



# Hodepine som bivirkning av analgetika

Det er et tilsynelatende paradoks at hyppig inntak av smertestillende eller anfallskuperende midler mot hodepine i seg selv kan medføre kronisk daglig hodepine. Tilstanden utvikler seg hos pasienter med migrene eller tensjonshodepine der symptomdempende medikamenter inntas annen hver dag eller hyppigere i flere måneder. Faren synes størst når man bruker kombinasjonspreparater, og særlig koffein rapporteres hyppig som bidragende faktor. Også hyppig bruk av triptaner innebærer risiko. Patogenesen er ufullstendig kjent, men man antar at sentral sensitivisering spiller en rolle. Hodepinen ledsages ofte av rastløshet, irritabilitet, konsentrasjonsvansker og søvnforstyrrelser. Behandlingen består i bråseponering. Leger bør være restriktive med å forskrive kombinasjonspreparater mot hodepine, og man bør innkalle pasienten til nøye diskusjon dersom gjennomgang av reitereringspraksis viser at slike midler over tid benyttes mer enn to dager per uke i gjennomsnitt.

De siste 20 år er man blitt stadig mer oppmerksom på det tilsynelatende paradoks at hyppig inntak av smertestillende midler mot hodepine faktisk kan medføre kronisk daglig hodepine. Tilstanden har fått betegnelsen legemiddelutløst hodepine (G 44.4 i ICD-10) og ble først beskrevet i 1982 (1). Det offisielle klassifikasjonssystemet for hodepine benytter betegnelsen «hodepine induert av kronisk bruk av stoffer» (2), mens den reviderte klassifikasjon, som vil bli utgitt i 2002, vil benytte begrepet «medication overuse headache» (3).

## Definisjoner

De offisielle kriteriene fra 1988 (2) har tre krav for å stille diagnosen legemiddelutløst hodepine: Symptomdempende midler skal være inntatt daglig i minst tre måneder, hodepinen skal være til stede minst 15 dager i måneden, og den skal forsvinne innen en måned etter seponering. Et nyere forslag fra 1993 lyder slik: Pasienten skal i utgangspunktet ha hatt migrene eller tensjonshodepine, ev. posttraumatisk hodepine, og skal ha daglig eller nær daglig hodepine og innta

## Rolf Salvesen

rolf.salvesen@nss.nl.no  
Neurologisk avdeling  
Nordlandssykehuset  
8092 Bodø

### Hovedbudskap

- Hyppig inntak av smertestillende midler mot migrene eller tensjonshodepine kan medføre kronisk daglig hodepine
- Medikamentindusert hodepine kan oppstå ved bruk av ethvert smertestillende middel, men hyppigst ved bruk av kombinasjonspreparater
- Eneste mulige behandling er bråseponering av alle smertestillende midler under et støttende regime og med senere iverksetting av profylakse
- For å unngå medikamentindusert hodepine bør anfallsbehandling ikke gis mer enn to dager per uke, og kombinasjonspreparater, særlig med koffein, bør unngås

symptomdempende medikament minst annen hver dag. Profylakse virker ikke, hodepinen blir akutt verre ved seponering (innen 24–48 timer) med bedring på lengre sikt (innen et par uker) etter seponering (4).

## Forekomst

En spansk populasjonsbasert studie fant en prevalens av kronisk daglig hodepine med overforbruk av symptomatiske medikamenter på 1 % i den generelle befolkning (5). En oversikt fra amerikansk allmennpraksis viser at medikamentindusert hodepine var den tredje hyppigste årsak til konsultasjon for hodepine (6). Det er nesten bare pasienter med migrene eller tensjonshodepine som utvikler tilstanden. Estimert hyppighet er 0,5–1 % av pasienter med migrene og 0,3–0,5 % av pasienter med tensjonshodepine (7). For pasienter som lider av begge disse hodepineformer, er andelen høyere. Fra europeiske spesialiserte hodepinesentre rapporteres at 5–10 % av pasientene har medikamentutløst hodepine. Så sent som i 1996 var det imidlertid bare 40 % av allmennlegene i USA som kjente til tilstanden (6).

## Hvilke pasienter får medikamentutløst hodepine?

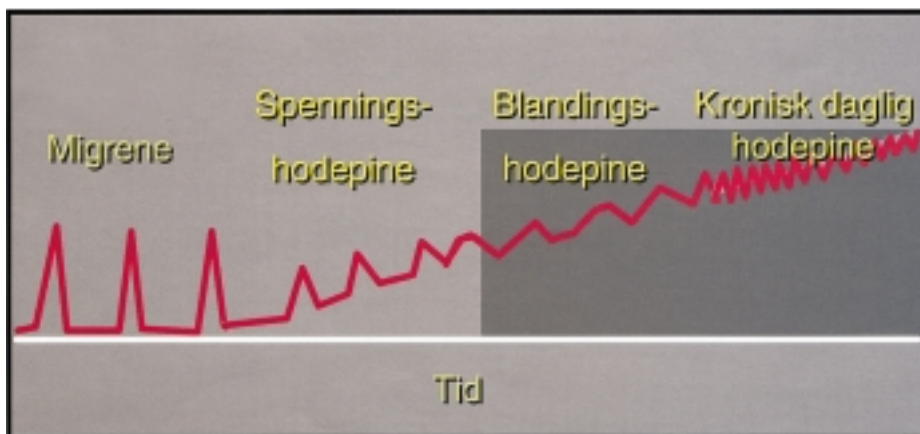
Mer enn tre ganger så mange kvinner som menn utvikler denne tilstanden. En stor metaanalyse viste at 65 % hadde migrene som primær hodepine, 27 % hadde tensjonshodepine og 8 % hadde blandingshodepine eller andre diagnoser (7). Pasienter som søkte spesialisthjelp, hadde hatt sin primære hodepine i gjennomsnittlig ca. 20 år, med hyppig inntak av medikamenter i nærmere ti år og daglig hodepine i gjennomsnittlig seks år (8). Figur 1 viser en typisk utvikling over år for en pasient som utvikler kronisk daglig hodepine, som nesten alltid er assosiert med overforbruk av analgetika. Det er videre karakteristisk at pasienten ofte har mange ulike legekontakter og benytter mange ulike medikamenter.

## Hvilke analgetika er verst?

De hyppigst overforbrukte midler er koffein, fenazon, ergotamin, barbiturater (særlig i litt eldre studier), paracetamol, kodein og acetylsalisylsyre (8). Nyere data viser at triptaner kan føyes til denne listen. Bruk av kombinasjonspreparater er særlig hyppig, og de fleste tar flere midler på samme tid. Det er



Pasienter med medikamentindusert hodepine bruker gjennomsnittlig 35 smertestillende doser per uke (8)



**Figur 1** Utvikling av kronisk daglig hodepine, som nesten alltid er assosiert med overforbruk av symptomdempende medikamenter, over år hos pasient med migrene som primær hodepine (illustrerer forløpet hos ca. to tredeler av pasienter med medikamentindusert hodepine)

vanlig at pasientene tar i snitt tre til fem smertestillende doser per dag.

Koffein som tilsetning i kombinasjonspreparater er viktig i denne sammenheng. Koffein øker årvåkenheten, minsker tretthet og forbedrer humøret, mens seponering medfører irritabilitet, nervøsitet, rastløshet og abstinenshodepine. I en kontrollert studie der friske kaffedrikkere ble randomisert til placebo eller 2,5 kopper kaffe daglig i to dager, fikk 50 % i placebogruppen hodepine, mot bare 6 % i koffeingruppen (9). Preparater som inneholder koffein bør derfor ikke benyttes til pasienter som har mye hodepine. Det samme gjelder kombinasjonspreparater som inneholder barbiturater eller andre sedativer som meprobamat. Kodein og andre opiater bør ikke gis ved kronisk hodepine, mest pga. fare for avhengighet.

### Mekanismer

Det er lite eksperimentell kunnskap på området. Vår viten er stort sett basert på serier av pasienter som har vært klinisk undersøkt, behandlet og fulgt opp ved hodepinesentre.

Bare 2–5 % av personer som bruker antiflogistika eller acetylsalisylsyre for revmatisme eller ryggsmerte utvikler daglig hodepine (10). Til grunnliggende migrene eller tensjonshodepine synes derfor å være en forutsetning. Bahra og medarbeidere fant at bare åtte av 110 pasienter med leddgikt og daglig bruk av analgetika for denne grunn sykdommen utviklet kronisk daglig hodepine, og alle disse hadde migrene fra før (11). Dette kan tale for en genetisk predisposisjon.

En hypotese er at kronisk suppresjon av impulstrafikken i smerteførende trigeminus-fibrer fører til en reduksjon i terskel for sentral smerteperspeksjon. Årsaken kan være økt tetthet og sensitivitet av postsynaptiske reseptorer i sentrale smertebaner. I medulla oblongata finner vi celler som fremmer sentral ledning av smerteimpulser og andre celler som hemmer slik smertetransmisjon. Kanskje denne balansen blir forstyrret ved

stadig tilførsel av analgetika utenfra? Hyppig påfyll av smertestillende midler vil også forhindre utvikling av toleranse for innkommende smertestimuli. En hypotese antar at plastisitet i sentrale serotoninerge nevroner er av betydning (12).

Meget viktige faktorer ansees å være den psykologiske forsterking av umiddelbar smertelindring, engstelse for å miste en ny arbeidsdag og bekymring for å få ny hodepine.

### Karakteristika ved hodepinen

Hodepinen er ofte diffus og sitter som et bånd rundt hodet. Smertene starter oftest tidlig på morgenen (våkner med hodepine), de varer gjerne hele dagen og ledsages ofte av asteni, kvalme, rastløshet, irritabilitet, konsentrasjonsvansker, nedsatt hukommelse, depresjon og søvnforstyrrelser.

### Behandling

Anbefalt behandling er bråseponering av alle smertestillende midler inklusive ergotaminer og ev. triptan. Erfaring viser at andre behandlingsformer inklusive medikamentell profylakse svikter så lenge pasienten fortsetter å ta smertestillende midler på daglig basis. Abstinenssymptomer er hodepine, kvalme, brekninger, takykardi, rastløshet, søvnforstyrrelser og angst. Hodepinen er ofte verst 2.–4. dag og så igjen 6.–8. dag etter seponering, og forsvinner oftest innen to uker (3).

Man kan behandle abstinenssymptomer med antiflogistika eller steroider samt antiemetika. I USA (men ikke i Norge) er bruk av dihydroergotamin vanlig. I en nyere studie rapporteres meget god effekt av korttidsbehandling med prednison: 60 mg – 40 mg – 20 mg i to dager hver (13) og så overgang til profylakse med for eksempel betablokker dersom det primære er en migrene, eller amitriptylin i døgndoser på 10–75 mg, dersom utgangspunktet er tensjonshodepine (14). Enkelte sentre har imidlertid som filosofi at man ikke skal behandle medika-

mentavhengighet med medikamenter. Det ser ikke ut til å være noen forskjell på langtidsresultatene om avvenningen skjer under sykehusopphold eller poliklinisk (15).

### Behandlingsresultater

Suksessraten etter seponering er forbausende høy på kort sikt, ca. 72 % oppnår mer enn 50 % reduksjon i antall hodepinedager ved oppfølging etter seks måneder (7). Ved oppfølging etter 2–5 år er tilbakefallsfrekvensen på mellom 20 % og 40 % (16), noe høyere når utgangspunktet er tensjonshodepine enn når det er migrene. I en nyere studie fant man at 5 % var kvitt sin hodepine etter fem år, mens de øvrige 95 % hadde gjennomsnittlig 12 hodepinedager i måneden (15).

### Sekundærprofylakse

Etter at vellykket seponering er gjennomført, bør man vurdere iverksetting av profylakse (betablokker, valproat eller lisinopril ved migrene, amitriptylin ved tensjonshodepine). Selv om profylakse har vært mislykket mens pasienten hadde sitt overforbruk, vil den ofte lykkes når dette er avsluttet. Av symptomatisk medikasjon senere bør man unngå kombinasjonspreparater og særlig koffein, og generelt ikke anvende smertestillende medikamenter eller annen anfallsmedikasjon (som triptaner) mer enn to dager per uke.

### Primærprofylakse

For å unngå utvikling av medikamentassosiert hodepine bør legen ta inn pasienten til en grundig diskusjon når en kontroll av reitereringspraksis viser at pasienten bruker anfallskuperende eller smertedempende medikamenter mot hodepine hyppigere enn to dager i uken i gjennomsnitt. Videre bør man helst unngå kombinasjonspreparater til behandling av hodepine, og særlig midler tilsatt koffein der det er tale om hyppige plager.

Forfatteren har mottatt honorar av GlaxoSmith-Kline, Astra Zeneca, MSD og Pfizer for foredrag og deltakelse i multisenterstudier.

*Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.*



Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

Litteratur →

→

### Litteratur

1. Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. I: Critchley M, Friedman A, Gorini S, Sicuteri F, red. *Advances in neurology*. Bd. 33. New York: Raven, 1982: 335.
2. 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.
3. Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: a focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans. *Drug Saf* 2001; 24: 921–7.
4. Diener HC. A personal view of the classification and definition of drug dependence headache. *Cephalalgia* 1993; 13 (suppl 12): 68–71.
5. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190–6.
6. Rapoport A, Stang P, Guttermann DL, Cady R, Markley H, Weeks R et al. Analgesic rebound headache in clinical practice: data from a physician survey. *Headache* 1996; 36: 14–9.
7. Diener HC, Dahlöf CGH. Headache associated with chronic use of substances. I: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, red. *The headaches*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 871–7.
8. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989; 236: 9–14.
9. Silverman K, Evans SM, Strain EC. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 1992; 327: 1109.
10. Bowdler I, Kilian J, Gansslen-Blumberg S. The association between analgesic abuse and headache – coincidental or causal? *Headache* 1988; 28: 494.
11. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular analgesic use? *Cephalalgia* 2000; 20: 294.
12. Srikiatkhachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache. *Headache* 2000; 40: 343–50.
13. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 107–13.
14. Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Albuher JF, Rascol O, Montastruc JL et al. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. *Headache* 2001; 41: 178–82.
15. Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow I, Grote-meyer KH, Husstedt IW. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999; 19: 44–9.
16. Schnider P, Aull S, Baumgartner C, Marterer A, Wöber 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.

○