

Migræne

Migræne er en hyppig lidelse. Livstidsprævalensen for migræne er 25 % for kvinder og 8 % for mænd, heraf har 16 % haft et migræneanfald inden for det sidste år, og godt 5 % har mere end ét anfald om måneden. I disse tilfælde påvirker migrænen patienternes livskvalitet i samme grad som andre kroniske sygdomme som fx artrose, diabetes og depression. Migrænesygdommen medfører store økonomiske omkostninger og er i Danmark årsag til et tab på ca. 729.000 arbejdsdage per år.

Migræne er ofte ophobet i familier, men man har dog endnu ikke lokaliseret de ansvarlige gener, og arvegangen er ikke fastlagt. Vi ved, at førstegradsslægtninge til patienter med migræne *uden aura* har 1,9 gange øget risiko for at få migræne uden aura og 1,4 gange øget risiko for at få migræne med aura. Førstegradsslægtninge til patienter med migræne *med aura* har 3,8 gange øget risiko for at få migræne med aura, men ingen øget risiko for at få migræne uden aura.

Migræneanfaldene kan opstå i tidlig barnealder, hvor diagnosen ofte ikke bliver stillet, hvilket gør, at barnet ikke får ordentlig behandling. Hyppigheden af anfaldene er lige stor hos piger og drenge. Efter puberteten er sygdommen hyppigst hos kvinder. Hyppigheden varierer oftest livet igennem og vil aftage med alderen både hos mænd og kvinder.

Migræne inddeles i migræne med aura (tidligere klassisk migræne) og migræne uden aura (tid-

ligere almindelig migræne), se Box 1. Behandlingen af migræne med og uden aura er den samme, bortset fra at ergotamin og triptaner skal undgås ved langvarige og svære aurasymptomer.

Non-farmakologisk behandling

Information om sygdommen. Der findes mange myter, men kun lidt eksakt viden om migræne. De fleste patienter bliver lettet over at vide, at der sker fysiologiske ændringer under migræneanfaldet (Box 2).

Diagnostisk hovedpinedagbog beskriver, også for patienten, de forskellige hovedpinetyper, så der opnås klarhed over, hvilke hovedpinetyper patienten lider af. Eventuelle provokerende faktorer kan be- eller afkræftes. Eventuelt medicinoverforbrug kan klarlægges.

Muskelømhed. Hvis hovedpinen medfører muskelømhed, kan det anbefales, at patienten dagligt laver udspændingsøvelser, armsving, evt. bruger ball-stick-bold til at massere med.

Almindelig smertepsykologisk behandling. Her gives patienten redskaber til at vælge fortsat at føre et aktivt liv og modvirke udvikling af »kronisk smertepatient«.

Farmakologisk behandling Anfaldsbehandling

Migræneanfald kan behandles med specifik medicin, triptaner og ergotamin, eller uspecifik medicin som acetylsalicylsyre (ASA), paracetamol og NSAID, oftest kombineret med metoklopramid, der hæl-

November 2004

Migræne side 1

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

mer ventrikelretentionen og dermed kvalmen, der ofte ses under migræneanfald. Ifald der er sekundære muskelspændinger, kan gives muskelafslappende midler, fx benzodiazepiner i små doser.

Uspecifik medicin

ASA, paracetamol, NSAID eventuelt kombineret med metoklopramid (20 mg sup.) har ofte god effekt ved behandling af migræne. Præparaterne bør forsøges før triptaner i migrænebehandlingen, specielt den lavere pris taget i betragtning, og da nogle af disse (ASA/metoklopramid, diklofenak, tolfenamsyre) i kontrollerede kliniske undersøgelser har samme eller næsten samme effekt som triptaner.

Triptaner (Tabel 1)

Triptanerne har karkontraherende effekt via stimulation af 5-hydroxytryptamin-1(5-HT_{1B/1D})-receptorer, der fortrinsvis findes på cerebrale arterier, men også er til stede i koronar- og ekstremitetsarterier.

Effekten af triptanerne er gennem de senere år sammenlignet i metaanalyser og sammenlignende, randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser af triptanerne to og to. Den primære effektparameter for næsten alle studier var et fald i hovedpineintensiteten fra

svær eller moderat til ingen eller mild to timer efter indtagelse af medicinen. Sammenfattende viser studierne, at de perorale triptaner har næsten samme effekt, eletriptan dog lidt bedre og naratriptan lidt dårligere end sumatriptan 100 mg. Rizatriptan som tablet har den hurtigst indsættende virkning blandt triptanerne.

Bivirkninger: Såkaldte »triptansymptomer« ses relativt hyppigt. De består af en fornemmelse af prikken, varme/kulde, pressen/trykken i kroppen inkl. bryst og hals; sjældent egentlige bryst smerter. I de kliniske studier har man for naratriptan og almotriptan ikke set flere bivirkninger end for placebo. Knugende/pressende fornemmelser i brystet ses i praksis på et eller andet tidspunkt hos op til 40% af patienterne behandlet med sumatriptan. Dette symptom er en klassebivirkning for triptanerne og er i langt de fleste tilfælde ufarligt. Akut myokardieinfarkt er beskrevet efter sumatriptan. Den kontraherende effekt på koronarkarrene er også en klassebivirkning for triptanerne. Man bør derfor være forsigtig med brugen af triptaner hos migrænepatienter med kendte risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, og patienter med kendt koronarsygdom skal selvfølgelig ikke behandles med triptaner.

Tabel 1. Doser og priser for triptaner.

	Billigste pris/dosis
Tabletter	
Almotriptan, 12,5 mg	52,05 kr.
Eletriptan, 40 mg	45,40 kr.
Naratriptan, 2,5 mg	53,05 kr.
Rizatriptan, 10 mg*	64,05 kr.
Sumatriptan, 50 mg	59,80 kr.
Sumatriptan, 100 mg	104,31 kr.
Zolmitriptan 2,5 mg	52,65 kr.
Andre formuleringer	
Rizatriptan smeltetabl. 10 mg	64,05 kr.
Sumatriptan s.c., 6 mg	271,85 kr.
Sumatriptan nasalt, 20 mg	92,95 kr.
Sumatriptan rektalt 25 mg	49,20 kr.
Zolmitriptan smeltetabl. 2,5 mg	52,50 kr.
*Ved samtidig propranololbehandling kun 5 mg.	

Der er ikke lovmæssigt krav om EKG inden indledning af behandlingen.

Sedation kan også være et problem, og patienterne bør advares mod at køre bil den første time efter indtagelse af triptan.

Primært behandlingssvigt: Patienterne bør instrueres i, at hvis den første dosis ikke har effekt, vinder man ikke noget ved at forsøge at gentage den efter 1-2 timer. Hvis patienten ikke har effekt af en dosis triptan forsøgt i tre anfald, bør dosis om muligt øges, en anden administrationsform forsøges, eller der bør forsøges med en anden triptan (se nedenfor).

Sekundært behandlingssvigt: Triptanerne synes ret effektive i behandlingen af sekundært behandlingssvigt (det forhold at triptanen primært virker, men at hovedpinen vender tilbage efter 8-12 timer). Enkelte patienter med langvarige migræneanfald får gentagne sekundære behandlingssvigt over flere dage. Hos disse patienter bør man forsøge med anden behandling. Naratriptan synes at have færre sekundære behandlingssvigt og kan forsøges i denne situation, men brugen af naratriptan hæmmes af den mere beskedne primære effekt i forhold til de andre triptaner. Man kan også behandle med ASA, paracetamol eller NSAID efter effekt af første dosis triptan. Alternativet til tripta-

Box 1. Klassifikation af migræne (IHS (International headache society) 1988, adapteret af WHO).

Migræne uden aura

- Man skal have haft flere end 5 anfald
- Hovedpinen skal være anfaldsvis og vare fra 4 til 72 timer
- 2 ud af 4 smertekriterier skal være opfyldt

Halvsidig
Dunkende
Forværring ved fysisk aktivitet
Moderat til svær intensitet
- Hovedpinen skal være ledsaget af en af følgende

Kvalme/opkast
Lys- og lydoverfølsomhed

Migræne med aura

- Forvarslings symptomer: Kortikal dysfunktion, syns-føle-tale-forstyrrelser, kraftnedsættelse
- Man skal have haft 2 anfald
- Aurasymptomerne skal brede sig over 10-30 minutter og være efterfulgt af hovedpine, der kan opstå op til 60 minutter efter aurasymptomerne. Ifald der er flere aurasymptomer, må auraen godt vare længere
- Hovedpinen i sig selv skal ikke opfylde nogle kriterier!

ner ved langvarige migræneanfald kunne være ergotamin.

Der er publiceret enkelte undersøgelser, der viser, at patienter, der ikke responderer på oralt sumatriptan, har effekt af naratriptan og eletriptan, og det er vores kliniske erfaring, at hvis patienterne ikke har effekt af én triptan, kan de have effekt af en anden.

Ergotamin

Ergotamin er et velkendt, men ikke særlig veldokumenteret stof. Det giver hyppigere bivirkninger end triptanerne, bl.a. i form af langvarig og udtalt perifer vasokonstriktion. Ergotamin bør fortrinsvis bruges til patienter med langvarige migræneanfald og gentagne sekundære behandlingssvigt. Hvis man vil bruge ergotamin, bør det være som stikpille, da absorptionen fra suppositorier er større end oralt. Ergotamin er endvidere kendt for at forårsage medicininduceret hovedpine, se senere.

Profylaktisk migrænebehandling

Det angives normalt, at patienterne skal have mindst to svære migræneanfald om måneden, før profylaktisk behandling er indiceret. Man kan dog ikke stille det så skematisk op, idet patienten kan have fire let behandlelige anfald per måned og være bedre tjent med alene at anvende anfaldsbehandling end kontinuerligt at skulle tage profylaktisk medicin med risiko for bivirkninger. På den anden side kan ét svært anfald per måned indicere profylaktisk behandling, hvis det er langvarigt og behandlingsresistent over for anfaldsbehandling.

Et helt andet problem er patienter med meget hyppige migræneanfald, fx 8-12 per måned, idet de ofte responderer dårligt på profylaktisk behandling. Det viser sig ofte, at de har et medicinoverforbrug, og anfaldene ikke er migræneanfald, men medicininduceret hovedpine (se senere). Medicinen bør selvfølgelig saneres, før man

går i gang med profylaktisk behandling.

Før man påbegynder en profylaktisk behandling, bør patienten sædvanligvis i mindst 4 uger føre en diagnostisk hovedpinedagbog. Denne tjener til at vurdere diagnosen, afsløre eventuelle provokerende faktorer, bedømme medicinforbruget og er basis for vurdering af behandlingseffekt. Under selve behandlingen bør patienten også kontinuerligt føre en mere simpel hovedkalender som dokumentation af evt. effekt.

Valg af medicin

Prioriteringen af medicin til migræneprofylakse bør være et samarbejde mellem læge og patient. Som første prioritet bør medicin med den højeste effektivitet/risikoratio vælges. Ifølge litteraturen synes effekten af de mest benyttede migræneprofylaktika af nogenlunde samme størrelsesorden, idet de alle synes at reducere anfaldshyppigheden med ca. 30 % i forhold til placebo, svarende til ca. 1 anfald mindre per måned i forhold til placebo. Dette skyldes sandsynligvis delvis publikationsbias, hvor kun de positive undersøgelser publiceres. Endvidere er flertallet af de kontrollerede kliniske undersøgelser, der er på området, relativt små. Der ses ofte ikke flere bivirkninger med det aktive stof end med placebo, hvilket sandsynligvis skyldes

undersøgelseernes ringe størrelser (Type II-fejl). I klinisk praksis er der hyppigt bivirkninger, og de er ofte limiterende for brug af migræneprofylaktika.

Migræneprofylaktika

Betablokkere (propranolol, timolol og metoprolol) er ofte førstevalgspræparater. Der er stor interindividuel variation i de doser, som patienterne skal have. Dette skyldes dels, at biotilgængeligheden varierer fra person til person, dels at der ikke er nogen klar relation mellem effekten på migræne og plasmakoncentrationerne. Man bør starte med små doser, fx propranolol 20 mg ×2 og så langsomt over et par måneder stige i dosis afhængig af effekt og bivirkninger. Propranolols migræneprofylaktiske effekt er vurderet i et Cochrane review, der konkluderer, at propranolol er bedre end placebo og lige så effektivt som andre betablokkere og flunarizin. Herudover er der kun få, små sammenlignende studier. Data er generelt mangelfulde, men dog bedre end for de fleste andre migræneprofylaktika.

Hvis betablokkere ikke virker eller ikke vurderes egnede til patienten, kan man vælge et af følgende stoffer, idet det ofte vil være stoffets bivirkningsprofil og kontraindikationer, der afgør præparatvalget.

To typer antiepileptika, valproat

Box 2. Hvad sker der i kroppen under et migræneanfald?

- Under aurasymptomerne falder hjernens blodgennemstrømning i de områder af hjernebarken, hvorfra aurasymptomerne udløses. Et stykke tid efter aurasymptomerne er forsvundet, og hovedpinen er startet, normaliseres blodgennemstrømningen og øges nogle gange lidt, for herefter at blive normal. Ændringer i hjernens blodgennemstrømning er helt uafhængige af hovedpinen. Ved migræne uden aura er blodgennemstrømningen normal under hele forløbet.
- Hjernens store pulsårer samt tindingepulsåren er udvidet 9 % på hovedpinesiden i forhold til den smertefri side ved migrænehovedpine.
- Under migræneanfald både med og uden aura, er der særlig aktivitet i hjerne stammen. Hvad dette betyder, er endnu ikke afklaret, men måske er dette en slags »migræne-generator«.
- Under migræneanfald er der øget omsætning af serotonin og øget koncentration af calcitonin-gen-relateret peptid, CGRP, i hjernen.
- Migrænepatienter er mere følsomme over for nitrogenoxid (NO) end raske. NO kan udløse migræneanfald hos migrænepatienter. Hermed er det nu muligt at undersøge sygdomsmekanismerne nærmere.

og topiramat, har vist sig effektive til migræneprofylakse, mens der ikke har kunnet påvises effekt af øvrige antiepileptika. Valproat er bedst dokumenteret, men brugen kompliceres af nødvendigheden af blodprøvekontrol samt en betydelig vægtstigning hos nogle patienter. For nylig er der i 3 relativt store kontrollerede undersøgelser vist effekt af topiramat, der som noget positivt ofte medfører vægttab.

Flunarizin er overbevisende vist at være bedre end placebo og synes at have samme effekt som propranolol. Der er observeret tilfælde af alvorlige depressioner i forbindelse med flunarizinbehandling, og massiv vægtstigning er ikke sjælden.

NSAID'et tolfeamsyre er i en dosis på 300 mg vist at være bedre end placebo og i én undersøgelse lige så effektivt som propranolol. Naproxen 1.100 mg er ligeledes vist at være bedre end placebo. Formentlig er der tale om en klasseeffekt for NSAID.

Nye lovende stoffer er ACE-hæmmeren lisinopril og angiotensin II-receptor-antagonisten candesartan. Dokumentationen er dog endnu begrænset til ét studie med hvert præparat.

Hvis ovennævnte ikke virker, kan man forsøge pizotifen, amitriptylin, klonidin eller metysergid (specialistopgave).

Ved menstruationsrelateret migræne kan man forsøge med NSAID 5 dage før og under menstruationen.

Hovedpine fremkaldt af medicinoverforbrug

Livstidsprævalensen af denne hovedpineform er 3 %. Den medicin-fremkaldte hovedpine kan opstå ved et dagligt forbrug af almindelige hovedpinetabletter svarende til

et forbrug på ca. 100 tabletter per måned (= 50 gram ASA eller paracetamol). Også dagligt forbrug af ergotamin eller triptaner kan udløse svær »withdrawal« hovedpine, så snart virkningen aftager.

Den medicininducerede hovedpine kan udløses, hvis indtagelsen af hovedpinemedicinen brat stoppes. Dette vil ofte resultere i »withdrawal«-hovedpine, der kan ligne et svært migræneanfald. Det eneste, der hjælper, er indtagelse af en ny dosis hovedpinemedicin, og patienten er således fanget i en ond cirkel.

Mekanismen bag denne hovedpine er dårligt belyst, men det drejer sig sandsynligvis om en kombination af psykologiske og fysiologiske faktorer. »Withdrawal« hovedpinen under ergotaminoverforbrug og formentlig også under triptanoverforbrug er dog sandsynligvis en ren farmakologisk udløst hovedpine.

Diagnosen stilles bedst ved at lade patienten føre en hovedpine-dagbog, hvor al medicin, også håndkøbsmedicin, noteres. Patienten bliver ofte selv forbavset over, hvor meget hun/han indtager. Et andet faretegn er klager over kronisk daglig migræne. Dette er meget sjældent, og det viser sig ofte, at patienten dagligt indtager medicin.

Efter brat seponering aftager smerterne, kvalmen og ubehaget gradvist i løbet af 3-4 dage, og patienten oplever en betydelig bedring. Det konstante hovedpinemønster brydes ofte, således at hovedpinen igen bliver anfaldsvis og kan behandles relevant. Der vil ofte ikke være behov for profylaktisk behandling, og hvis denne er indiceret, virker den ofte udmærket på trods af, at den har været virk-

ningsløs under medicinoverforbruget.

De fleste rekommanderer abrupt seponering af medicinen. Dette kan – hos patienter, der er meget motiverede, og som ikke har et kombinationsoverforbrug med anxiolytika eller opioider – foretages ambulant med støtte af egen læge. Ellers må patienterne henvises til en Hovedpineskole ved Hovedpine Centret eller tilbydes indlæggelse.

En dansk undersøgelse fra 1994 viste, at 4 % af migrænepatienterne havde et dagligt forbrug af Imigran. Dette alt for store forbrug, der ses hos en lille gruppe patienter, udgjorde 45 % af det samlede danske forbrug af Imigran. For at hindre udvikling af et sådant uhensigtsmæssigt stort forbrug, anbefales det, at forbruget af migrænemedicin begrænses til 10-12 doseringer per måned per person, og at der er tæt kontrol af forbruget (både triptaner og ergotamin er receptpligtige!).

Forebyggelse af medicin-fremkaldt hovedpine er særdeles vigtig, og grundig information til alle hovedpinepatienter om faren ved daglig eller næsten daglig medicinindtagelse er derfor meget nødvendig.

Peer Tfelt-Hansen

Helle K. Iversen

Hovedpine-klinikken, Amtssygehuset i Glostrup

Se referencer på www.irf.dk

Hovedpinedagbog kan rekvireres fra Dansk Hovedpineselskab, kk@dadl.dk

Dine patienter kan læse
om migræne på
www.medicinmedfornuft.dk