

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Medicinoverforbrugs-hovedpine

Af Rigmor Højland Jensen og Lars Bendtsen*

Hypig brug af analgetika og migrænemedicin kan forårsage medicinoverforbrugs-hovedpine (MOH). I speciallægepraksis er MOH den 3. hyppigste hovedpinediagnose efter spændingshovedpine og migræne, men kendskabet til denne potentielt kurable tilstand er relativt begrænset.

De patofysiologiske mekanismer er ikke klarlagt på nuværende tidspunkt, men flere studier tyder på, at daglig indtagelse af hovedpinemedicin kan medføre øget smertefølsomhed i centralnervesystemet – såkaldt central sensibilisering – og at denne sensibilisering kan induceres efter en relativt kortvarig eksposition.

Behandlingen er kraftig reduktion af eller fuldstændigt ophør med analgetika i en periode med efterfølgende kontrol og støtte for at undgå nyt medicinoverforbrug. Behandlingsresultaterne er generelt meget gode.

MOH kan være invaliderende for den enkelte person, men udgør samtidig også en stor og unødvendig samfundsmæssig omkostning. Da forebyggelse er at foretrække frem for behandling, er det vigtigt med grundig information til alle hovedpinepa-

tienter og læger om risikoen ved for hyppig medicinindtagelse.

Introduktion

Medicinoverforbrugs-hovedpine er en sekundær type hovedpine, som er betinget af et overforbrug af analgetika og/eller migrænemidler. Den typiske patient lider af gradvist tiltagende hyppighed af migræne eller spændingshovedpine og tager som følge deraf mere og mere anfaldsmedicin.

Hos disponerede patienter vil anfaldsmedicinen efterhånden vedligeholde eller forstærke den tilgrundliggende hovedpine, og patienten udvikler dermed MOH. Tilstanden er dog også beskrevet hos patienter med andre sekundære hovedpineformer som posttraumatisk hovedpine eller hos

shuntbehandlede hydrocephaluspatienter.

MOH er defineret som en kronisk hovedpine (> 15 dage/måned) og samtidig indtagelse af symptomatisk medicin i 15 dage/måned eller hyppigere for simple analgetika/NSAID eller indtagelse i 10 dage/måned eller hyppigere af triptaner, ergotamin, opioider eller kombinationer heraf igennem en 3 måneders periode (Tabel 1).

Over måneder til år udvikler patienterne typisk en øget anfaldsfrekvens og samtidig accelererende medicinindtag for sluttelig at ende med en kronisk smertetilstand, der er refraktær for både medicinsk og ikke-medicinsk behandling. Fænomenet er endnu ikke beskrevet hos ikke-hovedpinepatienter med dagligt analgetika-

Tabel 1. Diagnostiske kriterier for medicinoverforbrugs-hovedpine.

- A. Hovedpine ≥ 15 dage/måned
- B. Regelmæssig 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 en kombination heraf ≥ 10 dage/måned
 2. Simple analgetika fx paracetamol/NSAID i ≥ 15 dage/måned
- C. Hovedpine er udviklet eller markant forværret under medicinoverforbrug.

* Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk afdeling, Glostrup Hospital

indtag på anden indikation, fx reumatoid artrit eller rygsmerter.

MOH nu er den 3. hyppigste hovedpineform efter migræne og spændingshovedpine og udgør et hastigt voksende globalt problem med betydelige menneskelige og samfundsmæssige omkostninger.

MOH blev første gang beskrevet i 1951 af Peters og Horton fra Mayo Clinic i Minnesota, USA, som en tiltagende og forstærket hovedpine hos patienter i ergotaminbehandling. Siden har den været beskrevet under forskellige navne som »rebound headache«, »drug-induced headache«, »medication-misuse headache«, »painkiller headache« og »medication induced headache«.

Siden 1988, hvor den første internationale hovedpineklassifikation blev publiceret, er der opstillet diagnostiske kriterier for MOH. De nyeste diagnostiske kriterier fra 2006 er vist i Tabel 1.

Dansk Hovedpineselskab har netop udgivet et nyt referenceprogram for diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme, som kan downloades gratis som pdf-fil med link fra Dansk Hovedpine Selskabs hjemmeside (<http://www.dhos.dk/index15.htm>). Anbefalingerne derfra er angivet i Tabel 2 og 3. I det følgende bliver diagnosticeringen, epidemiologien, patofysiologien, behandlingen, forebyggelsen og prognosen af MOH beskrevet.

Den kliniske præsentation af MOH

I en meta-analyse af 29 studier, som inkluderede 2.612 patienter med MOH, fandt man, at 65 % rapporterede migræne som primær diagnose, 27 % spændingshovedpine og 8 % en kombination af disse eller anden hovedpine. Limmroth et al. har i et prospektivt studie af 98 patienter med MOH beskrevet, at patienter med migræne og triptanoverforbrug typisk udviklede hyppig/daglig migrænelignede hovedpine, medens patienter med overforbrug af ergotamin eller svage analgetika præsenterede sig med daglig hovedpine af spændings-

typen. De fandt også, at patienter med overforbrug af triptaner hurtigere udviklede MOH i forhold til patienter med overforbrug af ergotamin eller svage analgetika. I det samme studie fandt man, at den kritiske hyppighed af medicinindtag per måned for udvikling af MOH var lavest for triptan, højere for ergotamin og højest for svage analgetika.

Diagnosen MOH fastlægges via et grundigt interview og en objektiv almen og neurologisk undersøgelse for at udelukke andre tilgrundliggende årsager. Det anbefales også, at patienten udfylder hovedpinedagbog med optegnelse af det totale medicinindtag gennem minimum 1 måned, da forbruget af simple håndkøbsanalgetika ofte underestimeres ved et interview. Differentialdiagnoser til MOH er først og fremmest kronisk spændingshovedpine og kronisk migræne, men andre sekundære årsager til hovedpine skal selvsagt udelukkes.

Ifølge kriterierne skal patienten have mindst 15 dage med hovedpine per måned igennem en 3 måneders periode, men i praksis præsenterer disse patienter sig typisk med en mangeårig daglig hovedpine iblandet hyppige migrænelignede anfald. 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.

På Dansk Hovedpinecenter i Glostrup har op til 25 % af nyhenviste patienter MOH, mens forekomsten er helt oppe på 53-72 % i amerikanske undersøgelser. I en tidligere dansk undersøgelse af David Gaist fandt man overforbrug af sumatriptan (defineret som 1 til flere doser dagligt) hos 5,1 % af sumatriptanbrugerne, og at disse patienter brugte i alt 38 % af det samlede danske sumatriptanforbrug. Gaist påviste også, at 3,5 % af 631 hovedpinepatienter anvendte sumatriptan hver anden dag eller mere – altså et klart overforbrug, da den øverste grænse er 9 dage per måned. De eksisterende epidemiologiske studier har vist, at MOH er vidt udbredt i befolkningen, og at der er behov for nærmere karakteristik af dette overforbrug. Det danske forbrug af simple analgetika er steget med 30 % i de sidste 6 år, og lignende hastigt stigende tendenser ses i hele den vestlige verden især hos unge; der er derfor alvorlig grund til bekymring.

Tabel 2. Non-farmakologisk behandling af medicinoverforbrugs-hovedpine.

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, 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

Patofysiologi og ætiologi

De patofysiologiske mekanismer ved MOH er uafklarede på nuværende tidspunkt, men flere mekanismer menes at være involverede. Det er vist, at patienter med migræne og spændingshovedpine er disponeret til udvikling af kronisk hovedpine associeret med overforbrug af analgetika. Patienter med klyngehovedpine (Horton) udvikler kun sjældent medicinoverforbrugs-hovedpine trods et stort, periodisk overforbrug af sumatriptan, omend MOH er beskrevet hos disse patienter.

Det er også vist, at patienter med reumatiske sygdomme, der har et stort forbrug af analgetika, men ingen kendt primær hovedpine, kun sjældent udvikler MOH. Forklaringen kan være genetisk, men kan også forklares ud fra øget, erhvervet smertefølsomhed hos disse patienter, og at den exciterede tilstand i nociceptive neuroner i centralnervesystemet, den såkaldte centrale sensibilisering, spiller en vigtig rolle i patofysiologien. Den kontinuerlige brug af triptaner, ergotamin, svage analgetika og/eller opioider kan resultere i forstyrrelser af descending smertemodulation. Dette

vil facilitere central sensibilisering af de nociceptive neuroner, og dermed vil medicinforbruget accelerere og medvirke til vedligeholdelse af hovedpinen. Denne hypotese understøttes af nye, spændende dyreeksperimentelle studier, hvor selv en enkelt uges eksponering for opioider eller triptaner ændrede rotters umiddelbare smerteperception og faciliterede sekundær sensitisering, således at stress-stimuli som høje lyde og/eller reeksposition for triptaner eller opioider ændrede dyrenes smertetærskel i flere uger efter ekspositionen.

Psykologiske og sociale faktorer kan også spille en rolle ved udviklingen af MOH. Indtagelse af symptomatisk hovedpinemedicin med en efterfølgende kortvarig lindring kan medføre accelererende medicinforbrug via betinget indlæring (positiv konditionering). Mange patienter er bekymrede for at miste deres arbejde på grund af mange sygemeldinger, og andre vil ikke melde afbud til sociale/familære arrangementer på grund af hovedpine. Som en konsekvens tager de analgetika eller triptaner profylaktisk med øget risiko for udvikling af MOH til følge. Man har tidligere vist, at lav

social status var associeret med høj risiko for udvikling af kronisk hovedpine, og risikoen for at udvikle MOH var forøget hos patienter med migræne og lav social status.

Sammenfattende ses udviklingen af MOH især, men ikke udelukkende hos individer, som allerede har migræne eller spændingshovedpine.

Behandling

De vigtigste elementer i behandlingen af MOH er information, undervisning og støtte samt behandling af eventuelle abstinenssymptomer (Tabel 2). Det første trin er der opnået generel konsensus om, nemlig abrupt seponering af al analgetika- og triptanindtagelse, idet en gradvis nedtrapning erfaringsmæssig er svær at administrere og ofte mislykkes. Alternativt kan anfaldsmedicin reduceres gradvist 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 medicinreduktion 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.

Der er oftest behov for støtte medicin i de første 1-2 uger (Tabel 3). Som smertestillende og sederende medicin kan der f.eks. benyttes tablet levomepromazin (Nozinan) 12,5-25 mg max \times 3 eller tablet promethazin (Phenergan) 25 mg max \times 3. Mod kvalme kan benyttes suppositorier metoclopramid 20 mg max \times 3.

Idet 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, idet de nu ikke længere er påvirket af den daglige medicin. Under denne proces er det vigtigt

Tabel 3. Farmakologisk behandling af medicinoverforbrugs-hovedpine.

Støttemedicin i den første uge kan være nødvendig, og da kan anvendes

- Levomepromazin 12,5-25 mg p.n. max \times 3 eller promethazin 25 mg p.n. max \times 3 i en uge, herefter hurtig aftrapning (1-2 uger)
- Metoclopramid 20 mg suppositorier ved svær kvalme og opkastning
- Phenobarbital 100-200 mg \times 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 afhængigt 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

med støtte og forståelse fra pårørende, arbejdsgiver og egen læge. 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.

Målet med behandlingen er et restriktivt forbrug af anfaldsmedicin til højst 2 dage per uge 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. Løbende registrering af medicinindtagelse i en hovedpinekalender og jævnlige kontroller hos egen læge er meget vigtigt for at forebygge recidiv af MOH.

Ved høj anfaldsfrekvens er det nødvendigt at starte en gængs forebyggende behandling, og det kan fremhæves, at profylaktika, der under medicinoverforbruget ikke havde effekt, nu atter kan være virksomme, og at profylaktika ikke bevirker MOH. Valg af præparat afhænger af den primære type hovedpine, tidligere bivirkningsprofil og eventuel komorbiditet.

Ovenstående retningslinjer anbefales fra Dansk Hovedpine Selskab, men på nuværende tidspunkt findes ikke generelle internationale evidensbaserede retningslinjer vedrørende behandlingen af patienter med MOH. De hidtidige behandlingstiltag strækker sig fra indtagelse af væske til brugen af antiemetika, ilt, clonidin, beta-receptorblokerende midler, NSAID, prednisolon, intravenøs dihydroergotamin, neuroleptika, amitriptylin, valproat og endda sumatriptan. Der er et

stort behov for placebo-kontrollerede studier og klare evidensbaserede retningslinjer for behandlingen af patienter med MOH.

Med henblik på forebyggelse af MOH er grundig information til alle hovedpinepatienter og deres behandlere om risikoen ved hyppig medicinindtagelse essentiel. Ligeledes kan det anbefales, at information om risiko for MOH med fordel kan fremgå af indlægssedlerne i medicinemballagen.

Prognose

Prognosen for MOH er vældig god, og mellem 50-60 % har en markant reduktion af både anfaldsstyrke og frekvens, således at en tidligere kronisk, refraktær og invaliderende smertetilstand kan remittere markant og nu igen bliver modtagelig for såvel akut anfaldsbehandling og/eller profylakse. Behandlingseffekten afhænger dog meget af den primære type hovedpine og af typen af farmaka, der er overforbrugt. I Dansk Hovedpinecenter (DHC) rapporterede Peter Zeeberg et al., at man opnåede en halvering af anfaldsfrekvens i et studie på 335 patienter, helt i overensstemmelse med udenlandske studier. I et større studie på 1.326 patienter fra DHC blev det påvist, at MOH, migræne og triptanoverforbrug var de mest markante positive prædiktive faktorer for et godt behandlingsresultat, i modsætning til et dårligt resultat, hvis der var et forbrug på 100 tabletter eller mere per måned af simple analgetika som paracetamol og lignende.

Risikoen for recidiv er størst inden for det første år efter medicinafvæning. Patienter med overforbrug af analgetika eller kombinationsanalgetika har signifikant flere tilbagefald af medicinoverforbrug end patienter

med overforbrug af triptaner eller ergotamin, og patienter med spændingshovedpine har hyppigere tilbagefald end migrænepatienter.

Sammenfattende kan man sige, at prognosen for patienter med MOH er meget favorabel og blandt de bedste inden for smertebehandling. Prognosen er generelt bedst for patienter med migræne med et triptan/ergotamin overforbrug gennem en kortere periode.

Konklusion

MOH udgør et hastigt stigende problem med store menneskelige og samfundsøkonomiske omkostninger. Den udvikles over tid især hos patienter med en kendt primær hovedpine-diagnose, der har et overforbrug af analgetika og akutte migrænemidler. Behandlingen er pausering eller reduktion af analgetika- eller triptanoverforbruget. Forløbet 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. Da forebyggelse langt er at foretrække frem for behandling, understreges vigtigheden af grundig information og restriktiv ordinationsadfærd.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.