

HODEPINE

Verdien av å følge utbredelsen av hodepine i en befolkning gjennom mer enn 20 år: HUNT2, 3 og 4

Skribenter**Lars Jacob Stovner**

Professor, nevrolog, Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), Trondheim, Norge, Nasjonal kompetansetjeneste for hodepine, St. Olav hospital, Trondheim

Mattias Linde

Professor, nevrolog, Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), Trondheim, Norge, Tjörns Huvudvärksklinikk, Rönngäng, Sverige

John-Anker Zwart

Professor, nevrolog, Avdeling for forskning, Oslo universitetssykehus, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Knut Hagen

Professor, nevrolog, Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), Trondheim, Norge, Klinisk forskningsenhet Midt-Norge, St. Olavs hospital, Trondheim

SAMMENDRAG Migrene er den sykdommen i verden (og i Norge) som gir nest mest funksjonstap i befolkningen, og fordi den er spesielt hyppig blant ungdom og yngre voksne var den den mest invalidiserende sykdom i verden hos personer under 50 år. I denne artikkelen beskrives den faglige verdien av HeadHUNT-studien, hodepinedelen av Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag. Den er unik ved at den har vært gjennomført 3 ganger over 22 år, og dermed gitt kunnskap om hvordan en mengde sykdommer og risikofaktorer påvirker forekomsten av hodepine.

Gjennom de siste par tiår har hodepine, og spesielt migrene, blitt erkjent som et av de virkelig store folkehelseproblemer i hele verden. I stor grad har denne erkjennelsen kommet som et resultat av det globale sykdomsbyrdeprosjektet (Global Burden of Disease, GBD) som har laget en metode for å måle og sammenligne sykdomsbyrde av både dødelige og ikke-dødelige sykdommer.

Dette har man oppnådd gjennom å bruke en målenhet (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) som er summen av antall tapte leveår (Years of Life Lost, YLLs) og år med en funksjonshemning (Years Lived with Disability, YLDs), der YLD er vektet i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad.¹

I GBD 2016 fant man at migrene var den sykdommen i verden (og i Norge) som gav nest mest funksjonstap i befolkningen (YLDs),² og fordi den er spesielt hyppig blant ungdom og yngre voksne var den den mest invalidiserende sykdom i verden hos personer under 50 år.³

Selv om den ikke ga tapte leveår ble den nummer 12 på lista over sykdommer som ga størst total sykdomsbyrde (DALYs) i verden.²

Den hadde den nest største sykdomsbyrden blant de nevrologiske sykdommene etter hjerneslag,⁴ og den førte til et minst like stort funksjonstap i fattige som i rike og utviklede land.² Migrene medfører også store samfunnsmessige kostnader.

En helseøkonomisk studie fra 8 europeiske land har vist en kostnad på 111 milliarder € i 2009.⁵ Det aller meste av dette er tapt produktivitet gjennom at pasienter er borte fra arbeid eller fungerer dårligere på jobb når de har migrene. På det personlige plan er det vist at migrene i betydelig grad reduserer livskvalitet, går ut over velvære og livsglede, og påvirker barn, partnere og kolleger.⁶

Bak GBDs tall ligger en mengde epidemiologiske studier som har kartlagt utbredelsen av migrene og andre hodepiner fra mange land.² Fra Norge har vi bidratt med data fra flere undersøkelser. Blant de første av god kvalitet var studier fra Helseundersøken i Nord-Trøndelag (HUNT) som har undersøkt utbredelsen av en lang rekke sykdommer og plager i hele befolkningen i fylket.

HUNT har vært gjennomført i flere omganger, HUNT1 i 1985-1986, HUNT2 i 1995-1997, HUNT3 i 2006-2008, og HUNT4 i 2017-2019.

I de tre siste undersøkelsene (HUNT2-4) har vi hatt med (nesten) likelydende spørsmål om hodepine («HeadHUNT»). Disse har hatt til hensikt å skille mellom migrene og tensjonstypehodepine (TTH), og også kartlegge hyppigheten av anfall.

I alle studiene har vi kartlagt nøyaktigheten av spørreskjemadiagnosene gjennom valideringsstudier der et utvalg har blitt intervjuet og undersøkt av nevrolog. Gjennom oppfølgingsstudiene har vi kunnet se på endringer i forekomsten av hodepine opp gjennom disse årene.^{7,8}

Det unike med HUNT-undersøkelsene i verdenssammenheng er at man har data ikke bare om hodepine, men også om en rekke andre sykdommer og plager samt mange kjente risikofaktorer for sykdom. Fra alle deltakerne, eller fra utvalg av deltakere, har man en rekke prøver og målinger (høyde, vekt, blodtrykk, puls, blodprøve- og genanalyser, MRI av hodet, spirometri, polysomnografi etc).

I tillegg kan man koble deltakerne opp mot ulike nasjonale registre, for eksempel reseptregister, fødsels- og dødsårsaksregister, pasientregister (sykehusdiagnoser på deltakerne), register over sykmeldinger etc. Når man også har fulgt opp befolkningen gjennom mange år kan dataene brukes til å analysere risikofakto-

rer for å utvikle hodepine, og konsekvensene av å ha hodepine.

Det er så langt vi kjenner til ingen andre epidemiologiske undersøkelser som har samme mulighet til å studere hodepine og migrene i en kontekst av komorbide tilstander, mulige årsaker og virkninger. Fordi HeadHUNT-studiene har mange deltakere og også mye data om hver deltaker kan man korrigere for en rekke forvirringsfaktorer. Vi har til nå publisert over 100 artikler om hodepine og smerte fra HUNT-undersøkelsene (for oversikt, se referanse⁹), og mye gjenstår ennå å analysere.

I det følgende vil vi først vise hvordan prevalensen av ulike hodepineformer har utviklet seg over de ca. 22 årene de tre HeadHUNT-undersøkelsene strekker seg over. Derne vil vi bruke data fra de som har vært med på alle tre HUNT-undersøkelsene til å analysere noen prognostiske faktorer for hodepine.⁸

Metode

I alle tre HUNT-undersøkelsene er hele den voksne nord-trønderske befolkningen invitert til å delta.⁸ Alle deltakere besvarte et hovedspørreskjema (Q1) tilpasset deres kjønn og alder, og de som møtte opp til en helseundersøkelse fikk ytterligere et spørreskjema (Q2) der blant annet hodepinespørsmålene var. En del færre besvarte Q2 enn Q1. Hodepinede-



len av Q2 startet med et screeningspørsmål («Har du vært plaget av hodepine siste år», vår understrekning).

De som svarte ja på dette gikk så videre til spørsmål om smertekarakteristika, ledsagesymptomer og anfallshyppighet. Gjennom valideringsstudiene har vi sett på hvordan screeningsspørsmålet påvirker prevalensen. Et nøytralt spørsmål («Har du hatt hodepine siste år», vår understrekning) gav nesten dobbelt så mange med hodepine, og spesielt TTH.¹⁰

Prevalensen av migrene ble i mye mindre grad påvirket av screeningsspørsmålet. Dataene tilsier at vårt screeningsspørsmål oppfanger det meste av folkehelseproblemet hodepine, mens et nøytralt spørsmål ville fanget opp de som også har sjeldnere og mildere plager.

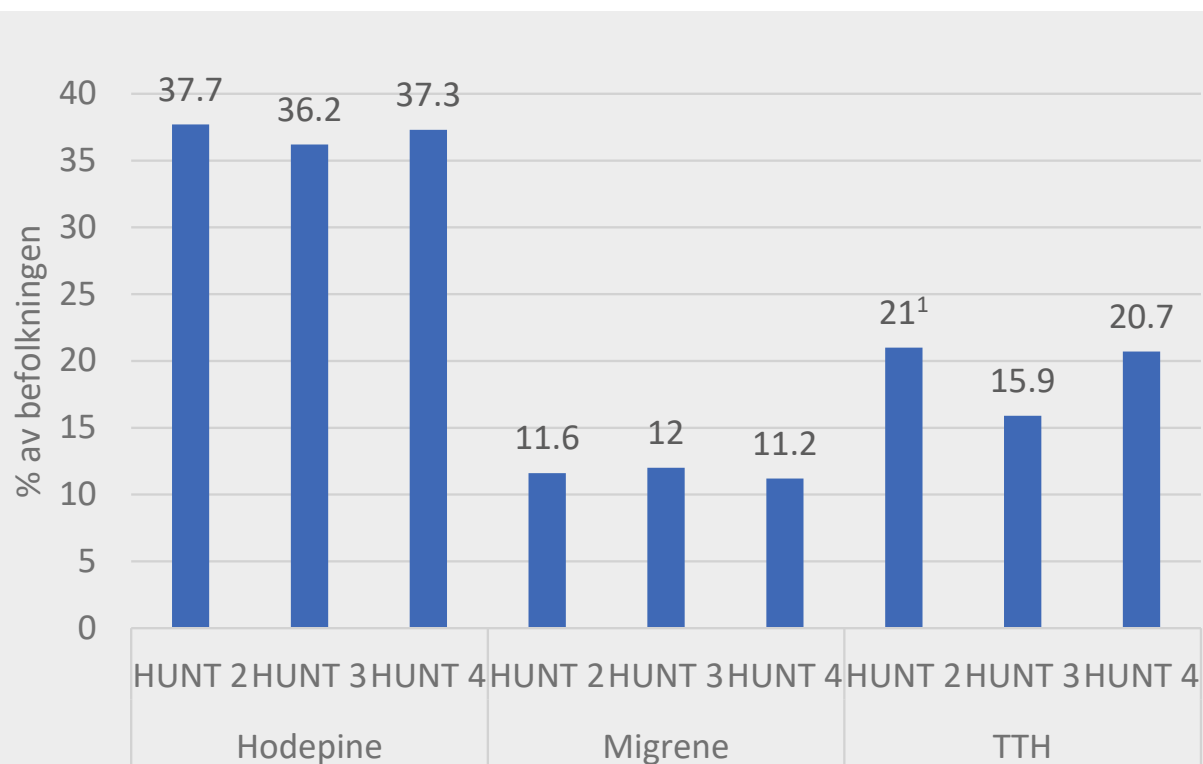
Når det gjelder hodepinediagnosene hadde ett viktig spørsmål i HUNT2 falt ut av spørre-

skjemaet. Til tross for dette viste valideringen at migrenediagnosen var rimelig nøyaktig, mens TTH-diagnosen var upålitelig. I HUNT2 rapporterte vi derfor kun diagnosene migrene og uklassifisert hodepine.¹¹ Valideringen viste at 80 % av den siste kategorien hadde TTH, noe estimatet i figur 1 nedenfor er basert på.¹²

Definisjonen av kronisk hodepine var i alle tre studiene hodepine minst 14 dager per måned. Dersom slik hodepine var assosiert med inntak av smertestillende eller anfallsmedisin minst 14 dager per måned fikk deltakerne diagnosen medikamentoverforbrukshodepine (MOH).

Hvordan bruken av anfallsmedisin ble registrert varierte imidlertid. I HUNT2 ble alle i Q2 spurt om de hadde brukt smertestillende (ikke nærmere spesifisert) daglig eller nesten daglig, og så hvor mange måneder de hadde brukt dette.¹³ De som hadde brukt det minst

Figur 1 - Prevalenser av hodepine generelt, migrene og TTH i HUNT2, 3 og 4



¹Er beregnet ut fra andelen med TTH blant de med uklassifisert hodepine¹²

1 måned ble definert som overforbrukere. I HUNT3 og HUNT 4 var imidlertid spørsmålene om medikamentbruk endret, slik at MOH-diagnosen ble stilt hos de som rapporterte bruk av smertestillende for hodepine i minst 4 dager per uke siste måned.⁸

Diagnosene hodepine og kronisk hodepine inkluderte undergrupper, men ellers utelukket de hverandre: det vil si at en og samme person ikke kunne diagnostiseres med for eksempel både migrene og spenningshodepine, eller både kronisk migrene og MOH.

Resultater

Vi har tidligere sett på utviklingen av hodepineprevalens i Nord-Trøndelag fra HUNT2 til HUNT3,7 og nylig publisert hodepine-data fra HUNT4 der man også har sett på utviklingen av hodepineprevalenser i alle HeadHUNT-studier.⁸ Det var ca. 52 000 som svarte på hodepinespørsmål i HUNT2 (svarprosent: 55 %), mens det i de to senere undersøkelsene var

ca. 40 000 (42 %). Vel 16 000 hadde deltatt i alle tre undersøkelsene.

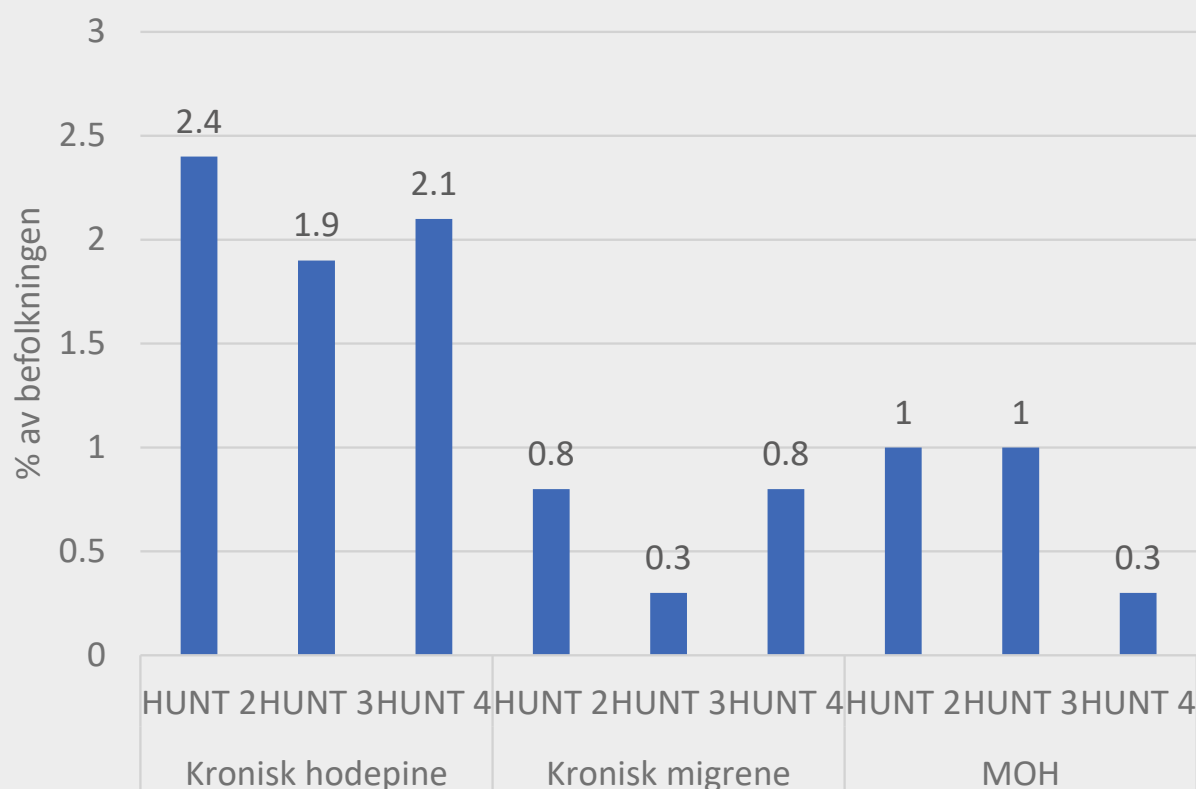
Figur 1 viser utviklingen i prevalens av hodepiner for hodepine generelt, migrene og TTH, og figur 2 av de kroniske hodepineformene.

I analysen av prognostiske faktorer hos de som hadde deltatt i alle tre HUNT-undersøkelsene fant man, ikke uventet, at de som var yngre (20-39 år) i HUNT2 hadde større risiko for å ha hodepine også i HUNT4 enn de som var 50 eller eldre (relativ risiko (RR) 2,8).⁸ Likeledes var det ca. dobbelt risiko for kvinner, for dem med utbredte muskel-skjelettsmerter og dem med høye skårer for psykiske plager (angst og depresjon).

Tidligere eller nåværende røyking ga en liten økning (RR 1,2). Det motsatte var tilfelle for alkoholbruk minst 5 ganger per måned (RR 0,7), noe som ganske sikkert skyldes at migrepasienter i stor grad avstår fra alkohol fordi

»

Figur 2 - Prevalenser av kronisk hodepine generelt, kronisk migrene og MOH i HUNT2, 3 og 4





"Vi har etterlyst at andre grupper rundt i verden inkluderer hodepine i brede epidemiologiske helseundersøkelser, med mye data om ulike sykdommer og risikofaktorer, og der man har oppfølging av kohortene."

det utløser anfall. Høyt blodtrykk viser seg i denne som i tidligere HUNT-analyser å være beskyttende for å ha hodepine (RR 0,6), mens det er mer overraskende at fysisk inaktivitet også hadde denne effekten (RR 0,8).

For alle disse tallene er 95 % konfidensintervallene små (0,1-0,3 %). Alle disse analysene var korrigert for kjønn, alder (bortsett fra analysen av alder) og utdanningsvarighet, det siste som et tilnærmet mål («proxy») på sosioøkonomisk status.

Diskusjon

Fordi det er mange deltakere og små konfidensintervaller vil mange forskjeller i prevalens fra én HUNT-undersøkelse til den neste (figur 1 og 2) være statistisk signifikante hvis man valgte $p < 0,05$. Dette gjelder for eksempel mellom hodepine i HUNT2 og 3, og migrene i HUNT3 og 4.

Imidlertid, fordi oppmøteprosenten varierer mellom HUNT2 og 3, og det også er en del andre metodologiske forskjeller, synes vi det er liten grunn til å legge mye vekt på disse forskjellene, ikke minst fordi forskjellen mellom HUNT2 og 4 er mindre både for hodepine generelt og for TTH (figur 1).

Alt i alt mener vi at det er vanskelig å finne noen overbevisende trend når det gjelder utviklingen av hodepine i Nord-Trøndelag. Samlet gir imidlertid studiene mer robuste estimater av prevalensen av ulike hodepiner enn hver enkelt av studiene. De viser at ca. 37

% av befolkningen plages av hodepine hvert år, ca. 12 % av migrene og rundt 20 % av TTH. Ca. 2 % har kronisk hodepine og vel 0,5 % kronisk migrene.

Mest interessant er kanskje det markante fallet i MOH mellom HUNT3 og 4 (fra 1,0 til 0,3 %). Det må understrekes at diagnosen MOH var basert på nøyaktig likelydende spørsmål om hodepine og smertestillende i de to undersøkelsene. Vi kan spekulere på om dette gjenspeiler bedre veiledning om farene ved høyt forbruk av smertestillende medisin og mer bruk av forebyggende migrenemedisiner, selv om dette ikke ble undersøkt.

Det er også bemerkelsesverdig at prevalensen av MOH holder seg stabil fra HUNT2 til HUNT3, fordi det i denne perioden kom en mengde nye anfallsmedisiner (triptanene) og ikke minst at det i 2003 ble tillatt å selge håndkjøpsanalgetika utenfor apotek. Fallet i MOH mellom HUNT3 og 4 er imidlertid ikke ledsaget av en tilsvarende reduksjon i kronisk hodepine generelt.

Det er uklart hva nedgangen i MOH skyldes, men det kan for eksempel være at pasienter i mindre grad behandler sine hodepineanfall med smertestillende, og derfor kanskje lider mer, eller at de har mindre intens hodepine som følge av bruk av forebyggende slik at de klarer seg uten anfallsmedisiner.

Usikkerheten rundt tolkningen av disse resultatene tilsier at utviklingen av MOH i HUNT

bør gjøres til gjenstand for ytterligere analyser, der man for HUNT3 og 4 gjør koblinger til reseptregisteret for å se total bruk av alle, også reseptbelagte anfallsmedisiner, samt bruk av migreneforebyggende.

Når det gjelder analysen av prognostiske faktorer er disse resultatene stort sett slik man ville forvente ut fra tidligere lignende analyser på utviklingen fra HUNT2 til HUNT3.^{9,14,15} Eneste unntak er at inaktivitet i HUNT2 synes å predikere mindre hodepine senere, noe som bør analyseres nærmere (se for eksempel 16-18, der vi fant den motsatte trenden). Vi vil understreke at de longitudinelle HeadHUNT-dataene kan gi opphav til ytterligere mange interessante studier over prognostiske faktorer for hodepine.

Analytiske epidemiologiske studier har vært viktige for å finne årsaker og mekanismer for en rekke andre sykdommer, og gitt opphav til effektiv forebygging og behandling. Som en av de viktigste sykdommene for folkehelsen bør dette også være en prioritert forskningsoppgave innen hodepinefeltet.

Vi har etterlyst at andre grupper rundt i verden inkluderer hodepine i brede epidemiologiske helseundersøkelser, med mye data om ulike sykdommer og risikofaktorer, og der man har oppfølging av kohortene. På denne

måten kan man bygge analytisk hodepineepidemiologi som en sterk forskningsdisiplin, og her ligger HeadHUNT helt i teten.

Epidemiologiske studier for å overvåke sykdomsutbredelse og -byrde blir også viktigere i årene framover. Med de nye (og kostbare) behandlingsmulighetene for migrene og andre hodepiner som nå blir innført er det viktig å se om dette kan bidra til å redusere sykdomsbyrden av hodepiner. Blant annet derfor må vi håpe at det også blir en HUNT 5 og 6, og at disse inkluderer spørsmål om hodepine.

Konklusjon

Hodepine, og spesielt migrene, har vist seg å være blant de største folkehelseproblemerkene i Norge og globalt. HeadHUNT, hodepinedelen av Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, er unik ved at den har vært gjennomført 3 ganger over 22 år og at hodepinedata kan kobles til en mengde andre sykdommer og risikofaktorer.

Takket være det longitudinelle designet kan studiene belyse årsaker til og konsekvenser av hodepine, og også monitorere prevalens og sykdomsbyrde på befolkningsnivå. Det siste blir viktigere nå som vi innfører nye og sannsynligvis effektive, men svært kostbare forebyggende medisiner for migrene. <<

Referanser

1. The Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2053-2260.
2. Collaborators GBDH. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology* 2018;17(11):954-976.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018;19(1):17.
4. Feigin VL, Vos T, Nichols E, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurology* 2020;19(3):255-265.
5. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the EuroLight project. *Eur J Neurol* 2012;19(5):703-711.
6. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the EuroLight project. *J Headache Pain* 2014;15(1):31.
7. Linde M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia* 2011;31(5):585-596.
8. Hagen K, Stovner LJ, Zwart JA. Time trends of major headache diagnoses and predictive factors. Data from three Nord-Trøndelag health surveys. *J Headache Pain* 2020;21(1):24.
9. Hagen K, Stovner LJ. Headache in the HUNT Study: Analytical Headache Epidemiology as a Source of Added Knowledge. In: Steiner TJ, Stovner LJ, eds. *Societal Impact of Headache: Burden, Costs and Response*. Cham, Switzerland: Springer Nature 2019;127-142.
10. Hagen K, Zwart JA, Aamodt AH, et al. A face-to-face interview of participants in HUNT 3: the impact of the screening question on headache prevalence. *J Headache Pain* 2008;9(5):289-294.
11. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache—head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia* 2000;20(10):900-906.
12. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Head-HUNT: validity and reliability of a headache questionnaire in a large population-based study in Norway. *Cephalalgia* 2000; 20(4):244-251.
13. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology* 2004;61(2):1540-1544.
14. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Brathen G, Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1233-1238.
15. Fagerhaug CF, Heuch I, Zwart JA, Winsvold BS, Linde M, Hagen K. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study. *Eur J Neurol* 2015;22(1):156-162, e10-1.
16. Varkey E, Hagen K, Zwart JA, Linde M. Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Cephalalgia* 2008;28(12):1292-1297.
17. Nyberg J, Gustavsson S, Linde M, et al. Cardiovascular fitness and risk of migraine: a large, prospective population-based study of Swedish young adult men. *BMJ Open* 2019;9(8):e029147.
18. Hagen K, Wisloff U, Ellingsen O, Stovner LJ, Linde M. Headache and peak oxygen uptake: The HUNT3 study. *Cephalalgia* 2016;36(5):437-444.

Interessekonflikter

Ingen