Naiset
Hormonit
Migreeni

M-L Sumelahti
TdY, TAYS

Suomen Gynekologiyhdistyksen
koulutuspäivät Helsinki 19.–20.4.2012

Suomen Gynekologiyhdistyksen koulutuspäivät
Helsinki 19.–20.4.2012

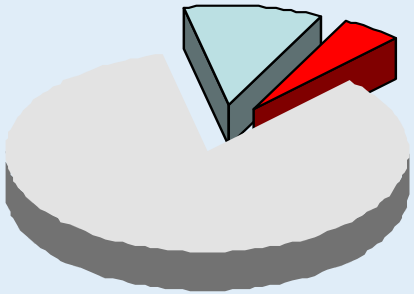
Sidonnaisuudet

- **Neurologian el, LT. Päätoimi kliininen opettaja TAYS.**
- **Sivutoimet: Erikoislääkäri TAYS, yksityislääkäri Suomen Terveystalo**
- **Muut sidonnaisuudet**
  - Luentoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (Orion, Pfizer, BerlinChemie,Bayer)
  - Kongressimatkoja eri lääkealan yritysten järjestämänä (

Migreenin esiintyvyys
Suomi: N = 500 000

Naiset 16%

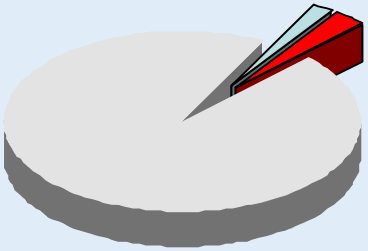
Migreeni 11%



Aurallinen 5%

Miehet 5%

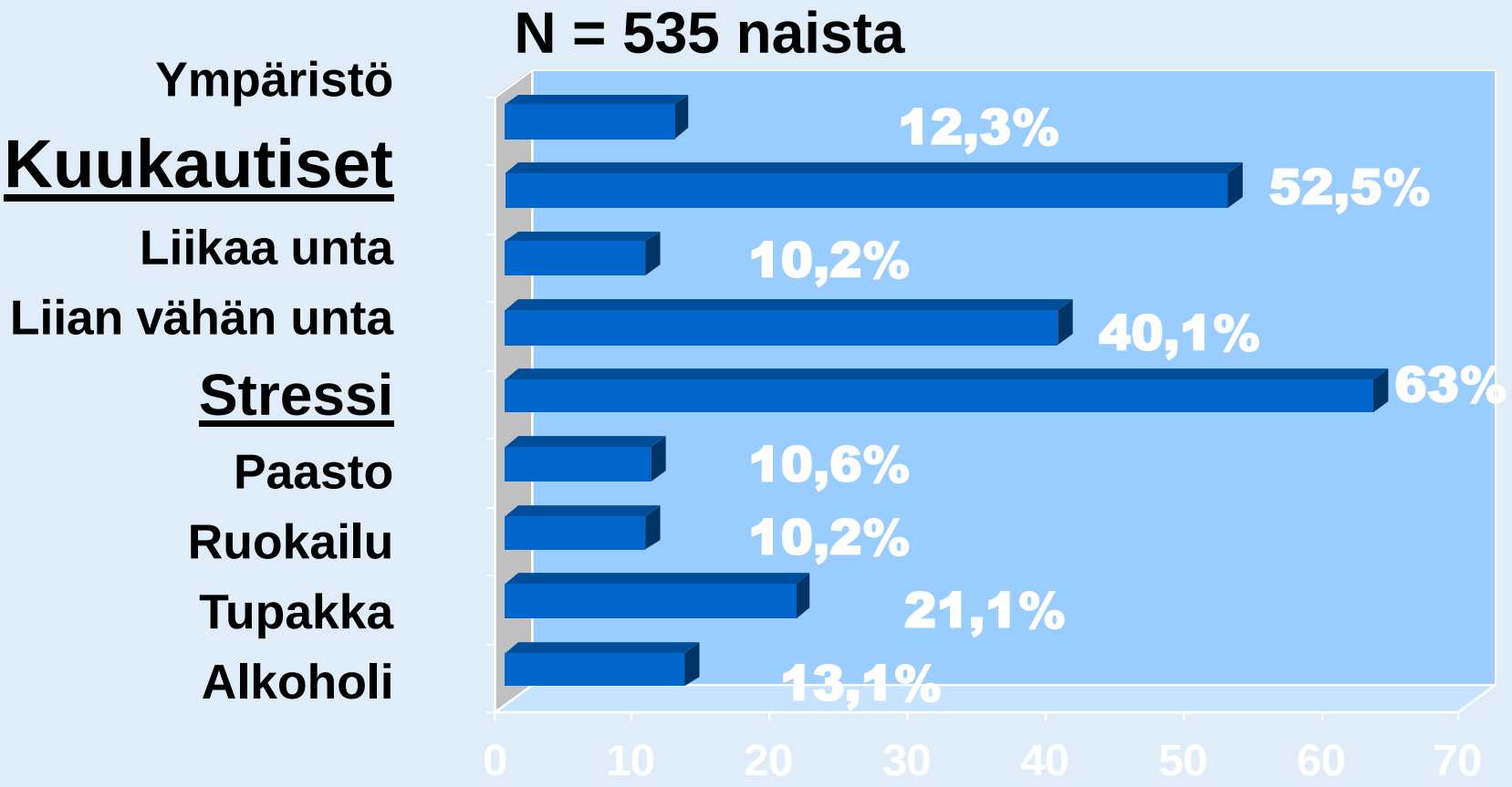
Migreeni 2%



Aurallinen 3%

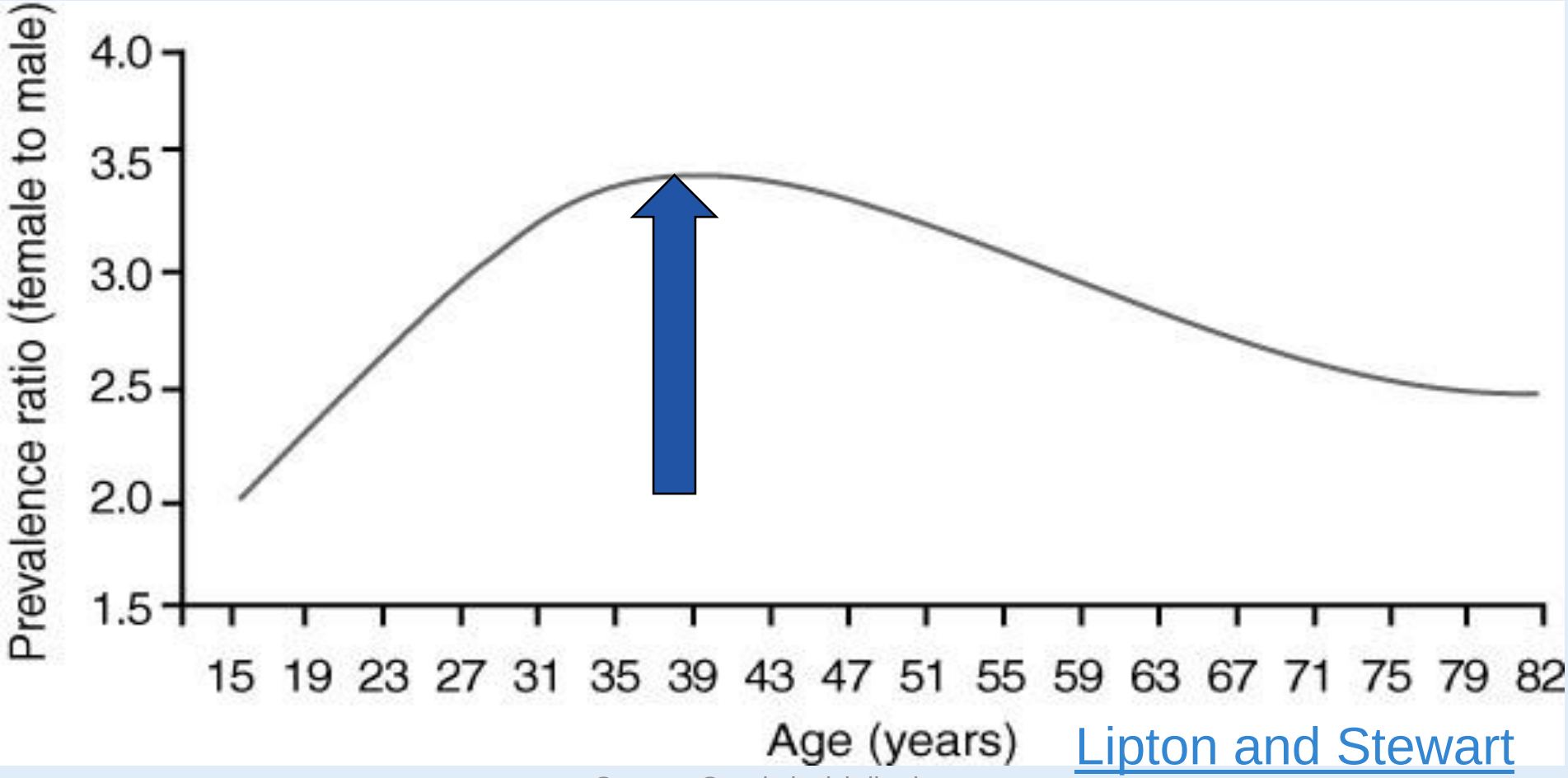
Rasmussen BK. Cephalagia 1995;15:45-68

Migreeniä laukaisevia tekijöitä



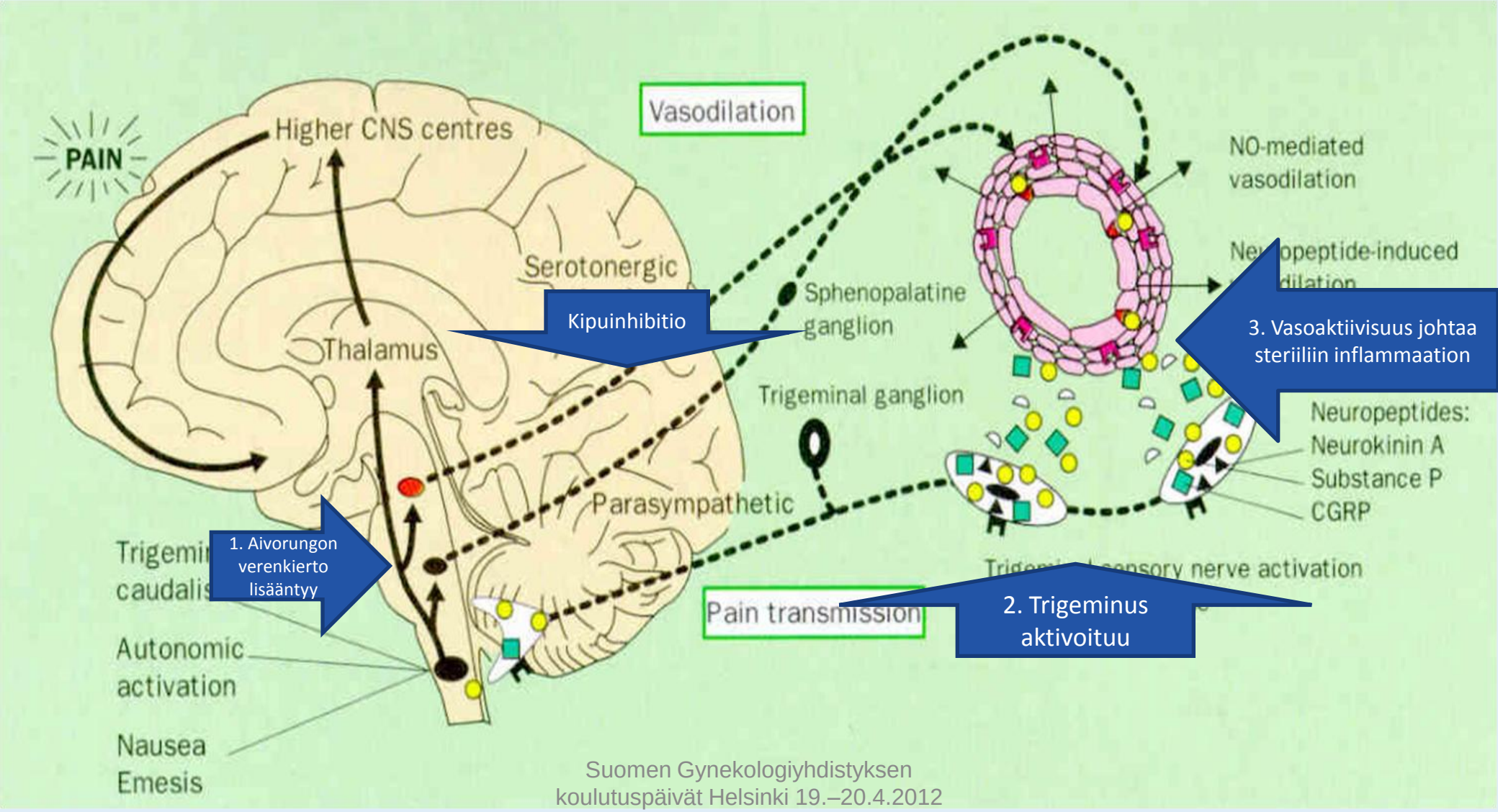
Láinez JM. Medicina del Trabajo 1994; 3: 113-116

Migreenin esiintyvyys: Naisten ja miesten suhde ikäkausittain



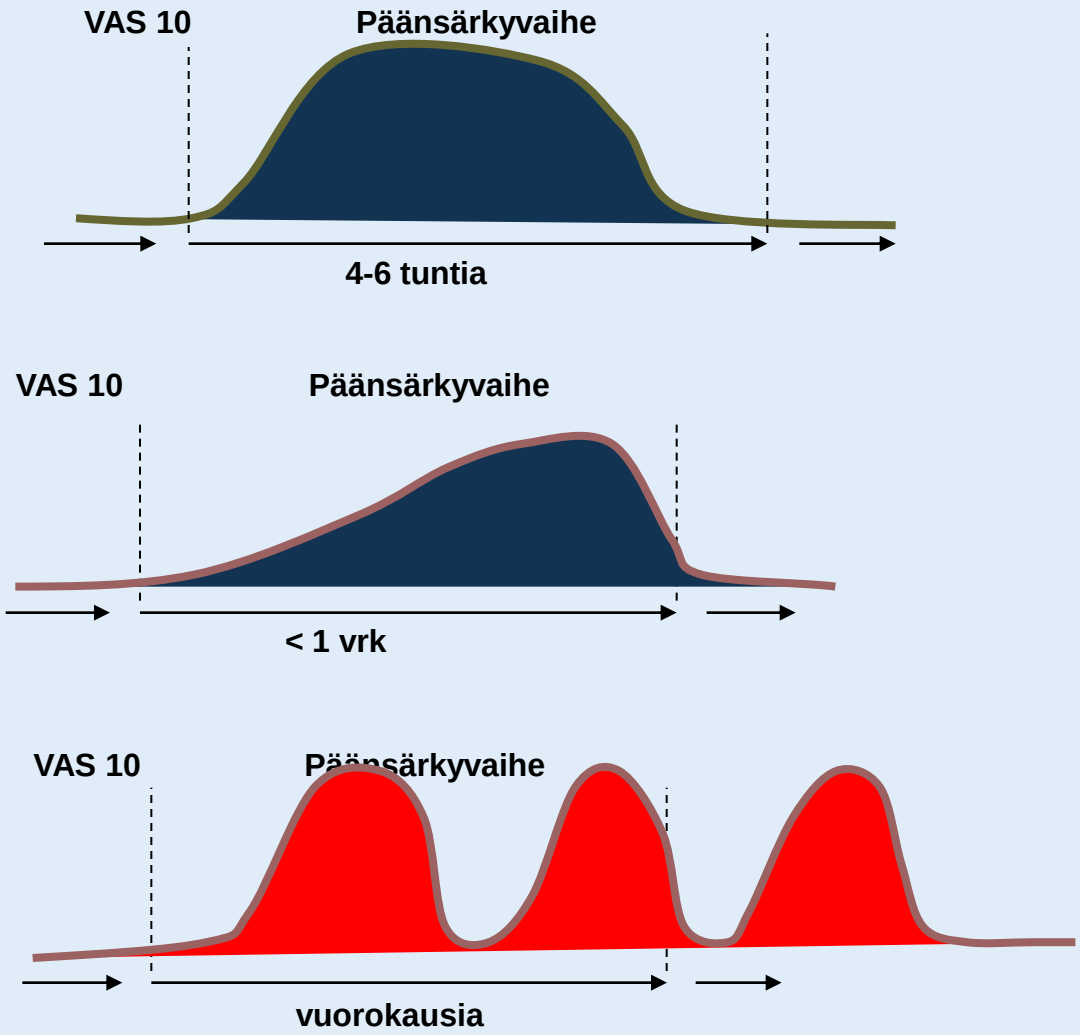
Lipton and Stewart [1993]

Perifeerinen trigeminusaktivaatio, vasodilataatio ja inflammaatio > jyskyttävä toispuoleinen päänsärky

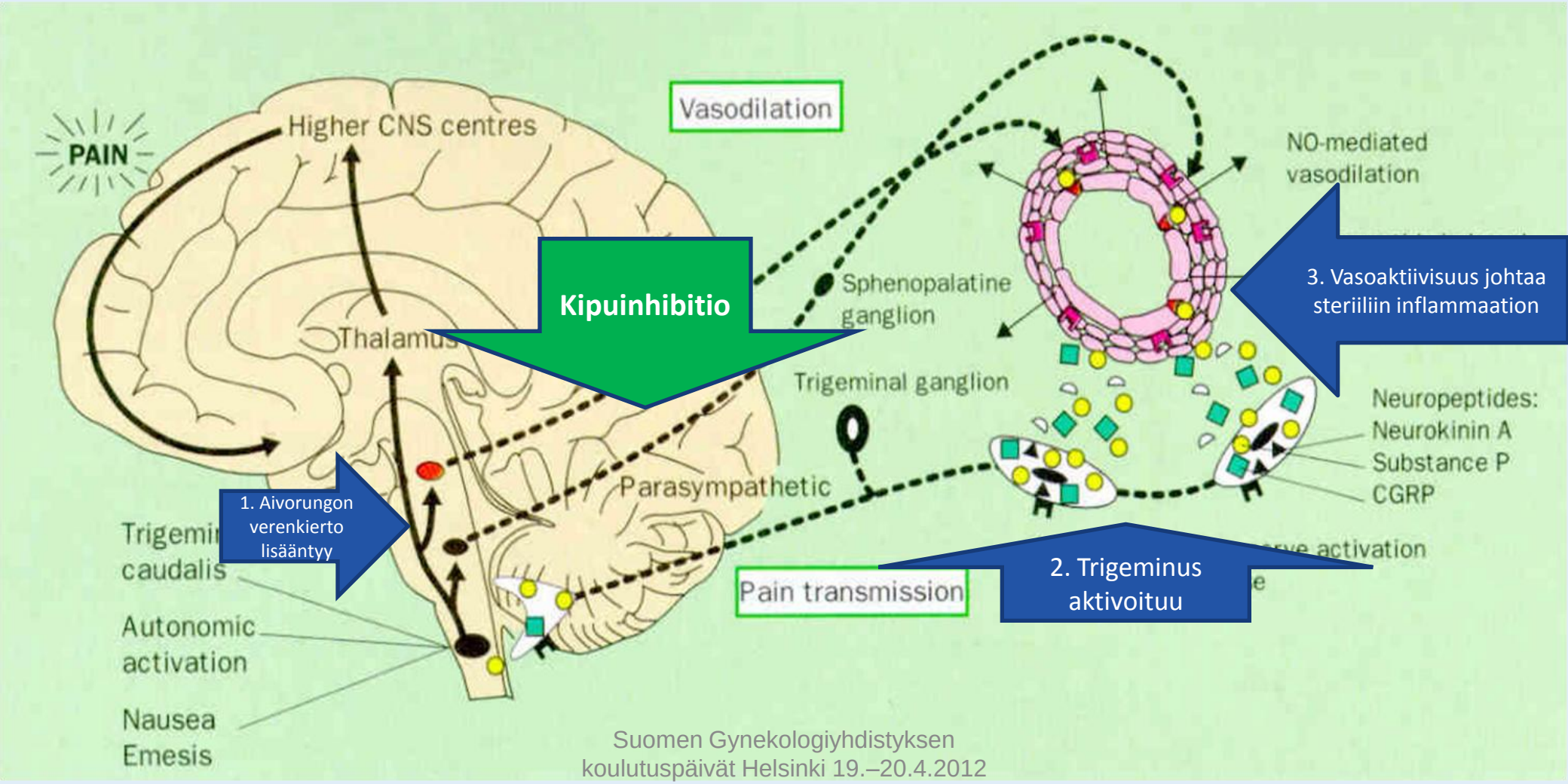


a
b ves through the usual round of work and play, a degree
ness and a desire for rest are characteristic o were
mi ainos. A vascular h exquisitely sen
head ma itself e force ly, bu we t
only, or even the chief, mechanism at work. M nts
during an attack and exhibit diminished tone of skeleta
drowsy.
The relation of sle mplex an fur
one, and we will ha to touch upon it in many
contexts: the in ope and stupor in the a utes
migraine (migr d classical migraine), th ten
migraines o occur during sleep, and their
relation to many states. At this poin we
attention to th ship: he o
of intense dro a common
the occasional ab sleep of unusua
and the typical protracted which many attacks
natural termination.
Nowhere in the literature can we find more vivid and
descriptions of migrainous stupor than in Liveing's monogr

Migreeni: Kivun voimakkuus ja kohtauksen kesto



Serotoniini, noradrenaliini ja endokannabinoidit heikentävät tg-aktivaatiota takasarvessa ja kivun johtumista keskushermostossa



Sentraaliset estrogeenireseptorit: sentraalinen kivunsäätely

ESTROGEENI RESEPTORIT

- Estrogeenireseptorit ER-alfa, ER-beta
  - vaikutus: tuntien – päivien kuluessa *
  - sijainti :migreenin patogeneesille keskeisillä alueilla keskushermostossa**
- Kalvosidonnainen GPR30 estrogeenireseptori
  - Vaikutus: nopeat non-genomivaikutukset sekuntien-minuuttien kuluessa ***

– **trigeminal subnucleus, caudalis, upper cervical dorsal horn, trigeminal ganglion,dorsal raphe, locus coeruleus, amygdala, periaqueductalgray (PAG), and prefrontal co

* McEwen, J Appl Physiol 2001
** Shughrue et al., J Comp Neurol 1997
*** Filardo ,ThomasTrends Endocrinol Metab 2005

Estrogeenivaikutus keskushermostossa: ALTISTE JA SUOJA MIGREENISSÄ

ALTISTE (matalat tasot)

- Perifeerinen: Trigeminusaktivaatio
- Nostaa neuropeptiditasoja (BDNF, NGF)
- Lisää glutamaattivaikutusta

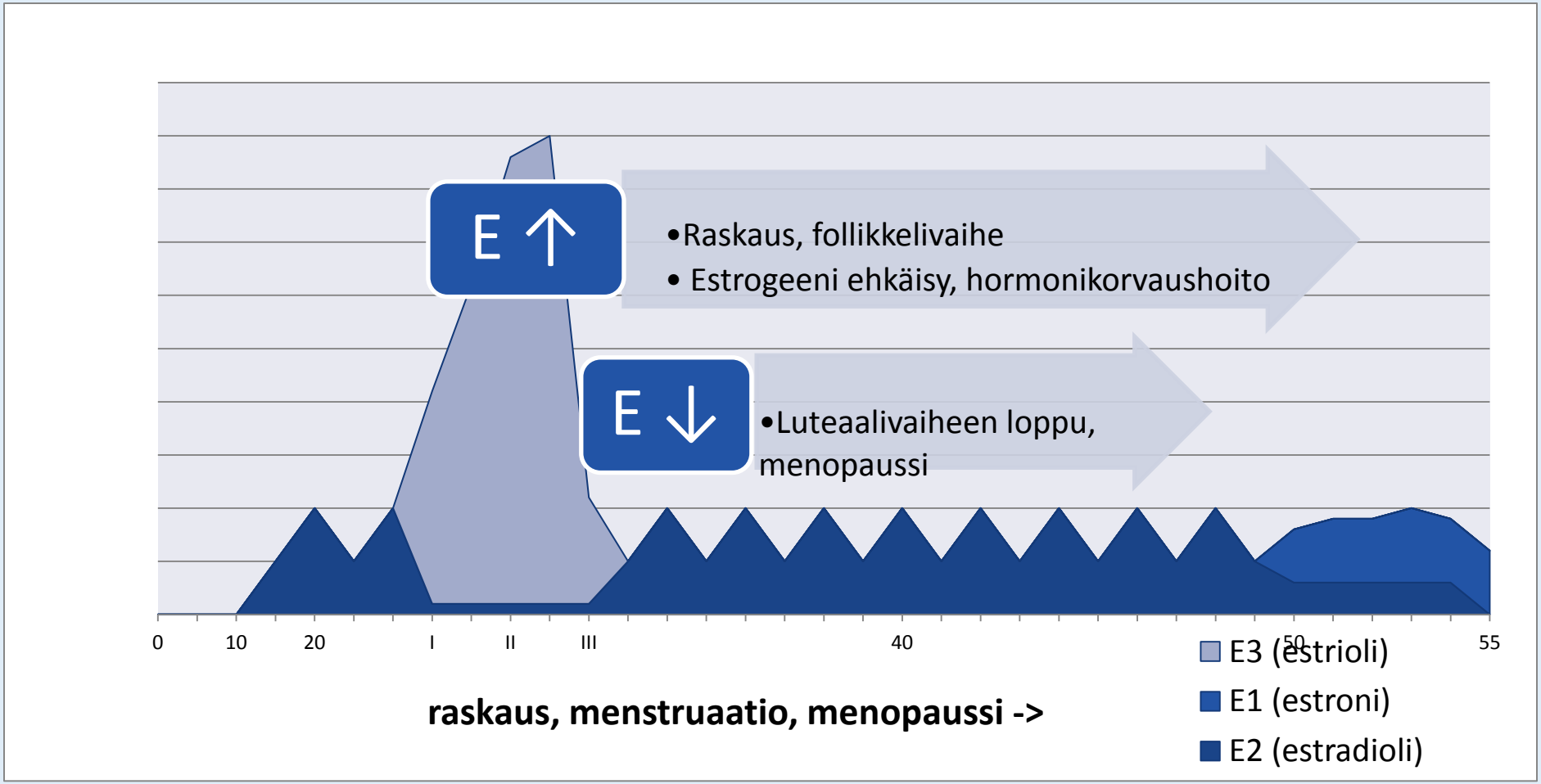
SUOJAAVA (korkeat tasot)

- Sentraalinen:

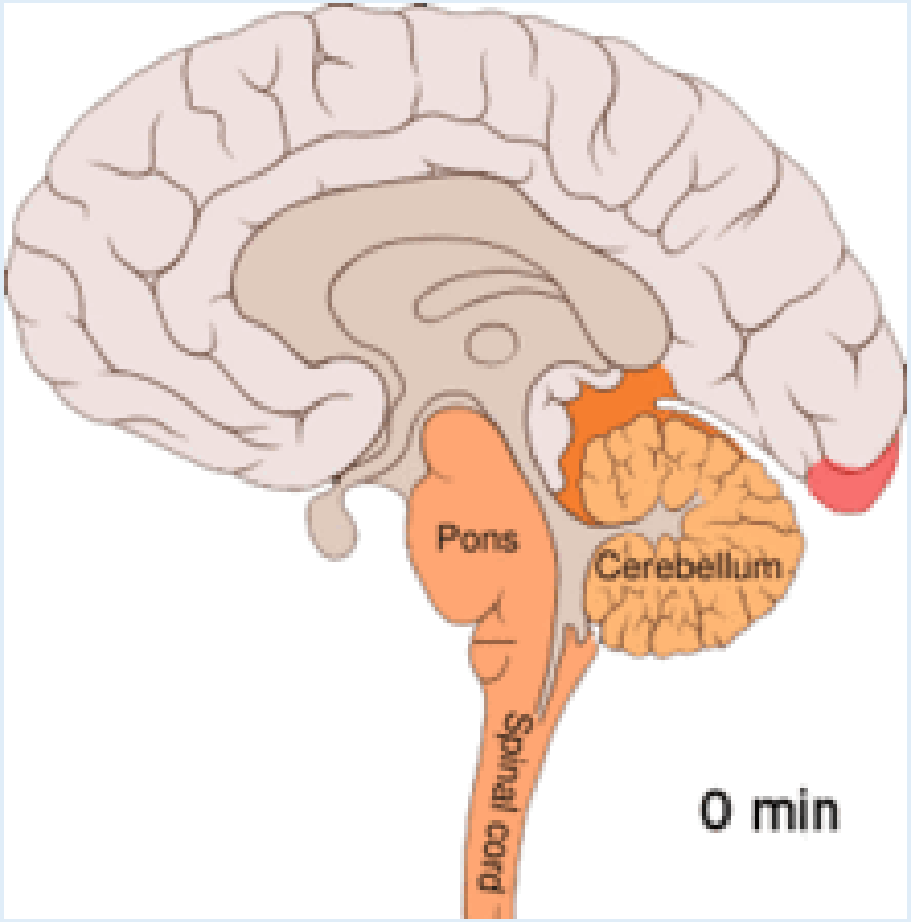
  Neuroinhibitorisen systeemin vahvistuminen :

  serotonerginen
  opiaterginen
- Vähentää glutamaatin vaikutusta:
  - Lisääntynyt glutamaatin takaisinotto sentraalisissa synapseissa

Estrogeenitasojen vaihtelu ja migreenialttius



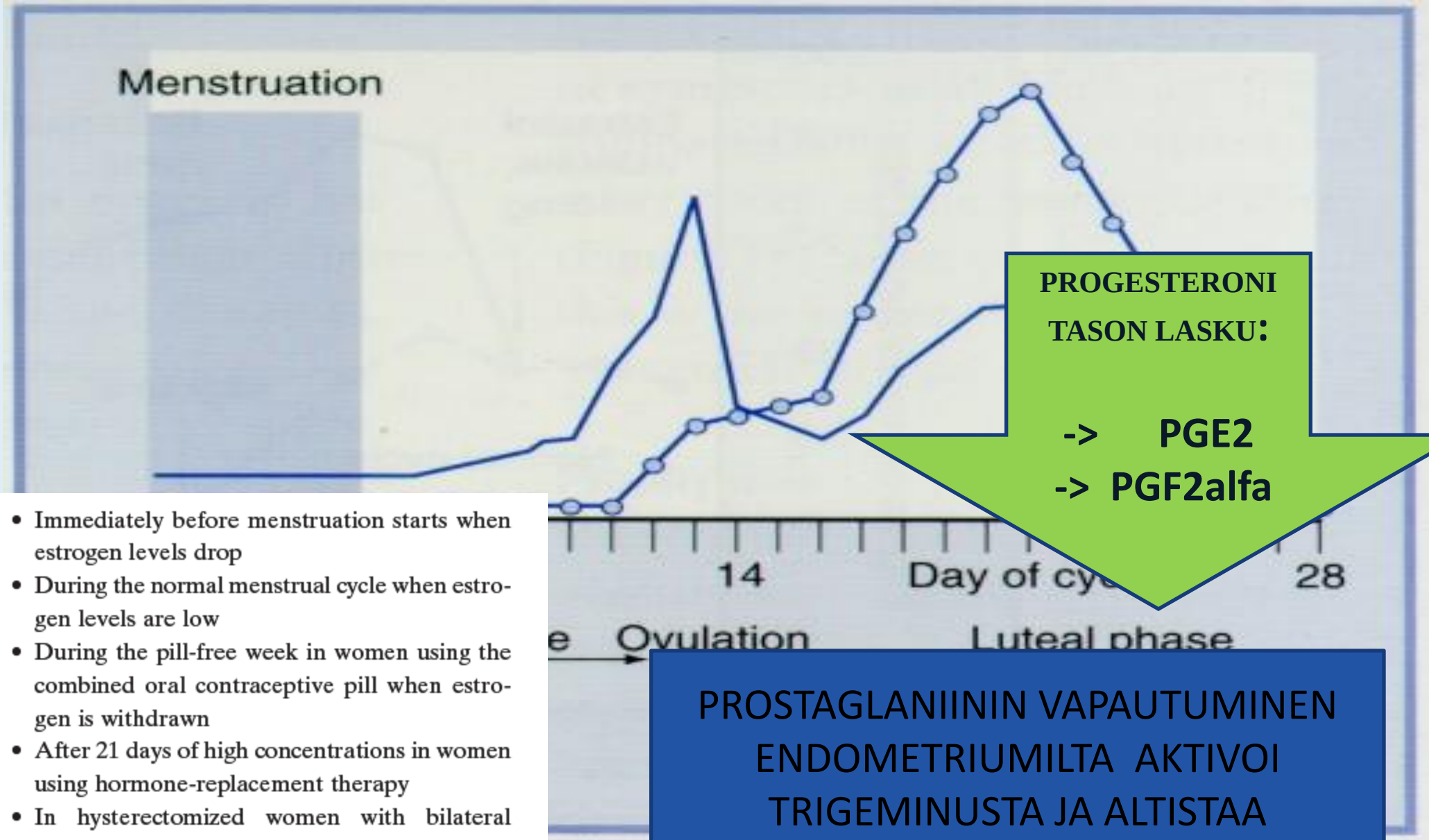
Korkea estrogeenitaso: migreeni aura



Progesteronin rooli?

- Progesteroni voi hillitä estrogeenireseptoria joillain aivoalueilla * (sentraalinen vaikutus)
- PR- A ja –B reseptorit
  - Sijainti: **frontal cortex, preopticarea, hippocampus, hypothalamus****
  - **Agonisti TAI antagonistivaikutus estrogeenivaikutuksille*****
- E- ja P reseptorien polymorfismiin liittyy lisääntynyt migreeniriski joissain populaatioissa^^ Ei tietoa esiintyvyydestä kuukautismigreenissä.
- OSALLISTUUKO PR KOHTAUKSEN KESTON, VOIMAKKUUDEN JA VAIKEUDEN SÄÄTELYYN?

*Brown, Mol Cell Neurosci 1994
**Guerra-Araiza, Life Sci 2000
***Fernandez-Ruiz 1990
^^Colson ,Neurogenetics 2004,Colson ,Neurogenetics 2005



- Immediately before menstruation starts when estrogen levels drop
- During the normal menstrual cycle when estrogen levels are low
- During the pill-free week in women using the combined oral contraceptive pill when estrogen is withdrawn
- After 21 days of high concentrations in women using hormone-replacement therapy
- In hysterectomized women with bilateral oophorectomies
- After birth when estrogen concentrations decline dramatically

PROGESTERONI TASON LASKU:

-> PGE2
-> PGF2alfa

PROSTAGLANIININ VAPAUTUMINEN ENDOMETRIUMILTA AKTIVOI TRIGEMINUSTA JA ALTISTAA MIGREENIKOHTAUKSELLE

(Silberstein &Merriam)

Kuukautisiin liittyvä migreeni on auraton

(menstrually associated migraine, MAM)

Alkamisajankohta MAM (*n* = 546)	Esiintyvyys
-2 vrk	47%
-1 vrk	25%
+1 vrk	13%
+2 vrk	8%
+3 - +4 vrk:tta	5%

Kivun voimakkuus verrattuna non-MAM

2.1

3.4

Silberstein S et al., Neurology 2004;63:261-269

MacGregor EA, Hackshaw A. Neurology 2004;63:351-353

MRM: auraton migreeni, joka alkaa -/+ 2 vrk kierron 1. päivästä

- Menstrual migraine (PMM)
  - Pure MRM (PMM): IHS auraton+ (-2 +3)+ 2/3 sykliä
- Menstrually ralated migraine (MRM) *
- PMDD oireet (premenstrual dystrofic disorder)

Tavallisen ja kuukautismigreenin erot

MRM

- Voimakkaat esioireet ja pahoinvointi
- AURATON
- KIPU: VOIMAKAS
- Toimintakyvyn lasku: :+++
- Heikko kohtauslääkevaste
- Kesto: 3-5 vrk

Non-MRM

- Esioireet ja pahoinvointi lievempiä
- Auraton / aurallinen
- KIPU: lievä- keskivaikea
- Toimintakyvyn lasku :+, ++
- Kohtalainen tai hyvä kohtauslääkevaste
- Kesto: 1- 3 vrk

MRM: Hankalahoitoinen, yleinen ja kaikenikäisiä naisia koskeva migreeniongelma

- Migreenin riski 2- kertainen kuukautisten yhteydessä (McGregor 2005)
- **Esiintyvyys 50-60 %** migreeniä potevista naisista (Silberstein 1999)
- Kuukautisten yhteydessä esiintyvää migreeniä esiintyy menarcheikäisilä lähes yhtä paljon

  (50%) kuin aikuisilla, heistä MRM 63 % (Crawford et al. Headache 2009)

Kuukautismigreenin kohtaushoito 1-5 vrk ajan:

- Voimakkaan kuukautismigreenin hoitona ensijainen lääke on triptaani* (max 2 annosta/vrk)
  - + Dysmenorreassa prostaglandiinsynteesiä estävän lääkkeen liittäminen triptaaniin lisää hoidon tehoa
  - + Pahoinvointilääke lisää lääkkeiden tehoa

* Almotriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, sc, po, zolmitriptan.

Silberstein, Hutchinson, Headche 2008;48, suppl 3.

Kuukautisiin liittyvän migreenin lyhyt estohoito triptaaneilla vähentää kipua 50%

- **Sumatriptaani**
  - Annos **25 mg x 3.Kesto: 5 vrk**. Aloitus 2-3 vrk ennen odotettua särkyä.
  - Tulos: Migreeni poissa 52,4%:lla potilaista, 42%:lla 50% aleneminen kivussa (Newman 1998)

- **Naratriptaani**
  - Annos **2 mg tai 5 mg. Kesto: 5 vrk.** Aloitus 2 vrk ennen vuodon alkua.
  - Tulos: 2 mg: alle 50% särkyä, 5 mg: vaste placebon luokkaa (Newman 2001)

- **Frovatriptaani**
  - Annos **5 mg tai 10 mg. Kesto: 6 vrk**. Aloitus 2 vrk ennen odotettua särkyä.
  - Tulos: MAM insidenssi annosriippuvainen: kivun voimakkuus, kesto ja kipulääkkeen käyttö vähenivät (Silberstein 2004)

- **Zolmitriptaani**
  - Annos **5 mg tai 7.5 mg. Kesto: 7 vrk**. Aloitus 2 vrk ennen vuodon alkua.
  - Tulos: MM insidenssi väheni yli 50 % (Tuchman 2005)

Yhteenveto triptaanien kliinisestä profiilista randomisoiduissa, plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa (Sheftell 2000, Dowson, Cody 2002)

Triptaani	Annos ja muoto	Tmax [1] (h) max	T1/2 [2] (h) max	BA [3] max (%)	ARR* max(%)	PRR**	TG*** (%)	NNT^ max
Su[illegible]	100 mg	2,5	2,5	14	62	26	40	3,3
[illegible]	20 mg, nasal	1,5	2,0	16	64	36	39	4,2
Sumatriptaani	6 mg s.c.	0,5	2,0	96	82	50	50	2,3
[illegible]	2,5 mg tabl	4,0	6,0	74	50	27	28	6,3
[illegible]	5 mg nasal	2,0	3,0	40	70	30	40	2,5
Zo[illegible]	2.5 mg rapimelt	5,0	3,0	40	63	22	41	2,4
[illegible]	10 mg oral	1,5'	3,0	45	77	40	40	3,7
Ri[illegible]	10 mg rapitab	2,5'	3,0	45	74	28	46	2,2
[illegible]	12,5 mg oral	3,8	3,7	70	64	35	29	3,4
[illegible]	40 mg oral	1,5''	5,5	50	65	24	41	2,4
[illegible]	2,5 mg oral	4,0	25,0	30	46	27	25	11,1

Imigran
Naramig
Zomig
Maxalt
Almogran
Relert
Migard

[1] Imeytyminen, [2] Puoliintumisaika, [3] Biologinen hyötyosuus, imeytyminen keskushermostoon

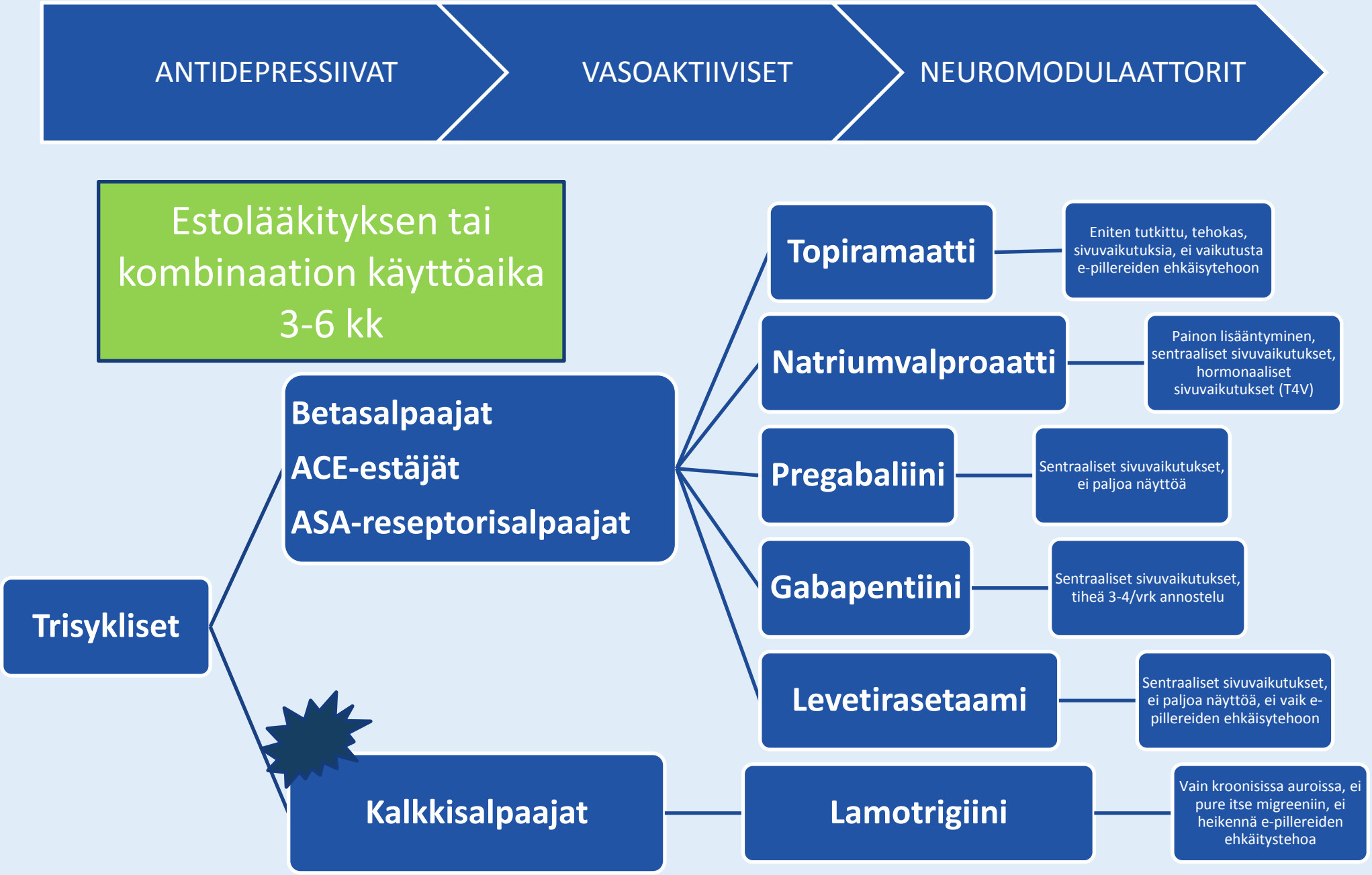
* ARR = triptan response rate, ** PRR = placebo response rate. *** TR = therapeutic gain, ^NNT = number needed to treat

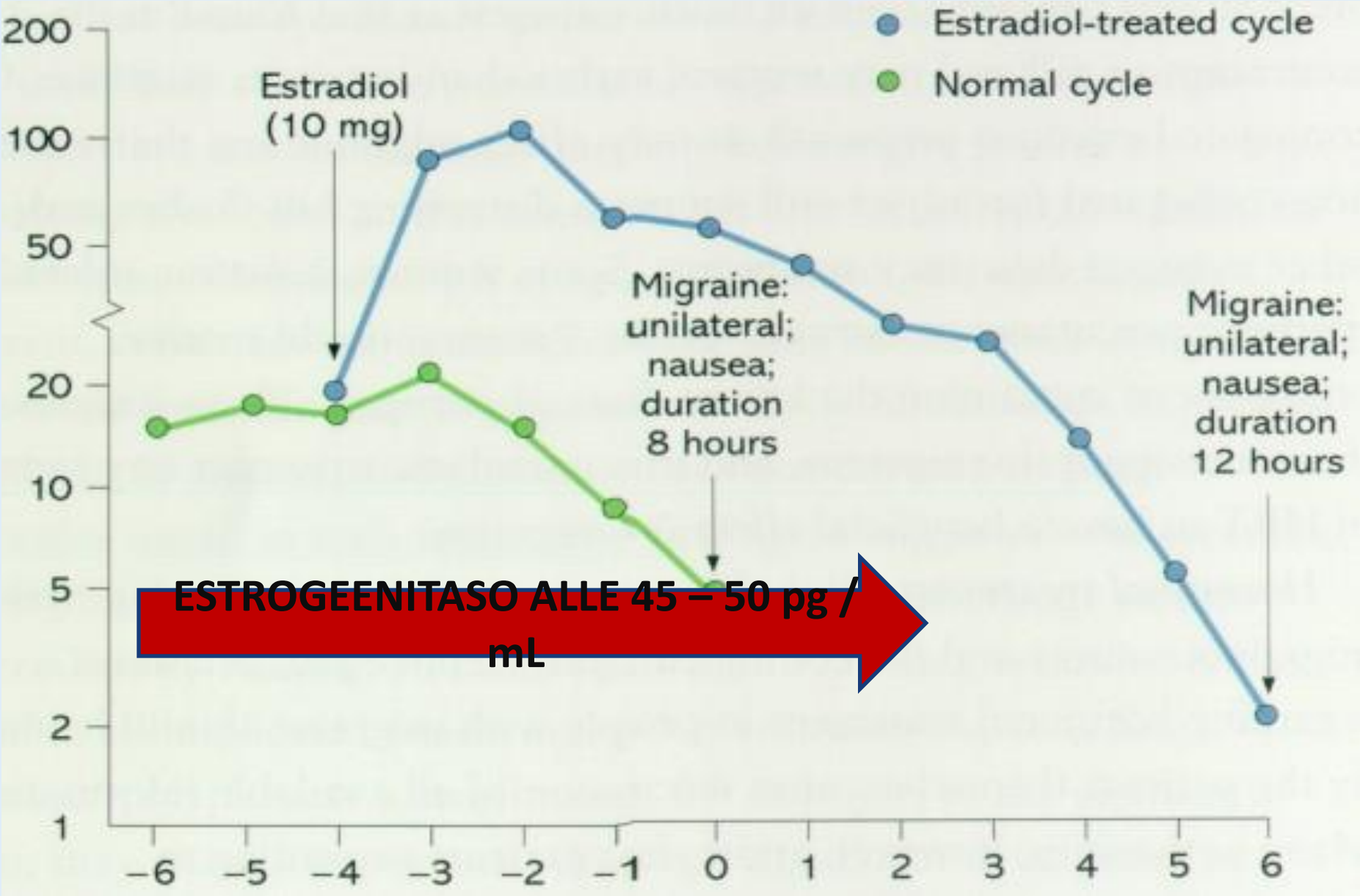
NSAID yhdessä triptaanin kanssa parantaa hoidon tehoa

- Tulehduskipulääke annos x 2 -3/vrk
  - ASA 1000 mg
  - Parasetamoli 1000 mg
  - Tolfenaamihappo 200 mg
  - Naprokseeni 1100 mg
  - Ketoprofeeni 200 mg
  - Ibuprofeeni 1200 mg

- Pahoinvointilääke annosx 2/ vrk
  - metoklopramidi 10 mg tabl/
20 mg suppo

- Päänsärkypäiväkirja 3 kk ajan
  - MRM
  - Kohtausten kesto ja voimakkuus
  - Lääkityksen teho


ANTIDEPRESSIIVAT
VASOAKTIIVISET
NEUROMODULAATTORIT
Estolääkityksen tai kombinaation käyttöaika 3-6 kk
Trisykliset
Betasalpaajat
ACE-estäjät
ASA-reseptorisalpaajat
Topiramaatti
Eniten tutkittu, tehokas, sivuvaikutuksia, ei vaikutusta e-pillereiden ehkäisytehoon
Natriumvalproaatti
Painon lisääntyminen, sentraaliset sivuvaikutukset, hormonaaliset sivuvaikutukset (T4V)
Pregabaliini
Sentraaliset sivuvaikutukset, ei paljoa näyttöä
Gabapentiini
Sentraaliset sivuvaikutukset, tiheä 3-4/vrk annostelu
Levetirasetaami
Sentraaliset sivuvaikutukset, ei paljoa näyttöä, ei vaik e-pillereiden ehkäisytehoon
Kalkkisalpaajat
Lamotrigiini
Vain kroonisissa auroissa, ei pure itse migreeniin, ei heikennä e-pillereiden ehkäitystehoa



HAVAINTO: Estrogeenitason laskuun liittyy migreeni. Progesteronilla ei vaikutusta. Somerville 1972.

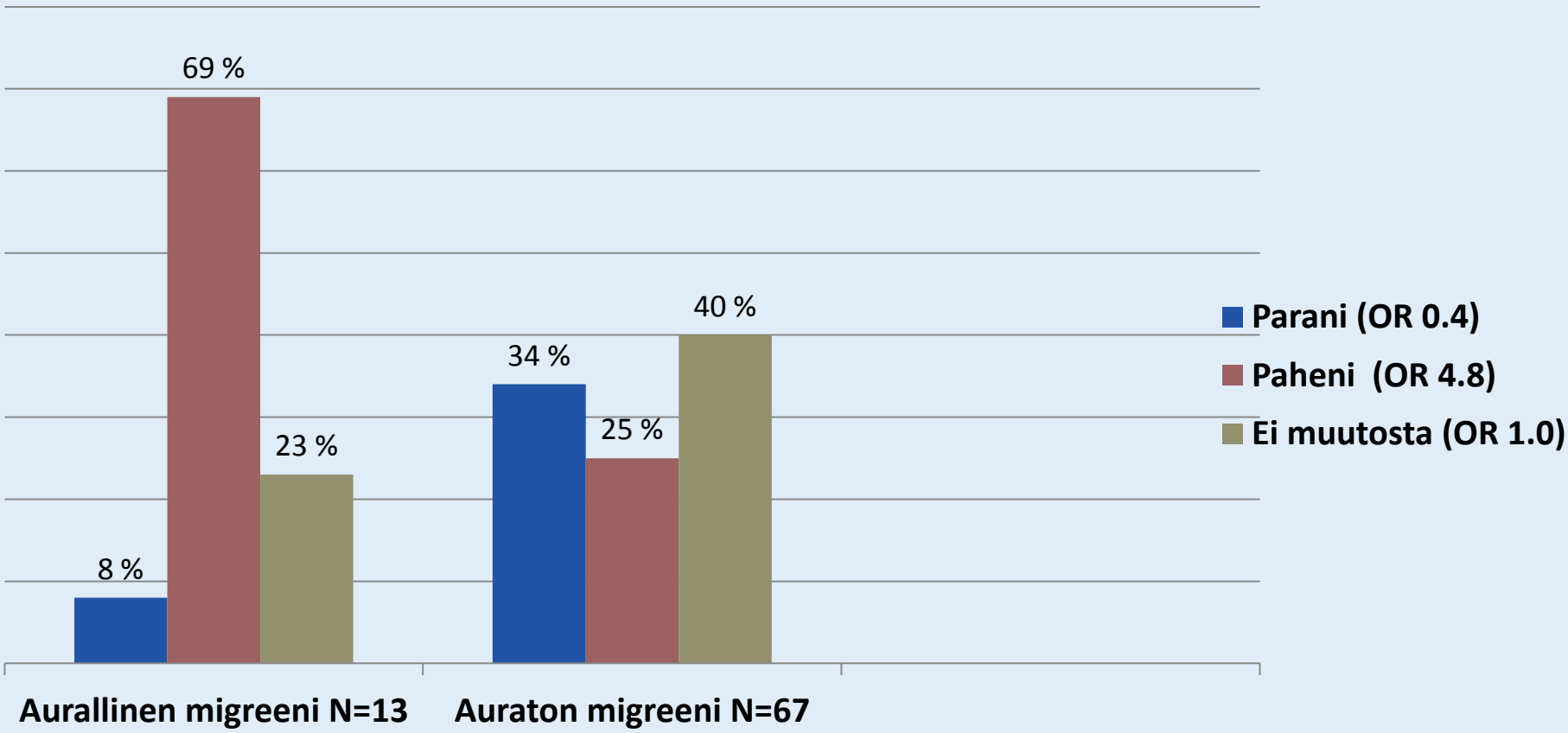
Estrogeenihoito kuuriluontoisena kuukautismigreenin estohoitona?

- Kannattaa harkita, jos kyseessä on ennen vuotoa alkava migreeni (MacGregor 2001)
- Toimii, jos kuukautiset ovat säännölliset
- Migreeni saatta laueta hoidon loputtua!
- **Estrogeenilaastari**

Gynekologin vastaanotolle: lyhytkestoisen estrogeeniesto

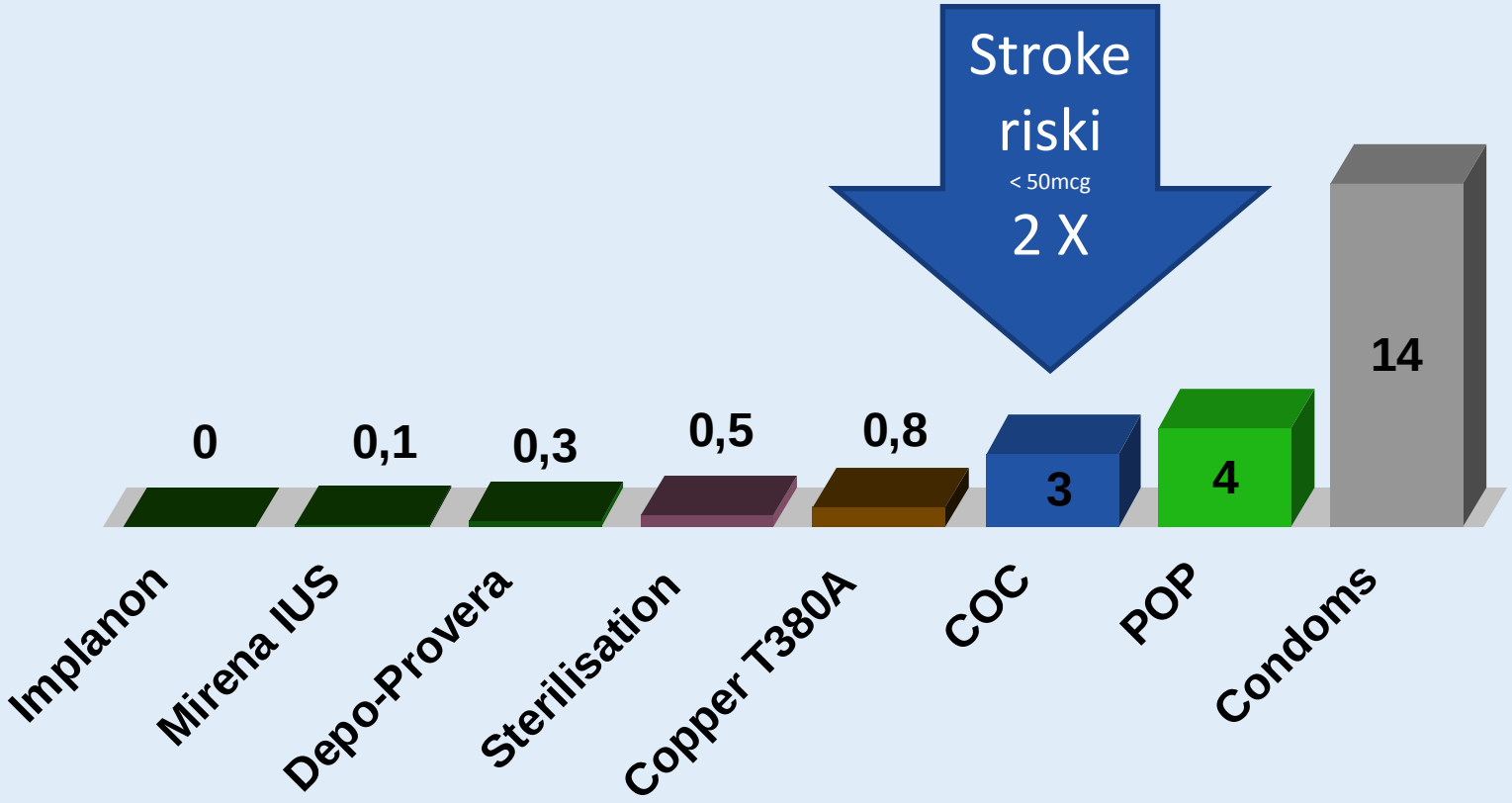
- Estrogeeni laastari vahvuudella 100 ug aloittaen 3 vuorokautta ennen vuotoa, yhteensä 7 vrk ajan
- Estrogeeni geelinä 1.5 mg/2.5 g. Geeli nostaa estrogeenitasoa voimakkaammin ja tasaisemmin.

Yhdistelmäehkäisyvalmiste: Migreenikohtausten voimakkuus ja/tai taajuus

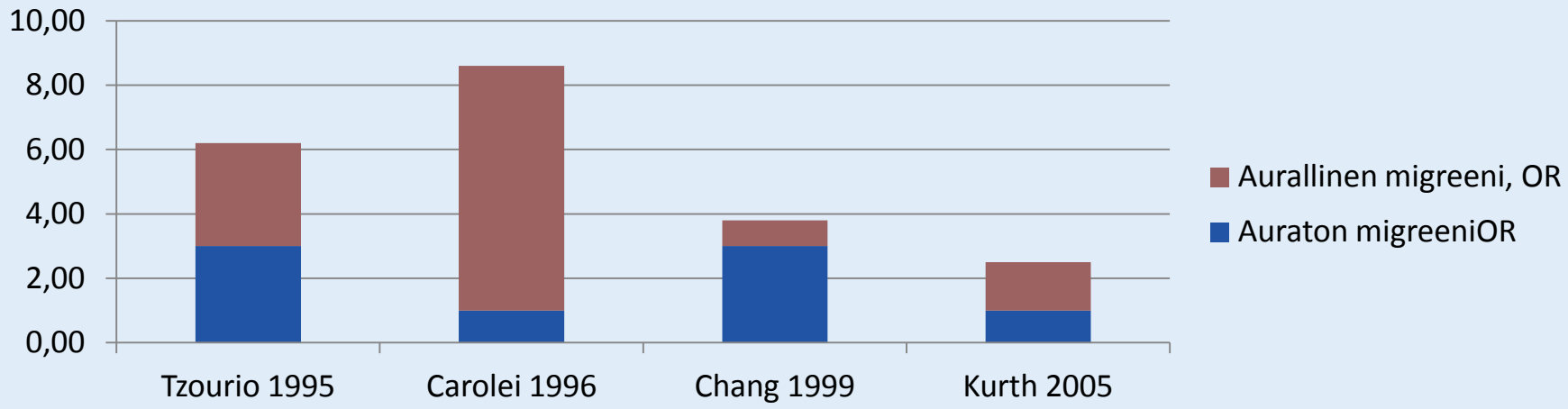


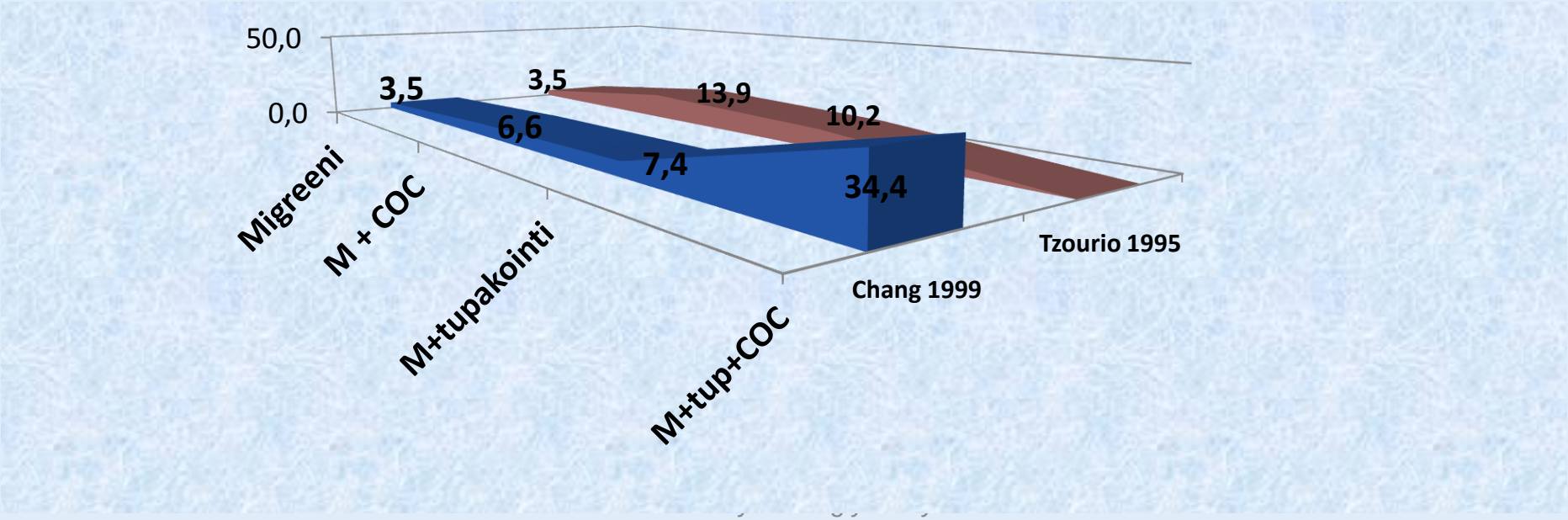
(Machado 2009)

Ehkäisyvalmisteiden teho



Aivoinfarkti migreenissä





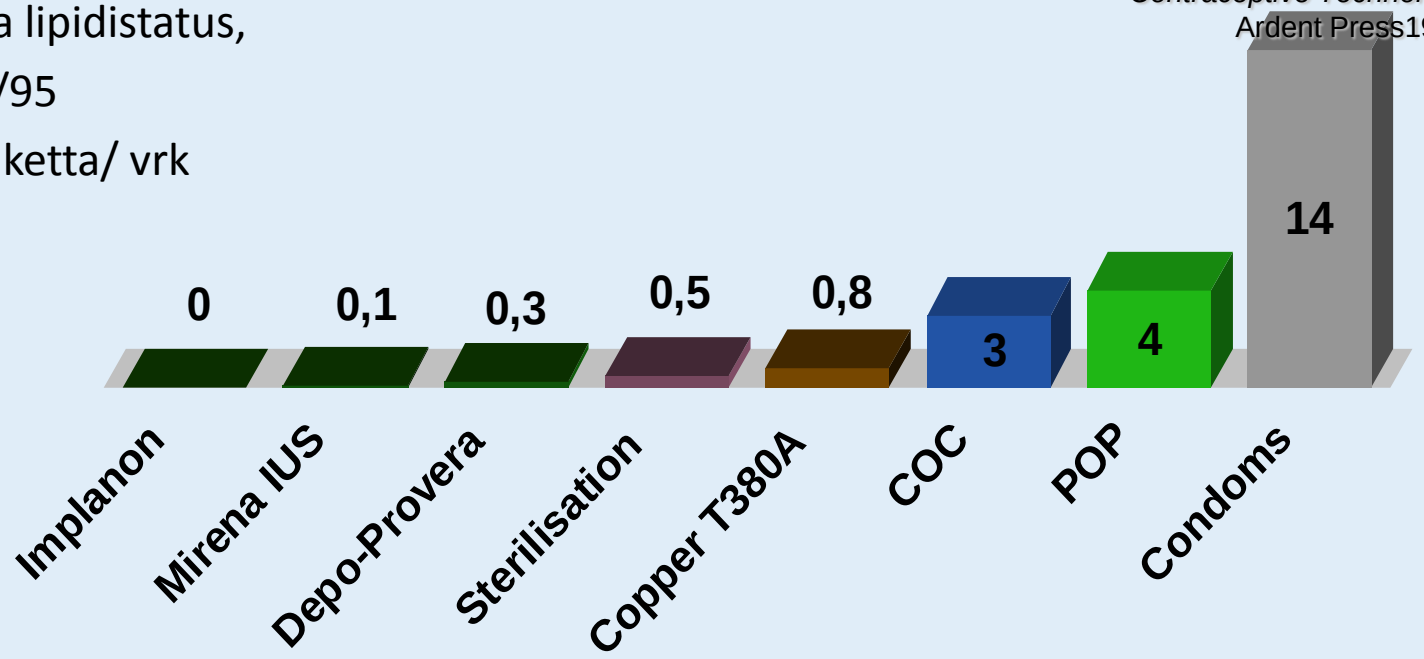
Migreeni ja aivoinfarktiriski

- Seurantatutkimus, 39754 naista
- 45 v tai vanhempia, 9 v seuranta
- Auraton migreeni ei lisännyt riskiä
- Aurallisessa 1.53-kertainen riski (95% CI 1.02 to 2.31)
- Alle 55-vuotiailla aurallisessa 2.25-kertainen (95% CI 1.30 - 3.91)
- Absoluuttinen riski aurallisessa 3,8 ylimääräistä infarktia/10.000 naista (>45 v)

- Kurth T, Slomke Ma, Kase CS et al. Neurology 2005 Mar 22;64(6):1020-6.

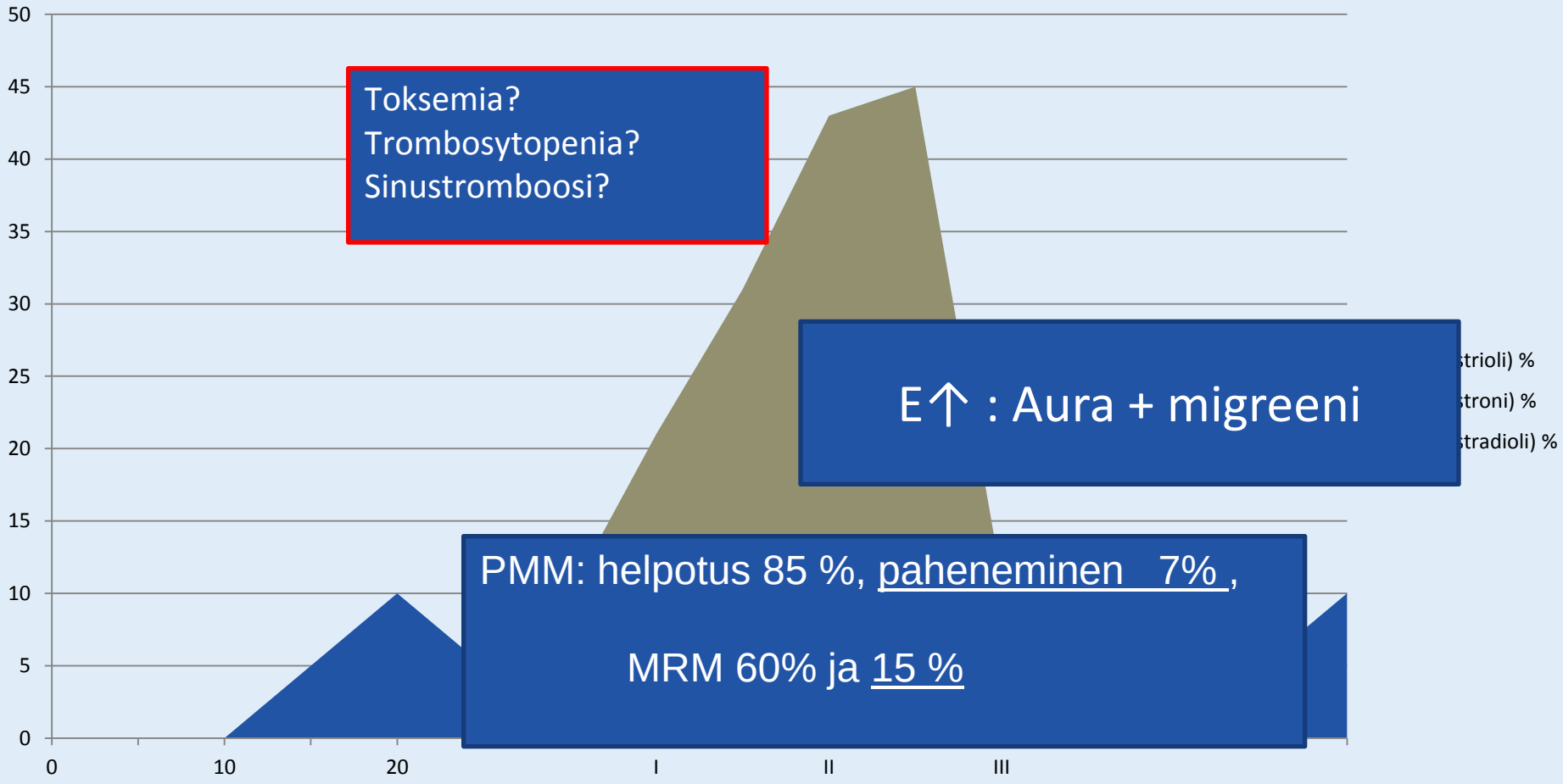
- Ei saa käyttää
  - Aurallisessa migreenissä
  - Aurattomassa migreenissä jos kovia yli 3 vrk:n kohtauksia
  - Aurattomassa migreenissä jota hoidetaan ergotamiinilla (Anervan)
  - Muut vasta-aiheet:
    - poikkeava lipidistatus,
    - RR > 160/95
    - + 40 savuketta/ vrk
    - > 50 v
    - BMI 39.

Trussell J In: Hatcher et al *Contraceptive Technology* Ardent Press1998



Päänsärky ja raskaus

Migreeniin ei liity keskenmenon, toksemian tai epämuodostumien riskiä



Migreenin lääkehoito raskauden ja imetyksen aikana

	I trimesteri	II trimesteri	III trimesteri	Imetys
Aspirin	**(γ)**	(γ)	**vältettävä**	vältettävä
Codeiini	**(γ)**	(γ)	(γ)	(γ)
Ibuprofeeni	(γ)	(γ)	**vältettävä**	**(γ)**
NSAID	?	?	**vältettävä**	**(γ)**
Parasetamoli	γ	γ	γ	γ
Metoklopramidi	(γ)	(γ)	(γ)	**vältettävä**
Triptaanit	?	?	?	?
Ergotamiini	Vasta-aiheinen	Vasta-aiheinen	Vasta-aiheinen	Vasta-aiheinen
Amitriptyliini	vältettävä	**(γ)**	**vältettävä**	vältettävä
Propranololi	**(γ)**	(γ)	(γ)	(γ)
Verapamil	Vasta-aiheinen	(γ)	(γ)	γ
Valproaatti	Vasta-aiheinen	Vasta-aiheinen	Vasta-aiheinen	Vasta-aiheinen

γ = ei näyttöä riskeistä
(γ) = todennäköisesti turvallinen

Raskauden aikainen migreenin akuuttihoito

- **Tulehduskipulääkkeet ja asperiini**
- Prostaglandiini-inhibitio lisää keskenmenon ja sydämen epämuodostumien riskiä alkuraskaudessa 1➔1,5%
- Raskauden loppukolmanneksella lisää ennenaikaisen valtimotiehyen sulkeutumisen riskiä
- Voi lisätä munuaisten toimintahäiriön riskiä
- Raskauden loppuvaiheessa voi heikentää kohdun supistumista ja pitkittää synnytystä, sekä vaikuttaa verihiutaleiden aggregaatioon, vuotoriski
- ➔ Varauksin alku- ja keskiraskaudessa, ei viimeisellä kolmanneksella
- ASA antiaggregaatio 50-100mg 36 raskausviikkoon asti sallittu

Raskauden aikainen migreenin akuuttihoito

- Triptaanit
  - Ei lisää epämuodostumariskiää
  - Paras tieto sumatriptaanista, 1200 potilasta virallisesti, 12 000 epävirallisesti, tilastollisesti vähennän epämuodostumia tai haittatapahtumia kuin verrokeilla
  - Ei virallista käyttölupaa
  - ➔ Keskusteltuani äidin kanssa käyttäisin, jollei parasetamoli ja metoklopramidi auta

Raskauden aikainen migreenin estohoito

- Turvallisena pidetty:
  - Riboflaviini (B2-vitamiini)
  - Syankobalamiini (B12-vitamiini)
- Varauksin käyttökelpoinen:
  - Trisykliset antidepressivat
    - Suurilla annoksilla eläimillä sikiövaurioita
    - Lähellä synnytystä antikolinergiset sivuvaikutukset lapselle
  - Propranololi ja muuta betasalpaajat
    - Sikiölle bradykardiaa
    - Lähellä synnytystä bradykardia, hypoglykemia, hengityslama

Raskauden aikainen migreenin estohoito

Ei suositella

- Valproaatti
  - Keskushermostoanomaliat (neuraaliputken sulkeutuminen
  - ◆Kehitysviivästymä (Valproaattisyndrooma)
  - ◆Foolihappolisä vähentää riskejä!
- Topiramaatti
  - ◆Koe-eläimillä keskushermostovaurioita
  - ◆Ihmisillä siittimen alahalkioita
- ACE-estäjät, sartaanit 2. ja 3. kolmannes
  - ◆Munuaisvaurioriski, painon aleneminen, kallon luutumishäiriöt
- Botulistoksiini
  - ◆Todennäköisesti vain paikallinen vaikutus
- Kortisoni
  - ◆Vaikutus lisämunuaisiin

Imetyksen aikainen migreenin akuuttihoito

- Turvallisena pidetty:
  - Parasetamoli
  - NSAID:t
- Varauksin:
  - Proklorperatsiini
  - Triptaanit
- Suhteellinen kontraindikaatio:
  - Metoklopramidi
  - Sartaanit

- Ehdottomasti kontraindisoitu:
  - Ergotamiini ja dihydrergotamiini

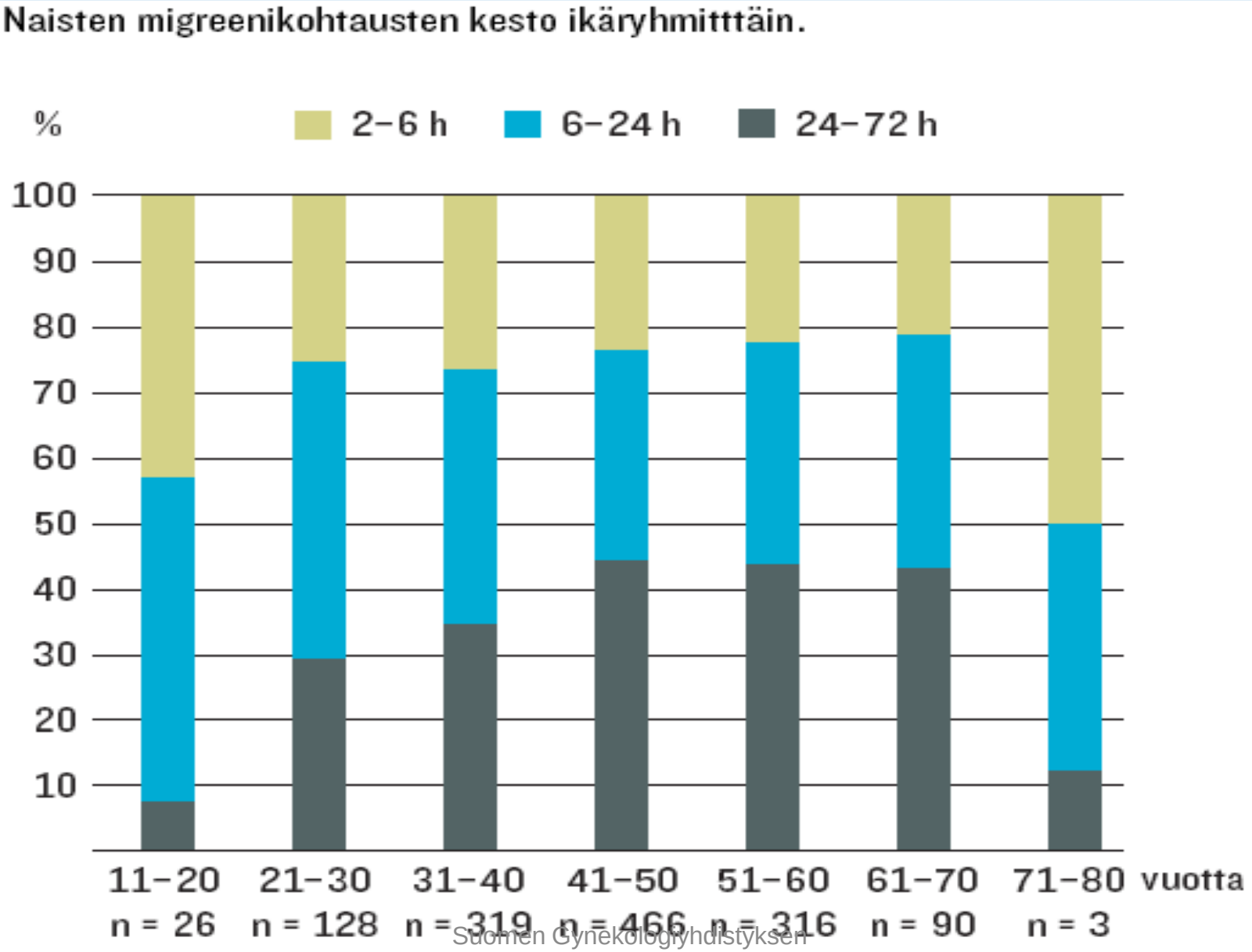
Imetyksen aikainen migreenin estohoito

- Turvallisena pidetty:
  - Riboflaviini,
  - syankobalamiini
  - Amitriptyliini
  - betasalpaajat
- Varauksin:
  - Valproaatti
- Suhteellinen kontraindikaatio/ei tietoa:
  - Sartaanit
  - Topiramaatti
  - Botulinusstoksiini
- Ehdottomasti kontraindisoitu:
  - Dihydrergotamiini

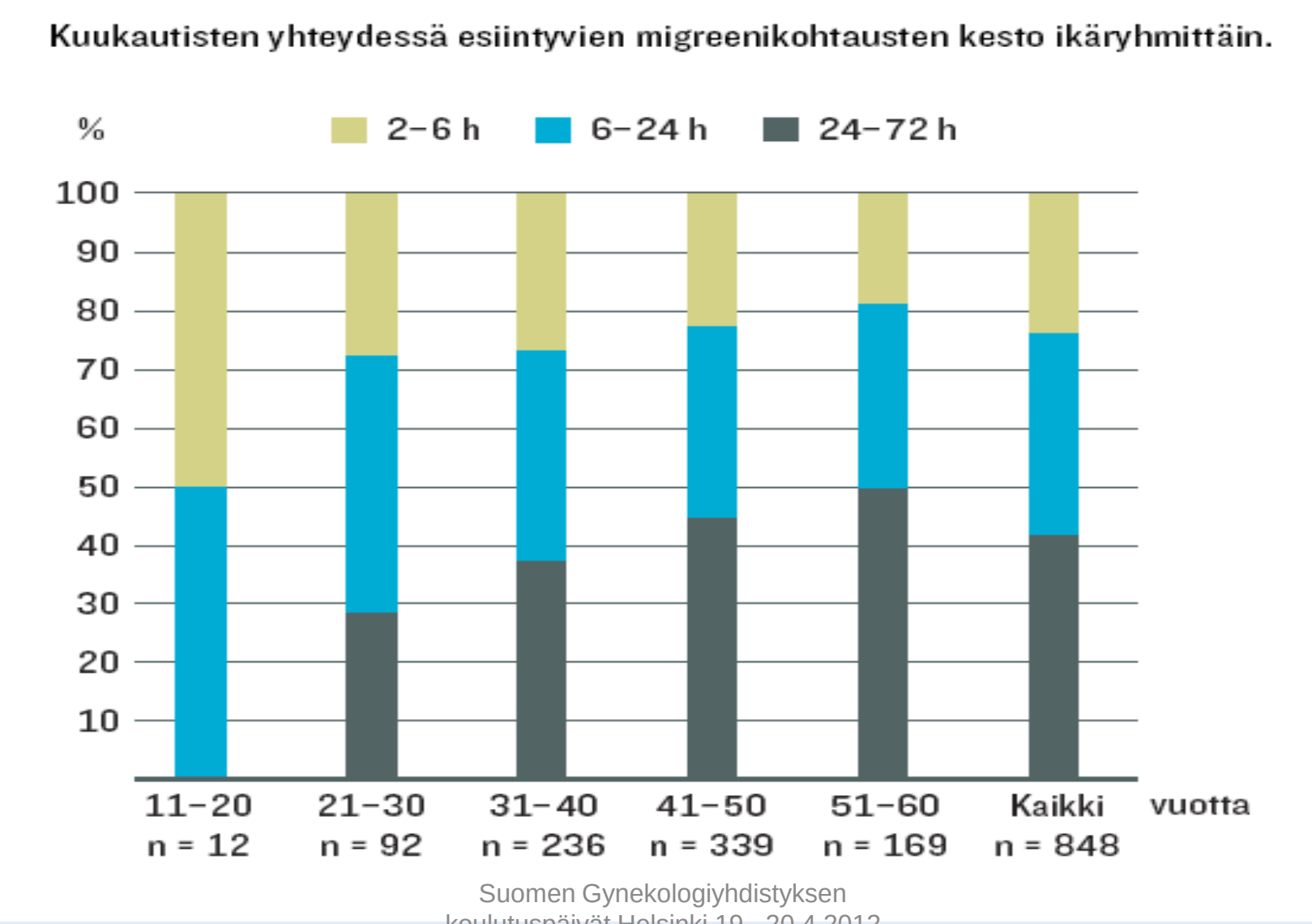
PUHU:Raskauden aikainen migreenin estohoito

- Ei suositella
  - Valproaatti
    - Keskushermostoanomaliat (neuraaliputken sulkeutuminen
    - Kehitysviivästymä (Valproaattisyndrooma)
    - Foolihappolisä vähentää riskejä!
  - Topiramaatti
    - Koe-eläimillä keskushermostovaurioita
    - Ihmisillä siittimen alahalkioita
  - ACE-estäjät, sartaanit 2. ja 3. kolmannes
    - Munuaisvaurioriski, painon aleneminen, kallon luutumishäiriöt
  - Botulistoksiini
    - Todennäköisesti vain paikallinen vaikutus
  - Kortisoni
    - Vaikutus lisämunuaisiin

Migreenin kesto ikäryhmittäin (SLL 39/2008 vsk 63



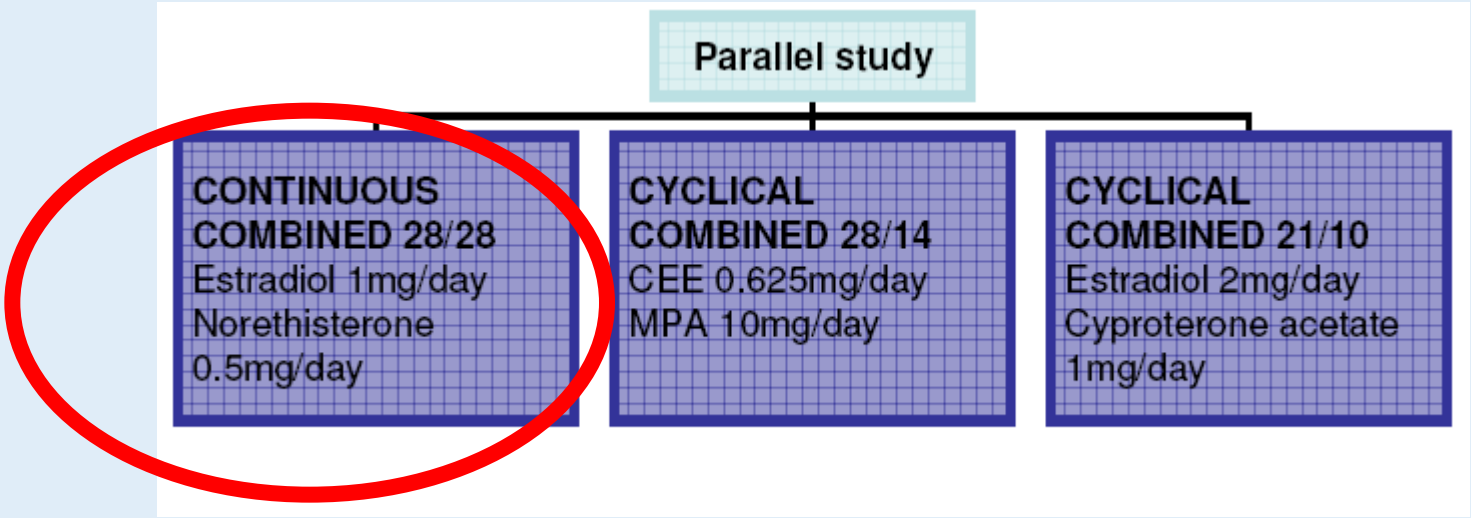
Kuukautismigreeni on pitkäkestoisin yli 40-vuotiailla



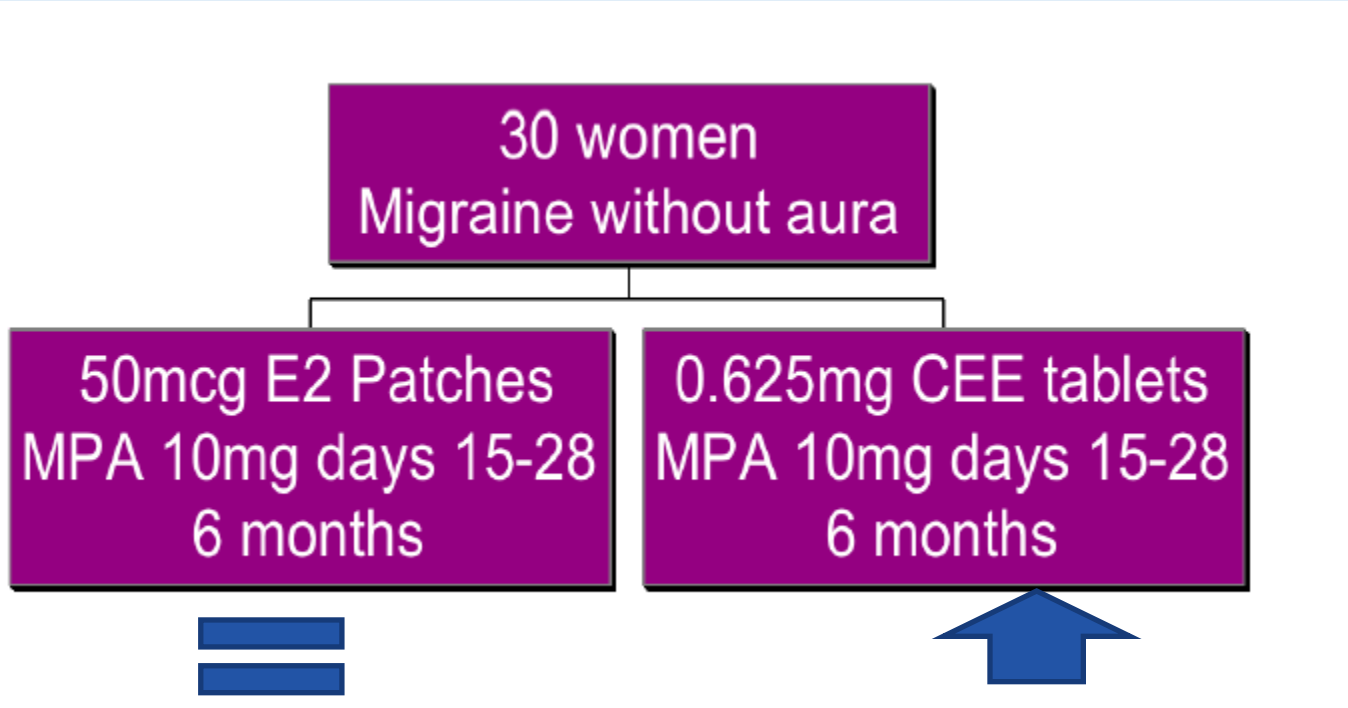
Menopaussi helpottaa migreeniä

P. Mattson et al. Cephalalgia 2000;20:893-899

Hormonkiorvaushoito:
lisää migreenin esiintyvyyttä: RR 1.4
ei lisää strokeriskiä: RR 1.13



HRT annostelu ja migreeni



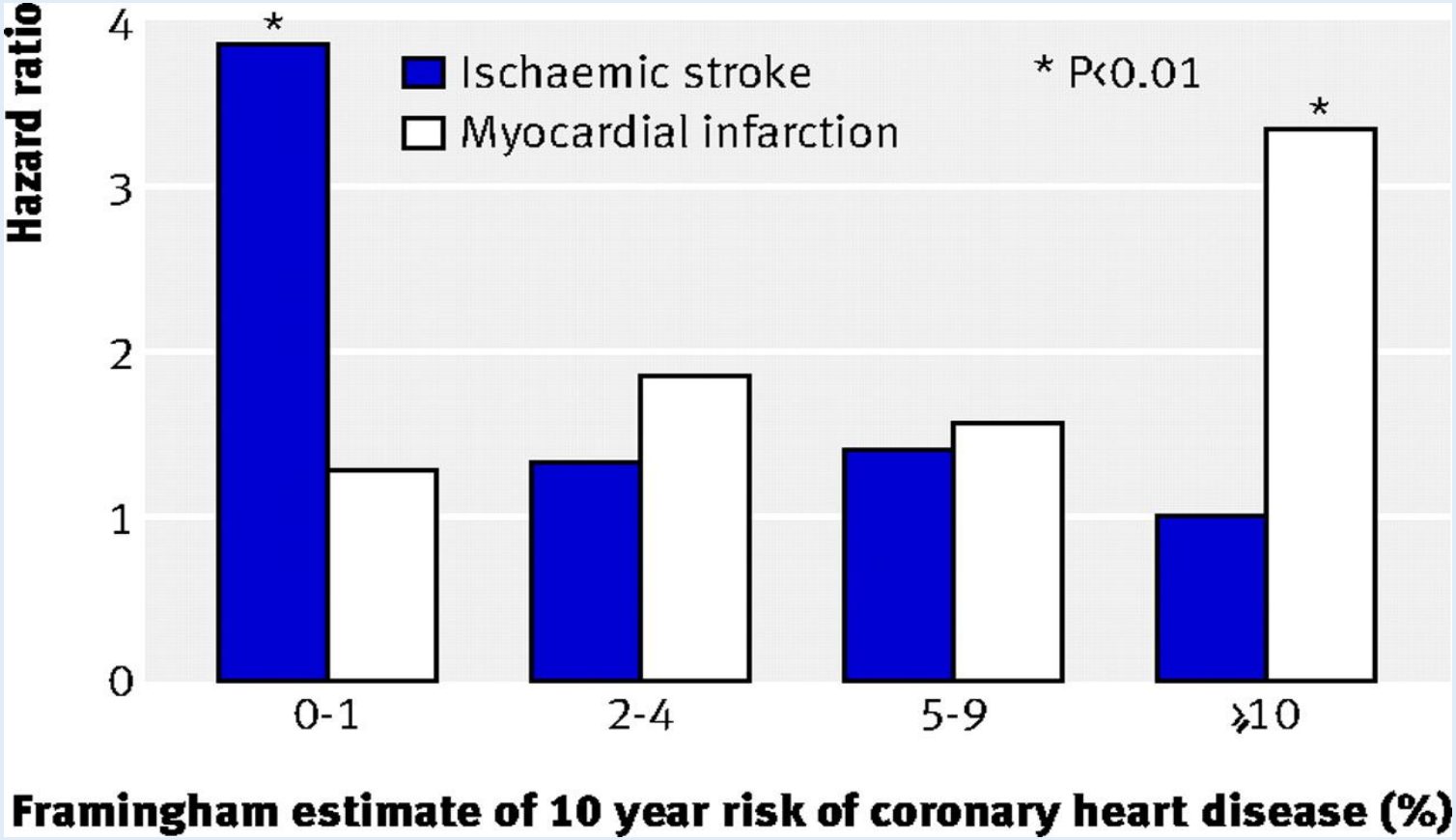
Kirurginen menopaussi pahentaa migreeniä

- Estrogeeniannoksen vähentäminen
- Konjugoitu estrogeeni > estradioli > synteettinen estrogeeni > estroni
- Jaksottaisesta jatkuvaan annosteluun
- Oraalisesta parenteraalisen annosteluun
- Androgeenilisä
- + Tavanomainen estolääkintä perimenstruaalisesti suuremmilla annoksilla

YHTEENVETO

- Hormonaalisista ehkäisyvalmisteista yhdistelmäpillerit voivat muuttaa migreenin luonnetta ja taajuutta, strokeriski x2
- Migreeni voi pahentua 1 trimesterin aikana, mutta lievittyy myöhemmin (paitsi aurallinen muoto)
- Migreeni voi pahentua ennen menopaussia
- HRT voi pahentaa migreeniä, mutta ei lisää strokeriskiä

Age adjusted association between migraine with aura (n=1418) and ischaemic stroke and myocardial infarction according to 10 year risk of coronary heart disease estimated by Framingham risk score. Reference group was women without history of migraine



Kurth, T. et al. BMJ 2008;337:a636

Copyright ©2008 BMJ Publishing Group Ltd.

BMJ