

Richtlijn Trigeminusneuralgie

Auteurs: W.Z. Chiu, M.H.A. Willems

Datum: april 2017 (te reviseren: april 2019)

Revisie November 2020: PA van Doorn en AJPE Vincent

Inleiding

Aanvalsgewijze hoofdpijn/aangezichtspijn valt onder te verdelen in (episodische) spanningshoofdpijn (zie de richtlijn “chronische dagelijkse hoofdpijn”), migraine (zie de richtlijn “migraine”), trigeminale-autonome cephalagieën (zie de richtlijn “cluster hoofdpijn”), trigeminus neuralgie (deze richtlijn) en glossopharyngeus neuralgie.

Trigeminusneuralgie

In de neurologische literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen de klassieke trigeminusneuralgie (CTN, op basis van een neurovasculair conflict en de idiopathische vorm) en de secundaire of symptomatische trigeminusneuralgie (STN). CTN kan worden onderverdeeld in een vorm met puur paroxismale pijn en een vorm met persisterende pijn van matige intensiteit in het aangedane gebied.(1)

De aandoening heeft in Nederland een incidentie van 12,6 per 100.000 inwoners (2) en komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (1:1.5).(3) De incidentie neemt toe met de leeftijd; de meeste gevallen van CTN ontstaan na het 50e levensjaar.

Bij CTN is sprake van unilaterale, repetitieve, kortdurende aanvallen van zeer hevige pijnscheuten in het aangezicht, uitstralend naar de neusvleugel (nervus maxillaris) of naar de onderkaak (nervus mandibularis). Uitstraling naar het oog (nervus ophtalmicus) komt voor, doch is zeldzamer. De pijn wordt vaak omschreven als schietend, stekend of als elektrische schokken. De aanvallen kunnen uitgelokt worden door het aanraken van circumschripte gebieden (triggerpoints) van de aangedane zijde van het gelaat, door bepaalde temperatuur invloeden (koude), of door bepaalde bewegingen (kauwen, scheren, tandenpoetsen, praten). Het aantal aanvallen varieert van enkele tot honderden per dag en dat kan lange tijd (maanden) aanhouden. De periodes van de typische pijn aanvallen worden vaak afgewisseld met pijnvrije en of periodes van minder pijn die soms maanden kunnen duren. Het ziektebeeld gaat met aanzienlijke morbiditeit gepaard, omdat alledaagse, minimale prikkels, zoals spreken en koude aanvallen uitlokken. Hierbij is aangetoond dat de lijdensdruk van patiënten aanzienlijk is.(4) Het neurologisch onderzoek is doorgaans normaal.

Er wordt aangenomen dat compressie van de nervus trigeminus door een bloedvat (neurovasculair conflict) ter hoogte van de achterste schedelgroeve de meest frequente oorzaak is van CTN. Deze compressie zou dan zorgen voor lokale demyelinisatie en het ontstaan van spontane actiepotentialen.

Bij STN is er per definitie sprake van een laesie (of compressie, anders dan bij CTN van de nervus trigeminus) zoals het geval is bij bijvoorbeeld MS, een meningeoom, schwannoom of AVM. Er is een aantal 'red flags' die de verdenking op een STN verhogen(5):

- afwijkingen bij het neurologisch onderzoek (hypoalgesie/disesthesie)
- bilaterale pijn

Andere symptomen zoals pijn in de eerste tak (voorhoofd) van de nervus trigeminus, presentatie op jonge leeftijd en onvoldoende respons op medicamenteuze therapie zijn geen betrouwbare criteria om een CTN te differentiëren van een STN.(5)

Diagnostiek

De diagnose CTN kan meestal worden gesteld op grond van zorgvuldige anamnese en neurologisch onderzoek (zie hiervoor ook de International Headache Society criteria in de bijlage). Let hierbij vooral op de aanvang en locatie van pijn en bijkomende verschijnselen, welke kunnen bijdragen in de differentiaal diagnose.(6)

Aanvang van pijn: als de pijn wordt voorafgegaan door een herpes zoster huiduitslag of trauma aan de ipsilaterale zijde van het gelaat zijn respectievelijk een postherpetische neuralgie en posttraumatische trigeminus neuropathie een waarschijnlijker oorzaak dan CTN.

Locatie van de pijn: als de pijn van de tanden uitgaat, moet eerst een dentogene oorzaak worden uitgesloten. Als er een bilaterale spanningshoofdpijn-achtige pijn ter hoogte van de temporomandibulaire regio is, moet worden gedacht aan een temporomandibulaire dysfunctie. Daarentegen geeft een glossopharyngeus neuralgie pijn aan de achterzijde van de tong, palatum molle en de pharynx.

Bijkomende verschijnselen: hoewel een deel van CTN patiënten zo nu en dan milde autonome verschijnselen kan hebben tijdens aanvallen(7), moet aan trigeminale-autonome cephalagieën, zoals SUNCT en cluster hoofdpijn worden gedacht indien elke aanval gepaard gaat met uitgesproken autonome verschijnselen.

Aanvullend onderzoek

Ondanks een typische anamnese en normaal neurologisch onderzoek kan TN in een minderheid van de gevallen veroorzaakt worden door een onderliggende aandoening. Beeldvormende diagnostiek (bij voorkeur een MRI) wordt verricht om deze oorzaken van secundaire trigeminusneuralgie, bijvoorbeeld een tumor of multiple sclerose, uit te sluiten. In 15% van de gevallen worden deze structurele afwijkingen gevonden.(5) Het advies is daarom om bij iedere nieuwe TN patiënt een MRI scan te maken.

Er is gering bewijs dat het klinisch neurofysiologisch meten van de blinkreflex (hiermee wordt de snelheid gemeten van de trigemino-faciale reflex) onderscheid kan maken tussen een CTN en STN.(8) Omdat het bewijs gering is, een EMG belastend en een MRI zowel informatie geeft over of er een onderliggende oorzaak is maar ook over de aard hiervan, is ervoor gekozen niet standaard een blink reflex te verrichten.

Medicamenteuze behandeling:

Anti-epileptica

De meest gangbare theorie is dat CTN vermoedelijk het gevolg is van een vaatzenuwcontact in de achterste schedelgroeve. Hierdoor ontstaan ontladingen in het gebied van de nervus trigeminus met als gevolg pijnscheuten in het gelaat. Anti-epileptica kunnen de drempel van deze ontladingen verhogen. De medicamenteuze aanbevelingen voor CTN zijn gelijk aan die van STN.(6)

Zowel de AAN-EFNS trigeminus neuralgie richtlijn uit 2008(9) als de NVN richtlijn uit 2013(10) ten aanzien van aangezichtspijn concluderen dat carbamazepine en oxcarbazepine middelen van eerste keus zijn vanwege het robuuste bewijs (level 1 evidence).

Carbamazepine kent vrij veel – doch zelden ernstige – bijwerkingen (zoals duizeligheid, misselijkheid en slaperigheid). Gezien de frequentie van de bijwerkingen is het belangrijk met een lage dosering te starten (2 dd 100-200 mg), en de medicatie te titreren met voldoende tijd tussen de dosisverhogingen. Tevens is het aan te raden niet hoger te doseren dan 1.200 mg/dag.

Oxcarbazepine geeft doorgaans minder bijwerkingen dan carbamazepine en kan gestart worden op 2 dd 300 mg en kan geleidelijk (wekelijks) met maximaal 600 mg verhoogd worden, gebruikelijk tot 2400 mg daags.

Wees alert op cardiale co-morbiditeit, aangezien carbamazepine en oxcarbazepine een ritmestoornis kunnen veroorzaken, als ook Chinese/Thaise afkomst (tenzij HLA-B*15:02 negatief), vanwege een verhoogde kans op Stevens-Johnson syndroom.

Als eerstelijnsmiddelen in adequate dosering de pijn niet onder controle krijgen, bestaat er slechts beperkt bewijs dat andere medicamenten dit wel kunnen bewerkstelligen.(11) Daarom moet niet-medicamenteuze behandeling overwogen worden als eerstelijnsmiddelen falen. Indien de patiënt een sterke voorkeur heeft om de medicamenteuze behandeling voort te zetten kan gekozen worden voor baclofen, lamotrigine, levetiracetam of pregabaline. Echter het bewijs voor het effect van deze middelen is beperkt (level 2 evidence).

Lamotrigine. Een dubbelblind placebo gecontroleerde cross-over studie met 14 therapieresistente TN patiënten onderzocht het effect van lamotrigine als add-on. Elf van de 14 patiënten hadden meer baat bij lamotrigine als add-on dan bij monotherapie carbamazepine.(12)

Levetiracetam. Bij een prospectieve open studie met 10 patienten, verbeterden 4 patiënten met levetiracetam.(13) In een andere open prospectieve studie werden 23 TN patiënten met levetiracetam als add-on medicatie behandeld.(14) Acht patiënten stopten voortijdig; bij de overige 15 patiënten was de vermindering van het aantal aanvallen 62%.

Pregabaline. Bij een prospectieve open-label studie bij 53 patiënten met TN verdween of verminderde de pijn aanzienlijk bij 82% van de patiënten onder pregabaline.(15)

Wij hebben in de literatuur van de afgelopen 30 jaar geen kwalitatieve studies gevonden waarin de effectiviteit van natriumvalproaat, gabapentine, phenytoïne, en clonazepam werd aangetoond bij patiënten met CTN.

Niet anti-epileptica

Baclofen. In een Cochrane systematische review over niet-anti-epileptische medicatie bij TN wordt de bewijskracht van de effectiviteit van baclofen bij CTN laag geacht.(16) Het bewijs is gebaseerd op 2 gecontroleerde cross-over studies met een beperkt aantal patiënten uit de jaren '80, met een percentage van patiënten met verminderde pijn van respectievelijk 70%(17) en 40-60%.(18)

Ook voor *pimozide* lijkt enig bewijs te zijn,(19) maar vanwege potentiële ernstige bijwerkingen, zoals aritmieën en acute extrapiramidale verschijnselen, raden wij dit middel niet aan.

Niet medicamenteuze behandeling

Er bestaan verschillende mogelijkheden voor de niet-medicamenteuze behandeling van patiënten met trigeminusneuralgie. Deze zijn onder te verdelen in invasieve methoden, te weten percutane technieken en microvasculaire decompressie, en niet-invasieve radiochirurgische behandelingen (cyber of gamma-knife). De intensiteit van de klachten, de leeftijd en de eventuele comorbiditeit spelen bij deze beslissing een rol.(20)

Percutane technieken. In Nederland wordt de radiofrequente thermocoagulatie (Sweet procedure) het meest toegepast. In het Erasmus MC wordt dit door de afdeling Anesthesiologie gedaan. Via een percutane procedure wordt een kleine beschadiging van de N. trigeminus teweeggebracht in het ganglion trigeminale (ganglion van Gasser). Hierdoor kan de pijn afnemen. De incidentie van dyesthesie als bijwerking bedraagt gemiddeld 4 %, en die van anesthesia dolorosa (spontane pijn aan een gevoelloos deel van de huid) rond de 1%.(21) (97% van de patiënten ervaart een acuut effect na behandeling, na 5 jaar was bijna 60% van de patiënten pijnvrij en na 15 jaar 40%.(22) Op de lange termijn neemt het effect van de behandeling dus af.

Radiochirurgische behandeling. Dit is een niet-invasieve methode om de N. trigeminus met uitwendige radiotherapie, dicht bij de entreeplaats in de hersenstam te bestralen met een hoge dosis radioactieve straling. Bij 75-85% van de patiënten vermindert de pijn, waarbij het gemiddeld 4-6 weken duurt voordat er een klinische respons waarneembaar is. Bij meer dan de helft van de patiënten is de duur van de respons langer dan 5 jaar.(23) De mogelijke bijwerkingen zijn het gevolg van schade aan deze zenuw en bestaan uit hypesthesie van het gelaat en de cornea; dit komt bij 10% van de behandelde patiënten voor.

Microvasculaire decompressie. Bij deze procedure (Jannetta-procedure) bereikt men de N. trigeminus op de entreeplaats in de pons via een kleine retromastoïdale craniotomie. Daar wordt een uitgebreide arachnoïdale dissectie verricht, waarna de neurochirurg de comprimerende arterie en/of vene ook nog kan verplaatsen als dat nodig is. In ervaren handen bedraagt de operatieduur ongeveer 90 min. Postoperatief hoeft de patiënt niet naar de Intensive Care; een opname tot 2 dagen na de ingreep is gebruikelijk. In het eerste jaar na de Jannetta-procedure is 81-90% van de patiënten pijnvrij zonder medicatiegebruik; na 5 jaar is dat ongeveer 75%.(24) Ernstige complicaties, bijvoorbeeld een intracraniale bloeding, hersenstaminfarct of cerebellair infarct, treden op bij 0,4-1,0% van de patiënten; het mortaliteitsrisico is 0,3%.(25)

Concluderend hebben alle aanvullende behandelingsmogelijkheden een hoog succespercentage op de korte termijn. Op de lange termijn lijkt de microvasculaire decompressie superieur aan de andere opties, echter zijn er geen vergelijkende studies. Voor een patiënt zonder belangrijke comorbiditeit lijkt microvasculaire decompressie dan ook een goede eerste keus behandeling. Voor patiënten met belangrijke comorbiditeit verdient het aanbeveling om te beginnen met een percutane techniek of radiochirurgie. Als de klachten recidiveren of als de ingreep geen verlichting van de pijn biedt, kan alsnog een Jannetta-procedure aangeboden worden. Leeftijd op zich vormt geen contra-indicatie voor chirurgische behandeling.

Ten slotte moet botulinetoxine behandeling nog genoemd worden. Hierbij worden meerdere plekken aangeprikt in het aangedane pijnlijke gebied. Hoewel dit een veelbelovende behandeloptie lijkt voor medicamenteus refractaire gevallen, concludeert een zeer recente meta analyse dat toekomstige grote en kwalitatief goede RCT's dit nog moeten bewijzen.(26) De tijd zal leren of botulinetoxine behandeling in een volgende versie van de richtlijn moet worden opgenomen.

Bijlage

De diagnostische criteria volgens de International Classification of Headache Disorders, 3e editie (ICHD-3) voor CTN zijn als volgt:

- A) Tenminste 3 aanvallen van unilaterale aangezichtspijn die voldoen aan criteria B en C
- B) De pijn is gelokaliseerd in 1 of meer divisies van de nervus trigeminus, zonder uitstraling buiten het trigeminale verzorgingsgebied
- C) De pijn heeft minimaal 3 van de 4 volgende karakteristieken:
 - Terugkerende paroxysmale aanvallen die een fractie van een seconde duren tot maximaal 2 minuten
 - Hevige intensiteit
 - Elektrische schok-achtig, schietend, stekend of scherp van aard
 - Aanvallen worden uitgelokt door onschuldige stimuli aan de aangedane zijde van het gezicht
- D) Geen klinisch evidente neurologische uitval
- E) Niet beter verklaard door een andere ICHD-3 diagnose

CTN kan dan verder worden onderverdeeld in:

1. Puur paroxysmaal
2. Met persisterende aangezichtspijn in het aangedane gebied van matige intensiteit

Referenties

1. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
2. Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CG, Sturkenboom MC. Incidence of facial pain in the general population. *Pain*. 2009;147(1-3):122-7.
3. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol*. 1990;27(1):89-95.
4. Tolle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract*. 2006;6(3):153-60.
5. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, 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(15):1183-90.
6. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017;333102416687280.
7. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia--a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*. 2014;54(10):1574-82.
8. Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, Iannetti GD, Truini A, Gronseth G. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2006;66(1):139-41.
9. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1013-28.
10. NVN. Richtlijn chronische aangezichtspijn2013.
11. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ*. 2015;350:h1238.
12. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*. 1997;73(2):223-30.
13. Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2009;16(6):740-4.
14. Mitsikostas DD, Pantes GV, Avramidis TG, Karageorgiou KE, Gatzonis SD, Stathis PG, et al. An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia. *Headache*. 2010;50(8):1371-7.
15. Obermann M, Yoon MS, Sensen K, Maschke M, Diener HC, Katsarava Z. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2008;28(2):174-81.
16. Yang M, Zhou M, He L, Chen N, Zakrzewska JM. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD004029.
17. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1984;15(3):240-4.
18. Fromm GH, Terrence CF. Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia. *Neurology*. 1987;37(11):1725-8.
19. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1989;46(9):960-3.
20. Bakker NA, van Dijk JM, Wagemakers M, van der Weide HL, Beese U, Metzemaekers JD. [Treatment of trigeminal neuralgia] *Behandeling van trigeminusneuralgie*. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A7468.
21. Cheng JS, Lim DA, Chang EF, Barbaro NM. A review of percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2014;10 Suppl 1:25-33; discussion
22. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. *Neurosurgery*. 2001;48(3):524-32; discussion 32-4.

23. Verheul JB, Hanssens PE, Lie ST, Leenstra S, Piersma H, Beute GN. Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a review of 450 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2010;113 Suppl:160-7.
24. Barker FG, 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med.* 1996;334(17):1077-83.
25. Kalkanis SN, Eskandar EN, Carter BS, Barker FG, 2nd. Microvascular decompression surgery in the United States, 1996 to 2000: mortality rates, morbidity rates, and the effects of hospital and surgeon volumes. *Neurosurgery.* 2003;52(6):1251-61; discussion 61-2.
26. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2016;17(1):63.