (37). Typisk dosering er tablet litiumkarbonat 300 mg (8,1 mmol) x 1 stigende efter en uge til 1 tablet 2 gange dagligt. Herefter øgning med en tablet med 14 dages mellemrum under kontrol af s-lithium. Serum-koncentration fra 0,4 til 0,8 mEq/L har vist sig at være effektiv. Før behandling kontrolleres EKG, vægt og blodprøver (kalium, natrium, kreatinin, TSH). S-lithium kontrolleres 1 gang ugentligt de første uger herefter hver 2-4. måned. Hver 3-6. måned kontrolleres s-kreatinin og TSH. Typiske bivirkninger er kvalme, løs afføring, polyuri, tremor manuum og vægtøgning.

### 5.5.2.4. Anden profylaktisk medicinsk behandling

Metysergid og Ergokoffin kan benyttes men er specialistbehandling. Der er enkelte rapporter om effekt af topiramate, melatonin, valproat og intranasalt capsaicin.

### 5.5.2.5. Profylaktisk non-farmakologisk behandling

Blokade af greater occipital nerve (n. occipitalis major) kan afbryde ophobede anfald og kan have forebyggende effekt i 4 uger eller mere efter injektionen. Der er påvist effekt i et enkelt kontrolleret studie (44). Der kan benyttes Diprospan injektionsvæske 2 ml + 0,5 ml lidocain 20 mg/ml. Diprospan 2 ml indeholder steroid svt. 10 mg betametason med protraheret virkning og 4 mg betametason med hurtig virkning. Blokaden lægges midtvejs mellem inion (protuberantia occipitalis externa) og processus mastoideus, hvor nerven kan palperes. Det er ret ukompliceret at anlægge blokaden og ikke nødvendigvis en specialisopgave. Hvis der er effekt holder denne typisk i 3-4 uger. Der skal mindst gå 3 måneder mellem at der gives blokader for at undgå bindevævsnekrose og alopeci.

I særlige behandlingsresistente tilfælde kan man overveje indoperation af elektroder, der kontinuerligt stimulerer greater occipital nerve bilateralt. Dette udføres kun i ganske få centre i verden og endnu ikke i Danmark. Enkelte steder i verden tilbydes desuden deep-brain stimulation af den posteriore hypothalamus region (37).

## 5.6. Opsummering

Klyngehovedpine er en relativt sjælden hovedpine form, men meget invaliderende, oftest let at diagnosticere, og der er ofte glimrende effekt af anfaldsbehandling og forebyggende behandling. Det er derfor vigtigt, at kunne diagnosticere patienter med klyngehovedpine således, at de kan blive behandlet sufficient. Behandlingen bør generelt foregå på specialistniveau.

### TABEL 5.1.

Klassifikation af klyngehovedpine (1).

#### 3.1 [G44.0/N90] Klyngehovedpine

A. Mindst 5 anfald der opfylder kriterierne B-D

B. Stærk unilateral orbital, supraorbital og/eller temporal smerte varende 15 til 180 minutter ubehandlet

C. Hovedpinen ledsages af mindst ét af følgende:

1. Ipsilateral konjunktival injektion og/eller tåreflåd
2. Ipsilateral nasalstenose og/eller rhinorrhoea
3. Ipsilateralt øjenlågssødem
4. Ipsilateral pande- og ansigtssved
5. Ipsilateral miosis og/eller ptose
6. Følelse af rastløshed eller agitation

D. Anfaldshyppighed fra et hver anden dag til 8 om dagen

E. Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom

#### 3.1. [G43.01/N89] Episodisk klyngehovedpine

A. Anfald opfyldende kriterier A-E for 3.1 Klyngehovedpine

B. Mindst 2 klyngeperioder varende (ubehandlet) 7-365 dage og adskilt af anfaldsfri perioder på  $\geq 1$  måned

#### 3.1.2 [G43.02/N89] Kronisk klyngehovedpine

A. Anfald opfyldende kriterier A-E for 3.1 Klyngehovedpine

B. Ingen anfaldsfri periode gennem et år eller mere eller anfaldsfri perioder varende  $< 1$  måned



**TABEL 5.2.**

Kliniske karakteristika ved de trigeminale autonome cephalalgier (TACs) (33, 37).

	KLYNGE/ HOVEDPINE	PAROXYSMAL HEMIKRANI	SUNCT
EPIDEMIOLOGI			
Kønsratio, K:M	1:3-6	2-3:1	1:8-12
Prevalens	0,9 %	0,02 %	Meget sjælden
Alder ved debut	28-30 år	20-40 år	20-50 år
SMERTE			
Type	Borende, dunkene	Borende	Jagende
Styrke	Voldsom	Voldsom	Kraftig/voldsom
Lokalisation	Periorbitalt	Orbitalt, temporalt	Orbitalt, temporalt
Varighed af anfald	15-120 min	2-45 min	5-250 sec
Anfalds frekvens	1-8 per dag	1-40 per dag	3-200 per dag
AUTONOME			
Ledsagesymptomer	Ja	Ja	Ja
Effekt af indometacin	Nej	Ja	Nej
Anfaldsbehandling	Sumatriptan inj. / spray, ilt	Ingen	Ingen
Forebyggende behandling	Verapamil, litium prednisolon	Indometacin	Lamotrigin, topira- mat, gabapentin

SUNCT = short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing.

**TABEL 5.3.**

Farmakologisk anfaldsbehandling og forebyggende behandling af klyngehovedpine.

PRÆPARAT	DOSERING
Anfaldsbehandling	
Ren ilt, inhalation	7-10 l/min til 7-12 l/min.
Sumatriptan, injektion	6 mg
Sumatriptan, nasal	20 mg
Forebyggende behandling	
Verapamil, tabletter	240-960 mg
Prednisolon	75 mg initialt
Lithium	Efter serumværdi

# Kapitel 6. Medicinoverforbrugs hovedpine

## 6.1. Diagnose

Medicinoverforbrugshovedpine (MOH) er en relativt hyppigt forekommende sekundær hovedpineform betinget af et overforbrug af analgetika og/eller anfaldsmedicin mod migræne (1). MOH forekommer oftest som en komplikation til en præeksisterende hovedpinesygdom. Er defineret som en kronisk hovedpine (> 15 dage / måned) og samtidig indtagelse af symptomatisk medicin i 15 dage/måned eller hyppigere for simple analgetika/NSAIDs eller indtagelse i 10 dage/måned eller hyppigere af triptaner, ergotamin, eller opioider igennem en 3 måneders periode (Tabel 6.1) (45).

Det typiske mønster for MOH er en gradvis tiltagende hovedpine over uger til måneder, specielt med enten øget migrænefrekvens, opvågningshovedpine eller karakteristiske skift selv indenfor samme dag fra migræne til spændingslignende hovedpine. De fleste forebyggende tiltag, både farmakologiske og non-farmakologiske, er ligeledes uden effekt, hvis der samtidigt er overforbrug af akut anfaldsmedicin (46).

Ved ophør med de pågældende medikamina vil hovedpinen oftest mindskes betydeligt i frekvens og styrke samt vende tilbage til det oprindelige episodiske mønster. Hovedpinen bliver igen modtagelig for gængs behandling og patienter med MOH er i reglen meget taknemmelige at behandle (47).

Medicinoverforbrugs hovedpine kan også forekomme hos hovedpine-disponerede patienter, når analgetika tages på anden indikation, for eksempel rygsmerter eller gigtlidelser (48).

## 6.2. Baggrund

MOH er en sygdom, der forekommer hos 1-2% af alle voksne, men ses i stigende grad hos børn og unge. MOH blev første gang beskrevet i 1951 af Peter & Horton fra Mayo Clinic i Minnesota, USA på baggrund af et overforbrug af ergotamin (49). MOH er siden beskrevet ved regelmæssigt brug af samtlige analgetika, inklusive opioider og mere specifikke migrænemidler som triptaner (47, 48, 50, 51). Kombinationspræparater som indeholder kodein, koffein og/eller barbiturater indebærer generelt en højere risiko for MOH end simple analgetika og NSAIDs (47, 48, 50, 51).

Den diagnostiske fordeling er meget ensartet i forskellige studier med 65-70 % af patienterne der havde migræne som primær diagnose, 27-30 % havde spændingshovedpine og 8-20 % havde en kombination af disse eller anden hovedpine (48, 52-54).

Mand/kvinde ratio er 1:3,5 og typisk debutalder er i 30-40 års alderen (48, 53, 54). Mekanismen bag MOH er endnu ikke kendt i detaljer men opregulering af centrale, serotonerge og dopaminerge regulatoriske transmittersystemer er involveret.

## 6.3. Klinisk vurdering

Diagnosen MOH stilles ved et grundigt interview og en objektiv almen og neurologisk undersøgelse. Det er ofte nødvendigt, at patienten fører hovedpinedagbog med optegnelse af samtlige medikamina gennem mindst en måned.

Differentialdiagnoser til MOH er først og fremmest kronisk spændingshovedpine og migræne samt kombinationer heraf. Andre sekundære årsager til hovedpine skal selvsagt udelukkes, se kapitel 1, 2 og 7.

Ifølge kriterierne skal patienten have mindst 15 dage med hovedpine pr. måned igennem en 3 måneders periode, men i praksis præsenterer disse patienter sig typisk med en mangeårig, daglig hovedpine iblandet hyppige migrænelignende anfald (48, 50, 53). Hovedpinen skal ifølge kriterierne have udviklet sig under medicinoverforbruget eller den primære hovedpine skal være blevet markant forværret, men ofte kan det være vanskeligt at indhente disse oplysninger, da den kroniske hovedpinetilstand har været meget langvarig.

## 6.4. Akut behandling

### 6.4.1 Non-farmakologisk

Vigtigste elementer i behandlingen er undervisning og information samt støtte og behandling af evt. abstinenssymptomer (Tabel 6.2). Dernæst seponering af alle analgetika. Alternativt reduktion af anfaldsmedicin til et forbrug på højst 2 dage per uge. Det er uvist hvilken fremgangsmåde, der er den bedste. Patienterne skal informeres om, at man efter seponering af analgetika kan udvikle abstinenssymptomer og reboundhovedpine med migrænelignende hovedpine, med evt. kvalme, opkastninger, søvnforstyrrelser, uro, angst, nervøsitet, hypotension og takykardi. Disse symptomer varer 2 - 10 dage, afhængigt af den type medicin der er overforbrugt, således 2-3 dage ved triptaner og 8-10 dage ved kodein- eller ergotaminholdige farmaka (52, 53, 55). I det abstinenssymptomerne aftager mærker patienterne en spontan bedring af hovedpinen de næste uger til måneder. Mange patienter mærker også en betydelig almen bedring i deres tilstand, da de nu ikke længere er påvirket af den daglige medicin. Under denne proces er det vigtigt med støtte og forståelse fra pårørende, arbejdsgiver og egen læge i hele perioden. En sygemelding på 2-3 uger vil ofte være at anbefale. Viderehenvielse til specialfunktion og eventuel indlæggelse på neurologisk afdeling kan være nødvendig, hvis der er tale om markant overforbrug, brug af opioider, signifikant komorbiditet eller tidligere mislykkede behandlingsforløb (52, 53, 55). Se Tabel 6.2.

## 6.4.2. Farmakologisk behandling

Støttemedicin i de første 1-2 uger kan være nødvendig og da kan anvendes:

- Levomepromazin 12,5- 25 mg x 3 i en uge og herefter hurtig aftrapning eller
- Promethazin 25 mg x 3 i en uge og herefter aftrapning
- Metoclopramid suppositorier 20 mg ved kvalme, max x 3 i en uge, så ophør (se tabel 6.3).

## 6.5. Forebyggende behandling

### 6.5.1. Non-farmakologisk

Målet med behandlingen er afholdenhed fra analgetika eller reduktion af indtagelse af anfaldsmedicin til højst 2 dage per uge i 8 uger og information om, at der kan ske en gradvis og vedvarende bedring over tid. Herved brydes det kroniske hovedpine- og adfærdsmønster, således at hovedpinen igen får det typiske anfaldspræg eller helt forsvinder. Hvile, sengeleje, rigelig væskeindtagelse anbefales, og patienten erfarer ofte, at anfaldene mindskes i betragtelig grad og kan håndteres uden analgetikaindtagelse. Efter de 2 måneders forløb er et restriktivt indtag af analgetika eller migrænemidler igen acceptabelt. Løbende registrering af medicinindtagelse i en hovedpinekalender og jævnlige kontroller hos egen læge er meget vigtig for at forebygge recidiv af MOH.

### 6.5.2. Farmakologisk

Ved høj anfaldsfrekvens er det nødvendigt at opstarte en gængs forebyggende behandling, og det kan fremhæves at forebyggende medicin, der under medicinoverforbruget ikke havde effekt, nu atter kan være virksom (47). Valg af præparat afhænger af den primære type af hovedpine, tidligere bivirkningsprofil og eventuel komorbiditet.

## 6.6. Opsummering

MOH er en relativt hyppig sekundær hovedpinetilstand, der skyldes overforbrug af analgetika og migrænemidler. Behandlingsforløbet kan være langvarigt og svært at gennemføre men udfaldet er meget positivt og tidligere behandlingsrefraktære patienter præsenterer sig med markant mindre anfaldsfrekvens- og intensitet efter medicinsanering. MOH er en tilstand, der principielt kan og bør forebygges ved generel oplysning til patienterne og restriktiv ordinationsadfærd.

## TABEL 6.1

Diagnostiske kriterier for medicinoverforbrugshovedpine (45).

- A. Hovedpine  $\geq 15$  dage/måned
- B. Regelmæssigt overforbrug i  $> 3$  måneder af et eller flere af følgende medikamina, som tages for akut og/eller symptomatisk behandling af hovedpine
  1. Ergotaminer, triptaner, opioider, eller kombinations analgetika  $\geq 10$  dage/måned
  2. Simple analgetika eller en kombination af ergotaminer, triptaner eller opioider i  $\geq 15$  dage/måned
- C. Hovedpine er udviklet eller markant forværret under medicin overforbruget

## TABEL 6.2

Non-farmakologisk behandling af medicinoverforbrugshovedpine.

### VIGTIGSTE ELEMENTER I BEHANDLINGEN;

- Brat seponering af alle analgetika og akut migrænemedicin eller reduktion af indtagelse af anfaldsmedicin til højst 2 dage per uge i en 2 måneders periode
- Undervisning og information af såvel patienter, pårørende og medicinsk personale
- Psykologisk støtte, information og behandling af evt. abstinenssymptomer som svær hovedpine, evt. kvalme, opkastninger, søvnforstyrrelser, svedudbrud, uro, angst, nervøsitet, hypotension, og takykardi i 2-10 dage, afhængigt af mængden og typen af den indtagne medicin
- Indlæggelse på neurologisk afdeling ved stort medicinoverforbrug og/eller signifikant komorbiditet
- En sygemelding på 2-3 uger kan anbefales
- Opfølgning hos egen læge i 6-12 måneder
- En spontan markant bedring af hovedpinen de næste uger til måneder. Mange patienter mærker også en almen bedring i deres tilstand, idet de nu ikke længere er påvirket af den daglige medicin

### TABEL 6.3

Farmakologisk behandling af medicinoverforbrugshovedpine.

#### STØTTEMEDICIN I DEN FØRSTE UGE KAN VÆRE NØDVENDIG OG DA KAN ANVENDES

- Levomepromazin 12,5-25 mg x p.n. max x 3 eller promethazin 25 mg p.n. max x 3 i en uge herefter hurtig aftrapning (1-2 uger)
- Metoclopramid 20 mg suppositorier ved svær kvalme og opkastning
- Phenobarbital 100-200 mg x 2-3 i de første 4-5 dage ved svære abstinenssymptomer efter seponering af morfika / kombinationspræparater. Ved overforbrug af morfika kan der være behov for metadon 20 mg aftrappet over 4 dage

#### EFTER 2 MÅNEDER

- Opstart af forebyggende medicin efter sædvanlige retningslinjer afhængig af hovedpinetype
- Grundig information af patienten om korrekt brug af akut og profylaktisk medicinsk behandling
- Tidligere anvendte medikamina, som under medicinoverforbruget ikke havde effekt, kan nu atter være virksomme
- Tæt opfølgning hos egen læge eller speciallæge for at hindre recidiv af medicinoverforbrug
- Genoptagelse af anfaldsmedicin i begrænset omfang

# Kapitel 7. Sekundære hovedpineformer

## 7.1. Diagnosekriterier

Sekundær hovedpine er defineret som en hovedpine, der optræder i tæt tidsmæssig sammenhæng til en anden sygdom, som kan forårsage hovedpinen.

Ifølge ICHD-II (1) er de sekundære hovedpineformer inddelt i følgende grupper:

- Hovedpine efter hoved- og nakketraumer
- Hovedpine relateret til kranielle eller cervikale vaskulære tilstande
- Hovedpine relateret til ikke-vaskulære tilstande
- Hovedpine relateret til indtagelse af substanser eller til ophør heraf
- Hovedpine relateret til infektioner
- Hovedpine relateret til homeostatiske forstyrrelser
- Hovedpine eller ansigtssmerter i relation til dysfunktion af kranie, nakke, øjne, ører, næse, sinus, tænder, mund eller andre ansigts- eller kranielle strukturer

## 7.2. Baggrund

Hovedpine kan i tillæg til de tidligere omtalte primære hovedpineformer optræde som det første symptom på en alvorlig livstruende sygdom. Selvom de alvorlige tilstande repræsenterer langt mindre end 1 % af alle typer hovedpine kræver en nydebuteret, svær hovedpine ekstra bevågenhed og en grundig udredning (56-58). Er der en tidsmæssig tæt relation til et hovedtraume eller systemisk sygdom bør udviklingen af hovedpinen følges tæt under indlæggelse eller regelmæssigt hos egen læge.

I den almene befolkning lider ca. 2 % af sekundær hovedpine (56-58), og heraf er langt de fleste afficeret af medicinoverforbrugshovedpine, som er fremkaldt af overforbrug af analgetika eller specifik migrænemedicin (56, 57). Prognosen er generelt god, da hovedpinen aftager betydeligt efter sanering af medicinindtagelse (59), se kapitel 6.

Tidsforløbet i hovedpineudviklingen er et meget vigtigt element i diagnostikken (60, 61). Et "smæld" i hovedet med maksimal smerteintensitet i løbet af få sekunder, skal altid give mistanke om subarachnoidalblødning, mens en subakut indsættende, progredierende hovedpine efter et hovedtraume kan være de første symptomer på øget intrakranielt tryk og et muligt epiduralt hæmatom, der ubehandlet kan udvikle sig til en livstruende tilstand i løbet af få timer. Subakut hovedpine, der er udviklet over 1 til 2 dage og som er ledsaget af feber, påvirket almentilstand og eventuelle krampeanfald kan være tegn på en cerebral sinusvenetrombose, meningo-encephalitis eller en cerebral absces. En gradvist indsættende hovedpine, der er udviklet over uger til måneder, ledsaget af mulige epileptiforme anfaldsfænomener, personlig-



hedsændring, taleforstyrrelser og/eller hemiparese kan derimod repræsentere en rumopfyldende cerebral tumor eller et kronisk subduralt hæmatom.

### 7.3. Særligt udredningsprogram

Anamnesen og den objektive neurologiske undersøgelse er helt elementære elementer for at identificere en mulig, alvorlig sekundær hovedpine. En grundig neurologisk undersøgelse, inklusive oftalmoskopi og måling af temperatur og blodtryk er vigtig for at diagnosticere de alvorlige sekundære former for hovedpine. Udover den obligatoriske neurologiske undersøgelse er udredningsprogrammet stærkt afhængigt af hovedpinens debut og forløb.

Ved akut eller subakut debuterende hovedpine kan der være indikation for CT eller MR-scanning af cerebrum, MR/eller CT-angiografi og venografi (61, 62) og lumbalpunktur med analyse af CSF for celler, glukose og protein samt trykmåling.

Ved langsomt progredierende hovedpine over uger til måneder kan der være indikation for CT eller MR-scanning af cerebrum, samt hvis den neuroradiologiske undersøgelse er negativ, lumbalpunktur med CSF-analyse som anført ovenfor (61, 63).

### 7.4. Klinisk vurdering

Faresignaler ved sygehistorien eller den objektive undersøgelse, som skal medføre yderligere undersøgelse:

- Tordenskraldshovedpine (pludselig indsættende hovedpine af svær styrke)
- Hovedpine med atypisk aura (varer over 1 time, eller inkluderer motorisk udfald)
- Nyopstået hovedpine hos en patient kendt med cancer eller HIV
- Hovedpine/ansigtssmerter ledsaget af feber eller neurologiske udfald
- Progredierende hovedpine over uger
- Nyopstået hovedpine hos patienter under 10 år eller over 40 år

Det er vigtigt, at erkende symptomerne på de alvorlige sekundære hovedpineformer. Der henvises til de generelle lærebøger, men vi vil fremhæve følgende former:

#### Subarachnoidalblødning

mistænkes ved

- perakut indsættende tordenskraldshovedpine
- evt. indledt af generaliseret krampeanfald
- evt. efterfulgt af bevidsthedspåvirkning

## Arteritis temporalis

- optræder typisk efter 50 års alderen
- typiske symptomer: hovedpine og almensymptomer
- ømhed ved palpation af arterie temporalis
- tyggeclaudicatio (op til 40 %)
- amaurosis fugax (ca. 10 %), som kan lede til blindhed, hvis tilstanden ikke behandles
- sænkingsreaktion over 50 mm/time (kun 3% har normal SR)
- arteria temporalis biopsi positiv i 50 % af tilfældene
- behandling bør påbegyndes på klinisk mistanke, før et evt. biopsisvar.

## Primært glaukom

- hovedpine kan være et symptom ved snævervinklet glaukom
- sjælden før 50 års alderen
- risikofaktorer: familiær disposition, kvinde og nærsynethed
- tilstanden kan vise sig som akut okulær hypertension
- smertefuldt rødt øje
- middeldilateret pupil uden lysreaktion
- ledsaget af kvalme og opkastning
- klager over sløret syn og kulørte ringe omkring lysobjekter

## Sinusvenetrombose

Symptomer:

- subakut indsættende, gradvist øget hovedpine er debutsymptom i 70 % af tilfældene (64)
- fluktuerende neurologiske symptomer:
  1. pareser (60 %)
  2. stasepapil (30-60 %)
  3. meningisme (25-30 %)
  4. nedsat bevidsthedsniveau (60 %)
  5. epileptiske anfald (40-50 %)

## Idiopatisk intrakraniel hypertension (andre navne: benign intrakraniel hypertension og pseudotumor cerebri) (65)

- Sjælden årsag til kronisk hovedpine hos slanke (1-2/100.000 men ses hos 20-40 gange hyppigere hos overvægtige)
- Kan ubehandlet medføre til varig synsfeltdefekt eller blindhed
- Ses typisk hos yngre kvinder
- Kan være betinget af svær overvægt
- De typiske tegn er hovedpine, papilødem, abducensparese (det afficerede øje kan ikke føres temporalt) og/eller pulserende tinnitus
- Mistænkte tilfælde kræver akut indlæggelse (vigtig differentialdiagnose: sinusvenetrombose) og neuroradiologisk udredning, evt. måling af det cerebrospinale tryk, som vil være forhøjet >25 cm H<sub>2</sub>O

### Andre sekundære hovedpineformer

- Tumor cerebri
- Kronisk posttraumatisk hovedpine
- Dissektion af arteria carotis, vertebralis eller basilaris
- Svær arteriel hypertension og hypertensiv encephalopathi
- Neuroinfektion eller svær systemisk infektion (herunder sinusitis)
- Arnold Chiari malformation
- Hydrocephalus
- Postlumbalpunktur hovedpine eller spontan duralæsion

## 7.5. Behandling

Behandling afhængig af diagnose.

# Kapitel 8. Trigeminusneuralgi

## 8.1. Diagnose

Trigeminusneuralgi (TN) er en oftest unilateral lidelse med ultrakorte jag svarende til en eller flere af trigeminusnervens grene (Tabel 8.1). Der kan forekomme talrige anfald på en dag. Anfaldene er stereotype hos den enkelte patient. TN debuterer hyppigst i 2. eller 3. gren og mistolkes ofte i starten som kommende fra tænder eller sinus. Smerterne udløses ofte af stimuli som tygning, vask af ansigtet, tale, tandbørstning, barbering og kold blæst men kan også forekomme uden stimuli. Hyppigt findes triggerpunkter i ansigtet. Smerterne kan komme og gå. Der kan optræde forværring af tilstanden eller smertefrihed i perioder på uger til måneder og i sjældne tilfælde år. Der forekommer ikke autonome symptomer (se kapitel 5 om klyngehovedpine). De diagnostiske kriterier (1) for klassisk TN er vist i tabel 8.2. Symptomatisk TN skyldes en strukturel læsion (bortset fra neurovaskulær kontakt (et kar, typisk til lillehjernen, der trykker på trigeminusnerven)). Man kan ikke med sikkerhed skelne mellem klassisk og symptomatisk TN på baggrund af smertekarakteristika eller behandlingseffekt. Atypiske ansigtssmerter har ikke de neuralgiforme karakteristika som ses ved TN men oftest mere konstante, diffuse smerter.

## 8.2. Baggrund

TN debuterer oftest efter 50-års alderen og rammer lidt flere kvinder end mænd. Der er cirka 200-250 nye tilfælde i Danmark per år (66). TN kan skyldes kompression af trigeminusnerven, hyppigst nær dennes udspring fra hjernestammen. Kompression forårsages oftest af en mindre arterie til lillehjernen. Dette medfører demyelinisering af nervecellen og efterfølgende ephaptisk impulsdannelse med krydsexcitation af nabofibre (populært sagt en kortslutning mellem nervefibre). TN ses desuden ved multipel sklerose og i idiopatiske tilfælde (67).

## 8.3. Klinisk vurdering

En grundig anamnese og en detaljeret neurologisk undersøgelse er essentiel for at sikre diagnosen. Sensoriske udfald fra den afficerede nervegren og bilaterale smerter giver mistanke om sekundær TN (66). Alder ved debut af TN, involvering af 1. trigeminusgren eller manglende effekt af medikamentel behandling kan ikke bruges til at identificere symptomatisk TN (66). Hos patienter med TN uden andre symptomer findes der en symptomatisk årsag (udover neurovaskulær kontakt) hos op til 15% (66). Der bør derfor som standard foretages MR-scanning af cerebrum med henblik på visualisering af eventuel neurovaskulær kontakt og for at udelukke sekundær årsag (f.eks. multipel sclerose, tumorer).

## 8.4. Non-farmakologisk behandling

Enkelte patienter rapporterer om effekt af akupunktur, men der er ingen videnskabelige holdepunkter for effekt af dette eller andre former for non-farmakologisk behandling.

## 8.5. Farmakologisk behandling

### 8.5.1. Akut behandling

Almindelige analgetika og opioider har normalt ringe effekt. Ved svær trigeminusneuralgi hvor akut intervention er nødvendig kan der forsøges infusion af phenytoin eller lidokain under indlæggelse.

### 8.5.2. Forebyggende behandling

Forebyggende behandling med antiepileptika har stabiliserende effekt på nerven og er oftest effektiv i hvert fald i starten (68) (Tabel 8.3). Da TN ofte har et periodisk forløb reguleres dosis løbende efter effekt og bivirkninger. Kombination af de enkelte medikamenter benyttes ofte men der er ikke videnskabelig evidens for effekten af dette (66). Der findes ingen gode videnskabelige studier af farmakologisk behandling af symptomatisk TN (66), der derfor behandles efter samme retningslinjer som klassisk TN.

#### 1. Carbamazepin.

**Effekt:** Eneste medikament med påvist effekt i flere kontrollerede undersøgelser. Cirka 60-70% af patienter får mindst 50% reduktion af smerter. Numbers-needed-to-treat for at opnå væsentlig smertelindring er 1,7-1,8 (66). Effekten begrænses ofte af bivirkninger (numbers-needed-to-harm er 3,4 (66)).

- Startdosis 200-400 mg dagligt fordelt på 2 doser, stigende med 100 mg hver 2. dag til smertefrihed eller betydelige bivirkninger
- Typisk vedligeholdelsesdosis er 200-1200 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser
- Døgndoser på op til 2400 mg kan være nødvendige
- Når vedligeholdelsesdosis er fundet kan patienten med fordel omstilles til behandling med depottabletter fordelt på 2 doser

## 2. Oxcarbazepin. Kan også være første valg.

**Effekt:** Komparative studier tyder på, at effekten er sammenlignelig med carbamazepin (66). Oxcarbazepin tolereres ofte bedre end carbamazepin (66).

- Startdosis 300-600 mg dagligt fordelt på 2 doser, stigende med 300 mg hver 2. dag til smertefrihed eller betydende bivirkninger
- Typisk vedligeholdelsesdosis er 600-1800 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser
- Døgndoser på op til 2400 mg kan være nødvendige

## 3. Gabapentin. Kan benyttes i tillæg til carbamazepin/oxcarbazepin eller bruges som monoterapi.

**Effekt:** Ingen sikkert dokumenteret effekt.

- Startdosis 300 mg x 1 stigende med 300 mg hvert døgn til effekt eller betydende bivirkninger dog højst 3600 mg i døgnet fordelt på 3 doser
- Typisk vedligeholdelsesdosis er 600 til 2400 mg i døgnet

## 4. Baclofen. Kan benyttes i tillæg til carbamazepin/oxcarbazepin eller bruges som monoterapi.

**Effekt:** Effekt rapporteret i 2 små studier.

- Startdosis 10 mg dagligt fordelt på 2 doser, stigende med 5 mg hver 3. dag til smertefrihed eller betydende bivirkninger
- Typisk vedligeholdelsesdosis er 30-80 mg dagligt fordelt på 3-4 doser

## 5. Lamotrigin. Kan forsøges i tillæg til carbamazepin/oxcarbazepin eller bruges som monoterapi.

**Effekt:** Et enkelt studie har vist effekt i kombination med carbamazepin/oxcarbazepin.

- Startdosis 25 mg x 1 i en uge, stigende med 25 mg om ugen til 100 mg dagligt fordelt på 2 doser. Herefter evt. dosisøgning med 50 mg hver uge til effekt eller betydende bivirkninger
- Typisk vedligeholdelsesdosis er 200-400 mg dagligt fordelt på 2 doser, eventuelt 500 mg dagligt

## 6. Valproat. Kan forsøges som monoterapi eller tillægs præparat.

**Effekt:** Enkelte små studier tyder på effekt.

- Startdosis 1000 mg x 1, senere evt. dosisregulering til 500-1500 mg x 1

**7. Phenytoin.** Kan benyttes i tillæg til carbamazepin/oxcarbazepin eller baclofen men kan også gives som monoterapi.

**Effekt:** Effekt rapporteret i ukontrollerede studier.

- Startdosis 5 mg/kg fordelt på 2 doser
- Typisk vedligeholdelsesdosis er 200-400 mg dagligt fordelt på 2 doser
- Ikke velegnet til langtidsbehandling pga. alvorlige langtidsbivirkninger

**8. Pregabalin.** Kan forsøges som monoterapi eller tillægspræparat.

**Effekt:** Effekt rapporteret i ukontrollerede studier.

- Startdosis 150 mg dagligt fordelt på 2 doser stigende med 150 mg om ugen til højst 600 mg dagligt
- Typisk vedligeholdelsesdosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2-3 doser

## 8.6. Kirurgisk behandling

Ca. 30% af patienterne kan ikke behandles tilfredsstillende medicinsk. Hos disse skal kirurgisk behandling overvejes. Det bør afgøres så hurtigt som muligt om patienten kan behandles tilfredsstillende medicinsk eller om operation skal tilbydes, da længerevarende symptomer øger risikoen for udvikling af konstante baggrundssmerter og sensibilitetstab i trigeminusområdet.

### *Mikrovaskulær dekompression*

Mikrovaskulær dekompression er den mest effektive behandling (66). Ved mikrovaskulær dekompression foretages kraniotomi retromastoidt, hvorefter kar, der komprimerer nerven fridissekeres. Cirka 90% har god effekt initialt, cirka 80% er smertefri efter et år og cirka 73% er smertefri efter 5 år (66). Den peroperative mortalitet er 0,2% til 0,5% og op til 4% får alvorlige bivirkninger som hæmatomer, CSF lækage eller infarkter. Den hyppigste alvorlige komplikation er ipsilateralt høretab, som ses hos op til 10% (66). Dysæstetiske smerter og sensibilitetstab ses hos en mindre del af patienterne. Der er ikke evidens for, at MR skanning kan identificere de patienter, der vil have effekt af mikrovaskulær dekompression (66).

### *Læsionsbehandling*

Læsionsbehandling kan anvendes hos patienter, der ikke tåler det operative indgreb ved mikrovaskulær dekompression. Ved glycerolinjektion injiceres glycerol under lokal anæstesi til ganglion trigeminale. Glycerolinjektionen destruerer cellelegemerne i gangliet. Thermoko-

gulation, elektrokoagulation og retroganglionær rhizotomi er andre former for læsionsbehandling, der tilbydes i Danmark. Cirka 68-85% af patienterne er fortsat smertefri efter et år og cirka 50% er fortsat smertefri efter 5 år (66). Læsionsbehandling kan gentages ved manglende effekt eller recidiv. Cirka 4% udvikler alvorlig dysæstesi (anæstesia dolorosa) (66). Læsionsbehandling er således mindre invasiv end mikrovaskulær dekompression, men har lavere succesrate og højere recidiv rate.

## 8.7. Opsummering

Trigeminusneuralgi er en unilateral lidelse med ultrakorte jag svarende til en eller flere af trigeminusnervens grene. Smerterne udløses ofte af stimuli som tygning, vask af ansigtet, tale og tandbørstning. Trigeminusneuralgi skyldes oftest kompression af nerven nær dennes udspring fra pons. Behandlingen består primært af forebyggende farmakologisk behandling med antiepileptika. Ved utilfredsstillende effekt eller uacceptable bivirkninger overvejes neurokirurgisk behandling med mikrovaskulær dekompression eller læsionsbehandling.

### TABEL 8.1.

#### Karakteristika ved trigeminusneuralgi.

- Trigeminusneuralgi er en oftest unilateral lidelse med ultrakorte jag svarende til en eller flere af trigeminusnervens grene
- Debuterer oftest i 2. eller 3. gren
- Debuterer oftest efter 50-års alderen
- Smerterne triggeres ofte af stimuli som tygning, vask af ansigtet, tale, tandbørstning, barbering og kold blæst men kan også forekomme uden stimuli. Hyppigt findes triggerpunkter i ansigtet
- Smerterne kan komme og gå. Således kan der optræde forværring af tilstanden eller smertefrihed i perioder på uger til måneder, sjældent år
- Symptomatisk trigeminusneuralgi kan f.eks. skyldes rumopfyldende processer i fossa posterior og multipel sclerose. Hvis årsagen er tryk fra kar i den cerebellopontine vinkel diagnosticeres som klassisk og ikke symptomatisk trigeminusneuralgi



**TABEL 8.2.**

Diagnostiske kriterier for trigeminusneuralgi.

**13.1 [G50.00/N92] Klassisk trigeminusneuralgi**

- A. Smerter varende fra et brøkdel af et sekund til 2 minutter, afficerende en eller flere trigeminusgrene og opfyldende punkterne B og C
- B. Smerterne har mindst et af følgende karakteristika
  1. Intens, skarp, jagende eller stødende
  2. Udløst fra trigger zoner eller af trigger faktorer
- C. Anfald er stereotype hos den enkelte patient
- D. Der er ikke nogle klinisk påviselige neurologiske deficit
- E. Skyldes ikke anden sygdom (bortset fra neurovaskulær kontakt)

**TABEL 8.3.**

Behandling af trigeminusneuralgi.

- Primært forebyggende farmakologisk behandling med antiepileptika
- Svage analgetika og opioider har normalt ingen effekt
- Spontan remission er hyppig. Hvis patienten har været smertefri i 3-4 uger kan langsom nedtrapning af medicinsk behandling overvejes
- Ved akut forværring hvor patienten har problemer med at indtage føde, kan anfald brydes med infusion af fosphenytoin eller lidokain
- Ved utilfredsstillende medicinsk behandling stillingtagen til neurokirurgisk behandling (mikrovaskulær dekompression eller læsionsbehandling)
- Stillingtagen til neurokirurgisk behandling bør foregå så hurtigt som muligt for at undgå udvikling af en kronisk neuropatisk smertetilstand

# Kapitel 9. Hormoner og migræne

I dette kapitel beskrives de særlige forhold der gør sig gældende for migræne i relation til menstruation, hormonbehandling, graviditet og amning.

## 9.1. Diagnose

Menstruationsmigræne defineres som migræneanfald, der forekommer på menstruationens første dag  $\pm$  2 dage i mindst 2 ud af 3 menstruations cyklusser (1). Med menstruation menes endometriablødning som stammer enten fra normal menstruationscyklus eller fra seponering af tilført kvindeligt kønshormon, som ved østrogenholdige p-piller og cyklisk hormonterapi. Langt de fleste kvinder har også migræneanfald på andre tidspunkter end i relation til menstruationscyklus. Migrænen klassificeres i disse tilfælde som menstruationsrelateret migræne. Hvis der udelukkende forekommer migræneanfald i forbindelse med menstruation, defineres dette som ren menstruationsmigræne.

## 9.2. Baggrund

Forekomsten af migræne er relateret til menstruationscyklus, dette gælder især for migræne uden aura (69). Således er migræne lige udbredt hos piger og drenge før puberteten, hvorimod cirka 3 gange så mange kvinder som mænd lider af migræne efter puberteten. Migræne kan udløses ved et pludseligt fald i østrogenniveau, men kun hvis der forud for dette har været et højt østrogenniveau gennem flere dage (70). Dette forklarer, hvorfor migræne forekommer med øget hyppighed omkring menstruation og med mindsket hyppighed under graviditet, mens der ikke er nogen sikker relation til ægløsning. Omkring menopausen oplever en del kvinder forværring af migrænen (71). Efter menopausen falder både incidensen (72) og prevalensen (73) af migræne.

## 9.3. Særlige risikofaktorer

Risikoen for cerebralt infarkt er cirka fordoblet hos kvinder med migræne med aura i forhold til baggrundsbefolkningen. Hvis disse kvinder er under 45 år og ryger eller tager østrogenholdige p-piller er risikoen betydeligt højere. Risikoen er særlig høj hos kvinder med migræne med aura under 45 år der både ryger og tager østrogenholdige p-piller. Da cerebralt infarkt forekommer sjældent hos unge, er det vanskeligt at give nøjagtige tal for, hvor meget den relative risiko er øget (74). Det kan dog nu anses for sikkert, at der er en øget risiko for cerebralt infarkt hos unge kvinder med migræne med aura. Det er vigtigt at sætte tingene i det rette perspektiv, da den absolutte risiko for cerebralt infarkt fortsat er lille hos unge kvinder

med migræne (18 tilfælde per 100.000 kvindeår). Der er i et enkelt studie fundet overvægt af kardiovaskulære risikofaktorer hos patienter med migræne (75), men man kender fortsat ikke årsagerne til den øgede risiko for cerebralt infarkt hos kvinder med migræne med aura. Kvinder over 45 år med migræne uden aura har ikke øget risiko for cerebralt infarkt (76). Migræne med aura er således en risikofaktor for cerebralt infarkt hos kvinder, mest udtalt hos kvinder under 45 år der ryger og tager østrogenholdige p-piller (77).

For kvinder der lider af migræne med aura er det vigtigt så vidt muligt, at reducere andre kendte og modificerbare risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom (hypertension, hypercholesterolæmi, rygning, mv.) (78). Der bør benyttes antikonception uden systemisk østrogenindhold (1, 6, 7). De fleste eksperter mener dog ikke, at behandling med østrogenholdige p-piller er absolut kontraindiceret, hvis der er vægtige grunde til at vælge dette (79). Ved behandling skal der vælges p-piller med lavest muligt østrogenindhold, og patienten skal informeres om den øgede risiko. Hormonel antikonception der kun indeholder progesteron øger ikke risikoen for cerebralt infarkt (80). Unge kvinder med migræne med aura, skal kraftigt opfordres til ikke at ryge.

Kvinder med migræne med aura bør informeres om, at de har en let øget risiko for blodprop i hjernen, men at risikoen er meget lille, hvis der ikke er andre risikofaktorer, og hvis de undlader at ryge og at tage østrogenholdige p-piller. Migræne er således for langt de fleste patienter en benign, om end belastende, sygdom og prognosen er god.

## 9.4. Hormonbehandlings indflydelse på migræne

Der foreligger ingen veludførte prospektive studier, der belyser, hvorledes p-piller påvirker hyppigheden af migræne. I to retrospektive studier rapporterede 24-35% af kvinder med migræne forværring, 5% forbedring og 44-65% ingen ændring af migræne under behandling med p-piller (81). I et nyt stort populationsbaseret studie fra Norge fandtes øget forekomst af migræne blandt kvinder der brugte p-piller indeholdende østrogen (81). Samlet må det konkluderes, at p-piller ofte ingen indvirkning har på forløbet af migræne, men i de tilfælde hvor det har, er der hyppigst tale om en forværring.

Cyklisk behandling med østrogen i forbindelse med menstruation er rapporteret at have en vis gavnlige effekt i enkelte små studier men dette kunne ikke bekræftes i et nyere placebo-kontrolleret studie (82). Ved behov for hormonal substitutionsbehandling efter menopausen anbefales det at benytte kontinuerlig behandling med østrogen givet transdermalt, da dette oftest ikke forværrer migræne i modsætning til peroral hormonbehandling (70). Kirurgiske indgreb som f.eks. bilateral oophorectomi kan generelt ikke anbefales, da det hyppigst forværrer migrænen (83).

## 9.5. Behandling af menstruationsmigræne

Principperne for non-farmakologisk behandling og anfalds behandling af menstruationsmigræne adskiller sig ikke fra behandling af ikke-hormonrelateret migræne. Menstruationsmigræne er dog oftere vanskeligere at behandle end migræne, der ikke er relateret til menstruation (82).

Forebyggende behandling af menstruationsmigræne

- Menstruationsmigræne kan behandles ved at undlade at holde pauser med p-piller gennem flere cyklusser, f.eks. ved at tage p-piller kontinuerligt i 9 uger (i stedet for de vanlige 3 uger) efterfulgt af en 7 dages pillefri periode (2). Hvis der kommer gennembrudsblødning før, holdes der pause på tidspunkt for gennembrudsblødning
- Alternativt kan der behandles med cyklisk profylakse dvs. behandling i 6 dage startende 2 dage før 1. menstruationsdag (eller før pillefri fase hos kvinder der bruger p-piller) med følgende:
  - NSAID f.eks. naproxen tbl. 500 mg x 2 (21)
  - ELLER tablet frovatriptan 2,5 mg x 2. Dette bør gøres med forsigtighed pga. risiko for medicinoverforbrugshovedpine
  - ELLER kortvarig dosisøgning af vanlig forebyggende medicin
  - ELLER magnesium tbl. 360 mg x 1 skal ikke gives som ovennævnte men fra 15 dage efter 1. menstruationsdag til næste menstruation
- Cyklisk profylakse bør som minimum forsøges ved tre cyklusser, før det kan konkluderes, om der er effekt
- Der er ringe videnskabelig evidens for disse behandlinger

## 9.6. Graviditet

Udvis tålmodighed, idet migrænen ophører eller bedres betydeligt under graviditeten hos 70% af patienterne. Hos langt de fleste recidiverer migrænen efter fødsel eller ophør med amning.

### Anfaldsbehandling

- Så vidt muligt non-farmakologisk med ro, sengeleje, ispakninger og lignende
- Hvis medikamentel behandling er nødvendig er paracetamol 1. valg
- NSAID præparater bør undgås
- Sumatriptan kan anvendes. Der er data for mere end 2.000 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Et register fandt 3 tilfælde af øsofagusatresi ud af 1.718, hvor den normale frekvens er ca. 1/5.000. Dette kan være tilfældigt,

men såfremt der er en sammenhæng, er risikoen meget lav. De øvrige triptaner bør ikke anvendes

- Forsigtighed med metoclopramid i sidste trimester. Mod kvalme kan også anvendes antihistamin meclozin 25-50 mg x 2 dog ikke de sidste 2 uger før terminen
- Kodeinpræparater (inklusive Kodimagnyl) må ikke anvendes pga. teratogenicitet
- Ergotamin er kontraindiceret på grund af den uteruskontraherende effekt

#### **Profylaktisk behandling**

- Husk at migrænen ofte bedres under graviditeten
- Profylaktisk behandling bør om muligt undgås
- Nogle eksperter angiver, at propranolol, metoprolol, amitriptylin og magnesium kan bruges med forsigtighed (2, 10), men der er ikke enighed om dette

## **9.7. Amning**

#### **Anfaldsbehandling**

- Så vidt muligt non-farmakologisk med ro, sengeleje, ispakninger og lignende
- Hvis ovennævnte er forsøgt og er utilstrækkeligt
  - Paracetamol og visse NSAID kan benyttes
  - Sumatriptan kan anvendes. Amning frarådes i 24 timer efter indtag af øvrige triptaner. Mælken kan evt. udpumpes før indtagelse af øvrige triptaner til brug i det efterfølgende døgn
  - Forsigtighed med metoclopramid
  - Undgå ASA, benzodiazepiner og ergotamin

#### **Profylaktisk behandling**

- Undgå så vidt muligt medikamentel profylakse
- Valproat og amitriptylin kan benyttes

# Kapitel 10. Børn og hovedpine

## 10.1. Diagnose

Diagnostik af hovedpine hos børn følger ICHD-II kriterierne, der anvendes hos voksne med mindre modifikationer (tilføjet under noter). I dette kapitel fokuseres på de karakteristika, som er specifikke for børn.

## 10.2. Baggrund

Migræne hos børn adskiller sig fra migræne hos voksne især ved

- kortere anfaldsvarighed
- oftere bilateral lokalisation og
- udtalte gastrointestinale symptomer.

De specielle periodiske syndromer der forekommer hos børn (cyklisk opkastningstendens, abdominal migræne eller benign paroksyttisk vertigo) kan være forløbere for migræne i voksenalderen, men de er relativt sjældne tilstande. Andre primære hovedpineformer som spændingshovedpine og klyngehovedpine kan også debutere i tidlig barnealder, omend debut hyppigere ses omkring puberteten men adskiller sig i øvrigt ikke fra symptombilledet hos voksne, se kapitel 4 og 5.

Medicinfremkaldt hovedpine eksisterer også hos børn og unge, men adskiller sig ikke fra medicinfremkaldt hovedpine hos voksne (se kapitel 6). Generelt bør børn med hovedpine ikke have anfaldsmedicin mere end 2 gange om ugen.

## 10.3. Klinisk vurdering

Hovedpinedagbogen er et vigtigt diagnostisk redskab.

Generelt gælder det at:

- Større børn og unge kan anvende hovedpinedagbog uden problemer
- De fleste 7-11 årige kan selv rapportere smertefrekvens- og intensitet men kan være afhængig af en voksen til registrering af deres øvrige symptomer
- Hos små børn kan forældre observere og rapportere deres børns symptomer, uden at det influerer på smerte resultaterne (84) og intensiteten af smerten kan bestemmes hos børn ved at anvende en visuel analog skala (85)

Alle børn med hovedpine bør have lavet en komplet objektiv og neurologisk undersøgelse. Disse undersøgelser samt eventuelle andre diagnostiske tests laves primært for at udelukke andre årsager til barnets hovedpine (vedrørende differentialdiagnoser se kapitel 1,2 og 7). Den objektive undersøgelse bør også inkludere måling af blodtryk og puls og i visse tilfælde en øjenundersøgelse.

## 10.4. Behandling

Generelt behandles børn efter de samme behandlingsprincipper som hos voksne. Der eksisterer kun behandlingsstudier vedrørende migræne på børn fra 12 års alderen, og generelt er der ingen evidens for behandling af børn med andre typer hovedpine.

### 10.4.1. Non-farmakologisk behandling

Non-farmakologisk behandling bør så vidt muligt forsøges inden medikamentel behandling iværksættes, men evidensgrundlaget er yderst begrænset.

Generelt anbefales:

- Identifikation og elimination/reduktion af provokerende trigger faktorer
- Interview om kostvaner og søvnmønster
- Grundig information af børn og deres forældre
- Holdningskorrektion, aktive øvelser og korrekte arbejdsstillinger
- Stress og smertehåndtering, evt. biofeedback og instruktion i afspænding
- Fysisk aktivitet i form af aerobic, svømning, jogging eller cykling

### 10.4.2. Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling af hovedpine sygdomme hos børn bygger for det meste på behandlings principper baseret på studier af voksne (86).

#### 10.4.2.1. Akut anfaldsbehandling af migræne

Der er dokumenteret effekt af behandling med svage analgetika i form af paracetamol eller ibuprofen (87, 88) og af specifik behandling med næsespray sumatriptan (89-91) eller tablet zolmitriptan 2,5 mg (88). Sumatriptan næsespray er det eneste præparat i triptangruppen som i Danmark er godkendt til børn (unge 12-17 år). Kontrollerede studier tyder på, at ibuprofen er mere effektiv end paracetamol (87). Paracetamol tolereres imidlertid generelt bedst og mange patienter finder effekten af de svage smertestillende præparater ligeværdige, hvorfor valg af analgetika må træffes på baggrund af effekt og bivirkninger hos den enkelte patient.

Generelt gælder det, at effekten af ovenstående smertestillende medicin forstærkes, hvis man hos børn >2 år supplerer behandlingen med kvalmestillende medicin. Af kvalmestillende medicin foretrækkes domperidon i stedet for andre kvalmestillende præparater pga. færre ekstrapyramidale bivirkninger i form af bevægeforstyrrelser.

#### 10.4.2.2. Akut anfaldsbehandling af spændingshovedpine

Der er dokumenteret effekt af paracetamol og Kodimagnyl, men Kodimagnyl anbefales ikke til børn under 15 år pga. risiko for Reyes syndrom.

### 10.5. Profylaktisk behandling

Der er kun indikation for farmakologisk forebyggende behandling af hovedpine hos børn hvis den non-farmakologiske behandling og akutte behandling er ineffektiv og/eller hovedpine anfaldene er hyppige (mere end 3-4 anfald per måned), lange og/eller så svære at anfaldene influerer signifikant på livskvalitet og/eller funktionsniveau.

#### 10.5.1. Profylakse af migræne

Betablokkere og flunarizin har en dokumenteret profylaktisk effekt hos børn og unge (89-91), mens evidensen er sparsom for anden profylakse (89, 90). Hvis der er vægtig indikation for at forsøge anden forebyggende behandling kan følgende anvendes i den givne rækkefølge amitriptylin, topiramid og valproat (89, 90). Pizotifen og clonidin har derimod ingen dokumenteret effekt hos børn (90).

#### 10.6.2. Profylakse af kronisk spændingshovedpine

Forebyggende behandling med amitriptylin kan måske have effekt på kronisk spændingshovedpine hos børn, men der foreligger ingen placebo-kontrollerede studier.



**TABEL 10.1**

**Klassifikation af hovedpine hos børn**

**1.1 [G43.0/N89] Migræne uden aura**

A. Mindst 5 episoder der opfylder kriterierne B-D

B. Hovedpine varende fra 4 til 72 timer <sup>1</sup>

C. Hovedpinen har mindst 2 af følgende karakteristika:

1. Halvsidig lokalisation <sup>2,3</sup>

2. Pulserende karakter

3. Moderat eller svær intensitet

4. Forværring ved rutinemæssig fysisk aktivitet som f.eks. at gå op ad trapper

D. Mindst et af de følgende:

1. Kvalme og/eller opkast

2. Fotofobi og fonofobi <sup>4</sup>

E. Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom

Noter:

1. Hos børn <15 år må varigheden af anfald være 1-72 timer, varigheden af ubehandlet hovedpine hos børn under 2 timer skal dog dokumenteres prospektivt i hovedpinedagbog

2. Migræne hovedpine er normalt bilateral hos små børn; et voksent mønster med halvsidig smerte optræder sent i ungdoms perioden eller i tidlig voksen alder

3. Migræne hovedpine er typisk frontotemporal. Occipital hovedpine hos børn, uanset om den er unilateral eller bilateral, er sjælden og kræver diagnostisk forsigtighed, da dette kan skyldes strukturelle læsioner.

4. Hos små børn kan lys og lyd overfølsomhed ses på børnenes reaktionsmønster

**1.2 [G43.1/N89] Migræne med aura**

Ens diagnostiske kriterier er gældende for børn og voksne

Fortsættes på næste side

**TABEL 10.1** (fortsat)

Klassifikation af hovedpine hos børn

**1.3.1 [G43.82/N89] Cyklisk opkastningstendens**

- A. Mindst 5 anfald der opfylder kriterierne B-C
- B. Episodiske anfald, stereotype hos den enkelte patient, af intens kvalme og opkastning varende fra 1 time til 5 dage
- C. Opkastning under anfaldene optræder mindst 4 gange/time i mindst 1 time
- D. Symptombfri imellem anfald
- E. Anfaldene er ikke forårsaget af anden sygdom <sup>1</sup>

Noter:

1. Cyklisk opkastningstendens er en udelukkelsesdiagnose. Anamnese, objektiv og neurologisk undersøgelse må ikke give mistanke om anden sygdom. Grundig diagnostisk udredning er altid nødvendig mhp. ekskludering af anden sygdom. Differential diagnoser: intermitterende tarm obstruktion (malrotation), nyre-, lever-, bugspytkirtelsygdom, forhøjet intrakranielt tryk, forgiftning, metabolisk sygdom og epilepsi.1.3.2

**1.3.2 [G43.820/N89] Abdominal migræne**

- A. Mindst 5 anfald der opfylder kriterierne B-D
- B. Anfald af mavesmerter varende 1-72 timer (ubehandlet eller ikke succesfuldt behandlet)
- C. Mavesmerter der har alle følgende karakteristika:
  1. Midtlinje lokalisation, periumbilikalt eller dårligt lokaliserede
  2. Sløv eller "kun øm" smertekvalitet
  3. Moderat til svær intensitet
- D. Under mavesmerterne mindst 2 af følgende:
  1. Anoreksi
  2. Kvalme
  3. Opkastning
  4. Blegthed

Fortsættes på næste side

## **TABEL 10.1 (fortsat)**

### **Klassifikation af hovedpine hos børn**

E. Anfaldene er ikke forårsaget af anden sygdom<sup>1</sup>

Noter:

1. Anamnese, objektiv og neurologisk undersøgelse må ikke tyde på gastrointestinal eller renal sygdom eller sådan en sygdom skal udelukkes ved relevant undersøgelses program

#### **1.3.3 [G43.821/N89] Benign paroksyttisk vertigo i barnealderen**

A. Mindst 5 anfald der opfylder kriterium B

B. Multiple episoder af svær svimmelhed<sup>1</sup>, optrædende uden advarsel og forsvinder spontant efter minutter til timer

C. Normal neurologisk undersøgelse og audiometrisk og vestibulær undersøgelse mellem anfald

D. Normalt EEG

Noter:

1. Ofte associeret med nystagmus eller opkastning; ensidig dunkende hovedpine kan forekomme under anfald.

#### **[G44.2/N95] Spændingshovedpine**

Ens diagnostiske kriterier er gældende hos børn og voksne.

**TABEL 10.2**

**Non-farmakologisk behandling af hovedpine hos børn.**

- Objektiv undersøgelse og beroligelse
- Udeluk anden tilgrundliggende lidelse f.eks. stress, psykogene faktorer (problemer i hjemmet, skolen eller/og blandt kammeraterne), nedtrykthed, depression, angst, refraktionsanomalier, strabismus, overanstrengte øjne (computer arbejde/spil), oro-mandibulær dysfunktion, bihule betændelse, holdningsanomali, passiv/aktiv rygning og uhensigtsmæssig livsstil.
- Udeluk overforbrug af smertestillende medicin
- Informer om sygdomsmekanismer så både barn og forældre forstår det
- Minimer eller eliminer udløsende faktorer, f.eks. stress eller ufysiologiske arbejdsstillinger i skolen

**TABEL 10.3**

**Farmakologisk behandling af hovedpine hos børn.**

- Den akutte og forebyggende medicinske behandling af migræne og spændingshovedpine er forskellig
- Behandling af det akutte spændingshovedpine anfald (paracetamol og/eller NSAID)
- Behandling af det akutte migræneanfald (paracetamol og/eller NSAID kombineret med domperidon, alternativt sumatriptan næsespray)
- Undgå generelt overforbrug af smertestillende medicin
- Forebyggende behandling overvejes ved meget hyppige eller svært invaliderende hovedpine, hvor der ikke har været tilstrækkelig effekt af den non-farmakologiske behandling, og hvor den akutte anfaldsbehandling er utilstrækkelig
- Generelt er der meget sparsom videnskabelig bevis for, at forebyggende medicinsk behandling har effekt hos børn med migræne og spændingshovedpine
- Den forebyggende farmakologiske behandling bør gives i tilstrækkelig dosering i minimum 3 måneder, før man kan udtale sig om en eventuel effekt
- Man bør holde pause med behandlingen efter 6-12 måneder for at sikre sig, at der fortsat er behov for daglig medicinering

# Referencer

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 suppl 1:1-160.
2. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medicationoveruse headache. British Association for the Study of Headache. 3 ed. 2007:1-52.
3. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995;15:45-68.
4. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol* 2005;20:243-9.
5. Hadjikhani N, Sanchez del RM, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4687-92.
6. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-8.
7. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain (nociception) in migraine. *Lancet Neurol* 2009;in press:
8. Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008;33:125-40.
9. Tfelt-Hansen 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* [0140 -6736 ] 1995;346:923-6.
10. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-72.

11. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004;11:671-7.
12. Azzopardi TD, Brooks NA. Oral metoclopramide as an adjunct to analgesics for the outpatient treatment of acute migraine. *Ann Pharmacother* 2008;42:397-402.
13. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
14. Scholpp J, Schellenberg R, Moeckesch B, Banik N. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. *Cephalalgia* 2004;24:925-33.
15. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005;45:983-91.
16. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003;43:729-33.
17. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1984;4:91-6.
18. Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2005;59:961-8.
19. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652-9.
20. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31:650-7.

21. Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985;35:1304-10.
22. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65-9.
23. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Secular Changes in Health Care Utilization and Work Absence for Migraine and Tension-type Headache: A Population Based Study. *Eur J Epidemiol* 2005;20:1007-14.
24. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol* 2006;19:305-9.
25. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010:Epub ahead of print
26. Biondi DM. Physical treatments for headache: a structured review. *Headache* 2005;45:738-46.
27. Holroyd KA, Martin PR, Nash JM. Psychological Treatments of Tension-Type Headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KM, editors. *The Headaches*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005:711-9.
28. Melchart D, Streng A, Hoppe A, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:376-82.
29. Mathew NT, Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KM, editors. *The Headaches*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005:727-33.



30. 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.
31. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706-11.
32. Zisis N, Harmoussi S, Vlaikidis N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 2007;27:315-24.
33. Goadsby PJ, Cohen AS, Matharu MS. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:117-25.
34. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, et al. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia* 2007;27:1014-9.
35. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58:354-61.
36. Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. *Cephalalgia* 2007;27:535-41.
37. May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-77.
38. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:322-6.
39. van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003;60:630-3.

40. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-9.
41. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30:411-7.
42. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54:1382-5.
43. Ekbohm K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002;62:61-9.
44. Ambrosini A, Vandenhede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005;118:92-6.
45. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-6.
46. Ashina S, Zeeberg P, Jensen RH, Ashina M. Medicinoverforbrugs hovedpine. *Ugeskr Laeger* 2006;168:1015-9.
47. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol* 2007;20:326-30.
48. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology* 2004;62:1540-4.
49. Peters GA, Horton BT. Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1951;26:153-61.
50. Lampl C, Buzath A, Yazdi K, Sandor PS. Ergot and triptan overuse in Austria--an evaluation of clinical data and cost. *Cephalalgia* 2002;22:807-11.

51. Gaist D. Use and overuse of sumatriptan. Pharmacoepidemiological studies based on prescription register and interview data. *Cephalalgia* 1999;19:735-61.
52. Obermann M, Katsarava Z. Management of medication-overuse headache. *Expert Rev Neurother* 2007;7:1145-55.
53. Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:62-8.
54. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005;25:12-5.
55. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006;26:1192-8.
56. Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003;102:143-9.
57. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81-9.
58. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
59. 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.
60. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006;296:1274-83.

61. Lohin M, Levin VA. Headache related to brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8:21-32.
62. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006;296:1274-83.
63. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006;296:1274-83.
64. Einhaupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006;13:553-9.
65. Skau M, Brennum J, Gjerris F, Jensen R. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia* 2006;26:384-99.
66. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013-28.
67. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001;124:2347-60.
68. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008;71:1183-90.
69. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006;67:2154-8.

70. Massiou H, MacGregor A. Influence of female hormones on migraines. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KM, editors. *The Headaches*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005:331-42.
71. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol* 2007;14:73-8.
72. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Incidence of Primary Headache: A Danish Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:1066-73.
73. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824-30.
74. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol* 2007;20:310-9.
75. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005;64:614-20.
76. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;19;296:283-91.
77. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.-b3914
78. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a636. doi: 10.1136/bmj.a636

79. Loder E. Migraine with aura and increased risk of ischaemic stroke. *BMJ* 2009;339:b4380. doi: 10.1136/bmj.b4380.:b4380
80. Ashkenazi A, Silberstein SD. Hormone-related headache: pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2006;20:125-41.
81. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study. *Neurology* 2006;66:349-53.
82. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006;67:2159-63.
83. Lay CL, Broner SW. Special considerations in the treatment of migraine in women. *Semin Neurol* 2006;26:217-22.
84. Maunuksela EL, Oikkola KT, Korpela R. Measurement of pain in children with self-reporting and behavioral assessment. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:137-41.
85. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005;116:e295-e302
86. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006;67:497-9.
87. Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology* 2004;62:883-7.
88. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63:2215-24.

89. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD002761
90. Barnes NP, James EK. Migraine headache in children. Clin Evid (Online ) 2009;2009. pii: 0318.:0318
91. Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia 2006;26:497-505.

