

Botox vid migrän

Argument FÖR behandling



INTE enbart kosmetiskt!

- **Botox – därför fungerar det!**
- Under en behandling av Botox så injekteras medlet i musklerna under huden. Medlet gör att nervimpulserna blockeras till muskeln och på så sätt kan inte **muskelspänningar** uppstå.
- **Botox har också visats påverka smärtretande substanser som substans P & CGRP**
- En behandling håller i tre till fyra månader.

Psykologiskt! Se yngre ut – må bättre!!

Psykologiskt! Bli av med migränen – må bättre!!

Fysiskt! Bli av med migränen – må bättre!!

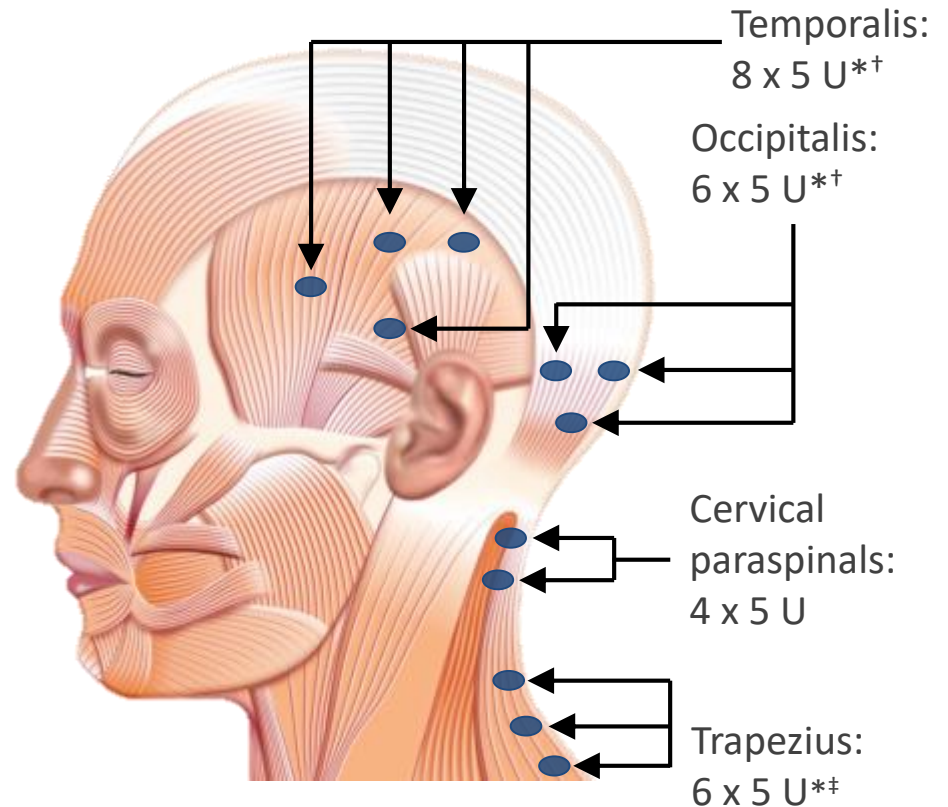
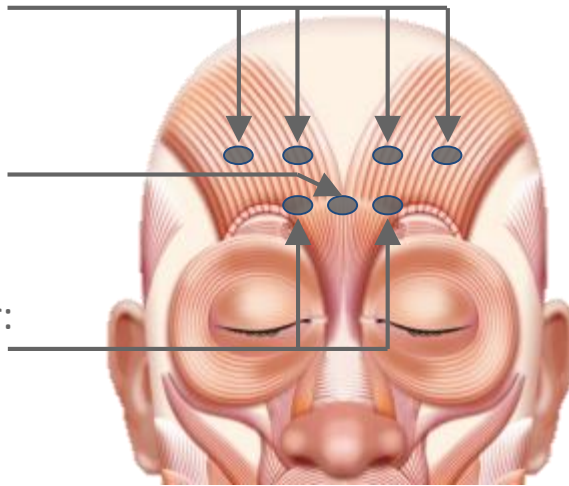


INTE enbart kosmetiskt!

Frontalis:
4 × 5 U

Procerus:
1 × 5 U

Corrugator:
2 × 5 U



*Additional units of BOTOX® can be administered at the physician's discretion.

†Up to an additional two doses (2 × 5 U). ‡Up to an additional four doses (4 × 5 U).

Adapted from Blumenfeld et al. Headache 2010;50:1406–18.

Botulism

Bakterietoxin producerat av
Clostridium botulinum



Dödlig dos för människa är ca 5 ng/kg!!

Varför injicera gift? Varför inte?

- evolutionen utvecklat ett oerhört effektivt läkemedel
- dosfråga – i terapeutiska doser väldigt få biverkningar



Justinus Kerner



The main effects of botulism
are:

- Blurred vision
- Drooping eyelids
- Slurred speech
- Muscle weakness
- Difficulty swallowing
- Double vision
- Dry mouth

Botulinumtoxinetts verkningsmekanism

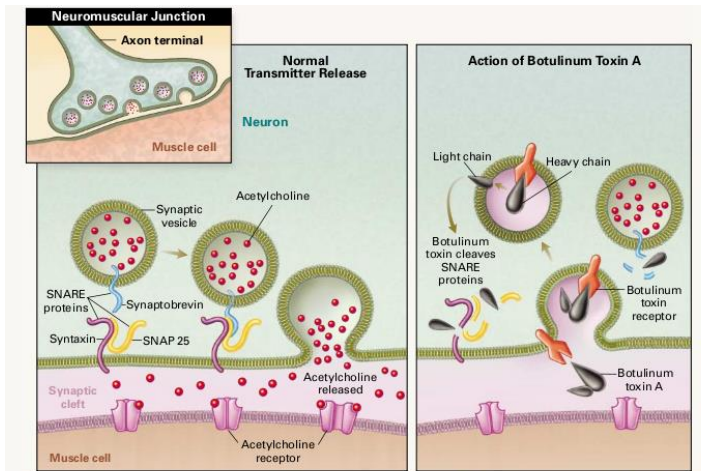


Figure 2: Mechanism of action of BoNTs (right) compared to the normal cell (left). Shown are the individual stages of BoNT intoxication, including cell surface recognition, vesicle internalization, translocation of the catalytic domain (light chain) into the cytosol, and proteolytic cleavage of one of the proteins of the SNARE complex. These steps lead to inhibition of neurotransmitter-containing vesicle release. BoNT/B, D, F, and G cleave proteins of the VAMP family (blue), and BoNT/A, C, and E cleave SNAP-25 (yellow). BoNT/C can also cleave syntaxin (purple). Figure taken from [2].



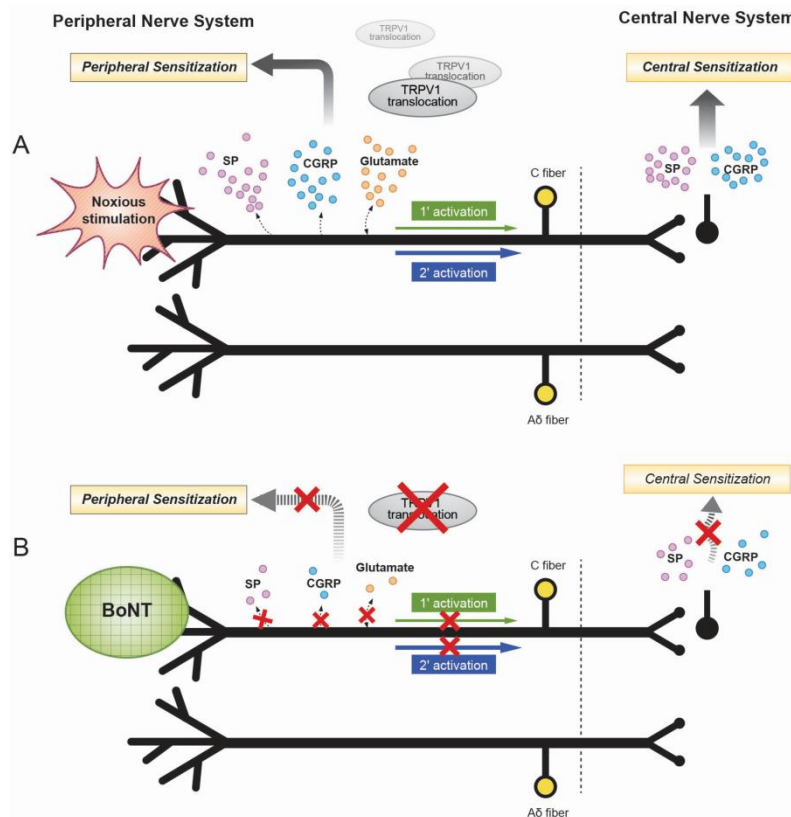
Botulinumtoxin verkar i den motoriska ändplattan!!

Dickerson JT, Janda KD. 2006. The Use of Small Molecules to Investigate Molecular Mechanism and Therapeutic Targets for Treatment of Botulinum Neurotoxin A Intoxication. ACS Chem Biol. 1(6):359-359

Jovisst, men....

Botulinumtoxinets verkningsmekanism

- ...påverkar också frisättning av substans P & CGRP
- hämning av perifer sensitisering
- indirekt hämning av central sensitisering



Purkiss *et al.* 2000; Welch *et al.* 2000; Durham *et al.* 2004; Aoki 2003

Akademiskt?

Många tidigare studier har misslyckats med att visa statistisk säkerställd signifikans avseende btx behandling vid såväl EM som CM.

- Studiedesign
- Endpoints
- Svårt att "blinda"
- Antal patienter
- Injektionsmönster

PREEMPT I & II

2 multicenter, randomiserad, placebokontrollerad med identisk studiedesign, olika end-points

PREEMPT I n=679

PREEMPT II n=705 Totalt: n=1.384

28 dgr baseline

24 v dubbelblind (2 inj)

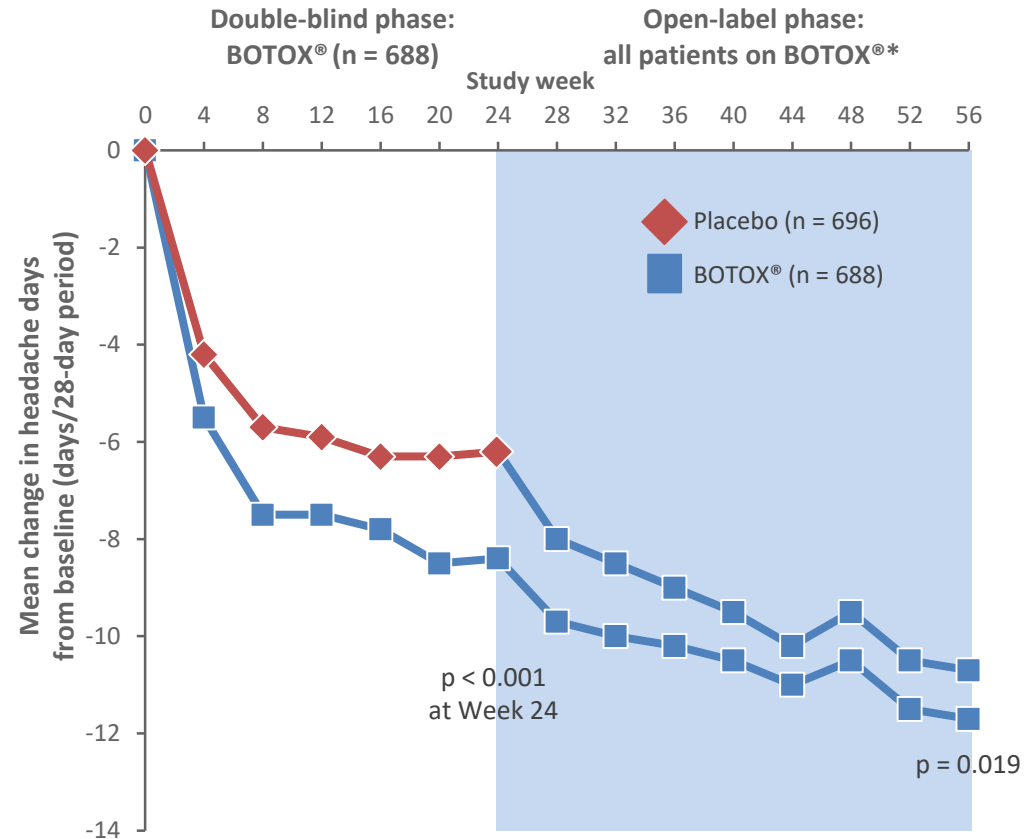
32 v öppen fas (3 inj)

PREEMPT pooled primary endpoint results (Weeks 24 and 56): frequency of headache days

- BOTOX[®] resulted in a significant improvement in frequency of headache days compared with placebo ($p < 0.001$ at 24 weeks)
- This improvement was sustained to the end of the 56-week open-label period ($p = 0.019$)

*Of the 688 patients randomised to BOTOX[®] and 696 patients randomised to placebo in the double blind phase, 607 (BOTOX[®]) and 629 (placebo) continued into the open-label phase.

Adapted from Aurora et al. Headache 2011;51:1358–73.



Biverkningar förhållandevis få och milda

Treatment-related adverse events reported in $\geq 2\%$ of patients at Week 24

Adverse events	BOTOX® (n = 687) (%)	Placebo (n = 692) (%)
Total treatment-related AEs	29.4	12.7
Neck pain	6.7	2.2
Muscular weakness	5.5	0.3
Eyelid ptosis	3.3	0.3
Musculoskeletal pain	2.2	0.7
Injection-site pain	3.2	2.0
Headache	2.9	1.6
Myalgia	2.6	0.3
Musculoskeletal stiffness	2.3	0.7

Adapted from Aurora et al. Headache 2011;51:1358–73.

Akademiskt?

Poolade studier innan påvisad signifikans

Subgruppsanalyser

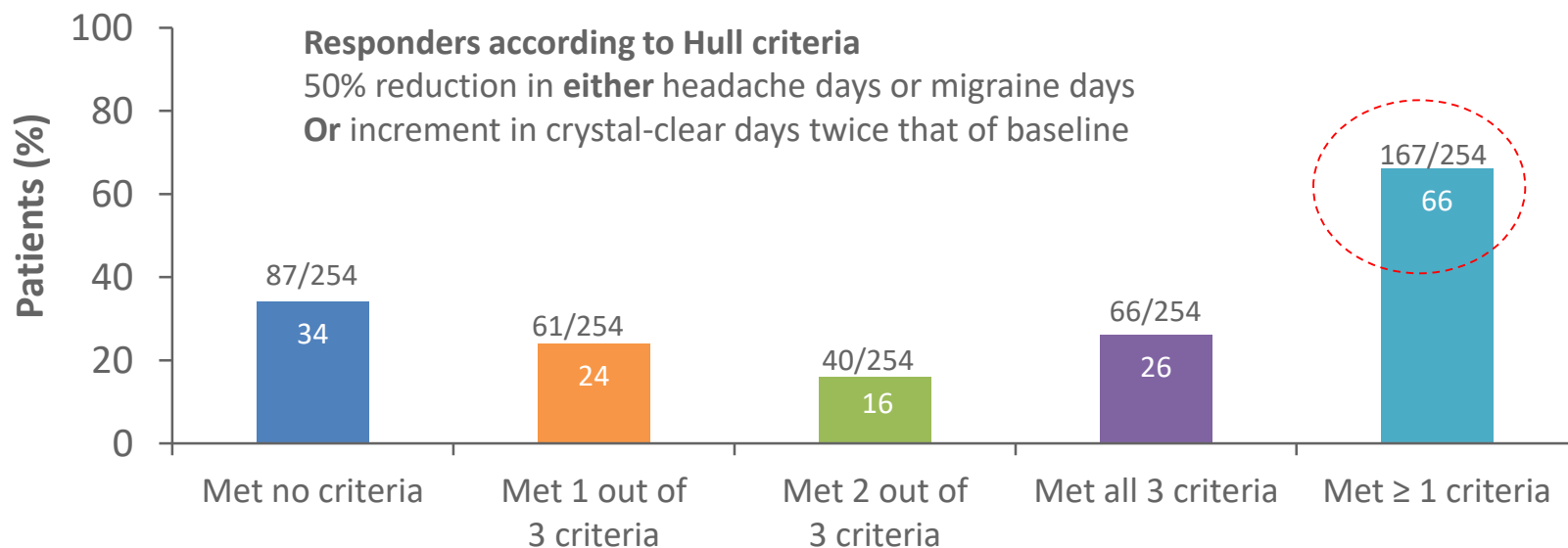
Ingen RCTstudieupplägg

Tveksam vetenskaplig grund!!

- Behövs ett stort antal patienter för att uppnå signifikans – jmf hypertoni studier
- Subgruppsanalyser behövs ofta för att hitta trender & förändringar som är svåra att förutsäga
- En bräcklig vetenskaplig grund är bättre än ingen grund alls
- *Fyndet stöds av real-life data* & av klinisk erfarenhet!*

*)Cernuda-Morollón *et al.* 2104; Khalil *et al.* 2014; Negro *et al.* 2015; Russo *et al.* 2016

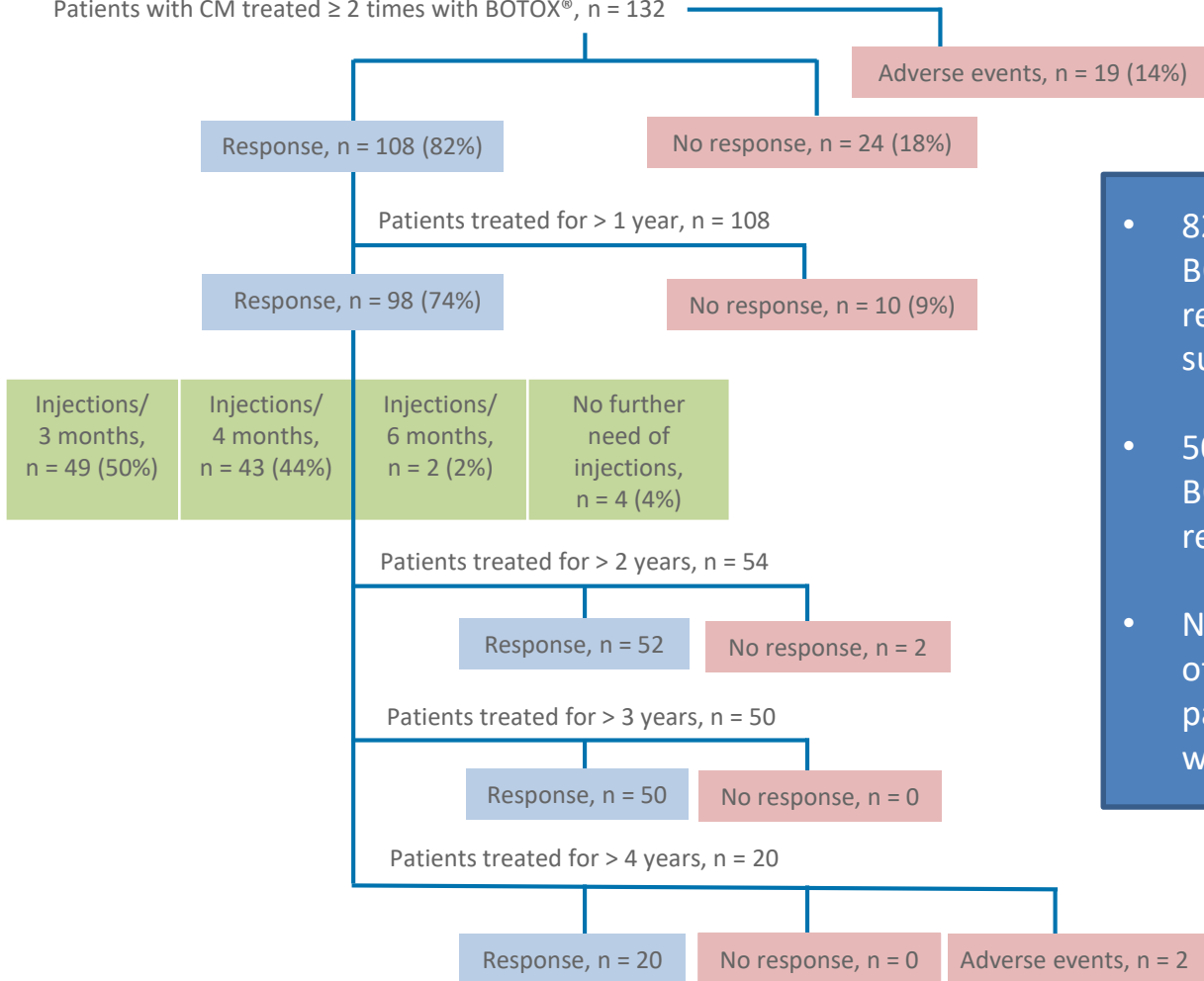
Real-world evidence: Hull migraine clinic study



Nearly two-thirds (66%) of patients showed a meaningful response to BOTOX[®] treatment

Real-world evidence: Spanish long-term study

Patients with CM treated ≥ 2 times with BOTOX[®], n = 132



- 82% of patients responded to initial BOTOX[®] treatment, and similar response rates were seen with subsequent treatments
- 50% of patients who responded to BOTOX[®] treatment in the second year required treatment every 3 months
- Note: n-values represent the numbers of patients who has reached each particular time point when the analysis was performed

Adapted from Cernuda-Morollón et al. Cephalalgia 2015;35:864–868.

Hög placebo

Garanterad uppföljning!

Regelbunden möjlighet att få nya recept!

Möjlighet att diskutera intyg!

Aktiv behandling med injektioner – bättre än piller!

Tveksam effekt pga hög placebo!

- Hög placebo vanligt vid denna typ av studier
- PREEMPT lyckades nå signifikans **trots** hög placebo!
- Om gott omhändertagande innebär placebo så är det väl bra?!
- Placeboeffekten bör tas till vara

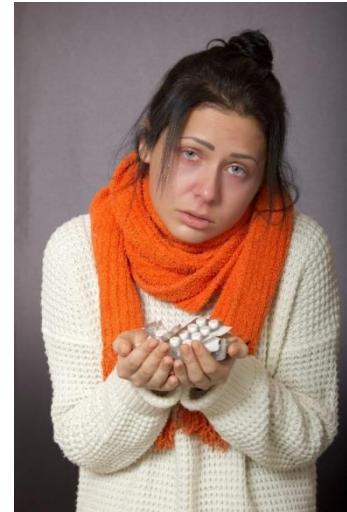
Medication overuse headache

Läkemedelsutlöst huvudvärk

**Medication overuse – avgifta!
Billigare!**

Avgiftning

- Svårt göra i öppenvård
- Tidsödande – inte säkert billigare
- Botox kan underlätta avgiftning
- Ingen skillnad i migränreduktion hos CM patienter med eller utan läkemedelsutlöst huvudvärk*



*) Silberstein *et al.* 2013; Ahmed *et al.* 2015

Kostnad

• Botox 200E		2.161:-		
• Dysport 300E (off-label)		1.099:-		
• Läkarbesök		1.245:-		
• Sjuksköterskebesök		825:-		
• Årskostnad	4 x 2.161:-	8.644:-	4 x 1.099:-	4.396:-
	1 x 1.245 :-	1.245:-		1.245:-
	4 x 825:-	3.300:-		3.300:-
		<i>13.189:-</i>	<i>off-label</i>	<i>8.941:-</i>

Jmf sjukgymnast beh 10 ggr á 775:-=7.750:-

Jmf sjukgymnast beh 10 ggr (nationella taxan 953:-) 9.530:-

Jmf årskostnad för behandling av andra neurologisk sjd.

Argument för Botox

Enbart kosmetiskt - Psykologiskt (quick fix tänk!)

Botox verkar enbart motoriskt – jmf botulism

Tveksam vetenskaplig stöd! Hög placebo effekt i studierna!

Hög klinisk placeboeffekt!

Avgifta istället – effektivare och billigare!

Kostnaden – Dyrt!!!

Nej!

Nej!

Trots detta
signifikans!

Finns – bra!

Tveksamt

Nej!

Vetenskapligt underlag finns – motsvarar den kliniska erfarenheten, dvs det fungerar!

Klinisk erfarenhet:

- Effektivt
- Sällan övergående effekt – svarar man så fortsätter man att svara på behandlingen (till skillnad från per orala behandlingar)
- Få och lindriga biverkningar
- Kan kombineras med andra behandlingar
- Sjuksköterskedelegering möjlig

OBS! Vi behandlar individer, inte kohorter. Individanpassad behandling.