

# Behandling av migrän

---

## Migrän och epidemiologi

JOHN-ANKER ZWART

---

Huvudvärk är ett av de vanligaste hälsoproblemen i befolkningen i allmänhet med en punktprevalens på drygt 16% (1). I en undersökning av korttidsfrånvaron inom norsk industri utgjorde huvudvärk 6,2% av frånvaron, vilket medför betydande samhällsekonomiska kostnader (2). Livskvalitetsstudier visar också att patienter med migrän hindras lika mycket av sina besvär som patienter med angina pectoris och diabetes mellitus (3). Epidemiologiska studier kan användas för att belysa olika problemställningar: problemets storlek, vilka som drabbas, svårighetsgrad och grad av funktionsnedsättning, diagnostik och behandling, riskfaktorer, komorbiditet och effekt av interventioner.

### Prevalens

Flera epidemiologiska studier visar varierande prevalens för migrän från cirka 3-4% till 35% (4). Det finns flera skäl till variationerna i de publicerade resultaten. Urvalet av den undersökta populationen anses vara av betydelse. Det är få personer som söker läkare för sin huvudvärk. Av ett randomiserat urval av den allmänna befolkningen hade bara 56% av de individer som hade migrän kontaktat sin allmänläkare för besvären och bara 16% hade sökt specialistläkare (5), vilket också har bekräftats i andra studier (6). Epidemiologiska studier grundade på kliniska populationer är därför inte representativa för befolkningen i stort (7). Det är viktigt att epidemiologiska studier genomförs med en representativ population också för att man ska kunna studera sambanden mellan migrän och andra sjukdomstillstånd. Man kan få ett falskt intryck av att det föreligger ett samband mellan två sjukdomstillstånd om man undersöker kliniska populationer, eftersom personer som uppsöker sjukvården oftare har två typer av besvär än de som inte vänder sig till sjukvården (8). Därför är ett representativt urval av befolkningen att föredra och det har visats att det inte är någon säker skillnad i migränprevalens mellan stad och landsbygd (9-11).

Stewart et al. genomförde en metaanalys av totalt 58 publicerade prevalensstudier på migrän, varav 24 inkluderades i analysen (12). Trots att det förelåg en stor variation i prevalens mellan de olika studierna fann man att 70% kunde förklaras utifrån olikheter i kön, ålder och definitionen av migrän. För 30% av variationen fann man ingen säker förklaring utifrån de uppgifter som förelåg. Man kunde utifrån upplysningarna i studierna inte utesluta betydelsen av skillnader i sociodemografiska förhållanden.

Migrän är en klinisk diagnos som ställs enligt utvalda kriterier som grundar sig på uppgifter från patienten. Det finns inget exakt test som kan ge svar på om en person har migrän eller ej. Olika kriterier har använts för att ställa diagnosen migrän. Ad Hoc Committee on Classification of Headache har beskrivit migrän som "attacker som oftast börjar unilateralt och som ackompanjeras av svårigheter att äta och av och till av illamående och kräkningar" (13). Med en så vid definition kan man förvänta sig en stor variation i prevalens. Andra forskare har använt egna och modifierade kriterier. Waters och O'Connor (14) har definierat migrän som innehållande två av följande

faktorer: unilateral lokalisation, illamående och förvarning. Förvarning definieras som både aura och humörs- och beteendeförändringar timmar eller dagar före huvudvärken. Med utgångspunkt från dessa kriterier fann man i ett urval av den allmänna befolkningen senaste året en hög prevalens av migrän för kvinnor, 19%. Senare studier av Waters (15) inkluderade även män och visade en prevalens senaste året för män på 14,9% och för kvinnor på 23,2%. Andra studier har använt förekomsten av unilateral smärta och illamående eller kräkningar, eller aura (16-18). Andra studier har återigen använt andra kriterier (19). Nikifurov et al. rapporterade en overall-prevalens sista året på 24,5%, 35% för kvinnor och 11% för män (20). Vahlquist definierade migrän som en paroxysmal huvudvärk med symtomfria intervall och med minst två av följande symtom: unilateral smärta, visuell aura, illamående och familjär förekomst (21). Vahlquists kriterier har dock visat sig adekvata när det gäller barn (22). Det finns även andra studier som använder sig av familjär förekomst som kriterium (23, 24).

Det har framförts kritik mot att populationsstudier skulle ge för höga skattningar av migränprevalensen (25), vilket understryker kravet på tillförlitliga och validerade diagnoser i epidemiologiska undersökningar (26-28).

Senare studier har emellertid använt kriterier utformade av International Headache Society (IHS) (29), vilket medfört mer enhetliga resultat av migränprevalensen i epidemiologiska studier. Man har emellertid hävdats att dessa kriterier borde förbättras ytterligare, eftersom de huvudsakligen har utarbetats av specialister som oftast ser de svårare formerna av migrän. Kriterierna är därför inte med nödvändighet direkt överförbara på andra former av migrän i den allmänna befolkningen, som inte kommer i kontakt med sjukvården (12). Den första studien som använde IHS-kriterierna för migrän utfördes av Rasmussen et al. (1), som fann en livstidsprevalens för migrän på 25% för kvinnor och på 8% för män. Migränprevalensen sista året var 15% för kvinnor och 6% för män. Detta var i enlighet med vad man fann i en amerikansk studie (11), där en modifierad version av IHS-kriterierna användes och där duration och antal attacker inte togs med när man ställde diagnos. Man fann en ettårsprevalens på 17,6% för kvinnor och på 6% för män. En fransk studie visade en ettårsprevalens på 17,6% för kvinnor och på 6,1% för män (10). I en studie som publicerats av Breslau et al. (32) och som utförts på ett randomiserat urval av 1 200 individer, där 84% deltog, fann man en migränprevalens för kvinnor på 12,9% och för män på 3,4%. De lägre prevalenstalen i den sistnämnda studien berodde troligen på att urvalet endast bestod av individer mellan 21 och 30 år. Studien visade att migränprevalensen gradvis ökar för både män och kvinnor upp till 40 års ålder och att den sedan sjunker gradvis (11, 33, 34). Det är sedan tidigare klart dokumenterat att migrän visar en klar övervikt för kvinnor (4, 6), men att skillnaden i ratio mellan män och kvinnor också varierar med ålder (33). Prevalensration mellan kvinnor och män är högst i 40-45-årsåldern (cirka 3,3), men till och med efter menopausen är den cirka 2 (11, 35).

Prevalensen av migrän före puberteten har visat sig vara högre för pojkar än flickor, men den ökar snabbare hos flickorna under och efter puberteten (36). I en studie utförd av Bille var prevalensen av migrän vid sex års ålder 1% och vid 15 års ålder 5%. Det fanns inga skillnader mellan könen före elva års ålder; därefter var flickorna i majoritet (37).

Migrän både med och utan aura har kvinnlig dominans (37), och i vissa studier tycks skillnaden vara tydligare för migrän utan aura än för migrän med aura (24, 38, 39). Hos män tycks migrän med och utan aura vara lika vanlig, medan hos kvinnor migrän utan aura tycks vara vanligare än migrän med aura.

Utifrån aktuella studier tycks en rimlig uppskattning av ettårsprevalensen för migrän ligga på mellan 10 och 12%, cirka 6% för män och 15-18% för kvinnor (4).

## **Incidens**

Prevalens finner man med hjälp av tvärsnittsstudier, medan incidens studeras bäst i longitudinella undersökningar. Det förhåller sig dock ofta så att den information man får om när huvudvärken debuterade är retrospektiv, vilket kan vara orimligt vid recall bias. Många migränpatienter kontaktar nämligen inte läkare eller tar kontakt förrän långt efter debuten av migränen (41, 42).

Stewart et al. fann i åldersgruppen 4-29 år en årlig incidens på 0,6% för kvinnor och 0,22% för män. Rasmussen et al. (43) studerade ett randomiserat urval av personer mellan 25 och 64 år. Författarna uppskattade den årliga incidensen av migrän för kvinnor till 0,58% och för män till 0,16%. I ett urval individer yngre än 30 år uppskattades incidensen för kvinnor till 0,65% och för män till 0,18%. Stewart et al. visade i en studie (44) med egenrapporterad debutålder en topp för män vid cirka fem års ålder för migrän med aura med en incidens på 0,66% och en topp för migrän utan aura vid 10-11 års ålder med incidensen 1%. För kvinnorna föreligger en topp för migrän med aura mellan 12 och 13 års ålder på 1,41% och för migrän utan aura vid 14-17 års ålder med en incidens på 1,89%. Stang et al. (45) fann lägre incidenstal med 0,14% för män och 0,29% för kvinnor med senare topp men i denna studie användes en retrospektiv genomgång av journaler för att undersöka när patienterna sökte läkare för huvudvärk för första gången. Bille (46) har visat att personer som fick sin diagnos i tidig ålder vid en senare uppföljning rapporterade senare debut än vad som egentligen var fallet.

## **Prognos**

För att man ska kunna uttala sig om prognosen är det nödvändigt med longitudinella studier där man följer en population under flera år, men detta har gjorts endast i ett fåtal studier. I en studie på 2 921 finska skolbarn, som undersöktes vid sju och 14 års ålder, var 22% av barnen som hade migrän vid sju års ålder migränfria vid 14 års ålder. 37% visade en viss förbättring, medan 41% av patienterna var oförändrade eller hade försämrats (18). Bille följde under en 40-årsperiod en grupp om 73 barn med migrän som hade en genomsnittlig debutålder på sex år. Vid 25 års ålder var 23% av barnen utan migrän, fler pojkar än flickor. Vid 50 års ålder hade dock över hälften av migrängruppen fortfarande migrän (37, 46, 47). En del migränpatienter utvecklar emellertid en mer kronisk form av migrän, där man antar att en stor andel är läkemedelsinducerad (49, 50).

## **Sociodemografiska förhållanden**

Man har tidigare hävdat att migrän varit vanligt i högre socialgrupper och hos personer med hög intelligens, men senare studier har inte funnit något säkert samband mellan migrän och intelligens (14, 37).

En del amerikanska studier har däremot visat att migränprevalensen är högre i lägre än i högre inkomstgrupper och att migränprevalensen sjunker med ökande inkomst (11, 33). Andra studier har visat att migränprevalensen är störst i de lägsta inkomstgrupperna, lägst i medelinkomstgruppen och att den ökar igen i de högre inkomstgrupperna (50). Det är känt att kunskapen om migrän också ökar med ökande inkomst (51, 52). Personer med högre inkomst har visat sig vara mer benägna att rapportera en migrändiagnos än de med lägre inkomst (41). Bakgrunden till den höga prevalensen i de lägre inkomstgrupperna är okänd, men man antar att den kan ha ett samband med sämre kost, sämre tillgång till vård eller ökad stress (11). I europeiska studier har man inte funnit någon säker skillnad mellan migrän och socialgrupp (4, 9, 14, 20, 24, 37, 53).

## Komorbiditet

Undersökningar av komorbiditet kan ge värdefull information och kunskap om möjliga orsakssamband mellan migrän och andra besvär. Epidemiologiska studier av komorbiditet kan vara hypotesgenererande för andra typer av problemställningar (64) senaste året. Man bör vara uppmärksam på att vissa sjukdomstillstånd är vanligare hos personer med migrän än i normalbefolkningen.

Flera studier har visat ett samband mellan migrän och epilepsi. En studie har visat en median epilepsiprevalens på 5,9% (range 1-17%) hos patienter med migrän, vilket är en ökning av epilepsiprevalensen med 0,5% jämfört med hos befolkningen i allmänhet (54). Detta bekräftas också av senare studier och man uppskattar att den relativa risken för migrän ökar med 2,4 vid epilepsi (55, 56). Orsaken till sambandet är okänd, men man har diskuterat om intracerebrala förhållanden av olika orsaker skulle kunna medföra ökad risk för både epilepsi och migrän (57).

Flera epidemiologiska studier har också visat att depression och olika former av ångesttillstånd tycks vara vanligare hos personer med migrän än hos befolkningen i övrigt (53, 58, 59). Merikangas et al. rapporterade bland annat ett odds ratio på 2,2 för depression och 2,7 för generella ångesttillstånd (53, 59).

Sambandet mellan migrän och stroke är komplicerat. Huvudvärk har associerats med olika former av stroke (60) och migrän med aura tycks i högre grad ha ett samband med stroke än migrän utan aura (61). Case-kontrollstudier har också utförts, som har visat en fyrfaldig risk för stroke hos kvinnor under 45 års ålder trots att de inte är rökare (62, 63), men dessa studier har inte undersökt sambandet mellan stroke och migränanfall, vilket gör det svårt att dra några slutsatser utifrån orsakssambandet. Andra förhållanden som gör det svårt att dra några säkra slutsatser är att både migrän och stroke associeras med systemsjukdomar såsom antifosfolipidantikroppssyndrom o dyl förutom sambandet mellan användning av vasoaktiva läkemedel vid migrän och stroke.

Komorbiditet i epidemiologiska studier lämpar sig därför väl när det gäller att ta fram hypoteser för vidare studier för att belysa möjliga orsakssamband mellan olika tillstånd. När man ska välja terapi är det i allmänhet ändå viktigt att vara observant på att också andra sjukdomstillstånd är vanligare hos patienter med migrän än hos andra (64).

## Referenser

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen. J Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
2. Hommeren OJ, Lund V, Rutlin E, Winnem M. Korttidsfravær i norsk industri. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993;113:2426-8.
3. Stewart AL, Greeffields S, Hays R et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. *JAMA* 1989; 269:907-13.
4. Rasmussen BK. Epidemiology of migraine. *Biomed Pharmacother* 1995;49(10):452-5.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Commun Hlth* 1992;46:290-5.

6. Silberstein SD, Lipton RB. Headache epidemiology. Emphasis on migraine. *Neurol-Clin* 1996;14(2):421-34.
7. Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD, Linet MS. Referral bias in headache research. *Cephalalgia* 1991;11 (Suppl 11):101-2.
8. Roberts J, Spitzer WO, Delmore T, Sackett DL. An empirical demonstration of Berkson's bias. *J Chron Dis* 1978;31:119-28.
9. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol* 1992;21:1138-43.
10. Henry P, Michel P, Brochet B et al. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992;12:229-37.
11. Stewart WF, Lipton R, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992;267:64-9.
12. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994;44(6 Suppl 4):S17-23.
13. Ad hoc committee on classification of headache. Classification of headache. *JAMA* 1962;179:717-8.
14. Waters WE, O'Connor PJ. Epidemiology of headache and migraine in women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:148-55.
15. Waters WE. The pontypridd headache survey. *Headache* 1974;14:81-90.
16. Deubner DC. An epidemiologic study of migraine and headache in 10- to 20-year-olds. *Headache* 1978;17:173-80.
17. Sillanpaa M. Prevalence of headache in puberty. *Headache* 1983;23:10-4.
18. Sillanpaa M. Changes in prevalence of migraine and other headaches during first seven school years. *Headache* 1983;23:15-9.
19. Markush RE, Karp HR, Heyman A et al. Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology* 1975;25:430-35.
20. Nikiforow R. Headache in a random sample of 200 persons: a clinical study of population in Northern Finland. *Cephalalgia* 1981;1:99-107.
21. Vahlquist B. Migraine in children. *Int Arch Allergy* 1955;7:348-55.
22. Ekbom K, Ahlborg B, Schéle R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 1978;18:9-19.
23. Sillanpaa M. Prevalence of migraine and other headache in Finnish children starting school. *Headache* 1976;15:288-90.

24. D´Alessandro R, Benassi G, Lenzi PL et al. Epidemiology of headache on the Republic of San Marino. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:21-7.
25. Bruyn GW. Epidemiology of migraine: a personal view. *Headache* 1983;23:127-33.
26. Lipton RB, Stewart WF, Merikangas K. Reliability in headache diagnosis. *Cephalalgia* 1993;13(Suppl 12):29-33.
27. Merikangas KR, Frances A. Development of diagnostic criteria for headache syndromes: Lessons from psychiatry. *Cephalalgia* 1993; 13(Suppl 12):34-8.
28. Granella E, D´Alessandro R, Manzoni GC et al. International Headache Society Classification: interobserver reliability in the diagnosis of primary headaches. *Cephalalgia* 1994;14:16-20.
29. Headache Classification Committee of the International headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:Suppl 7.
30. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. *Neurology* 1994;44(Suppl4):S6-10.
31. Merikangas KR, Dartigues JF, Whithaker A, Angst J. Diagnostic criteria for migraine. A validity study. *Neurology* 1994;44(Suppl4):S-11-16.
32. Breslau N, Chilcoat HD, Andreski P. Further evidence on the link between migraine and neuroticism. *Neurology* 1996;47(3):663-7.
33. Lipton RB, Stewart WF. Migraine in the United States: a review of epidemiology and health care use. *Neurology* 1993;43(6 Suppl 3):S6-10.
34. Stewart WF, Simon D, Schechter A, Lipton RB. Population variation in migraine prevalence: a meta analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:269-80.
35. Russel MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995;24:612-18.
36. Sillanpaa M. Headache in children. In Olesen J (ed): *Headache Classification and Epidemiology*. New York:Raven Press: 273-81.
37. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pædiatrica* 1962; 51:Suppl 136.
38. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992;12:221-8.
39. Linet MS, Ziegler DK, Stewart WF. Headaches preceded by visual aura among adolescents and young adults. A population-based survey. *Arch Neurol* 1992;49:512-6.
40. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991;37:11-23.
41. Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD, Reed ML. Undiagnosed migraine: a comparison of symptombased and self-reported physician diagnosis. *Arch Int Med* 1992;152:1273-8.

42. Stang PE, Osterhaus JT, Celentano DD. Migraine: patterns of healthcare use. *Neurology* 1994;44 (Suppl 4): 47-55.
43. Rasmussen BK. Epidemiology of headache – thesis. *Cephalalgia* 1995; 15: 45-68.
44. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 34: 1111-20.
45. Stang PE, Yanagihara T, Swanson JW, et al. Incidence of migraine headaches: A population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Neurology* 1992;42: 1657-62.
46. Bille B. Migraine in childhood and its prognosis. *Cephalalgia* 1981; 1: 71-5.
47. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17(4): 488-91.
48. Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 78-81.
49. Mathew NT. Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. *Neurol - Clin* 1997; 15(1): 167-86.
50. Stang PE, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey. *Headache* 1993; 33: 29-35.
51. Kryst S, Scherl E. A population based survey of the social and personal impact of headache. *Headache* 1994; 34: 344-50.
52. Stang PE, Sternfeld B, Sidney S. Migraine headache in a pre-paid health plan: ascertainment, demographics, physiological and behavioral factors. *Headache* 1996; 36: 69-76.
53. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 849-53.
54. Andermann E, Andermann FA. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In Andermann FA, Lugaresi E(Eds): *Migraine and Epilepsy*. Boston: Butterworths, Pp :281-91.
55. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 2105-10.
56. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility?. *Neurology* 1996; 918-24.
57. Welch KM, Lewis D. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1997; 15(1): 107-14.
58. Silberstein SD, Lipton RB, Breslau N. Migraine: association with personality characteristics and psychopathology. *Cephalalgia* 1995; 15: 1-15.
59. Merikangas KR, Stevens DE, Angst J. Headache and personality: results of a community sample of young adults. *J Psychiat Res* 1993; 27: 187-96.
60. Welch K. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994; 44(Suppl 7): 33-6.

61. Rothrock J, North J, Madden K et al. Migraine and migranous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993; 43:2473-76.
62. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke. *Br Med J* 1993; 307:289-92.
63. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *Br Med J* 1995; 310:830-33.
64. Lipton RB, Stewart WF. Migraine headaches: epidemiology and comorbidity. *Clin-Neurosci* 1998; 5(1):2-9.

---

## JOHN-ANKER ZWART

---

Huvudvärk är ett av de vanligaste hälsoproblemen i befolkningen i allmänhet med en punktprevalens på drygt 16% (1). I en undersökning av korttidsfrånvaron inom norsk industri utgjorde huvudvärk 6,2% av frånvaron, vilket medför betydande samhällsekonomiska kostnader (2). Livskvalitetsstudier visar också att patienter med migrän hindras lika mycket av sina besvär som patienter med angina pectoris och diabetes mellitus (3). Epidemiologiska studier kan användas för att belysa olika problemställningar: problemets storlek, vilka som drabbas, svårighetsgrad och grad av funktionsnedsättning, diagnostik och behandling, riskfaktorer, komorbiditet och effekt av interventioner.

### Prevalens

Flera epidemiologiska studier visar varierande prevalens för migrän från cirka 3-4% till 35% (4). Det finns flera skäl till variationerna i de publicerade resultaten. Urvalet av den undersökta populationen anses vara av betydelse. Det är få personer som söker läkare för sin huvudvärk. Av ett randomiserat urval av den allmänna befolkningen hade bara 56% av de individer som hade migrän kontaktat sin allmänläkare för besvären och bara 16% hade sökt specialistläkare (5), vilket också har bekräftats i andra studier (6). Epidemiologiska studier grundade på kliniska populationer är därför inte representativa för befolkningen i stort (7). Det är viktigt att epidemiologiska studier genomförs med en representativ population också för att man ska kunna studera sambanden mellan migrän och andra sjukdomstillstånd. Man kan få ett falskt intryck av att det föreligger ett samband mellan två sjukdomstillstånd om man undersöker kliniska populationer, eftersom personer som uppsöker sjukvården oftare har två typer av besvär än de som inte vänder sig till sjukvården (8). Därför är ett representativt urval av befolkningen att föredra och det har visats att det inte är någon säker skillnad i migränprevalens mellan stad och landsbygd (9-11).

Stewart et al. genomförde en metaanalys av totalt 58 publicerade prevalensstudier på migrän, varav 24 inkluderades i analysen (12). Trots att det förelåg en stor variation i prevalens mellan de olika studierna fann man att 70% kunde förklaras utifrån olikheter i kön, ålder och definitionen av migrän. För 30% av variationen fann man ingen säker förklaring utifrån de uppgifter som förelåg.

Man kunde utifrån upplysningarna i studierna inte utesluta betydelsen av skillnader i sociodemografiska förhållanden.

Migrän är en klinisk diagnos som ställs enligt utvalda kriterier som grundar sig på uppgifter från patienten. Det finns inget exakt test som kan ge svar på om en person har migrän eller ej. Olika kriterier har använts för att ställa diagnosen migrän. Ad Hoc Committee on Classification of Headache har beskrivit migrän som "attacker som oftast börjar unilateralt och som ackompanjeras av svårigheter att äta och av och till av illamående och kräkningar" (13). Med en så vid definition kan man förvänta sig en stor variation i prevalens. Andra forskare har använt egna och modifierade kriterier. Waters och O'Connor (14) har definierat migrän som innehållande två av följande faktorer: unilateral lokalisation, illamående och förvarning. Förvarning definieras som både aura och humörs- och beteendeförändringar timmar eller dagar före huvudvärken. Med utgångspunkt från dessa kriterier fann man i ett urval av den allmänna befolkningen senaste året en hög prevalens av migrän för kvinnor, 19%. Senare studier av Waters (15) inkluderade även män och visade en prevalens senaste året för män på 14,9% och för kvinnor på 23,2%. Andra studier har använt förekomsten av unilateral smärta och illamående eller kräkningar, eller aura (16-18). Andra studier har återigen använt andra kriterier (19). Nikifurov et al. rapporterade en overall-prevalens sista året på 24,5%, 35% för kvinnor och 11% för män (20). Vahlquist definierade migrän som en paroxysmal huvudvärk med symtomfria intervall och med minst två av följande symtom: unilateral smärta, visuell aura, illamående och familjär förekomst (21). Vahlquists kriterier har dock visat sig adekvata när det gäller barn (22). Det finns även andra studier som använder sig av familjär förekomst som kriterium (23, 24).

Det har framförts kritik mot att populationsstudier skulle ge för höga skattningar av migränprevalensen (25), vilket understryker kravet på tillförlitliga och validerade diagnoser i epidemiologiska undersökningar (26-28).

Senare studier har emellertid använt kriterier utformade av International Headache Society (IHS) (29), vilket medfört mer enhetliga resultat av migränprevalensen i epidemiologiska studier. Man har emellertid hävdats att dessa kriterier borde förbättras ytterligare, eftersom de huvudsakligen har utarbetats av specialister som oftast ser de svårare formerna av migrän. Kriterierna är därför inte med nödvändighet direkt överförbara på andra former av migrän i den allmänna befolkningen, som inte kommer i kontakt med sjukvården (12). Den första studien som använde IHS-kriterierna för migrän utfördes av Rasmussen et al. (1), som fann en livstidsprevalens för migrän på 25% för kvinnor och på 8% för män. Migränprevalensen sista året var 15% för kvinnor och 6% för män. Detta var i enlighet med vad man fann i en amerikansk studie (11), där en modifierad version av IHS-kriterierna användes och där duration och antal attacker inte togs med när man ställde diagnos. Man fann en ettårsprevalens på 17,6% för kvinnor och på 6% för män. En fransk studie visade en ettårsprevalens på 17,6% för kvinnor och på 6,1% för män (10). I en studie som publicerats av Breslau et al. (32) och som utförts på ett randomiserat urval av 1 200 individer, där 84% deltog, fann man en migränprevalens för kvinnor på 12,9% och för män på 3,4%. De lägre prevalenstalen i den sistnämnda studien berodde troligen på att urvalet endast bestod av individer mellan 21 och 30 år. Studien visade att migränprevalensen gradvis ökar för både män och kvinnor upp till 40 års ålder och att den sedan sjunker gradvis (11, 33, 34). Det är sedan tidigare klart dokumenterat att migrän visar en klar övervikt för kvinnor (4, 6), men att skillnaden i ratio mellan män och kvinnor också varierar med ålder (33). Prevalensration mellan kvinnor och män är högst i 40-45-årsåldern (cirka 3,3), men till och med efter menopausen är den cirka 2 (11, 35).

Prevalensen av migrän före puberteten har visat sig vara högre för pojkar än flickor, men den ökar snabbare hos flickorna under och efter puberteten (36). I en studie utförd av Bille var prevalensen av migrän vid sex års ålder 1% och vid 15 års ålder 5%. Det fanns inga skillnader mellan könen före elva års ålder; därefter var flickorna i majoritet (37).

Migrän både med och utan aura har kvinnlig dominans (37), och i vissa studier tycks skillnaden vara tydligare för migrän utan aura än för migrän med aura (24, 38, 39). Hos män tycks migrän med och utan aura vara lika vanlig, medan hos kvinnor migrän utan aura tycks vara vanligare än migrän med aura.

Utifrån aktuella studier tycks en rimlig uppskattning av ettårsprevalensen för migrän ligga på mellan 10 och 12%, cirka 6% för män och 15-18% för kvinnor (4).

## **Incidens**

Prevalens finner man med hjälp av tvärsnittsstudier, medan incidens studeras bäst i longitudinella undersökningar. Det förhåller sig dock ofta så att den information man får om när huvudvärken debuterade är retrospektiv, vilket kan vara orimligt vid recall bias. Många migränpatienter kontaktar nämligen inte läkare eller tar kontakt förrän långt efter debuten av migränen (41, 42).

Stewart et al. fann i åldersgruppen 4-29 år en årlig incidens på 0,6% för kvinnor och 0,22% för män. Rasmussen et al. (43) studerade ett randomiserat urval av personer mellan 25 och 64 år. Författarna uppskattade den årliga incidensen av migrän för kvinnor till 0,58% och för män till 0,16%. I ett urval individer yngre än 30 år uppskattades incidensen för kvinnor till 0,65% och för män till 0,18%. Stewart et al. visade i en studie (44) med egenrapporterad debutålder en topp för män vid cirka fem års ålder för migrän med aura med en incidens på 0,66% och en topp för migrän utan aura vid 10-11 års ålder med incidensen 1%. För kvinnorna föreligger en topp för migrän med aura mellan 12 och 13 års ålder på 1,41% och för migrän utan aura vid 14-17 års ålder med en incidens på 1,89%. Stang et al. (45) fann lägre incidenstal med 0,14% för män och 0,29% för kvinnor med senare topp men i denna studie användes en retrospektiv genomgång av journaler för att undersöka när patienterna sökte läkare för huvudvärk för första gången. Bille (46) har visat att personer som fick sin diagnos i tidig ålder vid en senare uppföljning rapporterade senare debut än vad som egentligen var fallet.

## **Prognos**

För att man ska kunna uttala sig om prognosen är det nödvändigt med longitudinella studier där man följer en population under flera år, men detta har gjorts endast i ett fåtal studier. I en studie på 2 921 finska skolbarn, som undersöktes vid sju och 14 års ålder, var 22% av barnen som hade migrän vid sju års ålder migränfria vid 14 års ålder. 37% visade en viss förbättring, medan 41% av patienterna var oförändrade eller hade försämrats (18). Bille följde under en 40-årsperiod en grupp om 73 barn med migrän som hade en genomsnittlig debutålder på sex år. Vid 25 års ålder var 23% av barnen utan migrän, fler pojkar än flickor. Vid 50 års ålder hade dock över hälften av migrängruppen fortfarande migrän (37, 46, 47). En del migränpatienter utvecklar emellertid en mer kronisk form av migrän, där man antar att en stor andel är läkemedelsinducerad (49, 50).

## **Sociodemografiska förhållanden**

Man har tidigare hävdat att migrän varit vanligt i högre socialgrupper och hos personer med hög intelligens, men senare studier har inte funnit något säkert samband mellan migrän och intelligens (14, 37).

En del amerikanska studier har däremot visat att migränprevalensen är högre i lägre än i högre inkomstgrupper och att migränprevalensen sjunker med ökande inkomst (11, 33). Andra studier har visat att migränprevalensen är störst i de lägsta inkomstgrupperna, lägst i medelinkomstgruppen och att den ökar igen i de högre inkomstgrupperna (50). Det är känt att kunskapen om migrän också ökar med ökande inkomst (51, 52). Personer med högre inkomst har

visat sig vara mer benägna att rapportera en migrändiagnos än de med lägre inkomst (41). Bakgrunden till den höga prevalensen i de lägre inkomstgrupperna är okänd, men man antar att den kan ha ett samband med sämre kost, sämre tillgång till vård eller ökad stress (11). I europeiska studier har man inte funnit någon säker skillnad mellan migrän och socialgrupp (4, 9, 14, 20, 24, 37, 53).

## **Komorbiditet**

Undersökningar av komorbiditet kan ge värdefull information och kunskap om möjliga orsakssamband mellan migrän och andra besvär. Epidemiologiska studier av komorbiditet kan vara hypotesgenererande för andra typer av problemställningar (64) senaste året. Man bör vara uppmärksam på att vissa sjukdomstillstånd är vanligare hos personer med migrän än i normalbefolkningen.

Flera studier har visat ett samband mellan migrän och epilepsi. En studie har visat en median epilepsiprevalens på 5,9% (range 1-17%) hos patienter med migrän, vilket är en ökning av epilepsiprevalensen med 0,5% jämfört med hos befolkningen i allmänhet (54). Detta bekräftas också av senare studier och man uppskattar att den relativa risken för migrän ökar med 2,4 vid epilepsi (55, 56). Orsaken till sambandet är okänd, men man har diskuterat om intracerebrala förhållanden av olika orsaker skulle kunna medföra ökad risk för både epilepsi och migrän (57).

Flera epidemiologiska studier har också visat att depression och olika former av ångesttillstånd tycks vara vanligare hos personer med migrän än hos befolkningen i övrigt (53, 58, 59). Merikangas et al. rapporterade bland annat ett odds ratio på 2,2 för depression och 2,7 för generella ångesttillstånd (53, 59).

Sambandet mellan migrän och stroke är komplicerat. Huvudvärk har associerats med olika former av stroke (60) och migrän med aura tycks i högre grad ha ett samband med stroke än migrän utan aura (61). Case-kontrollstudier har också utförts, som har visat en fyrfaldig risk för stroke hos kvinnor under 45 års ålder trots att de inte är rökare (62, 63), men dessa studier har inte undersökt sambandet mellan stroke och migränanfall, vilket gör det svårt att dra några slutsatser utifrån orsakssambandet. Andra förhållanden som gör det svårt att dra några säkra slutsatser är att både migrän och stroke associeras med systemsjukdomar såsom antifosfolipidantikroppssyndrom o dyl förutom sambandet mellan användning av vasoaktiva läkemedel vid migrän och stroke.

Komorbiditet i epidemiologiska studier lämpar sig därför väl när det gäller att ta fram hypoteser för vidare studier för att belysa möjliga orsakssamband mellan olika tillstånd. När man ska välja terapi är det i allmänhet ändå viktigt att vara observant på att också andra sjukdomstillstånd är vanligare hos patienter med migrän än hos andra (64).

## **Referenser**

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen. J Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991; 44: 1147-57.
2. Hommeren OJ, Lund V, Rutlin E, Winnem M. Korttidsfravær i norsk industri. Tidsskr Nor Lægeforen 1993; 113: 2426-8.
3. Stewart AL, Greeffields S, Hays R et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. JAMA 1989; 269: 907-13.

4. Rasmussen BK. Epidemiology of migraine. *Biomed Pharmacother* 1995; 49(10): 452-5.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Commun Hlth* 1992; 46: 290-5.
6. Silberstein SD, Lipton RB. Headache epidemiology. Emphasis on migraine. *Neurol-Clin* 1996; 14(2): 421-34.
7. Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD, Linet MS. Referral bias in headache research. *Cephalalgia* 1991; 11 (Suppl 11): 101-2.
8. Roberts J, Spitzer WO, Delmore T, Sackett DL. An empirical demonstration of Berkson's bias. *J Chron Dis* 1978; 31: 119-28.
9. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1138-43.
10. Henry P, Michel P, Brochet B et al. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992; 12: 229-37.
11. Stewart WF, Lipton R, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-9.
12. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994; 44(6 Suppl 4): S17-23.
13. Ad hoc committee on classification of headache. Classification of headache. *JAMA* 1962; 179: 717-8.
14. Waters WE, O'Connor PJ. Epidemiology of headache and migraine in women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 148-55.
15. Waters WE. The pontypridd headache survey. *Headache* 1974; 14: 81-90.
16. Deubner DC. An epidemiologic study of migraine and headache in 10- to 20-year-olds. *Headache* 1978; 17: 173-80.
17. Sillanpaa M. Prevalence of headache in puberty. *Headache* 1983; 23: 10-4.
18. Sillanpaa M. Changes in prevalence of migraine and other headaches during first seven school years. *Headache* 1983; 23: 15-9.
19. Markush RE, Karp HR, Heyman A et al. Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology* 1975; 25: 430-35.
20. Nikiforow R. Headache in a random sample of 200 persons: a clinical study of population in Northern Finland. *Cephalalgia* 1981; 1: 99-107.
21. Vahlquist B. Migraine in children. *Int Arch Allergy* 1955; 7: 348-55.
22. Ekblom K, Ahlberg B, Schéle R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 1978; 18: 9-19.

23. Sillanpaa M. Prevalence of migraine and other headache in Finnish children starting school. *Headache* 1976;15:288-90.
24. D'Alessandro R, Benassi G, Lenzi PL et al. Epidemiology of headache on the Republic of San Marino. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:21-7.
25. Bruyn GW. Epidemiology of migraine: a personal view. *Headache* 1983;23:127-33.
26. Lipton RB, Stewart WF, Merikangas K. Reliability in headache diagnosis. *Cephalalgia* 1993;13(Suppl 12):29-33.
27. Merikangas KR, Frances A. Development of diagnostic criteria for headache syndromes: Lessons from psychiatry. *Cephalalgia* 1993; 13(Suppl 12):34-8.
28. Granella E, D'Alessandro R, Manzoni GC et al. International Headache Society Classification: interobserver reliability in the diagnosis of primary headaches. *Cephalalgia* 1994;14:16-20.
29. Headache Classification Committee of the International headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:Suppl 7.
30. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. *Neurology* 1994;44(Suppl4):S6-10.
31. Merikangas KR, Dartigues JF, Whithaker A, Angst J. Diagnostic criteria for migraine. A validity study. *Neurology* 1994;44(Suppl4):S-11-16.
32. Breslau N, Chilcoat HD, Andreski P. Further evidence on the link between migraine and neuroticism. *Neurology* 1996;47(3):663-7.
33. Lipton RB, Stewart WF. Migraine in the United States: a review of epidemiology and health care use. *Neurology* 1993;43(6 Suppl 3):S6-10.
34. Stewart WF, Simon D, Schechter A, Lipton RB. Population variation in migraine prevalence: a meta analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:269-80.
35. Russel MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995;24:612-18.
36. Sillanpaa M. Headache in children. In Olesen J (ed): *Headache Classification and Epidemiology*. New York:Raven Press: 273-81.
37. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pædiatrica* 1962; 51:Suppl 136.
38. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992;12:221-8.
39. Linet MS, Ziegler DK, Stewart WF. Headaches preceded by visual aura among adolescents and young adults. A population-based survey. *Arch Neurol* 1992;49:512-6.
40. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991;37:11-23.

41. Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD, Reed ML. Undiagnosed migraine: a comparison of symptom-based and self-reported physician diagnosis. *Arch Int Med* 1992;152:1273-8.
42. Stang PE, Osterhaus JT, Celentano DD. Migraine: patterns of healthcare use. *Neurology* 1994;44 (Suppl 4):47-55.
43. Rasmussen BK. Epidemiology of headache – thesis. *Cephalalgia* 1995;15:45-68.
44. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991;34:1111-20.
45. Stang PE, Yanagihara T, Swanson JW, et al. Incidence of migraine headaches: A population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Neurology* 1992;42:1657-62.
46. Bille B. Migraine in childhood and its prognosis. *Cephalalgia* 1981;1:71-5.
47. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997;17(4):488-91.
48. Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia* 1993;13:78-81.
49. Mathew NT. Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. *Neurol - Clin* 1997;15(1):167-86.
50. Stang PE, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey. *Headache* 1993;33:29-35.
51. Kryst S, Scherl E. A population based survey of the social and personal impact of headache. *Headache* 1994;34:344-50.
52. Stang PE, Sternfeld B, Sidney S. Migraine headache in a pre-paid health plan: ascertainment, demographics, physiological and behavioral factors. *Headache* 1996;36:69-76.
53. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:849-53.
54. Andermann E, Andermann FA. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In Andermann FA, Lugesesi E(Eds): *Migraine and Epilepsy*. Boston: Butterworths, Pp :281-91.
55. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105-10.
56. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility?. *Neurology* 1996;918-24.
57. Welch KM, Lewis D. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1997;15(1):107-14.
58. Silberstein SD, Lipton RB, Breslau N. Migraine: association with personality characteristics and psychopathology. *Cephalalgia* 1995;15:1-15.
59. Merikangas KR, Stevens DE, Angst J. Headache and personality: results of a community sample of young adults. *J Psychiat Res* 1993;27:187-96.

60. Welch K. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994;44(Suppl 7):33-6.
61. Rothrock J, North J, Madden K et al. Migraine and migranous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993;43:2473-76.
62. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke. *Br Med J* 1993;307:289-92.
63. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *Br Med J* 1995;310:830-33.
64. Lipton RB, Stewart WF. Migraine headaches: epidemiology and comorbidity. *Clin-Neurosci* 1998;5(1):2-9.

---

## Patofysiologi vid migrän

LARS EDVINSSON

---

### Abstract

Migränliknande symtom har rapporterats i litteraturen under mer än 2 000 år och ett antal olika teorier har lagts fram för att förklara symtomatologin. Under de senaste 100 åren har det diskuterats huruvida migränsjukdomen i huvudsak är vaskulär eller neurogen till sin natur. Idag föreligger bevis som tyder på att båda dessa mekanismer kan vara aktuella. Ärftlighetsaspekten har bevisats genom att man kunnat påvisa effekter av defekta budskap från en P/Q-kalciumkanal. Undersökningar med PET tyder på att det kan finnas en "migrängenerator" i hjärnstammen. Från denna region kan en våg av nedsatt cerebralt blodflöde eller vasokonstriktion utlösas, vilket i sin tur kan aktivera det trigeminovaskulära systemet. Den sensoriska peptiden CGRP (calcitonin generelated peptide) kan betraktas som en biokemisk signal för aktivitet i detta system. I den kaudala trigeminuskärnan vidarebefordras denna information till thalamus och cortex där smärtan uppfattas. Intensiv aktivering av det trigeminovaskulära systemet kan dessutom aktivera nucleus salivatorius superior (parasympatisk), vilket i sin tur ger upphov till frisättning av vasoaktiv intestinalpeptid (VIP – vasoactive intestinal peptide) som ger upphov till ytterligare vasodilatation av de intrakraniella kärlen och symtom från ansiktet såsom rödhet i ögonen, rinnande näsa och nästäppa. Dessa symtom kan ses hos en del migränpatienter och hos alla patienter med clusterhuvudvärk. Det beskrivna händelseförloppet kan tjäna som en lämplig modell för att förklara aktuella upptäckter inom området migrän och clusterhuvudvärk.

### Inledning

Hippocrates var den förste som beskrev de visuella symtomen vid migrän, så tidigt som 400 f.Kr. Han beskrev ett skinande ljus vid migränanfall, vanligen lokaliserat i höger öga och åtföljt av en våldsam smärta som började i tinningarna och som så småningom spred sig över hela huvudet och nacken. Thomas Willis upptäckte (på 1600-talet) kärlbäddens betydelse vid migrän. Han var

mycket väl medveten om att migrän, trots anfallens svårighet, var en benign sjukdom med ärftliga aspekter och att den påverkas av förändringar i årstider, lufttryck och diet. Thomas Willis beskrev inte bara circulus Willisii 1664, utan observerade också nervstrukturer i hjärnans blodkärlsväggar. Han ansåg att huvudvärkssymtomen har samband med långsamt utvecklande vasospasm som börjar i kärlbäddens perifera delar.

En annan viktig aspekt på patofysiologin vid migrän iakttogs på 1800-talet. Edward Liveing antog att migrän berodde på en dysfunktion i hjärnan som orsakades av "nervstormar" som uppstod i själva hjärnan. Han ansåg att det fanns ett samband mellan migrän och epilepsi och att båda dessa åkommor orsakades av urladdningar i centrala nervsystemet.

Under de senaste 20 åren har det debatterats intensivt huruvida migrän är neurogen eller vaskulär till sitt ursprung. Aktuella molekylära och funktionella studier ger dock förutsättningar för att infoga båda dessa aspekter i en integrerad hypotes om patofysiologin vid migrän.

### **Epidemiologi och genetik**

Migrän är en vanlig, neurologisk sjukdom som karakteriseras av återkommande attacker av svår huvudvärk, kräkningar, foto- och fonofobi, illamående (migrän utan aura). Hos 20% av migränpatienterna förekommer också övergående fokala neurologiska symtom (aura) (migrän med aura) (1). Upp till 24% av kvinnorna och 12% av männen i en västerländsk population har migrän, men attackernas frekvens, duration och svårighetsgrad varierar mycket från individ till individ. Studier på familjer, tvillingar och populationen i allmänhet tyder på att genetiska faktorer har betydelse vid migrän, sannolikt som en del av en multifaktoriell mekanism. Med hjälp av frågeformulär och telefonintervjuer har man definierat populationens relativa risk. Vid migrän utan aura är den familjära relativa risken 1,9, men risken var också ökad hos makar, vilket tyder på att den ökade risken delvis är genetisk men också delvis miljöbetingad. Vid migrän med aura var risken 3,8 utan riskökning hos makar, vilket antyder att den ökade risken helt och hållet var genetisk till sin natur. Vid clusterhuvudvärk är risken hos förstegradssläktingar 14 gånger större och risken hos andragradssläktingar är också signifikant större. Genetiska epidemiologiska studier har därför varit värdefulla för att påvisa förekomsten och betydelsen av en genetisk faktor vid migrän med aura, migrän utan aura och clusterhuvudvärk.

I sökandet efter en gendefekt vid migrän valde Ophoff med kollegor (2) att studera en sällsynt men klart diagnostiserbar subtyp – familjär hemiplegisk migrän (FHM) – hos fyra familjer. De observerade fyra olika missens-mutationer inom bevarade funktionella domäner i regionen för en hjärnspecifik P/Q-typ kalciumkanal alfa1A subenhet (CACNA1A) som täckte mer än 300 kb med 47 exoner i kromosom 19p13.

En av mutationerna har uppträtt på två olika haplotyper i familjer utan släktskapsförhållande med hemiplegisk migrän. Dessutom har man observerat två mutationer som bryter av läsramen hos patienter med episodisk ataxi associerad med nystagmus (typ 2), vilka också studeras i denna undersökning. Sålunda kan FHM och episodisk ataxi typ 2 anses vara allelberoende membran-kanalrubbningar. Aktuella studier har kartlagt en andra FHM-gen med annan genetisk lokalisering och dessutom tyder dessa studier på förekomst av ett tredje locus (3). Eftersom FHM är en del av migränsspektrat kan en liknande etiologi vara av betydelse vid vanligare former av migrän.

Frants och kollegor har undersökt betydelsen av FHM-genen på 19p13 vid den "icke-hemiplegiska" formen av migrän i två oberoende studier av familjer med migrän med och utan aura. Fyra höginformativa DNA-markörer från 19p13-regionen som omger CACNA1A-genen undersöktes. Genom att använda MAPMAKER/SIBS programvarupaket poängsatte Frants et al. hur ofta symptomatiska syskonpar hade ärvt samma marköralleler och därmed samma 19p13-haplotyp från en eller båda föräldrarna.

I den första studien visade syskonparanalysen av 28 (framför allt tyska) migränfamiljer att symtomatiska syskon hade samma markörallel oftare än vad som kan förklaras av slumpen; dock förelåg gräns-signifikans ( $p=0,04$ ). Ytterligare en syskonanalys i ett oberoende stickprov på 36 holländska utvidgade migränfamiljer visade att syskonpar, oberoende av typ av migrän, hade ärvt samma 19p13-region signifikant oftare än vad som kan förklaras av slumpen ( $p=0,005$ ). Vid en separat analys hade endast syskonpar som led av migrän med aura samma del av 19p13-regionen ( $p=0,013$ ). Dessa resultat tyder på att kalcium alfa1A -subenhetregionen på 19p13 är involverad vid migrän både med och utan aura. Betydelsen förefaller dock vara störst vid migrän med aura.

De prematura stoppen och missens-mutationerna tyder på olika molekylära mekanismer. Dessa kan förändra kalciumkanalernas funktion och kan antingen påverka P/Q-kalcium $^{2+}$  -kanalkomplexet i membranet negativt (en dominant negativ effekt) eller vara instabila och ge upphov till haploinsufficiens. Minskad kanaltäthet till följd av någon av dessa mekanismer kan leda till episoder av nedsatt membranstabilitet. Vid FHM uttrycks båda allelerna av alfa1 -subenheter med den allel som innehåller missens-mutationen, vilket resulterar i funktionshöjande (gain-of-function) varianter av kalcium $^{2+}$  kanalen och alfa1 -subenheten. En mindre förändring av mRNA-stabilitet kan ha en kvantitativ effekt på P/Q-typen av kalcium $^{2+}$  kanaler och kan därför påverka tröskeln för interna eller externa utlösande faktorer. Slutligen är kalcium $^{2+}$  och andra jonkanaler viktiga i de mekanismer som undertrycker kortikal spridning, vilket anses spela roll för att migränanfall skall uppträda. Sålunda kan nedsatt funktion av cerebrala kalcium $^{2+}$  kanaler leda till att anfall uppkommer lättare.

### **Samband med den cerebrala cirkulationen**

Ett tänkbart samband mellan de tidigt observerade förändringarna i intrakraniell cirkulation och genetiska aspekter är att ett nedsatt antal kalciumkanaler kan ge upphov till excitation av periaqueductal grey (PAG), raphekärnorna och locus coeruleus-neuron i situationer när dessa utsätts för överdriven påfrestning.

De första bevisen för att hjärnstamskärnor är involverade presenterades av Weiller och kollegor (4), som studerade ensidiga akuta migränattacker med hjälp av positronemissionstomografi (PET).

Under attackerna observerades ökat blodflöde i de cerebrala hemisfärerna, i gyrus cingulus, akustiska och visuella associationscortex och i hjärnstammen. Efter injektion av sumatriptan, vilket inducerade fullständig remission av huvudvärk och av fonofobi och fotofobi, kvarstod endast hjärnstamsaktiveringen.

Dessa observationer stöder hypotesen att patogenesen för migrän och associerade symptom såsom illamående har samband med en obalans i aktiviteten i de hjärnstamskärnor som reglerar nociception och vaskulär kontroll. Trots att det är känt att nedsatt regionalt cerebralt blodflöde (CBF) uppträder vid migränhuvudvärk så har man inte i detalj kunnat kartlägga mönstret för förändringen av blodflödet. Olesen och kollegor (5) observerade ett mönster av lokaliserade flödesminskningar som föreföll spridas till närliggande områden över cerebrala cortex hos patienter med migränattacker. Detta mönster av "spridande oligemi" eller "spridande hypoperfusion" har endast kunnat iaktas hos patienter med migränhuvudvärk med aura.

Områden med hypoperfusion har påvisats tomografiskt med intravenösa eller inhalerade tracers (spårämnen) hos patienter med spontan migränhuvudvärk, men man har inte kunnat påvisa någon spridning av hypoperfusionsområdena, antagligen beroende på att dessa patienter studerades sent i förloppet av attackerna. I allmänhet gäller att hypoperfusionen är ipsilateral till huvudvärken och kontralateral till aurasymtomen. Två oförklarade fall av bilaterala förändringar i blodflöde har dokumenterats.

Dessa observationer har nu fått stöd genom fynd hos ytterligare en individ som av slumpen drabbades av en migränattack under en serie blodflödesmätningar med PET. Huvudvärken var associerad med bilateral hypoperfusion som började i occipitalloberna och spreds anterior till temporal- och parietalloberna, vilket otvetydigt visar att den hypoperfusion som förekommer vid en spontan migränattack sprider sig (6).

Hypoperfusionen spreds till närliggande områden över cortex yta, med undantag av cerebellum, basala ganglier och thalamus, med relativt konstant hastighet och omfattade slutligen de fyra huvudsakliga hjärnartärernas hela vaskulära distribution. Eftersom det är känt att extensiva serotonerga afferenta neuron från kärnorna i mediana och dorsala raphekärnorna innerverar hjärnans små blodkärl är det tänkbart att de observerade förändringarna av det kortikala blodflödet kan ha medierats neuronalt genom projektioner från dessa kärnor. En trolig förklaring till de observerade blodflödesförändringarna är att dessa är ett resultat av spridande depression, vilket är en övergående markant reduktion av den elektriska aktiviteten i grå substans som har observerats i djurstudier, och denna reduktion sprids till närliggande områden över cortex yta. Spridningshastigheten kan relateras till spridningen av de symtom som observeras under migrän med aura och har samband med minskat blodflöde. Spridande depression kan spridas genom corpus callosum till homologa regioner i den motsatta hemisfären hos djur och en spridning över corpus callosum skulle kunna förklara den bilateralitet som iakttas när huvudvärken först uppträder.

### **Sensoriska nerver**

De klassiska studierna av Ray och Wolff (7) visade att endast de stora cerebrala artärerna vid hjärnans bas, de meningeala (durala) artärerna och venerna var känsliga för smärtstimuli. Dessa observationer riktade intresset för den förmodade källan till huvudvärk mot kärlväggen i intrakraniella kärl. När den första serien av selektiva vertebrala angiografiska studier utfördes klagade samtliga patienter över akut huvudvärk efter injektion av kontrastmedium. Även visuella fenomen som liknar migränaura och en del associerade symtom från ansiktet beskrevs.

Även om alkohol och kärlvidgande medel som nitroglycerin och histamin kan inducera bilateral pulserande huvudvärk, som dock sällan åtföljs av illamående, foto- och fonofobi hos friska personer, kan migränliknande episoder utlösas hos personer som lider av migrän eller vid clusterhuvudvärk. Det förefaller därför klart att sensoriska nerver finns på intrakraniella blodkärl. Den första detaljerade studien av innervationen av hjärncirkulationen hos människa fokuserade på de "klassiska" autonoma transmittorerne noradrenalin och acetylcholin (8).

Det *sympatiska nervsystemet* har sitt ursprung i hypothalamiska neuron, fortsätter till den intermediolaterala cellkolumnen i ryggmärgen och kopplas där om i synapser innan det fortsätter ut över det övre cervikala gangliet. Här kopplas de sympatiska nerverna om i synapser igen och ger upphov till de fibrer som innerverar de intrakraniella blodkärlen. Detta system innehåller transmittorerne noradrenalin, neuropeptid Y (NPY) och möjligen adenosintrifosfat (ATP) och utgör ett vasokonstriktionssystem (8).

Det *parasympatiska systemet* har sitt ursprung i cellkroppar i nucleus salivatorius superior och passerar ut med fibrer från nervus facialis (sjunde kranialnerven) och kopplas om i synapser i ganglion sphenopalatinum och ganglion oticum. Hos några arter finns dessutom mikroganglier på arteria carotis interna. Detta system använder den "klassiska" neurotransmittorn acetylcholin. Dessutom återfinns i dessa neuron flera vasoaktiva neuropeptider såsom vasoaktiv intestinalpeptid (VIP), histidin isoleucinpeptid, hypofysadenylat cyclasaktiverande peptid (PACAP) och helospektin. På senare tid har upptäckten av neuron som utnyttjar kväveoxid givit upphov till ett utbrett intresse för betydelsen av denna substans för cirkulationen i hjärnan. Det parasympatiska systemet medierar vasodilatation (8).

*Trigeminussystemet* är det sensoriska system som innerverar kraniella kärl och dura mater via den första oftalmiska grenen (nervus ophthalmicus). Cellkropparna är bipolära och lokaliserade i trigeminusgangliet (8). De har funktionella förstahandsförbindelser med neuron i den kaudala trigeminuskärnan och i denna kärnas förlängning ned till C2-nivå. Detta system karakteriseras av calcitonin gene-related peptide (CGRP), substans P (SP) och neurokinin A. Dessutom finns en mindre population av cellkroppar i det sensoriska systemet som innehåller NOS, PACAP-, dynorfin- och galaninpositiva celler. Detta är en vasodilaterande bana via antidrom frisättning vid aktivering och har också primära sensoriska funktioner. **är det sensoriska system som innerverar kraniella kärl och dura mater via den första oftalmiska grenen (nervus ophthalmicus). Cellkropparna är bipolära och lokaliserade i trigeminusgangliet (8). De har funktionella förstahandsförbindelser med neuron i den kaudala trigeminuskärnan och i denna kärnas förlängning ned till C2-nivå. Detta system karakteriseras av calcitonin gene-related peptide (CGRP), substans P (SP) och neurokinin A. Dessutom finns en mindre population av cellkroppar i det sensoriska systemet som innehåller NOS, PACAP-, dynorfin- och galaninpositiva celler. Detta är en vasodilaterande bana via antidrom frisättning vid aktivering och har också primära sensoriska funktioner.**

### **Frisättning av neurotransmittorer**

Med exakt kunskap om de sensoriska autonoma nervernas organisation kring intrakraniella kärl kan man studera dessas förmodade betydelse vid primära huvudvärksattacker genom att analysera frisättningen av neurotransmittorer i det kraniella venösa utflödet.

### **Stimulering av trigeminusgangliet**

Trigeminussystemet är den enda kända smärtekänsliga innervationen av den kraniella kärlbädden genom att trigeminala och övre cervikala smärtinflöden där konvergerar centralt. Detta inflöde sker på nivån för andragsneuron. Man har studerat vad som händer när dessa banor aktiveras hos djur och visat att de inte har något toniskt viloinflöde på rCBF eller regional metabolism. Stimulering av trigeminusgangliet ökar det intrakraniella blodflödet. Hos människa resulterar stimulering av trigeminusgangliet i ökat bilateralt kortikalt blodflöde, något mer ipsilateralt än kontralateralt. Stimulering av trigeminusgangliet resulterar i frisättning av såväl CGRP som substans P, vilka båda är markörer för trigeminusaktivering hos katt och människa (9). Hos patienter som får behandling för trigeminusneuralgi har man dessutom observerat ipsilateral flush vid stimulering.

### **Migränattacker**

Resultatet av stimulering av trigeminusgangliet hos människa föranledde oss att undersöka koncentrationerna av olika neuropeptider hos patienter under migränattacker. Blodprover togs från vena jugularis externa under huvudvärken. Patienterna undersöktes med hjälp av markörer för sympatiska (NPY), parasympatiska (VIP) och trigeminovaskulära systemen (CGRP, substans P). Det förelåg inga förändringar av nivåerna i perifert blod av de peptider som studerades eller av NPY, VIP eller substans P i blod från vena jugularis externa. Man observerade dock en kraftig ökning av CGRP under migränattack hos människa (10). Två patienter med symtom som liknade dem som ses vid clusterhuvudvärk, det vill säga nästäppa och rinorré, hade ökade VIP-nivåer, men detta var inte signifikant för hela gruppen. Dessa förändringar av VIP-nivån antyder att en parasympatiskt medierad reflex uppträdde. Det förelåg inga skillnader mellan migrän med eller utan aura, utan båda resulterade i en avsevärd ökning av CGRP-nivåer mätt i blod från vena jugularis externa. Det förelåg inte heller några förändringar av nivåerna av substans P, VIP eller NPY i blod från vena jugularis eller i perifert venöst blod. Den selektiva frisättningen av CGRP kan bero på att den cerebrala cirkulationen har sin huvudsakliga CGRP-innervation från trigeminusgangliet. Dessa observationer har bekräftats i ytterligare studier av oss och andra (11,

12). Efter tillförelse av sumatriptan observerades att CGRP-nivån sjönk till kontrollnivåer parallellt med framgångsrik behandling av huvudvärken (12).

### **Clusterhuvudvärk**

Clusterhuvudvärk kan tyckas vara ett idealiskt tillstånd att studera eftersom det utgör ett väl avgränsat kliniskt syndrom. Därför studerades patienter med episodisk clusterhuvudvärk, som uppfyllde IHS-kriterier, under akuta spontana attacker med huvudvärk, för att bestämma den lokala kranieella frisättningen av neuropeptider (13). Under attackerna steg nivåerna av CGRP och VIP markant men det förelåg inga förändringar i nivåerna av NPY eller substans P. Behandling med syre eller sumatriptan (subkutant) sänkte CGRP-nivåerna till de normala, medan tillförelse av opiater inte påverkade peptidnivåerna (13). Dessa data visar att det trigeminovaskulära systemet och det kranieella parasympatiska nervsystemet aktiveras vid akuta attacker av clusterhuvudvärk. Det var också särskilt anmärkningsvärt att alla individer hade frisättning av VIP. Detta stämmer väl med den förekomst av ansiktssymtom som är en del av symptomatologin vid denna sjukdom. Dessutom visades att såväl syre som sumatriptan fick aktiviteten i det trigeminovaskulära systemet att upphöra så att attackerna avbröts. Detta är i god överensstämmelse med resultat från andra grupper (14) som har påvisat frisättning av CGRP vid nitroglycerinutlösta attacker av clusterhuvudvärk. CGRP-nivån i vena jugularis externa på samma sida som smärtan hos clusterhuvudvärkspatienter var förhöjd under den aktiva perioden och förhöjdes ytterligare vid maximum av en provocerad attack. Nivån normaliserades fullständigt såväl vid spontan som sumatriptaninducerad remission. En intressant observation var att nitroglycerin varken provocerade en clusterhuvudvärksattack eller förändrade CGRP-nivåerna hos symptomfria patienter. Det förelåg inga förändringar i nivåerna av substans P.

Sålunda är nivåerna både av CGRP, som markerar aktivitet i det trigeminovaskulära systemet, och av VIP, som markerar aktivitet i det parasympatiska systemet, förhöjda i kranieellt venblod hos patienter med en akut spontan attack av clusterhuvudvärk. Avbrytande av attacker, antingen med sumatriptan eller syre, normaliserar CGRP-nivåerna, vilket visar att aktiviteten i det trigeminovaskulära systemet har upphört, medan smärtlindring efter tillförelse av en opiatagonist uppenbarligen ger smärtfrihet men avbryter inte omedelbart den trigeminovaskulära aktiviteten. Förekomsten av både CGRP och VIP i kranieellt venblod tyder på att det föreligger en aktivering av en hjärnstamsreflex, för vilken den afferenta bågen är trigeminusnerven och den efferenta det kranieella parasympatiska utflödet från sjunde kranialnerven.

### **Trigeminusneuralgi**

I en studie på patienter med trigeminusneuralgi (9) förelåg ingen skillnad mellan neuropeptidernas vilonivåer under anestesi och de nivåer som observerades i en kontrollpopulation. Stimulering av trigeminusgangliet under termokoagulation förorsakade en kraftig ökning av nivåerna av CGRP och substans P hos individer med unilateral ansiktsflush. När stimuleringen avbröts normaliserades dessa nivåer.

Vasoaktiva substanser kan orsaka inte bara huvudvärk utan också neuralt medierad ansiktsflush. Denna observation gjordes hos en patient med ett instabilt trigeminusssystem. Patienten hade en 17-årig anamnes på intractabel vänstersidig ansiktssmärta (15). Smärtan uppträdde dagligen i femsekundersspasmer med maximal frekvens om en attack varannan till var tredje minut och var begränsad till den vänstra övre delen av ansiktet inklusive övre tandraden på denna sida. I samband med smärtan förekom också rinorré på vänster sida och också ipsilateral ansiktsflush. Konventionell terapi inklusive karbamazepin, baklofen och tre explorationer av bakre loben hade inte givit någon varaktig lindring.

Lokal ansiktsstimulering genom att knacka på en smärtsam triggerpunkt föranledde både smärta och flush i ansiktet ipsilateralt. En kraftig ökning (119%) av CGRP-nivån i blod från vena jugularis externa observerades ipsilateralt under flush utan förändringar av nivåerna av substans P, NPY eller VIP. Denna förändring observerades också i venblod från fossa cubitalis men då i mindre utsträckning. Slutsatsen från detta enda experiment är att det bör upprepas. CGRP frisätts dock uppenbarligen från en kranieell källa och har ett samband med unilateral huvudsmärta och ansiktsflush.

### **Kronisk paroxysmal hemikrani**

Kronisk paroxysmal hemikrani (CPH – chronic paroxysmal hemicrania) är ett relativt väl avgränsat syndrom som definieras enligt IHS operativa diagnostiska kriterier som ofta förekommande kortvariga attacker av ensidig smärta, vanligen i orbita, supraorbitalt eller i tinningregionen, med en duration på 2-45 minuter (1). Attackfrekvensen kan variera men är vanligen fem eller flera attacker per dag. Smärtan är associerad med uttalade autonoma symtom såsom konjunktivinjektion, tårflöde, nästäppa, rinorré, ptos eller ögonlocksödem och minst ett av dessa kriterier skall vara uppfyllt för att IHS-definitionen skall vara tillämplig. Det är ett krav enligt de diagnostiska kriterierna att attackerna snabbt skall släppa vid behandling med indometacin. I ett sådant fall observerade vi att CGRP-nivån steg under smärta till 123 pmol/l jämfört med en nivå på 41 pmol/l efter administration av indometacin. VIP-nivån steg till 32 pmol/l under en attack och sjönk till 7 pmol/l efter tillförsel av indometacin (16). Denna fallbeskrivning och tillhörande data fastställer att attacker av CPH karakteriseras av aktivering av både den sensoriska och den parasympatiska kranieella innervationen. Patienten hade tämligen stereotypa attacker av svår smärta med autonoma symtom med en förhöjning av såväl trigeminala (CGRP) som parasympatiska (VIP) neuropeptidmarkörer. Dessa neuropeptider sjönk till normala nivåer när huvudvärken bringades under kontroll med hjälp av indometacin. Studier av neuropeptidmarkörer vid CPH kan alltså tjäna två syften: De utgör en biologisk markör och belyser en gemensam grundläggande patofysiologi med primära huvudvärkssyndrom såsom clusterhuvudvärk. De neuropeptidstudier som rapporterats här förstärker uppfattningen att det föreligger många likheter mellan CPH och clusterhuvudvärk.

### **Vad ger upphov till frisättning av CGRP vid huvudvärk?**

Den trigeminovaskulära reflexen påvisades för mer än ett decennium sedan (17, 18). Studier av cerebrala kärl *in situ* visade således att artärer kunde känna av vasokonstriktion och svara med en antidrom frisättning av vasodilatator från sensoriska nerver. Uppföljande studier angav det som sannolikt att denna molekyl var CGRP (19, 20). En intressant iakttagelse var att om vi under dessa experiment tillförde en vasodilatator så aktiverades inte reflexen. Starkt stöd för att denna reflex är involverad vid cerebrovaskulära sjukdomar har kommit från våra studier på subarachnoidal blödning, både på patienter och i laboratorieexperiment (21, 22).

Efter operation med clips på aneurysm och nimodipinbehandling av patienter med akut subarachnoidal blödning övervakades graden av vasokonstriktion varannan dag med dopplerultraljud bilateralt från arteria cerebri media och arteria carotis interna efter det att prover hade tagits från vena jugularis externa för neuropeptidanalys. Den högsta CGRP-nivån återfanns hos patienter med de högsta värdena på flödesastighetsindex (vasospasm). Hos patienter med arteria cerebri media-aneurysm återfanns en signifikant korrelation mellan vasospasmindex och CGRP-nivåer. Det förelåg inga förändringar i nivåerna av substans P och VIP. Förändringar i cerebrovaskulär tonus och i cerebralt blodflöde, framkallade genom att förändra CO<sub>2</sub> i artärblod eller genom att sänka blodtrycket (autoregulationstest), förändrade inte nivåerna av de perivaskulära peptiderna (CGRP, substans P, VIP eller NPY) eller nivåerna i blod från vena jugularis externa. Hos enskilda patienter med uttalad vasokonstriktion på grund av subarachnoidal blödning observerades ökade nivåer av CGRP och NPY i cerebrospinalvätska, vilket avspeglade det venösa

utflödet av dessa peptider. Dessa resultat visade att vid en strikt och väldefinierad intrakraniell arteriell vasokonstriktiv sjukdom aktiveras den trigeminovaskulära reflexen (21, 22) för att motverka vasospasm genom frisättning av vasodilatatorn CGRP. Detta bekräftas av mätningar både i blod från vena jugularis externa och i cerebrospinalvätska. Dessutom observerades att hos individer som dog på grund av vasospasm och cerebral ischemi förelåg inga mätbara nivåer av CGRP i arteria cerebri media, medan nivåerna av övriga peptider i kärlväggen inte påverkades (23).

### **Centrala mekanismer**

När den trigeminovaskulära reflexen väl har initierats med antidrom frisättning av CGRP är den centrala delen av denna bana, nucleus trigeminus caudalis (TNC) och/eller dennas reciproka delar på C1 och C2 -nivåerna, förmodligen aktiverade. Direkt stimulering av antingen sinus sagittalis superior eller trigeminusgangliet ger aktivering av celler i denna region.

Införandet av triptaner utgjorde ett stort genombrott i behandlingen av huvudvärk och har också visat hur betydelsefull läkemedelsgruppen 5HT 1B/1D -agonister är i akutbehandlingen av migrän och clusterhuvudvärk. Dessa läkemedel förmodas verka i huvudsak som vasokonstriktorer (genom att begränsa överdistension av de stora artärerna i circulus Willisii) via 5HT 1B -receptorer och genom att hämma sensorisk nervaktivitet (dokumenterat genom normalisering av CGRP-frisättning) via 5-HT 1D -receptorer. När zolmitriptan kom kunde en ny verkningsmekanism undersökas. Den stimulerade frisättningen av CGRP och VIP (24) studerades hos anesteserade katter som markörer för aktivering av femte trigeminusrespektive sjätte facialisnerven. Efter stimulering av trigeminusgangliet ökade nivåerna av CGRP och VIP signifikant. Nivåerna av NPY och betaendorfin förblev oförändrade, vilket tyder på att peptidfrisättningen var specifikt relaterad till trigeminovaskulär aktivering. Efter intravenös tillförsel av zolmitriptan normaliserades nivåerna av CGRP och VIP nästan helt. Dessa resultat stöder uppfattningen att zolmitriptan, liksom andra läkemedel i 5-HT 1B/1D -agonistgruppen, verkar på presynaptiska receptorer på trigeminusafferenter genom att hämma frisättning av CGRP. Hämning av VIP-frisättning kan inte förklaras genom perifer inhibitorisk aktivitet av zolmitriptan och tyder på att detta läkemedel verkar i hjärnstammen genom att blockera reflexmässig aktivering av sjunde kranialnerven.

Autoradiografiska studier med märkt zolmitriptan och sumatriptan har senare bekräftat förekomst av 5-HT 1B/1D -receptorer i avgränsade hjärnstamskärnor som är involverade i kranial nociceptiv bearbetning (25). Specifik in vitro-bindning av radiomarkörer undersöktes i transversala snitt av hjärnstammen och C 1 och C 2 -regionerna av cervikala ryggmärgen. Zolmitriptanbindningen var mycket heterogen med den högsta bindningstätheten i nucleus trigeminus caudalis, nucleus tractus solitarius i hjärnstammen och i dorsalhorna på C 1 och C 2 i den cervikala ryggmärgen. Blockadförsök bekräftade att isotopen inte binds till 5-HT 1A eller 5-HT 1F bindningsställen och gav också tillförlitliga bevis för att 5HT 1B/1D -receptorerna märktes in. Experimenten har fastställt två viktiga aspekter: dels att 5HT 1B/1D -receptorn är avgränsat lokaliserad till centrala trigeminus (och andra) bindningsställen och aktiveras förmodligen vid migrän, dels att zolmitriptan verkligen kan nå dessa bindningsställen efter systemisk administration.

Direkt bevis för en central neuroinhibitorisk effekt erhöles genom att använda den anesteserade katten som en modell av kraniovaskulär smärta, vilket innebar att man gav lätt elektrisk stimulering av sinus sagittalis superior, medan trigeminusnervaktivitet övervakades med elektrofysiologisk teknik (26, 27). Mätningar gjordes från kaudala trigeminusneuronen med hjälp av mikroelektroder. Tydliga och reproducerbara trigeminuspotentialer utlöstes genom stimulering av sinus sagittalis superior. Dessa framkallade potentialers amplitud och sannolikheten för neuronal nervaktivitet minskade signifikant på ett dosberoende sätt efter intravenös tillförsel av zolmitriptan. Uppföljande studier med naratriptan har bekräftat dessa observationer. Sålunda föreligger ett

förmodat tredje verkningsätt för farmakologisk modulation av intrakraniella sensoriska mekanismer. Den kliniska betydelsen av dessa observationer är dock ännu inte utredd.

## Referenser

1. Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (suppl. 7):1-96.
2. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eljk R, Oefner PJ, Hoffman SMG et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sub>2</sub>t channel gene CACNLIA4. *Cell* 1996;87:543-52.
3. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Bousser M-G, Tournier-Lasserre E. Genotype-phenotype correlations in familial hemiplegic migraine (FHM). In: *Genetics of Headache Disorders*, ed. by J. Olesen and M-G Bousser. Lippincott-Raven 1998.
4. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayak RV et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine* 1995;1:658-60.
5. Olesen J, Friberg L, Skyhøj Olsen T. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Annals of Neurology* 1990;28:791-8.
6. Woods RP, Iacoboni M and Mazziotta JC (1994). Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *New England Journal of Medicine*, 1994;31:689-1692.
7. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headaches, pain sensitive structures of the head and their significance in headaches. *Archives of Surgery* 1940;41:813-56.
8. Edvinsson L, MacKenzie ET, McCulloch J. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1993 New York, Raven Press.
9. Goadsby PJ, Edvinsson L and Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Annals of Neurology* 1988;23:193-6.
10. Goadsby PJ, Edvinsson L and Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache. *Annals of Neurology* 1990;28:183-97.
11. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Francheschini M, Codini M, Glioti G et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995;15:384-90.
12. Goadsby PJ, Edvinsson L (1993). The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Annals of Neurology* 1993;33:48-56.
13. Goadsby PJ, Edvinsson L (1994). Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994a;117:427-34.

14. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increases in plasma calcitonin gene-related peptide from extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain* 1995;60: 119-423.
15. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Cutaneous sensory stimulation leading to facial flushing and release of calcitonin gene-related peptide. *Cephalalgia* 1992;12: 53-6.
16. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in case of chronic paroxysmal hemicrania-evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996;16: 448-50.
17. McCulloch J, Uddman R, Kingman TA and Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide. Functional role in cerebrovascular regulation. *Proceedings of the National Academy of Science (USA)* 1986;83: 5731-5.
18. Edvinsson L, McCulloch J, Kingman TA, Uddman R. On the functional role of the trigemino-cerebrovascular system in the regulation of cerebral circulation. In: *Neural Regulation of the Cerebral Circulation* (eds. C. Owman and J.E. Hardebo) 1986 pp. 407-18. Amsterdam. Elsevier.
19. Edvinsson L, Jansen I, Kingman T, McCulloch J. Cerebrovascular responses to capsaicin in vitro and in situ. *British Journal of Pharmacology* 1990;100: 312-8.
20. Edvinsson L, Jansen-Olesen I, Kingman T, McCulloch J, Uddman R. Modification of vasoconstrictor responses in cerebral blood vessels by lesioning of the trigeminal nerve: possible involvement of CGRP. *Cephalalgia* 1995;15: 373-83.
21. Juul R, Edvinsson L, Gisvold SE, Ekman R, Brubakk AO, Fredriksen TA. Calcitonin gene-related peptide-LI subarachnoid haemorrhage in man. Signs of activation of the trigemino-cerebrovascular system? *British Journal Neurosurgery* 1990;4: 171-80.
22. Juul R, Hara H, Gisvold SE, Brubakk AO, Fredriksen T, Waldemar G, Schmidt JF et al. Alterations in perivascular dilatory neuropeptides (CGRP, SP, VIP) in the external jugular vein and in the cerebrospinal fluid following subarachnoid haemorrhage in man. *Acta Neurochirurgica* 1995;32: 32-41.
23. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, McCulloch J, Mortensen A, Uddman R. Reduced levels of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in human brain vessels after subarachnoid haemorrhage. *Neuroscience Letters* 1991;121: 151-4.
24. Goadsby PJ and Edvinsson L. Peripheral and central trigeminovascular activation in cat is blocked by the serotonin (5-HT) - 1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994;34: 394-9.
25. Martin GR. Pre-clinical pharmacology of zolmitriptan (Zomig?, former 311(90)), a centrally and peripherally acting 5-HT 1B/1D agonist for migraine. *Cephalalgia* 1997;17 suppl. 18: 4-14.
26. Goadsby PJ, Knight YE. Direct evidence for central sites of action of zolmitriptan 311(90): an autoradiographic study in the cat. *Cephalalgia* 1997;17: 153-8.
27. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of serotonin (5-HT) Zolmitriptan 311(90) 1B1D: are brain stem sites a therapeutic target in migraine? *Pain* 1996;67: 355-9.

---

## Migrän – klinik och differentialdiagnostik

INGE MONSTAD

---

Migrän är en anfallsvis uppträdande huvudvärk, som oftast debuterar tidigt i livet och är vanligare hos kvinnor än hos män. I genomsnitt har patienten 1-2 anfall i månaden (1). Mellan anfällen är patienten fri från huvudvärk. Huvudvärken ackompanjeras av olika kombinationer av neurologiska, gastrointestinala och autonoma förändringar. Vid en genomgång av de olika kliniska manifestationerna av migrän kan det vara lämpligt att dela in anfällen i fyra faser: prodromalfasen, som uppträder timmar eller dagar före huvudvärken, aurafasen som kommer strax före huvudvärken, huvudvärksfasen och postdromalfasen. Ett fåtal patienter upplever alla faserna och ingen av faserna är obligatorisk för att man ska kunna ställa diagnosen migrän.

### Prodromalfasen

Cirka 60% av alla migränpatienter har prodromalsymtom, som kan variera betydligt från individ till individ. Patienten kan vara deprimerad eller euforisk, dåsig eller överaktiv, känna sig utmattad eller full av energi, rastlös eller lugn, irriterad eller likgiltig. Många upplever en förstärkning av sinnesintrycken: färgerna blir skarpa och klara, ljud och luktförnimmelser förstärks (2, 3). En del patienter får en stark längtan efter speciella livsmedel, framför allt godis, medan andra tappat matlusten (4). Många får allmänna symtom som köldkänsla, ökad törst, ökad vattenkastning, diarré, förstoppning och vätskeretention. En del patienter har inga klart definierade symtom, bara en vag känsla av att ett migränanfall är på väg. Vissa patienter har samma symtom vid varje anfall, medan andra upplever att symtomens natur varierar från det ena anfallet till nästa.

### Aurafasen

Migränauran består av fokalneurologiska symtom som föregår eller förekommer med huvudvärken. Cirka 20% av migränpatienterna upplever aura. Några patienter har aura varje gång, medan andra bara har aura av och till. Aurasymtomen utvecklas gradvis inom 5-20 minuter och varar oftast en kort stund, 15-30 minuter. Som regel är de över innan huvudvärken sätter in, men de kan också kvarstå under den tidigare delen av huvudvärksfasen (5).

Hos 90% av patienterna är auran visuell. Övriga patienter har sensorisk eller motorisk aura, men talrubbingar och symtom från hjärnstammen kan också uppkomma (6). Många patienter har mer än en typ av aura. I dessa fall uppträder symtomen så gott som alltid efter varandra och inte samtidigt (7, 8). Aurafasen blir längre ju fler symtom patienten har. Aurasymtomen hos den enskilda patienten är oftast helt lika från anfall till anfall. Den visuella auran består av positiva irritations- och negativa anfallsfenomen (5, 9). Auran utvecklas gradvis och har ofta en hemianopisk spridning. Irritationsfenomenet, som nästan alltid kommer först, består av ljusflimmer, stjärnor, cirklar, regnbågsspektrum och vågor som stigande varmluft. Anfallssymtomen karakteriseras som böjda skotom eller dimtussar, som visar sig genom blinda fläckar. Dessa är ofta ganska små i början, men växer så att de till slut sträcker sig över halva eller hela synfältet.

Det mest karakteristiska aurasymtomet är flimmerskotom, som börjar som en dimtuss centralt eller paracentralt i synfältet. Skotomet expanderar så under de närmaste minuterna och är omgivet

av en klar lysande sicksackformad eller böjd vibrerande linje med öppningen mot centrum (10). Det rör sig jämnt och långsamt tills det försvinner ut ur synfältet efter 15-20 minuter.

Näst efter de visuella aurasymtomen är det andra sensoriska rubbningar som är vanligast. De förekommer hos cirka 40% av patienterna (12). De börjar ofta i tummen och breder sedan gradvis ut sig till hela handen och till ansiktet, framför allt runt munnen och halva tungan. Heyck rapporterade att de sensoriska symtomen hos 20 av hans 40 patienter hade en cheiroomal (hand och mun) fördelning (13). Ofta är parestesier de första symtomen som följs av domningar när de breder ut sig vidare. Motoriska bortfallssymtom förekommer hos 20% av patienterna. Det rör sig om en minskning av muskelkraften, som oftast börjar fokalt och breder ut sig till allt fler muskler. Graden av pares kan variera från anfall till anfall.

Talrubbningar har också observerats hos cirka 20% av patienterna (6, 12). Hos de flesta, men inte hos alla patienter, ledsagas talrubbningarna av andra symtom som tyder på affektion av den dominanta hemisfären. Heyck beskrev 25 patienter med talrubbningar. Det är intressant att fem högerhänta patienter var afatiska trots att de hade en vänstersidig hemipares (13).

Alexi och agrafi kan förekomma. Olfaktorisk, auditiv och gustatorisk aura finns också beskrivet (14, 15).

I några fall påverkar den visuella auran båda synfälten och leder till tillfällig blindhet. Denna följs ofta av ett eller flera av följande symtom: ataxi, dysartri, vertigo, tinnitus, hörselnedsättning, diplopi, bilaterala parestesier, bilaterala pareser och nedsatt medvetandegrad. Dessa aurasymtom utgår helt klart från hjärnstammen eller från de båda occipitalloberna, varför man använder beteckningen basilarismigrän (16). Aurasymtom är relativt sällsynta hos barn. Senare i livet kan några patienter, framför allt äldre, uppleva migränaura utan efterföljande huvudvärk (7, 8).

## **Huvudvärksfasen**

Huvudvärken sätter in när aurasymtomen försvinner eller efter ett symtomfritt intervall på några minuter. Den kan också börja utan förvarning. Patienter med migrän vaknar ofta med huvudvärk på morgonen (11). Det typiska är att smärtan inte når sitt maximum omedelbart utan att den byggs upp till maximal nivå under flera timmar. Till att börja med har den ofta en tryckande eller stickande karaktär och är lokaliserad till pannan, tinningen eller runt ögat. Efterhand som den blir mer intensiv får den ofta en dunkande, pulssynkron karaktär och breder gradvis ut sig över halva eller hela huvudet. Det händer dock att den förblir lokal. Mer sällsynt är lokalisation till bakhuvudet eller nacken. Ensidig smärta förekommer hos cirka 65% av patienterna (17, 18). En del patienter uppger att den flyttar sig från den ena sidan till den andra under anfallet. Typiskt är att sidolokalisationen skiftar från anfall till anfall, åtminstone av och till, men Selby och Lance fann att smärtan inte bytte sida hos 20% av patienterna (11). Vid migrän med aura uppträder huvudvärken lika ofta ipsilateralt som kontralateralt i förhållande till aurasymtomen (19). Smärtintensiteten varierar ofta betydligt. På en skala från 0 till 12 anger de flesta migränpatienterna 5 eller högre som maximal smärta (20). Rasmussen fann att 85% av patienterna anger stark smärta. Hos 96% förvärrades smärtorna av vanlig fysisk aktivitet och lindrades vid sängläge (19). Minst en tredjedel av patienterna upplever huvudvärken som invalidiserande (svår funktionshämning eller behov av sängläge) (21). När huvudvärken har nått sitt maximum håller den sig på denna nivå i flera timmar. Sedan går den sakta tillbaka, några gånger snabbt, sedan patienten har kräcks. Efter de första 4-6 timmarna kan smärtans karaktär förändras. Smärtan fördjupas och värken ökar. Två tredjedelar av patienterna anger en intensiv ömhet i hårbotten, vilket kan göra det omöjligt för dem att ligga på den afficerade sidan (22). I genomsnitt pågår huvudvärken i 9-24 timmar (20). Sömn medför ofta att huvudvärken lindras eller går över (23). I huvudvärksfasen förekommer också en rad samtidiga symtom, som hos en del patienter kan vara mycket obehagligare än själva huvudvärken. Gastrointestinala symtom är vanligast och kan ses även om patienten inte har så

svår huvudvärk. Aptitlöshet är vanlig. Illamående förekommer hos 90% av patienterna och en tredjedel får kräkningar (24). 16% av migränpatienterna har diarré och detta kan hos en del vara det viktigaste gastrointestinala symtomet (11). Obstipation förekommer också ofta, liksom distension och flatulens. Många patienter upplever en sensorisk hyperexcitabilitet som tar sig uttryck i fonofobi och fotofobi samt osmofobi och söker sig till ett mörkt, svalt och tyst rum (11, 25). Andra symtom som kan ses är dimsyn, blekhet och polyuri (26). Ofta ses också en ovanlig prominens av artärerna eller venerna i tinningregionen samt akrocyanos med köldkänsla och "döda" fingrar.

### **Postdromalfasen**

När huvudvärken har släppt taget känner sig patienten ofta trött, urlakad, irriterad, slö och likgiltig. Koncentrationssvårigheter och ömhet i hårbotten kan också förekomma. Sinnesstämningen är ofta förändrad. En del känner sig ovanligt aktiva och euforiska efter ett anfall, medan andra upplever nedstämdhet och obehagskänsla (23). Många patienter får värk och svaghet i muskulaturen. Symtomen pågår oftast en dag innan patienten är tillbaka i sitt normala tillstånd.

### **Diagnoskriterier**

Nyckeln till migrändiagnosen är en grundlig och målinriktad anamnes. Det är viktigt att känna till de olika symtomen inom migränsyndromet, men det bör också finnas tillgång till tillfredsställande diagnoskriterier. 1988 presenterade International Headache Society (IHS) nya diagnoskriterier för ett brett spektrum av huvudvärkstillstånd (27). Utifrån dessa kriterier är migrän både en inklusionsdiagnos, som kräver speciella kombinationer av kliniska symtom, och en exklusionsdiagnos, där alternativa orsaker till huvudvärken elimineras systematiskt. De 25 viktigaste differentialdiagnoserna presenteras nedan.

### **Episodisk huvudvärk av spänningstyp**

I en större befolkningsbaserad analys av IHS-kriterierna fann Rasmussen och Olesen att 18% av patienterna med spänningshuvudvärk hade bultande huvudvärk. Hos 28% förvärrades huvudvärken vid fysisk aktivitet. Den var ensidig hos 11% och av måttlig eller stark intensitet hos 60%. Hos 4% ackompanjerades huvudvärken av illamående, medan 18% tappade matlusten, 11% blev ljusskygga och 13% ljudskygga (18). Många patienter med spänningshuvudvärk uppfyller alltså IHS-kriterierna för migrän. Kriterierna är alltså inte tillräckligt specifika. Enligt IHS-kriterierna är spänningshuvudvärk tryckande eller pressande till karaktären, dubbelsidig, av lindrig eller måttlig intensitet och förvärras inte vid vanlig fysisk aktivitet. Den pågår också ofta längre än migränhuvudvärk – upp till sju dagar (27). För övrigt bör man komma ihåg att patienter med spänningshuvudvärk inte har prodromalsymtom eller aura. Huvudvärken kan involvera frontalregionerna, men smärtan är oftast starkast i nacke, axlar och bakhuvud. De övriga förekommande symtomen är mindre uttalade än vid migrän och kräkningar förekommer inte. Den kliniska undersökningen kan avslöja kroniskt kontraherade muskler i nacke och axlar.

### **Clusterhuvudvärk**

Vid typiska fall är differentialdiagnosen enkel. Det händer dock att patienter med clusterhuvudvärk blir illamående och huvudvärken kan någon enstaka gång vara i upp till åtta timmar. Därmed uppfyller också dessa patienter IHS-kriterierna för migrän utan aura. Det finns emellertid flera tydliga skillnader. I motsats till migrän förekommer clusterhuvudvärk oftast hos män och den debuterar i vuxen ålder. Huvudvärken är strikt unilateral och byter inte sida. Patienten har varken aura eller kräkningar. I motsats till förhållandet vid migrän ökar smärtintensiteten snabbt tills den når sitt maximum, då den blir outhärdlig och "omöjlig att leva med". Smärtan är inte bultande utan

borrande, penetrerande. Huvudvärken förvärras inte av fysisk aktivitet och i motsats till vad som är typiskt vid migrän föredrar patienterna med clusterhuvudvärk att vara uppe. Anfallens frekvens och korta duration samt de ackompanjerande symtomen i form av ptos, mios, rött öga och täppt/rinnande näsa är också till god hjälp för differentialdiagnostiken (28).

### **Cervikogen huvudvärk**

Cervikogen huvudvärk har också många likheter med migrän. Den förekommer oftare hos kvinnor än hos män, är ensidig, av måttlig till stark intensitet och ackompanjeras av ljus- och ljudskygghet, illamående och kräkningar. Det visar sig också att 20% av patienterna med cervikogen huvudvärk uppfyller IHS-kriterierna för migrän utan aura. Vidare bör man komma ihåg att 64% av patienterna med migrän upplever smärtor i nacken före, under eller efter huvudvärken. Den börjar i nacken eller bakhuvudet och anfall kan utlösas mekaniskt vid nackrörelser. Det finns emellertid flera tydliga skillnader. Smärtan är strikt ensidig och byter inte sida. Anfallen pågår ofta mycket länge (mer än tre dygn). Dessutom har patienterna ofta ensidiga smärtor i skuldrorna och diffusa icke-radikulära smärtor i armarna. Nackrörligheten är reducerad och blockad av n. occipitalis major eller C-II-roten ger en god symptomatisk effekt (29, 30).

### **Indometacinresponsiva huvudvärkssyndrom**

Denna grupp omfattar episodisk och kronisk paroxysmal hemikrani, hemicrania continua, idiopatisk stickande huvudvärk, benign ansträngningsutlöst huvudvärk, benign huvudvärk vid hosta samt huvudvärk utlöst av sexuell aktivitet. Idiopatisk stickande huvudvärk varar i högst några få sekunder och i de tre sistnämnda fallen är sambandet med den anfallsutlösande faktorn så uppenbar att differentialdiagnosen sällan medför några problem. Paroxysmala hemikranier och hemicrania continua är kroniskt ensidiga huvudvärksformer, som i likhet med migrän är vanligast hos kvinnor. Smärtan kan vara pulserande. I motsats till migrän byter den emellertid aldrig sida. Den åtföljs aldrig av illamående, fonofobi eller fotofobi. Den frapperande effekten av indometacin förenklar också differentialdiagnosen. Vid paroxysmal hemikrani är anfallen dessutom mycket kortvariga (10-30 minuter) och frekventa (13-15 anfall per dygn) och ackompanjeras av ipsilaterala autonoma manifestationer (31).

### **Hypniskt huvudvärkssyndrom**

Denna benigna huvudvärksform förekommer uteslutande hos äldre. Den karakteriseras av recidiverande nattliga huvudvärksattacker, som väcker patienten vid samma tidpunkt varje natt och svarar på behandling med litiumkarbonat. Effekt av indometacin har också rapporterats (33). Huvudvärken är av måttlig till stark intensitet, bultande till karaktären och sträcker sig oftast över hela huvudet, men den kan vara ensidig. Ibland åtföljs den av illamående. Durationen är emellertid kortare än vid migrän (20-180 minuter) (32).

### **Epilepsi**

Migrän och epilepsi har många likheter både när det gäller symtom och fynd och det kan därför till och med för den erfarna klinikern ibland vara svårt att skilja de två tillstånden åt. Både huvudvärk och kräkningar kan förekomma, såsom iktala eller postiktala fenomen vid epilepsi (34, 35). Illamående kan förekomma under migränauran, men är också ett vanligt aurasymtom vid temporallobsepilepsi (36). De synfenomen som föregår huvudvärken vid migrän med aura är också vanliga vid anfall i occipitalloben. Det hela kompliceras ytterligare av att migränaura kan utlösa epileptiska anfall och leda till ett tillstånd som ibland betecknas migrälepsi (37). Som Gowers påpekade redan 1907 kan dessutom både migrän och epilepsi förekomma hos samma

patient (38). I en undersökning av 395 epilepsipatienter fann Marks och Ehrenberg att 79 patienter (20%) också uppfyllde IHS-kriterierna för migrän (37).

Det kliniska fynd som är till störst hjälp i differentialdiagnostiken är aurans duration. Om den är längre än 5 minuter tyder detta på migrän, medan kortare duration är mer förenlig med epilepsi. Vid migrän ser vi en gradvis ökning av symtomen och en blandning av positiva och negativa fynd såsom flimmerscotom. Medvetandeförändring, automatism och positiva motoriska fenomen pekar i riktning mot epileptisk aura. Vid epilepsi är dessutom anfallstypen stereotyp och symtomen börjar alltid på samma sida. Patienten har inte heller fotofobi och även om postiktal huvudvärk är relativt vanlig är den sällan bultande eller kraftig (39). EEG kan, framför allt under anfall, vara till hjälp i differentialdiagnostiken (37).

### **Transitoriska ischemiska attacker (TIA)**

Det kan vara mycket svårt att skilja mellan TIA och migrän med aura. Vid båda tillstånden uppträder fokala cerebrala och visuella symtom. Upp till en tredjedel av TIA ackompanjeras av huvudvärk och migrän utan huvudvärk är inte sällsynt, framför allt i högre ålder, då patienten kanske också har symtom på kärlsjukdom (t ex angina pectoris) och vissa riskfaktorer (t ex hypertoni) (40). Diagnosen av de båda tillstånden baseras på anamnesen, eftersom det inte finns några objektiva test. Hur svårt det ibland kan vara illustreras av en studie som publicerats av amerikanen Dennis. Han fann att 10% av patienterna som hänvisats till neurologisk klinik med övergående neurologiska symtom som tydde på TIA till slut fick diagnosen migrän utan huvudvärk (41).

Vid migrän ses ofta positiva symtom som ofta omfattar det visuella systemet (flimmerscotom), medan kliniska manifestationer vid TIA nästan alltid består av funktionsminskning eller -bortfall. Än viktigare är symptomutvecklingen. TIA-symtomen uppträder snabbt, engagerar flera kroppsregioner samtidigt och når sin höjdpunkt inom några få minuter. Migrän karakteriseras emellertid av en gradvis ökning av symtom under loppet av 15-30 minuter. Symtomen rör sig långsamt från ett område till ett annat, ofta med utveckling av nya symtom när de första avtar. En tidigare anamnes med liknande symtom tillsammans med huvudvärk tyder också på migrän.

Dessa kriterier är emellertid inte absoluta. Larsen och medarbetare anser att det hos unga patienter är helt omöjligt att skilja mellan migrän med aura och TIA (42). I ett material på 85 patienter med "late-life migraine accompaniments" fann Fischer att 29% av episoderna pågick i mindre än fem minuter. 60% av anfallen ackompanjerades inte av huvudvärk och 35% av patienterna saknade anamnes på recidiverande huvudvärk (40).

### *Stroke*

Huvudvärk är vanlig vid ischemisk cerebrovasculär sjukdom. Emeads och Barnett fann huvudvärk hos 35% av patienter med karotissjukdom och 51% med vertebrobasilär sjukdom. Huvudvärken är ofta av bultande karaktär, av lindrig till måttlig intensitet och pågår i minuter till timmar, någon gång i dagar (43). I sitt material på 127 patienter med infarkt i försörjningsområdet till a. cerebri posterior fann Brandt att huvudvärken hos 70% var lateraliserad till den sjuka hemisfären och åtföljdes av illamående. De neurologiska bortfallssymtomen var framför allt hemianopiskt synfältsbortfall och sensibilitetsbortfall. En blandning av positiva (parestesier) och negativa (hypoestesi) symtom var relativt vanlig. Hos nästan hälften av patienterna påverkades dessutom bara armen och ansiktet (44). Enligt Olesen (45) blir därför migrän en viktig differentialdiagnos. Det viktigaste hjälpmedlet för att skilja de två tillstånden åt är hur symtomen utvecklas och deras ordningsföljd. Det typiska för migrän är ett gradvis uppbyggande av positiva aurasymtom, som senare avtar och försvinner när huvudvärken sätter in. Vid posterior ischemi däremot märker patienten synfältsbortfallet först sent i förloppet (46).

### *Dissektion av halsartärer*

Spontan dissektion av halsartärerna är orsaken till upp till 20% av ischemiska stroke hos unga vuxna. De vanligaste manifestationerna är ipsilateral huvudvärk samt symtom i form av fokal cerebral ischemi. Negativa synfenomen med amaurosis fugax och positiva fenomen som liknar flimmerskotom kan förekomma (47). Bioso studerade 48 patienter med huvudvärk efter karotisdissektion, varav 22 hade migrän tidigare. 25% uppgav att smärtorna var desamma som vid de vanliga migränanfallen (48). Differentialdiagnosen kan därför vara svår att ställa och ta lång tid, vilket ibland kan få allvarliga konsekvenser (49).

Akut insättande huvudvärk, som ofta åtföljs av smärtor i ansikte, orbita och öra samt neurologiska bortfallssymtom (monokulär blindhet, kaudala hjärnnervsbortfall och Horners syndrom) kan tyda på dissektion. Man bör också komma ihåg att man hos en tredjedel av patienterna finner pulssynkront öronsus eller biljud på halsen (50). I motsats till vid migrän med aura är synrubbingarna maximala från början, de förflyttar sig inte och pågår oftast längre än en timme.

### *Cerebral arteriovenös missbildning*

Cerebrala arteriovenösa missbildningar kan ofta ge migränliknande symtom i form av en ensidig, bultande huvudvärk med ljus- och ljudskygghet, illamående och kräkningar föregående av synrubbingar eller andra fokalneurologiska bortfallssymtom (51, 52). Detta förekommer framför allt vid occipitala, parietala och temporala AV-missbildningar. Det finns också beskrivet ett fall, där en spinal AV-missbildning gav migränliknande symtom (53). Hos en del patienter kan det vara mycket svårt att skilja denna symtomatiska migrän från primär migrän (54, 55). I motsats till migrän förekommer detta tillstånd lika ofta hos båda könen och utan familjär belastning. Dessutom är anfällen kortare, oftast under två timmar och alltid kortare än en dag. Flimmerskotomen varar bara några få minuter. Vidare är huvudvärken ensidig utan byte av sida och de neurologiska symtomen uppträder också alltid på en sida. Förekomsten av ovanliga neurologiska fynd och ändrad ordningsföljd under anfall, så att huvudvärken kommer före de neurologiska rubbingarna, bör också väcka misstanke om andra tillstånd än primär migrän (55).

### *Subaraknoidalblödning*

Huvudvärk vid subaraknoidalblödning är akut insättande och intensiv, outhärdlig. De flesta patienter uppger att den skiljer sig från alla andra former av huvudvärk som de tidigare har upplevt. Bara sex av patienterna i Waltons serie (2%) hade ingen huvudvärk av betydelse (56). Smärtor och nackstyvhet föreligger också nästan alltid. Dessutom är patienterna ofta ljusskygga, har ont vid ögonrörelser och kräkningar förekommer nästan konstant. Svimningsanfall är vanliga (40). Förvarning förekommer ofta. King och Saba rapporterade att 95% av deras patienter hade symtom före aneurysmrupturen. 31% hade en akut insättande intensiv huvudvärk, medan två tredjedelar av patienterna hade andra symtom som kräkningar, meningism eller nacksmärta, synkope eller kortvarig coma, synrubbingar och motoriska eller sensoriska bortfallssymtom. Huvudvärkens akuta debut skiljer den från migrän, som oftast har en crescendoliknande utveckling. Differentialdiagnosen kan emellertid vara svår att ställa, framför allt hos patienter med migrän i anamnesen. Harling och medarbetare (58) kunde kliniskt inte skilja mellan subaraknoidalblödning och benign huvudvärk hos patienter som sökte för akut debut av sitt livs värsta huvudvärk. I dessa fall får man stödja sig på ytterligare undersökningar. Lumbalpunktion visar blodig spinalvätska, men cerebral CT kan bli nödvändig, liksom arteriografi eller MR-angiografi.

### *Cerebral ventrombos*

Cerebral ventrombos (CVT) har en mängd kliniska manifestationer och kan förväxlas med ett antal olika tillstånd, bland annat migrän. Newman och medarbetare har beskrivit migränliknande synrubbningar hos två patienter med angiografiskt bekräftad CVT. De hade inte haft migrän tidigare och hade heller ingen familjär belastning av migrän (59). I en studie på 110 patienter med angiografiskt diagnostiserad CVT fann Ameri och Bousser att huvudvärk var det vanligaste symtomet. Det förekom hos 75% av patienterna. Hos 70% var det också det första symtomet. Huvudvärken var ensidig hos 42%. Hos 71% hade den en subakut debut. Intensiteten var mycket varierande, från lindrig till outhärdlig. Till att börja med kunde huvudvärken vara intermittent och uppträda i anfall. Den kunde simulera migränanfall med eller utan aura och detta kunde vara den enda manifestationen av den cerebrala ventrombosen. Cerebral CT kan bara påvisa CVT i 20% av fallen. Det är därför ofta nödvändigt med vidare utredning med angiografi eller MR (60).

### *Glaukom*

Intermittent primärt glaukom med trång kammarvinkel kännetecknas ofta av smärtor i ögonregionen samtidigt med synrubbningar i form av dimsyn, ljus- eller färgringar samt illamående och kräkningar och har därmed många likheter med migrän. Vid båda tillstånden går anfallen spontant tillbaka efter sömn. Migränauran är ett cerebralt fenomen och ses därför också i mörker eller när ögonen är slutna, medan synrubbningar vid glaukom är ett optiskt fenomen som inte förekommer i mörker och försvinner när ögonen sluts. Huvudvärken vid migrän kommer efter synrubbningarna och är intensiv och bultande till sin karaktär, medan huvudvärken vid glaukom är lindrig, mer okarakteristisk, molande eller stickande och lokaliserad till ögonregionen. Den uppkommer samtidigt som synrubbningarna och pågår oftast lika länge som de. Glaukom med trång kammarvinkel förekommer dessutom oftast i äldre åldersgrupper (55-60 år) och är mycket sällsynt före 20-årsåldern. Glaukomsymtomen utlöses genom att pupillen vidgas och försvinner efter några få timmar när pupillen drar ihop sig, antingen under sömnen eller när patienten kommer in i en ljusare miljö. Vid undersökningen kan man finna att pupillen inte reagerar och att conjunctivan är injicerad. Mätning av det intraokulära trycket är diagnostisk. Tidig diagnos är viktig, annars kan en irreversibel synförlust uppkomma (61, 62).

### *Temporalisarterit*

Temporalisarterit är ett smygande sjukdomstillstånd, som kan leda till ensidig eller total blindhet om den inte diagnostiseras och behandlas i tid. Det är därför viktigt att vara uppmärksam på att symtomen ibland till förväxling kan likna migränsymtom. Huvudsymtomet är en intensiv, ensidig huvudvärk, som oftast är lokaliserad till temporalregionen och kan vara av bultande karaktär. Liksom migrän förekommer tillståndet oftare hos kvinnor än hos män och kan åtföljas av aptitlöshet, sjukdomskänsla eller nedstämdhet. Dessutom har patienten ett eller flera övergående synbortfall, som kan förväxlas med migränaura. Visserligen drabbar migrän i första hand yngre åldersgrupper, men det finns också en relativt hög prevalens av huvudvärkspatienter över 65 års ålder. Förutom upplysningarna i anamnesen ställs diagnosen på grund av en distinkt palpationsömhet över temporalisartären, som av och till inte är pulserande. Ofta har patienten lätt feber och går ned i vikt. En sänka på över 40 bör också väcka misstanke, men det finns fall rapporterade med normal sänka. "Golden standard" anses vara positiv temporalisbiopsi, men inte heller detta är ett absolut kriterium. Den är nämligen bara positiv hos 10-30% av patienterna (63, 64).

### *Sinuit*

Det är oftast lätt att ställa diagnosen sinuit, men en särskild typ – sfenoidalissinuit – diagnostiseras ofta mycket sent i förloppet. Orsaken är kanske att tillståndet är så sällsynt (3% av alla akuta

sinuiter) och att diagnosen därför inte kommer med i den differentialdiagnostiska bedömningen. Dessutom karakteriseras de tidiga stadierna av denna sinusit ofta av vaga och ospecifika kliniska symtom och röntgenfynd. Det vanligaste symtomet uppges vara huvudvärk eller ansiktssmärta eller båda delarna. Huvudvärken kan vara bultande och är ofta så intensiv att den stör nattsömnen. Smärtan försämras vid huvudrörelser. Dessutom kan patienten ha dimsyn och fotofobi. Illamående och kräkningar är också vanligt. Tillståndet misstolkas därför inte sällan som migrän. Andra symtom som feber, purulent sekretion från näsan och smärta vid perkussion av sinus bör emellertid väcka misstankar om en annan orsak. Blodprover visar granulocytos och diagnosen kan ställas med röntgen av bihålorna och cerebral CT. Det är viktigt att det inte går för lång tid till diagnos, eftersom risken för allvarliga komplikationer är stor (meningit, abscess, sinus cavernosustrombos) och tillståndet har en betydande mortalitet.

### *Meningit*

Diagnosen meningit är sällan något problem hos en patient med intensiv huvudvärk, hög feber, nackstyvhet och omtöcknat medvetande. Den slutgiltiga bekräftelsen får man genom lumbalpunktion som visar grumlig spinalvätska. En serös meningit kan emellertid vara svår att diagnostisera. Patienten kan ha en episodiskt uppträdande migränliknande huvudvärk, som ackompanjeras av syneller talrubbningar, sensoriska eller motoriska bortfallssymtom (67). Också här kan en undersökning av spinalvätskan vara till hjälp. Det är troligt att Bartlesons sju patienter med "nyupptäckt migrän" tillsammans med lymfocytär pleuocytos, ökat totalprotein och ökat tryck i spinalvätskan samt negativ odling av spinalvätskan hade viral meningoencefalit (68).

### *Hjärntumör*

I en studie på 111 patienter med primära eller metastatiska hjärntumörer observerade Forsythe att 48% hade huvudvärk. Hos 9% var huvudvärken migränliknande. 25% hade ensidig huvudvärk. 32% uppgav att huvudvärken förvärrades om de böjde sig framåt och illamående och kräkningar förekom hos 40% (69). Om huvudvärken är intermittent och bultande kan differentialdiagnosen av migrän vara svår. Tumörpatienter vaknar emellertid ofta med huvudvärk på morgonen och symtomen har ett progressivt förlopp med tilltagande neurologiska bortfallssymtom.

I en serie på 238 patienter med acusticusneurinom fann Morrison och Sterkers att fem patienter hade migränliknande huvudvärk (70). Det är viktigt att känna till detta, så att rätt diagnos kan ställas i ett tidigare skede.

### *Patologiska processer i hypofysen*

Okarakterisk huvudvärk uppträder hos cirka hälften av patienter med invasivt adenom i hypofysen. Det finns beskrivet att huvudvärk hos patienter med kromofobt adenom kan simulera migrän (71). I litteraturen finns också flera rapporter om migränliknande huvudvärk hos patienter med blödning i makroadenom i hypofysen (hypofysär apoplexi). Enligt Brines uppträder tecken och symtom hos följande procenttal av patienterna: huvudvärk 83%, synrubbning 58%, ögonmuskelpares 47% och illamående/kräkningar 38% (72). Klinisk neurologisk undersökning är ofta normal. En hypofysär blödning kan förbises vid rutinmässig cerebral CT, men påvisas enkelt med MR. Lymfocytär hypofysit har också uppgetts kunna ge migränliknande huvudvärk. Detta tillstånd drabbar framför allt kvinnor och uppkommer under eller strax efter graviditet. Patienterna är ofta febrila och får så småningom ökade tecken på endokrin svikt (73).

## *Skalltrauma*

Den huvudvärk som följer på ett skalltrauma varierar från patient till patient och kan till förväxling likna nästan alla andra typer av kronisk recidiverande huvudvärk, även migrän (74, 75). Huvudvärken är oftast kraftig och ihållande, men den kan vara intermittent med varierande frekvens och duration och är oftast lokaliserad till den huvudregion som patienten förknippar med traumat. Värken kan försämrans vid ansträngning, positionsförändringar och alkoholintag. I en studie på 48 patienter med kronisk posttraumatisk huvudvärk fann Haas att tio patienter (21%) uppfyllde IHS-kriterierna för migrän utan aura (76). Hos de flesta patienter avtar huvudvärken i frekvens och intensitet med tiden och den försvinner oftast inom 6-12 månader. Hos en del patienter kan den emellertid kvarstå i årtal.

## *Idiopatisk intrakraniell hypertoni (IIH-pseudotumor cerebri)*

Detta tillstånd ses framför allt hos överviktiga kvinnor i fertil ålder. Huvudvärk är det vanligaste symtomet och förekommer hos 90% av patienterna. I en retrospektiv undersökning av 120 patienter fann Weisberg att huvudvärken oftast var av generaliserad, episodisk och bultande karaktär. Den förvärrades av hosta, tryck mot huvudet och positionsförändringar. Hos 40% ackompanjerades den av illamående, medan kräkningar var sällsynta (77). Denna huvudvärksprofil har väldigt många likhetstecken med migrän. Det visar sig också att migränprofylaktisk medicinering kan vara lämplig i behandlingen av IIH. Synrubbningar, diplopi och övergående synbortfall är vanligt, men till skillnad från migrän uppträder symtomen alltid efter huvudvärken. Staspapill är det mest konsistenta neurologiska fyndet vid IIH. Det händer emellertid att tillståndet uppträder utan staspapill. Då kan differentialdiagnosen bli svår (78). På grund av risken för permanent synförlust/blindhet har man inte så lång tid till sitt förfogande.

## *Morbus Menière*

Redan i sin första beskrivning av tillståndet 1861 la Prosper Menière märke till att både migrän och Morbus Menière manifesterades genom episodiskt uppträdande vertigo, fluktuerande lågfrekventa hörseltrösklar och upprepade episoder med kräkningar (79). Morbus Menière kan också associeras med huvudvärk (80). Migränpatienter klagar inte ofta över nedsatt hörsel, men när de gör det rör det sig ofta om en förmimelse av lomhördhet i örat på samma sätt som patienter i tidiga stadier av Morbus Menière. Frånvaron av en signifikant progressiv hörselnedsättning är det viktigaste momentet i differentialdiagnosen mellan den fluktuerande hörselnedsättningen som beror på migrän och den som beror på Morbus Menière (81). Tinnitus förekommer hos 26% av patienter med basilarismigrän (82). 25% av oselekerade migränpatienter har episodisk vertigo. Några gånger förekommer en sådan vertigo utan huvudvärk och vid sådana tillfällen är det inte alltid möjligt att skilja de två tillstånden från varandra endast med hjälp av kliniken (83).

## *Systemiska infektioner*

Septicemi, bakteriemi och feber ackompanjeras ofta av huvudvärk, men denna har oftast få likheter med migrän. Vid en del infektioner finns emellertid en mer migränliknande huvudvärk beskriven. I en retrospektiv undersökning av 312 HIV-infekterade patienter med huvudvärk fann Brew och Miller att huvudvärken i de flesta fallen hade en subakut debut. Huvudvärken var generaliserad hos alla patienterna, hade en bultande karaktär hos två och ackompanjerades av fotofobi hos tolv patienter. Ingen nackstyvhet förekom (84). Rinaldi och medarbetare beskrev recidiverande migränliknande episoder hos tio HIV-infekterade patienter i avancerat stadium (85). I tidiga stadier av lyme borrelios kan huvudvärk vara den enda sjukdomsmanifestationen. Huvudvärken är bilateral, gradvis insättande och har mer eller mindre uttalade migränliknande drag (bultande karaktär och samtidigt illamående) (86).

### *Läkemedelsinducerad huvudvärk*

Många läkemedel kan ha huvudvärk som biverkan och i några fall har denna många likheter med migrän. Askmark rapporterade att följande läkemedel har gett upphov till migränliknande huvudvärk: Cimetidin, kombinationspreparat med progestogener och östrogener, Atenolol, Indometacin, Danazol, Nifedipin, Diclofenac och Ranitidin (87). Senare har det kommit fler rapporter om vanlig förekomst av migrän efter ciklosporinbehandling, framför allt hos levertransplanterade patienter (88). Ettiger fann att 33% av de patienter som behandlades med Felbamat hade huvudvärk, som hos drygt hälften av patienterna hade en bultande karaktär. Huvudvärken var dosavhängig och försvann efter seponering (89).

När det gäller andra läkemedel kommer huvudvärken när läkemedlet sätts ut efter långtidsanvändning. Patienter med högt ergotaminintag får ofta huvudvärk, som ofta är omöjlig att skilja från den primära huvudvärken och som uppträder i ökande frekvens tills patienten till slut får dagliga anfall. Överanvändning av analgetika kan ge samma resultat. Detta är ett betydande terapeutiskt problem. Det tycks som om patienter med migrän och spänningshuvudvärk är speciellt disponerade att utveckla kronisk daglig huvudvärk på detta sätt (90). Efter hand har det också kommit flera rapporter om att detta också kan inträffa efter långvarig användning av sumatriptan.

### *Hypertoni*

Hos äldre patienter är hypertoni en av de vanligaste orsakerna till huvudvärk. Ibland är huvudvärken ensidig, av bultande karaktär och åtföljs av illamående, ljus- och ljudskygghet. Den kan därför förväxlas med migrän. Huvudvärken väcker ofta patienten på morgonen och avtar frampå förmiddagen. Det är viktigt att vara uppmärksam på att hypertoni ibland kan vara sekundär till andra sjukdomstillstånd. Ett av dessa är feokromocytom, där huvudvärken ofta är associerad med periodiska eller ihållande blodtrycksförhöjning, ökad svettning, palpitationer och ångestsymtom. Diagnosen baseras på biokemiska fynd (katekolaminmetaboliter i urinen) samt radiologisk undersökning av den abdominella tumören (91).

### *Arnold-Chiari*

Det är sedan länge känt att huvudvärk är ett vanligt symtom vid Arnold-Chiaris missbildning typ I (CM I), där det föreligger herniering av cerebellartonsillerna genom foramen magnum. Stovner undersökte huvudvärkens frekvens och kliniska karakteristika hos 34 patienter med denna sjukdom. Tjugo patienter (59%) klagade över huvudvärk och 14 hade anfall som pågick från timmar till dagar. Elva av patienterna uppfyllde IHS-kriterierna för migrän (92). Vid en senare undersökning av 50 patienter rapporterade Pascual och medarbetare att 4% hade migrän med aura och lika många migrän utan aura (93).

### **Övriga tillstånd**

Kroniska subdurala hematom kan medföra huvudvärk som är mer eller mindre uttalad, ensidig eller dubbelsidig. Ofta finns neurologiska bortfallssymtom och illamående kan förekomma. I många fall har patienten glömt det aktuella skalltraumat för länge sedan (94). Migränliknande huvudvärk finns också beskriven efter cerebral angiografi (95) samt efter implantation av stimuleringselektroder för smärtbehandling i den periaqueiduktala grå substansen och i den ventrala posterolaterala talamuskärnan (96). Det finns också flera rapporter om att svår unilateral pulserande huvudvärk som ackompanjeras av illamående, kräkningar, ljus- och ljudskygghet har varit en klinisk manifestation av en akut exacerbation av multipel skleros (97, 98). Intensiv, recidiverande, frontal, bultande morgonhuvudvärk har också rapporterats hos närmare 40% av patienterna med obstruktiv sömnapné samt hos en del patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom med

hyperkapni (99). De senaste åtta åren finns också ett antal fall där ett nytt syndrom beskrivs med episodiskt uppträdande migränliknande huvudvärk som ackompanjeras av reversibla neurologiska bortfallssymtom och lymfocytos i cerebrospinalvätskan (HaNDL) (100).

## Sammanfattning

Migrän är en anfallsvis uppträdande huvudvärk. Anfällen kan delas in i fyra faser: prodromalfasen, aurafasen, huvudvärksfasen och postdromalfasen. En mycket liten del av patienterna upplever alla dessa faser och inte någon av faserna är obligatorisk för att man ska kunna ställa diagnosen migrän. Endast cirka en femtedel av migränpatienterna har

aura, men en del upplever bara denna fas. Huvudvärken är oftast bultande, kraftig och ensidig, men kan byta sida från gång till gång eller under ett anfall. Värken ackompanjeras ofta av illamående och kräkningar samt ljus- och ljudskygghet. Enligt IHS-kriterierna är migrän både en inklusionsdiagnos, som kräver speciella kombinationer av kliniska symtom, och en exklusionsdiagnos, där alternativa orsaker till huvudvärken systematiskt elimineras. Bland differentialdiagnoserna återfinns andra primära typer av huvudvärk, epilepsi, cerebrovaskulär sjukdom, glaukom, temporaliserit, infektionssjukdomar som sinuit, meningit, HIV och neuroborrelios, intrakraniella expansiva processer, skalltrauma, idiopatisk intrakraniell hypertoni, läkemedelsinducerad huvudvärk, arteriell hypertoni och Arnold-Chiaris missbildning.

## Referenser

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992;267:64-9.
2. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: Complete migraine. *BMJ* 1980;281:658-60.
3. Isler H. Frequency and time course of premonitory phenomena. In: Amery WK, Wanquier A, red. *The prelude to the migraine*. London: Attack Balliere Tindall, pp 44-53.
4. Santoro G. Premonitory symptoms in migraine without aura: a clinical investigation. *Funct Neurol* 1990;5:339-44.
5. Couch JR. Migraine: Single entity or multiple syndrome? *Cephalalgia* 1991;11(Suppl II):91-2.
6. Jensen K et al. Classic migraine. A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986;73:359-62.
7. Fischer CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischaemic attacks. *Can J Neurol Sci* 1980;7:9-17.
8. Fischer CM. Late-life migraine accompaniments - further experience. *Stroke* 1986;17:1033-42.
9. Hachinski VCC et al. Visual symptoms in the migraine syndrome. *Neurology* 1973;23:570-9.
10. Alvarez WC. The migrainous scotom as studied in 618 persons. *Am J Ophthalmol* 1960;49:489-504.
11. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:23-32.
12. Bücking H, Baumgartner G. Klinik und pathophysiologie der initialen neurologischen Symptome bei fokalen Migränen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1974;219:37-52.
13. Heyck H. Varieties of hemiplegic migraine. *Headache* 1973;12:135-42.
14. Schreiber AO. Migrainous olfactory hallucinations. *Headache* 1986;26:513-4.

15. Sacks O. Migraine: Understanding a common disorder. Berkely: University of California Press, 1985.
16. Bickerstaff ER. Migraine variants and complications in migraine: Clinical and research aspects. Blau JN, red. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987:55-75.
17. Couch JR. Evaluation of the relationship between migraine headaches and depression. *Headache* 1975;15:41-50.
18. Rasmussen BK: A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991;11:129-34.
19. Jensen, K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine: A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986;73:359-62.
  
20. Stewart WF, Shechter BA, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, attack frequency and duration. *Neurology* 1994;44 (suppl 14) S 24-S 39.
21. Lipton RB. Migraine in the United States: A review of epidemiology and health care use. *Neurology* 1993;43 (suppl 13) S 6-S 10.
22. Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978;18:268-71.
23. Blau JN. Migraine postdromes: Symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991;11:229-31.
24. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994;44 (suppl 7)S 6-S 16.
25. Drummond PD. A quantitative assessment of photophobia in migraine and tension headache. *Headache* 1986;26:465-9.
26. Lance JW. Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. *Arch Neurol (Chic)* 1965;15:356-61.
27. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; (suppl 7):1-96.
28. Sjaastad O. Cluster headache syndrome. WB Saunders Company Ltd., 1992.
29. Sjaastad O, Bovim G. Cervicogenic headache. The differentiation from common migraine. An overview. *Funct Neurol* 1996;6:93-100.
30. Pöllmann W, Keidel M, Pfaffenrath V. Headache and the cervical spine: a critical review. *Cephalalgia* 1997;17:801-16.
31. Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and similar headaches. In: Dalessio DJ, Silberstein SD, red. *Wolffs Headache and other head pain* ed 6. New York: Oxford University Press, 1993.
32. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. The hypnic headache syndrome: a benign headache disorder of the elderly. *Neurology* 1990;40:1904-5.
33. Ivanez V, Soler R, Barreiro P. Hypnic headache syndrome: a case with good response to indomethacin. *Cephalalgia* 1998;18:225-6.
34. Blume WT, Young GB. Ictal pain: Unilateral, cephalic and abdominal. In: Andermann F, Lugaresi E, red. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth 1997:235-49.
35. Devinsky O, Frasca J, Pacia SV, Luciano DJ, Paraiso J, Doyle W. Ictus emeticus: further evidence of nondominant temporal involvement. *Neurology* 1995;45:1158-60.
36. SO NK. Epileptic auras. In: Wyllie E, red. *The treatment of epilepsy: principles and practices*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993;371-5.

37. Marks DA, Ehrenberg, BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993;43:2476- 83.
38. Gowers WR. *The borderland of epilepsy*. London: Churchill, 1907.
39. Andermann F. Clinical features of migraine-epilepsy syndromes. In: Andermann F, Lugaresi E, red. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth, 1987:3-30.
40. Fischer CM. Headache in cerebrovascular disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, red. *Handbook of clinical neurology Vol 5 chap 11*. Amsterdam: North Holland Publishing Co, 1968:124-56.
41. Dennis M. Migraine aura without headache; transient ischemic attack or not? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:434-40.
42. Larsen BH, Sørensen PS, Marquardsen J. Transient ischemic attacks in young patients: a thromboembolic or migrainous manifestation? A 10 year follow up study of 46 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1029-33.
43. Edmeads J, Barnett HJM. La cephalea en las afecciones cerebrovasculares oclusivas. In: Friedman AP, Poch GF, red. *Cephalaea y Jaquecas*. Buenos Aires: Endeaba, 1973:89-100.
44. Brandt T, Thie A, Caplan LR, Hacke W. Infarkte im Versorgungsgebiet der A cerebri posterior. *Klinik, Pathogenese und Prognose*.
45. Olesen J. Ischemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischemic insults. *Brain* 1993;116:187-202.
46. Fischer CM. Unusual vascular events in the territory of the posterior cerebral artery. *Can J Neurol Sci* 1986;13:1-7.
47. Ramadan NM. Scintillating scotoma associated with ICA dissection. Report of 3 cases. *Neurology* 1991;41:1084-7.
48. Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Massiou H, Bousser MG. Head pain in non-traumatic carotid artery dissection; a series of 65 patients. *Cephalalgia* 1994;14:33-6.
49. Duyff RF, Snijders CJ, Vanneste JAL. Spontaneous bilateral internal carotid artery dissection and migraine: A potential diagnostic delay. *Headache* 1997;37:109-12.
50. Hart RG, Easton JD. Dissections of cervical and cerebral arteries. *Neurol Clin* 1983;1:155-82.
51. Silvestrini M, Cupini LM, Calabresi P, Floris R, Bernard G. Migraine with aura-like syndrome due to arteriovenous malformation. The clinical value of transcranial Doppler in early diagnosis. *Cephalalgia* 1992;12:115-9.
52. Welch KMA, Levine SR. Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society Classification of Head Pain. *Arch Neurol* 1990;47:458-62.
53. Maggioni F, Rossi P, Casson S, Fiore D, Zanchine G. Initially migraine-like manifestation of a ruptured spinal arteriovenous malformation. *Cephalalgia* 1995;15:237-40.
54. Salam-Adams M, Adams RD. Cerebrovascular disease by age group. In: Vinken PJ, Bruyn GV, Klavans HL, red. *Handbook of clinical neurology. (Vascular Disease of the Nervous System, Part 1)* Amsterdam: Elsevier, 1988;53:27-46.
55. Bruyn GW. Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia* 1984;4:191-207.
56. Walthon JN. *Subarachnoid hemorrhage*. Edinburgh and London: E&S Livingston, 1956:48-63.
57. King RB, Saba MI. Forewarnings of major subarachnoid hemorrhage *NY State J Med*, 1974;74:638-639.
58. Harling DW, Pentfield RC, Van Hille PT. Thunderclap headache: Is it migraine? *Cephalalgia* 1989;9:87-90.

59. Newman DS, Levine SR, Curtis VL, Welch KMA. Migraine-like visual phenomena associated with cerebral venous thrombosis. *Headache* 1989;29:82-5.
60. Ameri A, Bousser MG. Headache in cerebral venous thrombosis a study of 110 cases. *Cephalalgia* 1993;13 (suppl 13):110.
61. Tan BBH. Migraine versus glaucom - a diagnostic dilemma .*Annals Acad Med* 1990;19:856-8.
62. Sujatha S, Fison PN, Sampath R, Leatherbarrow B. Migraine vs glaucoma - a diagnostic confusion. *British Journal of Hospital Medicine* 1995;53;8:410-1.
63. Miller NR, Keltner JL, Gittinger JW, Burde RM. Giant cell (temporal arteritis). The differential diagnosis. *Surv Ophthalmol* 1979;23:259-63.
64. Grosvenor T, Malinovsky V, Gelvin J, Tonekaboni K. Diagnosis and managements of temporal arteritis: A review and case report. *Optometry and Visions Science* 1993;70(9):771-7.
65. Lew D, Southwick FS, Montgomery WW et al. Sphenoid sinusitis: A review of 30 cases. *New Engl J Med* 1983;309:1149-54.
66. Goldman G, Fontanarosa PB, Anderson JM. Isolated sphenoid sinusitis. *Am J Emerg Med* 1993;11:235-8.
67. Blau JN. Adult migraine: The patient observed. In: Blau JN, red. *Migraine: Clinical and research aspects*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987.
68. Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* 1981;31:1257-62.
69. Forsyth PA, Posner JB. Headache in patients with brain tumors: A study of 111 patients. *Neurology* 1993;43:1678-83.
70. Morrison GA, Sterkers JM. Unusual presentation of acoustic tumours. *Clin Otolaryngol* 1996;21:80-3.
71. Younghusband OZ, Horrax G, Hurxtal LM, Hare HF, Poppen JL. Chromophobic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;12:611-30.
72. Brines ML. Pituitary apoplexy. In: Gilman S, Goldstein GW, Waxman SG, red. *Neurobase* 3rd ed. San Diego: Arbor, 1996.
73. Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL. Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:240-256.
74. Behrman S. Migraine as a sequela of blunt head injury. *Injury* 1977;9:74-6.
75. Russell MB, Olesen J. Migraine associated with head trauma. *European Journal of Neurology* 1996;3:424-8.
76. Haas DG. Chronic post-traumatic headaches classified and compared with natural headaches. *Cephalalgia* 1996;16:486-93..
77. Weisberg LA. Benign intracranial hypertension. *Medicine* 1975;54:97-207.
78. Marcellis J, Silberstein S. Idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *Arch Neurol* 1991;48:392-9.
79. Atkinson M. Migraine and Meniere ´s disease. *Arc Otolaryngol* 1962;75:220-5.
80. Dolowitz DA, Menier ´s - an inner ear seizure. *Laryngoscope* 1979;89:67-77.
81. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998;108(suppl):1-28.
82. Sturzenegger MH, Meienberg O. Basilar migraine: A follow up study of 82 cases. *Headache* 1993; 25:408-15.
83. Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache* 1992;32:300-4.

84. Brew BJ, Miller J. Human immunodeficiency virus-related headache. *Neurology* 1993;43:1098-100.
85. Rinaldi R, Manfredi R, Azzimondi G, Rodroigo G, Tonon C et al. Recurrent "migrainelike" episodes in patients with HIV-disease. *Headache* 1997;37:443-8.
86. Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK et al. Lyme neuroborreliosis: Central nervous system manifestations. *Neurology* 1989;39:753-9.
87. Askmark H, Lundberg PO, Olsson S. Drug related headache. *Headache* 1989;29:441.
88. Rozen TD, Wijdicks EFM, Hay JE. Treatment-refractory cyclosporine-associated headache: Relief with conversion to FK-506. *Neurology* 1996;47:1347.
89. Ettinger AB. Felbamate-induced headache. *Epilepsia* 1996;37:503-5.
90. Lance E, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1998;28:61-2.
91. Edmeads J. Headache in cerebrovascular disease. In: Rose CF, red. *Handbook of clinical neurology* 1996; Vol 4, Headache. Elsevier Science Publishers.
92. Stovner LJ. Headache associated with the Chiari type I malformation. *Headache* 1993;33:175-81.
93. Pascual J, Oterino A, Berciano J. Headache in type I Chiari malformation. *Neurology* 1992;42:1519-21.
94. Saper JR, Silberstein S, Gordon CD et al. *Handbook of headache management*. Baltimore: Williams & Wilkins,1993.
95. Ramadan N, Mitchell M, Gilkey S, Sawaya K, Mitsias P. *Headache* 1993;Suppl 13:117.
96. Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of the brain. *Headache* 1987;27:416-20.
97. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache* 1993;33:452-5.
98. Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *J Neurol* 1990;237:300-2.
99. Guilleminault C, Dement WC. *Sleep apnoe syndromes*. New York: A.R. Liss,1978:5.
100. Masjuan J, Buisan J, Frutos T, Querada C, Alvarez- Cermeno JC. The not so benign syndrome of transient headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology* 1998;51:313.

---

## Allmänna principer för icke-medikamentell behandling vid migrän

Nils-Erik Gilhus

---

### Utredning

Första ledet i all migränbehandling är att ställa korrekt diagnos. Att patientens huvudvärk blir korrekt utredd är en förutsättning för all behandling. Ofta är syftet med läkarbesöket att patienten önskar en tydlig diagnos. Migrän utgör ett spektrum av svårighetsgrader från sällsynta och lätta anfall till nästan invalidiserande besvär. Noggrann anamnes och klinisk undersökning visar behandlingsbehovet. Huvudvärksdagbok är ofta ett bra hjälpmedel både för läkare och patient (1). Den viktigaste faktorn i valet mellan medikamentell och icke-medikamentell behandling är kanske ändå inte anfallsfrekvens och -duration utan snarare de konsekvenser som migränen har på dagliga aktiviteter under arbete och fritid, allmän tillfredsställelse och livskvalitet (2). Svårighetsgraden varierar inte bara från patient till patient utan även i hög grad med tiden hos den enskilda patienten. Behovet av icke-medikamentella åtgärder varierar därför. De svårast drabbade patienterna är ofta de som utvecklar kombinationshuvudvärk där migrän bara är en av flera faktorer.

### Anfallsbehandling

Icke-medikamentella åtgärder är viktiga vid alla migränanfall. För många patienter är sådana åtgärder tillräckliga, ibland med tillägg av ett icke-receptbelagt läkemedel. Minskad fysisk aktivitet och helst sängläge hjälper alltid. Sömn är en effektiv behandling vid akuta migränanfall. De flesta patienterna är ljud- och ljuskänsliga. Viss avkylning är önskvärd, t ex med kallt vatten, is eller vädring. Patienterna är nästan alltid själva medvetna om dessa faktorer. Läkaren kan stödja patienterna genom att informera om att migränanfall är så plågsamma att patienterna skall vidta de icke-medikamentella åtgärderna. Detta innebär att patienten bör stanna hemma från arbetet och avstå från sociala aktiviteter, vilket medför problem för den övriga familjen. Om patienten får stöd att genomföra en adekvat icke-medikamentell behandling och medikamentell anfallsbehandling förbättras därför i regel inte bara situationen för patienten utan även för omgivningen.

### Profylaktisk behandling

Icke-medikamentell profylax är en hörnsten i migränbehandlingen. Denna behandlingsform kan delas in i två huvudgrupper:

1. Undvik eller minska anfallsutlösande faktorer
2. Försök att aktivt förebygga migränanfallen

De viktigaste anfallsutlösande faktorerna är:

- Levnadssätt, stress, avkoppling efter stress
- Viss mat och dryck

- Oregelbundna måltider
- Sömnmönster
- Omgivande faktorer (ljus, värme, buller, dofter)
- Väderlek
- Hormonella förändringar

En viktig del av behandlingen är att läkare och patient tillsammans identifierar adekvata anfallsutlösande faktorer och sedan försöker åtgärda dem (3, 4). Den vanligast uppgivna anfallsutlösande orsaken är alla typer av stress, jäkt, emotionell belastning, förväntningar som inte kunnat infrias etc. Kontrollerade studier har haft svårt att påvisa ett klart samband mellan migränanfall och dessa faktorer, vilket troligen kan förklaras av att denna typ av stress är svår att mäta och identifiera. Avslappning efter psykisk och fysisk stress är ofta anfallsutlösande och ökar om stressen kombineras med förändringar i dygnsrytmen. Ett viktigt inslag i behandlingen är alltid att diskutera levnadssättet med patienten. Ett allmänt sunt leverne med viss regelbundenhet är önskvärt, men hårda restriktioner är sällan eller aldrig nödvändiga. God fysisk kondition och frånvaron av andra sjukdomar är också fördelaktigt vid migrän.

Upp till hälften av alla migränpatienter tror själva att komponenter i födan kan utlösa anfall. Oftast nämns alkohol (framför allt rödvin), stark ost (tyramininnehållande), choklad, nötter, viss frukt. Men det är bara för mindre än 10% av patienterna som dessa faktorer har någon väsentlig praktisk betydelse. Det rör sig aldrig om någon ren allergi med immunologiska mekanismer. Vid migrän finns oftast inga skäl att rekommendera någon särskild diet, försök med exklusionsdiet eller andra mer omfattande procedurer. Hypoglukemi är däremot en känd, ganska vanlig utlösande faktor, som är vanligast hos barn. Därför rekommenderas regelbundna måltider. Förändringar i det vanliga sömnmönstret utlöser ofta migränanfall. För mycket sömn är i detta sammanhang sämre än för litet sömn. Det typiska är att migränanfallen uppträder under helgerna, då patienten sover längre på morgnarna. Skiftarbete förvärrar ofta migrän på grund av avbrott i sömnmönstret. Skarpt och obehagligt ljus, t ex ljusflimmer, hög temperatur, buller och speciella dofter kan utlösa migränanfall. Dessutom kan meteorologiska förhållanden spela roll, oftast med ökad anfallsrisk vid regn och dimma, ibland vid snabba omslag i vädret. Omgivningsfaktorer av denna typ är inte alltid så lätta att komma tillrätta med, men avskärmning av skarpt ljus kan vara effektivt.

Migrän är hormonberoende – framför allt är det östrogen som har betydelse. Puberteten, graviditeten och menopausen påverkar anfallen. Medan hälften av alla kvinnor med migrän uppger ett möjligt samband med menstruationscykeln visar prospektiva studier ett tydligt samband hos betydligt färre kvinnor, kanske bara hos 10%. Behandling med p-piller med låg östrogenhalt förvärrar migränen hos en del, men påverkar vanligen varken anfallsintensitet eller -frekvens. Vid menopausen kan hormonsubstitution både förbättra och förvärra migrän. Det finns säkra hållpunkter för att fluktuationer i hormonnivåerna kan utlösa anfall, vilket innebär att perkutan eller annan "slow-release"-beredning är att föredra. Migrän och hormoner behandlas mer omfattande i andra kapitel.

Ett stort antal icke-medikamentella behandlingsformer anses ha en allmänt profylaktisk effekt vid migrän. Dokumentationen för de flesta av dessa är dock dålig. Placeboeffekten är minst 30% för vilken behandlingsåtgärd som helst – för en del specialiserade och mer tidskrävande åtgärder antagligen högre. I många fall har behandlingen inte utvärderats dubbelblindt, vilket också ofta är i det närmaste omöjligt. Slutligen är migrän ett tillstånd som naturligt varierar med tiden. Patienten vill gärna starta behandlingen i en dålig fas, varför en spontan förbättring under veckor och månader kan förväntas. Det beror framför allt på att behandlingen fokuserar på migränen som ett problem både för patienten och omgivningen, så att andra förändringar ofta sker samtidigt.

Akupunktur har prövats vid migrän och inte minst vid migrän i kombination med annan huvudvärk. Det finns flera kontrollerade studier som visar att akupunktur har en profylaktisk effekt utöver placebo på migränanfall hos både barn och vuxna (5-8). Effekten är oftast måttlig och mindre än den som uppnås med de vanligaste profylaktiska läkemedlen. En vanlig klinisk erfarenhet är att patienterna upplever lindring så länge behandlingen pågår, men att effekten relativt snabbt minskar sedan behandlingsserien avslutats. Det har emellertid hävdats att akupunktur kan ha en positiv långtidseffekt flera månader efter avslutad behandling (6).

Fysioterapi används ofta för behandling av spännings- och blandhuvudvärk. Också vid migrän har man hävdats att det finns en positiv effekt. 8% av danska patienter med migrän har varit hos fysioterapeut för sin sjukdom (4). Det finns emellertid inga hållpunkter för positiv effekt av traditionell fysioterapi på migrän. Kontrollerade studier visar varken teoretisk rational eller evidens (9, 10). Specialiserade metoder, t ex bindvävsmassage och psykomotorisk fysioterapi, används i viss utsträckning, men inte heller här finns någon säker dokumentation. Subjektiv effekt ses framför allt vid kronisk huvudvärk och blandhuvudvärk med nackmyalgi som bidragande faktor.

Biofeedback och avslappningsteknik har i omfattande studier prövats vid behandling av migrän. Här förefaller det finnas en viss positiv effekt, som är acceptabelt dokumenterad (10-12). I praktisk klinisk användning tycks dock metoderna sällan ge någon större behandlingsvinst. De är resurskrävande både i inlärningsfasen och på längre sikt. Möjligen kan speciellt utvalda och särskilt motiverade patienter ha nytta av behandlingen. Barn har som regel större nytta av behandlingen än vuxna. Om tekniken används av patienten på egen hand i hemmet efter primärläring tycks den ge minst lika bra resultat som motsvarande långtidsbehandling på klinik. Dokumentationen avseende effekt förefaller vara bättre för spänningshuvudvärk än för migrän (13).

Homeopati används av vissa patienter vid alla former av huvudvärk, också av migränpatienter. Det finns emellertid inga hållpunkter för effekt av denna behandlingsform i kontrollerade studier (14, 15). En rad andra behandlingsformer har lanserats för kronisk huvudvärk inklusive migrän, men utan hållbar dokumentation.

Kirurgisk behandling har ingen plats vid migrän. Däremot har metoder riktade mot nervus trigeminus, ganglion Gasserii och ganglion sphenopalatinum effekt hos utvalda och speciellt invaliderade patienter med cluster-huvudvärk (16-18).

### **Kombinationshuvudvärk**

Den största behandlingsmässiga utmaningen gäller patienter med migrän som samtidigt har annan huvudvärk. Resultatet kan bli kronisk daglig huvudvärk och betydande invaliditet. Behandlingen av dessa patienter är alltid komplicerad. Icke-medikamentella behandlingsformer är att föredra (19). Patienterna har ofta en överkonsumtion av både migränläkemedel och analgetika. Multi- och interdisciplinär behandling kan bli nödvändig, och bör helst samordnas av patientens allmänläkare. De behandlingsprinciper som nämnts i tidigare avsnitt kan vara aktuella. Många av patienterna har debuterat många år tidigare med typisk migrän. Kronisk daglig huvudvärk och kombinationshuvudvärk omtalas inte närmare här.

### **Slutsats**

Den icke-medikamentella behandlingen vid migrän är mycket viktig, för många patienter betydligt viktigare än behandling med läkemedel. Patienten har själv i regel tydliga åsikter både vad gäller lindrande åtgärder under anfall och vilka faktorer som kan utlösa anfall. Sådana faktorer verkar kumulativt. Läkaren bör agera aktivt och pådrivande för att identifiera alla sådana faktorer och i samarbete med patienten och hans/hennes omgivning försöka åstadkomma en terapeutiskt

gynnsam förändring. Icke medikamentella åtgärder som aktivt förebygger migränanfall är i allmänhet inte särskilt effektiva och dessutom ofta resurskrävande. Här finns det mindre skäl till entusiasm från läkarens sida. Patienter med migrän som samtidigt har annan huvudvärk utgör en stor behandlingsmässig utmaning, där den icke medikamentella delen står i centrum.

## Referenser

1. ICD-10 Guide for headaches. *Cephalalgia* 1997; 17 (suppl 19): 1-72.
2. Mannix LK, Solomon GD. Quality of life in migraine. *Clin Neurosci* 1998;5: 38-42.
3. Wilkinson M. Clinical features of migraine. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1986;48: 117-33.
4. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995;15: 45-68.
5. Loh L, Nathan PW, Schott GD, Zilkha KJ. Acupuncture versus medical treatment for migraine and muscle tension headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47: 333-7.
6. Vincent CA. A controlled trial of the treatment of migraine by acupuncture. *Clin J Pain* 1989;5: 305-12.
7. Hesse J, Mogelvang B, Simonsen H. Acupuncture versus metoprolol in migraine prophylaxis: a randomized trial of trigger point inactivation. *J Intern Med* 1994;235: 451-6.
8. Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr Neurol* 1997;17: 129-33.
9. Bogduk N. Physical therapy: a role in migraine? *Cephalalgia* 1998;18: 242.
10. Marcus DA, Scharff L, Mercer S, Turk DC. Non-pharmacological treatment for migraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal biofeedback. *Cephalalgia* 1998;18: 266-72.
11. Holroyd KA, Penzien DB. Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. *Pain* 1990;42: 1-13.
12. Van Hook E. Non-pharmacological treatment of headaches – why? *Clin Neurosci* 1998;5: 43-9.
13. Haddock CK, Rowan AB, Andrasik F, Wilson PG, Telcot GW, Stein RJ. Home-based behavioural treatments for chronic benign headache – a meta-analysis of controlled trials. *Cephalalgia* 1997;17: 113-8.
14. Walach H, Haeusler W, Lowes T, Mussbak D, Schamell U, Springer W et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997;17: 119-26.
15. Gerber WD. Classical homeopathic treatment. *Cephalalgia* 1997;17: 101.
16. Mathew NT. Advances in cluster headache. *Neurol Clin* 1990;8: 867-90.
17. Taha JM, Tew JM. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995;35: 193-6.

18. Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-months follow-up evaluation. J Neurosurg 1997;87:876-80.

19. Jay GW. Chronic daily headache – pathophysiology and treatment. Pain Digest 1994;4:257-68.

---

## Medikamentell anfallsbehandling

CARIN MUHR

---

Alltsedan sumatriptan – det första läkemedlet i gruppen triptaner – blev godkänt för behandling av migränhuvudvärk 1991 har diskussionerna kring medikamentell anfallsbehandling av migrän varit intensiva. Under de senaste två åren har dessutom ytterligare ett antal triptaner varit aktuella för läkemedelsprövningar. Ytterligare tre triptaner har godkänts för behandling av migränhuvudvärk och för flera ytterligare triptaner pågår kliniska prövningar. Läkemedel tillhörande triptangruppen är relativt dyra och den förhållandevis höga läkemedelskostnaden som användandet av triptaner innebär har bidragit till att ekonomiska aspekter varit starkt framträdande i debatten. Bland läkarkåren har det rått samstämmighet att triptanerna inte är förstahandsval vid medikamentell anfallsbehandling av migränhuvudvärk men användningen av triptaner har ändå varit omfattande.

Nedan följer synpunkter på medikamentell anfallsbehandling av migrän.

### Förstahandsval

Förstahandsval vid medikamentell behandling av migränanfall bör vara analgetika/NSAID, eventuellt i kombination med antiemetika, koffein och kodein.

### Analgetika

#### *Acetylsalicylsyra (ASA)*

Acetylsalicylsyra (ASA) är en effektiv behandling för att kupera migränanfall. Vanligen behövs dosen 1 g. Den vattenlösliga beredningen anses absorberas något snabbare än vanliga tabletter. ASA bör tas så snart patienten tror sig veta att ett migränanfall är på gång. Kombination med koffein har ansetts öka absorptionen, men tillförlitliga studier som stödjer detta saknas. Vid problem med gastrit-magsår bör ASA undvikas och är naturligtvis kontraindicerat vid ASA-överkänslighet. Risken för ökad menstruationsblödning vid användande av ASA torde vara väsentlig att beakta, eftersom en ansevärd del av alla kvinnliga migränpatienter har menstruationsrelaterad migrän med ökad anfallsfrekvens perimenstruellt. Rekommenderad maximal dygnsdos för ASA är 2 400 mg.

#### *Paracetamol*

Paracetamol är effektiv behandling mot migränanfall och vanligen första alternativ till ASA. Dosen paracetamol är densamma som för ASA, dvs 1 g, helst i vattenlöslig beredning, och

rekommenderas tas tidigt under migränanfallet. Jämförande studier ASA-paracetamol visar att bägge dessa preparat är effektiva att använda som analgetika. Generellt anses effekten vara densamma, men vid behandling av migränanfall anses ASA vara något bättre.

Även paracetamol har föreslagits i kombination med koffein, men dokumentation för ökad effekt saknas.

#### *Kodein kombinerat med ASA/paracetamol*

Kombination med kodein av såväl ASA som paracetamol anses öka den analgetiska effekten. Man bör dock vara observant på risken för överkonsumtion av kodein. Läkemedel med fast kombination av ASA respektive paracetamol med kodein finns godkända.

#### *DL-lysinacetylsalicylat i kombination med metoklopramid*

DL-lysinacetylsalicylat i kombination med metoklopramid (Migpriv) har i prövningar visat sig vara effektivt vid behandling av migränhuvudvärk. Pulver Migpriv innehåller DL-lysinacetylsalicylat 1 620 mg (ekvivalent till 900 mg acetylsalicylsyra) + meto-klopramidhydroklorid 10,5 mg (ekvivalent till 10 mg anhydrous compound). För närvarande finns två prövningar publicerade (1): en studie där acetylsalicylat + metoklopramid jämförts med placebo samt en studie där effekten jämförts med sumatriptan 100 mg tablett. Studierna sammanfattas med bedömningen att Migpriv anses vara överlägset placebo för behandling av migrän och ansågs ha jämförbar effekt med sumatriptan tablett 100 mg. Migpriv var överlägset sumatriptan 100 mg vad gäller att häva illamående under migränattacken. Migpriv kan ges till patienter med hjärt- kärlsjukdom.

### **Antiemetika**

#### *Metoklopramid*

Antiemetiskt verksamma läkemedel och i första hand metoklopramid har i prövningar visats vara effektiva vid migränbehandling. Det är väl känt att i samband med migränanfallet drabbas många patienter av illamående; illamående är också ett av de diagnostiska associerade kriterierna för migrän. Bidragande till illamåendet anses också vara en försämrad gastrointestinal motilitet, vilken i och för sig ses även hos patienter som inte upplever illamåendebesvär. Denna motilitetsstörning kan orsaka en försämrad absorption av tillförd peroral medicinering. Metoklopramid, som bör tas så tidigt som möjligt under migränanfallet, ökar motiliteten och hjälper mot illamåendet och kan bidra till ökad absorption av tillförd peroralt läkemedel. Metoklopramid finns i tablett och suppositorier. Rekommenderad dos är 10-20 mg i tablett alternativt suppositorium. Antiemetika med specifik serotoninagonisteffekt har visat god lindring av illamående vid exempelvis administration av cytostatika men har inte prövats systematiskt vid behandling av migrän. Kostnaden för dessa läkemedel är också förhållandevis hög.

### **Non-steroid antiinflammatory drugs (NSAID)**

Läkemedel tillhörande NSAID-gruppen har sedan lång tid använts som behandling vid migränanfall.

#### *Naproxen*

Naproxen har i prövningar visats ge god effekt mot migränanfall och måste tas tidigt under migränanfallet för att vara effektivt. Vanligen krävs 500-750 mg peroral dos och ytterligare 250-500 mg kan tas vid behov. Enterotablettberedningar kan försena absorptionen och bör undvikas.

## *Diklofenak*

Diklofenak har i prövningar visats ha god effekt mot migränanfall. Diklofenak bör tas tidigt under migränanfallet – finns i såväl tabletter som suppositorier. Diklofenak har prövats i jämförande studie med sumatriptan. Dos diklofenak är vanligen 25-50 mg i tablett alternativt stolpiller. Biverkningar för NSAID-preparat är irritation i mag-tarmkanalen och anamnes med gastrit-magblödningar kontraindicerar användandet av dessa läkemedel. Man bör även observera möjlighet för korsöverkänslighet med acetylsalicylsyra.

## **Andrahandsval**

### *Triptaner*

Sumatriptan (Imigran) är det tidigast registrerade läkemedlet i triptangruppen och registrerades i Sverige 1991. Sammanlagt finns nu (aug 1998) fyra läkemedel tillhörande triptangruppen registrerade för akut behandling av huvudvärksfasen vid migränattack med eller utan aura: sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan samt rizatriptan med respektive namn Imigran, Naramig, Zomig samt Maxalt. Triptanernas verkningsmekanism är via serotoninreceptorer, dvs agonister för 5-Ht 1B,1D-receptorerna.

De senare registrerade triptanerna har tagits fram som ytterligare selektiva serotoninagonister och strävan har även varit att få ökad fettlöslighet samt längre halveringstid jämfört med sumatriptan. Dessa förändringar har gjorts med syfte att uppnå mindre biverkningar, bättre penetration till hjärnan för ökad effekt samt att få längre verkningsstid för att om möjligt minska den relativt höga procent av återkomst av migränanfall som setts efter sumatriptan. Sammanfattningsvis har dock de hittills genomförda jämförande studierna mellan de olika nu registrerade triptanerna inte visat någon övertygande skillnad i effekt och inte heller vad gäller återfall av migränanfall eller av biverkningsidan på jämförande dosnivåer. Ett flertal studier pågår dock även av ännu ej godkända triptaner och mer erfarenheter kommer att fås.

För samtliga triptaner gäller att patienten alltid skall prova lägsta rekommenderade dos innan eventuell högre dos användes. Dosen kan upprepas om huvudvärken har blivit bättre efter första dosen men sedan återkommer.

### *Sumatriptan (Imigran)*

Sumatriptan (Imigran) har använts i mycket stor omfattning och enligt tillverkande läkemedelsföretag har sumatriptan givits till mer än 7 miljoner patienter som behandlat sammanlagt minst 210 miljoner migränanfall. Sumatriptan kommer under lång tid av naturliga skäl att vara den triptan som det finns mest kliniska erfarenheter av. Sumatriptan har visats ha god effekt på migränhuvudvärk, rekommenderas intas när patienten fått säker migränhuvudvärk, men hjälper liksom övriga triptaner också om den tas i sent skede. Sumatriptan finns i flera beredningsformer: tabletter 50 och 100 mg, nässpray 10 mg respektive 20 mg per dos, för självadministrerad s.c. injektion 6 mg/injektion samt stolpiller 25 mg. Sumatriptan i injektionsform har den snabbast insättande effekten och högsta responsfrekvensen, men också något mer biverkningar än övriga beredningsformer.

Rekommenderade doser:

tabl 50 mg, kan upprepas vid återkomst av migränanfallet efter 2 tim, max 300 mg/dygn.  
nässpray (10) 20 mg, kan upprepas efter 2 tim, max 40 mg/dygn.

supp 25 mg, kan upprepas efter 2 tim, max 50 mg/dygn.  
injektionsvätska 6 mg s.c. inj, kan upprepas efter 1 tim, max 12 mg/dygn.

#### *Naratriptan (Naramig)*

Angående naratriptan sammanfattas i läkemedelsmonografi (2) att Naramig i den rekommenderade dosen 2,5 mg i kliniska studier har något sämre smärtstillande effekt än sumatriptan i dosen 100 mg (rekommenderad normaldos 50 mg) de första timmarna efter tillförelse, med något lägre frekvens biverkningar. Jämförande studier med normaldosering av de båda medlen saknas ännu. Ingen säkerställd minskad risk för återkommande huvudvärk kunde påvisas. Samma säkerhetsföreskrifter vid behandling av migränpatienter gäller för naratriptan som för andra triptaner. I likhet med andra triptaner bör naratriptan inte användas som förstahandsmedel vid migrän utan bör reserveras för patienter som inte haft tillräcklig effekt av förstahandsvalsmedicin.

Rekommenderad dos:

tabl 2,5 mg, dosen kan upprepas vid återkomst av migränanfallet efter 4 timmar, max dygnsdos 5 mg.

#### *Zolmitriptan (Zomig)*

Zolmitriptan (Zomig) tabl 5 mg har i jämförande studie med sumatriptan tabl 100 mg (1 331) patienter visat samma respons, lindring av huvudvärk och associerade symtom samt samma andel smärtfria patienter och sålunda visat sig vara likvärdig med sumatriptan. Doserna var de dubbla mot de nu rekommenderade (3). Biverkningsprofilen förefaller vara likartad med den för övriga triptaner. Zomig anses kunna ge en blodtrycksstegring och skall därför inte ges till patienter med medelsvår till svår hypertoni. Samma kontraindikation som för övriga triptaner föreligger vad gäller hjärt-kärlsjukdom.

Rekommenderad dos:

tabl 2,5-5 mg, kan upprepas vid återkomst av migränanfallet efter 2 tim, max 10 mg/dygn.

#### *Rizatriptan (Maxalt)*

För rizatriptan (Maxalt) sammanfattas i läkemedelsmonografien (4) att den gemensamma EU-proceduren resulterade i en rekommenderad startdos på 10 mg som dock i studier endast visat obetydligt bättre behandlingseffekt jämfört med dosen 5 mg. Läkemedelsverket anser att lägsta effektiva dos av detta medel bör användas, dvs rekommendationen är 5-10 mg som initialdos, för att minimera risken för de biverkningar som är gemensamma för alla triptaner. Intag tillsammans med eller efter föda ger fördröjd absorption med mer än en timme, dvs insättande av effekten kan eventuellt bli fördröjd. Denna födoeffekt tycks mer uttalad jämfört med andra triptaner på marknaden. Beträffande den frystorkade beredningen (smälter på tungan och kan tas utan vatten) så uppnås den maximala plasmakoncentrationen cirka 30-60 minuter senare än för tabletten, men studier har ändå visat lika snabbt insättande effekt av dessa båda beredningsformer. Dosen 5 eller 10 mg kan upprepas med minst två timmars mellanrum och den maximala dygnsdosen är 20 mg (5).

Biverkningsmönstret av rizatriptan förefaller jämförbart med biverkningsmönstret för sumatriptan.

En skillnad gentemot övriga hittills godkända triptaner är att rizatriptan visats vara en potent hämmare av isoenzymet cytokrom P4502D6 in vitro. Försiktighet bör därför iaktas då rizatriptan insättes hos patienter som behandlas med läkemedel som metaboliseras via CYP2D6, i synnerhet läkemedel med snäv terapeutisk bredd och som titreras individuellt såsom ett flertal antidepressiva, flera betablockare, vissa neuroleptika samt antiarytmika och dosreduktion kan eventuellt behöva göras av dessa läkemedel.

Rekommenderad dos:

tabl 5-10 mg, kan upprepas vid återkomst av migränanfallet efter 2 tim, max 20 mg/dygn.

#### *Gemensamt för triptangruppen*

Det är väsentligt att framhålla att triptanerna inte är förstahandsmedel utan att migränpatienten skall pröva triptaner först när de läkemedel som finns som förstahandsval inte ger tillfredsställande effekt. Naturligtvis bör dock alla som inte får tillräcklig effekt av förstavalsmedicinerna ha tillgång till triptaner.

Triptanerna rekommenderas intas så snart patienten känner av säker migränhuvudvärk, men hjälper även om de tas i sent skede. För samtliga triptaner gäller att intag av dessa läkemedel skall ske först under huvudvärksfasen, eftersom hittills utförda provningar inte visat att triptaner har någon effekt om de intas under aurafasen, dvs inte heller har effekt på efterföljande huvudvärk i dessa situationer. Någon försämring i form av förlängd aurafas har dock heller inte framkommit (6).

Det finns en skillnad mellan triptanerna så tillvida att vissa patienter upplever bättre effekt och/eller mindre biverkningar av vissa triptaner än av andra. Det kan därför vara meningsfullt att patienten får pröva mer än en triptan. Migränpatienten är oftast också väl förtrogen med sin migrän och vill ofta ha tillgång till flera behandlingsalternativ och eventuellt flera beredningsformer. Patienten torde själv vara den bästa – efter att ha fått tillfredsställande information av behandlande läkare – att avgöra vilken behandling som är lämpligast vid varje enskilt anfall. Det är därför viktigt att behandlande läkare noga informerar och diskuterar igenom lämpligaste behandling med patienten.

Triptaner skall ej ges inom 24 timmar efter ergotaminintag.

Det är också väsentligt att man ser till migränpatientens livssituation i dess helhet för att förbättra hennes/hans situation. Detta tas också upp i separata avsnitt. Kvinnliga patienter utgjorde 75% av de patienter som sökte vid Neurologiska klinikens mottagning i Uppsala, jan 97-aug 98. Troligen representeras denna grupp av bland annat patienter med en något svårare migrän än de patienter som enbart går hos allmänläkare och det kan därför också vara av speciellt intresse att se migränsjukdomen ur ett genusperspektiv. Detta gäller även menstruationsrelaterad migrän, som kan innebära ett särskilt lidande för den relativt stora andel kvinnor som drabbas av detta.

## **Ergotaminläkemedel**

### *Ergotamin*

Ergotamin har sedan många år använts för behandling av migränanfall. Ergotaminalkaloidernas effekt utövas till största delen via agonistisk effekt på serotoninreceptorer, vilket leder till en kärlkontraktion. Ergotamin har oftast en god effekt på migränanfallet men ett av problemen är biverkningar som kan uppstå på grund av den långvariga kärlkonstriktionen. Även en stimulering

av dopamin-D<sub>2</sub>-receptorerna sker och detta kan ge biverkningar i form av illamående och kräkningar som är relativt vanliga. Vid överkonsumtion av ergotaminer uppstår ofta huvudvärk. Vid avgiftningsförsök från ergotaminer förvärras denna huvudvärk och tillkomst av illamående är vanligt, vilket leder till att patienterna har svårt att klara av avgiftning på egen hand. Sk ergotism med perifer vasokonstriktion i händer och fötter med ibland t o m svärpalperade perifera pulsar och parestesier som följd kan uppstå. Det är därför nödvändigt med god kontakt mellan förskrivande läkare och patient för att undvika ergotaminöverkonsumtion. Framför allt anses att det finns risk för komplicerade biverkningar vid kontinuerligt medicinintag av ergotaminer under en längre period, även vid relativt låga doser. Ergotaminpreparat skall därför intagas högst åtta dagar per månad. Max-dos ergotamin är 4 mg/dag och max-dos 10 mg/vecka samt max-dos 100 mg/år.

Ergotamin kombineras vanligen med koffein i syfte att öka absorptionen; dokumentation för detta saknas emellertid. Kombination av ergotamin med sedativa finns i fast beredning.

Kontraindikation är allvarliga kärl- eller leverskador, koronarsjukdom samt svåra infektionssjukdomar. Ergotamin skall ej ges inom sex timmar efter triptaner.

### *Dihydroergotamin*

Dihydroergotamin är effektiv vid behandling av migränanfall. Dihydroergotamin anses ha något mindre vasokonstriktiv effekt än ergotamin. Dihydroergotamin finns i flera beredningsformer: tabletter, beredning för injektion subkutant eller intramuskulärt samt som nässpray.

Dihydroergotamin som nässpray (Migranal Nasal) har nyligen godkänts (Sverige maj 1998). Dihydroergotamin i tablettform och som injektionslösning har funnits sedan tidigare också på indikationen migrän. Injektionslösningen finns inte i form för självadministration av patienten utan måste ges på läkarmottagning.

Dihydroergotamin i nässpray: rekommenderad dos är en spraydos (0,5 mg) i vardera näsborre vid start av migränhuvudvärk. En kvart senare kan dosen 0,5 mg + 0,5 mg upprepas vid behov. Dosen bör delas upp eftersom mängden annars blir för stor att ges som nasal engångsdos. Maximal plasmakoncentration har dock inte uppnåtts efter 15 minuter utan fås först efter cirka 45 minuter. Högsta rekommenderade initialdos och även maximal dygnsdos är 2 mg. Max-dos/vecka är 8 mg.

Dihydroergotamin i nässpray har jämförts med Cafergot (medeldos 2,7 mg ergotamin/attack) och man fann inga signifikanta skillnader i effekt mellan dessa båda substanser.

Vid jämförande studier mellan dihydroergotamin nässpray och sumatriptan 100 mg tablett samt placebo visades att dihydroergotamin nässpray liksom sumatriptan 100 mg tablett var signifikant mer effektiva än placebo. Dihydroergotamin nässpray har även jämförts med sumatriptan subkutan injektion (6 mg) vid behandling av akut migränanfall. Resultaten visar att sumatriptan injektion var signifikant bättre än dihydroergotamin nässpray vad gäller tidpunkt till huvudvärkslindring samt omfattning av huvudvärkslindring (7).

### *Hög placeborespons*

Ett intressant faktum som är känt sedan länge är att placeboresponsen vid migränprövningar vanligen är hög, ofta 20 upp till 40%. Detta visar att det finns psykologiska reaktioner som spelar stor roll vid migränanfallet. Det är också välbekant att förväntningar – i bägge riktningar – dvs såväl att framkalla som att förhindra migränanfall från att uppstå, har stor betydelse vid migrän. Detta fenomen är av intresse och skulle kanske kunna tas tillvara på ett konstruktivt sätt för att hos lämpliga migränpatienter användas i terapeutiskt syfte.

## Referenser

1. Läkemedelsmonografi Migpriv. Information från Läkemedelsverket 1999;10(1):53-6.
2. Läkemedelsmonografi Naramig. Information från Läkemedelsverket 1998;9(1):19-24.
3. Läkemedelsmonografi Zomig. Information från Läkemedelsverket 1998;9(1):13-18.
4. Läkemedelsmonografi Maxalt. Information från Läkemedelsverket, 1998;9(7):55-60.
5. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink F-BM, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin, for the Sumatriptan Aura Study Group. Neurology 1994;44:158792.
6. Touchon J, Bertin L, Pilgrim AJ, Ashford E, Bes A. A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamin nasal spray in the acute treatment of migraine. Neurology 1996;47(2):361-5.

---

## Profylaktisk behandling av migrän

LARS JACOB STOVNER

---

### Allmänna principer

Beslutet om att sätta in profylaktisk behandling vid migrän bör fattas av läkare och patient tillsammans, sedan patienten grundligt informerats om både fördelar och eventuella nackdelar. Det är viktigt att patienten förstår målet med behandlingen, dvs att minska anfallens frekvens eller intensitet. Man får ofta vara mycket nöjd om anfallsfrekvensen, eller antalet huvudvärksdagar, minskar med hälften. Endast i undantag kan man eliminera anfällen helt. Man bör därför också försöka få en optimal anfallsbehandling även om patienten använder läkemedel profylaktiskt. För att kunna dokumentera effekten är det oftast lämpligt att patienten för anfallsdagbok, där han/hon antecknar anfallslängd och intag av anfallskuperande läkemedel i några veckor före och efter starten av den profylaktiska läkemedelsbehandlingen. De flesta patienter önskar börja behandlingen omedelbart. Många patienter har redan registrerat anfallsfrekvensen de senaste månaderna. Om patienten inte gjort det kan man försöka att rekonstruera anfallsmönstret en tid tillbaka, så att man har något att jämföra med vid behandlingsstarten. Patienten bör också informeras om eventuella biverkningar och man bör betona vikten av att läkemedlen tas dagligen.

Innan den profylaktiska behandlingen sätts in bör man naturligtvis ha prövat olika icke-farmakologiska åtgärder och identifierat och eliminerat eventuella utlösande och förvärrande faktorer i patientens omgivning och psykosociala miljö.

Dessutom bör läkaren försäkra sig om att diagnosen är korrekt. Ofta uppkommer behovet av anfallsprofylax på grund av att anfallssituationen förvärrats hos patienter med känd migrän. Man bör komma ihåg att migränpatienter också kan få huvudvärk av andra orsaker och att dessa eventuellt bör uteslutas genom adekvata kompletterande undersökningar. Om anfällen är mycket täta (>6/månad) och patienten använder anfallskuperande läkemedel är det troligt att det

föreligger en läkemedelsinducerad huvudvärk som bör behandlas med avväjning av de anfallskuperande läkemedlen innan man eventuellt sätter in migränprofylax (se avsnittet "Transformerad migrän", kronisk daglig huvudvärk och läkemedelsinducerad huvudvärk).

### **Indikationer för anfallsprofylax**

Anfallsprofylax är ofta indicerad vid en anfallsfrekvens på  $\geq 3$  per månad, framför allt då den anfallskuperande effekten är dålig och varje anfall pågår i flera dagar. Vid allvarliga och långvariga anfall som i hög grad påverkar livskvaliteten eller vid anfall med betydande neurologiska symtom som kan utgöra en risk för kvarstående neurologiska men kan man också ta ställning till profylax även om anfällen är sällsynta.

### **Val av läkemedel**

Vid val av läkemedel bör man ta hänsyn till dokumenterad effekt, säkerhet, biverkningar och kostnad.

Många äldre läkemedel saknar dokumentation som håller måttet enligt dagens vetenskapliga standard (1).

Oftast provar man med en beta-blockerare först, därefter pizotifen, valproat och amitriptylin. De flesta av dessa läkemedel har också andra indikationer. Doseringen vid migrän är ofta lägre än vid andra tillstånd som samma läkemedel också används för. För att undvika biverkningar bör man starta med en låg dos, som sedan ökas långsamt.

Patientens tidigare erfarenhet av migränprofylaktiska medel bör gås igenom ordentligt. Ibland kan bristande effekt bero på dålig compliance eller på att läkemedlet inte använts tillräckligt länge eller i tillräckligt hög dos. Oacceptabla biverkningar kan bero på för hög dos eller på för snabb upptrappning.

Man bör känna till kontraindikationer och biverkningar innan profylaxen sätts in (se nedan under respektive läkemedel). Amitriptylin, valproat och pizotifen bör t ex inte ges till överviktiga patienter, beta-blockerare bör undvikas vid bronkialastma, claudicatio intermittens, lågt blodtryck och ortostatiska problem.

Migrän har en stor grad av komorbiditet med andra tillstånd, vilket gör att man kan använda sig av läkemedlens övriga effekter och biverkningar på ett positivt sätt. Man kan t ex välja att ge beta-blockerare till patienter som har högt blodtryck eller palpitationer/takykardi, amitriptylin till patienter med depression eller sömnbesvär, valproat till patienter med epilepsi eller humörsvängningar eller valproat, amitriptylin eller pizotifen till underviktiga patienter.

### **Behandlingslängd**

De flesta läkemedlen visar inte effekt förrän efter en tids användning. De bör därför provas under ett par månader i adekvata doser innan man kommer fram till att de inte har effekt, såvida de inte har oacceptabla biverkningar. Om ett läkemedel är effektivt kan patienten stå på det under ett halvår till ett år innan man försöker trappa ned dosen för att se om patienten fortfarande behöver medlet.

## Möjliga mekanismer för effekten av profylaktiska migränläkemedel

De flesta läkemedel som används förebyggande vid migrän har egentligen utvecklats för andra ändamål. Effekten på migrän har ofta upptäckts av en tillfällighet och man vet inte säkert hur de verkar.

När det gäller beta-blockerare har man diskuterat både perifer vasodilatation och effekt på centrala adrenerga fibrer (2). För pizotifen och metysergid, som ofta kallas serotoninantagonister, har man antagit att effekten har samband med blockad av 5HT<sub>2B</sub> - eller 5HT<sub>2C</sub> -receptorer eller med en vasokonstriktorisk effekt på de kranieella kärlen. Effekten av valproat beror troligen framför allt på centralnervösa effekter, möjligen via en ökning av den inhibitoriska GABA-transmittorn, minskning av excitoriska system eller via ämnets membranstabiliserande egenskaper. Effekten av antidepressiva kan ha att göra med effekten på de centrala 5HT-receptorerna. Den kliniska effekten tycks inte vara knuten till någon antidepressiv effekt hos dessa patienter. För kalciumantagonisterna tror man att den eventuella effekten på migrän knappast kan bero på effekter på de perifera kärlen utan att den snarare är knuten till en effekt på det centrala nervsystemet. Den bäst dokumenterade av dessa (flunarizin) har en rad CNS-biverkningar och även en antiepileptisk effekt.

### Beta-blockerare

Flera beta-blockerare som saknar egenstimulerande effekt (propranolol, metoprolol, timolol och atenolol) har väl dokumenterad profylaktisk effekt vid migrän (1-3), medan de med partiell beta-receptoragonistisk effekt, såsom alprenolol, pindolol eller oxyprenol, inte har någon effekt. Det tycks inte ha någon betydelse för effekten på migränen om de verkar selektivt på beta-1-receptorer (atenolol och metoprolol), om de är lipofila och penetrerar in i CNS (propranolol, metoprolol, timolol) eller har membranstabiliserande egenskaper (propranolol) eller hög affinitet för 5-HT-receptorer (propranolol).

Beta-blockerare är relativt kontraindicerade vid bronkialastma (använd eventuellt atenolol eller metoprolol, som är tämligen kardioselektiva), hjärtblock eller -svikt samt claudicatio intermittens.

Biverkningar är vanliga hos migränpatienter (cirka 35% vid behandling med timolol och propranolol) (4). De vanligaste är trötthet och kraftlöshet, ortostatisk hypotension med yrsel och synkope vid uppresning, kalla händer och fötter, gastrointestinala biverkningar (diarré, obstipation), impotens och sömnstörningar med mardrömmar. Biverkningar är sällsynta vid seponering, men man rekommenderar gradvis dosreduktion under 1- 2 veckor vid seponering.

Av de nedanstående beta-blockerarna finns det ingen dokumentation om att något av preparaten skulle ha bättre effekt än de övriga. Det är ofta svårt att göra sig förtrogen med användning och dosering av ett läkemedel. Om en patient inte svarar på behandling med en beta-blockerare kan en annan beta-blockerare ibland visa effekt. Vid svåra CNS- biverkningar (oftast sömnstörningar) kan atenolol, som inte penetrerar CNS, vara ett alternativ. Propranolol (Inderal, Propranolol) är en oselektiv beta-blockerare som är lipofil och därför absorberas väl och passerar över i CNS. Den är föremål för en första-passageeffekt och har en låg biotillgänglighet (25%) med en stark variation i plasmakoncentration vid peroral dosering. Den terapeutiska dosen kan därför variera mycket – från 40 till 180 mg. Starta gärna behandlingen med en låg dos (20-40 mg/dag) och öka dosen under 1- 2 veckor. Standardpreparat ges två gånger dagligen, depotpreparat en gång dagligen.

Timolol (Blocadren) är också oselektiv och penetrerar CNS, men har högre biotillgänglighet (50%) än propranolol. Doseringen är 10-20 mg, fördelad på två doser dagligen.

Metoprolol (Metoprolol, Seloken, Selo-Zok) är kardioselektiv, penetrerar CNS och har en biotillgänglighet på 40%, med stora individuella variationer i plasmakoncentrationen. Doseringen är 50-200 mg, fördelad på två doser, eventuellt en dos vid depotpreparat.

Atenolol (Alinor, Atenolol, Coratol, Tenormin, Uniloc) är också kardioselektivt men penetrerar inte CNS. Medlet absorberas ofullständigt och har en biotillgänglighet på cirka 40%, men har relativt små variationer i plasmakoncentration. Atenolol kan ges en gång dagligen i doser på 25-100 mg.

### **Valproat (Orfiril, Deprakine)**

är det nyaste preparatet som blivit vanligt vid migränbehandling och många neurologer anser det redan vara ett andra- eller till och med förstahandsval vid migränprofylax. Preparatet har i Norge de godkända indikationerna epilepsi och manodepressiv sjukdom. Det är endast i USA som det är godkänt för behandling av migrän.

Dokumentationen vad gäller effekt och biverkningar vid migränbehandling är av god kvalitet, eftersom studierna har genomförts under den senaste tioårsperioden (1). Ett antal öppna studier har visat en klar effekt och alla de fyra dubbelblinda studierna har visat en minskning i anfallsfrekvensen på mellan 39 och 43% jämfört med placebo (5, 6). En mindre jämförande studie har visat lika god effekt som för propranolol. Valproat medför framför allt minskad anfallsfrekvens, medan anfallsintensitet och -längd är oförändrad.

Underhållsdoseringen vid migrän ligger oftast på 900-1 200 mg/dag, fördelad på tre doser med vanlig beredningsform och på två doser med retardformulering. Undertecknad har goda erfarenheter med att starta med retardformulering på 300 mg x 2 och sedan öka dosen till 300 + 300 mg efter en vecka. Vid illamående kan man starta med endast 300 mg på kvällen och öka dosen till 900 mg under flera veckor. Det föreligger ett visst dos-responssamband, där de patienter som får en partiell effekt av en låg dos tycks kunna få en bättre effekt av en högre dos. Om effekten av en låg dos uteblir får patienten oftast inte heller någon effekt av en högre dos.

De vanligaste biverkningarna är viktökning, gastrointestinala problem (illamående, dyspepsi och diarré) och påverkan på centrala nervsystemet (sedering, yrsel, ataxi, tremor). Sedering och slöhet är ofta ett mindre problem än vid behandling med beta-blockerare. Polycystisk ovariesjukdom rapporteras hos många kvinnor med epilepsi som behandlas med valproat. Håravfall kan uppstå efter några månaders användning och är i regel övergående. Medlet är teratogent och bör inte användas av kvinnor i fertil ålder utan säker antikonception. Allvarlig toxisk leverskada, som är fruktad vid epilepsibehandling, har inte rapporterats vid migränbehandling i studier på detta preparat. Biverkningen har oftast rapporterats hos barn med svårbehandlad epilepsi och hjärnskador som behandlas med multipla antiepileptika. Tillståndet är oerhört sällsynt hos vuxna på monoterapi. En ofarlig transaminasstegring är relativt vanlig (5).

Patienten bör följas upp noggrant det första halvåret. Ta serumrutinprover och leverprover efter 3-4 veckor. Serumkoncentrationen bör ligga inom det terapeutiska området (300-600 mikromol/l), men många patienter har god effekt också vid serumkoncentrationer under den nedre gränsen, vilket man kan pröva vid svåra biverkningar. Om transaminaserna är >2 x normalnivån bör preparatet sättas ut och man bör eventuellt starta med en lägre dos.

### **Pizotifen (Sandomigrin)**

är en potent 5-HT<sub>2</sub> -receptorantagonist, som också har en viss antihistamin och antikolinerg effekt. Effekten vid migrän är relativt väl dokumenterad, även om de flesta studierna härrör från 60- och 70-talet (1).

Vanlig underhållsdos är 1,5-3,0 mg. Man bör starta med en tablett (0,5 mg), som sedan ökas med en tablett var tredje dag. Läkemedlet kan ges tre gånger dagligen eller endast till kvällen. Biverkningar är sederig, som ofta försvinner efter en tid, och ökad aptit samt viktökning. Viktökningen är oftast måttlig, men förekommer hos upp till 80% av patienterna, vilket ofta begränsar användningen. Allvarliga biverkningar är sällsynta.

### **Antidepressiva**

Av dessa är effekt dokumenterad framför allt för amitriptylin (Saroten, Tryptizol) (1). En studie har visat lika goda resultat som med propranolol. Det föreligger stora individuella skillnader i dosering. För att hindra patienterna från att sluta med behandlingen på grund av biverkningar rekommenderas behandlingsstart med bara 10 mg till kvällen med en gradvis ökning med 10 mg varannan vecka tills 50 mg uppnås i kvällsdosen. Om preparatet tolereras väl kan dosen ökas ytterligare. Biverkningar är sederig, viktökning, muntorrhet, urinretention, obstipation, hypotension och arytmi. Läkemedlet är kontraindicerat vid glaukom med trång kammarvinkel och vid urinretention. Det föreligger få studier om de specifika serotoninåterupptagshämmarnas (SSRI) effekt på migrän. Fluvoxamin (Fevarin) har visat effekt i en studie (7), medan två studier på fluoxetin (Fluoxetin, Fontex, Seroscand) har visat motsägelsefulla resultat.

### **Metylsergid (Deseril)**

är inte längre registrerat i Norge. Effekt är visad i tre äldre studier (1). Jämförande studier har visat att preparatet är åtminstone lika bra som pizotifen, propranolol och flunarizin. Läkemedlet ges i doser om 3-6 mg dagligen fördelat på tre doser. För att minska biverkningarna bör man starta med 1 mg/dag och öka dosen var tredje dag. Biverkningarna består av illamående, dyspepsi, sederig och depression. Vad som framför allt har begränsat användningen av preparatet är emellertid risken för retroperitoneal, pleural och kardiell fibros. Dessa tillstånd uppstår vid längre tids användning och man rekommenderar därför 4-6 månaders behandling åt gången med ett uppehåll på två månader mellan varje behandlingsomgång. Tidiga symtom på fibros är abdominella smärtor, urologiska problem, ryggsmärtor och dyspné. Preparatet bör trappas ned gradvis inför seponering för att man ska undvika "rebound"-huvudvärk.

### **Kalciumantagonister**

Flunarizin (Sibelium), som har den mest väldokumenterade effekten på migrän inom denna grupp (1), är inte registrerat i Norge. Den har både kalciumkanaloch histamin-1-receptorblockerande effekt. Jämförande studier tyder på att effekten är lika bra som vid behandling med beta-blockerare (8) och pizotifen. Läkemedlet doseras en gång dagligen (till kvällen på grund av sederig) med 5 mg (1 tablett) den första veckan, därefter 10 mg till kvällen. Vid biverkningar kan man eventuellt ge bara 5 mg. Biverkningar är sederig, viktökning och gastrointestinala besvär, depression och extrapyramidala biverkningar (parkinsonism, tardiva dyskinesier och akatisi). Depression kan uppstå efter en latens på några månader (8). Medlet är kontraindicerat vid parkinsonism och depression. För verapamil (Verakard, Isoptin) finns dokumenterad migränprofylaktisk effekt endast i fyra studier av relativt dålig kvalitet. Tre av studierna visade signifikant bättre effekt än placebo (1). Dokumentationen är emellertid så pass dålig att preparatet endast kan rekommenderas på prov då andra preparat inte visar effekt eller inte kan användas. Den dagliga dosen bör vara 240-360 (480) mg/dag fördelad på tre doser, eventuellt på två doser vid depotpreparat. Biverkningar är hypotension med ortostatisk yrsel, obstipation, hjärtblock, illamående, ödem och huvudvärk. Medlet är kontraindicerat vid AV-block grad II-III, "sick sinus" syndrome och bradykardi.

## Antiflogistika (NSAID)

Av de antiflogistika som finns på den norska marknaden har acetylsalicylsyra, naproxen och ketoprofen studerats med adekvata metoder mot migrän. Naproxen är mest väldokumenterat av dessa medel, även om studierna inte är av särskilt hög kvalitet (1). Preparatet har visat bäst effekt i doser på 1 100 mg/dag fördelat på två doser. Dessa doser kan också ha en förebyggande effekt på menstruationsrelaterad migrän om medlet tas veckan före och efter menstruationen (9). Biverkningar är dyspepsi, gastrit, ulcus pepticum och diarré. Kontraindikationer är ulcussjukdom och behandling med antikoagulantia. Acetylsalicylsyra och ketoprofen har inte visat någon övertygande effekt (1).

## Klonidin (Catapresan)

Detta är en alfa-2-receptoragonist som även används vid hypertoni. I Norge har medlet migrän som en godkänd indikation trots att effektdokumentationen är mycket tveksam (1).

## Magnesium

Två studier med adekvat metodologi har studerat effekten av peroral Mg<sup>++</sup>-tillförsel. En studie med 20 mmol (486 mg) fördelat på två doser visade ingen säker effekt (10), medan en annan studie där man använde 24 mmol (cirka 600 mg) visade klar effekt (11). Den sista studien visade inget klart samband mellan serummagnesiumkoncentrationer för behandling och effekt. De vanligaste biverkningarna var diarré och gastrointestinala problem.

## Konklusion

När man ska ta ställning till förebyggande migränbehandling bör patienten informeras noggrant och få ta aktiv del i beslutet. Förebyggande behandling är indicerad vid  $\geq 3$  anfall per månad eller om anfällen är mindre frekventa men mycket plågsamma eller medför risk för bestående neurologiska men. Före behandlingsstarten bör eventuella utlösande faktorer uteslutas, liksom andra orsaker till huvudvärken än migrän. Man bör vidare dokumentera anfallsfrekvensen före och under den förebyggande behandlingen med hjälp av en anfallsdagbok. Ett realistiskt mål är att minska anfallsfrekvensen med över 50%. Vid preparatval bör hänsyn tas till kontraindikationer och man bör om möjligt dra nytta av preparatets övriga effekter på eventuella samtidiga sjukdomstillstånd. För att undvika biverkningar bör man öka dosen gradvis och ge lägsta möjliga dos. Förstahandsval är oftast beta-blockerare, därefter valproat och pizotifen. Behandling med antidepressiva, kalciumblockerare, NSAID och metysergid kan också prövas.

## Litteratur

1. Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997;17:73-80.
2. Tfelt-Hansen P, Shanks GR. Beta-adrenoceptor blocking drugs. In: Olesen J, editor. *The Headaches*. New York: Raven Press, Ltd., 1993:363-72.
3. Andersson KE, Vinge E. Beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs* 1990;39:355-73.
4. Tfelt Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1984;69:1-8.

5. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996;36:547-55.
6. Rothrock JF. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17:81-3.
7. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994;34:476-8.
8. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31:650-7.
9. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990;30:705-9.
10. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996;16:436-40.
11. Peikert A, Wilimzig C, Kohne Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996;16:257-63.

---

## **Migrän och hormonell antikonception inklusive risk för stroke**

**ROLF SALVESEN**

---

Kliniker har länge haft intrycket att migrän är associerad med ökad risk för stroke och en rad retroprospektiva undersökningar har uppfattat migrän som en distinkt riskfaktor för hjärninfarkt hos unga vuxna (1-3). Kontrollerade studier har bekräftat att patienter med migrän har signifikant ökad risk för ischemisk stroke; dels bara påvisad för klassisk migrän hos män (4), dels bara för unga kvinnor under 45 år (5). Stora prospektiva kohortstudier har bekräftat att migrän medför en moderat, men signifikant, riskökning för hjärninfarkt (6, 7).

Kort efter det att hormonell antikonceptionsbehandling (p-piller) lanserades kom rapporter om ischemisk stroke hos kvinnor som använde dessa medel (8). Senare har det påvisats att p-piller med högt östrogeninnehåll (>50 mikrogram östradiol) är en oberoende riskfaktor för stroke hos kvinnor (9- 11) och nya studier visar att även användning av preparat som innehåller 30-40 mikrogram östrogen är behäftade med en viss ökad risk för hjärninfarkt (12, 13).

Mot denna bakgrund har man fruktat att användning av p-piller hos unga kvinnor med migrän skulle innebära en särskilt ökad risk och kasuistiska rapporter har styrkt detta (14). Lidegaard ansåg att migrän var en så påtaglig riskfaktor för stroke att han använde tillståndet som exklusionskriterium i sin fall-kontrollstudie, där han analyserade användning av p-piller som potentiell orsak till cerebrala tromboembolier (12). Han angav ändå att drygt 30% av

migränpatienterna i strokegruppen använde p- piller mot drygt 17% av migränpatienterna i kontrollgruppen.

Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women fann i en stor kontrollerad studie att migrän var associerad med en ökad risk för ischemisk stroke hos unga kvinnor, speciellt om de använde hormonell antikonception (15).

I en väl genomförd fall-kontrollstudie fann Tzourio och medarbetare ingen skillnad i prevalens av migrän hos 212 strokepatienter och lika många kontrollpersoner, men i undergruppen kvinnor yngre än 45 år var migrän associerad med en signifikant ökad risk för stroke ( $p=0,03$ ) (5). Andelen p-pilleranvändare var likartad i båda grupperna och författarna fann heller ingen relation mellan migrän och användning av p-piller i gruppen kvinnor under 45 år.

I en senare fall-kontrollstudie, som var begränsad till kvinnor under 45 år, fann samma franska grupp en stark association mellan migrän och ischemiskt slaganfall, en tredubbel risk för stroke vid migrän utan aura och en sexdubbel risk vid migrän med aura (16). P-pilleranvändning studerades också: 65% av strokepatienterna och 36% av kontrollpatienterna använde sådana medel. Denna skillnad var höggradigt signifikant med  $p<0,001$ . Riskökningen var större för p-piller med 50 mikrogram östrogen (odds ratio 4,8), men också signifikant för piller med 30-40 mikrogram östrogen (odds ratio 2,7). Den klart största risken för stroke fanns hos kvinnor som hade migrän och samtidig användning av p-piller; användning av dessa medel ledde till fyrdubbel risk för ischemiskt slaganfall i jämförelse med kvinnor som hade migrän men inte använde p-piller. Odds ratio i jämförelse med kvinnor som varken hade migrän eller använde östrogener var 13,9, vilket var höggradigt signifikant ( $p<0,001$ ). Riskökningen var särskilt stor hos rökare och rökning föreföll vara en ännu starkare prediktor för stroke än p-pilleranvändning. Författarnas slutsats var att unga kvinnor om de använder p-piller bör välja ett med låg östrogendos (16).

I en studie från Italien publicerad i Lancet undersökte man över 300 patienter mellan 15 och 45 år gamla med TIA eller slaganfall och jämförde dem med en kontrollgrupp med samma ålders- och köns- fördelning (17). Man fann återigen en signifikant association mellan migrän och slaganfall och denna var särskilt stark hos kvinnor yngre än 35 år och speciellt hos dem med aura. I slaganfallsgruppen var det sju kvinnor som använde p-piller och hade migrän (5%), medan det inte var någon av kontrollerna som hade denna kombination; användning av hormonell antikonception ökade alltså risken för slaganfall signifikant hos patienter med migrän ( $p<0,001$ ). När man studerade migrän utan och med aura visade det sig att den signifikant ökade risken för slaganfall bara gällde grupper som hade migrän med aura (17). Författarnas konklusion är att unga kvinnor med migrän inte bör använda p-piller alternativt använda preparat med låg dos östrogen för att minska risken för slaganfall. I varje fall bör man noggrant utvärdera komorbiditet och rökvanor hos kvinnor som har migrän med aura innan man förskriver sådana medel.

En stor kohortstudie från USA som publicerades 1997 fann också en klart ökad risk för ischemisk stroke hos patienter med migrän, speciellt hos yngre personer (odds ratio 2,8 vid 40 år mot 1,7 vid 60 års ålder) (7). När man studerade kvinnliga strokepatienter som också hade migrän och var under 45 år visade det sig att alla dessa använde p-piller. Talen var dock så små att skillnaden inte var signifikant. I absoluta tal var prevalensen av slaganfall i gruppen kvinnor mellan 15 och 45 år med migrän i denna studie 7 promille.

Det är alltså rimligt och väldokumenterat att användning av östrogeninnehållande p-piller hos kvinnor med migrän är associerad med en signifikant, om än moderat, ökad risk för ischemiskt slaganfall. Detta gäller särskilt gruppen kvinnor som har migrän med aura. Risken är störst vid användning av preparat som innehåller 50 mikrogram östrogen eller mer, men är också ökad för preparat med 30-40 mikrogram östrogen. Rökning potentierar denna risk. Alternativa former för prevention bör övervägas för kvinnor som har migrän med aura, särskilt om det också föreligger

andra riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom, t ex hypertoni, rökning, diabetes eller hyperkolesterolemi. Det föreligger inte säkra data som kan besvara frågeställningen om hormonell antikonception med enbart gestagener också utgör en risk.

Den andra problemställningen rörande migrän och hormonell antikonception är huruvida p-piller påverkar frekvensen och svårighetsgraden av migränanfall. Genomförda studier pekar åt alla håll (18). Medan några rapporterar ökade besvär hos upp emot hälften av patienterna (19, 20) har andra funnit förbättring hos så många som 35% (21). I dubbelblinda placebokontrollerade studier har man inte påvisat någon skillnad i huvudvärksfrekvens hos kvinnor med eller utan p-piller (22). Som en huvudregel förefaller det som om migränmönstret inte förändras av p-pilleranvändning (23). Några rapporter indikerar dock en ökad förekomst av debuterande migrän hos kvinnor som använder p-piller jämfört med en kontrollgrupp (21, 24). Om situationen förvärras efter insättning av p-piller kan utsättning av dessa övervägas, men för övrigt kan inte sådana medel uppfattas som kontraindicerade hos migränpatienter av detta skäl. Inga anfallskuperande medel är kontraindicerade på grund av östrogenbehandling.

### **Sammanfattning**

P-piller kan förskrivas till kvinnor som har migrän utan aura. På grund av risken för ischemiskt slaganfall bör man företrädesvis använda alternativa former av antikonception hos kvinnor som har migrän med aura. Om kvinnan dessutom röker är risken särskilt stor. P-piller bör kanske sättas ut om migrän debuterar efter insättning av p-piller och bör definitivt sättas ut om patienten får sina första anfall med aura efter det att p-piller har satts in (25).

### **Referenser**

1. Hindfelt B, Nilsson O. Brain infarction in young adults with particular reference to pathogenesis. *Acta Neurol Scand* 1977;55:145-57.
2. Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: A practical approach. *Stroke* 1983;4:110-4.
3. Spaccavento LJ, Solomon GD. Migraine as an etiology of stroke in young adults. *Headache* 1984;24:19-22.
4. Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989;42:773-80.
5. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alperovitch A, Tehindrazanarivelo A et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ* 1993;307:289-92.
6. Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittross A, Cook N, Manson JA et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 1995;52:129-34.
7. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54:362-8.
8. Lorentz IT. Parietal lesion and «Enovid». *BMJ* 1962;2:1191.
9. Royal College of General Practitioners. Further analysis of mortality in oral contraceptive users. *Lancet* 1981;1:541-6.

10. Vessey MP, Lawless M, Yeates D. Oral contraceptives and stroke: findings in a large prospective study. *BMJ* 1984;289:530-1.
11. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Fatal stroke and use of oral contraceptives: findings from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1992;136:35-45.
12. Lidegaard Ø. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 1993;306:956-63.
13. Heinemann LAJ, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R et al. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ* 1997;315:1502-4.
14. Titus F, Montalbán J, Molins A, Gili J, Lopez M, Codina A. Migraine-related stroke: brain infarction in superior cerebellar artery territory demonstrated by nuclear magnetic resonance. *Acta Neurol Scand* 1989;79:357-60.
15. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in Young women: associated risk factors. *JAMA* 1975;231:718-22.
16. Tzourio C, Tehidrazanarivelo A, Iglesias S, Alpérovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830-3.
17. Carolei A, Marini C, De Matteis G, and the Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. History of migraine and risk of cerebral ishaemia in young adults. *Lancet* 1996;347:1503-6.
18. Welch KMA, Darnley D, Simkins RT. The role of estrogen in migraine: a review. *Cephalalgia* 1984;4: 227-36.
19. Phillips BM. Oral contraceptive drugs and migraine. *BMJ* 1968;2:99.
20. Whitty CWM, Hockaday JM. Migraine: a follow-up study of 92 patients. *BMJ* 1968;1:735-6.
21. Larsson-Cohn U, Lundberg PO. Headache and treatment with oral contraceptives. *Acta Neurol Scand* 1970; 46:267-78.
22. Cullberg J. Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen/estrogen combinations: a double-blind comparison with a placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1972; Suppl 236:259-76.
23. Bousser MG, Massiou H. Migraine in the reproductive cycle. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds). *The Headaches*. Raven Press, New York 1993:413-9.
24. Kudrow L. The relationship of headache frequency to hormone use in migraine. *Headache* 1975;15:36-49.
25. Davies P. Migraine and the pill. *News in Headache (The Educational Newsletter of the International Headache Society)* 1992; 2: No 1, page 1.

---

## Behandling av migrän under graviditet och amning

Gunnar Bovim

---

Det är oklart hur stor förekomsten av migrän under graviditet är. Den traditionella uppfattningen har varit att huvudvärksfrekvensen minskar generellt, sedan den hos en del patienter förvärrats under den första trimestern. Prospektiva studier kan dock tyda på att den tredje trimestern är besvärligare än början av graviditeten. Aktuella data tyder på att migrän oftast återgår till ungefär den vanliga nivån under amningsperioden/post partum-perioden, men resultaten är inte entydiga. Det förekommer ofta fler aurafenomen i samband med migrän under graviditet och aurafenomenen kan också vara något atypiska genom att övergående domningar/pareser i någon av de övre extremiteterna är relativt vanliga hos gravida kvinnor. Preliminära data från en studie av över 2 000 gravida kvinnor i Trondheim visar att migränpatienter har fler episoder med lokaliserade neurologiska fenomen under graviditeten än gravida kvinnor utan känd migrän. För den enskilda patienten finns flera differentialdiagnoser för dessa fenomen, t ex transitorisk ischemisk attack och karpaltunnelsyndrom. Huvudvärksfasen av migränanfallet kan vara mindre uttalad och saknas för en del patienter. Patienten får då migränaura utan migrän ("migrän sine migrän"). Trots detta har många gravida migränpatienter besvärlig huvudvärk också under graviditeten och en del kvinnor har sin migrändebut under graviditeten. Differentialdiagnostiskt bör man vara observant på att huvudvärk som debuterar under graviditeten kan ha andra orsaker, framför allt benign intrakraniell hypertoni och intrakraniell venös trombos (sinusventrombos), som båda är vanligare hos gravida än hos icke-gravida kvinnor.

### Begrepp

För att bedöma eventuella skadliga effekter vid läkemedelsbehandling under graviditet bör några begrepp definieras: Teratogenicitet: Förmågan hos en exogen substans att ge upphov till medfödda missbildningar som konstateras vid födseln. Definitionen utvidgas också ofta till att omfatta mindre och latent strukturella och beteendemässiga avvikelser. Fetala tillväxtrubbningar: Den vanligaste läkemedelstoxiska effekten vid läkemedelsintag under andra och tredje trimestern. Perinatale effekter: Substansers förmåga att påverka till exempel uterina kontraktioner, själva förlossningen, direkta effekter på det nyfödda barnet genom abstinensmekanismer eller homeostatiska effekter.

### Anfallsbehandling

Hos en del gravida kvinnor med migrän är anfallen så plågsamma att behandling är nödvändig. Icke- medikamentell behandling bör eftersträvas mer aktivt hos gravida än hos icke-gravida kvinnor. Förhållandena bör anpassas så att patienten kan lägga sig i ett tyst, svalt och mörkt rum under en kortare eller längre stund, regelbunden sömn rekommenderas osv. De flesta känner "sin migrän" så väl att de kan undvika de mest provocerande faktorerna. Sedan man provat detta finns det ändå vissa tillfällen då läkemedelsbehandling är önskvärd.

Behandlingsgången vid migrän är något annorlunda för gravida än för andra patienter.

Paracetamol kan vara en hjälp mot migränen för en del och kombinationen med metoklopramid tycks oskadlig vid graviditet. Citat ur den norska Felleskatalogen: Paracetamol: "Passage till placenta: En viss passage över i placenta kan förväntas. Teratogen effekt finns inte beskriven."

Man bör anta att behandling med paracetamol under graviditet är ganska utbredd. Metoklopramid: "Metoklopramid har använts omfattande under graviditet utan att några teratogena eller andra skadliga effekter på fostret eller på det nyfödda barnet kunnat påvisas. Försiktighet rekommenderas emellertid vid behandling med metoklopramid under den tredje trimestern."

Acetylsalicylsyra (ASA) kan via prostaglandinsynteshämning ge upphov till olika perinatale effekter. Citat ur Felleskatalogen: "Passage till placenta: Passerar över i placenta. Mot slutet av graviditeten bör acetylsalicylsyra undvikas på grund av risk för blödningstendens, tillslutning av ductus arteriosus in utero och kontraktionshämmande effekt." Vidare är det känt att blödningen vid förlossningen kan öka och att den neonatala hemostasen kan hämmas. Under de första två trimestrarna finns emellertid inga säkra komplikationer vid användning av medlet, dvs någon teratogen effekt har inte påvisats. På andra indikationer används ASA idag senare under graviditeten (upp till åttonde månaden). När under graviditeten man ska rekommendera att preparatet sätts ut blir därför en bedömningsfråga i varje enskilt fall.

NSAID kan troligen användas under den första delen av graviditeten, men Felleskatalogen säger: Naproxen: "Fosterskador har konstaterats vid behandling med prostaglandinsynteshämmare under tredje trimestern. Det finns rapporterat prematur tillslutning av ductus arteriosus, vilket kan resultera i primär pulmonell hypertension och degenerativa förändringar i myokardiet hos det nyfödda barnet. Det kan också uppstå trombocytrubbningar med blödningar, nedsatt njurfunktion, oligohydramni och gastrointestinala blödningar eller perforation som följd. De flesta studier visar att fostret är relativt motståndskraftigt mot prematur tillslutning av ductus arteriosus före vecka 34-35 under graviditeten, men det finns rapporter om enstaka fall av prematur tillslutning då fostret exponerats före vecka 30. Läkemedel i denna preparatgrupp förlänger graviditeten och verkar hämmande på kontraktioner i uterus. Naproxen har inte visat teratogenicitet i djurförsök. Passage till placenta: Passerar över i placenta. Säkerhet under graviditet finns inte dokumenterad. Behandling under graviditet kräver noggrann avvägning av möjliga fördelar mot potentiella risker för mor och barn, framför allt under den tredje trimestern".

Ergotaminpreparat är kontraindicerade under graviditet på grund av uteruskontraherande effekt.

Av de nyare specifika serotoninagonisterna är sumatriptan, naratriptan och zolmitriptan registrerade i Norge. Behandling med dessa under graviditet är knappast tillräckligt utprovad. Citat ur Felleskatalogen:

Sumatriptan: "Passage till placenta: Erfarenheten av behandling med sumatriptan till gravida är begränsad. Det föreligger en förhållandevis liten marginal mellan rekommenderad klinisk dos till människa och doser som lett till fosterdöd i djurförsök, varför behandling under graviditet inte rekommenderas."

Naratriptan: "Passage till placenta: Behandling under graviditet rekommenderas inte, eftersom säkerheten inte är tillräckligt undersökt."

Zolmitriptan: "Passage till placenta: Säkerheten för behandling med zolmitriptan under graviditet är inte undersökt. Medlet bör användas av gravida endast om fördelen med behandlingen uppväger möjliga risker för fostret."

### **Förebyggande behandling**

Det är sällan indicerat med förebyggande migränbehandling under graviditet. Huvudregeln bör istället vara att man försöker sätta ut pågående profylaktisk behandling hos kvinnor som blivit gravida. Då ett behov av förebyggande behandling ändå uppkommer är troligen betablockerare (t

ex propranolol) det minst skadliga. Citat ur Fellskatalogen: "Passage till placenta: Hållpunkter för teratogen effekt vid behandling med propranolol saknas. Betablockerare bör dock inte ges under graviditet annat än om det är absolut nödvändigt. Betablockerare leder till minskad placentafunktion, vilket kan medföra fosterdöd och för tidig förlossning. Preparaten kan bland annat ge bradykardi hos fostret, ge upphov till bradykardi och hypoglukemi hos det nyfödda barnet och ökad risk för kardiella och pulmonella komplikationer efter födelsen." Som ett alternativ till betablockerare, kan pizotifen ha en förebyggande effekt mot migränanfall. Dokumentationen anger dock att behandling under graviditet bör ske med försiktighet. Citat ut Felleskatalogen: "Övergång till placenta: Rapporter om skadliga effekter under graviditet saknas hittills. Pizotifen bör emellertid inte ges under graviditet annat än när det är absolut nödvändigt.

Tricykliska antidepressiva (imipramin, amitriptylin) kan användas, men i nedtrappad dos mot slutet av graviditeten. Citat ur Felleskatalogen: "*Tri- och tetracykliska antidepressiva i placenta: Klomipramin och imipramin kan ge upphov till kramper och tremor hos det nyfödda barnet. Symtomen, som försvinner efter dagar eller veckor, beror troligen på snabbt sjunkande plasmakoncentrationer hos barnet. Under graviditetens sista del bör moderns behov vägas mot risken för barnet innan behandling sätts in med läkemedel av denna typ.*"

Andra förebyggande behandlingsregimer tycks inte vara tillräckligt dokumenterade för att kunna rekommenderas under graviditet. Valproat har en påvisad teratogen effekt och ska inte användas. En kategoriindelning av de aktuella migränläkemedlen visas i Tabell I.

Kategori A	Kontrollerade studier på människa visar ingen risk för fostret. Risken för fosterskada tycks liten.	
Kategori B	Djurstudier visar ingen risk för skada på fostret. Djurförsök, visar teratogen risk, men välkontrollerade studier på människa har inte kunnat påvisa någon risk.	Ibuprofen Naproxen Indometacin
Kategori C	Studier visar teratogen risk eller risk för fosterdöd i djurförsök, men inga kontrollerade studier har gjorts på kvinnor, eller det föreligger inga kontrollerade studier på djur eller människa.	Acetylsalicylsyra Propranolol Sumatriptan
Kategori D	Positiva fynd på risk för mänskligt foster, men under vissa omständigheter kan behandlingsvinsten vara större än risken*.	Amitriptylin Imipramin
Kategori X	Positiva fynd på betydande risk för mänskligt foster, och risken är klart större än någon positiv behandlingsvinst.	Ergotamin

\* Det enskilda fallet får avgöra om migrän är ett så problematiskt tillstånd att behandling anses nödvändig trots risken för fosterskada.

## Amning

Motsvarande överväganden som under graviditet gäller för amning, även om effekten på barnet antas vara mindre uttalad än under graviditeten.

Citat ur Felleskatalogen: Paracetamol:

*"Passage till modersmjölk: Små mängder har uppmätts i modersmjölk utan att man räknar med någon risk för påverkan på barnet när medlet ges i terapeutiska doser."* Troligen är behandling i samband med migränanfall relativt oskadlig. Troligen är behandling i samband med migränanfall relativt oskadlig.

Metoklopramid: *"Metoklopramid passerar över i modersmjölk. Behandling med höga doser samt långtidsbehandling bör undvikas vid amning."* Metoklopramid i samband med migränanfall, dvs intermitterande behandling, har knappast några särskilda konsekvenser för barnet.

Acetylsalicylsyra: *"Passage till modersmjölk: Måttliga mängder vid vanliga analgetiska doser. Uppmaning till försiktighet vid långvarig hög dosering."* Behandling i samband med enstaka migränanfall torde också här vara relativt oskadlig.

Ergotamin: *"Passage till modersmjölk: Ergotamin passerar över i modersmjölk i sådan mängd att risk för påverkan på barnet föreligger med terapeutiska doser."* Det tycks finnas skäl för att varna för behandling med ergotaminpreparat under amningen.

Koncentrationen i modersmjölk av de olika triptanerna är något varierande, men i allmänhet låg. Rekommendationerna är något motstridiga, men det tycks finnas skäl att rekommendera några timmars amningsuppehåll efter läkemedelsintag, även om ett uppehåll på 24 timmar kan tyckas litet för väl tilltaget. Citat ur Felleskatalogen:

Sumatriptan: *"Passage till modersmjölk: Utsöndras i modersmjölk. Amning bör undvikas de första 24 timmarna efter behandling."*

Naratriptan: *"Passage till modersmjölk: Inte undersökt hos människa. Amning bör undvikas de första 24 timmarna efter behandling."*

Zolmitriptan: *"Passage till modersmjölk: Uppgifter om övergång till modersmjölk hos människa saknas. Försiktighet rekommenderas vid eventuell behandling av zolmitriptan till ammande kvinnor. Amning bör undvikas de första 24 timmarna efter tablettintag."*

Propranolol: *"Passage till modersmjölk: De flesta beta-blockerare, framför allt de lipofila, passerar över i modersmjölk, även om det sker i rätt varierande grad. Amning under behandling med propranolol rekommenderas därför inte."*

Amitriptylin: *"Passage till modersmjölk: Amitriptylin passerar över i modersmjölk i sådan mängd att risken för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser."* Pizotifen: *"Passage till modersmjölk: Passerar över i modersmjölk (försök på rått). Barnet får i sig högst 0,8% av dosen."*

Valproat: *"Amning är inte kontraindicerad."* Även om valproat i viss grad övergår i modersmjölk finns ganska goda belägg för att läkemedlet kan användas under amningsperioden.

Vid en enhetlig bedömning baserad på kliniska behov för amningsperioden ses att de flesta klarar sig med anfallsbehandling och då i första hand med paracetamol eller acetylsalicylsyra, eventuellt i kombination med metoklopramid. Några timmars amningsuppehåll efter anfallsbehandlingen rekommenderas om man väljer behandling med triptaner. Ergotamin ska inte användas under amningsperioden.

I de fall då förebyggande behandling är nödvändig bör behandling med valproat övervägas (neurologisk bedömning).

## Referenser

1. Sawle GV, Ramsay MM. The neurology of pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:711-25.
2. Silberstein SD. Headaches and women: Treatment of the pregnant and lactating migraineur. Headache 1993;33:533-40.
3. Rathmell JP, Viscomi CM, Ashburn MA. Management of nonobstetric pain during pregnancy and lactation. Anesth Analg 1997;85:1074-87.

---

## Migrän och klimakteriebehandling

MARIT GRØNNING OCH BABILL STRAY-PEDERSEN

---

### Klimakteriet

Klimakteriet karakteriseras av en gradvis reduktion av ovarialfunktionen med minskande östrogen- och progesteronproduktion samt ökande gonadotropinproduktion. Höga plasmanivåer av FSH och LH samt låg östradiolnivå är tecken på att menopausen har inträtt. Medianåldern för sista menstruation hos norska kvinnor är normalt 51 år – 1-2 år lägre för rökare. Emellertid kan klimakteriet med sina speciella besvär pågå alltifrån några månader upp till tio år eller längre. En norsk gallupundersökning 1993 visade att en tredjedel av kvinnorna passerar klimakteriet utan några speciella problem, en tredjedel har måttliga besvär och en tredjedel har stora besvär. Blodvallningar och svettningar, irritabilitet och sömnbesvär är de vanligaste problemen. I senare ålder lider 34% av kvinnorna av det s k urogenital- östrogenbristsyndromet med frekventa blåskatarrer, täta vattenkastningar, urinläckage, torra slemhinnor med klåda, sår och sprickor i underlivet (1). Med den permanenta östrogenbristen ökar också risken för arterioskleros och osteoporos. Norska kvinnor har en av de mest frekventa förekomsterna av benskörhet. Man räknar med att var tredje äldre kvinna är i riskzonen för att utveckla benskörhet och behöver förebyggande behandling.

*Behandlingen* av klimakteriebesvären – både akuta och bestående östrogenbristproblem – består idag av östrogenbehandling med *östradiol* (HRT=hormone replacement therapy), som är identiskt med naturligt östrogen som produceras i ovarierna och inte får förväxlas med de syntetiska hormonerna i p- piller. I slutet av 1980-talet använde mindre än 5% av kvinnorna i Norge östrogen under klimakteriet, medan 131 000 kvinnor använde östradiol 1997, dvs cirka 18% av de totalt 750 000 kvinnor som är äldre än 50 år. Den senaste statistiken från Folkehelsen visade att nästan 25% av kvinnorna mellan 50 och 60 år använder systemisk hormonbehandling, men endast 14% av kvinnorna mellan 60 och 70 år (2). Frekvensen ökar således i takt med informationen om östrogenernas effekt.

Man vet idag att östrogen har en positiv effekt på kvinnors hälsa med en upp emot 50%-ig riskreduktion för hjärtinfarkt och död i hjärt-kärlsjukdomar (3). Dessutom minskar de osteoporotiska benbrotten och frekvensen av kolon- och ovarialcancer. Den stora diskussionen gäller emellertid risken för bröstcancer. Långtidsanvändning av östrogen medför en lätt ökad risk

för bröstcancer (4). Om kvinnorna börjar att använda östrogen i 50-årsåldern kommer den kumulativa incidensen vid 75 års ålder att vara 83 bröstcancerfall per 1 000 kvinnor efter tio års användning. Utan östrogenbehandling överhuvudtaget är den kumulativa incidensen 77 bröstcancerfall per 1 000 kvinnor. Den bröstcancerform som utvecklas i samband med östrogen tycks ha en bättre prognos än andra former av bröstcancer. Den upptäcks möjligen tidigare, eftersom kvinnorna uppmanas till regelbundna mammografiundersökningar. Det pågår idag randomiserade kontrollerade studier där kvinnor med bröstcancer får tillskott av östradiol, eftersom detta tycks förbättra livskvaliteten betydligt.

Mot lokala vaginala besvär och problem med urinblåsan hos äldre rekommenderas lågpotent östriol, som inte har någon effekt på hjärt-kärlsystemet och inte heller på benet eller bröstvävnaden.

## **Migrän**

Migrän är vanligare hos kvinnor än hos män. Ratiot mellan kvinnor och män ökar jämnt från 12-årsåldern, för att minska efter 50-årsåldern, men till och med i ålderdomen är det fler kvinnor än män som har besvär (5). Totalt reduceras migränprevalensen gradvis med ökande ålder efter 40-årsåldern, vilket antagligen beror på att en del av patienterna går i spontan remission (6).

Effekten av hormonsvängningar på migrän är genomgående väl undersökt när det gäller menstruerande och gravida kvinnor, medan migrän hos kvinnor i klimakteriet är föga studerad. Det finns endast några enstaka studier och inga kontrollerade studier där behandling med HRT eller östrogen under menopaus är utvärderad.

Sedan länge har anekdotiska observationer lett till antagandet att migränen förbättras under menopausen. Detta har lett till att man försökt behandla extrem huvudvärk med hysterektomi och ooforektomi, vilket upphört på grund av utebliven effekt (7). Idag avråder man helt från detta. De olika böcker som finns om migrän slår fast att menopausen verkar olika på olika migränpatienter alltifrån bättring till försämring. Migrän kan till och med debutera i menopausen.

Den bästa studien är italiensk, där Neri et al. (8) studerade förändringar i huvudvärksmönstret vid menopausen hos 556 postmenopausala kvinnor. 74 (14%) av kvinnorna led av huvudvärk under denna period. 62% hade migrän och 38% hade spänningshuvudvärk. Huvudvärken utvecklade sig före menopausen hos 82%. Hos kvinnor som fick en fysiologisk menopaus förbättrades migränen hos 67% och förvärrades hos 9%. Hos kvinnor med spänningshuvudvärk förbättrades bara 27%, medan 60% försämrades. Migränen hade alltså en tendens till att förbättras, medan spänningshuvudvärken förvärrades i samband med menopausen.

I en äldre studie, där patienterna följdes under 20 år, hade 40 kvinnor passerat menopausen. 15% försämrades, medan 10% förbättrades efter menopausen (9). Migränmönstret hade en tendens att förändras – framför allt tycktes frånvaron av illamående och aura vara associerad med ökande ålder.

I Neris studie (8) associerades kirurgisk ooforektomi med försämring. Hos kvinnor som genomgick denna operation förbättrades migränen hos 33% och förvärrades hos 67%, medan spänningshuvudvärken förbättrades hos 38% och försämrades hos 25%. Orsaken till den olika utvecklingen mellan migrän och spänningshuvudvärk är oklar. Det är möjligt att de kvinnor som fick ovarierna borttagna var yngre än kvinnorna med fysiologisk menopaus. Åldern var emellertid inte tillräckligt klart angiven i de olika patientgrupperna.

## **Patogenes**

Neurotransmittorn 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin) i det trigeminovaskulära systemet har troligen en central roll för patofysiologin vid migrän. Stimulering av 5HT1B på blodkärlen medför kontraktion av dilaterade intrakraniella kärl. 5-HT1D- receptorernas roll är att hämma utsöndringen av neuropeptider, och stimulering av dessa receptorer på sensoriska trigeminusgrenar bidrar till att normalisera blodkärlen och avbryta smärtimpulserna till hjärnan. I djurförsök tycks det som om både storlek och antal serotonininnehållande neuroner i dorsala raphékärnor minskar med åldern (10). Minskningen av effektiva postsynaptiska serotoninreceptorer antas vara viktig för att minska huvudvärken (11). Hos icke-deprimerade peri- och postmenopausala kvinnor har man funnit en positiv korrelation mellan serotonin i trombocyter och plasmaöstron och -östradiol (12). Studien visade att en ökning av plasmaöstrofen hos friska kvinnor från 50 till 150 ng/l medförde en 5-HT-ökning på 10% i trombocyterna och 21% i plasma. Hos deprimerade kvinnor fanns inte denna korrelation. Menstruation är en signifikant utlösande faktor för migrän (13). Migränanfallet sammanfaller med reduktionen av östrogen i samband med menstruationen (14). Vid graviditet ökar östrogennivån, vilket gör att migränen förbättras, medan den kraftiga minskningen under post partum-perioden är en anfallsutlösande faktor. Varför migränen spontant går i remission med ökande ålder hos vissa kvinnor, medan den för andra förblir oförändrad eller förvärras kan inte förklaras bara med östrogenreduktion eller -brist. Troligen har också andra neurotransmittorer och/eller hormoner betydelse för tillståndet (15).

## Behandling

### Hormonbehandling

Det finns bara en rapport som har studerat eller tagit upp hormonbehandling i övergångsåldern i samband med migrän och denna studie är inte alls representativ. Det brittiska migränförbundet bad 88 kvinnor svara på ett antal frågor genom att trycka på en knapp på en dator (16). Kvinnorna var i åldern 21-70 år. Det anges inte hur många som hade passerat menopausen och inte heller hur många som hade använt HRT.

Resultatet för migrän var följande:

	Försämring	Ingen förändring	Förbättring	Övrigt
Menopaus	46%	30%	14%	8%
HRT	42%	26%	27%	5%

Författarna är förvånade över att så många kvinnor försämras på hormonbehandling. Vilken typ av hormonsubstitution som kvinnorna använt anges inte. 1992 använde man, precis som idag, oftast östradiol i tre veckor i kombination med gestagen i tio dagar och därefter en vecka med lågdosöstrofen. (Preparat i Norge: Trisekvens, Trisekvens forte, Cyklabil, Estracomp plåster.) Teoretiskt kan man anta att den inducerade reduktionen av östrogen varje månad skulle kunna framkalla migränanfall. Om migränen försämras vid HRT-behandling bör konstant dosering prövas (t ex Kliogest som används när menopausen är fastställd) eller gestagenspiral (Levonova) i kombination med östrogen (Progynova) eller så bör man byta från tabletter till plåster som ger ett jämnt upptag under hela dygnet (Estraderm, Evorel, Menorest, Climara). Kvinnor som har kvar sin livmoder bör få ett gestagentillskott under tio dagar var tredje månad för att motverka överstimulering av endometriet och cancerutveckling. På ett migränmöte i London konstaterade nyligen professor M-G Bousser från Paris att HRT varken ökade eller minskade risken för stroke hos kvinnor. Hon rekommenderade kvinnor med övergångsbesvär att använda HRT, men dosering och typ av preparat borde omprövas om besvärerna försämrades. MacGregor rekommenderar kontinuerligt östrogentillskott till kvinnor i menopausen (17).

## **Annan behandling – triptaner**

Vid en kontakt med olika läkemedelsföretag blev de tillfrågade om de i sina biverkningsregister eller vid utprovning av "de nya" läkemedlen hade tittat på de olika åldersgrupperna och om menopaus och eventuellt behandling med HRT hade registrerats. Alla företagen svarade att det inte finns några systematiska studier gjorda av eventuella interaktioner mellan HRT och de olika triptanerna.

Följande upplysningar kom fram om de preparat som finns på marknaden idag:

*Sumatriptan (Imigran) – Glaxo Wellcome:* Man har inte påvisat några farmakokinetiska eller farmakodynamiska skillnader, inte heller någon skillnad i behandlingsrespons hos personer över 40 år jämfört med yngre vuxna personer (17, 18).

*Naratriptan (Naramig) – Glaxo Wellcome:* Hos vuxna sågs ingen åldersskillnad i effekt eller biverkningsincidens.

*Zolmitriptan (Zomig) – Zeneca:* P-piller tycks inte påverka effekten eller tolerabiliteten för Zomig. I MAXIMM-studien (data on file) sågs ingen skillnad i effekt mellan Zomig 2,5 mg och 5 mg hos kvinnor som använde p-piller eller HRT. Både effekt och biverkningsfrekvens var lika i åldersgrupperna 18-40 och 40-60 år.

*Rizatriptan (Maxalt) – MSD:* I kliniska studier har effekt och förekomst av biverkningar varit desamma hos användare och icke-användare av p-piller eller HRT.

Vid behandling av ett migränanfall i klimakteriet bör man, liksom annars, tänka på den ökade risken för tromboembolisk sjukdom hos den enskilda patienten. Bland annat är Imigran och Zomig kontraindicerade efter tidigare genomgången hjärtinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom, okontrollerad hypertoni, cerebrovasculära sjukdomar och transitoriska ischemiska attacker. Östradiolbehandling medför en lätt ökad risk för venösa tromboser (1 på 10 000 patienter, framför allt kvinnor med Leidenfaktor), medan risken för hjärt-kärlsjukdom i övrigt är reducerad, varför östradiol rekommenderas till just dessa grupper.

## **Konklusion**

Hormonbehandling under menopausen och senare ökar. Det saknas bra studier på hur HRT påverkar kvinnor med migrän. Östrogen har huvudsakligen positiva effekter för kvinnan och kvinnans livskvalitet. Teoretiskt är ett jämnt och konstant östrogentillskott att rekommendera. Forskning och studier på HRT och migrän samt kombinationer med de nya preparaten bör prioriteras.

## **Referenser**

1. Stray-Pedersen B. Østrogen venn eller fiende. Osteoporose 1996; 1: 4-6.
2. Søgaard AJ, Fønnebo V, Magnus JH, Tollan A. Hormonsubstitusjon blant norske kvinner. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 5905.
3. Alsina JC. Benefits of hormone replacement therapy – overview and update. Int J Fertil 1997; 42(suppl 21): 329-46.

4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
5. Lipton RB, Stewart WF. Migraine in the United States: A review of epidemiology and health care use. *Neurology* 1993; 43(Suppl 3): S6-S10.
6. Bille B. Migraine in schoolchildren. *Acta Paediatr Scand* 1962; 51(Suppl 36): 1-151.
7. Alvarez WC. Can one cure migraine in women by inducing menopause? Report on forty-two cases. *Mayo Clin Proc* 1940; 15: 380-2.
8. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AZ. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993; 17: 31-7.
9. Whitty CM, Hockaday JM. Migraine: a follow-up study of 92 patients. *Br Med J* 1968; 735-6.
10. Lolova I, Davidoff M. Age-related changes in serotonin-immunoreactive neurons in the rat nucleus raphe dorsalis and nucleus centralis superior: a light microscope study. *Mech Aging Dev* 1992; 62: 279-89.
11. Marcus DA. Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. Clinical review. *Pain* 1995; 62: 129-39.
12. Guicheney P, Leger D, Barrat J, Trevoux R, De Lignieres B, Roques P et al. Platelet serotonin content and plasma tryptophan in peri- and postmenstrual women: variations with plasma oestrogen levels and depressive symptoms. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 297-304.
13. Rasmussen B K, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221-8.
14. Sommerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1992; 22: 355-65.
15. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache. *Neurology* 1991; 41: 786-93.
16. MacGregor EA, Blau JN. Migraine – An informative method of communication. *Headache* 1992; 32; (7): 356-9.
17. MacGregor EA. Menstruation, sexhormones and migraine *Neurol Clin* 1997; 5: 125-41.
18. Fowler PA, Lacey LF, Thomas M, Keene ON, Tanner RJ, Baber NS. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptane. *Eur Neurol* 1991; 31: 291-4.
19. Ashford E, Salonen R, Sayer J. The consistency of response to Sumatriptane nasal spray across patient subgroups and migraine types. *Cephalalgia* 1998; 18: 273-7.

---

## Migrän hos barn

JOHAN H HAGELSTEEN

---

### Klinik och behandling

Huvudvärk är ett vanligt symtom i barndomen. De olika formerna av huvudvärk kan kort sammanfattas i:

1. Primär, ej symtomatisk huvudvärk, som huvudsakligen är
  - spänningshuvudvärk
  - migrän
  - och sällan Hortons huvudvärk
2. Sekundär, symtomatisk huvudvärk, som är relaterad till olika organiska processer

Det kan vara svårt att diagnostisera huvudvärk hos barn, eftersom huvudvärk i barndomen skiljer sig från klassiska huvudvärkssymtom hos vuxna inom vissa områden. Det kan också vara svårt för barn att tydligt beskriva hur symtomen uppstår. Barnets huvudvärk kan därför lätt bli läkarens huvudvärk.

I denna artikel tar jag kortfattat upp klinik och behandling av komplexet barnmigrän.

### Epidemiologi

Vi vet att migrän kan debutera långt ned i spädbarnsåldern. Skandinaviska studier har visat en migränprevalens på 1-3% i småbarnsåldern, vilken ökar till 6-10% upp mot puberteten (1-3). I förskoleåldern föreligger en liten övervikt för pojkar i förhållande till flickor. I äldre åldrar ökar frekvensen flickor och visar ett ratio för flickor/pojkar på 2:1. Bille har i longitudinella studier på barn med migrän visat att av dem som debuterade med migrän i barndomen var cirka en fjärdedel migränfria vid 25 års ålder och cirka hälften utan migränsymtom vid 50 års ålder.

### Kliniska fynd

Diagnostisering av barnhuvudvärk kräver mycket tid och gott förtroende mellan föräldrar, barn och läkare. Med hjälp av noggrann anamnes och god klinisk undersökning kan man ofta komma fram till en riktig diagnos, som kan bli en plattform för ett lyckat behandlingsresultat. Det är viktigt att man har klart för sig att migrän hos barn skiljer sig från huvudvärk hos vuxna inom vissa områden (5-7):

- Anfallen är oftast kortare än hos vuxna, där anfallen oftast varar i 4-72 timmar. Hos barn pågår de oftast mellan en och åtta timmar och i vissa fall så kort tid som en halvtimme.

- Endast cirka en tredjedel av barnen har unilateral smärta i motsats till vuxna, där denna lokalisering är vanlig. Barnen beskriver ofta smärtan som jämn och tryckande och mindre än hälften av dem har klassisk bultande smärta.
- Hos de flesta barn med migrän lindras symtomen betydligt vid sömn.
- Positiv familjär anamnes är mycket vanlig och ett viktigt diagnostiskt hjälpmedel.
- Andra karakteristiska symtom hos barn är att migränanfallen kan debutera vid olika tider på dygnet. Smärtanfall har ofta tydlig början och slut. Mellan anfallen är barnen symtomfria. Smärtan är ofta intensiv. Vid anfallen upphör barnen ofta med fysisk aktivitet, eftersom rörelse förvärrar symtomen. De vill ligga i lugn och ro i ett mörkt rum.
- Symtom som uppträder i samband med migränanfall hos vuxna, t ex aura, är mera sällsynta hos barn. Barn blir ofta illamående och kräks ibland under anfallen. De tappar nästan alltid matlusten under anfallet, som också följs av magsmärtor. Dubbelseende, dysfori, diarré och trängningar till vattenkastning mot slutet av anfallet förekommer också hos barn. Ett barn med migränanfall ser plågat ut.

Speciella former av migrän som ses endast hos barn:

- Abdominell migrän är ett omdiskuterat symtomkomplex. Enligt engelska studier är tillståndet vanligt och karakteriseras av periumbilikalt lokaliserade smärtor, tillsammans med blekhet, illamående och ibland kräkningar. Mellan anfallen är barnen symtomfria (8).
- Benign paroxysmal vertigo karakteriseras av recidiverande korta anfall med yrsel, blekhet och ibland kräkning. Under anfallet är barnet ostadigt och kan verka ångestfullt. Ibland kan anfallet ackompanjeras av nystagmus, för övrigt normalt kliniskt-neurologiskt status. Anfällen försvinner oftast gradvis före skolåldern.
- Cykliska uppkastningar innebär att barnet kan bli akut illamående och ha ihållande kräkningar i flera dygn. Tillståndet kan kräva inläggning på sjukhus med reglering av vätska och elektrolyter. Cykliska kräkningar behandlas i litteraturen som speciella migränformer (9).

Övriga periodiska migränassocierade huvudvärkssyndrom som också ses hos barn:

- aura utan huvudvärk: typisk migränaura, t ex synrubbingar, parestesier och, mer sällsynt, förlamning.
- oftalmoplegisk migrän: huvudvärk tillsammans med muskelpares, oftast tredje kranialnerven (n. oculomotorius)
- familjär hemiplegisk migrän: anfall med hemiplegi som växelvis angriper ena eller andra kroppshalvan tillsammans med kraftig huvudvärk. Hemiplegin kan pågå alltifrån några minuter till dagar och kan ackompanjeras av andra paroxysmala fenomen som dystoni, korioatetoida rörelser, autonoma rubbingar och enstaka gånger psykisk påverkan.

- **Basilarismigrän:** Detta sällsynta tillstånd under barnåldern kan uppträda med visuella symtom i hela synfältet, dubbelseende, dysartri, ataxi, medvetanderubbning och huvudvärk.
- **Hortons huvudvärk:** Förekommer sällan hos barn, men enstaka fall finns beskrivna. Det rör sig om samma symtom som förekommer i vuxen ålder med ensidig svår smärta, bakom eller omkring ena ögat. Ögat blir ofta rött och tårsekretionen kraftig samtidigt som patienten blir täppt i näsan. Tillståndet kan pågå i 20 minuter upp till två timmar.

En viktig utmaning för läkaren är att skilja barnmigrän från spänningshuvudvärk. Spänningshuvudvärk är ungefär lika vanlig som migrän i förskoleåldern, men under skolåldern och upp till puberteten blir spänningshuvudvärk gradvis dubbelt så vanlig som migrän. Smärtorna vid spänningshuvudvärk har ofta en mer kronisk karaktär, anfallen pågår längre tid och uppträder vid påfrestande aktiviteter. Anfallen börjar ofta gradvis och lindras inte alltid av sömn. Spänningshuvudvärken är ofta lokaliserad till nacke och panna och symtomen är oftast bilaterala. Barn med spänningshuvudvärk ser inte plågade ut och kan ofta fortsätta sin fysiska aktivitet. De behåller också ofta aptiten under smärtanfallet.

Det är viktigt att komma ihåg att barn med migrän ofta också har en kombination med spänningshuvudvärk. Om barnet får ökad huvudvärk, morgonillamående/kräkningar, kvarstående symtom mellan anfallen, förändrad personlighet, eventuellt epileptiska anfall eller fokalneurologiska resultat vid klinisk undersökning bör patienten remitteras för vidare utredning. Det kan vara symtom som är förenliga med en organisk process, t ex tumor cerebri.

Klassiska migränsymtom hos barn är oftast inte indikation för CT- eller MR-undersökning. EEG är inte till någon stor hjälp i utredningen av barn med huvudvärk.

### **Utlösande anfallsfaktorer**

Erfarenheten visar att psykiska, fysiska, kemiska och hormonella faktorer enbart eller sammantagna kan utlösa anfall. Viktiga faktorer är: stress, hunger, sömn och socker. Vi kan anta att en migrändisponerad patient utsätts för impulser från cortex i form av emotioner och stress, från thalamus som reagerar på afferenta impulser, t ex smärta, ljus och ljud, lukt och hormonella faktorer från hypothalamus. Var och en för sig eller tillsammans kan dessa faktorer påverka kärnor i pons, rafekärnor och locus ceroleus som utsöndrar serotonin och noradrenalin, som är ämnen som påverkar de extra- och intrakraniella blodkärlen. Med hjälp av nitrogenoxyd frigörs neuropeptider från de perivaskulära nervterminalerna som ger lokal irritation och inflammation, vilket resulterar i smärtproducerande impulser i CNS. Samtidigt uppstår en depression i det endogena smärtkontrollerande systemet, som oftast modulerar och reducerar smärtimpulserna.

### **Migränbehandling**

#### **Profylaktisk icke-farmakologisk behandling**

Det bästa är att förebygga anfall. Den viktigaste icke-farmakologiska åtgärden är att barnet lär sig känna igen de utlösande faktorerna och lär sig att undvika dem. I detta sammanhang är det viktigt att föra anfallsdagbok för att kartlägga eventuella triggerfaktorer.

Erfarenheten visar att barn med migrän bör äta relativt ofta – det bör inte gå mer än 3-4 timmar mellan måltiderna. Barnen bör vara försiktiga med godis, eftersom detta kan utlösa anfall. Annan

mat som ost, kryddor och starkt kryddad mat kan också utlösa anfall. Barnet bör ha en regelbunden levnadsföring och få tillräckligt med sömn.

Reducering av stressfaktorer och råd om enkla strategier för att hantera situationen kan lindra eller helt ta bort barnens symtom. Min erfarenhet är att till exempel psykosomatisk fysioterapi kan vara till mycket stor hjälp, speciellt för barn med en kombinerad migrän- och spänningshuvudvärk. Terapeuten registrerar samspelet i kroppens muskelfunktioner, andning och kontakt med omgivningen. Verbal interaktion tillsammans med olika fysioterapeutiska tekniker har som målsättning att medvetandegöra kroppens reaktionsmönster och att normalisera den muskulära spänningsbalansen.

Det finns också en dokumenterat positiv effekt av avslappning och biofeedback-tekniker för att lindra migränsymtomen (10, 11).

Studier har visat en positivt förebyggande effekt på anfallen med akupunktur på barn med migrän (12).

God information och anpassning i förskola och skola är också viktiga förebyggande åtgärder.

### **Profylaktisk farmakologisk behandling av barn med migrän**

Profylaktisk läkemedelsbehandling kan vara aktuell vid kraftiga anfall oftare än 3-4 gånger i månaden eller då anfallen på andra sätt nedsätter livskvaliteten hos barnet (6, 7, 13, 14). Vetenskaplig dokumentation visar varierande effekt av förebyggande farmakologisk behandling. Ett gott resultat av förebyggande behandling kan vara en 50%-ig reduktion i anfallsfrekvens eller smärtintensitet. Behandlingen titreras upp gradvis och vid erhållen effekt fortsätts behandlingen i 2-3 månader, varefter den kontrolleras under nedtrappning.

*Behandlingsalternativen prioriteras i följande ordning:*

*Beta-blockerare:* Exakt hur beta-blockerarna minskar anfallsfrekvensen är inte helt klarlagt, men de kan påverka via det katekolaminerga systemet och över serotoninreceptorerna. Man bör komma ihåg att beta-blockerare är kontraindicerade för patienter med astma och insulinberoende diabetes mellitus. Exakt hur beta-blockerarna minskar anfallsfrekvensen är inte helt klarlagt, men de kan påverka via det katekolaminerga systemet och över serotoninreceptorerna. Man bör komma ihåg att beta-blockerare är kontraindicerade för patienter med astma och insulinberoende diabetes mellitus.

*Propranolol:* i dosen 1-2 mg per dygn till barn i skolåldern, t ex med startdos på 10 mg x 2 som ökas till t ex 20-40 mg x 3 beroende på terapeutisk respons och eventuella biverkningar. Alternativa beta-blockerare kan vara timolol och metoprolol. i dosen 1-2 mg per dygn till barn i skolåldern, t ex med startdos på 10 mg x 2 som ökas till t ex 20-40 mg x 3 beroende på terapeutisk respons och eventuella biverkningar. Alternativa beta-blockerare kan vara timolol och metoprolol.

*Antiepileptika:* Natriumvalproat: tolereras väl av barn och dokumentation börjar nu komma fram för att detta kan vara ett effektivt förebyggande migränmedel. Doseringen är densamma som för antiepileptisk behandling, cirka 10 mg/kg/dygn. Man bör vara försiktig med valproat som förebyggande läkemedel till flickor på grund av att risken för utveckling av polycystiska ovarier (15, 16). Natriumvalproat: tolereras väl av barn och dokumentation börjar nu komma fram för att detta kan vara ett effektivt förebyggande migränmedel. Doseringen är densamma som för antiepileptisk behandling, cirka 10 mg/kg/dygn. Man bör vara försiktig med valproat som

förebyggande läkemedel till flickor på grund av att risken för utveckling av polycystiska ovarier (15, 16).

*Serotoninreceptorantagonister:* Pizotifen är en serotoninreceptorantagonist med milda antihistaminerga och antikolinerga egenskaper. Den profylaktiska effekten vid barnmigrän varierar och en del patienter får biverkningar i form av viktökning och trötthet. Pizotifen är en serotoninreceptorantagonist med milda antihistaminerga och antikolinerga egenskaper. Den profylaktiska effekten vid barnmigrän varierar och en del patienter får biverkningar i form av viktökning och trötthet.

*Antidepressiva:* Amitriptylin kan vara ett effektivt migränförebyggande läkemedel. Effekten beror inte bara på preparatets antidepressiva verkningsmekanism. Amitriptylin modulerar neurotransmittorerna, hämmar både noradrenalin- och serotoninåterupptaget och modifierar de beta-adrenerga receptorerna och serotoninreceptorfunktionen. 10 mg som ges vid sänggåendet till barn fr o m tolv år och uppåt kan vara ett gott behandlingsalternativ. Amitriptylin kan vara ett effektivt migränförebyggande läkemedel. Effekten beror inte bara på preparatets antidepressiva verkningsmekanism. Amitriptylin modulerar neurotransmittorerna, hämmar både noradrenalin- och serotoninåterupptaget och modifierar de beta-adrenerga receptorerna och serotoninreceptorfunktionen. 10 mg som ges vid sänggåendet till barn fr o m tolv år och uppåt kan vara ett gott behandlingsalternativ.

*NSAID:* Verkar hämmande på migrän genom hämning av prostaglandinbiosyntesen. Medlen ska endast användas som intermitterent profylax under kortare tid. **Verkar hämmande på migrän genom hämning av prostaglandinbiosyntesen. Medlen ska endast användas som intermitterent profylax under kortare tid.**

## **Anfallsbehandling vid migrän**

### **Icke-farmakologisk behandling**

Sömn har en bra lindrande effekt vid barnmigrän och kuperar ofta anfallen.

### **Farmakologisk behandling**

*Lindriga/måttliga anfall:* De flesta effektiva läkemedel som används för mild/måttlig migränsmärta har antiinflammatorisk effekt. Hos barn uppnås ofta god smärtlindrande effekt av paracetamol med 15- 20 mg/kg/dos högst 4 gånger per dygn eller acetylsalicylsyra 15-20 mg/kg/dos högst fyra gånger per dygn. Som medel mot illamående och som absorptionsfrämjande medel kan användas metoklopramid 0,5 mg/kg/24 timmar fördelat på 3-4 doser. De flesta effektiva läkemedel som används för mild/måttlig migränsmärta har antiinflammatorisk effekt. Hos barn uppnås ofta god smärtlindrande effekt av paracetamol med 15- 20 mg/kg/dos högst 4 gånger per dygn eller acetylsalicylsyra 15-20 mg/kg/dos högst fyra gånger per dygn. Som medel mot illamående och som absorptionsfrämjande medel kan användas metoklopramid 0,5 mg/kg/24 timmar fördelat på 3-4 doser.

*NSAID-preparat:* NSAID är ofta effektiva läkemedel vid migränbehandling: Ibuprofen 15 mg/kg/dos högst tre gånger dagligen per dygn eller naproxen 15 mg/kg/dos högst tre gånger dagligen per dygn. NSAID är ofta effektiva läkemedel vid migränbehandling: Ibuprofen 15 mg/kg/dos högst tre gånger dagligen per dygn eller naproxen 15 mg/kg/dos högst tre gånger dagligen per dygn.

Läkemedlen ges peroralt eller rektalt. Suppositorier kan vara lämpliga på grund av gastrostas som ofta uppträder under ett migränanfall.

Kombinationen metoklopramid 0,125 mg/kg/ dos, analgetika (paracetamol eller acetylsalicylsyra) och diazepam 0,1-0,2 mg/kg rektalt kan vara en effektiv anfallskuperande behandling.

Vid måttliga/svåra anfall kan man pröva behandling med icke-selektiva serotoninagonister som ergotamin/dihydroergotamin för barn över tio års ålder.

Man bör komma ihåg att biverkningar kan uppträda vid behandling med ergotamin/dihydroergotaminpreparat (illamående, trötthet, excitation, ergotism) (7, 14, 17).

Selektiva serotoninagonister är ännu inte godkända för behandling av barn. Det finns få placebokontrollerade undersökningar för behandling med sumatriptan till barn och ungdomar mellan tolv och 17 år. En stor placeboeffekt hos barn och ungdomar gör det svårt att tolka resultaten.

Andra selektiva serotoninagonister finns på marknaden, men är inte utprovade på barn.

Lyckligtvis ser vi att en god kunskap om anfallsutlösande orsaker och en sund livsföring i kombination med adekvat medicinsk behandling kan lindra migränsmärtan hos barn.

## Referenser

1. Bille BS. Migraine in school children. *Acta Paediatr Scand* 1962;51 Suppl 136:1-151.
2. Metsähonkola L, Sillaapää M, Tuominen J. Use of health care services in childhood migraine. *Headache* 1996;36:423-8.
3. Abu-Arafeh J, Russell G. Prevalence of headache and migraine in school children. *Br Med J* 1994;309:765-9.
4. Bille BS. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997;17:488-91.
5. Winner P, Wasienski W, Gladskin J, Linder S. Multicenter prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. *Headache* 1997;37:545-8.
6. Winner PK. Headache in children. When is a complete diagnostic workup indicated? *Postgraduate medicine* 1997;101(5):81-5, 89-90.
7. Welborn CA. Pediatric migraine. *Emergency Medicine Clinics of North America* 1997;15(3):625-36.
8. Abu-Arafeh IA, Russel G. Current controversies – abdominal migraine. *Cephalalgia* 1993;13:138-39.
9. Forbes, D. Cyclic committing syndrome. *Journal of ped and child health* 1995;31(2):67-9.
10. Hermann C, Blanchard EB. Biofeedback treatment for pediatric migraine: Prediction of treatment outcome. *Consult Clin Psychol* 1997;65:611-6.
11. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997;65(4):611-16.

12. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995; 60(3):239-55.
13. Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and the opioid system. Implications in management of migraine. *Pediatric Neurology* 1997; 17(2):129-33.
14. Rapoport AM. Pharmacological prevention of migraine. *Clinical Neuroscience* 1998; 5:55-9.
15. Gaudelus, Dien S, Tazarourte-Pinturier MF, Sauvion S, Nathanson M. Traitement des migraines de l'enfant. *Arch Pediatr* 1996; 3:728-31.
16. Klapper J. Divalprox sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17:103-8. Silberstein SD, Wilmore LJ. Divalproex Sodium: migraine treatment and monitoring. *Headache* 1996; 36(4):239-42.
17. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavouri PR. Oral dihydroergotamin for therapy-resistant migraine. *Marks in children. Pediatric Neurol* 1997; 16:114-7.

---

## **Migrän hos äldre: klinik och behandling**

**PETER MATTSSON**

---

Den högsta punktprevalensen för migrän finner man mellan 35 och 45 års ålder (1). Åldersdistributionen för patienter med migrän, som under 1997 hade sökt vid Neurocentrums mottagning, Akademiska sjukhuset, Uppsala, liknade i stort den som man finner i befolkningsundersökningar. Emellertid har ettårsprevalensen för migrän i flertalet nyare studier skattats till mellan 2 och 6 procent för personer äldre än 70 år (1-4). I den vuxna befolkningen ligger könskvoten för migrän mellan 1:2 och 1:3 med en kvinnlig övervikt. Migrän är även i de äldre åldersklasserna vanligare hos kvinnor, men skillnaden är mindre. Denna och andra iakttagelser har lett till att man diskuterar huruvida menopaus är en etiologisk faktor för att migrän blir ovanligare med stigande ålder, men en sådan relation har aldrig säkert kunnat fastställas. Vaggarna i kranieella artärer svullnar i samband med migränattacker (5). Åldersberoende förändringar i blodkärlsväggarnas elasticitet på grund av ateroskleros har föreslagits som orsak till sjunkande migränprevalens med ålder. Antagandet har helt nyligen fått visst stöd från kliniskt experimentella studier.

I IHS-klassifikationen (6) tas hänsyn till att migränattacker är kortare hos barn än hos vuxna. Någon liknande anpassning har inte gjorts för anfallen hos äldre. Man vet inte om det är förändringar i attackernas intensitet, frekvens eller duration som leder till att migränprevalensen avtar. Migränaura förekommer ibland i hög ålder, medan den efterföljande huvudvärksfasen inte sällan försvinner eller övergår i en ospecifik huvudvärk. Mer än 90% av patienter med migrän med aura har ögonsymtom (ögonflimmar). Andra fokala neurologiska symtom såsom domning, talrubbing och förlamning förekommer mycket mindre ofta och hos en enskild patient i regel endast vid enstaka attacker. Dominansen för visuella symtom finns inte vid cerebrovaskulär sjukdom: visuella symtom utan andra samtidiga symtom utgör endast 10-15% av fallen. Detta gäller både kliniska och icke-kliniska yngre populationer (7, 8).

I en ofta citerad uppsats (9) beskrev Fischer övergående neurologiska fokala symtom, som uppträdde för första gången hos patienter äldre än 40 år. Efter noggrann klinisk undersökning, inte sällan inkluderande angiografi, kom han fram till att symtomen sannolikt berodde på migrän. Han myntade därför begreppet "late life migraine accompaniments". I en svensk populationsbaserad undersökning skattades livstidsprevalensen av övergående synstörningar med positiva fenomen såsom sicksacklinjer till 13% hos kvinnor i åldrarna 40-76 år (10). Synstörningarna skiljde sig fenomenologiskt inte från ögonflimmer hos migränpatienter. Också hos äldre bör förstahandsdifferentialdiagnosen vid ögonflimmer vara migrän, särskilt när symtomet utvecklar sig under minuter. Fenomenet förefaller ha god prognos (11).

Kunskapen om både nya och äldre läkemedel mot migrän har ökat kraftigt under de senaste tio åren, inte minst tack vare stora studier vid vilka man har jämfört effekten mellan olika läkemedel. I de flesta fall har dock inga personer över 65 års ålder inkluderats. Det verkar troligt att den kärlsammandragande effekten hos ergotaminer och triptaner har spelat en avgörande roll för detta beslut. Studier som fokuserar på effekten och säkerheten hos migränmedel hos patienter över 65 år saknas. På grund av att det inte finns tillräckligt med data vilar rekommendationerna för behandling av migrän i den äldre populationen på erfarenhet som vunnits hos yngre och medelålders vuxna.

Det förefaller vara rimligt att anta samma eller liknande riktlinjer för behandling av äldre med migrän, som de som presenteras på annat ställe i denna skrift. Paracetamol, acetylsalicylsyra och andra NSAID-preparat bör provas först. Att döma av farmakokinetiska studier kan samma doser användas som för yngre. Kronisk intoxication av salicylater kan uppträda redan vid terapeutiska doser men beror mestadels på överdosering. Även om risken för rörelsestörningar, såsom tardiv dyskinesi ökar med ålder, kan metoklopramid rekommenderas. Enstaka fall med "tardiva" rörelsestörningar har beskrivits redan efter få intag av metoklopramid, men medelvärdet för tiden för exostion till symptomutveckling anges vara längre än ett år. Kombinationen paracetamol och kodein kan försökas.

Ergotaminpreparat och triptaner är inte i sig kontraindicerade till äldre, men bör användas med försiktighet. Amerikanska neurologer har nyligen publicerat två stora översikter över ergotaminer (12, 13). De drog slutsatsen att ergotamin är säkert i behandlingen av migrän om det används i rekommenderade doser. Biverkningar relaterades till extensivt bruk av ergotaminer. Ålder ansågs vara en riskfaktor. Författarna fann mycket få biverkningsrapporter om dihydroergotamin, vilket möjligtvis återspeglar att dihydroergotamin har en betydligt mindre kärlsammandragande effekt på artärer än vad ergotamin har. Av denna anledning förefaller det rimligt att använda dihydroergotamin framför ergotamin till äldre. Undersökningar av triptanernas farmakokinetik och farmakodynamik hos äldre är få. Den kliniska erfarenheten från behandling av migränhuvudvärk hos patienter i de övre åldersskikten med triptaner torde vara begränsad. Det finns ur farmakologisk synvinkel inte skäl att tro att triptaner skulle utgöra en större fara än ergotaminpreparat.

Betablockad används för antihypertensiv behandling och för angina pectoris i stor omfattning, också hos äldre. Under beaktande av risken för utveckling av hjärtarytmi och hjärtinsufficiens torde betablockad vara ett säkert val för profylaktisk migränbehandling.

Migränincidensen efter 65 års ålder är mycket liten. Behandling av migrän hos äldre innebär därför nästan alltid fortsatt förskrivning av antimigränmedel som patienten redan är förtrogen med. Det kan vara påkallat att kontrollera den äldre patienten något oftare än vad som skett när denne var yngre. Förskrivande läkare bör vara särskilt observanta på förändringar i patientens hälsotillstånd som skulle kunna utgöra risk för användning av migränspecifika medel. Detta gäller inte minst kardiovaskulära riskfaktorer. En välavvägd information till patienten om risker med preparaten torde dock spela störst roll vad gäller möjligheten att undvika farliga biverkningar.

## Referenser

1. Stewart WF, Simon D, Shechter A, Lipton RB. Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:269-80.
2. D'Alessandro R, Benassi G, Lenzi PL et al. Epidemiology of headache in the Republic of San Marino. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(1):21-7.
3. Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salamon R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. GRIM [see comments]. *Cephalalgia* 1992;12(4):229- 37;discussion 186.
4. Wang SJ, Liu HC, Fuh JL et al. Prevalence of headaches in a Chinese elderly population in Kinmen: age and gender effect and cross-cultural comparisons. *Neurology* 1997;49(1):195-200.
5. Wolff HG. Headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 1950.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-96.
7. Holt Larsen B, Soelberg Soerensen P, Marquardsen J. Transient ischemic attack in young patients: a thrombembolic or migrainous manifestation? A 10 year follow up study of 46 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1029-33.
8. Johnson SE, Skre H. Transient cerebral ischemic attacks in the young and middle aged. A population study. *Stroke* 1986;17(4):662-6.
9. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 1980;7:9-17.
10. Mattsson P, Lundberg PO. Migränsynrubbingar är vanliga hos kvinnor i åldern 40 till 76 år. *Hygiea* 1997;106:273.
11. Dennis M, Warlow C. Migraine aura without headache: transient ischaemic attack or not? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Jun;55(6):437-40.
12. Dihydroergotamine and ergotamine: pharmacological differences and therapeutic role in migraine. In: Silberstein SD, ed. Fall Symposium of the American Association for the Study of Headache. Sonesta Beach, Bermuda: Headache, 1994:Suppl 1, 1-45 pp.
13. Practice parameter: appropriate use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1995;45(3 Pt 1):585-7.

---

## "Transformed migrän", kronisk daglig huvudvärk och läkemedelsinducerad huvudvärk

Lars Jacob Stovner

---

### Inledning

Kronisk daglig huvudvärk är ingen diagnostisk enhet utan snarare ett begrepp som beskriver en problematisk grupp patienter med olika huvudvärksdiagnoser. De flesta patienterna har i ett tidigare skede haft migrän eller spänningshuvudvärk. Vad gäller den första gruppen talar man ofta om "transformerad migrän" (1), ett begrepp som för övrigt inte är någon godkänd diagnos enligt IHS-klassifikationen.

Många av patienterna i denna grupp har hög förbrukning av anfallskuperande huvudvärksmedel (1). För en del av patienterna kan man anta att läkemedelsanvändningen inte bara är en följd av, utan också en orsak till, att huvudvärken blivit daglig. Antagandet bygger bland annat på det faktum att över hälften av patienterna med daglig huvudvärk och hög läkemedelsanvändning blir bättre med tiden om de klarar av att sluta med symtomlindrande medel. Patienter som använder smärtstillande medel dagligen på grund av andra sjukdomstillstånd (t ex artrit) utvecklar sällan huvudvärk. Man antar därför att det är läkemedelsanvändningen i kombination med den primära huvudvärken som ger upphov till den kroniska dagliga huvudvärken.

Man bör komma ihåg att långt ifrån alla med kronisk daglig huvudvärk får huvudvärk på grund av att de använder för mycket läkemedel. För att ställa rätt diagnos ska man kunna påvisa att huvudvärken minskar efter någon tids uppehåll i läkemedelsanvändningen.

### Definition och beskrivning

"Huvudvärk associerad med kronisk läkemedelsanvändning", "Ergotamininducerad huvudvärk" och "Analgetikainducerad huvudvärk" finns definierade i IHS-klassifikationen (2) (Tabell I). Enligt IHS definieras själva huvudvärken endast utifrån besvärens längd och relationen till läkemedelsintaget.

Det typiska för patienter med läkemedelsinducerad huvudvärk är att de har huvudvärk dagligen eller nästan dagligen och ett okontrollerat behov att använda ett eller flera symtomlindrande läkemedel (se nedan) dagligen. Oftast är dessa läkemedel de enda som har effekt på huvudvärken (3). Ofta har de typiska kännetecknen för den bakomliggande huvudvärken försvunnit efter hand som läkemedelsanvändningen har ökat, så att det kan bli omöjligt att få reda på det ursprungliga huvudvärksmönstret. Själva huvudvärken kan variera i styrka, lokalisation och karaktär från patient till patient och också hos en och samma patient med tiden, men den påminner ofta om kronisk spänningshuvudvärk. Huvudvärken förvärras ofta av och till av mindre fysisk eller psykisk ansträngning. Migränpatienter har ofta förutom den vanliga dagliga huvudvärken en viss migränliknande försämring. Många patienter upplever också kraftlöshet och illamående och en del kan vara deprimerade och få kognitiva problem och sömnsvårigheter (3, 4).

### **Tabell I. Huvudvärk associerad med kronisk läkemedelsanvändning (IHS-klassifikationen, pkt. 18.2 (2))**

- a) Huvudvärken uppkommer efter daglig läkemedels-användning under mer än tre månader
- b) Läkemedelsintaget ska överstiga en viss minimi-dos
- c) Huvudvärken är kronisk (mer än 15 dagar per månad)
- d) Huvudvärken försvinner inom en månad efter seponering av läkemedlet

*IHS-kriterierna preciserar närmare "Ergotamininducerad huvudvärk"  
(IHS-klassifikationen, pkt. 8.2.1)*

- a) Huvudvärken föregås av dagligt ergotaminintag  
(per os  $\geq 2$  mg, rektalt  $\geq 1$  mg)
- b) Huvudvärken är diffus, pulserande och skiljer sig från migrän genom att det saknas ett tydligt anfällsmönster och/eller ackompanjerande symtom

*Analgetikainducerad huvudvärk definieras enligt följande  
(IHS-klassifikationen, pkt. 8.2.2).*

Ett av följande tre kriterier ska uppfyllas:

1. Över 50 g acetylsalicylsyra per månad eller mot-svarande för andra milda analgetika
2. Över 100 tabletter analgetika per månad i kombination med barbiturater eller andra icke-opioida analgetika
3. Ett eller flera opioidanalgetika

För både ergotamin- och analgetikainducerad huvudvärk gäller att säker diagnos kan ställas först sedan.

### **Läkemedel**

I princip kan alla anfallskuperande läkemedel antas ge upphov till läkemedelsinducerad huvudvärk (5). Detta gäller för både ergotamin och olika analgetika (vanliga receptfria analgetika som acetylsalicylsyra, paracetamol eller fenacetin, eventuellt även kodein och opioidliknande analgetika), koffein och barbiturater (som båda ingår i kombinationspreparat) samt anxiolytika (bensodiazepiner). Flera observationer tyder på att även sumatriptan kan ge upphov till läkemedelsinducerad huvudvärk vid frekvent användning, framför allt hos patienter med tidigare överkonsumtion av ergotamin eller analgetika (6). Det är svårt att uppskatta vilken dos som krävs av de aktuella läkemedlen för att patienten ska utveckla läkemedelsinducerad huvudvärk, men man kan anta att det delvis är mycket låga dygnsdoser av de olika läkemedlen som krävs om läkemedelsintaget sker dagligen under en längre tid (Tabell II) (5). I IHS-kriterierna (2) nämns ett dagligt ergotaminintag av mer än 2 mg peroralt och 1 mg rektalt. För salicylater anges användningen per månad till över 50 g och för övriga smärtstillande till över 100 tabletter per månad, i kombination med barbiturater eller andra icke-opioida analgetika.

**Tabell II. Dos (mg) som medför risk att utveckla kronisk daglig huvudvärk vid regelbunden läkemedelsanvändning under lång tid (enligt Diener (5))**

<b>substans</b>	<b>per månad</b>	<b>per dygn</b>
koffein	1 350	45
ergotamin	20	0,65
salicylater	7 000	235
paracetamol	7 500	250
kodein	240	8

### **Behandling**

A och O i behandlingen av läkemedelsinducerad huvudvärk är seponering av läkemedlet. Flera studier tyder på att det ger en betydande behandlingsvinst på huvudvärken om patienten klarar av detta. Enligt flera studier förbättras 60-70% betydligt av de patienter som seponerar den symtomatiska behandlingen även om den bakomliggande huvudvärken fortfarande finns kvar (4, 7, 8). Siffrorna är nog litet väl optimistiska när det gäller hela gruppen patienter med läkemedelsinducerad huvudvärk, eftersom det i alla material finns en del patienter som inte är motiverade för eller klarar av att genomföra seponeringen. Förbättringen av huvudvärken kommer ofta inom 1-2 veckor, men för vissa patienter kan det ta längre tid innan de förbättras, ända upp till tre månader efter seponeringen. En gradvis förbättring av huvudvärken kan fortsätta i ända upp till två år (7).

Seponering av analgetika medför alltid abstinensfenomen. Detta innebär ofta ökad huvudvärk med illamående, magont, diarré, rastlöshet, sömnproblem och ångest, ibland också takykardi, viss blodtrycks- och temperaturstegring. Besvären kan bli särskilt uttalade vid seponering av ergotamin eller analgetika tillsammans med barbiturater eller koffein (4). Abstinenssymtomen kommer oftast inom 1-2 dygn och varar i allmänhet i 5-7 dagar. Vid överkonsumtion av endast triptan bör abstinenssymtomen vara relativt lindriga.

För att klara av att genomföra en seponering av läkemedel är god motivation och kunskap om mekanismerna bakom huvudvärken av överordnad betydelse. Man bör betona den stora vinsten i form av mindre huvudvärksbesvär och färre biverkningar som patienten uppnår vid avvänjning. Samtidigt bör patienten förberedas noggrant på att seponering kan ge betydande besvär, framför allt den första veckan, men kanske även under längre tidsperioder på veckor till månader.

Man bör också förklara det paradoxala för patienten att läkemedel mot huvudvärk kan öka huvudvärken. Man kan till exempel informera om att smärtstillande läkemedel med tiden undertrycker hjärnans egna smärtstillande system, så att dess försvar mot alla smärtimpulser försvinner. Efter seponeringen kommer dessa system att åter stärkas gradvis.

Det kan ofta vara bra att ha flera samtal med patienten före seponeringsförsöket, så att patienten får tid att ta till sig informationen ordentligt. Dessutom är det viktigt för motivationen att patienten för huvudvärksdagbok före seponeringen, så att patienten kan dokumentera framgången för sig själv.

Seponering kan ske antingen i hemmet eller genom inläggning på sjukhus. Man rekommenderar ofta inläggning vid seponering av ergotamin eller opioidanalgetika, medan seponeringen av andra

analgetika ofta kan ske i hemmet. Detta måste dock bedömas i varje enskilt fall och utifrån tidigare erfarenheter av avvänjningsförsök.

Vid avvänjning i hemmet är det en fördel om läkemedlet inte seponeras för snabbt, så att de mycket obehagliga abstinensbesvären undviks. Ett skonsamt alternativ kan vara att gradvis trappa ned läkemedlet över en fyraveckorsperiod. Under denna tid bör patienten ta läkemedlet på bestämda tider 2-4 gånger per dygn och inte vid behov (tidsstyrd och inte smärtstyrd dosering). Samtidigt bör patienten erbjudas täta samtal och psykologiskt stöd. Vissa patienter upplever också goda resultat vid snabbseponering vid avvänjning i hemmet (9). Fördelen med inläggning på sjukhus är att man bättre kan kontrollera patientens läkemedelsintag och dessutom kan ge stöd och uppmuntran dagligen under en svår period. Vid inläggning försöker man oftast att seponera läkemedlet snabbt. Det kan då bli nödvändigt att ge t ex medel mot illamående (metoklopramid) och ibland även vätska intravenöst vid svåra kräkningar och diarré.

Det föreligger helt övertygande data om att en del abstinenssymtom lindras betydligt av amitriptylin 10-25 mg till kvällen tillsammans med något NSAID-preparat, t ex 250-500 mg x 2 de första veckorna efter seponering (9). Det kan dock tyckas ologiskt att under avvänjningsfasen introducera läkemedel som man vet kan medföra beroende och läkemedelsinducerad huvudvärk. Många författare anser därför att avvänjningen sker bäst utan andra läkemedel. Detta är inte minst viktigt, eftersom patienterna då upplever att de kan bli av med huvudvärken utan att använda läkemedel.

## Uppföljning

Den svåraste abstinensfasen är oftast över efter 1-2 veckor. Patienter som har varit inlagda på sjukhus kan då skrivas ut, men det kan bli nödvändigt med sjukskrivning i ytterligare några veckor. Under de närmaste 2-3 veckorna bör patienten överhuvudtaget inte använda symtomlindrande läkemedel (smärtstillande, ergotamin eller sumatriptan) och det är viktigt att patienten för huvudvärksdagbok över smärta och läkemedelsanvändning.

Även om den läkemedelsinducerade huvudvärken nu oftast avtar kvarstår den bakomliggande huvudvärken. Något av vinsten med att ta bort den dagliga symtomlindrande medicineringsregimen är att det ursprungliga huvudvärksmönstret blir tydligare. Detta kan möjliggöra säkrare diagnos och bättre anfallskuperande eller profylaktisk behandling. Dessutom är läkemedelsinducerad huvudvärk inte åtkomlig för vanlig migränprofylaktisk behandling. Efter avvänjning kan emellertid sådan behandling åter bli effektiv (3).

Efter avvänjningen får en hel del patienter tillbaka sin spontana migrän med mellanliggande smärtfria perioder. Det är då viktigt att patienten får klara riktlinjer för hur den bakomliggande huvudvärken ska behandlas. Om så inte sker kan det hända att patienten snabbt ökar användningen av symtomlindrande läkemedel igen. Efter cirka tre veckors medicinfrihet bör man därför ta tillbaka patienten på återbesök för att ta reda på det huvudvärksmönster som då uppträder med hjälp av dagboken. Om patienten har relativt sällsynta ((3 per månad och kortvariga (<48 timmar)) migränanfall kan han/hon behandlas med metoklopramid och ett analgetikum (acetylsalicylsyra eller paracetamol men inte båda eller kombinationspreparat, högst 7 g/månad). Om effekten är liten kan ett triptanmedel prövas (högst 8-10 dagar per månad). Om anfällen kommer tätare ((3 per månad) eller är har lång duration (>48 timmar)) bör man sätta in profylaktisk behandling (se kapitlet om profylaktisk migränbehandling). Oftast provar man först med en beta-blockerare, därefter med valproat eller pizotifen. Om patienten har inslag av spänningshuvudvärk bör man pröva med ett tricykliskt antidepressivum (amitriptylin 20-25 mg till kvällen). Ingen av dessa behandlingsregimer bör sättas in förrän tidigast tre veckor efter seponeringen av de anfallskuperande läkemedlen.

Under hela denna period är det helt nödvändigt med uppföljning, uppmuntran och information. Under vissa perioder kan det bli nödvändigt med läkarkontakt, ibland per telefon, en eller flera gånger i veckan. Man bör hålla viss kontakt med patienten åtminstone en gång var tredje månad under det första året.

## **Prognos**

Även efter avvänjning vid svår överkonsumtion av ergotamin klarar 70% av patienterna sig helt utan läkemedlet på sikt (3, 7, 8). Hos 10-20% av de patienter som blir helt fria från läkemedelsbehandling förbättras inte huvudvärken. De inser ändå att läkemedel inte lindrar besvären utan att de tvärtom medför biverkningar och toxiska effekter. Prognosen tycks vara något sämre för de patienter som från början har spänningshuvudvärk och där överkonsumtionen har pågått i många år (7). Prognosen blir bättre om patienten får en tydlig förklaring på sambandet mellan läkemedelsanvändningen och huvudvärken.

## **Profylax**

En mer restriktiv förskrivningspraxis förhindrar förhoppningsvis att patienten utvecklar läkemedelsinducerad huvudvärk. Det innebär att man bör informera huvudvärkspatienter med risk att utveckla ett läkemedelsmissbruk om riskerna med ökad läkemedelsanvändning. När det gäller läkemedelsanvändning hos huvudvärkspatienter bör följande principer vara vägledande:

1. Använd aldrig opioidanalgetika.
2. Undvik kombinationspreparat och flera olika analgetika.
3. Ergotamin bör användas för högst tre anfall och högst åtta dagar per månad.
4. Analgetika bör användas högst 15 dagar per månad.

I nuläget vet man inte säkert hur ofta sumatriptan kan ges utan risk för att patienten ska utveckla läkemedelsutlöst huvudvärk. För att vara på den säkra sidan bör man nog undvika intag av sumatriptan eller andra triptaner under mer än 8-10 dagar per månad.

## **Sammanfattning**

Vissa migränpatienter utvecklar så småningom kronisk daglig huvudvärk ("transformerad migrän") och de flesta av dem har en hög konsumtion av symtomlindrande läkemedel. Om läkemedlen seponeras blir mer än 50% av patienterna på sikt betydligt förbättrade i sin huvudvärk och kan återigen få effekt av migränförebyggande läkemedel. Seponeringen ger ofta abstinensbesvär och övergående försämring av huvudvärken, varför ett nära samarbete krävs mellan patient och läkare. Vissa patienter bör läggas in på sjukhus under avvänjningsfasen. Bra information, motivation och uppföljning är viktiga faktorer för att förhindra återfall.

## **Litteratur**

1. Mathew NT. Transformed migraine. Cephalalgia 1993; 13:78-83.
2. Headache Classification Commi. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8 (Suppl.7): 1-93.
3. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache - clinical features and management. Headache 1990; 30:634-8.

4. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesics-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989;236:9-14.
5. Diener HC. A personal view of the classification and definition of drug dependence headache. *Cephalalgia* 1993;13:68-71.
6. Kaube H, May A, Diener HC. Sumatriptan. *BMJ* 1994;308:1573-4.
7. Schnider P, Aull S, Baumgartner C, Marterer A, Wober C, Zeiler K et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia* 1996;16:481-5.
8. Baumgartner C, Wessely P, Bingol C, Maly J, Holzner F. Longterm prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache* 1989;29:510-4.
9. Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991;337:1442-3.

---

### **Läkemedel för profylax av migrän – användning, kostnader och biverkningar**

**Qun-Ying Yue**

---

Till läkemedel som är godkända i Sverige för behandling av migrän hör några NSAID (naproxen, Voltaren T), kombinationspreparatet Migpriv (acetylsalicylat och metoklopramid), ergotaminkombinationer (Anervan och Cafergot) och de s k triptanerna (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan och rizatriptan). De läkemedel som godkänts för profylaxbehandling av migrän är cyproheptadin, pizotifen, propranolol, metoprolol och metysergid (det sista ett licensläkemedel).

#### **Kostnader**

Tabell I visar kostnaden för dessa läkemedel beräknade utifrån rekommenderade dagliga minimi- och maxidoser och pris för största förpackning. Triptanerna är i stort sett 20 gånger dyrare jämfört med NSAID eller ergotaminpreparaten vad gäller behandling av migränattacker. Den dagliga kostnaden för läkemedel som används som migränprofylax är vanligtvis låg.

#### **Försäljningssiffror**

Sedan introduktionen har sumatriptan redovisat allt större användning. Försäljningen av naratriptan och zolmitriptan har också ökat (även om det totala antalet försålda definierade dygnsdoser (DDD) är mycket mindre jämfört med sumatriptan. 1997 såldes Imigran för 227 miljoner kronor, vilket placerar det som det fjärde mest sålda preparatet på den svenska marknaden.

## Biverkningar

Biverkningsprofilerna för några av de läkemedel som används för behandling eller profylax av migrän sammanfattas i Tabell II-IV. Statistiken är hämtad från Läkemedelsverkets biverkningsregister och omfattar tiden t o m augusti 1998.

För naproxen (Tabell II) gäller de vanligast rapporterade biverkningarna hudreaktioner, gastrointestinala reaktioner och hematologiska reaktioner följda av anafylaktiska reaktioner, leverpåverkan, neurologiska symtom, njurinsufficiens, astma, psykisk påverkan och hörselpåverkan.

**Tabell I. Kostnaden för läkemedel som är godkända i Sverige för migränbehandling eller profylax (beräknade utifrån rekommenderade dosering och pris för största förpackning)**

ATC kod	Läkemedel (substans)	Indikation	Dosering	Kostnad i kr (min- max/dag)
M01A E02	Naproxen	Behandling	750 mg (+ 250 mg), max 1250 mg/d	2,3 – 4,7
M01A B05	Voltaren T (Diklofenak)	Behandling	Tabl, 50-150 mg, max 150 mg/d	2,6 – 7,7
N02C	Migpriv	Behandling	1 dospulver, max 3/d	19 – 56
N02A A59	Treo comp (ASA, koffein, kodein)	Behandling	Tabl, 1-2/6-8 h	1,3 – 10
N02C A01	Orstanorm (dihydroergotamin)	Behandling	Tabl, 2,5-5 mg x 2/d Inj, 1-2 mg sc/im or 0,5 mg iv	3,3 – 6,6 5,2 – 21
N02C A01	Migranal	Behandling	Nässpray 1 mg, max 2 mg	17 – 35
N02C A52	Cafergot (ergotamin, komb)	Behandling	2 tabl+1(>0,5h), max 6 tabl 1 supp, max 3/attack/dag	2,4 – 7,2 3,4-10
N02C A72	Anervan (ergotamin, komb)	Behandling	1-2 tabl, max 4 tabl/attack 1 supp, max 2 supp/attack	1,2 – 4,8 3,8 – 7,5
N02C C01	Imigran (sumatriptan)	Behandling	Tabl, 50(-100) mg, max 300 mg/d Inj, 6 mg sc, max	53 – 319 190 – 380 52 – 104 64 – 257

			12 mg supp 25 mg, max 50 mg Nässp,(10-)20 mg, max 40 mg	
N02C C02	Naramig (naratriptan)	Behandling	Tabl, 2,5 mg, max 5 mg (>4 h)	55 – 111
N02C C03	Zomig (zolmitriptan)	Behandling	Tabl 2,5 mg, max 10 mg/d	50 – 200
N02C C	Maxalt (rizatriptan)	Behandling	Tabl, 5-10 mg, max 20 mg/d	53 – 114
R06A X02	Periactin (cyproheptadin)	Profylax	4 mg, max 8 mg/period 4-6 h	0,8 – 1,6
N02C X01	Sandomigrin (pizotifen)	Profylax	0,5-1 mg x 3/d	1,2 – 7
C07A A05	Propranolol	Profylax	40 mgx3/d (eller mer)	1,9 – 4,5
C07A B02	Metoprolol	Profylax	100-200 mg/d	3 -- 6
	Deseril (methysergid)	Profylax	3-6 mg/d	9 – 19
A03F A01	Metoklopramid		10-20 mgx3/ d	2,5 – 5

**Tabell II. Biverkningsprofil för Naproxen (1975 – aug 1998, topp 10 organsystem)**

	Antal rapporter	825
	Antal biverkningar med möjligt samband	935
	Dödsfall med möjligt samband	19
1.	Hudbiv (exantem, urtikaria, angioödem)	249
2.	Mag- tarmkanalens biv(stomatit, ulcus ventriculi/pepticum)	148
3.	Blodbiv (trombocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni)	111
4.	Allmänna symtom (feber, ödem, anafylaktisk reaktion/chock)	82
5.	Lever/gallbiv (onormal LFT)	66
6.	Neurologiska biv (yrsel, huvudvärk, tremor, parestesi)	51

7.	Urinvägsbiv (njurinsufficiens, kreatininstegring, hematuri, nefrit interstit.)	51
8.	Luftvägsbiv (astma, rhinit, pulmonell överkänsl.)	49
9.	Psykiskabiv (oro, mardrömmar, ångest, irritation, hallucinationer)	44
10.	Öronbiv (hörselnedsättning, tinnitus)	22

	Antal rapporter	157
	Antal biverkningar med möjligt samband	149
	Dödsfall med möjligt samband	1
1.	Cirkulationsbiv (vasospasm 21, perifer cirkul rubbn 10, hjärtinfarkt 3, gangrän 3, hjärtinkompensation 1, akut blodtrycksfall 1)	40
2.	Allmänna symtom (ödem 3, anafylaktisk reaktion 3, feber 2, synkope 2, bröstsmärtor 2)	19
3.	Mag-tarmkanalens biv (illamående 5, diarré 4, kräkningar 3, buksmärtor, svalgsvullnad)	18
4.	Hudbiv (exantem 4, urtikaria 2, klåda 4)	17
5.	Neurologiska biv ( yrsel 2, parestesi 2, kramptillstånd, cerebrovaskulär lesion 1)	14
6.	Muskulo-skeletala biv (myalgi 8, artralgi 3, ledsvullnad 1)	12
7.	Luftvägsbiv (pleurit 6, lunginfiltrat/fibros 2, nästäppa 1)	9
8.	Kollagenosbiv (retroperitoneal fibros 6)	6
9.	Psykiska biv (oro 1, depression 1, abstinensbesvär 1, paranoid psykos 1)	4
10.	Urinvägsbiv (kreatininstegring 2, polyuri 1, pollakisuri 1)	4

**Tabell IV. Biverkningsprofil för sumatriptan (1991-aug 1998, topp 10 organsystem)**

	Antal rapporter	190
	Antal biverkningar med möjligt samband	223
	Dödsfall med möjligt samband	1
1.	Neurologiska biv (muskelsvaghet 13, parestesi 12, huvudvärk 8, sensibilitetsrubbn 4, muskeltonus ökat 3,	60

	muskelstelhet 2, migrän förvärrad 2)	
2.	Allmänna symtom (bröstsmärtor 16, trötthet 9, smärta/värk 6, anafylaktisk reaktion 2)	45
3.	Hudbiv (flush 10, exantem 6, urtikaria 5, lokal reaktion 5, klåda 4, angioödem 3, exantem vesiko-bullöst/erytematöst 2, hyperpigmentering 1, hudsmärta 1)	38
4.	Mag-tarmkanalens biv (illamående 8, buksmärtor 3, sväljningsbesvär 3, kräkningar 2, svalgsfullnad 2, sväljningssmärtor 1, diarré 1, epigastralgi 1, dyspeptiska besvär 1, munhålets biv 1)	23
5.	Cirkulationsbiv (hjärtklappning 4, blodtrycksstegring 4, takykardi 3, hjärtinfarkt 2, angina pectoris 2, cirkul rubbn perifer 2, bradykardi 1, ventrikelflimmer 1, artärtrombos cerebellär 1, förmaksflimmer 1, ventrombos ben 1)	22
6.	Psykiska biv (koncentrationssvårigheter 2, subjektiv andnöd 2, nedstämdhet 2, affektiv störning 1, eufori 1, irritation 1, insomnia 1, konfusion 1, minnesbortfall 1)	12
7.	Luftvägsbiv (dyspné 5, bronkospasm 1)	6
8.	Blodbiv (blödning konjunktival 2, trombocytbiv 1, hematom 1, blödning cerebral 1)	5
9.	Muskulo-skeletala biv (myalgi 3, artralgi 1)	4
10.	Leverbiv (transam ALP/GT förhöjda, gallvägssmärta 1)	2

För kombinationspreparat med ergotamin (Tabell III) finns 157 rapporter (1965-1998). 149 av de biverkningar som rapporterades i dessa ansågs ha samband med behandlingen. De vanligast förekommande biverkningarna gällde cirkulationspåverkan såsom kärlkramp, följt av anafylaktiska reaktioner, mag-tarmbiverkningar, hudbiverkningar, neurologiska, muskuloskeletala reaktioner samt luftvägsbiverkningar.

För sumatriptan (tabell IV) finns 190 rapporter (mellan 1991 och augusti 1998) med 223 reaktioner med möjligt samband. De vanligaste reaktionerna var neurologiska såsom muskelsvaghet och parestesi, bröstsmärtor, hudreaktioner, påverkan på magtarmkanalen, cirkulatoriska biverkningar såsom takykardi, angina pectoris och hjärtinfarkt.

Zolmitriptan och naratriptan som båda registrerades i mars 1997 har använts i begränsad omfattning i Sverige. Den kliniska erfarenheten av dessa läkemedel är därför begränsad. Bara två biverkningar har rapporterats för respektive preparat (Zomig: vasospasm 1 och ödem 1; Naramig: metallsmak 1 och nedstämdhet 1).

## Sammanfattning

Användningen av triptaner ökar. Dessa läkemedel är ungefär 20 gånger dyrare jämfört med andra läkemedel godkända för behandling av migrän. Ett antal biverkningar har rapporterats för sumatriptan. Man bör vara särskilt uppmärksam på cirkulationsbiverkningar såsom angina pectoris och hjärtinfarkt. Den kliniska erfarenheten av zolmitriptan och naratriptan är begränsad.

---

## Hälsoekonomi och migrän

Nils Otto Skribeland

---

### Sjukdomskonstnadsanalyser

#### Direkta kostnader

De kostnader som direkt kan relateras till förekomsten av migrän (läkarkonsultationer, inläggning på sjukhus, läkemedel etc) kallas direkta kostnader. Ett stort antal sjukdomskonstnadsanalyser har uppskattat de direkta kostnaderna vid migrän. Studierna visar att kostnaderna varierar betydligt, framför allt på grund av olika behandlingspraxis i olika länder.

Amerikanska studier visar att kostnadsnivåerna är mycket högre jämfört med i Europa. Någon gång uppsöker de flesta migränpatienterna i Europa en allmänläkare, medan specialistkonsultation och sjukhusinläggning är relativt sällsynta företeelser till skillnad från i USA. Sjukhuskostnaderna i Nederländerna utgör t ex 5,8% av den totala kostnaden jämfört med 12,7% i USA. I Nederländerna utgör kostnaden för alternativ behandling 79,8% av de direkta kostnaderna jämfört med 7,9% i Australien. I Sverige och Australien är kostnaderna för konsultation den största direkta utgiftsposten. Tabellen nedan sammanfattar de publicerade studierna.

Land	Årskostnad	Årskostnad
Beräkningsår		(\$US, 1993 års penningvärde)
Kanada 1992 (1)	\$ Can 1,5 miljarder	1,9 miljarder
USA 1992 - 1993 (2)	\$US 9,4 miljarder	9,5 miljarder
Australien 1992 (3)	\$ A 38,2 miljarder	30,5 miljoner
Sverige 1991 (4)	SEK 86,7 miljoner	12,5 miljoner
Nederländerna 1988 (5)	NLG 113,7 miljoner	300,2 miljoner
Storbritannien 1989- 90 (6)	£ 22,6-£23,9 miljoner	43,2-45,7 miljoner

Baserat på den svenska rapporten uppskattas de direkta kostnaderna för Norge till 45,4 miljoner.

#### Indirekta kostnader

Kostnader som är en indirekt konsekvens av sjukdomen betecknas som indirekta kostnader. Vid migrän reduceras produktiviteten genom produktionsminskning och sjukfrånvaro.

I fyra europeiska studier varierar antalet frånvarodagar från 0,8 till 1,6 dagar per år för män och från 1,1 till 3,8 dagar för kvinnor (5, 7, 8, 9). American Migraine Study (10) visade att 50% av kvinnorna var borta från arbetet mer än tre dagar och 31% av männen mer än sex dagar. 30% av männen förlorade mer än tre arbetsdagar och 17% mer än sex dagar.

Ett antal studier visar att produktiviteten minskar vid migrän. En engelsk studie visar att 80% av patienterna hade haft migrän på arbetet under de senaste tolv månaderna med ett genomsnitt på 20 dagar (8). I fyra olika studier motsvarade produktionsminskningen 0,8-6,3 dagar per år för män och 0,8 - 9,4 dagar per år för kvinnor (5, 8, 9, 11).

Kostnaden för den sammanlagda produktionsförlusten sammanfattas i nedanstående tabell.

### Värdet av studierna

Sjukdomskostnadsanalyserna har ett begränsat värde som avgörande verktyg och det faktum att en sjukdom medför kostnader för samhället ger inte tillräcklig information för att avgöra vilken behandling som är mest kostnadseffektiv. De flesta av de refererade studierna var sponsrade av Glaxo Wellcome och publicerades inför lanseringen på marknaden av Imigran i de olika länderna. Efter introduktionen av Imigran har kostnadsstrukturen ändrats dramatiskt, men viljan att sponsra nya studier för att visa detta saknas. I Norge uppskattades läkemedelskostnaderna för migränbehandling till NOK 3,1 miljarder 1990 och de totala utgifterna till NOK 163,9 miljarder. För 1998 beräknas att enbart läkemedelskostnaderna kommer att uppgå till NOK 155 miljarder, medan kunskaperna om effekterna på andra utgiftsposter är små. Det är uppenbart att samhällets totala utgifter för migrän har ökat betydligt sedan triptanerna introducerades i migränbehandlingen.

### Migränpatienternas livskvalitet

Våra kunskaper om livskvalitet och migrän är begränsade. Man har visat att migränpatienternas livskvalitet generellt är sämre än för patienter utan migrän. Essink-Bot (14) har visat att alla dimensioner i SF-36 påverkas negativt hos migränpatienter jämfört med hos patienter utan migrän.

Land Beräkningsår	Årskostnad	Årskostnad (\$US, 1993 års penningvärde)
USA 1986 (12)	\$ US 5,6-17,2 miljarder	7,4-22,7 miljarder
USA 1993 (13)	\$ US 1,4 miljarder	1,4 miljarder
UK 1992 (8)	£ 611-741 miljoner	1,1-1,3 miljarder
Australien 1989-1990 (3)	\$A 264-683 miljoner	219,7-568,3 miljoner
Sverige 1990 (4)	SEK 226 miljoner	31,9 miljoner
Nederländerna 1988 (5)	NLG 541 miljoner	1,2 miljarder
Kanada 1992 (1)	\$ CAN 592 miljoner	731,7 miljoner
Spanien 1996 (9)	Pta 162 miljoner	1,1 miljarder

De indirekta kostnaderna i Norge uppskattades till NOK 118,5 miljoner 1990.

## Behandlingseffekt

Många studier använder sig av icke-validerade livskvalitetsmått för att dokumentera livskvalitetsförbättringar. Det saknas publicerade studier som jämför måtten på livskvalitet med validerade sjukdomsspecifika mått eller mått på den generella livskvaliteten. Användningen av icke-validerade livskvalitetsmått begränsar relevansen och försvårar jämförelser mellan de olika studierna.

Förbättringar i livskvalitet vid profylaktisk behandling finns inte dokumenterade. Vid behandling på migränklinik har man rapporterat minskat antal migrändagar, minskat antal frånvarodagar från arbetet och färre migränassocierade symtom, men man har inte kunnat visa att den generella livskvaliteten mellan anfallen har blivit signifikant bättre (15).

Dokumentation för förbättrad livskvalitet vid användning av anfallskuperande läkemedel finns för Imigran och övriga triptaner. Genomgående visar studierna att det är rollfunktionen, smärt delen och den sociala förmågan som förbättras signifikant ( $p < 0,05$ ) (16).

Preliminära data från studier av andra triptaner finns presenterade endast i form av abstracts, men antyder en ökad livskvalitet motsvarande den som ses vid Imigran.

## Hälsoekonomi

Effekten av Imigran på produktiviteten i arbetslivet har dokumenterats i flera oblindade studier. I dessa tog patienterna sina traditionella migränläkemedel i 2-4,5 månader, följt av Imigran i 3-6 månader. Vinsterna i form av ökad produktivitet i arbetslivet var större med Imigran än med läkemedel som paracetamol, ASA, NSAID etc. Imigran medförde i genomsnitt produktionsvinster på 12,1-89,8 timmar per patient och år (17-20). Värdet av studierna är begränsat, eftersom de saknar kontrollgrupper.

Det är också visat att behandling med Imigran kan minska antalet läkarkontakter och sjukhusinläggningar. Det rör sig här emellertid om amerikanska studier, som kan antas ha mindre relevans i den skandinaviska behandlingstraditionen.

Det finns dokumenterat att profylaktisk behandling med flurbiforen förbättrar patientens rollfunktioner (arbetsförmågan) mätt med SF-20. I en svensk studie fann man ingen skillnad mellan Imigran och traditionell migränbehandling med tanke på arbetsförmågan. Studien visar emellertid att patienterna var effektivare på arbetet i Imigrangruppen (21).

## Kostnadseffektivitetsstudier

Två kostnadseffektivitetsanalyser finns publicerade som jämför Imigran och annan behandling. Den ena är en amerikansk studie, som jämför Imigran med dihydroergotamin. Studien drar slutsatsen att kostnadseffektiviteten beror på vilken effektparameter man använder vid mätning av kostnadseffektiviteten. Tre av effektparametrarna visade inga signifikanta skillnader mellan de två grupperna. Fyra effektparametrar visade en fördel för dihydroergotaminbehandling och fyra en fördel för Imigran. Beroende på vilken effektparameter som används kostar Imigran mellan US\$ 4 000 (complete response 1 h after first dose) och US\$ 6 700 (relief of nausea 1 h after first dose) mer per år än dihydroergotamin (22).

En kanadensisk studie jämför Imigran med ergotamin i kombinationspreparat. Enligt denna studie skulle samhället spara pengar genom att använda Imigran (Can \$ 7 507 per QALY) istället för ergotamin. I den offentliga budgeten medför dock användning av Imigran betydligt högre

kostnader (Can \$ 29 366 per QALY). Man rekommenderade därför måttlig användning av Imigran då medlet infördes i det kanadensiska rabatteringsystemet (23).

Studierna har ett begränsat värde när de överförs till skandinaviska förhållanden, eftersom kostnadsstrukturen i Skandinavien skiljer sig mycket från den kanadensiska.

## Referenser

1. O'Brein B, Goeree R, Streiner D. Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. *Int J Epidemiol* 1994;23:1020-6.
2. Streater SE, Shearer SW. Pharmacoeconomic impact of injectable sumatriptan on migraine-associated healthcare costs. *Am J Manage Care* 1996;2:139-43.
3. Parry TG. The prevalence and costs of migraine in Australia. Kensington: University of South Wales. Centre for Applied Economic Research (CAER) working paper no 1992:1-7.
4. Bjørk S, Roos P. Economic aspects of migraine in Sweden. Lund: Institute for Health economics 1991.
5. van Roijen L, Essink-Bot M-L, Koopmanschap MA et al. Societal perspective on the burden of migraine in the Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1995;7 (2):170-9.
6. Blau JN, Drummond MF. Migraine. London: Office of health economics. 1991.
7. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical service: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:443-6.
8. Cull RE, Wells NEJ, Miocevich ML. The economic cost of migraine. *Br J Med Econ* 1992;2:103-15.
9. Lainez JM, Titus F, Cobaleda S et al. Socio-economic cost of migraine (abstract). *Funct Neurol* 1996;11: 133.
10. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD et al. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-9.
11. Clarke CE, MacMillan L, Sondhi S et al. Economic and social impact of migraine. *Q J Med* 1996;89:77-84.
12. Osterhaus JT, Gutterman DL, Plachetka JR. Healthcare resource and lost labour costs of migraine headache in US. *Pharmacoeconomics* 1992;2: (1):67-76.
13. Stang PE, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey. *Headache* 1993;33:29-35.
14. Essink-Bot M-L, van Royen L, Krabbe P et al. The impact of migraine on health status. *Headache* 1995;35:200-6.
15. Dahlöf C. Health related quality of life under six months treatment of migraine: An open clinical-based longitudinal study. *Cephalgia* 1995;15:414-22.

16. Solomon GD, Litaker DG. The impact of drug therapy on quality of life in headache and Migraine. *Pharmacoeconomics* 1997;11(4):334-42.
17. Mushet GR, Miller D, Clements B. Impact of sumatriptan on workplace productivity, nonwork activities, and health related quality of life among hospital employees with migraine. *Headache* 1996;36:137-43.
18. Adellmann JU, Sharfman M, Johnson R, Miller D et al. Impact of oral sumatriptan on workplace productivity, health-related QoL, healthcare use and patient satisfaction with medication in nurses with medication in nurses with migraine. *Am J Man Care* 1996;2:1407-16.
19. Gross MLP, Dowsen AJ, Deavy L. Impact of oral sumpatriptan 50 mg on work productivity and quality of life in migraineurs. *Br J Med Econ* 1996;10:231-46.
20. Cortelli P, Dahlöf C, Bouchard J et al. A mulitnational investigation of the impact of subcutaneous sumatriptan. III workplace productivity and non workplace activity. *Pharmacoeconomics* 1997;11 (Suppl 1):35-42.
21. Solomon GD, Litaker DG. The impact of drug therapy on quality of life in headache and Migraine. *Pharmacoeconomics* 1997;11(4):334-42.
22. Payne K, Kozma CM, Lawrence BJ. Comparing dihydroergotamine mesylate and sumatriptan in the management of acute migraine: a retrospective cost-efficacy analysis. *Pharmacoeconomics* 1996;10:59-71.
23. Evans KW, Boan JA, Evans JL, Shuaib A. Economic evaluation of oral sumatriptan comparing with oral caffeine/Ergotamine for migraine. *Pharmacoeconomics* 1997;12(5):565-77.