
Migrenepasienter og p-piller

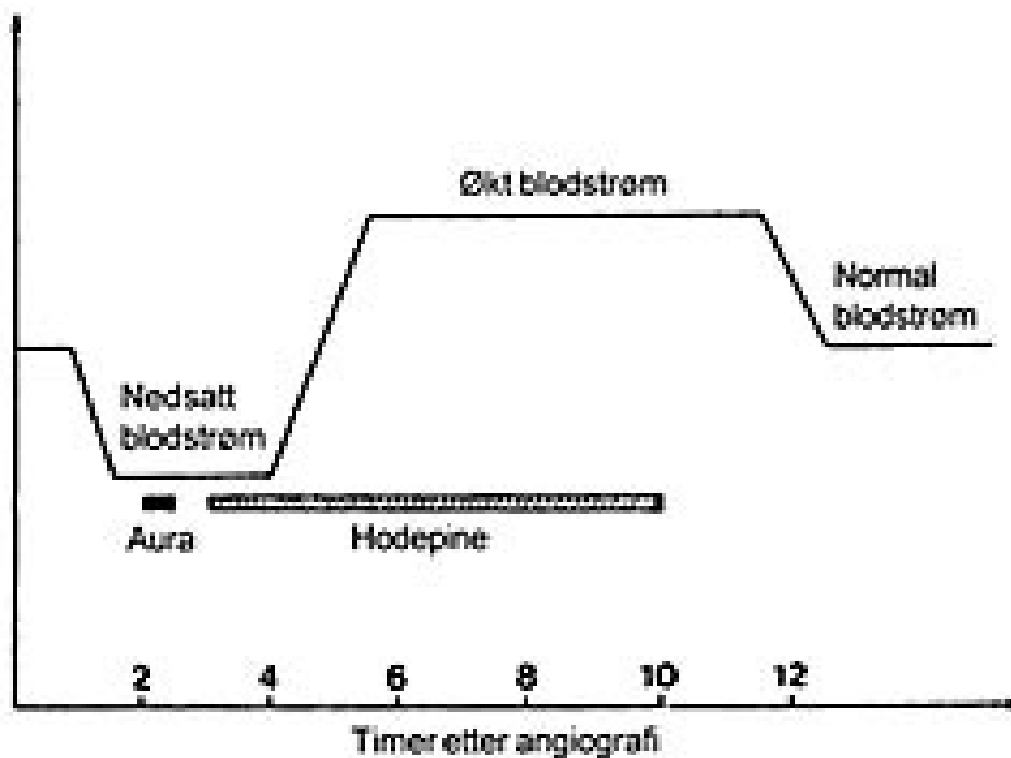
LEGEMIDLER I PRAKSIS

ROLF SALVESEN

Nevrologisk avdeling
Nordland Sentralsykehus
8092 Bodø

Mange leger og pasienter erfarer stor usikkerhet knyttet til den potensielle risiko ved hormonell antikonsepsjon med østrogenholdige preparater hos kvinner som har migrene. Dette gjelder særlig faren for å påføre brukeren et hjerneslag, men også p-pillenes virkning på anfallenes hyppighet og styrke. Vår kunnskap om dette har økt en god del de siste årene. I denne artikkelen er det forsøkt å gi en del svar ut fra tilgjengelig viten. Søkelyset er særlig satt på risikoen for hjerneinfarkt.

I en rekke studier er det sannsynliggjort at migrene er assosiert med økt risiko for iskemisk hjerneslag (1 – 4). Likeledes er det holdepunkter for at bruk av østrogenholdige p-piller er en risikofaktor for utvikling av hjerneinfarkt (5). Det er derfor grunn til bekymring for at bruk av disse prevensjonsmidler hos pasienter med migrene kan være forbundet med en særlig høy risiko for iskemisk hjerneslag. Mulige mekanismer er illustrert i figur 1 (6). I denne artikkelen drøftes og nyanseres denne problemstillingen i lys av nyere studier. Det har lenge hersket usikkerhet om hvorvidt bruk av østrogenholdige p-piller fører til forverring av migrene med hyppigere anfall. Også dette forhold drøftes i artikkelen. Det er vanlig å skille mellom høydoserte preparater som inneholder 50 µg eller mer etinyløstradiol, og lavdoserte som inneholder mindre enn 50 µg etinyløstradiol per tablett.



Figur 1 Blodstrøm i hjernen under migreaneanfall med aura. Diagram som viser endringer i regional cerebral blodstrøm i bakhodelapp under anfall av migrene med aura (6). Bemerk en periode med nedsatt regional blodstrøm (som dog ikke går ned til iskemisk nivå) under fase med aura og første del av fasen med hodepine. På bakgrunn av disse endringer kan man forestille seg at inntak av protrombotiske medikamenter (som østrogener) i sjeldne tilfeller kan medføre iskemi og hjerneinfarkt

Risiko for slag ved preparater med høy dose etinyløstradiol

Den første pasient-kontroll-studie som belyste dette forhold omfattet 430 kvinnelige slagpasienter i alderen 15 – 44 år (1). Man fant at migrene doblet risikoen for så vel iskemisk som hemoragisk slag i forhold til en kontrollgruppe (tab 1). Bruk av kombinasjonspiller hos pasienter med migrene medførte en ytterligere risikoøkning (nesten seksdobling i forhold til kontrollgruppen) (tab 2).

Tabell 1

Relativ risiko for slag hos pasienter med migrene i forhold til kontrollgrupper uten migrene

	- Relativ risiko 95 % konfidensintervall	Litteraturreferanse
<i>Alle hjerneslag</i>		
Migrene, alder 40 år	2,8 (1,5 – 5,4)	2

<i>Iskemisk slag</i>		
Migrene generelt	2,0 (1,2 – 3,3)	1
Migrene uten aura	1,0 (0,9 – 2,5)	3
	3,0 (1,5 – 5,8)	4
Migrene med aura	8,6 (1,0 – 75)	3
	6,2 (2,1 – 18)	4
<i>Hemoragisk slag</i>		
Migrene generelt	1,8 (1,2 – 2,7)	1

Tabell 2

Relativ risiko for iskemisk slag hos p-pillebrukere i forhold til kontrollgrupper som ikke bruker p-piller

	• Relativ risiko • 95 % konfidensintervall	Litteraturreferanse
<i>Høydoserte piller</i>		
Uten og med migrene	1,6 (0,7 – 4,0)	3
	2,9 (1,6 – 5,4)	5
Kvinner uten migrene	4,9 (2,9 – 8,3)	1
Kvinner med migrene	5,9 (2,9 – 12)	1
<i>Lavdoserte piller</i>		
Uten og med migrene	1,8 (1,1 – 2,9)	5
Kvinner med migrene	2,1 (1,2 – 3,7)	7

En stor prospektiv kohortstudie fra USA bekreftet at migrene medfører økt risiko for hjerneslag, særlig blant unge kvinner – ved 40 års alder var risikoen nær tredoblet (tab 1) (2). Alle kvinnene som hadde migrene og fikk slag før fylte 45, år brukte p-piller.

I en italiensk pasient-kontroll-studie av 308 pasienter i alderen 15 – 44 år med iskemisk hjerneslag eller transitorisk iskemisk angrep (TIA) fant man at migrene medførte en mer enn tredoblet risiko for hjerneinfarkt eller TIA blant kvinner < 35 år (3). For migrene med aura (små pasientantall) var risikoen for iskemisk slag åttedoblet (tab 1). Sju slagtilfeller inntraff blant kvinner som hadde migrene og brukte p-piller, mens det i kontrollgruppen ikke var noen med migrene og samtidig p-pillebruk (p < 0,001). Forfatterne skriver at

”høydoseøstrogen” var vanligst i Italia i dette tidsrommet. Man anbefalte å unngå forskrivning av p-piller til kvinner med migrene, alternativt å benytte lavdose østrogen.

Risiko ved kombinasjonspiller med lav dose etinyløstradiol

Den kanskje mest siterte pasient-kontroll-studien innenfor dette felt er fra Frankrike. Man analyserte 72 kvinner i alderen 18 – 44 år som var hospitalisert for hjerneinfarkt (4). Styrken ved denne studien var bl.a. at man benyttet de nyere offisielle kriterier for migrene foreslått av International Headache Society, samt at pasienter og kontrollpersoner ble intervjuet av erfaren nevrolog (ikke spørreskjema). Konklusjonene syntes entydige: Pasienter som hadde migrene uten aura hadde en tredoblet risiko for iskemisk hjerneslag, pasienter som hadde migrene med aura hadde en seksdoblet risiko (tab 1). Den absolutte risiko ble kalkulert til 18 per 100 000 per år for kvinner i denne aldersgruppe med migrene, og til ca. 36 per 100 000 per år for kvinner som har migrene med aura. Bruk av p-piller økte disse risikotallene – hadde man migrene, medførte bruk av p-piller en nærmere firedoblet risiko. Det betyr at for pasienter med migrene med aura økte den absolutte risiko for slag med ca. 1 per år. Gir man p-piller til 1 000 kvinner med denne tilstanden, får man altså ett ekstra slagtilfelle for hvert år. I denne studien brukte 80 % av kvinnene preparater med lavt østrogeninnhold ($\leq 40 \mu\text{g}$ etinyløstradiol).

Felles for alle disse undersøkelser er at røyking også ble funnet å være en signifikant risikofaktor for hjerneinfarkt, og at røyking klart potenserte faren for infarkt hos pasienter med migrene. Røykestopp er derfor særlig viktig for denne gruppen.

Lidegaard sendte et spørreskjema til samtlige danske kvinner i aldersgruppen 15 – 44 år som i perioden 1985 – 89 hadde vært hospitalisert for et ”cerebralt thromboembolisk angrep” (5). Han fant at bruk av piller med $50 \mu\text{g}$ etinyløstradiol tredoblet risikoen for iskemisk slag (generelt, ikke ved migrene) (tab 2), bruk av piller med $30 - 40 \mu\text{g}$ etinyløstradiol nesten doblet risikoen, mens bruk av rene gestagenpiller ikke førte til økt risiko. Vel 30 % av migrenepasientene som hadde hatt slag brukte p-piller, mot 17 % av migrenepasientene som ikke hadde hatt hjerneslag.

De nyeste data og utenlandske retningslinjer

I en samlet analyse av to store amerikanske studier fant man at bruk av moderne lavdose p-piller generelt ikke økte risikoen for slag. For pasienter med migrene og samtidig bruk av moderne p-piller fant man imidlertid at risikoen for iskemisk hjerneslag var doblet (tab 2) (7).

I Storbritannia gikk The Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care i 1998 ut med anbefaling om at ”migrene med fokal aura er en absolutt kontraindikasjon mot kombinerte perorale antikonsepsjonsmidler” (8).

I en europeisk WHO-organisert studie publisert i 1999 konkluderer forfatterne med at migrene øker risikoen for hjerneinfarkt, og at bruk av kombinerte perorale antikonsepsjonsmidler har ”mer enn multiplikativ effekt” på risikoen for iskemisk hjerneslag ved migrene alene (9). Bruk av p-piller mer enn femdoblet slagrisikoen hos migrenepasienter. Dette gjaldt mest p-piller med østrogeninnhold på 50 µg etinyløstradiol eller mer, men risikoen var også nær tredoblet for brukere av piller med under 50 µg etinyløstradiol.

Poulter og medarbeidere hevder at man kan ha grunn til bekymring for at ”tredje generasjons p-piller” med gestagenkomponentene desogestrel eller gestoden fører til økt risiko for venøs tromboembolisme i forhold til preparater med levonorgestrel som gestagenkomponent. Dette ser imidlertid ikke ut til å gjelde for iskemisk hjerneslag (10).

P-pillers effekt på anfallssituasjonen

P-pillers effekt på forløpet av migrene er uforutsigelig for den enkelte pasient. Mens noen får hyppigere eller sterkere anfall, er det rapportert at så mange som rundt en tredel blir bedre. For de fleste vil migrenemønsteret ikke forandre seg (11). Ved hyppig opptreden av anfall i den pillefrie uke kan man profylaktisk forsøke transdermalt østradiol i denne fasen. Dersom migrene debutterer etter oppstart av p-pillebruk, bør man overveie seponering. Særlig gjelder dette ved anfall med aura.

Praktiske kliniske konsekvenser

Pasienter som har migrene med aura bør fortrinnsvis anbefales annen antikonsepsjon enn kombinasjonspiller. For pasienter som bare har anfall uten aura synes det, ut fra lav *absolutt* risiko, rimelig å forskrive vanlig antikonsepsjon. P-piller påvirker som regel ikke anfallsfrekvensen. Dersom pasienter utvikler anfall med aura etter å ha begynt med p-piller, bør disse seponeres.

Hovedbudskap

- Pga. fare for hjerneinfarkt bør man overveie annen antikonsepsjon enn østrogenholdige p-piller til kvinner som har migrene med aura
- Pasienter som bare har migrene uten aura kan antakelig benytte vanlige kombinasjonspiller med lav østrogendose (30 – 40 µg etinyløstradiol)
- Oppstart av p-pillebruk hos pasienter med migrene vil hos de fleste ikke medføre noen endring av anfallssituasjonen

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene

LITTERATUR

1. 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.
2. 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.
3. Carolei A, Marini C, DeMatteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996; 347: 1503 – 6.
4. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch 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.
5. Lidegaard Ø. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 1993; 306: 956 – 63.
6. Olesen J, Friberg L, Skyhøj-Olsen T, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791 – 8.
7. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WT, Sidney S, Raghunathan TE et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke* 1998; 29: 2277 – 84.
8. MacGregor EA, Guillebaud J in conjunction with clinical and scientific committee of the Faculty of Family Planning and Reproductive Healthcare and the Family Planning Association. Recommendations for clinical practice. Combined oral contraceptives and ischaemic stroke. *Br J Fam Plan* 1998; 24: 53 – 60.
9. Chang CL, Donaghy M, Poulter N and World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999; 318: 13 – 8.
10. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Marmot MG, Meirik O, and the WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 301 – 2.
11. Bousser MG, Massiou H. Migraine in the reproductive cycle. I: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, red. *The headaches*. New York: Raven Press, 1993: 413 – 9.

Publisert: 20. juni 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.