

Farmakologisk behandling av migrene

Siri Amundsen¹, Anne Christine B. Poole², Olav Spigset³ og Hedvig Nordeng⁴

1. Avdeling for Laboratoriemedisin, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

2. Sandvika Nevrosenter, Sandvika

3. Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital, Trondheim og Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim

4. Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

E-post: siri.amundsen@unn.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Artikkelen gir en oversikt over legemiddelalternativer ved akutt og forebyggende behandling av migrene, med fokus på dokumentert klinisk effekt og gir anbefalinger om optimal bruk av migrenemidler i praksis.

Materiale og metoder

Oversiktsartikkelen er basert på et skjønsmessig utvalg av nyere artikler identifisert gjennom søk i databasen Medline, en gjennomgang av norske og internasjonale behandlingsretningslinjer for migrene, samt produktomtaler (SPC) for de enkelte virkestoffene.

Resultater

Førstevalg ved anfallsbehandling er paracetamol, acetylsalisylsyre, NSAIDs og triptaner. Flere ulike administrasjonsformer er tilgjengelige. Overforbruk av slike midler kan føre til medikamentindusert hodepine. Ved behov for kvalmestillende legemidler anbefales metoklopramid. Propranolol, metoprolol, valproat, topiramid og kandesartan har best dokumentert effekt i forebyggende behandling.

Konklusjon

Per i dag er det mange effektive legemidler til behandling av migrene, noe som gjør det mulig å skreddersy behandlingen for den enkelte pasient. Apotekfarmasøytter har en viktig rolle for å veilede om riktig legemiddelbruk ved migrene, og kan oppdage pasienter som står i fare for å utvikle et legemiddeloverforbruk. Pasienter som bruker anfallskuperende midler hyppigere enn anbefalt bør oppfordres til å snakke med legen sin om forebyggende behandling.

HOVEDBUDSKAP

I Norge bruker over 100 000 individer migrenemidler årlig.

Som akuttbehandling er paracetamol, acetylsalisylsyre, NSAIDs og triptaner førstevalg, eventuelt kombinert med et kvalmestillende middel som metoklopramid.

Ved oppstart med triptaner skal sumatriptan i tablettform forsøkes først.

Som profylakse har betablokkere (propranolol og metoprolol), antiepileptika (valproat og topiramid) og kandesartan best dokumentert effekt.

Hodepinekalender er et godt hjelpemiddel for å vurdere effekten av behandling.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Migrene er en nevrovaskulær sykdom som i Norge rammer anslagsvis 15 % av kvinner og 7 % av menn. Forekomsten er høyest i aldersgruppen 30–40 år (1). Konsekvensene av migrene er store, ikke bare for den enkelte pasient som opplever smerter og redusert livskvalitet, men også for samfunnet, med betydelige kostnader relatert til sykefravær og forbruk av helseressurser. Basert på tall fra 2004 er det anslått at pasienter med migrene og annen hodepine koster det norske samfunnet over to milliarder kroner årlig (2). Optimal behandling er viktig for å ivareta funksjonsevne og livskvalitet hos den enkelte pasient, og for å redusere samfunnets kostnader.

For å stille diagnosen migrene skal pasienten ha hatt minst to hodepineanfall med aura, eller fem anfall uten aura, av en varighet på 4–72 timer, med minst to av følgende karakteristika: 1) ensidig lokalisasjon, 2) pulserende kvalitet, 3) moderate til sterke smerter, eller 4) forverring ved fysisk aktivitet. Hodepinen skal ha minst ett av

følgende ledsagesymptom: 1) kvalme og/eller oppkast, eller 2) overfølsomhet for lyd og lys (3). Man skiller mellom episodisk og kronisk migrene, der kronisk migrene er definert som hodepine i 15 dager eller mer per måned i mer enn tre måneder, hvorav minst åtte er av migrenekarakter (3).

Anslagsvis 20 % av migrenepasienter har migrene med aura. Aura er reversibel, fokale nevrologiske symptomer, blant de vanligste er synsforstyrrelser, parestesier (nummenhet) i arm og ansikt, og talevansker (afasi) (3). Utviklingen av aurasymptomer skjer som regel gradvis over 5–20 minutter og etterfølges i de fleste tilfeller av hodepine.

Mekanismene bak et migreaneanfall er sammensatte, og både nevrogene og vasculære faktorer antas å være involvert. Man antar at migrene er et uttrykk for endret elektrisk aktivitet i hjernebarken hos genetisk disponerte personer, med en påfølgende aktivering av det trigeminovaskulære systemet (trigeminusnerven og blodårene den innnerverer) (4). Aurasymptomer forklares ved at en bølge av først økt, deretter redusert elektrisk aktivitet sprer seg langsomt over hjernebarken. Selve hodepinefasen i et migreaneanfall antar man utløses ved en aktivering av nociceptorer i hjernehinne og cerebrale blodkar (4). Disse innveres av grener av trigeminusnerven, som via frisetting av ulike signalsubstanser forårsaker inflammasjon av hjernehinne og utvidelse av cerebrale arterier. Under anfaller skjer det en sensitivisering av nevrone både perifert og sentralt, som kan forklare at mange av pasientene blir overfølsomme for en rekke stimuli som lys, lyd og lukt.

Tall fra Reseptregisteret viser at det i 2014 var i overkant av 100 000 individer som hentet ut minst én resept på migrenemidler (ATC-gruppe N02C, som inkluderer selektive 5-HT₁-agonister (triptaner) og klonidin)

(5). Forbruket av tradisjonelle smertestilende midler, herunder både reseptbelagte preparater og håndkjøpsanalgetika, samt forebyggende legemidler er ikke medregnet. Andelen kvinner som brukte migrenemidler var fire ganger så høy som andelen menn, og i gjennomsnitt brukte hvert individ cirka 70 definerte døgndoser (DDD) dette året. Dette tilsvarer i snitt mer enn en dose i uken. Sumatriptan utgjorde 45 % av triptanforbruket (målt i DDD) i Norge.

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over legemiddelalternativer ved akutt og forebyggende behandling av migrene i en norsk setting, med fokus på dokumentert klinisk effekt av aktuelle legemidler, samt å gi anbefalinger om bruk av migrenemidler i praksis. Ikke-medikamentelle tiltak er ikke omtalt.

MATERIALE OG METODER

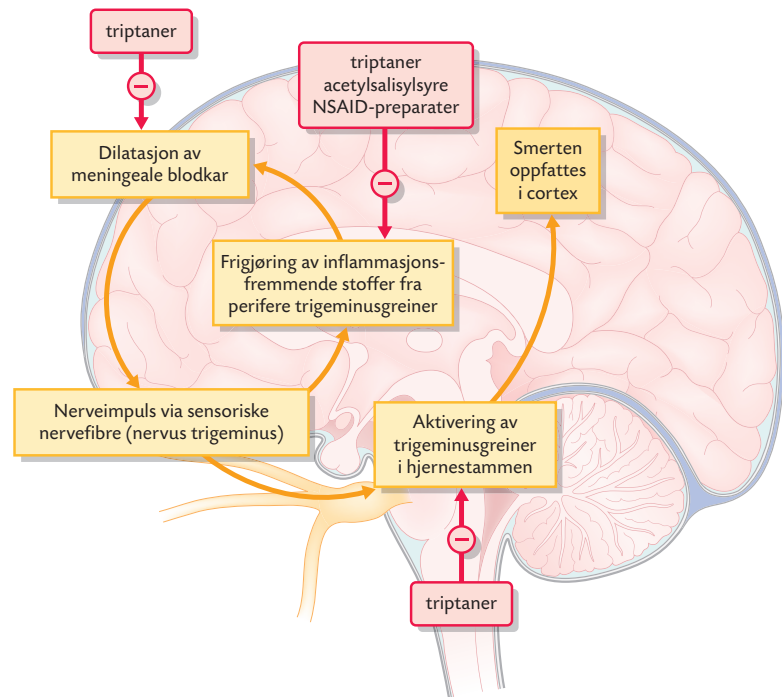
Oversiktsartikkelen er basert på et skjønsmessig utvalg av nyere artikler gjennom søk i databasen Medline med MeSH-søkeordene «migraine disorders» og «drug therapy», i kombinasjon med aktuelle legemiddelgrupper og virkestoffnavn. Kun norsk- og engelskspråklige artikler er inkludert, og vi har fortrinnsvis gjennomgått og sammenstilt resultater fra oversiktsartikler og metaanalyser. Ytterligere artikler identifiserte vi gjennom referanselistene til relevante artikler. Norske (6), amerikanske (7), europeiske (8) og kanadiske (9, 10) retningslinjer for migrenebehandling av nyere dato ble også gjennomgått. I tillegg søkte vi i Tidsskrift for Den norske legeforening og i norske produsentnøytrale kilder som RELIS-databasen. Siste oppdaterte søk ble utført 1. august 2015.

ANFALLSBEHANDLING

Legemidler til akuttbehandling av migrene inkluderer analgetika som paracetamol og acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), triptaner, antiemetika og ergotamin. Anfallsbehandling kan ha ulike mål, tilpasset den enkelte pasient, men primærfokus vil være å redusere smerte og annet ubehag så langt råd er, og så raskt som mulig. Flere av midlene retter seg mot å dempe inflammasjon i perifere trigeminusgreiner og virke kontraherende på meningeale blodkar (figur 1).

Analgetika

Til behandling av mild til moderat migrene er analgetika som paracetamol (1000 mg), acetylsalisylsyre (1000 mg), og NSAIDs som ibuprofen (200–800 mg), naproksen (500–1000 mg) og diklofenak (50–100



Figur 1. Virkning av triptaner, acetylsalisylsyre og NSAIDs ved migrene.

Illustrasjon: Deborah Maizels, fra boken «Legemidler og bruken av dem» (11).

Gjengitt med tillatelse fra Gyldendal Akademisk (Gyldendal Norsk Forlag AS).

mg) anbefalte førstvalg (8). De kan kjøpes reseptfritt, er lett tilgjengelige og er rimeligere enn mange alternative migrenemidler. Ibuprofen, naproksen og diklofenak er vist å være mer effektive i akuttbehandling av migreaneanfall enn paracetamol og acetylsalisylsyre (12).

Paracetamol finnes også i kombinasjon med koffein, med hensikt å forsterke den smertestillende effekten. Studier har vist at kombinasjon med koffein kan gi en økt analgetisk effekt for 5–10 % av brukerne (13). Mekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men kan dels forklares ved økt legemiddelabsorpsjon som følge av lavere gastrisk pH og økt blodgjennomstrømning til mage-tarmkanalen, samt antakelsen at koffein i seg selv kan ha en viss analgetisk effekt (13). Nytteverdien av preparater med koffeintilsetning er imidlertid omdiskutert (14).

Opioidanalgetika som tramadol og kodein er ikke indisert for bruk ved migrene i Norge, men forskrives ofte ved ulike hodepinetilstander. Disse legemidlene er vist å være mindre effektive ved migrene, og anbefales ikke i akuttbehandling av migrene (8, 9).

Triptaner

Triptaner er det anbefalte terapivalg ved moderat til alvorlig migrene, og når paracetamol og NSAIDs er prøvd uten tilstrek-

kelig effekt (9). I Norge er det per i dag sju registrerte legemidler i denne gruppen; sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan og frovatriptan. De virker ved å stimulere serotonin (5-HT₁)-reseptorer i blodkar i det trigeminovaskulære system, noe som fører til sammentrekning av dilaterte blodkar og hemming av smerteimpulser formidlet gjennom trigeminusnerven (figur 1). For best effekt bør triptaner tas så tidlig som mulig når hodepineanfallet har startet (8). Triptaner har ingen effekt på aurasymptomer.

Til tross for selektiviteten kan triptaner gi vasokonstriksjon av andre blodkar, og de skal derfor ikke brukes av pasienter med underliggende kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom. Blant de hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme, sammensnørende eller klemmende fornemmelse i bryst- og halsregionen, varme og rødme i hud, og prikking i fingre og tær. Disse er vanligvis av kortvarig karakter. Tretthet er en annen vanlig bivirkning ved bruk, og forholdsregler må tas i forhold til bilkjøring.

Valg av triptan til den enkelte pasient vil avhenge av individuelle behov, der ulike farmakologiske egenskaper og administrasjonsformer vil være retningsgivende (tabell 1). I tilfeller hvor raskt innsettende effekt er nødvendig anbefales injeksjon eller neseppray.

Ved lindring, men ved mangelfull effekt

på symptomer etter første dose, kan ny dose tas etter minimum 2 timer (for injeksjon, minimum 1 time). Ved fravær av effekt bør doseringen ikke gjentas for det samme anfall. Man bør ved neste anfall i stedet øke dosen, endre administrasjonsform eller forsøke et annet triptan (6). Det anbefales at pasienten tidlig får flere ulike triptaner i ulike formuleringer for utprøving. I 2008 ble ordningen med «foretrukket legemiddel» innført som krav for refusjon på blå resept av triptaner. Dette innebærer at ved oppstart og endring av behandling skal sumatriptan tablett forsøkes først, med mindre det er tungtveiende medisinske grunner mot dette. I tillegg kan inntil to andre triptan-preparater forskrives samtidig. Etter utprøving kan pasienten fortsette behandling med andre triptaner eller administrasjonsformer kun dersom disse har bedre effekt og/eller mindre bivirkninger, eller at sumatriptan tablett alene ikke er tilstrekkelig for optimal anfallsbehandling (15).

Antiemetika

Behandling med kvalmestillende midler er anbefalt for å motvirke kvalme og oppkast som ofte ledsager et migreneanfall, og for å fremme absorpsjonen av anfallskuperende legemidler (8). Av midler med dokumentert effekt ved migrene er metoklopramid markedsført i Norge. I 2013 ble det foretatt en felleseuropeisk gjennomgang av sikkerhet og effekt ved bruk av metoklopramid, med anbefalinger om lavere doser og kortere behandlingstid (for voksne: 10 mg inntil 3 ganger daglig i opptil 5 dager) for å redusere risikoen for alvorlige nevrologiske bivirkninger (16).

Ergotamin

Det foreligger få studier på effekt av ergotamin ved migrene, og de europeiske behandlingsretningslinjene anbefaler at midlet beholdes pasienter med hyppige og langvarige anfall (8). Anervan, som inneholdt ergotamin i kombinasjon med det sentraltvirkende og muskelrelaxerende stoffet meprobramat, samt klorsyklizin og koffein, ble trukket fra det norske markedet i 2013 etter anbefalinger fra europeiske legemiddelmmyndigheter (EMA). Bakgrunnen var risikoen for utilsikket overdosering av meprobramat, med alvorlige og potensielt fatale konsekvenser som koma (17).

Valg av administrasjonsform

Ved migreneanfall ses ofte forsinket ventrikkeltømming på grunn av gastrisk stase, og perorale legemidler kan få forsinket absorpsjon og dermed forsinket effekt (18). Kvalme og oppkast kan også gi redusert

Tabell 1. Triptaner: Administrasjonsformer[†] og sentrale farmakokinetiske egenskaper.

Legemiddel (virkestoff)	Administrasjonsform	Dose (mg)	Biotilgjengelighet (%)	T _{max} (timer)	Halveringstid (timer)
Sumatriptan	Tabletter	50/100	14*	2	2 (alle)
	Stikkpiller	25	19*	1–1,5	
	Nesespray	10/20	16*	1–1,5	
	S.c. injeksjon	6	96	25 min	
Zolmitriptan	Smeltetabletter	2,5	40	3	2,5–3 (alle)
	Tabletter	2,5/5	40	1,5	
	Nesespray	5	40	2	
Naratriptan	Tabletter	2,5	63–74	2–3	6
Rizatriptan	Smeltetabletter	10	40–45	1,6	2–3 (alle)
	Tabletter	5/10	40–45	1–1,5	
Almotriptan	Tabletter	12,5	70	1,5–3	3,5
Eletriptan	Tabletter	20/40	50	1,5	4
Frovatriptan	Tabletter	2,5	22–30	2–4	26

[†] Preparater med markedsføringsstillatelse i Norge.

* Det er interessant at effektiv dose er langt lavere for stikkpiller og nesenspray enn for tablett til tross for at biotilgjengeligheten angis å være omtrent den samme for tablett, stikkpiller og nesenspray. Det er mulig at dette kan forklares ved forskjeller i absorpsjonshastighet.

T_{max} = tid til maksimal plasmakonsentrasjon; S.c. = subkutan.

opptak av legemidlene. I slike tilfeller vil det være mer hensiktsmessig å velge en administrasjonsform der effekten ikke avhenger av ventrikkeltømming og gastrointestinal absorpsjon, som stikkpiller, nesenspray eller subkutan injeksjon. Smeltetabletter kan være et alternativ for pasienter som har vanskeligheter med å svelge vanlige tablett, eller i situasjoner hvor væske ikke er tilgjengelig. De har imidlertid ikke raskere innsettende effekt. Depot- eller enteroformuleringer av analgetika bør unngås på grunn av langsomt opptak og dermed forsinket virkning (19).

Medikamentindusert hodepine

Alle de vanligste anfallskuperende midlene kan potensielt føre til medikamentindusert hodepine ved langvarig, høyt forbruk. Bruk av NSAIDs og andre analgetika bør begrenses til 14–15 dager per måned, mens bruk av triptaner bør begrenses til maksimum 9 dager per måned (8, 9). Pasienter som bruker slike midler oftere enn dette bør oppfordres til å snakke med legen sin om forebyggende behandling.

FOREBYGGENDE BEHANDLING

Epidemiologiske studier anslår at om lag 40 % av migrenepasienter har behov for profylaktisk behandling, men at den reelle andelen brukere av migreneprofylakse bare ligger på opp mot 13 % (20). Europeiske retningslinjer angir at man bør overveie

medikamentell profylakse når hodepinen påvirker livskvalitet og arbeidsevne i betydelig grad, ved to eller flere migreneanfall per måned, når anfall responderer dårlig på akuttbehandling, og/eller ved hyppige, langvarige eller ubehagelige auraepisoder (8). Migreneprofylakse kan være særlig nyttig for pasienter med kontraindikasjoner for anfallskuperende midler. Med mindre det oppstår uakseptable bivirkninger bør profylaktisk behandling prøves ut i optimal dose i minst to måneder før man evaluerer effekten. Ved manglende effekt anbefales det at midlet trappes ned gradvis til seponering. Pasienter bør forsøke minst tre ulike forebyggende midler før man avskriver slik behandling (21). Total anfallsfrihet er sjelden realistisk, men dersom det oppnås en halvering av anfallshyppighet over en tremåneders behandlingsperiode vil man stort sett vurdere behandlingen som effektiv (8). Ved god effekt uten plagsomme bivirkninger anbefales det at pasienten bruker midlet i minst 6–12 måneder før man vurderer nedtrapping og eventuelt seponering. Noen pasienter kan ha nytte av lengre behandlingsvarighet (10).

Forebyggende migrenemidler inkluderer betablokkere, antiepileptika, angiotensin II-reseptorantagonister, ACE-hemmere, trisykliske antidepressiva (TCA), klonidin og botulinumtoksin A. For de fleste midlene er virkningsmekanismen ved migrene ikke fullt ut kjent. Tabell 2 viser en oversikt over

migreneforebyggende midler og anbefalingsnivå (A>B>C) basert på dokumentert effekt.

Betablokkere

Betablokkere er blant førstehåndsmidlene i profylaktisk behandling, og kunnskapsgrunnlaget er best dokumentert for propranolol og metoprolol (7, 8). I Norge er begge midlene refusjonsberettiget på blå resept på indikasjon migreneprofylakse. Det er anbefalt at de brukes i depotformulering (21). For migrenepasienter med astma, diabetes eller hjertebløkk bør andre midler velges. Noen pasienter opplever ubehagelige bivirkninger av betablokkere som nedsett fysisk kapasitet, tretthet, blodtrykksfall, kalde hender og føtter, søvnforstyrrelser og impotens.

Antiepileptika

Det foreligger god dokumentert effekt for epilepsimidlene topiramat (22) og valproat (23) som migreneprofylakse. Valproat er fosterskadelig, og skal derfor ikke brukes som migreneprofylakse til gravide eller kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon (24). Levertoksisitet er en sjelden, men alvorlig bivirkning av valproat, og midlet er kontraindisert til pasienter med

leversykdom. Bivirkninger av topiramat, som prikking i hender og føtter, smaksendringer, vekt tap, svekket hukommelse og depresjon, er vanlige, men kan begrenses ved langsom opptrapping av dosen (21).

Andre forebyggende midler

Flere andre midler er også brukt i forebyggende behandling, men det foreligger mindre dokumentasjon på effekt enn for de øvrige profylaksemidlene. Disse anbefales i tilfeller der øvrige profylaksemidler er kontraindisert, har mangelfull effekt, eller gir uakseptable bivirkninger (8).

To norske randomiserte kliniske studier har vist effekt av angiotensin II-reseptorantagonisten kandesartan som anfallsprofylakse, sammenliknet med henholdsvis placebo (25) og placebo/propranolol (26). Kandesartan vil sannsynligvis oppfylle kriteriene for anbefalingsnivå A, selv om dette ikke gjenspeiles i gjeldende behandlingsretningslinjer per i dag. Kandesartan har vært økende brukt i norske fagmiljøer de senere år.

ACE-hemmeren lisinopril har vist seg effektiv som migreneprofylakse i kun én randomisert klinisk studie (27), og det etterlyses bekreftende resultater fra oppfølgende studier før man kan gi konklusive anbefa-

linger for bruk (8). Både angiotensin II-reseptorantagonister og ACE-hemmere har fosterskadelige effekter og bør unngås hos pasienter med graviditetsønske.

Blant trisykliske antidepressiva er det amitriptylin som har vist best effekt. En nylig publisert nettverks-metaanalyse konkluderte med at amitriptylin viste en svak tendens til bedre effekt sammenliknet med mange av de øvrige profylaksemidlene, inkludert propranolol, valproat og topiramat (28), men resultatet er ikke bekreftet i direkte sammenliknende studier. Tretthet er en vanlig bivirkning av amitriptylin, og det er derfor anbefalt at dosen tas noen timer før ønsket innsøvning, og at man trapper opp dosen gradvis over flere uker (21).

Alfablokkeren klonidin har tradisjonelt vært brukt i migreneprofylakse, særlig for kvinner som i tillegg har plager i forbindelse med overgangsalderen i form av hetetokter. Den er godkjent på blå resept som migreneforebyggende behandling. Det foreligger imidlertid utilstrekkelig, og til dels motstridende effektdokumentasjon (7).

Behandling med botulinumtoksin A (Botox) er vist å ha en gunstig effekt ved kronisk migrene. Studier viser en statistisk signifikant reduksjon av antall smertedager på to til tre dager per måned (29). Botox ble

Tabell 2. Legemidler i forebyggende migrenebehandling.

Legemiddel (virkestoff)	Døgndose (mg) ^a	Anbefalingsnivå ^b	Kommentar
Metoprolol	50–200	A	Migrene er godkjent indikasjon. Bør unngås til pasienter med astma, diabetes eller hjertebløkk.
Propranolol	40–240	A	Migrene er godkjent indikasjon. Bør unngås til pasienter med astma, diabetes eller hjertebløkk.
Topiramat	25–100	A	Migrene er ikke godkjent indikasjon.
Valproat	500–1800	A	Migrene er ikke godkjent indikasjon. Levertoksisitet er en sjelden, men potensielt alvorlig bivirkning. Leversykdom er kontraindikasjon. Skal ikke brukes hos gravide eller kvinner uten sikker prevensjon på grunn av teratogenisitet.
Amitriptylin	50–150	B	Migrene er ikke godkjent indikasjon.
Kandesartan	16	C ^c	Migrene er ikke godkjent indikasjon. Skal ikke brukes hos gravide på grunn av teratogenisitet.
Lisinopril	20	C	Migrene er ikke godkjent indikasjon. Skal ikke brukes hos gravide på grunn av teratogenisitet.
Klonidin	50–150 µg	U	Migrene er godkjent indikasjon.
Botulinumtoksin A	†	*	Godkjent på indikasjon kronisk migrene.

^a Gjelder på indikasjon forebyggende migrenebehandling (8).

^b Gjeldende anbefalingsnivå (A>B>C) er basert på kunnskapsgrunnlaget for dokumentert effekt. Nivå U angir utilstrekkelig/motstridende effektdokumentasjon (7, 8).

^c Siden publikasjon av retningslinjene (7, 8) har ytterligere én randomisert klinisk studie vist effekt av kandesartan i migrenebehandling (26). Kandesartan vil i dag sannsynligvis oppfylle kriteriene for anbefalingsnivå A.

† Administreres som intramuskulære injeksjoner i ansikt, nakke- og hoderegionen hver 3. måned.

* Anbefalingsnivå B for episodisk migrene. For kronisk migrene er anbefalingsnivå ikke angitt.

i 2010 godkjent på indikasjonen symptomlindring hos voksne over 18 år med kronisk migrene som har hatt utilfredsstillende effekt av, eller er intolerante overfor forebyggende migrenemidler (30). I migrenebehandling administreres det som 31–39 samtidige injeksjoner i spesifikke muskelområder i ansikt, nakke- og hoderegionen hver tredje måned (31).

GRAVIDITET/AMMING

En studie fra Norge viste at 73 % av gravide med migrene i svangerskapet brukte legemidler mot migrene (32). Behandling av migrene i svangerskapet og i ammeperiode er utfordrende på grunn av begrenset kunnskap om risiko for barnet ved legemiddel-eksponering i fosterlivet eller gjennom morsmelk. Ikke-farmakologiske tiltak er spesielt viktig under svangerskapet, og bør alltid forsøkes først. Kvinnen bør unngå utløsende faktorer, og følge generelle livsstilsråd som regelmessige måltider og tilstrekkelig søvn. Tilrettelegging av arbeidssituasjonen, eventuelt med delvis sykmelding, kan også være forebyggende tiltak for å unngå behov for legemidler (33).

Paracetamol er vurdert som det tryggeste alternativet, og anbefales som førstevalg ved behov for farmakologisk behandling av migrene under graviditet (33). Det er et velprøvd medikament, uten kjente teratogene effekter. Sporadisk bruk av NSAIDs, fortrinnsvis ibuprofen, kan vurderes i spesielle tilfeller, men skal unngås i tredje trimester på grunn av blødningsfare og økt risiko for prematur lukking av *ductus arteriosus* i fosterlivet, og bør kun brukes på streng indikasjon spesielt i første, men også i andre trimester (34).

Tilgjengelige data har så langt ikke vist økt risiko for misdannelser ved bruk av triptaner i svangerskapet. I en norsk studie blant 1535 kvinner som brukte triptaner i svangerskapet fant man ingen økt risiko for fosterskade eller andre uheldige svangerskapsutfall (35). Dokumentasjonen er likevel ikke tilstrekkelig til generelt å anbefale bruk av triptaner under graviditet, men dersom triptaner vurderes bør sumatriptan foretrekkes fremfor andre midler på grunn av mest dokumentasjon og klinisk erfaring (34).

Som hovedregel bør forebyggende legemidler seponeres når kvinnen blir gravid (33). For valproat, kandesartan og lisinopril er det spesielle forholdsregler ved bruk hos kvinner i fertil alder, og midlene bør være seponert før kvinnen blir gravid. For de fleste kvinner bedres ofte migrenen spontant under graviditeten, noe som ofte vil redusere behovet for legemidler.

Legemidler som kan brukes i gravidite-

ten kan som hovedregel også brukes under amming. Av de vanligste migrenemidlene er det ingen som går over i morsmelk i klinisk signifikante konsentrasjoner. I de fleste tilfeller vil fordelene med amming oppveie eventuell risiko for legemiddel-eksponering (34).

BEHANDLING AV BARN

Forekomsten av migrene blant barn og ungdom ligger mellom 3–15 %, og øker med økende alder frem til puberteten. Paracetamol og ibuprofen er anbefalte førstevalg på grunnlag av midlenes sikkerhetsprofil, men ved manglende effekt av tradisjonelle analgetika og NSAIDs kan triptaner søkes (36). Sumatriptan (10 mg/dose) og zolmitriptan (5 mg/dose), begge i form av nesepåspray, er godkjent i Norge for bruk i aldersgruppen 12 til 17 år. For andre migrenemidler foreligger det mangelfull dokumentasjon på effekt og sikkerhet hos barn.

GENERELLE PRINSIPPER

Migrenepasienter bør føre en hodepinekalender (37) for å kartlegge hyppigheten av anfall, medisinforbruk og effekten av igangsatt behandling. Dette er et viktig verktøy for pasient og behandlende lege for valg av behandlingsstrategi og videre oppfølging.

I tillegg til farmakologisk behandling er det også et grunnleggende viktig behandlingsprinsipp at pasientene gis individuell opplæring om sin sykdom, med fokus på mestring av egen situasjon, generelle livsstilsråd og hvordan man best kan unngå utløsende faktorer. Det er ofte en fordel at pårørende involveres i opplæringen.

Migrene kan hos alle pasienter forandre seg gjennom livet, og ved endring i mønsteret bør alltid lege kontaktes. Dette for å kunne optimalisere behandlingen, og for å utelukke andre årsaker til hodepinen.

Apotekfarmasøyter har en viktig rolle for å veilede om riktig medisinbruk ved migrene. Farmasøyter kan i dialog med pasienten ved uthenting av legemidler på resept eller ved håndkjøp av analgetika oppdage pasienter som står i fare for å utvikle et legemiddeloverforbruk.

KONKLUSJON

Det er grunn til å tro at migrene er en underbehandlet tilstand, og at en større andel av pasientene burde tilbys legemiddelbehandling. Kunnskap om farmakologisk behandling av migrene er viktig for å kunne gi god veiledning om riktig legemiddelbruk. Per i dag er det mange effektive legemidler til behandling av migrene, noe som gjør det mulig å skreddersy behandling for den enkelte pasient basert på alvorlighetsgrad,

hyppighet av anfall og individuelle behov og preferanser. Behandlingsanbefalinger må over tid justeres i tråd med resultater fra tilkommende studier og erfaringer fra klinisk bruk av legemidler.

Oppgitte interessekonflikter: Anne Christine B. Poole har holdt foredrag og hatt konsulentoppdrag for Allergan, AstraZeneca, GSK, MSD, Pfizer og Nycomed.

REFERANSER

1. Linde M, Stovner LJ, Zwart JA et al. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia* 2011; 31: 585–96.
2. Stovner LJ, Gjerstad L, Gilhus NE et al. Cost of disorders of the brain in Norway. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010; (190): 1–5.
3. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
4. Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain* 2013; 154 Suppl 1.
5. Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt, www.reseptregisteret.no (søkedato 23.07.2015).
6. Norsk elektronisk legehåndbok. Migrene. www.nevro.legehåndboka.no (sist endret 20.05.2015).
7. Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78: 1337–45.
8. Evers S, Áfra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–81.
9. Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci* 2013; 40(5 Suppl 3): S1–S80.
10. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(2 Suppl 2): S1–S9.
11. Nordeng H, Spigset O, red. *Legemidler og bruken av dem* (2. utgave). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag, 2013.
12. Moore RA, Derry C. Efficacy of OTC analgesics. *Int J Clin Pract Suppl* 2013; (178): 21–5.
13. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: Cd009281.
14. Jahnsen JA. Paracetamol og koffein – en nyttig kombinasjon? *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2013; 3: 28–9.
15. Statens legemiddelverk. Foretrukket legemiddel. www.legemiddelverket.no (søkedato 01.08.2015).
16. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146614.pdf (2013).
17. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for meprobamate-containing medicines in the European Union. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_rele

- ase/2012/01/WC500120728.pdf (2012).
18. Parkman HP. Migraine and gastroparesis from a gastroenterologist's perspective. *Headache* 2013; 53 Suppl 1: 4–10.
 19. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. T6.2.1 Migrene. www.legemiddelhandboka.no (sist endret: 06.06.2014).
 20. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–9.
 21. Stovner LJ, Tronvik E, Hagen K. Medikamentell profylakse ved migrene. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 1094–6.
 22. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP et al. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: Cd010610.
 23. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP et al. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: Cd010611.
 24. European Medicines Agency. CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177638.pdf (2014).
 25. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65–9.
 26. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014; 34: 523–32.
 27. Schrader H, Stovner LJ, Helde G et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001; 322: 19–22.
 28. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015; 10: e0130733.
 29. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1736–45.
 30. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Botox. www.legemiddelverket.no/legemiddel-sok (sist endret: 10.10.2014).
 31. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50: 1406–18.
 32. Gudmestad T. Legemiddelbruk i svangerskapet og ammeperioden hos kvinner med migrene: Informasjonsbehov og risikoppfattelse. Masteroppgave. Oslo: Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, 2014.
 33. Hagen K, Stovner LJ. Migrenebehandling ved graviditet og amming. *Tidsskr Nor Legeforen* 2006; 126: 3107–9.
 34. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalova-Henriksen K et al. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 209–19.
 35. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan Exposure During Pregnancy and the Risk of Major Congenital Malformations and Adverse Pregnancy Outcomes: Results From The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010; 50: 563–75.
 36. Wöber-Bingöl C. Pharmacological treatment of acute migraine in adolescents and children. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 235–46.
 37. Norsk elektronisk legehåndbok. Hodepinedagbok og kalender. www.nevro.legehandboka.no (sist endret: 20.05.2015).

Manuskriptet ble mottatt 27. august 2015 og godkjent 23. oktober 2015. ■

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Pharmacological Treatment of Migraine

Aim

This article gives an overview of available drugs recommended for acute and preventive pharmacological treatment of migraine, with special focus on documented effect, and provides recommendations for use of anti-migraine medications in practice.

Material and methods

The review is based on a qualified selection of relevant literature found by searching the Medline database, in addition to Norwegian and international treatment guidelines for migraine treatment. Individual product monographs were also consulted.

Results

Effective first-line treatment options of acute migraine attacks include paracetamol, acetylsalicylic acid, NSAIDs and triptans. Various administration forms are available. Frequent use of such medications increases the risk of medication overuse headache. For patients experiencing nausea and vomiting, metoclopramide is the recommended antiemetic of choice. Propranolol, metoprolol, valproate, topiramate and candesartan have the best evidence of efficacy in migraine prophylaxis.

Conclusion

There are currently many effective anti-migraine drugs available, making it possible to provide tailored treatment for individual patients. Pharmacists have an important role in patient education of drug use for migraine, and may identify patients at risk of medication overuse. Patients using acute anti-migraine agents more frequently than recommended should be encouraged to discuss the option of preventive treatment with their doctor.

Kjenner du din side?

Logg deg på «Min side» på farmaceutene.no og bruk den!

