

Hodepine ved bruk av p-piller og hormonsubstitusjon.

Av Pia Brose



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2013

Innhold

Abstract.....	3
Innledning.....	4
Metode.....	4
Teoretisk del.....	5
Hoveddel.....	7
Diskusjon.....	14
Referanser.....	16

Abstract

Headache, with migraine in particular, is known to be more frequent among females. It is clear that sex hormones influence the prevalence of both migraine and other types of headache. Before puberty, prevalence of migraine is similar for both sexes. In the years after puberty most new migraine sufferers are young females. In adults, migraine is roughly three times more common in women than in men. Reproductive life events such as menarche, menstruation, pregnancy and menopause all influence the prevalence of migraine. Migraine often debut around menarche, and occur more frequently with menstruation. Menstrual migraine headaches tend to be more severe than headaches that occur outside menstruation. Pregnancy tends to have an improving effect on migraine, the second and third trimester in particular. After menopause, prevalence of headache decreases.

Exogenous sex hormones are also thought to influence headache prevalence. Drugs containing estrogens are thought to worsen migraine, and use of these is often avoided by headache sufferers. This review examines literature on the effect of combined oral contraceptives (COC) and hormonal replacement treatment (HRT) on headache. Studies included are both clinical studies and population studies.

The population studies showed significant increase in headache with both use of COC and HRT, for migraine in particular. The clinical studies had more ambiguous results. Some increase in headache in women who used COC or HRT was seen in a few of the studies, but several of the studies concluded that no significant increase could be found. The clinical studies tended to be older, and the doses of estrogen used were higher than today's standards.

Connections can be drawn between the use of COC and HRT and headache, but newer clinical studies with thoroughly randomized control groups and double blinding are still required to answer the question of how estrogen-containing drugs influence headache prevalence.

Innledning

Hodepine har en kjent høyere prevalens blant kvinner. Særlig migrene, som etter puberteten får en markant økt prevalens hos kvinner sammenlignet med hos menn (1, 2) Det er ikke kjent hvorfor det er økt prevalens hos kvinner, men hormonelle forhold er av betydning. Det er en utbredt teori at østrogen virker inn på forekomst av hodepine. Østrogennivået hos kvinner svinger i løpet av livet, og det kan ses en sammenheng mellom forekomst av hodepine og disse svingningene. Et eksempel på dette er den store økningen i tilfeller av migrene blant jenter etter pubertet. Før pubertet er antall nye tilfeller av migrene tilnærmet likt hos gutter og jenter (2, 3), mens det i den voksne befolkning er tredoblet hos kvinner sammenlignet med hos menn (2).

For mange kvinner er hodepine knyttet til menstruasjonen. Man kan særlig se en økt hyppighet av migreaneanfall fra og med menstruasjonens dag -2, til og med dag +1 (4). Anfall i forbindelse med menstruasjon er gjerne kraftigere og mer langvarige enn ellers i syklus. Dersom anfall kun ses i forbindelse med menstruasjon, defineres migrenen som ren menstruasjonsmigrene (2). Graviditet ser ut til å ha den motsatte effekt, og mange opplever bedring av både migrene og ikke-migrenøs hodepine under svangerskapet. Bedringen oppleves da spesielt i andre og tredje trimester (5). Forekomst av migrene hos kvinner avtar etter menopausen, og så mange som to av tre opplever bedring av sin hodepine. Noen kan også oppleve forverring, men dette forekommer som regel i perimenopausen, og går over etter hvert som menstruasjonen opphører fullstendig og hormonnivåene stabiliserer seg (6).

Det er en kjent teori at også tilføring av eksogene østrogen påvirker forekomst og anfallshyppighet av hodepine. Kvinner som er plaget med mye hodepine blir ofte rådet til å bruke preparater uten østrogen hvis mulig, eventuelt å forsøke preparater med lavere østrogendoser. Men hvor god evidens finnes det på dette området? Personlig synes jeg dette temaet er interessant. Jeg har derfor valgt å gjøre en undersøkelse av hva litteraturen sier om hvordan forekomst av hodepine påvirkes ved bruk av østrogenholdige preparater i form av p-piller hos fertile kvinner og ved hormonbehandling i og etter menopausen.

Jeg vil innlede med en kort teoridel hvor kvinnens hormonregulering og – endringer i løpet av livet vil bli beskrevet, samt kort om p-piller og hormonbehandling.

John Anker Zwart ved nevrologisk avdeling, UiO, har vært veileder på denne oppgaven.

Metode

Oppgaven gjøres som en litteraturstudie, med artikkelsøk som hovedmetode. Jeg har brukt Pyramidesøk i McMaster Plus, fritekstsøk i PubMed og UpToDate, samt søk i Google. Sentrale søkeord har vært headache, migraine, contraceptives, hormone replacement, estrogen, puberty, menarche, menstruation, pregnancy og menopause.

Teoretisk del

Nivået av kjønnshormoner reguleres fra hypothalamus via hypofysens forlapp og ovariene ved hjelp av et feedback-system. Hypothalamus har den overordnede kontroll, og skiller ut gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH), som stimulerer hypofysens forlapp til å frigjøre follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH). FSH og LH gir en produksjon og frigjøring av østrogen fra ovariene. Østrogen har en hemmende effekt på hypothalamus' utskillelse av GnRH. [2, 7]

Prepubertalt er nivået av sirkulerende østrogen lavt. Hypothalamus er i denne delen av livet svært følsom for kjønnshormoner, og den hemmende effekten på utskillelse av GnRH vil derfor likevel være sterk. Som en følge av dette er også nivået av FSH og LH svært lavt. I årene før puberteten reduseres hypothalamus' følsomhet for østrogen gradvis, og østrogennivået vil dermed langsomt øke fram til et nivå hvor kjønnsmodningen vil begynne. I løpet av puberteten vil menarken finne sted, det vil si kvinnens første menstruasjon. [2]

Menstruasjonsyklus er et samspill mellom hormonene FSH, LH, østrogen og progesteron. Syklus deles inn i to faser; follikkelfase og lutealfase. Follikkelfasen starter med menstruasjonen. Nå er nivået av alle hormoner lavt. Dette gir blant annet dårlig blodtilførsel til endometriet, som vil støtes ut. Det vil i follikkelfasen frigjøres GnRH fra hypothalamus på grunn av lave nivåer av østrogen. Dette gir en gradvis stigning av FSH, som gir en modning og seleksjon av en follikkel i en av ovariene. Follikkelen vil begynne å produsere østrogen, som ca. to uker ut i follikkelfase gir en bratt LH-stigning og en påfølgende ovulasjon. Restene av follikkelen i ovarien blir til corpus luteum, og vi befinner oss nå i lutealfasen. Corpus luteum produserer østrogen og progesteron, som opprettholder endometriet og klargjør dette til å ta imot et eventuelt befruktet egg. Dersom egget ikke befruktes, vil corpus luteum gradvis gå til grunne, østrogen- og progesteronnivåene vil synke, og en ny menstruasjon vil finne sted omtrent 13-14 dager etter ovulasjonen. [7]

Dersom egget befruktes, vil det etter 6-7 dager implanteres i livmorveggen. Det vil nå dannes det første placentavev. Dette vil ganske raskt begynne å produsere humant choriongonadotropin, hCG, som vil opprettholde corpus luteums produksjon av østrogen og progesteron. Slik vil nivået av kjønnshormon opprettholdes de første to til tre måneder av svangerskapet, før placenta til slutt tar over produksjonen. Under svangerskapet vil det hele tiden være forhøyede nivåer av østrogen og progesteron, med en gradvis stigning utover i forløpet.

P-piller er en svært vanlig form for prevensjon i de aller fleste aldersgrupper. Disse preparatene inneholder enten en kombinasjon av østrogen og progesteron, eller bare progesteron (8). Da denne oppgaven tar for seg østrogens innvirkning på forekomst av migræne, er det kombinasjonspreparatene som vil bli omtalt.

Kombinasjonspreparatene inneholder etinyløstradiol og et gestagen. Mengden hormon kan være konstant gjennom hele syklus, og pillen defineres da som monofasisk. Noen preparater har en etinyløstradioldose som varierer med syklus.[8]

Hos de østrogenholdige preparatene er den mest sentrale virkningsmekanismen å hindre ovulasjonen. Dette oppnås ved at tilføringen av eksogent østrogen hindrer frigjøring av FSH og LH fra hypofysen. Særlig hemming av LH-toppen som kommer midtsyklus, og som utløser selve ovulasjonen, er viktig. Samtidig vil hemming av FSH-frigjøring hos mange også hindre seleksjon og modning av folliklene.[9]

Progesteronkomponenten i kombinasjonspreparatene bidrar til å hemme befruktning og implantasjon ved å gjøre endometriet mindre mottakelig for et eventuelt befruktningsprodukt, ved å gjøre cervixslimet seigere og mindre permeabelt, og ved å hemme normal peristaltikk og motilitet i egglederne.[9]

Menopausen er definert som den siste menstruasjonsblødningen, og markerer slutten på kvinnens fruktbare liv. En kvinne er postmenopausal når det er mer enn et år siden hun hadde sin siste menstruasjon. Medianalder for siste menstruasjon er i Norge 52 for ikke-røykere og 50 for røykere (10). Det er fortsatt noe uklart nøyaktig hva som forårsaker menopausen. En tidligere teori har gått ut på at det er folliklene i ovariene som blir «brukt opp». Nyere teorier fokuserer mer på aldersforandringer i hypothalamus og dens overordnede kontroll. Trolig er begge disse faktorene med og virker inn [10].

For å opprettholde finregulering av folliklenes modning er en avhengig av at antallet follikler er over et visst nivå, en kritisk grense. Når denne kritiske grensen er nådd vil det gjerne modnes flere follikler av gangen, sykluslengen blir mer uforutsigbar og fruktbarheten avtar. Etter 35-års alder går tapet av follikler omtrent dobbelt så fort som tidligere.

Østrogenproduksjonen i ovariene går samtidig gradvis nedover. Det samme gjør produksjonen av inhibin, et hormon som produseres i ovariene, og som har en hemmende virkning på hypofysens utskillelse av FSH. Lave nivåer av inhibin gir forhøyede nivåer av FSH, som igjen vil gi en økt produksjon av østrogen i perimenopausen (7,10). Hos postmenopausale kvinner er østrogennivåene lave. Det gjenværende østroget er hovedsakelig østron, i stedet for østradiol, som er det dominerende østroget før menopausen (10). Østron produseres særlig i fettvev, og er mye svakere enn østradiol. Østronnivåene vil derfor ikke kunne bli høye nok til å kompensere for tapet av østradiolproduksjonen i ovariene.

I forbindelse med menopausen vil østrogenmangel kunne føre med seg en rekke plager. For noen kan disse plagene være svært sjenerende, og gå ut over livskvaliteten i en slik grad at medikamentell behandling kan bli aktuelt. Disse plagene er spesielt fremtredende i sen perimenopause og tidlig postmenopause (11). Postmenopausal behandling med østrogener er det mest effektive valget, og har dokumentert effekt på hetetokter, urogenitalt besvær og andre subjektive plager knyttet til menopausen, i tillegg til at den forebygger osteoporose (12). UpToDate angir likevel korttidsbehandling av subjektive plager som eneste behandlingsindikasjon, og anbefaler ikke lenger hormonsubstitusjon som sykdomsforebyggende langtidsbehandling, for eksempel mot osteoporose. Korttidsbehandling defineres her som omtrent to til tre år, og ikke mer enn fem [11].

Det finnes flere valgalternativer for behandling. Her bør kvinnens alder, tidligere sykehistorie, behandlingsindikasjon, kostnad og mulige bivirkninger spille inn (13). Kvinner som ikke er hysterektomert skal alltid ha kombinasjonsbehandling med progesteron i tillegg til østrogen. Dette skyldes at tilføring av kun østrogen gir en økt risiko for utvikling av endometriecancer. (13,14) Kvinner som har fjernet livmoren skal ha ren østrogenbehandling. Kontraindikasjon for østrogenbehandling er tidligere sykehistorie med brystkreft, koronar hjertesykdom, slag og tromboemboli, samt kvinner med høy risiko for å utvikle det samme (11). Østrogentilskuddene kan, i likhet med p-piller, tas i konstant eller syklisk dosering.

Hoveddel

Head-HUNT er en stor norsk studie om hodepine, utført som en del av Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag (15). Head-HUNT ble utført i årene 1995-1997, hvor alle beboere over 20 år i Nord-Trøndelag fylke ble bedt om å delta i en spørreundersøkelse om helse. Deltakerne fikk to spørreskjemaer, med mer enn 200 spørsmål knyttet til helse. Det første skjemaet ble tilsendt deltakerne med invitasjonsbrevet, og skulle leveres i forkant av legeundersøkelsen. Det andre skjemaet ble utdelt på legekantoret etter undersøkelsen, og skulle fylles ut hjemme og returneres pr post. I skjema 2 var det en del spørsmål knyttet til hodepine. Disse var designet for å kartlegge om personen hadde hodepine, og hvorvidt denne hodepinen kunne betegnes som migrene. Dersom deltakeren bekreftet å ha hatt hodepine i løpet av de siste 12 måneder ble vedkommende klassifisert som å ha hodepine. De påfølgende 12 spørsmålene skulle så dele deltakere med hodepine i kategoriene migrene og ikke-migrenøs hodepine. En deltaker kunne ikke befinne seg i begge kategorier. Det ble brukt tre kriterier for å skille migrene fra ikke-migrenøs hodepine:

- 1) Varighet 4-72 timer. Dersom det hyppig var synsforstyrrelser i forkant av hodepine var varighet under 4 timer god tatt.
- 2) Hodepine med minst en av følgende karakteristika; pulserende kvalitet, ensidig lokalisasjon og forverring ved fysisk aktivitet.
- 3) Hodepine ledsaget av minst en av følgende; kvalme, overfølsomhet for lys og/eller lyd.

De som ikke oppfylte disse kriteriene havnet i gruppen for ikke-migrenøs hodepine. [16]

Head-HUNT så på forekomst av hodepine hos kvinner som brukte p-piller, sammenlignet med kvinner som brukte p-piller (16). Kvinner til og med 56 år ble spurt hvorvidt de fortsatt hadde menstruasjon. Dersom de svarte ja, ble de så bedt om å svare på hvorvidt de på dette tidspunkt var gravide. Gravide kvinner ble ekskludert. Ikke-gravide fikk så spørsmål om hvorvidt de noen gang hadde brukt p-piller, og om de brukte p-piller nå. Rene gestagenpreparater var også inkludert. De kvinnene som brukte p-piller ble bedt om å skrive ned preparatnavn. Preparater som ikke kunne identifiseres ble ekskludert fra studien. Kvinnene ble så delt inn i følgende grupper for p-pillebruk; i)aldri brukt, ii)har tidligere brukt, iii)bruker nå. Gruppen for kvinner som brukte p-piller nå, ble så delt inn i undergrupper. Kvinnene ble fordelt i en gruppe for de som brukte kombinasjonspreparater og en for de som brukte et rent gestagenpreparat. Kombinasjonspreparatgruppen ble så delt inn i grupper etter hvor stor dose østrogen preparatene inneholdt, samt en undergruppe for de trifasiske (tabell1).

Tabell 1. Gruppeinndeling Head-HUNT, P-piller

i) Aldri brukt p-piller
ii) Tidligere brukt p-piller
iii) Bruker nå p-piller
a) Gestagenpreparat
b) kombinasjonspreparat
b1) Østrogen 30µg
b2) Østrogen >30<40µg
b3) Østrogen 50µg
b4) Trifasisk

Resultatene ble oppgitt i odds ratio, OR, med 95 % konfidensintervall. Gruppen med kvinner som aldri hadde brukt p-piller ble satt som referansepunkt. Tallene ble justert for alder og utdanningsnivå, da dette viste seg å være faktorer som gav stor grad av konfundering. Andre faktorer, som BMI, røyking, alkoholforbruk, depresjon, angst og abdominale smerter ble også inkludert i flere logistiske regresjoner både separat og sammen, men da endringen i OR var mindre enn 0.1 ble disse faktorene ikke justert for i de endelige analysene.

For generell hodepine var det signifikant økt forekomst i alle grupper, med unntak av gruppen som brukte et rent gestagenpreparat. Sistnevnte gruppe hadde OR=1.2 CI: 0.9-1.5. Den største økningen var i gruppen som brukte preparater med den høyest konsentrasjonen av østrogen, 50 µg. Denne gruppen hadde OR=2.5 CI: 1.1-6.1.

For migrene var det generelt økt forekomst hos kvinner som brukte østrogenpreparater. Dersom man så nærmere på undergruppene, var det kun signifikant økning av forekomst i gruppene for lavest konsentrasjon av østrogen, 30 µg, OR=1.4 CI: 1.2-1.8, og for de trifasiske preparatene, OR=1.5 CI: 1.2-1.9. Det var ingen signifikant økning i gruppen som brukte gestagenpreparater.

For hodepine som ikke kunne betegnes som migrene var det kun gruppen for preparater med høyest konsentrasjon av østrogen som hadde en økt forekomst av hodepine, med en OR=2.6 CI: 1.2-5.7.

Av dette kan man lese at bruk av østrogenpreparater ga en økt forekomst av hodepine, og da særlig migrene. Det ble også undersøkt for hyppighet av hodepine (dager pr måned) hos kvinnene som brukte p-piller, sammenlignet med de som ikke gjorde det, men her fant man ingen signifikante forskjeller.

I Head-HUNT studien ble det også kartlagt bruk av østrogenpreparater hos postmenopausale kvinner (6). Kvinnene ble delt inn i grupper etter hvorvidt de hadde brukt eller brukte preparater, og deretter i undergrupper etter type preparat. Mer nøyaktig var gruppene i) aldri brukt, ii) tidligere brukt, iii) bruker nå – lokalt, iv) bruker nå – systemisk. Dersom kvinnen brukte en kombinasjon av lokale og systemiske ble hun plassert i gruppen for systemisk bruk. Kvinnene som svarte at de brukte preparater nå ble også bedt om å oppgi hvilket preparat de brukte. De ble deretter delt inn i en gruppe for kvinner som brukte et rent østrogenpreparat (ERT) og en gruppe for kvinner som brukte et kombinasjonspreparat med både østrogen og progesteron (HRT). Det ble opplyst om at kvinnene skulle se bort fra tidligere/nåværende bruk av p-piller når de svarte på disse spørsmålene.

Disse dataene ble så sammenlignet med de oppgitte for hodepine og migrene. Det ble også her justert for alder og utdanningsnivå. Tallene er oppgitt i oddsratio(OR) med 95 % konfidensintervall. Sammenligningsgrunnlaget er kvinnene som aldri hadde brukt hormonpreparater.

For hodepine generelt var det OR=1.7 CI: 1.4-2.0, for tidligere bruk av hormonbehandling sammenlignet med gruppen som aldri hadde brukt hormonpreparater. Kvinner som nå brukte lokale preparater hadde OR=1.4 CI: 1.1-1.7, mens gruppen for systemisk bruk hadde OR=1.6 CI: 1.4-1.9. Dette vil si at den generelle forekomst av hodepine var økt blant kvinner som hadde brukt eller brukte hormonpreparater, sammenlignet med gruppen som aldri hadde brukt hormonpreparater. Blant disse fant en den mest markante økningen hos gruppen som brukte systemiske hormoner. Innad i denne gruppen kunne man også se at OR hos kvinner som brukte HRT var høyere enn hos kvinner som brukte ERT, hhv 2.1 CI: 1.6-2.7, og 1.6 CI: 1.3-1.9. OR for alle typer hodepine var dermed høyest hos kvinner som brukte systemiske kombinasjonspreparater.

For migrene var det ingen signifikant økt forekomst i gruppen for kvinner som tidligere hadde forsøkt hormon behandling, OR=1.2 CI: 0.9-1.6. Det samme gjaldt for lokal behandling, OR=1.3 CI: 0.9-1.7. For systemisk bruk var det derimot signifikant økt forekomst av migrene, OR 1.6 CI: 1.4-1.9. Forekomsten var økt både for bruk av HRT og ERT, OR henholdsvis 1.7 CI: 1.2-2.4 og 1.7 CI: 1.4-2.0. Dette vil si at en fant en signifikant økning i tilfeller av migrene både hos kvinnene som brukte kombinasjonspreparater og hos kvinnene som brukte rene østrogenpreparater.

For hodepine som ikke falt under migrenekategorien var det signifikant økning i forekomst hos kvinner som hadde brukt hormoner tidligere, OR=1.6 CI: 1.4-2.0. Hos kvinnene som brukte preparatene nå var OR 1.3 CI: 1.0-1.6 for lokal bruk og 1.3 CI: 1.1-1.5 for systemisk. For systemisk bruk av HRT var OR=1.6 CI: 1.2-2.1, mens for ERT var OR=1.2 CI: 1.0-1.9. Det var dermed signifikant økt forekomst i gruppen for systemisk behandling, men kun ved behandling med HRT.

Det ble også gjort en subanalyse med tanke på administrasjonsmetode av hormonet. Det ble her delt inn i lokal oral, lokal vaginal, systemisk oral og systemisk transdermal administrering. For generell hodepine var OR økt for alle administrasjonsmetoder. For migrene var det de systemiske metodene som ga høyest OR, men det var lite forskjell mellom administrasjonsformene i gruppen for hodepine som ikke kunne klassifiseres som migrene.

Det ble i Italia gjort en retrospektiv studie mellom 1984 og 1990, hvor materialet bestod av 1300 kvinner som led av migrene uten aura (17). Kvinnene var henvist Hodepinesentrene i Parma og Pavia for sine plager, og var mellom 18 og 70 år. Medianalder ved første observasjon var 37,2 år. Studien så på hvordan anfallshyppigheten av migrene endret seg ved blant annet p-pillebruk. Hormonbehandling av postmenopausale kvinner ble ikke undersøkt. Diagnosen migrene ble definert ut fra kriteriene IHS (18). Hos kvinner som brukte p-piller var forverring av hodepine tydelig vanligere enn bedring. 24,1 % av kvinnene merket forverring. 65,1 % av kvinnene merket ingen forskjell. 7.7 % av kvinnene merket bedring, mens 0,6 % av kvinnene ble kvitt sin migrene etter å ha begynt på p-piller. Selv om kun en fjerdedel av deltakerne merket forverring, og flertallet ikke merket noen endring, viste denne studien at det klart var vanligere å oppleve at migrenen ble verre ved bruk av p-piller enn at den ble bedre.

En annen italiensk studie ble utført i 1997 – 1999 ved Universitetene i Modena og Pavia, og tok for seg hvordan migrene og tensjonshodepine hos postmenopausale kvinner ble påvirket av hormonbehandling (19). 50 deltakere var inkludert, med kriteriene spontan menopause for minst 6 måneder siden, migrene eller tensjonshodepine i henhold til IHS-kriteriene, debut av hodepine minst 2 år før menopause og diagnose satt av en av studiens ledere. Dersom deltakerne hadde brukt HRT, profylakse mot sin hodepine eller hadde begge typer hodepine, ble de ekskludert fra studien. Kvinnene ble delt inn i grupper for migrene og tensjonshodepine, og ble observert i syv måneder. De skulle føre dagbok over sin hodepine med hyppighet av anfall, intensitet av smerte og bruk av smertestillende. Smertene ble klassifisert som 1) milde – forstyrrer ikke daglige aktiviteter, 2) moderate – hemmende for daglige aktiviteter, men ikke umulig og 3) alvorlige – umulig med daglige aktiviteter. Etter en måned ble kvinnene tilfeldig plassert inn i en av to behandlingsgrupper, en for transdermal østrogen + oral progesteron og en for oral østrogen + progesteron. Kvinnene skulle så fortsette å føre dagbok i de påfølgende 6 månedene. Av de 50 kvinnene som deltok, hadde 30 migrene. To av disse forlot studien før fullført tid. Det samme gjaldt tre av kvinnene i tensjonshodepinegruppen.

Denne studien viste at kvinnene som hadde migrene fikk en signifikant økning i frekvens av hodepine tre måneder etter oppstart av HRT. Ingen tilsvarende endring ble sett i gruppen med tensjonshodepine. Det ble heller ikke sett noen økning av alvorlighetsgrad av smerter eller

bruk av smertestillende i noen av gruppene. Gruppen med migrene hadde et større forbruk av analgetika til å begynne med. I undergruppene for administrasjonsmetode kunne man for kvinner med migrene se at orale østrogen ga signifikant økning av både frekvens og antall dager med hodepine. Transdermal østrogen ga ingen økning i de samme parametere. Gruppen som mottok oral østrogen økte sitt inntak av analgetika allerede fra første måned etter behandlingsoppstart. Studien observerte også at tre av kvinnene som tidligere kun hadde hatt migrene uten aura fikk migrene med aura etter oppstart med HRT.

En studie utført i Litauen i 2008/2009, sammenlignet hodepineplager hos 194 kvinner i alderen 18-40 år, som kom til en rutinemessig gynekologisk undersøkelse (20). Deltakerne ble bedt om å svare på en anonym spørreundersøkelse om blant annet p-pillebruk og hodepine. 116 av kvinnene brukte p-piller, mens 78 av kvinnene ikke brukte p-piller. P-pillene var kombinasjonspreparater med både østrogen og progesteron. I denne studien ble hodepinen vurdert etter hvor mye den påvirket kvinnens daglige liv. Dette ble gjort ved hjelp av det standardiserte spørreskjemaet Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS). 78,5 % av kvinnene som brukte p-piller anga at deres dagligliv var minimalt til moderat påvirket av hodepine. 21,6 % svarte at hodepine påvirket livet deres i moderat til alvorlig grad. I gruppen som ikke brukte p-piller var det færre av kvinnene som anga at hodepine forstyrret deres dagligliv i moderat til alvorlig grad, men forskjellen her var ikke signifikant. Studien konkluderte dermed med at det ikke var noen signifikant sammenheng mellom hodepineplager og bruk av p-piller.

Loder, Buse og Golub gjorde i 2004 en systematisk review, hvor de tok for seg sammenhengen mellom bruk av østrogenholdige p-piller og hodepine (21). Artikkelen har to deler. Den første tar for seg ulike kontrollerte studier valgt ut ved hjelp av en rekke kriterier, mens del 2 omfatter klinisk relevant evidens om det kliniske forløp og/eller behandling av hodepine som oppstår eller forverres ved bruk av p-piller. Del 1 vil vektlegges mest her, men de to delene har en felles konklusjon.

Kriteriene for at studiene i del 1 var relevante var at de var skrevet på engelsk; var gitt ut i sin helhet i et medisinsk tidsskrift mellom 1966 og juni 2004; var gjort med en kontrollgruppe som samtidig med undersøkelsesgruppen var ubehandlet, fikk annen behandling eller ble gitt placebo; omhandlet bruk av kombinasjonspreparater med 21 dagers hormonbehandling etterfulgt av 7 dagers hormonfritt intervall; hadde frembragt informasjon om endringer i hodepine eller migrene, og hadde komplette og tolkbare data for hodepine eller migrene i minst en syklus av p-pillebruk, samtidig som de hadde tilsvarende data for kontrollgruppen.

Det var syv studier som oppfylte kriteriene i del 1. En av disse var egentlig to studier omtalt i samme artikkel, som ble utført med samme metode, og ses på under ett i denne review-artikkelen. Studiene var utført med placebo-kontroll, og var blindet (22). 684 kvinner deltok i studien. Preparatet som ble brukt var et kombinasjonspreparat med en etinyløstradioldose på 20 µg. Over en periode på 6 måneder var det ingen signifikant forskjell i rapporteringen av hodepine som bivirkning. Dette var den eneste av de syv studiene som ikke var fra 1960- eller 1970-tallet, og dermed også den eneste av studiene som ikke hadde et preparat med østrogendose lik eller høyere enn 50 µg. Denne studien blir dermed mer sammenlignbar med dagens situasjon, da moderne preparater gjerne har en lavere dose østrogen enn de eldre.

Av de eldre studiene var det to studier som brukte kontrollgruppe med placebo, en studie som brukte placebo i cross over-design hvor deltagerne fungerte som sin egen kontrollgruppe, en studie hadde IUD som kontrollgruppe, mens de siste to hadde kontrollgruppe med kvinner som ikke mottok noen behandling.

Flertallet av de eldre studiene viste få/ingen signifikante forskjeller mellom p-pillebrukerne og kontrollgruppene. Men i studien med cross over-design var det en markant forskjell ved 2

måneders observasjon, hvor 70 % av kvinnene merket en forverring av hodepine ved bruk av p-piller, mens 30 % merket en forbedring (23). Studien med IUD som kontrollgruppe viste at blant kvinnene som sluttet med sitt prevensjonsmiddel, var hodepine en vanlig årsak i gruppen som brukte p-piller (24). 30 % av kvinnene som sluttet på p-piller anga hodepine som begrunnelse. Til sammenligning var det ingen av kvinnene i kontrollgruppen som fikk fjernet sin IUD på grunn av hodepine. Den samme studien viste også at et lite flertall av kvinnene i p-pillegruppen rapporterte moderat til alvorlig hodepine sammenlignet med kvinnene IUD-gruppen ved 3 av 4 kontroller, men det ble her ikke utført noen sammenligninger ved hjelp av statistiske metoder.

Det ble i 2008 gjort en stor tyrkisk tverrsnittstudie, hvor et av temaene som ble belyst var hvordan østrogener virker inn på forekomst av migrene og tensjonshodepine (25). 2600 kvinner i alderen 18 til 65 år deltok. Studien ble utført ved intervju med deltaker, utført i deltakerens hjem, av en allmennpraktiker som hadde fått spesiell opplæring i temaet hodepine. Intervjuet ble gjort ved hjelp av et elektronisk spørreskjema, basert på ICHD-2-kriteriene for migrene og tensjonshodepine (26). Kvinnene som led av hodepine ble delt inn i grupper for migrene og tensjonshodepine, og deretter i undergrupper etter hvor klar diagnosen var. Dersom kvinnene hadde både tensjonshodepine og migrene, havnet de i migrenegruppen, slik at tensjonshodepinegruppen bestod av kvinner som kun hadde tensjonshodepine (tabell 2)

Tabell 2. Gruppeinndeling for hodepine, Karlı et al

Sannsynlig tensjonshodepine = 228	Sannsynlig migrene = 349
Entydig tensjonshodepine = 116	Entydig migrene = 640
Totale tensjonshodepine = 344	Totale migrene = 989

Deltakerne ble bedt om å evaluere sin hodepine under menstruasjonen, graviditet, menopause, og ved bruk av p-piller, i forhold til hvordan tilstanden var utenom dette. Alternativene kvinnene kunne velge var a) hodepinen forsvinner, b) frekvens av hodepine forbedret $\geq 50\%$, c) ingen endring, d) hodepine forverret, e) husker ikke, f) ønsker ikke å svare på dette. Dersom kvinnene hadde vært gravide flere ganger, ble de bedt om å se på svangerskapene under ett.

Totalt 225 av kvinnene som svarte på spørsmålene, og som hadde hodepine, brukte eller hadde brukt p-piller (tabell 3).

Tabell 3. P-pillebrukere blant kvinner med hodepine, Karlı et al.

Sannsynlig tensjonshodepine = 34	Sannsynlig migrene = 58
Entydig tensjonshodepine = 16	Entydig migrene = 58
Totale tensjonshodepine = 50	Totale migrene = 175

For sannsynlig migrene oppgav 7,0 % av kvinnene at de ble helt kvitt sin migrene, mens 4,7 % synes de merket forbedring. Dette ga en total bedring (remisjon + forbedring) av migrene på 11,6 %. 27,9 % av kvinnene opplevde at migrenen ble verre. 48,8 % av kvinnene merket ingen forandring.

I gruppen som hadde en hodepine som var helt klart diagnostisert som migrene opplevde kun 4,0 % av kvinnene at migrenen ble helt borte. Forbedring ble registrert hos 9,5 % av kvinnene. Total bedring ble da 13,5 %. 36,5 % av kvinnene oppga at de synes hodepinen ble verre. Tilsvarende 36,5 % merket ingen endring.

For migrene totalt ble 5,2 % kvitt sine plager, 7,7 % merket forbedring (totalt 12,8 %), 33,3 % ble verre, mens 41,0 % ikke merket endring (tabell 4).

I gruppen med sannsynlig tensjonshodepine ble 5,0 % kvitt hodepine, mens tilsvarende 5,0 % merket en forbedring. Total bedring ble dermed 10,0 %. 5,0 % av kvinnene opplevde forverring, mens 75,0 % ikke merket noen endring.

Blant kvinnene som hadde hodepine som var entydig diagnostisert som tensjonshodepine opplevde 12,5 % at hodepine forsvant. Ingen opplevde bedring eller syns hodepine ble verre, mens 75,0 % ikke merket endring.

For tensjonshodepine totalt ble 7,1 % av kvinnene kvitt sin hodepine, mens 3,6 % merket forbedring (total bedring 10,7 %). 3,6 % av kvinnene syns hodepineplagene forverret seg, mens 75,0 % ikke merket endring i sine plager (tabell 4).

Tabell 4. Resultater for hodepine ved p-pillebruk, Karli et al.

	Tensjonshodepine	Migrene
Total bedring	10,7 %	12,8 %
Forverring	3,6 %	33,3 %
Ingen endring	75,0 %	41,0 %

Resultatene viser at p-piller i denne studien ga liten grad av forbedring, og at den totale forbedringen var relativt lik for begge typer hodepine. Den største signifikante forskjellen ses for forverring, hvor 33,3 % av kvinnene med migrene opplevde forverring, sammenlignet med bare 3,6 % hos kvinnene med tensjonshodepine. Dette kan tyde på at kvinner med migrene er mer følsomme for hormonpåvirkning enn kvinner med tensjonshodepine, i alle fall ved bruk av p-piller. Hele en av tre i migrenegruppen opplevde forverring, noe som peker mot at p-piller kan ha en uheldig effekt hos kvinner som allerede har migrene.

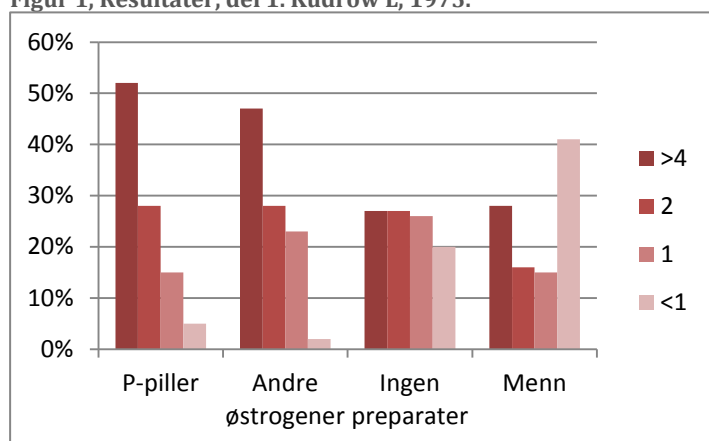
En amerikansk studie fra 1975 tok for seg 300 migrenepasienter ved hodepinesenteret i California, og fulgte disse over en 3 måneders periode (27). Deltakerne ble delt inn i fire grupper; en for kvinner som brukte østrogenholdige p-piller, en for kvinner som brukte andre østrogenpreparater, en for kvinner som ikke brukte østrogen, og en gruppe bestående av menn med migrene. Deltakerne ble bedt om å føre dagbok over hodepineanfall. Anfallsbehandling med analgetika og/eller vasokonstriktorer var tillatt, men all profylaktisk behandling ble stoppet. Deltakerne kom til konsultasjoner hver andre uke den første måneden, deretter en gang i måneden resten av studieperioden. Studien hadde to separate deler. Den første delen så på hyppighet av anfall blant de ulike gruppene. I den andre delen ble det bestemt at kvinnene som brukte østrogenpreparater skulle slutte med dette, og at man skulle måle hyppighet på nytt. I gruppen som brukte østrogenpreparater som ikke var p-piller var det en del kvinner som ikke kunne slutte helt, da dette ville øke deres plager knyttet til lave østrogennivåer i peri-/postmenopause. Disse kvinnene fikk sin dose halvert. I tillegg ble kvinner som brukte sykliske doseringer bedt om å bruke konstant dosering. Forbedring ble kun regnet med dersom den oversteg 60 % redusert hyppighet. Alvorlighetsgrad og varighet av anfall ble ikke tatt med i beregningen.

I del 1 så man at gruppene som brukte østrogenpreparater hadde en klart økt hyppighet av migreneanfall, med en større andel av deltakere med anfall >4 ganger per måned (tabell 5, figur 4).

Tabell 5. Resultater, del 1. Kudrow L, 1975.

Anfall pr måned	P-piller	Andre østrogen	Ingen preparater	Menn
>4	52 %	47 %	27 %	28 %
2	28 %	28 %	27 %	16 %
1	15 %	23 %	26 %	15 %
<1	5 %	2 %	20 %	41 %

Figur 1, Resultater, del 1. Kudrow L, 1975.



I del 2 var det en total bedring hos 70 % av kvinnene i gruppen som brukte p-piller. Den største bedringen ble sett i gruppen som var mest plaget til å begynne med, hvor hele 87 % opplevde bedring etter seponering. Det samme ble sett for andre østrogenpreparater, hvor total bedring var 58 %, og 68 % i gruppen som hadde anfall >4 ganger per måned. Kvinnene som brukte p-piller trengte gjerne en periode på ca. fire uker etter seponering før de merket bedring.

En noe nyere amerikansk studie som også tok for seg hodepine og HRT ble gjort som en del av The Women Health Study, en randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert studie av primærforebyggende effekt av lavdose Aspirin og E-vitamin på kardiovaskulær sykdom og kreft hos 39876 kvinnelige helsearbeidere (28). Kvinnene svarte på et spørreskjema, hvor blant annet kartlegging av hodepine, menopausalstatus og bruk av HRT ble kartlagt. Kvinnene ble bedt om å svare på hvorvidt de hadde hatt migrene i løpet av det siste året. Deltakere som svarte ja, ble bedt om å svare på spørsmål om frekvens, alvorlighetsgrad, varighet, innvirkning på daglig funksjon, lokalisasjon og karakteristika av hodepinen. Deltakerne ble også spurt om aura, kvalme, photo- og/eller fonofobi, synsforstyrrelser, svimmelhet og sensoriske utfall. Denne informasjonen ble brukt til å klassifisere kvinnes hodepine etter en modifisert versjon av IHS-kriteriene fra 1988. Spørreskjemaet inneholdt også detaljerte spørsmål om hvilke typer HRT som ble brukt, noe det ikke vil bli gått nærmere inn på her.

Av de 21788 kvinnene i WHS som var postmenopausale, møtte 17107 inklusjonskriteriene, og var enten brukere (61,5 %) eller hadde aldri brukt HRT (38,5 %). Tallene ble aldersjustert, og oppgitt som odds ratio. Det ble utført flere analyser med ulike justeringer for flere

variabler, men ingen av disse endret resultatene nevneverdig. Når man så på forekomst av migrene i gruppene sammenlignet med hverandre fikk man en signifikant økt OR hos kvinnene som brukte HRT. Dette gjaldt både for naturlig (OR = 1.38 CI: 1.20–1.59) og kirurgisk menopause (OR = 1.59 CI: 1.16–2.18). Kvinnene som brukte HRT hadde dermed signifikant økt forekomst av migrene sammenlignet med kvinnene som ikke brukte HRT.

En engelsk studie publisert i 2000, tok for seg 1000 kvinner som kom til Leicester Royal Infirmarys menopauseklinikk i løpet av 1998 (29). Kvinnene fikk et spørreskjema som de skulle fylle ut mens de ventet på timen. Innledningsspørsmålet var om de noen gang hadde hatt hodepine. Dersom de svarte nei på dette spørsmålet, ble de ikke bedt om å svare på flere spørsmål. Kvinnene som hadde hatt hodepine fikk deretter en rekke spørsmål knyttet til frekvens, alvorlighetsgrad, ledsagende symptomer, triggerfaktorer, type behandling og effekt av denne, samt deres oppfatning av hvordan menopause og HRT hadde virket inn på hodepinen. Det ble ikke utredet for type hodepine, annet enn at det ble spurt om kvinnene noen gang hadde fått diagnosen migrene. 850 av de 1000 kvinnene hadde hatt hodepine, hvorav 240 hadde fått diagnosen migrene av en lege.

Kvinnene ble bedt om å angi hvorvidt de synes at menopause og bruk av HRT hadde gjort deres hodepineplager bedre, verre eller uendret (tabell 6).

Tabell 6. Resultater, menopause og HRT.

	Menopause	HRT
Bedre	116	119
Verre	259	115
Uendret	345	305

For både menopause og HRT var det vanligste at kvinnen ikke merket noen forskjell i sine hodepineplager. Menopause så ut til å ha en mer negativ effekt enn HRT. Forskjellen i rapportering av forbedring og forverring ved bruk av HRT var minimal. Når man ser nærmere på tallene, ser man likevel at blant kvinnene som hadde migrene, var det oftere rapportert forverring. En annen ting man også kunne se, var at kvinnene som opplevde forverring av sin hodepine i menopausen, også opplevde forverring ved bruk av HRT. Kvinnene som ikke merket forskjell ved menopause merket oftest ikke forskjell ved bruk av HRT, og kvinner som ble bedre ved menopause opplevde også bedring ved bruk av HRT. Dette kunne tyde på at noen kvinner, særlig de som lider av migrene, har en følsomhet for hormonendringer, og derfor vil få mer hodepine ved endringer i nivå av østrogen, både endogent i menopausen og eksogent ved bruk av HRT.

Diskusjon

Studiene som er omtalt i denne oppgaven kan deles inn i populasjonsstudier og kliniske studier. Alle populasjonsstudiene med unntak av én viste økning av hodepineplager både ved bruk av østrogenholdige p-piller og hormonterapi. Unntaket var studien fra Litauen, som konkluderte med at det ikke var noen forskjell i forekomst av hodepine blant kvinnene som oppga at de brukte p-piller sammenlignet med de som ikke brukte p-piller. Der man fant forskjeller, viste det seg at det særlig var migrene som ble påvirket av bruken av østrogenpreparater.

Populasjonsstudiene har svakheten at de gjerne baserer seg på spørreskjemaer (6, 16, 27), med subjektivt opplevde forskjeller i forekomst av hodepine (20). Eksponering og sykdom

registreres ofte samtidig(11,6,25), hvilket gjør det vanskeligere å trekke sikre linjer mellom årsak og virkning. Noen av populasjonsstudiene hadde også lite materiale (20), og flere manglet justering for konfunderende variabler. En av studiene manglet også informasjon om hvilke preparater kvinnene i studien brukte, og dermed også hvilke hormoner det var snakk om(25).

Noen av studiene var gjort i land hvor bruk av p-piller ikke er like utbredt som i for eksempel Norge (20,25). Preparatene vil derfor gjerne være eldre, samtidig som gruppen som bruker de vil være annerledes sammensatt. I studien fra Litauen viste det seg at kvinnene som brukte p-piller var eldre, høyere utdannet og oftere i faste forhold enn kvinnene som ikke brukte p-piller (20). Dette kan være med og påvirke opplevelse av smerte, og i hvilken grad kvinnene lar hodepinen forstyrre deres dagligliv, som var målet som ble brukt på hodepineplager i denne studien.

De kliniske studiene hadde mer spredte resultater, og flere av studiene konkluderte med at det ikke var signifikante økninger i forekomsten av hodepine ved bruk av hormonpreparater (21, 22). Noen av studiene viste likevel signifikante forskjeller (19, 23, 27). Økningene i forekomst var gjerne noe mindre enn i populasjonsstudiene, og resultatene ofte mindre entydige. Større andeler av kvinnene synes også å oppleve bedring av hodepinen i de kliniske studiene sammenlignet med kvinnene i populasjonsstudiene.

Flertallet av de kliniske studiene var gamle, gjerne fra 1960- og 1970-tallet. Eldre studier har svakheter at de ofte omtaler bruken av preparater med en høyere østrogendose enn hva man bruker i dag. Kriteriene for de ulike typene migrene kan også være annerledes i de eldre studiene sammenlignet med de mer moderne (30). Klare kriterier for hva som ble definert som hodepine og migrene var også manglende i noen av studiene, både i de kliniske studiene og i populasjonsstudiene.

For p-pillebruk og for hormonsubstitusjon generelt kan en tenke seg at kvinner som allerede er plaget med hodepine kan vegre seg for å bruke østrogenholdige preparater fordi de har hørt at dette kan forverre deres plager, eller de har opplevd at de faktisk gjør det. Disse kvinnene kan også bli frarådet bruk av legen som forskriver preparatene, eller legen velger å skrive ut preparater med lave østrogendoser til sine pasienter med hodepine. Noen pasienter merker også en bedring av sin hodepine ved bruk av p-piller. Disse pasientene vil gjerne fortsette med preparatene de synes fungerer. Ønske og forventning om bedring kan også gjøre at hodepinepasienter velger å forsøke p-piller. Disse faktorene kan være med og gi en skjev fordeling av pasienter som bruker gitte preparater, og er et eksempel på feil populasjonsstudier er sårbare for.

Det mangler gode, moderne kliniske studier med stort materiale og god randomisering på dette temaet. Få studier er gjort med kontrollgrupper, og de er ofte ikke dobbeltblinde. Dette er forståelig, da det vil medføre problemer både ved p-pillebruk og hormonsubstitusjon, men det fører med seg en rekke mulige feilrapporteringer.

For å kunne besvare disse spørsmålene mer konkret er det behov for mer forskning med pålitelige metoder med nøyte sammensatte kontrollgrupper, moderne preparater med lave østrogenkonsentrasjoner og klare definisjoner av hodepine og migrene. Konklusjonen blir inntil det at en ved bruk av p-piller må veie risiko opp mot gevinst. Forverring av eksisterende migrene, eller debut hos tidligere friske, er vanligere hos kvinner med en sterk familiær opphopning, eller hos kvinner som allerede er svært plaget (21). Dette må tas med i betraktningen når prevensjon og HRT skal velges. En tilleggsfaktor som det også må legges vekt på, er at kvinner med migrene, særlig med aura, har en forhøyet risiko for slag (31). P-pillebruk kan øke denne risikoen (32).

Referanser

- [1] Waters WE, O'Connor PJ. Epidemiology of headache and migraine in women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Internett] 1971 Apr;34(2):148-53. Tilgjengelig fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=4937059&mynclbshare=helsebiblioteket>
- [2] Pakalnis A, Gladstein J. Headaches and hormones. *Seminars in Pediatric Neurology*. [Internett] Volume 17, Issue 2, June 2010, Pages 100–104. Tilgjengelig fra <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071909110000367>
- [3] Kröner-Herwig B, Vath N. Menarche in Girls and Headache – A Longitudinal Analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. [Internett] Volume 49, Issue 6, pages 860–867, June 2009. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2009.01397.x/full>
- [4] MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. [Internett] 2006 Dec 26;67(12):2154-8. Epub 2006 Sep 13. Tilgjengelig fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971700>
- [5] Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Stovner L. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: the Head-HUNT study. *Headache* [Internett] 2009 Jun;49(6):851-9. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2009.01438.x/full>
- [6] Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *European Journal of Neurology* [Internett] Volume 14, Issue 1, pages 73–78, January 2007. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2006.01557.x/full>
- [7] Silberstein SD, Merriam GR. Physiology of the Menstrual Cycle. *Cephalalgia*. [Internett] April 2000 vol. 20 no. 3148-154. Tilgjengelig fra <http://cep.sagepub.com/content/20/3/148.long>
- [8] Legemiddelhandboka.no [Internet] Norsk Legemiddelhåndbok, T14.1.2.1 Østrogen- gestagen til antikonsepsjon, <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/18855>
- [9] Martin, KA, Barbieri, RL. Overview of the use of estrogen-progestin contraceptives. *UpToDate* [Internett] Tilgjengelig fra http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-use-of-estrogen-progestin-contraceptives?source=see_link
- [10] Nesheim BI. Klimakteriet, behandling, indikasjoner, holdning. Foredrag [Internett] 2010. Tilgjengelig fra <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:A5OEbzVQkDEJ:www.helsebergen.no/omoss/avdelinger/kvinneklubben/Emnekurs%2520i%2520generell%2520gynekologi/Menopause%2520-%2520fysiologi%2520sendt%2520til%2520Bergen%25202009.ppt+nesheim+menopause&cd=1&hl=no&ct=clnk&gl=no>
- [11] Martin, KA, Barbieri, RL. Postmenopausal hormone therapy: Benefits and risks. *UpToDate*. [Internett] Tilgjengelig fra <http://www.uptodate.com/contents/postmenopausal-hormone-therapy-benefits-and->

risks?source=search_result&search=hormone+replacement+therapy&selectedTitle=1~150

[12] Høibraaten, E. Hormonbehandling i overgangsalder og hjerte- og karsykdom. Tidsskrift for Den norske legeforening [Internett] Nr. 16 – 20. juni 2002. Tilgjengelig fra <http://tidsskriftet.no/article/562133/>

[13] Belchetz, PE. Hormonal Treatment of Postmenopausal Women. New England Journal of Medicine [Internett] April 1994; 330:1062-1071. Tilgjengelig fra <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199404143301508>

[14] Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. The Lancet. [Internett] Volume 365, Issue 9470, 30 April–6 May 2005, Pages 1543–1551. Tilgjengelig fra <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605664550>

[15] Hagen K, Zwart J-A, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Head-HUNT: Validity and Reliability of a Headache Questionnaire in a Large Population-Based Study in Norway. Cephalalgia [Internett] Mai 2000 vol. 20 no. 4. Tilgjengelig fra <http://cep.sagepub.com/content/20/4/244.full>

[16] Aegidius K, Zwart J –A, Hagen K, Schei B, Stovner L J. Oral contraceptives and increased headache prevalence: The Head-HUNT Study Neurology [Internett] Issue: Volume 66(3), 14 February 2006, pp 349-353 Tilgjengelig fra <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.8.0b/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00006114-200602140-00013&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>

[17] Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. Headache. [Internett] 1993 Jul-Aug;33(7):385-9. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.1993.hed3307385.x/pdf>

[18] Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. Cephalalgia. [Internett] 1988; 8 (Suppl. 7):19–28. Tilgjengelig fra http://cep.sagepub.com/content/8/7_suppl/19.full.pdf+html?ijkey=ce36ca015b18a04d13e60b6ea89491b89c37877e&keytype2=tf_ipsecsha

[19] Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. Maturitas. [Internett] Volume 38, Issue 2, 20. April 2001, Pages 157–163. Tilgjengelig fra <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512200002152#>

[20] Simonienė D, Vanagienė V, Zilaitienė B, Vanagas T. Use of combined oral contraceptives and headaches. Medicina (Kaunas). [Internett] 2011;47(5):257-62. Tilgjengelig fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956133>

[21] Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: A systematic review. American Journal of Obstetrics and

Gynecology [Internett] Volume 193, Issue 3, September 2005, Pages 636–649. Tilgjengelig fra <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937805000657>

[22] Coney P, Washenik K, Langley RGB, DiGiovanna JJ, Harrison DD. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* [Internett] 63 (2001), pp. 297–302. Tilgjengelig fra http://ac.els-cdn.com/S0010782401002086/1-s2.0-S0010782401002086-main.pdf?_tid=843dd070-7062-11e2-8520-00000aacb35e&acdnat=1360158100_891d13b488ddd19ca67b6d9796433b00

[23] Ryan, RE. A controlled study of the effect of oral contraceptives on migraine. *Headache*, 17 (1978), pp. 250–252. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.1978.hed1706250.x/abstract;jsessionid=45F560F16422FA3E7BA617ACFD7B239C.d03t04>

[24] Herzberg BN, Drape KC, Johnson AL, Nicol GC. Oral contraceptives, depression, and libido. *Br Med J Clin Res*, 3 (1971), pp. 495–498

[25] Karlı N, Baykan B, Ertaş M, Zarifoğlu M, Siva A, Saip S et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain*. [Internett] 2012 Oct;13(7):557-65 Epub 2012 Aug 31. Tilgjengelig fra <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10194-012-0475-0>

[26] The international classification of headache disorders. The international classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II) *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Internett] 2004;75:808-811. Tilgjengelig fra <http://jnnp.bmj.com/content/75/6/808.full>

[27] Kudrow L. The relationship of headache frequency to hormone use in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. [Internett] Volume 15, Issue 1, Article first published online: 23 JUN 2005. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.1975.hed1501036.x/pdf>

[28] Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Migraine Headache. *Journal Of Womens Health*. [Internett] Volume 12, Number 10, 2003. Tilgjengelig fra <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/154099903322643956>

[29] Hodson J, Thompson J, Al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *CLIMACTERIC*. [Internett] 2000. Tilgjengelig fra <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/13697130009167613>

[30] Massiou H, MacGregor EA. Evolution and Treatment of Migraine With Oral Contraceptives. *Cephalalgia* [Internett] April 2000 vol. 20 no. 3170-174. Tilgjengelig fra <http://cep.sagepub.com/content/20/3/170.long>

[31] Calhoun A. Combined Hormonal Contraceptives: Is It Time to Reassess Their Role in Migraine? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. [Internett] Volume 52, Issue 4, JAN 2012. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2011.02051.x/pdf>

[32] Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol.* [Internett] 99 (2002), pp. 1100–1112. Tilgjengelig fra http://ac.els-cdn.com/S0029784402019841/1-s2.0-S0029784402019841-main.pdf?_tid=2042e182-7080-11e2-a153-00000aab0f27&acdnat=1360170817_c2c6e40c023ade73b7c52f7f1b71c79b