

Effekt
Bivirkninger × *pris* = *Rationel Farmakoterapi*

Migrænebehandling

Af Henrik Schytz*

Migrænesygdomme er hyppige og har en livstidsprævalens på op til 25% i den voksne danske befolkning. Migræne rammer oftest personer i den erhvervsaktive alder og medfører dermed socioøkonomiske tab og betragtes af WHO som den syvende hyppigste specifikke årsag til tabte år på grund af invaliditet.

Mekanismerne bag migræne er endnu uafklarede. Genetisk disposition spiller formentlig en stor rolle, særligt ved migræne med aura, men også udløsende faktorer har en mulig betydning. Årsagen til smerteoplevelsen under migræne er endnu ikke fuldt afklaret, men det er sandsynligt, at nociceptorer omkring hjernens kar aktiveres under anfald, hvilket samtidigt kan medføre sensibilisering af centrale neuroner. Således har et nyligt studie vist, at flere af hjernens store arterier udvides med 11-13% under migræneanfald.

Kliniske præsentationsformer

De hyppigste undertyper er migræne med og uden aura, hvoraf 2/3 lider af migræne uden aura. Migræne uden aura er en anfaldsvis hovedpinelidelse med en varighed på mellem 4 og 72 timer, hvis typiske karakteristika er halv-

sidig 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 boks 1). Den vigtigste differentialdiagnose til migræne er spændingshovedpine, men en del patienter lider af både migræne og spændingshovedpine, hvorfor en præcis symptombeskrivelse via anamneseoptagelse og hovedpinekalender er vigtig. Desuden er det yderst vigtigt at afklare, om patienten har medicinoverforbrugshovedpine. Ved migræne med aura er der en aura-fase med lateraliserede reversible symptomer, hvor synsforstyrrelser er hyppigst. I aurafasen udvikles symptomerne gradvist i løbet af minutter med en varighed af hvert aurasympptom på 5-60 minutter.

Behandling af migræne

Dansk Hovedpine Selskab (DHOS) udgav i 2010 et referenceprogram for diagnostik og behandling af hovedpine-sygdomme og ansigtssmerter, som tilpasser retningslinjerne fra sammenslutningen af de europæiske neurologiske selskaber til danske forhold. Programmet, som bl.a. indeholder en behandlingsstrategi for migræne samt diagnostiske hovedpinedagbøger, kan frit downloades via DHOS' hjemmeside www.dhos.dk.

Non-farmakologisk migræneanfaldsbehandling

Der er ikke evidens for, at non-farmakologisk behandling er effektiv ved behandling af migræne, men patientuddannelse og biofeedback er formentlig effektive. Desuden har fysioterapi rettet mod holdningskorrektion og aktive hjemmeøvelser muligvis en gavnlig effekt. Der er en del studier, som påviser en effekt af akupunktur, men der er ikke vist en forskel mellem aktiv akupunktur mod migræne sammenlignet med såkaldt placebo-akupunktur (tilfældigt påsatte nåle). Der foreligger flere studier, som viser, at en multidisciplinær patienttilgang har den bedste effekt. Således viser fx et klinisk studie specifikt, at kombination af adfærdsterapi og farmakologisk behandling har en bedre effekt end hvert behandlingsprincip alene, hvilket støtter strategien om en multidisciplinær patienttilgang.

Tre ud af fire migrænepatienter beskriver, at migræne kan fremkaldes af udløsende faktorer, fx stress, ændret søvnmønster, alkohol, tobak, visse fødeemner, vejrændringer og uregelmæssig fødeindtagelse. Det har generelt været anbefalet, at migrænepatienter bør undgå sådanne udløsende faktorer, men der findes ingen gode prospektive, randomiserede, placebo-kontrollerede kliniske studier, der har påvist, at undgåelse af udløsende faktorer er en nyt-

* Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Afdeling, Glostrup Hospital

tig behandlingsstrategi. Til gengæld har et nyligt klinisk studie vist, at læring af mestringsstrategier og gradvis eksponering for udvalgte modificerbare udløsende faktorer med henblik på desensibilisering medfører en reduktion i hovedpinefrekvens i forhold til ingen behandling og en unødigt restriktiv livsførelse.

Farmakologisk migrænebehandling

Anfaldsbehandling

Førstevalg i den farmakologiske behandling af akutte migræneanfald er simple analgetika (paracetamol, NSAID og acetylsalicylsyre), eventuelt kombineret med et antiemetikum ved kvalme. Som antiemetikum anbefales domperidon-suppositorier (tabletter kan benyttes ved modvilje mod suppositorier) (tabel 1).

Ved utilstrækkelig effekt af simple analgetika anbefales som andetvalg triptaner, der er en gruppe af specifikke 5-HT_{1B/1D}-receptor-agonister, hvoraf der er syv forskellige receptpligtige præparater. De syv triptaner er generelt ligeværdige i forhold til effekt og bivirkninger (dog evt. mindre effekt af naratriptan og frovatriptan, se tabel 2). Alle triptaner findes i tabletformuleringer, mens sumatriptan findes som suppositorie og næsespray, hvilket kan være hensigtsmæssigt ved svær kvalme. Der er dog ikke fundet signifikant forskel i tiden indtil effektindsættelse ved disse formuleringer i forhold til tabletformen. Sumatriptan kan desuden gives som subkutan injektion, hvilket virker hurtigere og er mere effektivt end højest mulige orale dosis, men injektion er dyrere og medfører hyppigere bivirkninger, svarende til *number needed to harm* på 3,0 i forhold til 8,3 for oral sumatriptan. Patienter, som ikke har effekt af et triptan, kan have effekt af et andet, hvorfor en patient som tommelfingeregul bør forsøge 3 forskellige triptaner ved 3 forskellige anfald, før en triptanefekt helt kan udelukkes. I dag findes 4 ud af 7 triptaner som generika (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, naratriptan), hvorfor det billigste præparat

Boks 1. Kriterier for migræne med og uden aura ud fra den internationale hovedpineklassifikation.

Diagnostiske kriterier for migræne uden aura

- A. Mindst 5 anfald, der opfylder B-D
- B. Hovedpineanfald varende 4-72 timer (ubehandlet eller behandlet uden held)
- C. Hovedpinen har mindst 2 af følgende karakteristika:
 1. Unilateral lokalisation
 2. Pulserende karakter
 3. Moderat eller stærk intensitet
 4. Forværring ved fysisk aktivitet som fx at gå op ad trapper
- D. Under hovedpinen mindst ét af følgende:
 1. Kvalme og/eller opkastning
 2. Fotofobi og fonofobi
- E. Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom

Diagnostiske kriterier for migræne med aura

Typisk aura med migræne-hovedpine

- A. Mindst 2 anfald, der opfylder B-D
- B. Aura bestående af mindst ét af følgende, men ikke inkluderende kraftnedsættelse:
 1. Fuldt reversible visuelle symptomer inklusive positive egenskaber (fx flimrer, pletter eller linjer) og/eller negative egenskaber (fx synstab).
 2. Fuldt reversible sensoriske symptomer inklusive positive egenskaber (fx prikken og stikken) og/eller negative egenskaber (fx følelsesløshed)
 3. Fuldt reversibel dysfasi
- C. Mindst 2 af følgende:
 1. Homonyme synsforstyrrelser og/eller unilaterale sensoriske forstyrrelser
 2. Mindst et aurasymptom udvikles gradvist over ≥ 5 minutter, og/eller forskellige aurasymptomer opstår i forlængelse af hinanden ≥ 5 minutter
 3. Hvert symptom varer ≥ 5 og ≤ 60 minutter
- D. Hovedpine opfyldende B-D for migræne uden aura begynder under eller efter aura indenfor 60 minutter
- E. Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom

generelt kan vælges først. Triptaner er blandt andet kontraindiceret ved ukontrolleret hypertension, hjertesygdom, tidligere apopleksi og perifer karsygdom. Triptaner kan inducere medicinoverforbrugshovedpine, hvorfor triptaner højst må bruges 9 dage per måned.

Den præcise årsag til triptaners effekt ved migræne er endnu ukendt, men eksperimentelle studier har vist, at sumatriptan kan medføre ekstrakraniell vasokonstriktion, blokere for neurogen inflammation i området svarende til dura mater's kar og hæmme transmissionen fra perifere til centrale nociceptive neuroner i nervus trigeminus.

På trods af at mange migrænepa-

tienter angiver, at de har gavn af triptaner, så viser en metaanalyse, at blandt patienter med moderat til svær migrænesmerte er kun 32 % (variation 17-50%) smertefri to timer efter 100 mg oral sumatriptan, svarende til *number needed to treat* (NNT) på 4,7 (4,3-5,1) i forhold til placebo. Det er mere effektivt at behandle et migræneanfald i den tidlige fase med mild hovedpine, hvorved 58% (variation 50-64%) er smertefri to timer efter 100 mg oral sumatriptan, svarende til NNT på 3,0 (2,6-3,5) i forhold til placebo. Det er undersøgt i flere studier, om kombination af sumatriptan og NSAID er mere effektivt end sumatriptan alene. Dette er konklusionen i en Cochrane-meta-

Tabel 1. Anfaldsbehandling af migræne, første trin: Simple analgetika og antiemetika med påvist effekt ved anfaldsbehandling af migræne og foreslåede initiale doser. Præparaterne kan tages 2-3 gange i døgnet. Fra DHOS' referenceprogram.

Analgetika	Initialdosis	Billigste DDD	Kvalmestillende	Initialdosis	Billigste DDD
Acetylsalicylsyre	1.000 mg	3,58 kr.	Metoclopramid	10-20 mg	2,60 kr.
Ibuprofen	400-600 mg	0,69 kr.	Domperidon	20 mg	6,14 kr.
Naproxen	500-750 mg	1,45 kr.			
Diclofenac	50-100 mg	0,80 kr.			
Tolfenamsyre	200 mg	19,58 kr.			
Paracetamol	1.000 mg	1,31 kr.			

Tabel 2. Anfaldsbehandling af migræne, andet trin: Triptaner, som er tilgængelige i Danmark (anført efter markedsføringstidspunkt). Fra DHOS' referenceprogram.

Triptan	Formulering	Billigste DDD	Kommentar
Sumatriptan	Tabl. 50/100 mg	1,95 kr.	
	Nasalt 10/20 mg	99,50 kr.	
	Supp. 25 mg	46,82 kr.	
	S.c.-injek. 6 mg	201 kr.	
Zolmitriptan	Tabl. 2,5/5 mg	3,91 kr.	
Naratriptan	Tabl. 2,5 mg	27,73 kr.	Mindre effekt end sumatriptan
Rizatriptan	Tabl. 10 mg	3,56 kr.	5 mg ved behandling med propanolol
Almotriptan	Tabl. 12,5 mg	50,25 kr.	Muligvis færre bivirkninger end sumatriptan
Eletriptan	Tabl. 40 mg	44,40 kr.	80 mg tilladt, hvis 40 mg ikke er effektivt
Frovatriptan	Tabl. 2,5 mg	49,08 kr.	Muligvis mindre effekt, færre bivirkninger og længere virkningsvarighed end sumatriptan

analyse, der har vist, at 32% er smertefri efter 2 timer ved kombinationen af sumatriptan/naproxen og 23 % ved sumatriptan, hvilket betød, at NNT var 10,0 for kombinationen af sumatriptan/naproxen i forhold til sumatriptan i monoterapi for effektmålet smertefrihed 2 timer efter medicinindtagelse. Det må derfor vurderes, at forskellen mellem kombinationen sumatriptan/naproxen og sumatriptan i monoterapi ikke giver tilstrækkelig øget effekt til at være klinisk meningsfuld.

Hvis patienter ikke har effekt af før-

ste- eller andetvalsbehandling, kan forsøges behandling med sekalealkaloider, men dette er en specialistopgave.

Forebyggende behandling

Der findes endnu ikke en specifikt udviklet forebyggende behandling mod migræne, så lægemidler, der er godkendt som forebyggende medicin mod migræne, er oprindeligt udviklet til andre formål (fx som blodtryksænkende, antiepileptiske eller antidepressive lægemidler). Med den eksisterende forebyggende migrænebehandling vil min-

dre end halvdelen af migrænepatienter opleve en 50% reduktion eller mere i migræneanfaldshyppigheden. En større amerikansk befolkningsundersøgelse har vist, at kun 13% af migrænepatienter tager forebyggende medicin. Alene hos de patienter, der aldrig har forsøgt behandling, er der cirka 1 ud af 3, hvor forebyggende behandling burde overvejes. Der er formentlig også en del danske patienter, som har behov for forebyggende migrænebehandling, hvorfor kendskab til behandlingsprincipperne for forebyggende migrænebehandling er vigtig.

Forebyggende behandling bør overvejes, såfremt en migrænepatient har dårlig effekt af anfaldsmedicin, to eller flere migræneanfald per måned, hyppige eller meget langvarige tilfælde af aura eller betydeligt forringet livskvalitet på grund af migræne.

Den forebyggende behandling bør forsøges i minimum 2-3 måneder på fuld dosis (tabel 3), før effekten kan vurderes. Såfremt der er effekt, bør medicinen forsøges seponeret hver 6.-12. måned for at sikre, at der fortsat er behov for, og effekt af, medicinen. Der er endnu ikke demonstreret en effekt af at kombinere flere former for profylaktiske midler, og der er ikke sikker evidens for, at en type profylaktisk migrænemedicin virker bedre ved en bestemt migræne-subtype. Der er heller ikke sikker evidens for, at et præparat er mere effektivt end andre, så valg må bero på de forskellige stoffers bivirkningsprofil, komorbiditet og kontraindikationer.

Førstevalg ved forebyggende migrænebehandling er betablokkere (propranolol eller metoprolol), antiepileptika (topiramate eller valproat) eller calciumantagonisten flunarizin (tabel 3). Betablokkere bør normalt vælges som det første af disse præparater pga. størst evidens for effekt og en relativt gunstig bivirkningsprofil. Alternativt kan angiotensin II-receptorantagonisten candesartan vælges, idet et nyligt klinisk studie har vist, at candesartan har samme effekt som propranolol og en anden bivirkningsprofil. Andre medikamenter

Tabel 3. Forebyggende medicin ved migræne. Førstevalgspræparater i rekkommanderede doser. Modifieret efter DHOS' referenceprogram.

	Præparat	Daglig dosis	Billigste DDD
<i>Betablokkere</i>	Metoprolol	50-200 mg	0,56 kr.
	Propanolol	40-240 mg	0,87 kr.
<i>Antiepileptika</i>	Topiramate	25-100 (200) mg	2,06 kr.
	Valproat	500-1.800 mg	3,45 kr.
<i>Calciumantagonist</i>	Flunarazin	5-10 mg	4,32 kr.
<i>Angiotensin II-antagonist</i>	Candesartan	16 mg	0,21 kr.

med dokumenteret effekt i mindst et placebo-kontrolleret studie er amitriptylin, naproxen, lisinopril, riboflavin, coenzym Q10 og pizotifen.

I danske helsekostbutikker sælges naturmidler, som angives at have en forebyggende effekt ved migræne, såsom tanacinkapsler, fremstillet af planten *Tanacetum parthenium* (matrem), men en Cochrane-analyse konkluderer, at tanacin ikke har nogen beviselig effekt i forhold til placebo. Et andet naturlægemiddel er pilebark-complex (*salix alba*), men der findes kun et *open-label* studie på 12 migrænepatienter, som viste en effekt af pilebark-complex, og dette var i kombinationsbehandling med tanacin. Således er der aktuelt ingen naturmidler med en veldokumenteret forebyggende effekt ved migræne.

Kronisk migræne er defineret som mindst 15 hovedpinedage per måned, heraf mindst 8 med migræne, gennem mere end 3 måneder. Her er der påvist effekt af topiramate og botulinum type A toksin. Behandling af kronisk migræne med botulinum type A toksin er specialistbehandling.

Nye danske studier har vist, at cirka halvdelen af de 3% af den danske befolkning, som har kronisk hovedpine, har formodet medicinoverforbrugshovedpine, og at der er god effekt ved medicinsanering. Det er således vigtigt at udelukke medicinoverforbrugshovedpine, før en patient diagnosticeres med kronisk migræne. Desuden har en opgørelse fra Dansk Hovedpine Center demonstreret, at ud af centrets samlede behandlede og afsluttede patientgruppe over to år havde kun 4% kronisk mi-

græne, hvilket indikerer, at kronisk migræne ikke er en hyppigt forekommende migræne-subtype.

Mellem 22-51% af kvinder med migræne oplever migræne i relation til menstruation (dvs. at migræneanfald opstår i perioden 2 dage før til 3 dage efter første blødningsdag). Anfaldsbehandling af menstruationsmigræne adskiller sig ikke fra behandling af ikke-hormonrelateret migræne. Forebyggende kan menstruationsmigræne behandles ved at undlade at holde pauser med p-piller gennem flere cyklusser, fx ved at tage p-piller kontinuerligt i 9 uger (i stedet for de vanlige 3 uger) efterfulgt af en 7 dages pillefri periode. Desuden kan der forsøges cyklisk profylakse, dvs. behandling i 6 dage startende 2 dage før 1. menstruationsdag med tablet naproxen 500 mg x2 eller tablet frovatriptan 2,5 mg x2 (NB - dette bør gøres med forsigtighed pga. risiko for medicinoverforbrugshovedpine). Desuden kan forsøges med kortvarig dosisøgning af vanlig forebyggende medicin. Tablet magnesium 360 mg x1 dagligt kan forsøges 15 dage efter 1. menstruationsdag til næste menstruation på baggrund af ét mindre studie. Cyklisk profylakse bør som minimum forsøges i tre cyklusser, før det kan konkluderes, om der er effekt.

Nye behandlingsprincipper

Der er for nyligt udviklet en neurostimulator, som kan købes frit online i Danmark. Neurostimulatoren er udviklet for at forebygge migræne via non-invasiv transkutan supraorbital stimulation, hvor der skal stimuleres 20 min

dagligt. Kun et randomiseret studie er udført; studiet viste, at 38% af patienterne opnåede 50% eller mere reduktion i antallet af migræne-dage i forhold til 12% efter placebo-stimulation. Desuden har et opfølgende studie vist, at knap halvdelen af dem, som bestiller neurostimulatoren, leverer den tilbage grundet manglende tilfredshed. Der er andre non-invasive og invasive neurostimulatorer under udvikling som migrænebehandling, men de er endnu i de tidlige faser af behandlingsafprøvelse.

Calcitonin gen-relateret peptid (CGRP) er et neuropeptid, som blandt andet er lokaliseret til primære afferente nociceptorer i nervus trigeminus. Infusion af CGRP kan inducere migrænelignende anfald hos migrænepatienter, og adskillige medicinalfirmaer arbejder aktuelt med udvikling af forskellige CGRP-antistoffer, som gives subkutant eller intravenøst med 2-4 ugers mellemrum, hvoraf et er rapporteret at have en halveringstid på 31 dage. Indtil videre er der i 2014 publiceret to fase 2-studier, som viser, at antistofferne er sikre, uden flere bivirkninger end placebo og med en forebyggende effekt.

Konklusion

Non-farmakologisk behandling af migræne mangler endnu solid videnskabelig evidens, men en multidisciplinær patienttilgang og kombinationen af non-farmakologisk og farmakologisk behandling er formentlig gavnlig. Farmakologisk behandling kan deles op i akut og profylaktisk behandling, og der findes behandlingsregimer for, hvordan migræne behandles mest rationelt. Der er nye principper for behandling af migræne under udvikling, som forhåbentlig vil forbedre behandlingsmulighederne af migræne.

Korrespondance

Henrik Schytz,
henrik.winther.schytz.01@regionh.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.