



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clusterhoofdpijn en andere trigeminale autonome cefalalgieën

Brandt, R. B.; Haan, J.; Ferrari, M. D.; Fronczek, R.

Citation

Brandt, R. B., Haan, J., Ferrari, M. D., & Fronczek, R. (2020). Clusterhoofdpijn en andere trigeminale autonome cefalalgieën. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 164. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3785062>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3785062>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Clusterhoofdpijn en andere trigeminale autonome cefalalgieën

Roemer B. Brandt, Joost Haan, Michel D. Ferrari en Rolf Fronczek

Samenvatting

Trigeminale autonome cefalalgie (TAC) is een verzamelnaam voor 4 verschillende primaire hoofdpijnsyndromen die pathofysiologisch en klinisch zeer veel overlap met elkaar vertonen.

De 4 verschillende TAC's zijn: clusterhoofdpijn, paroxysmale hemicrania, kortdurende éénzijdige neuralgiforme hoofdpijnaanvallen en hemicrania continua.

TAC's worden gekenmerkt door frequente, strikt unilaterale, (zeer) hevige hoofdpijnaanvallen met ipsilaterale craniale autonome verschijnselen, een intrinsieke bewegingsonrust of allebei.

Er kan onderscheid gemaakt worden tussen de 4 TAC's op basis van de verschillen in de duur en frequentie van de hoofdpijnaanvallen.

De behandeling van clusterhoofdpijn bestaat uit een aanvals- en onderhoudsbehandeling.

Hoofdpijnaanvallen in het kader van paroxysmale hemicrania en hemicrania continua reageren (bijna) altijd op behandeling met indometacine.

Er komen steeds meer therapieën beschikbaar die gericht zijn op neuromodulatie, zoals N.-vagusstimulatie, stimulatie en blokkade van het ganglion sphenopalatinum, stimulatie en blokkade van de N. occipitalis, en diepe hersenstimulatie.

Casus

Een 30-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis migraine zonder aura komt op uw spreekuur, omdat zij sinds één maand last heeft van een nieuw soort hoofdpijn: zeer hevige stekende pijn achter het rechter oog die in enkele minuten komt opzetten, maar gelukkig niet al te lang aanhoudt. Tijdens de hoofdpijnaanval is haar rechter oog rood, zit haar rechter neusgat dicht en kan ze zich geen houding geven. Patiënte heeft ongeveer 8-10 aanvallen per 24 h, zowel overdag als 's nachts. Deze nieuwe hoofdpijn is heviger dan de bekende migraine en reageert nauwelijks op rizatriptan. Vanwege het aanvalsgewijze karakter van de pijn en de ipsilaterale craniale autonome verschijnselen denkt u aan clusterhoofdpijn. U behandelt patiënte met sumatriptan 6 mg subcutaan. Het effect hiervan is dubieus en patiënte ervaart voornamelijk bijwerkingen. U verwijst haar naar de neuroloog met de vraag of er inderdaad sprake is van clusterhoofdpijn of dat er iets anders speelt.

Clusterhoofdpijn is 1 van de 4 trigeminale autonome cefalalgieën (TAC's). Dit zijn 4 verschillende primaire hoofdpijnsyndromen die wat betreft de pathofysiologie en symptomatologie zeer veel overlap met elkaar vertonen, maar die vanwege de onderlinge verschillen in behandeling wel als aparte ziektebeelden moeten worden gezien. Onder de TAC's vallen: (a) clusterhoofdpijn; (b) paroxysmale hemicrania; (c) kortdurende unilaterale neuralgiforme hoofdpijnaanvallen ('short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks', SUNHA); en (d) hemicrania continua. Bij elk van deze aandoeningen is er sprake van (zeer) hevige, eenzijdige, meestal retro- of periorbitale hoofdpijn met – anders dan bij migraine – ipsilaterale craniale autonome verschijnselen, een intrinsieke bewegingsonrust of allebei.

De exacte pathofysiologie van de verschillende TAC's is nog niet bekend, maar deze berust waarschijnlijk op activatie van de trigeminale autonome reflex met parasympatische activatie en gelijktijdige sympatische inhibitie.¹ De trigeminale autonome reflex loopt via het trigeminocervicale complex in de hersenstam en de verbinding tussen de N. trigeminus en de parasympatische vezels van de N. facialis. Ook is er een belangrijke centrale rol weggelegd voor de hypothalamus als 'aanvalsgenerator'.²

Zoals eerder aangegeven, is het belangrijk om te differentiëren tussen de verschillende TAC's, aangezien deze elk een andere behandeling kennen. Er is echter geen diagnosebevestigend onderzoek, dus moet het onderscheid gemaakt worden op basis van het klinische beeld; dit kan met name door de verschillen in duur en frequentie van de hoofdpijnaanvallen (tabel). Omdat het kenmerkende klinische beeld van een TAC die voldoet aan alle ICHD-3-criteria én die reageert op de gebruikelijke behandeling een structurele afwijking van de hersenen niet uitsluit, kan overwogen worden om bij patiënten met een TAC eenmalig MRI-onderzoek van de hersenen te verrichten.³

kenmerk	clusterhoofdpijn	SUNHA	paroxismale hemicrania	hemicrania continua
klinisch beeld	zeer hevige, kortdurende unilaterale, supra-orbitale of temporale pijnaanvallen; vaak nachtelijke aanvallen of een relatie met slaap en zeer evidente bewegingsdrang	kortdurende, matig-ernstige, unilaterale, (peri)orbitale aanvallen in korte steken, series of zaagtandpatroon	zeer hevige, kortdurende unilaterale, peri- of retro-orbitale aanvallen zonder duidelijk circadiaan ritme	lichte tot matige, continue, strikt unilaterale, meestal periorbitale hoofdpijn met exacerbaties van wisselende duur
aanvalsfrequentie	1-8 per dag	1-200 per dag	één tot meerdere aanvallen per dag (meestal > 5)	continue pijn met exacerbaties van wisselende duur
aanvalsduur	15-180 min	1-600 s	2-30 min	continue pijn met exacerbaties van wisselende duur (minuten tot dagen)
bewegingsonrust	> 90%	30%	80%	50%
circadiaan patroon	kan zeer evident aanwezig zijn	zeldzaam	zeer zelden	zeer zelden
man-vrouwverhouding	2-3:1	mogelijk iets meer vrouwen	1:1	1:1,8
triggers				
alcohol	ja	nee	ja	ja
nitroglycerine	ja	nee	ja	nee
nekbewegingen	nee	mogelijk	ja	nee
orofaciale aanraking	nee	ja	nee	nee
behandelrespons				
100% zuurstof	> 75%	geen effect	geen effect	geen effect
sumatriptan s.c.	> 75%	< 10%	20%	geen effect
indometacine	in zeldzame gevallen enige respons	geen effect	100%	100%

SUNHA = 'short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks'.

Tabel
Kenmerken van de 4 trigeminale autonome cefalalgieën

In dit artikel bespreken wij het klinische beeld en de behandeling van de verschillende TAC's en beschrijven wij hoe de verschillende TAC's van elkaar en van andere typen hoofdpijnen onderscheiden kunnen worden.

Clusterhoofdpijn

Epidemiologie

Clusterhoofdpijn is de vaakst voorkomende TAC, met een geschatte prevalentie van ongeveer 1 op de 1000 personen en een man-vrouwverhouding van 2-3:1. De ziekte openbaart zich gewoonlijk op de leeftijd van 20-40 jaar. Clusterhoofdpijn wordt onderverdeeld in episodische clusterhoofdpijn (90%) en chronische clusterhoofdpijn (10%). Bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn duurt de aanvalsvrije periode minder dan 3 maanden gedurende ten minste 1 jaar (zie supplement 1).⁴

Klinisch beeld

Clusterhoofdpijn wordt gekenmerkt door zeer hevige, supra-orbitale of temporale pijnaanvallen van 15-180 min met ipsilaterale craniale autonome verschijnselen, een intrinsieke bewegingsonrust of allebei. Patiënten omschrijven de pijn als 'stekend' of 'borend'. De pijn is zo intens dat patiënten aangeven dat zij geen hevigere pijn kennen. Meestal treden er tussen de 1 aanval per 2 dagen en 8 aanvallen per dag op.

Opmerkelijke kenmerken zijn ritmiciteit en voorspelbaarheid. Vaak is er sprake van een regelmatig dagelijks aanvalspatroon, bijvoorbeeld nachtelijke aanvallen en aanvallen op dezelfde tijdstippen. Daarnaast beginnen de clusterperiodes veelal met de intrede van de herfst of lente, alhoewel dit in gebieden dichterbij de evenaar minder duidelijk is.⁵

Clusterhoofdpijn is gerelateerd aan (psychiatrische) comorbiditeit die de ziektelast kan vergroten en de behandeling kan

compliceren. Vaak hebben patiënten met clusterhoofdpijn een depressieve stoornis of angststoornis, of vertonen zij agressief gedrag.⁶ Naar schatting rookt 60-95% van de patiënten met clusterhoofdpijn. Bij een groot deel van de patiënten spelen ook slaapproblemen. Of de slaapproblemen direct het gevolg zijn van een verstoorde nachtrust door de nachtelijke aanvallen of dat onderliggende pathologische afwijkingen, zoals hypothalamische disfunctie, hierbij een rol speelt staat nog ter discussie. Er wordt gesuggereerd dat clusterhoofdpijn ook gerelateerd is aan OSAS, maar deze relatie werd in een recent onderzoek niet aangetoond.⁷

Behandeling

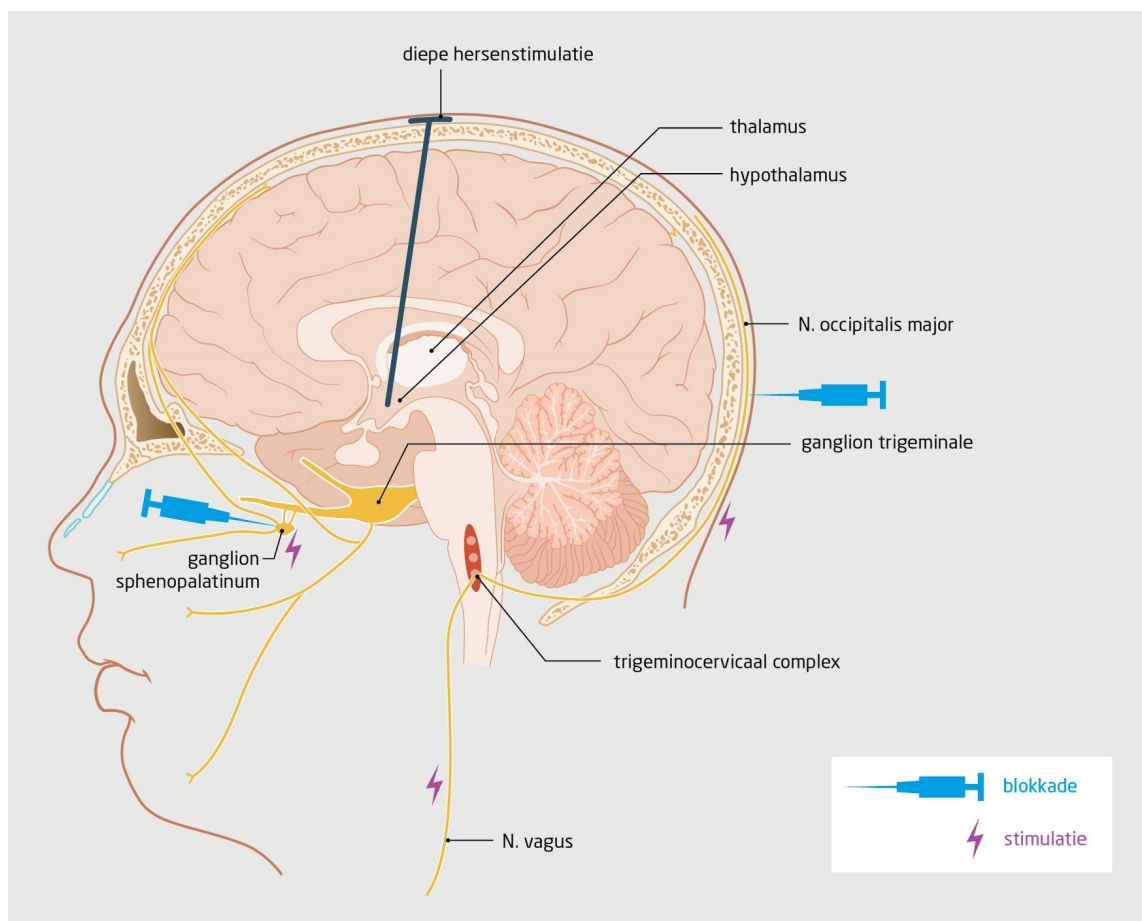
De behandeling van clusterhoofdpijn bestaat uit een aanvals- en onderhoudsbehandeling.

Aanvalsbehandeling De aanvalsbehandeling van eerste keus is subcutane toediening van sumatriptan 6 mg, al dan niet gecombineerd met de toediening van zuurstof. Omdat in de bijsluiter van sumatriptan staat beschreven dat dagelijks maximaal 12 mg mag worden toegediend, levert dit bij patiënten die meer dan 2 aanvallen per dag hebben vaak onduidelijkheden op. Vanwege de hevigheid van de aanvallen is het niet wenselijk om een limiet te stellen aan de dagelijkse hoeveelheid, maar om elke aanval te behandelen. Dit advies wordt onderbouwd door enkele (kleinschalige) onderzoeken waarin is aangetoond dat behandeling met maximaal 8 injecties per dag gedurende een langere periode geen nadelige langetermijneffecten heeft.⁸ Het advies geldt echter alleen voor patiënten met clusterhoofdpijn; bij patiënten met migraine treedt bij frequent gebruik van triptanen veelvuldig chronificatie op, wat bij patiënten met clusterhoofdpijn niet of nauwelijks het geval is.

Onderhoudsbehandeling Het primaire doel van de onderhoudsbehandeling is om aanvalsvrij te blijven. Dit is echter niet bij elke patiënt haalbaar. Bij sommige patiënten is een afname van het aantal aanvallen het hoogst haalbare. Er zijn momenteel 3 medicijnen beschikbaar die bewezen effectief zijn, te weten verapamil, lithium en topiramaat (zie supplement 2). De behandeling van eerste keus is verapamil, gevolgd door lithium of topiramaat. Als 'noodoplossing' kan een stootkuur prednison gegeven worden, maar vanwege de hoge doseringen en de bijwerkingen is de huidige consensus om deze behandeling te beperken tot een keer per jaar en om deze via de neuroloog te laten verlopen.

In patiëntenseries en casuïstische mededelingen is een breed scala aan andere geneesmiddelen beschreven die mogelijk een profylactisch effect hebben, zoals pizotifeen, frovatriptan, melatonine, natriumoxybaat en psilocybine. Recentelijk is een uitgebreid literatuuroverzicht van de medicamenteuze behandeling van clusterhoofdpijn verschenen.⁹

Nieuwe therapieën Vanwege het bijwerkingenprofiel van zowel de aanvals- als de onderhoudsmedicatie is er een grote vraag naar nieuwe therapieën. Recentelijk is er veel aandacht geweest voor monoklonale antilichamen tegen het 'calcitonin-gene like receptor peptide' (GCRP), die voornamelijk alleen bij patiënten met episodische clusterhoofdpijn enig profylactisch effect hebben laten zien.¹⁰ Andere nieuwe therapieën richten zich met name op neuromodulatie. Aangezien het pathofysiologisch mechanisme van clusterhoofdpijn nog niet volledig is opgehelderd, zijn de stimulatietargets wisselend en voornamelijk beperkt tot – min of meer – goed bereikbare perifere zenuwen (figuur). Effectieve aanvalsbehandelingen zijn N.-vagusstimulatie (bij patiënten met episodische clusterhoofdpijn) en stimulatie van het ganglion sphenopalatinum.^{11,12} Effectieve onderhoudsbehandelingen zijn een blokkade van de N. occipitalis major, N.-occipitalisstimulatie en een blokkade en mogelijk stimulatie van het ganglion sphenopalatinum.¹²⁻¹⁴ Bij enkele zeer therapieresistente patiënten zijn goede effecten, maar ook ernstige risico's beschreven van diepe hersenstimulatie.



Figuur
Behandeling van clusterhoofdpijn met verschillende vormen van neuromodulatie

Aangezien het pathofysiologisch mechanisme van clusterhoofdpijn nog niet volledig is opgehelderd, zijn de stimulatiетargets wisselend en voornamelijk beperkt tot – min of meer – goed bereikbare perifere zenuwen. Effectieve aanvalsbehandelingen zijn N.-vagusstimulatie (bij patiënten met episodische clusterhoofdpijn) en stimulatie van het ganglion sphenopalatinum. Effectieve onderhoudsbehandelingen zijn een blokkade van de N. occipitalis major, N.-occipitalisstimulatie en een blokkade en mogelijk een stimulatie van het ganglion sphenopalatinum. Bij enkele zeer therapieresistente patiënten zijn goede effecten, maar ook ernstige risico's beschreven van diepe hersenstimulatie.

SUNHA

Epidemiologie

Onder SUNHA vallen 'short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing' (SUNCT) en 'short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms' (SUNA). Dit zijn 2 gerelateerde syndromen die enkel verschillen in de ipsilaterale craniale autonome verschijnselen. Bij SUNCT is sprake van zowel roodheid als tranen van het oog, terwijl bij SUNA slechts sprake is van één van beide verschijnselen (zie supplement 3). De geschatte prevalentie van SUNHA is 1-100 op de 100.000 personen.¹⁵ SUNCT komt ongeveer 5 keer vaker voor dan SUNA.¹⁶ SUNHA openbaart zich gewoonlijk op de leeftijd van 40-70 jaar. Aanvankelijk werd gedacht dat SUNHA vaker voorkomt bij mannen, maar volgens de recentste cijfers komt de aandoening vaker voor bij vrouwen.^{15,16}

Klinisch beeld

SUNCT en SUNA kenmerken zich door kortdurende (1-600 s), matig-ernstige pijn aanvallen in – meestal – het oftalmische verzorgingsgebied van de N. trigeminus met ipsilaterale craniale autonome verschijnselen. De pijn wordt vaak omschreven als 'stekend', 'scherp', 'schietend' of 'elektrisch' en kan optreden als één enkele aanval, een reeks van aanvallen of als een zaagtandpatroon zonder pijnvrije periodes tussen de pijnsteken (zie supplement 4). Gemiddeld treden er zo'n 30 aanvallen op per dag, maar de frequentie kan variëren van 1-200 aanvallen per dag. De pijn aanvallen worden vaak getriggerd door verschillende vormen van cutane of intra-orale stimulatie, zoals aanraking van het gelaat, ook door de wind, en het poetsen van de tanden. SUNHA vertoont in grote mate overlap met neuralgie van de N. trigeminus. SUNHA onderscheidt zich van trigeminusneuralgie door de ipsilaterale craniale autonome verschijnselen, de refractaire periode na een aanval en de oftalmische pijn, terwijl bij patiënten

met trigeminusneuralgie vrijwel uitsluitend maxillaire of mandibulaire pijn optreedt.¹⁷

Behandeling

SUNCT en SUNA zijn dusdanig zeldzaam dat er geen gerandomiseerde onderzoeken zijn verricht naar de behandeling. De literatuur bestaat voornamelijk uit patiëntenseries en casuïstische mededelingen. Vanwege de kortdurende aanvallen is een traditionele aanvalsbehandeling niet of nauwelijks effectief. Wat betreft de onderhoudsbehandeling kan er gekozen worden voor een anti-epilepticum, zoals lamotrigine, carbamazepine, gabapentine of topiramaat.¹⁸ Lamotrigine geeft bij ruim de helft van de patiënten een goede respons en is daarmee het effectiefst. Bij therapieresistente patiënten bij wie compressie van de N. trigeminus is aangetoond middels beeldvormend onderzoek, kan microvasculaire decompressie van de N. trigeminus overwogen worden; deze behandeling is bij ongeveer twee derde van de patiënten effectief.¹⁹

Paroxismale hemicrania

Epidemiologie

De exacte prevalentie van paroxismale hemicrania is niet bekend, maar deze is veel lager dan die van clusterhoofdpijn. De man-vrouwverhouding is 1:1. Net als bij clusterhoofdpijn wordt er onderscheid gemaakt tussen een episodische en een chronische variant.

Klinisch beeld

Bij patiënten met paroxismale hemicrania treden gemiddeld 11 kortdurende (2-30 min), unilaterale peri- of retro-orbitale pijn aanvallen op per dag met ipsilaterale craniale autonome symptomen, bewegingsonrust of allebei (zie supplement 5).²⁰ Paroxismale hemicrania vertoont grote gelijkenis met clusterhoofdpijn vanwege de enorme intensiteit van de pijn en de ipsilaterale craniale autonome verschijnselen of bewegingsonrust. Bij paroxismale hemicrania is de aanvalsfrequentie hoger, zijn de aanvallen vaak korter, is er geen duidelijk circadiaan ritme en zijn de aanvallen niet gerelateerd aan slaap. In tegenstelling tot clusterhoofdpijn reageert paroxysmale hemicrania (bijna) altijd op de behandeling met indometacine. Deze response op indometacine maakt deel uit van de diagnostische criteria van paroxismale hemicrania en is dus ook vanuit diagnostisch oogpunt van waarde.

Behandeling

De begindosering van indometacine is 25 mg 1 dd en de maximale dagdosering is 200 mg. De onderhoudsdosering is de laagst mogelijke effectieve dosering. Vanwege de frequente gastro-intestinale bijwerkingen is behandeling met een maagbeschermer vrijwel altijd noodzakelijk. Bij patiënten die indometacine niet tolereren, kan gekozen worden voor celecoxib, topiramaat, verapamil of gabapentine.^{21,22}

Hemicrania continua

Epidemiologie

Hemicrania continua is minder zeldzaam dan aanvankelijk werd verondersteld en kan, net als clusterhoofdpijn, op elke leeftijd ontstaan (gemiddeld rond het 40e levensjaar).²³ In tegenstelling tot clusterhoofdpijn komt hemicrania continua vaker voor bij vrouwen dan mannen, in een verhouding 1,8:1.²⁴

Klinisch beeld

Het klinische beeld van hemicrania continua bestaat uit een lichte tot matige, continue, strikt unilaterale, meestal periorbitale hoofdpijn met wisselende ipsilaterale craniale autonome verschijnselen of bewegingsonrust (zie supplement 6). De continue hoofdpijn wordt afgewisseld door exacerbaties van wisselende duur (minuten tot dagen) en intensiteit (zie supplement 7). Bij 60% van de patiënten treden migraine-achtige kenmerken op, zoals foto- en fonofobie, misselijk en braken. Omgekeerd kunnen bij patiënten met migraine ook autonome verschijnselen optreden. Bij patiënten met migraine kan de pijn echter wisselend van kant of bilateraal voorkomen en duurt de aanval 1-3 dagen, terwijl de pijn bij patiënten met hemicrania continua strikt eenzijdig en continu aanwezig is. Behandeling met indometacine resulteert vrijwel altijd in een sterke verbetering of remissie, net als bij paroxismale hemicrania.

Behandeling

De behandeling is in grote lijnen vergelijkbaar met die van paroxismale hemicrania. Enkele andere behandelopties zijn melatonine,

gabapentine en verschillende vormen van neuromodulatie.²⁴

Vervolg casus

Bij navraag door de neuroloog blijken de aanvallen maximaal 30 min te duren. De duur en frequentie van de aanvallen en het optreden van de aanvallen op willekeurige tijdstippen doen sterk denken aan paroxismale hemicrania. Ter bevestiging van de diagnose wordt patiënte behandeld met indometacine, waarna zij klachtenvrij is.

Conclusie

Trigeminale autonome cefalalgieën (TAC's) worden gekenmerkt door frequente, strikt unilaterale, (zeer) hevige hoofdpijnaanvallen met ipsilaterale craniale autonome verschijnselen, bewegingsonrust of allebei. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen de 4 TAC's – clusterhoofdpijn, paroxismale hemicrania, kortdurende unilaterale neuralgiforme hoofdpijnaanvallen en hemicrania continua – op basis van de verschillen in de duur en frequentie van de hoofdpijnaanvallen. Differentiatie tussen de verschillende TAC's is belangrijk, omdat zij elk een andere behandelingen behoeven. De behandeling van TAC's kan complex zijn en daarom is het advies om de behandeling in de tweede lijn plaats te laten plaatsvinden.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4870
- LUMC, afd. Neurologie, Leiden: drs. R.B. Brandt, arts-onderzoeker; dr. J. Haan, neuroloog (tevens: Alrijne Ziekenhuis, afd. Neurologie, Leiderdorp); prof.dr. M.D. Ferrari en dr. R. Fronczek, neurologen.
- Contact: R. Fronczek (r.fronczek@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 29 april 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4870

Literatuur

1. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain*. 1997;120:193-209. [doi:10.1093/brain/120.1.193](https://doi.org/10.1093/brain/120.1.193). [Medline](#)
2. Barloese MCJ. The pathophysiology of the trigeminal autonomic cephalalgias, with clinical implications. *Clin Auton Res*. 2018;28:315-24. [doi:10.1007/s10286-017-0468-9](https://doi.org/10.1007/s10286-017-0468-9). [Medline](#)
3. De Co IF, Wilbrink LA, Haan J. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgias. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19:39. [doi:10.1007/s11916-015-0514-z](https://doi.org/10.1007/s11916-015-0514-z). [Medline](#)
4. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018;17:75-83. [doi:10.1016/S1474-4422\(17\)30405-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30405-2). [Medline](#)
5. Naber WC, Fronczek R, Haan J, et al. The biological clock in cluster headache: a review and hypothesis. *Cephalalgia*. 2019;39:1855-66. [doi:10.1177/0333102419851815](https://doi.org/10.1177/0333102419851815). [Medline](#)
6. Louter MA, Wilbrink LA, Haan J, et al. Cluster headache and depression. *Neurology*. 2016;87:1899-906. [doi:10.1212/WNL.0000000000003282](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003282). [Medline](#)
7. Barloese MCJ. Neurobiology and sleep disorders in cluster headache. *J Headache Pain*. 2015;16:562. [doi:10.1186/s10194-015-0562-0](https://doi.org/10.1186/s10194-015-0562-0). [Medline](#)
8. Leone M, Proietti Cecchini A. Long-term use of daily sumatriptan injections in severe drug-resistant chronic cluster headache. *Neurology*. 2016;86:194-5. [doi:10.1212/WNL.0000000000002117](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002117). [Medline](#)
9. Brandt RB, Doesborg PGG, Haan J, Ferrari MD, Fronczek R. Pharmacotherapy for cluster headache. *CNS Drugs*. 2020;34:171-84. [doi:10.1007/s40263-019-00696-2](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00696-2). [Medline](#)
10. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med*. 2019;381:132-41. [doi:10.1056/NEJMoa1813440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813440). [Medline](#)
11. De Co IF, Marin JC, Silberstein SD, et al. Differential efficacy of non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a meta-analysis. *Cephalalgia*. 2019;39:967-77. [doi:10.1177/0333102419856607](https://doi.org/10.1177/0333102419856607). [Medline](#)
12. Barloese M, Petersen A, Stude P, Jürgens T, Jensen RH, May A. Sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache, results from a large, open-label European registry. *J Headache Pain*. 2018;19:6. [doi:10.1186/s10194-017-0828-9](https://doi.org/10.1186/s10194-017-0828-9). [Medline](#)
13. Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:891-7. [doi:10.1016/S1474-4422\(11\)70186-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70186-7). [Medline](#)
14. Wilbrink LA, Teernstra OP, Haan J, et al. Occipital nerve stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON

- study: rationale and protocol of a randomised trial. *Cephalalgia*. 2013;33:1238-47. [doi:10.1177/0333102413490351](https://doi.org/10.1177/0333102413490351). [Medline](#)
15. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)—a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain*. 2006;129:2746-60. [doi:10.1093/brain/awl202](https://doi.org/10.1093/brain/awl202). [Medline](#)
 16. Lambru G, Rantell K, Levy A, Matharu MS. A prospective comparative study and analysis of predictors of SUNA and SUNCT. *Neurology*. 2019;93:e1127-37. [doi:10.1212/WNL.00000000000008134](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008134). [Medline](#)
 17. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia—a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*. 2014;54:1574-82. [doi:10.1111/head.12441](https://doi.org/10.1111/head.12441). [Medline](#)
 18. Weng HY, Cohen AS, Schankin C, Goadsby PJ. Phenotypic and treatment outcome data on SUNCT and SUNA, including a randomised placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2018;38:1554-63. [doi:10.1177/0333102417739304](https://doi.org/10.1177/0333102417739304). [Medline](#)
 19. Sebastian S, Schweitzer D, Tan L, Broadley SA. Role of trigeminal microvascular decompression in the treatment of SUNCT and SUNA. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:332. [doi:10.1007/s11916-013-0332-0](https://doi.org/10.1007/s11916-013-0332-0). [Medline](#)
 20. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases. *Brain*. 2008;131:1142-55. [doi:10.1093/brain/awn010](https://doi.org/10.1093/brain/awn010). [Medline](#)
 21. Siow HC. Seasonal episodic paroxysmal hemicrania responding to cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cephalalgia*. 2004;24:414-5. [doi:10.1111/j.1468-2982.2003.00695.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00695.x). [Medline](#)
 22. Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA. Therapeutical approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *J Headache Pain*. 2017;18:71. [doi:10.1186/s10194-017-0777-3](https://doi.org/10.1186/s10194-017-0777-3). [Medline](#)
 23. Mehta A, Chilakamarri P, Zubair A, Kuruvilla DE. Hemicrania continua: a clinical perspective on diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:95. [doi:10.1007/s11910-018-0899-2](https://doi.org/10.1007/s11910-018-0899-2). [Medline](#)
 24. Prakash S, Patel P. Hemicrania continua: clinical review, diagnosis and management. *J Pain Res*. 2017;10:1493-509. [doi:10.2147/JPR.S128472](https://doi.org/10.2147/JPR.S128472). [Medline](#)