

Kronisk migrän – vanligt och underbehandlat!

Ingela Nilsson Remahl

Huvudvärkscentrum

Tema Neuro

Karolinska Universitetssjukhuset

Disclosures

Huvudvärksstipendier GSK, Pfizer, MSD, AZ

Svenska Migränsällskapet/Svenska Huvudvärkssällskapet

Allergan

AGA gas

TEVA

Novartis

Primära huvudvärkssyndrom (neurovaskulära HVformer)

Huvudvärk av spänningstyp (Prevalensen 70%)

Migrän 17% (kvinnor 20%, män 10%)

- Utan aura
- Med aura (10-15%)
- Ovanliga varianter

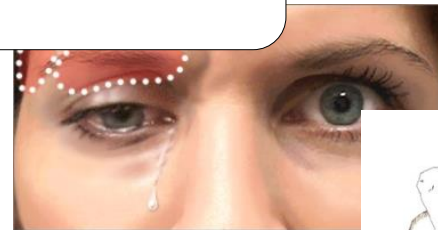
Cluster headache/Hortons h

- Övriga TACs
 - Paroxysmal hemikrani
 - SUNCT/SUNA

Kronisk migrän

Övriga tillstånd

- Primär ansträngningshuvudvärk
- Hemicrania continua
- New daily persistent headache
- Hypnisk huvudvärk
- mfl



Migrän



Migrän utan aura

- Minst 5 attacker
- 4 – 72 tim.
- Minst 2 av följande:
 - Unilateral
 - Pilserande
 - Moderat - svår
 - Försämras av fysisk aktivitet
- Minst 1 av följande:
 - Illamående och/eller kräkning
 - Fotofobi och fonofobi
- Annan orsak utesluten

Migrän med aura

Minst 2 attacker

- Minst 1 aurasymtom med vandring under 5 min och/eller 2 eller flera symtom med typisk spridning
- Auraduration: 5-60 min.
- Minst 1 aurasymtom är unilateralt
- Huvudvärk följer inom 60 min
- Annan orsak utesluten

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 2013.

Kronisk migrän

Huvudvärk ≥ 15 dagar per månad i > 3 månader [i frånvaro av läkemedelsutlöst huvudvärk], ≥ 8 dagar med migränsymtom med/utan aura¹

Läkemedelsutlöst huvudvärk är en utmaning vid behandling av personer med kronisk migrän

1. ICHD-II. Cephalalgia 2013;25.

Kvinna född 1986 – 36 år (fall 1)

Hereditet: migrän

Migrändebut: 10 årsålder med ökande frekv i tonåren.

Lugnare under graviditet, men återkommit. Förvärrad.

Nu: anfall varje vecka. Duration: 3-4 dagar. (HVdagbok)

Utredd ua.

Attackläkemedel:

Zolmitriptan/sumatriptan/eletriptan/NSAIDs/ASA. Tar
attackläkemedel ca 5-6 dagar/vecka

Vad göra?

Fall 1 forts

Avgiftning + fysioterapi + kurator/psykolog

6 mån senare:

Migränfrekvens: 4 dagar/vecka (HVdagbok)

Profylax inleddes med Topiramat (P-piller): 1-2 migränanfall/mån. God effekt av sumatriptan.

Kvinna född 1984 – 33 år (fall 2)

Hereditet: migrän

Migrändebut: 6 årsålder med ökande frekv i tonåren.

Lugnare under graviditet, men återkommit. Förvärrad.

Nu: anfall varje vecka. Duration: 2-3 dagar. Pålagrad spänningsHV med ungefär samma antal (HVdagbok)

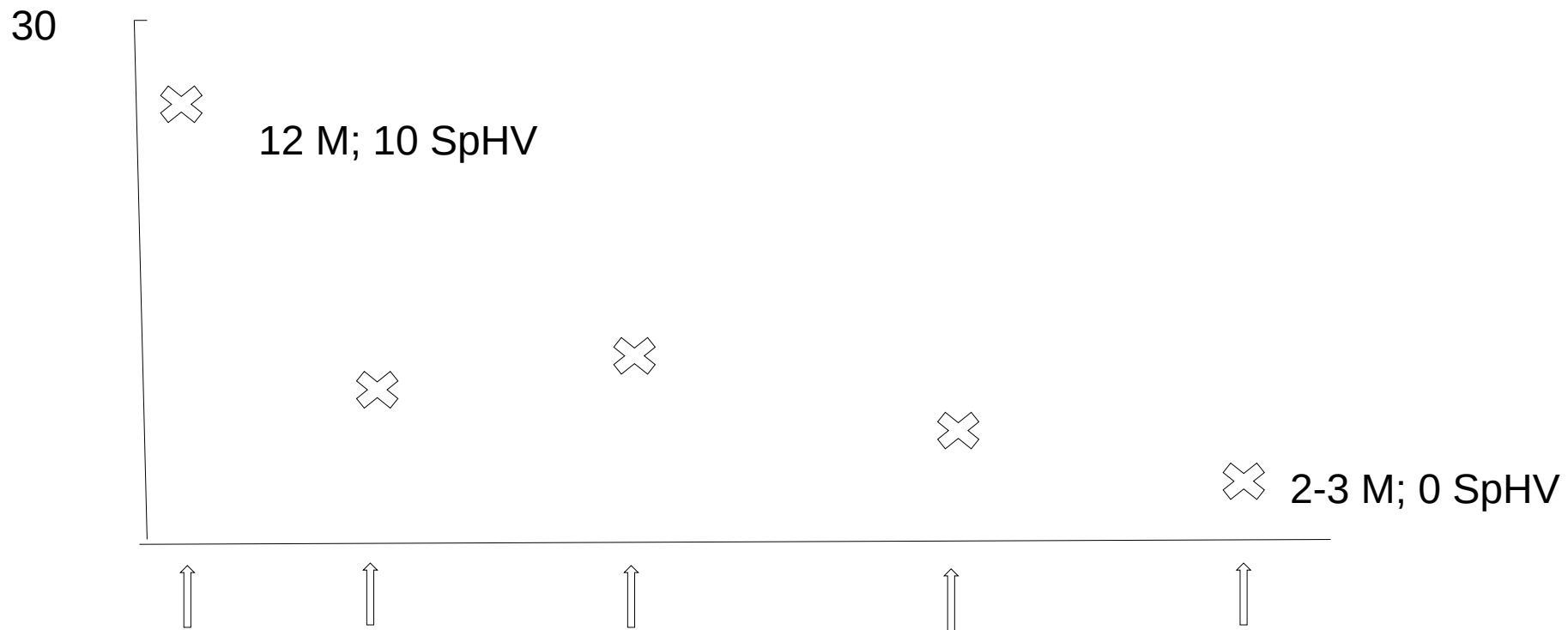
Utredd ua.

Attackläkemedel: Zolmitriptan/sumatriptan/eletriptan

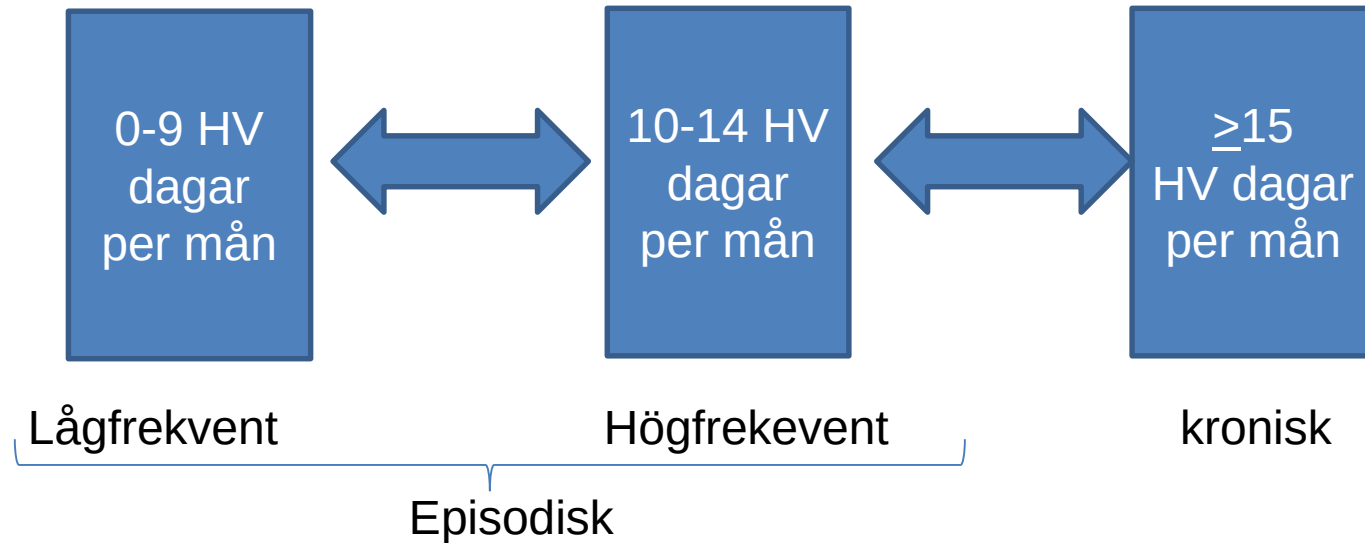
Profylax: Inderal (tonåren)/Seloken (efter grav). Nu: Topiramat, candesarstad. Allt ger biv. Endast Topiramat gav minskat anfallsfrekv.

Fall 1 forts - Botox

HV-dagar/mån



Om frekvensen av migränattacker ökar kan kronisk migrän uppstå



Mellan 2.5% och 4.6% utvecklar kronisk migrän varje år.^{1,2}

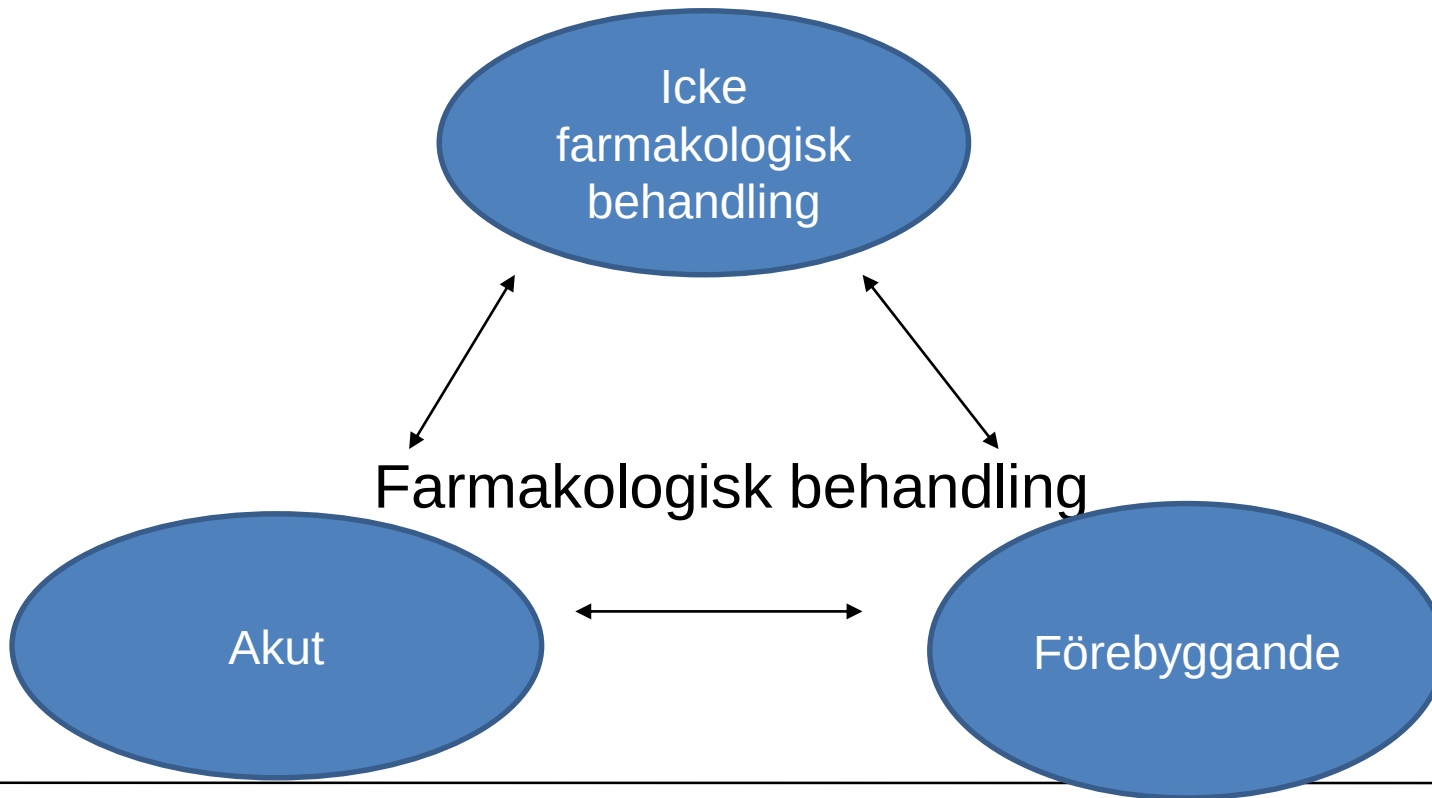
Ungefär lika många återgår spontant från kronisk till episodisk migrän per år ¹

1. Lipton RB. *Neurology* 2009;**72**(Suppl 1):S3–S7.

2. Munakata J et al. *Headache* 2009;**49**:498–508.

Behandlingsalternativ

Icke-farmakologisk behandling (fysioterapi, avslappning, stresshantering, nya glasögon, bettskena, psykolog, kurator, livsstilsförändring, patientskola mm)



Livsstilsfaktorer-att skapa balans

Viktigt att undvika triggers men inte att skapa ett undvikande beteende

Hitta balans mellan aktivitet och avkoppling, fysisk träning och vila

Ge patienten kommandot över sin sjukdom - utbildning

Kronisk migrän

Två varianter??

Primärkronisk : Naturalförloppet är högfrekvent - kronisk

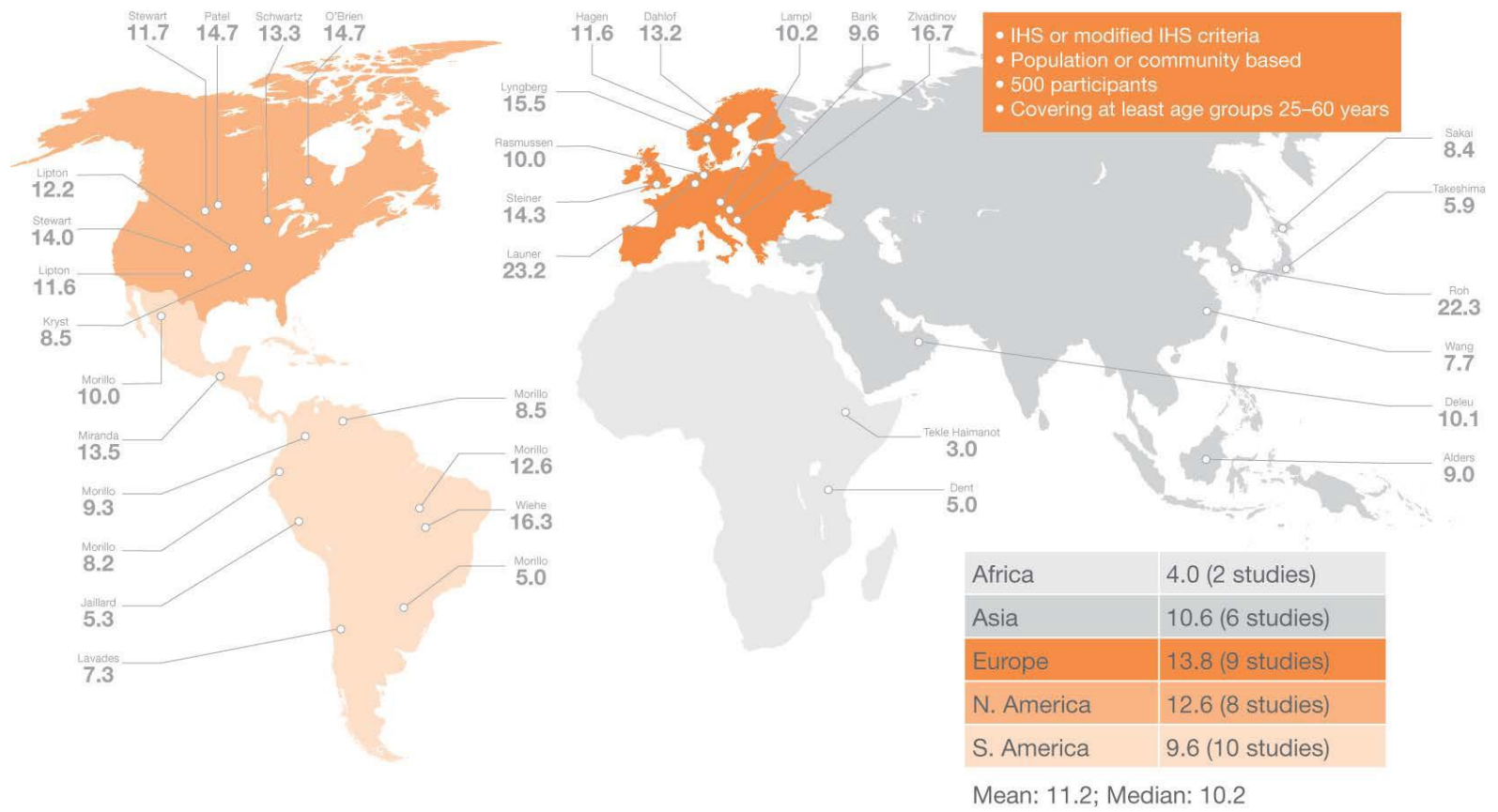
Sekundär kronisk – transformerad migrän med medication
overuse headache

Skuldbelägg aldrig patienten!!

Men man dör ju inte av migrän.....

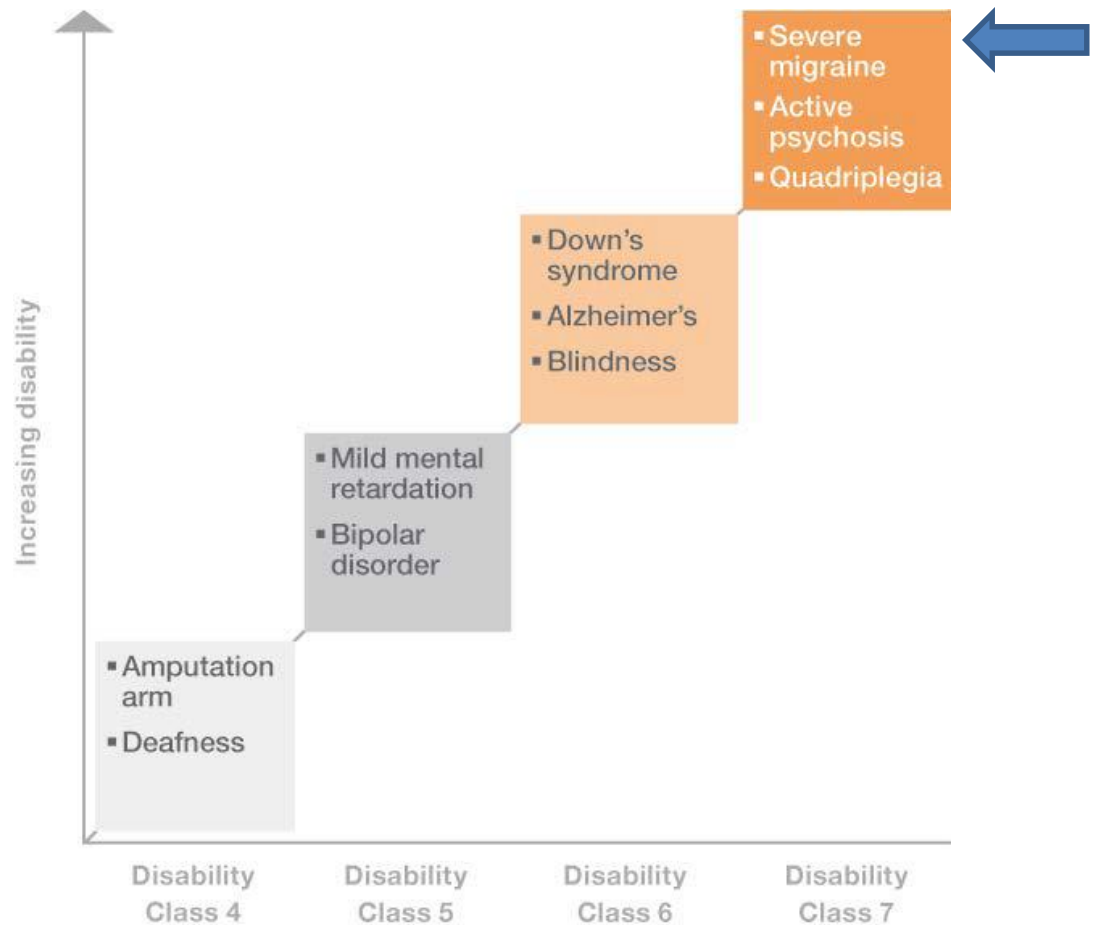
S
N
F
N
e
u
r
o
l
o
g
i
v
e
c
k
a
K
a
r
|
s
t
a
d

The global prevalence of migraine is approximately 10%



Stovner LJ et al. *Cephalalgia* 2007;**27**:193–210. 1 year prevalence of migraine globally.
Adapted from Stovner LJ et al, 2007

Bördan av migrän



1. World Health Organization. Headache disorders, 2004. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en>. Accessed May 2010.
2. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update, Part 3, p28–37. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html. Accessed May 2010.

Patofysiologi

Trigeminovaskulära system¹

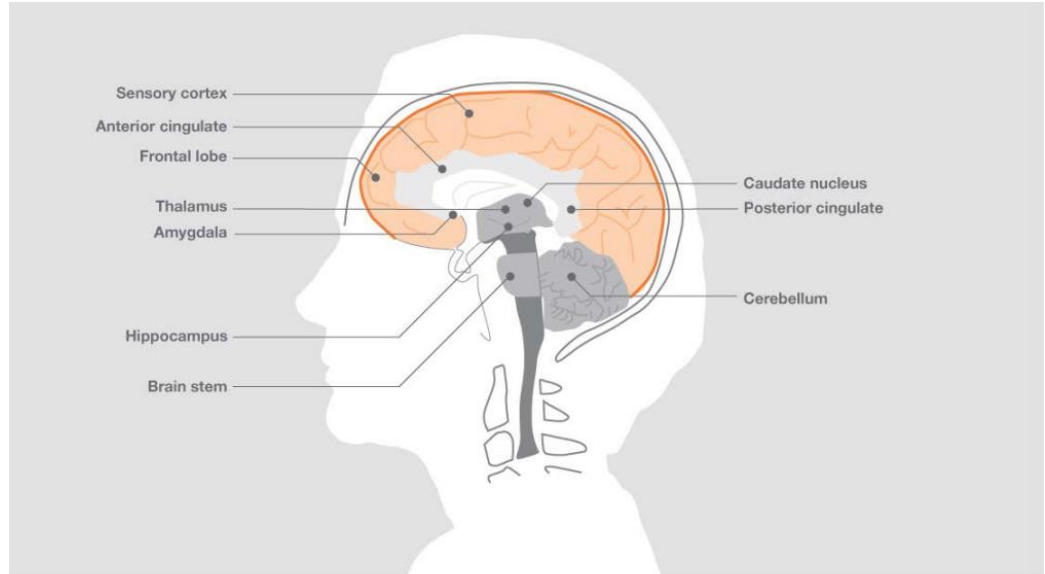
Neuropeptid- (CGRP, NO, cytokines) frisättning¹



Steril neurogen
inflammation

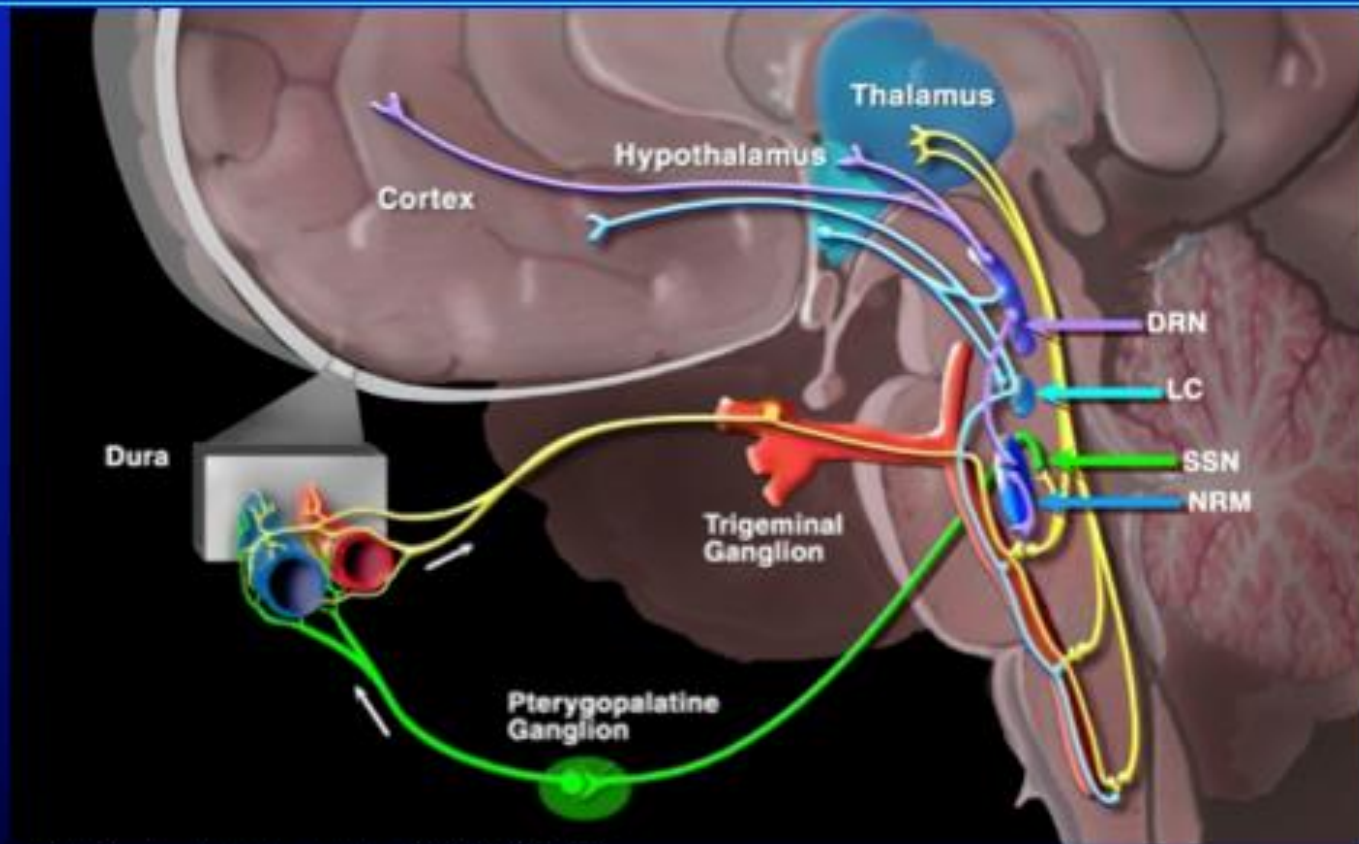


Perifer och central
sensitisation²⁻⁴



1. Pietrobon D. Neuroscientist 2005;11:373-386
2. American Headache Society. <https://www.americanheadachesociety.org> 2010
3. Bartsch T et al. Curr Pain Headache Rep 2003;7:371-376
4. Dodick DW et al. Headache 2006;46:S182-S191

Migraine—Sites Involved Are Targets for Medicines Development



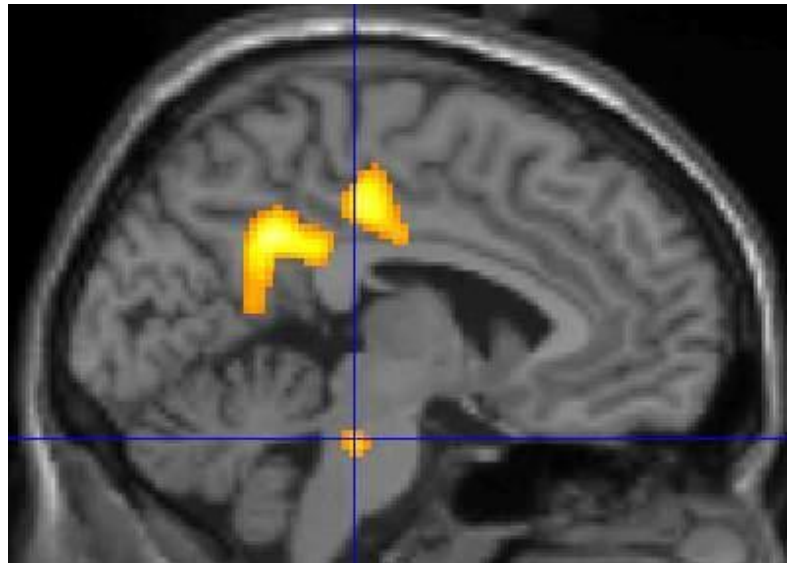
After Goadsby et al. *N Engl J Med.* 2002;346:257-270.

Migrän – överaktivitet och/eller ändrad modulation av aktiviteten i hjärnan^{1,2}



Den hyperexcitabla hjärnan

CSD börjar i syncortex



Dysmodulation i hjärnan²

Hjärnstamsaktivering

CSD = cortical spreading depression.

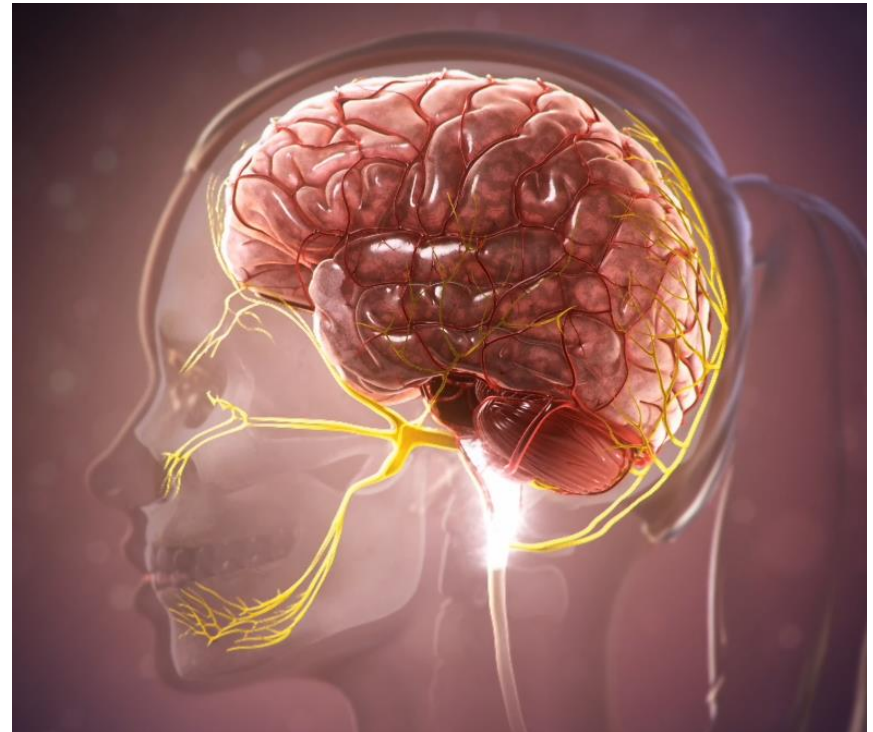
1. Pietrobon D *Neuroscientist* 2005;**11**:373–86.
2. Goadsby PJ *Headache* 2005;**45**(Suppl 1):S14–24.

Perifer sensitisering vid kronisk migrän

Sänkt tröskel för stimuli i de perifer sensoriska nerverna¹

Kan orsakas av “kemisk irritation” av inflammatoriska substanser i de trigeminala nervfibrerna^{1,2}

Frisättning av neurotransmittorer tex CGRP leder till ett inflammatorisk svar som förstärker/underhåller sensitisering av de nociceptiva, neuronerna³



CGRP = calcitonin gene-related peptide.

1. Dodick D and Silberstein S *Headache* 2006;**46**(Suppl 4):S182–91.
2. Strassman AM et al. *Nature* 1996;**384**:560–4.
3. Schlereth T and Birklein F. *Neuromolecular Med* 2008;**10**:141-7

Central sensitisering vid kronisk migrän

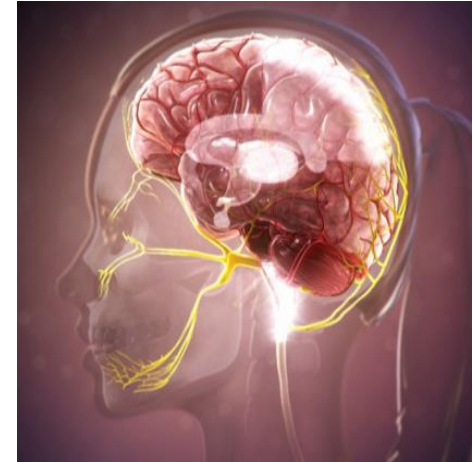
Sänkt tröskel för stimulering i CNS¹

Abnorm aktivitet i centrala trigeminala sensoriska neuron^{2,3}

- Spontan triggade aktionspotentialer
- Ökad signaltrafik som svar på smärtsamma stimuli
- Sänkta trösklar för nervimpulser som svar på icke smärtsamma stimuli

Kan medieras via:

- Repetitiv aktivering av centrala neuron efter smärtimpulser från perifer vävnad¹⁻³
- Ökad aktivitet i nedåttigande fasciliterande bansystem eller in dysfunktionell nedåttigande inhiberande bansystem eller dysfunktionell nociceptiv processande i det trigeminocervikala komplexet^{1,4}



Kvarstående smärta¹

1. Dodick D and Silberstein S *Headache* 2006;**46**(Suppl 4):S182–91.
2. Burstein R and Jakubowski M *Ann Neurol* 2004;**55**:27–36.
3. Burstein R et al. *J Neurophysiol* 1998;**79**:964–82.
4. Goadsby PJ *Trends Mol Med* 2007;**13**:39–44.

Riskfaktorer för övergång till kronisk migrän¹

Uppdelning av riskfaktorer:^{2,3,4}

Påverkbara:

- Obesitas
- Depression
- Läkemedelsöverkonsumtion
- Stress
- Koffeinöverkonsumtion
- Snarkning
- Allodyni

Icke påverkbara:

- Ålder
- Kön
- Ras
- Utbildning
- Huvudskador

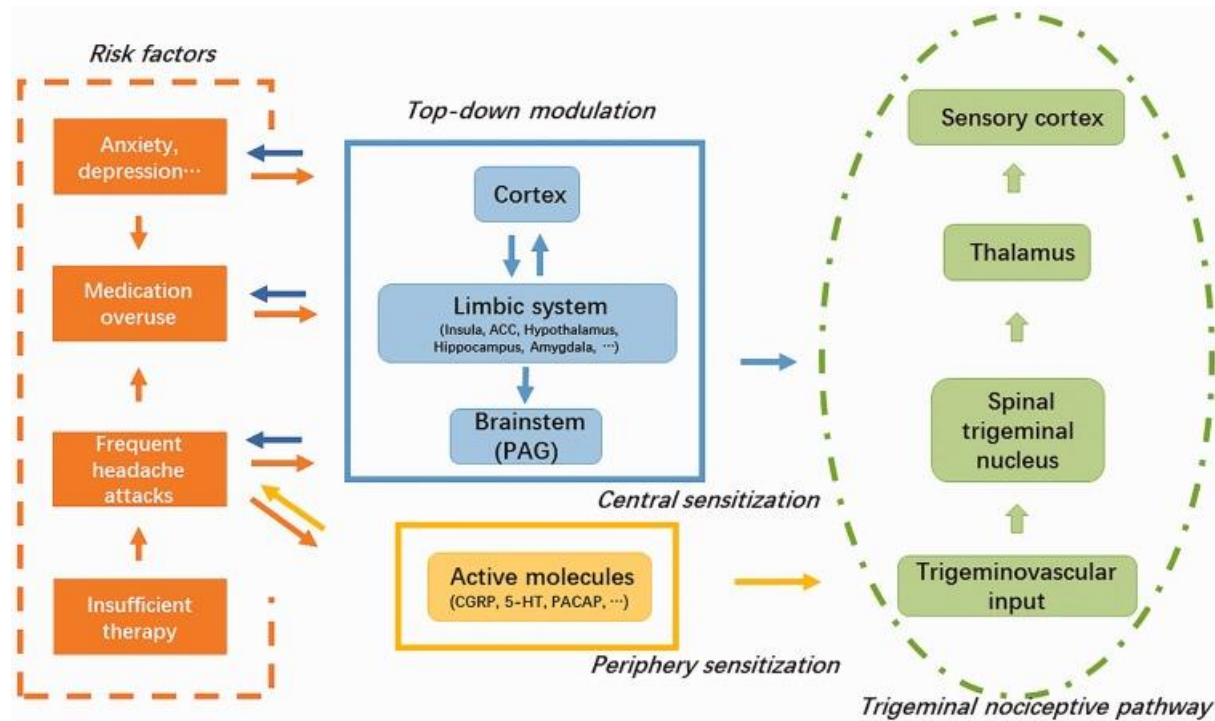
1. Bigal ME, et al. *Headache* 2008;**48**:1157–68.

2. Bigal ME, et al. *Headache* 2006;**46**:1334–43.

3. Lipton RB. *Headache* 2011;**51**:77–83.

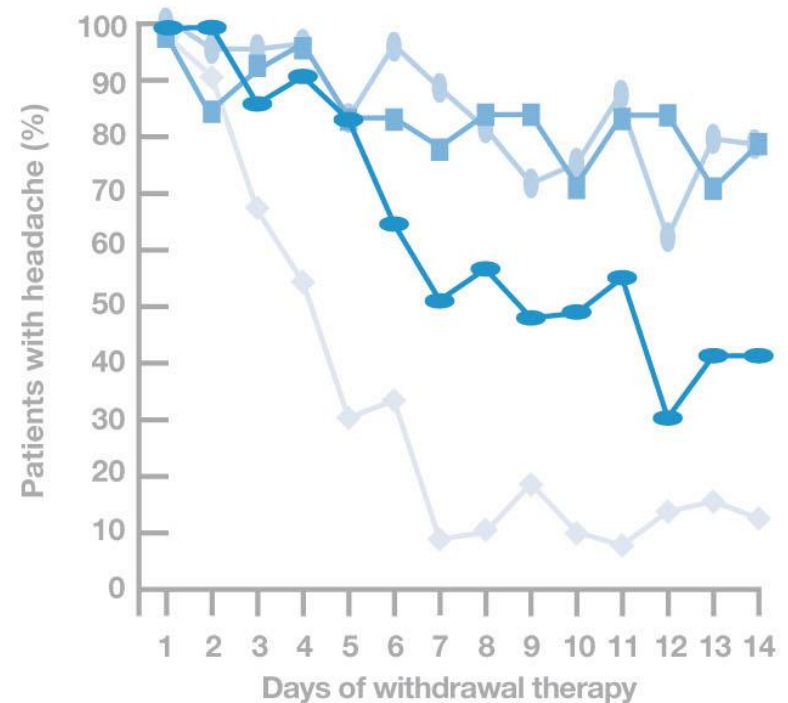
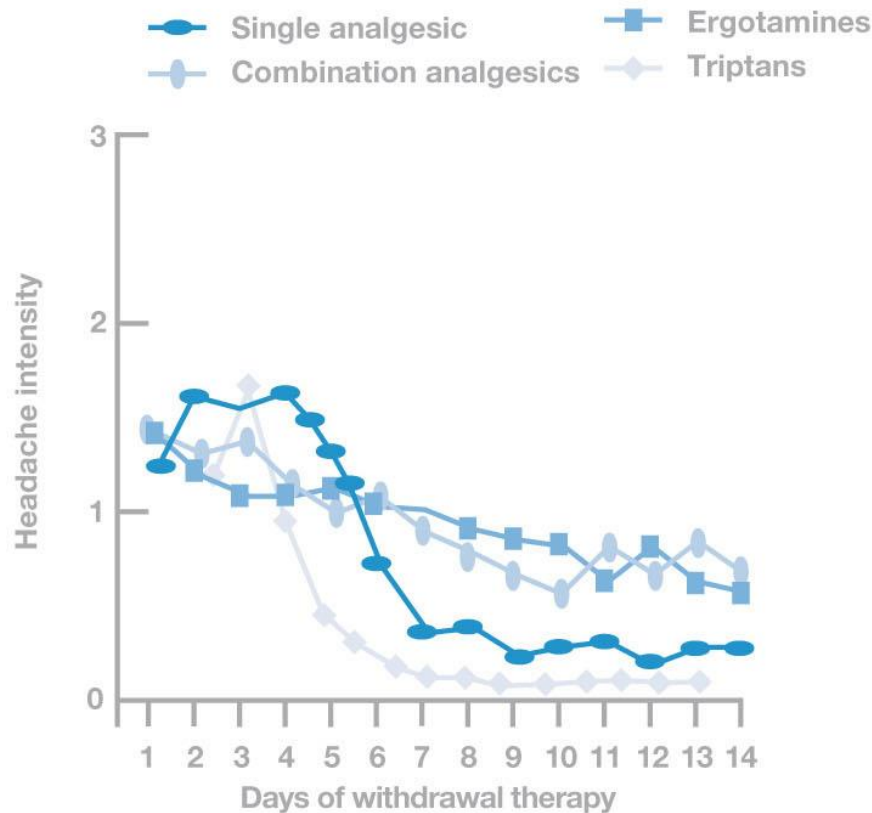
4. Bigal ME, et al. *Headache* 2009;**49**:S21–33.

Patofysiologi



Su M, Yu S. Molecular Pain 2018; 14:1-10

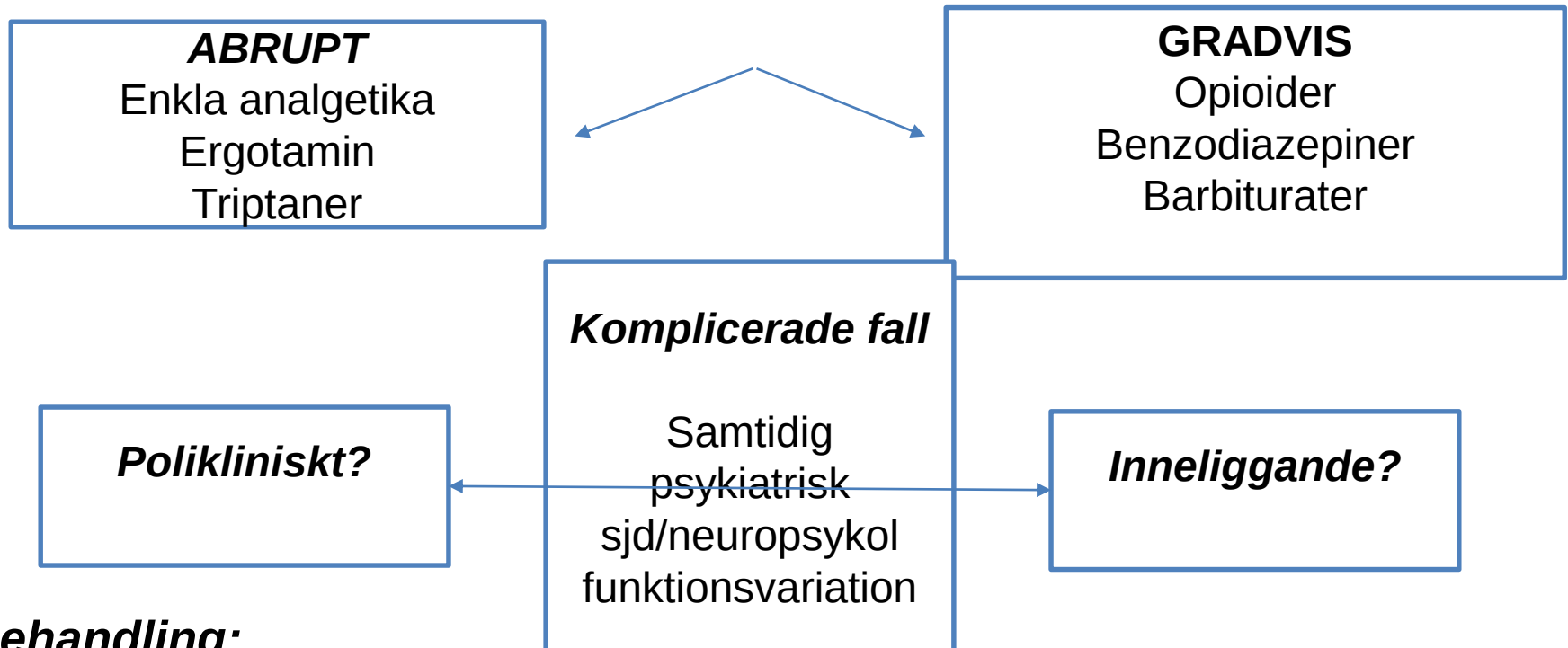
Immediate decrease in headache following withdrawal of acute medications¹



Adapted from Diener and Limmroth 2004.

1. Diener HC, Limmroth V. *Lancet Neurol* 2004;3:475–483.

Seponering



Behandling:

Primperan 10 mg

Nozinan (1/2 tablett 25 mg) som lugnande under max 1 vecka.

Prednisolon?

LÄSTIPS!! De Goffau MJ et al. J Pain 2017; 18(6):615-627

Profylaktiska läkemedel

Diagnos	Definition	I första hand	I andra hand	I tredje hand
Frekvent migrän	2 långa/3 korta migränattacker per mån	Betablockare	Topiramet Kandesartan Amitriptylin Pizotifen	Sibelium Valproat Magnesium
Kronisk migrän	≤ 15 HVdagar/mån varav minst 8 dagar med migränsymtom	Efter test av 2 profylax enl ovan. Överväg avgiftning	Botox	

Svenska Huvudvärkssällskapets behandlingsriktlinjer

Injektionsmönster för Botox – PREEMPT

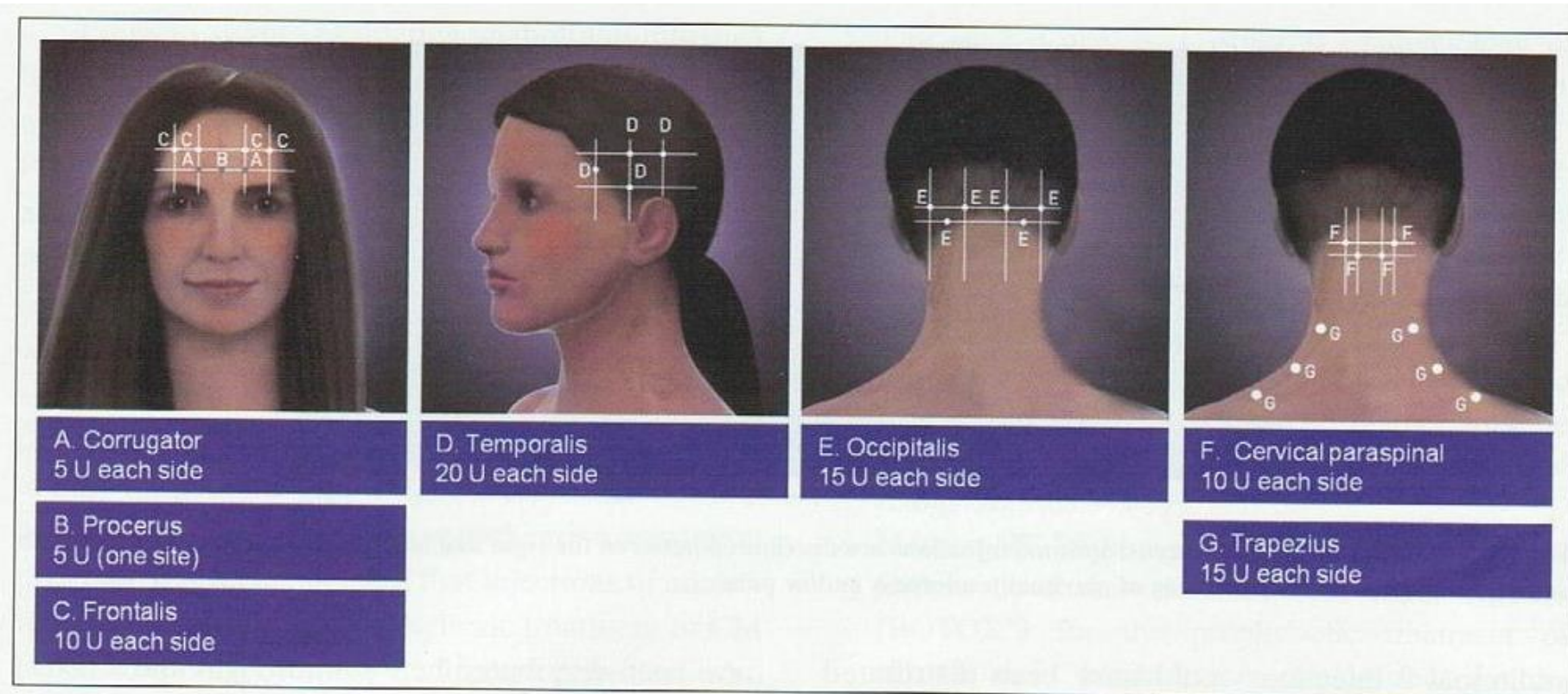


Fig 1.—Fixed-site, fixed-dose injection site locations: the (A) corrugators, (B) procerus, (C) frontalis, (D) temporalis, (E) occipitalis, (F) cervical paraspinal, and (G) trapezius muscle injection sites.

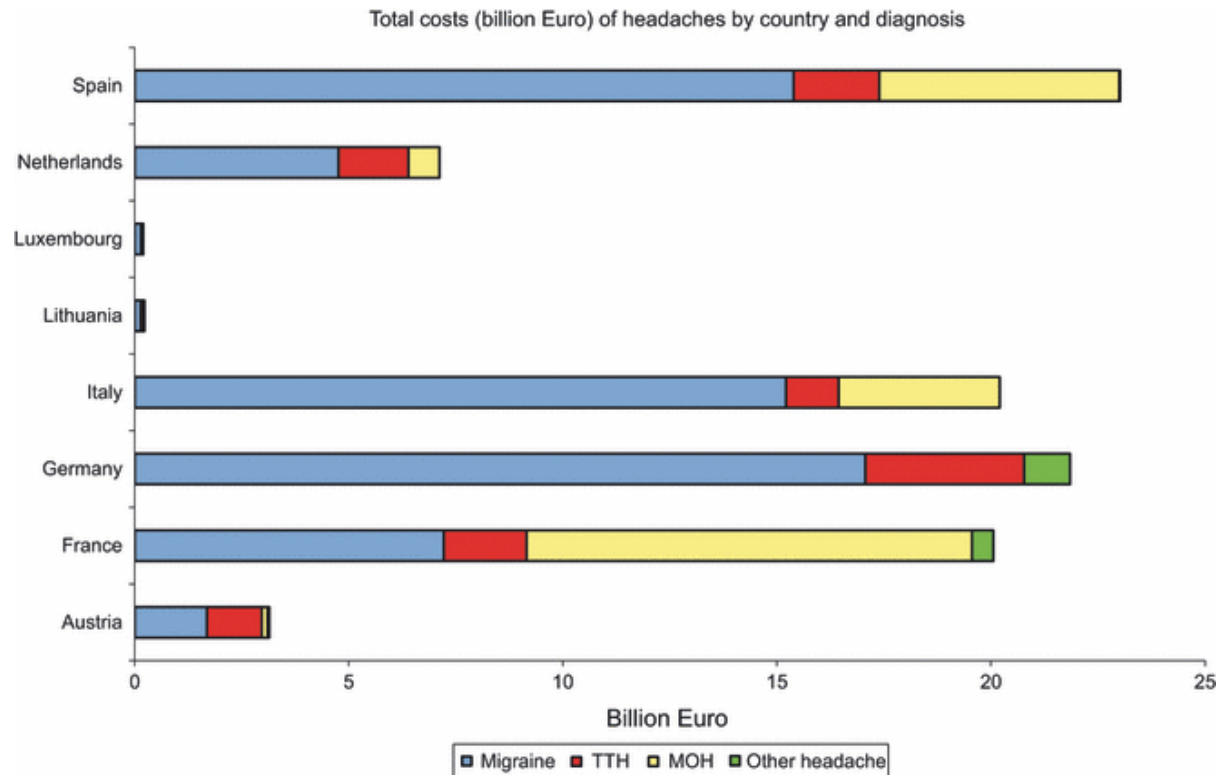
Aurora SK et al. Headache 2011

Hur stor är patientgruppen?

Migrän 15%

Diagnos	Per miljon invånare	Totalt i Sverige
Migrän utan/med aura	150.000	1.500.000
Kronisk migrän	3.750-6.750	37.500-67.500

Ekonomiska konsekvenser av HV



Linde M et al. Eur J Neurol 2012;19(5):703-711

Ekonomiska konsekvenser av kronisk migrän¹

Personer med kronisk migrän drar mer kostnader än de med episodisk

Personer med kronisk migrän besöker läkare/akutmottagningar/läggs in och genomför fler utredningar än de med episodisk migrän

Kostnaden (medical costs) är 3 gånger högre för personer med kronisk migrän än för de med episodisk migrän

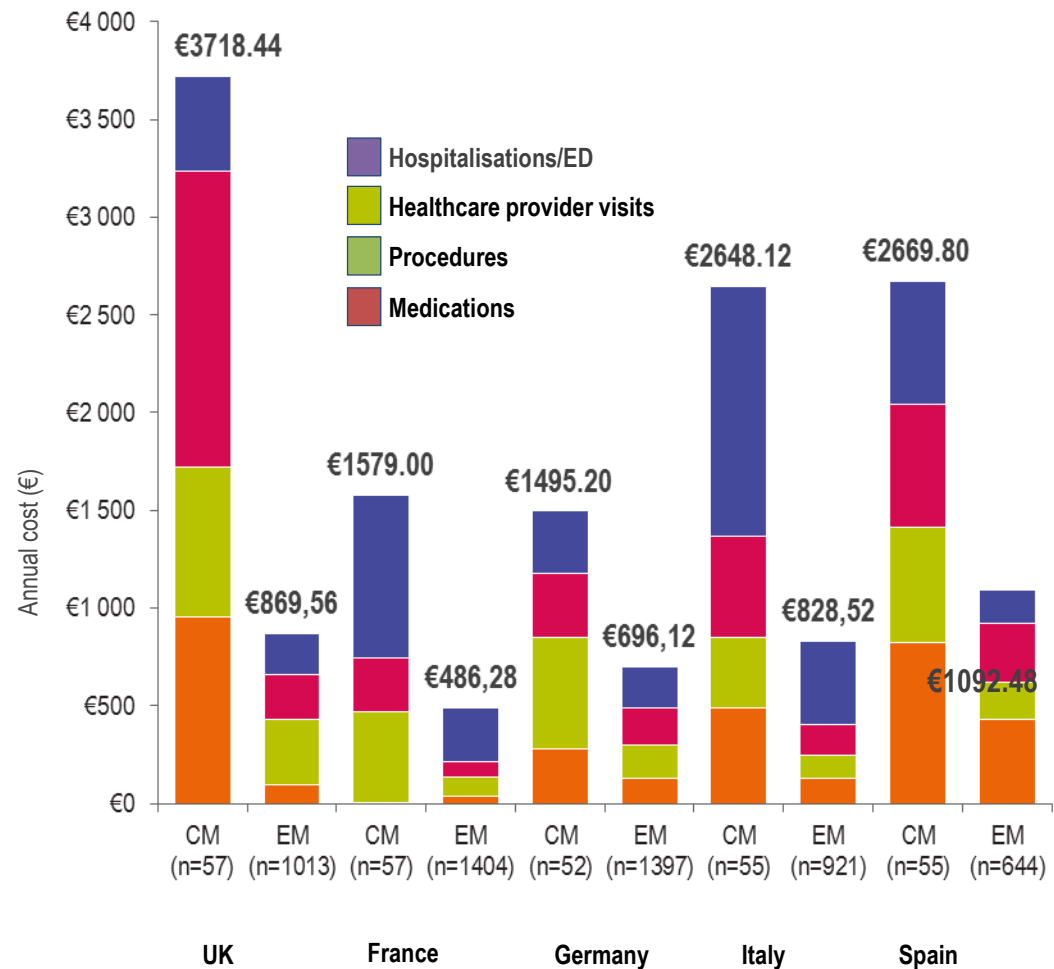
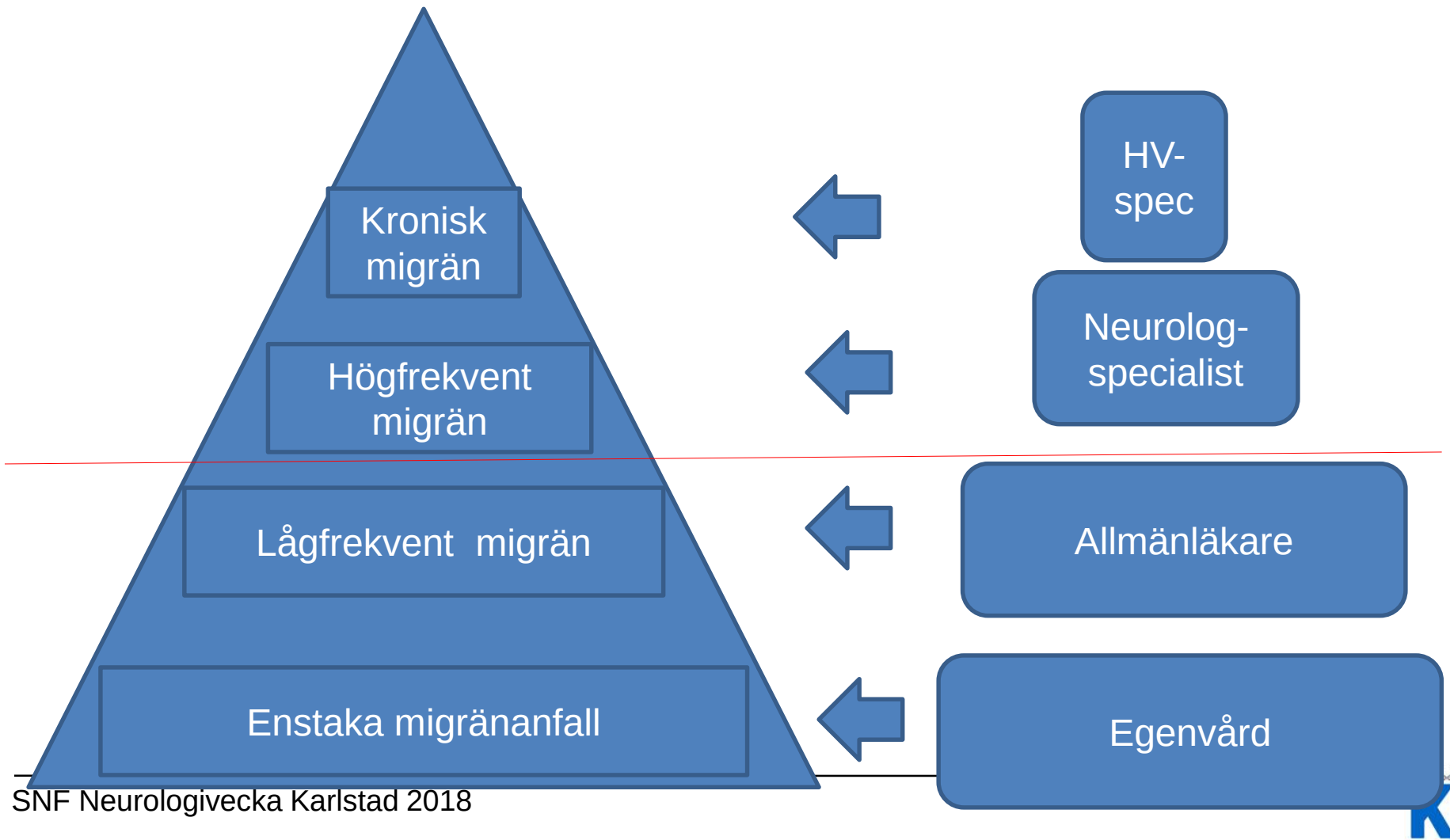


Figure adapted from Bloudek LM, et al. 2012
ED = emergency department; CM = chronic migraine;
EM = episodic migraine.

1. Bloudek L.M et al. J Headache Pain 2012;13:361–78.

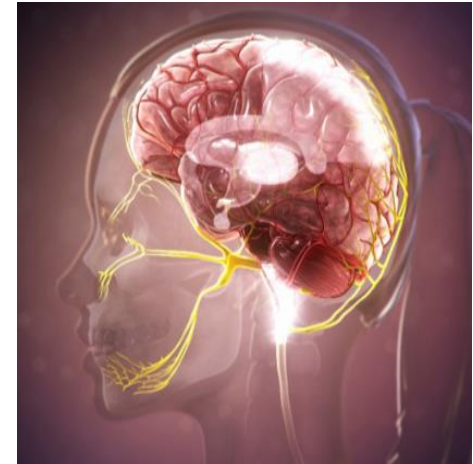
Hur tas pat med migrän omhand idag?



Nya behandlingsalternativ

Neuromodulerande behandling:

Botox Kostnad: 2380:- x 4 = 9520:-/pat och år
2-4% kronisk migrän i Stockholm,
→ 30 milj + kostnad för 4 årliga besök.



Monoklonala antikroppsbehandlingar (CGRP):

Kostnad ???-/pat/år

Diagnostik och behandling (initiering/utsättning)
bör ske av specialister på huvudvärk!
Stratifierad, stegvis behandling!