

Migrän – vår vanligaste neurologiska sjukdom

Maria Lantz, specialistläkare i Neurologi, Med Dr
Karolinska Institutet, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap
Karolinska Universitetssjukhuset, Tema Neuro



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

Patientfall – Anna, 25 år

- Tidigare frisk, mamma och mormor med migrän.
- Migrän med aura sedan 12 års ålder. Aura i form av flimmerskotom som varar ca 30min. Efterföljande huvudvärk som beskrivs som pulserande halvsidig huvudvärk. Mår illa och kräks. Frekvens 1-2 anfall per år. God effekt av attackläkemedel (Sumatriptan).
- Vid 17-18 års ålder tillkomst av anfall med migrän utan aura. Svårare och mer långdragna anfall, blir sängliggande i 1-2 dagar. Pulserande värk som förvärras vid ansträngning. Kräkningar och ljus/ljudkänslighet.



- Flyttat till Frankrike för studier för 4 år sedan. Mycket stress och press i samband med detta. Alltmer huvudvärk, dels migrän som tidigare men även spänningshuvudvärk med molande smärta som sitter bilat, utgår från nacke/axlar och sprider sig uppåt. Beh dessa med Sumatriptan men tveksam effekt. Sökt akut och utredd med CT och MR hjärna –ua. Fått akut beh med Stesolid med god effekt.
- Senaste året successivt försämrade med mer daglig värk, ökande Im-förbrukning, daglig förbrukning av Treo Comp men tablettorna hjälper inte längre lika bra. Migränhuvudvärk med illamående och kräkningar 2-3 dagar/v.

- Kommer på nybesök på mottagningen.
- Sedan ngr månader flyttat hem från Frankrike, avbrutit sina studier med en termin kvar till examen.
- Bor hos sina föräldrar, begränsat sina sociala kontakter.
- Daglig huvudvärk och täta migränanfall. Ond spiral.
- Fortsättning följer...

Migrän – en kort historik

- En av de äldsta sjukdomarna som beskrivits, huvudvärken beskrevs redan i forntida Egypten och Hippocrates beskrev 400 b.c den synstörning som kan förekomma innan huvudvärken.

“he seemed to see something shining before him like a light, usually in part of the right eye; at the end of a moment, a violent pain supervened in the right temple, then in all the head and neck.... vomiting, when it became possible, was able to divert the pain and render it more moderate.”

Hippocrates (c.460-c.370 B.C.)

- Betecknades initialt hemicrania (halva huvudet). Sedan medeltiden finns benämningen migrän.



- Idag är migrän fortsatt vår vanligaste folksjukdom.
- Globalt beräknas ca 1 miljard människor ha migrän.
- Innebär ett stort lidande för många patienter och räknas som den 7:e mest handikappande sjukdomen globalt.
- Stor samhällsekonomisk kostnad i form av sjukvårdskostnader, frånvaro från arbetet etc. Data från Storbritannien räknar på en årlig samhällsekonomisk kostnad på ca 3,5 miljarder pund!



Migrän - Hur vanligt är det?

- Ca 13-15 % av befolkningen har migrän. 3:e vanligaste sjukdomen efter tandkaries och spänningshuvudvärk.
- Jämförbara siffror i Europa, Nord- och Sydamerika, oförändrat senaste ≈ 20 åren. Mindre vanligt i Afrika och Asien.
- Tre gången vanligare hos kvinnor jämfört män.
- Dubbelt så vanligt hos Neurologer..
- Debut oftast i tonåren-tidig vuxenålder. Sällan debut efter 40 års ålder.



Migränprevalens relaterat till ålder

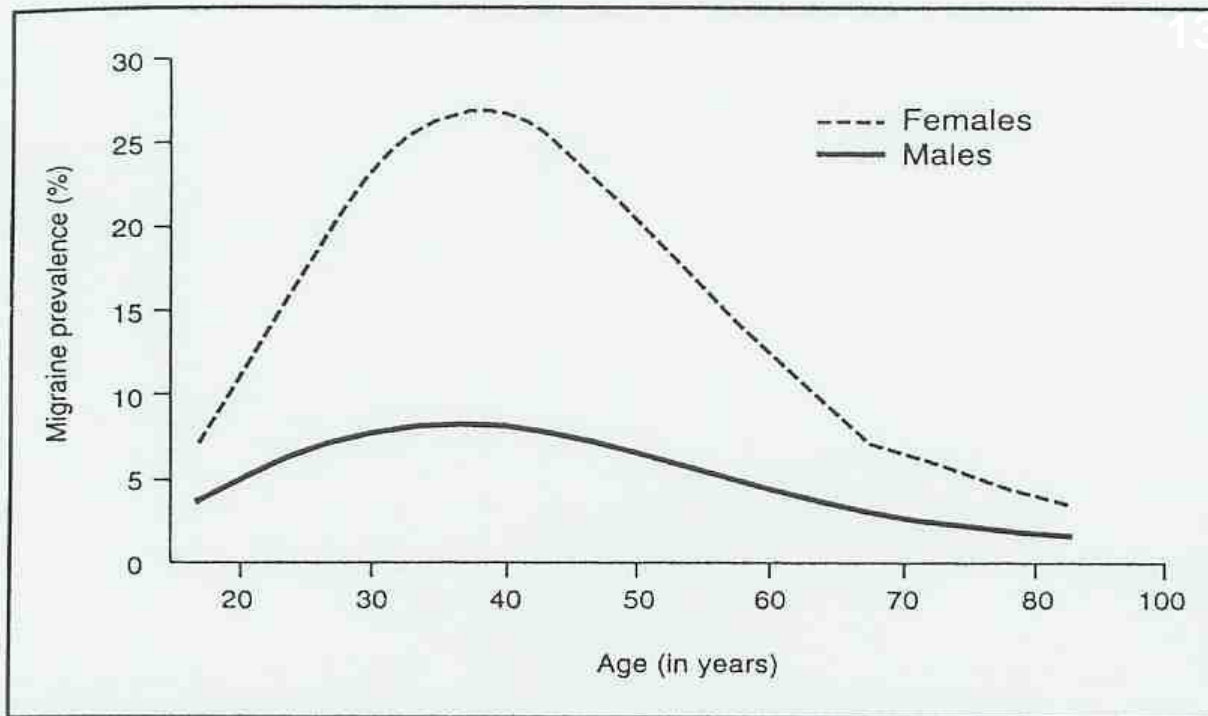


Figure 1. Migraine prevalence by age. Prevalence increased from 12 to 38 years of age in both females and males; the peak was considerably higher among females.

Neurology 1993; 43(suppl 3):S6-S10

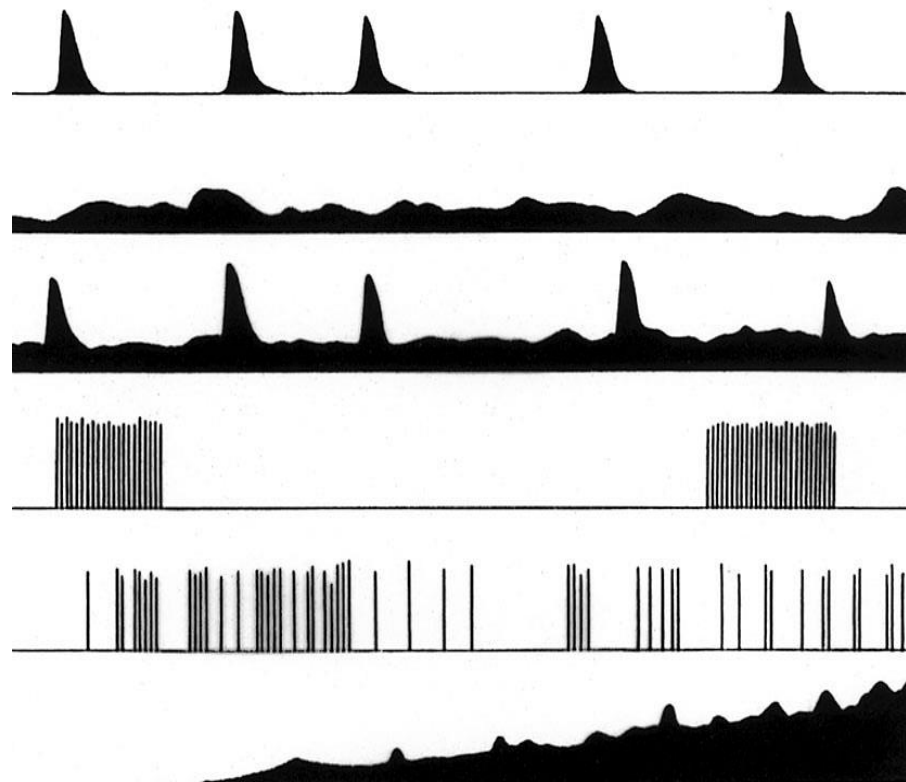
Hur ställer man diagnosen migrän?

- Migrän är en klinisk diagnos!
- Dvs diagnosen ställs utifrån hur patienten beskriver sin huvudvärk..
- .. och att anamnes/klinisk undersökning inte pekar på annan orsak till huvudvärken.
- Olika subtyper av migrän;
 - Migrän med aura
 - Migrän utan aura
 - Kronisk migrän

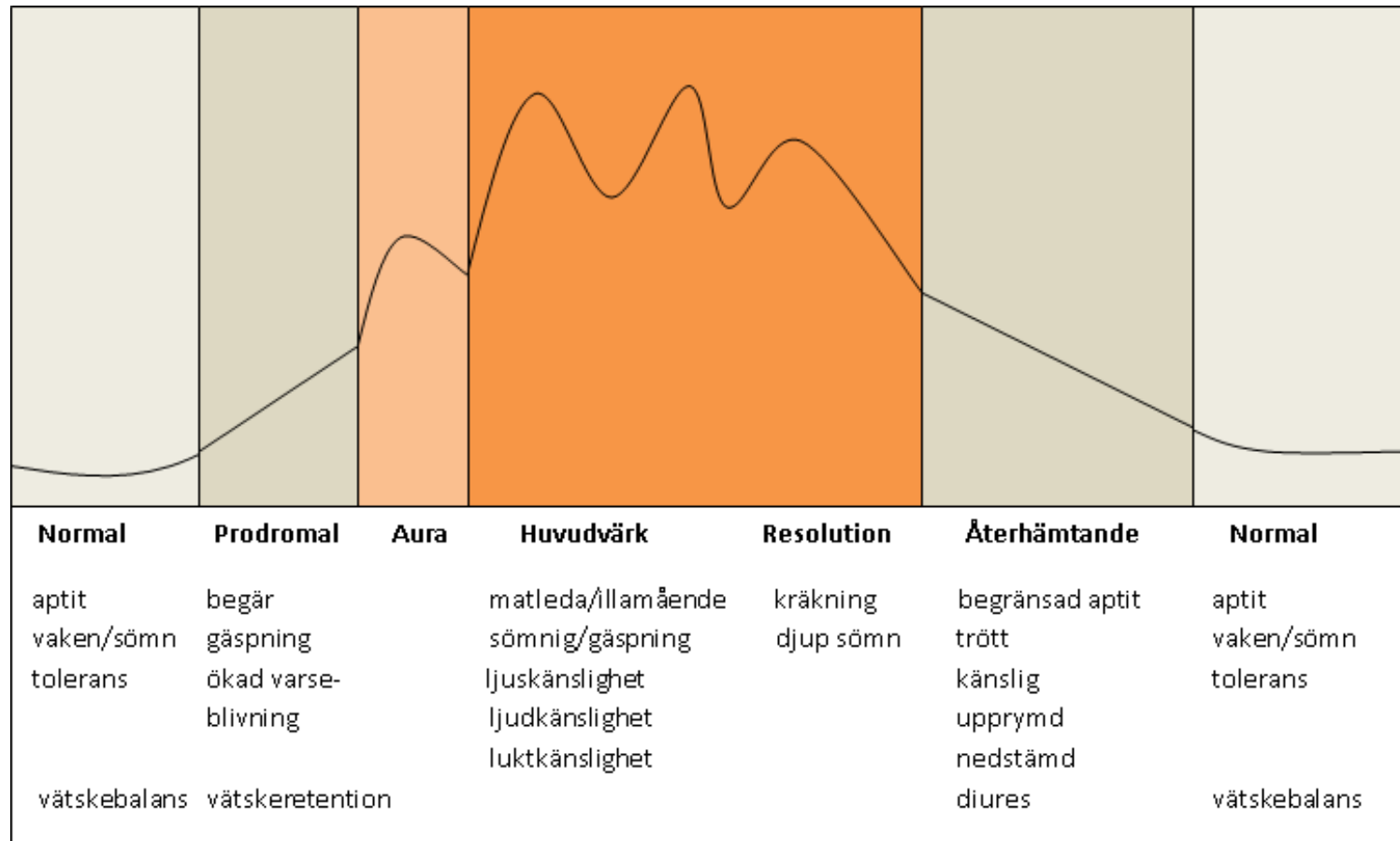
Smärtanamnes och tidsmönster - viktigt för diagnos

Viktiga frågor:

- Hur länge varar en huvudvärks-attack?
- Hur ofta kommer attackerna?
- Hur beskrivs smärtan -
 - Lokalisation?
 - Smärtans karaktär?
 - Svårighetsgrad?
 - Vad lindrar/förvärrar?
 - Förlopp? Effekt av läkemedel?
 - Associerade symtom?
 - Andra sjukdomar?
 - Ärftlighet för återkommande huvudvärk?



Migränattackens faser:



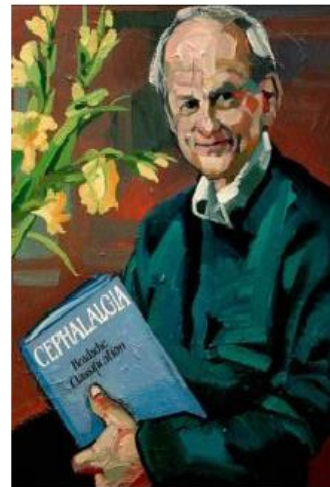
The International Classification of Headache Disorders

- diagnostiska kriterier för olika typer av huvudvärk

Home
How to use the classification
Classification
Part I: The primary headaches
1. Migraine
2. Tension-type headache (TTH)
3. Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs)
4. Other primary headache disorders
Part II: The secondary headaches

Home

The International Classification of Headache Disorders 3rd edition



On behalf of the Classification Committee of The International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). This follows the publication of ICHD-3 beta, and this has worked well. There have been excellent examples of trigeminal neuralgia among others. It was, for example, done in the main body of ICHD-3 beta, better distinguishing this headache, facial flushing and aural fullness, revealed that ICHD-3, where they invite further study. These are examples from the *Classification of Headache Disorders*.

A contributing reason for the beta version was, as we thought, the publication of ICD-11, from the World Health Organization (WHO). We hope that the final codes are still not available. We therefore have

ICHD-3 is published as the first issue of *Cephalalgia* in 2013. We call it. This first version was based primarily upon the opinion

Diagnostiska kriterier- Migrän utan aura

Baseras på hur huvudvärken beskrivs

- A. Minst 5 attacker som uppfyller kriterierna B-D
- B. Huvudvärksattacker varande 4-72 timmar (obehandlade)
- C. Uppfyller **2 av 4** smärtekriterier:
 - Halvsidig Måttlig till svår intensitet
 - Pulserande Förvärras vid fysisk aktivitet
- D. Åtföljs av **minst ett** av följande:
 - Illamående/kräkning
 - Överkänslighet för ljus och/el ljud.
- E. Förklaras ej bättre av annan ICHD-3 diagnos

Diagnostiska kriterier - Migrän med aura

baseras på hur auran beskrivs.

A. Minst 2 attacker som uppfyller kriterierna B-D.

B. Minst **en av följande** reversibla aura symtom:

Syn Känsel Retinal

Tal Motorisk Hjärnstam

C. Minst en av följande fyra karakteristika:

Minst 1 aura symtom som sprids över ≥ 5 min,

Om fler symtom sprids de efter varandra

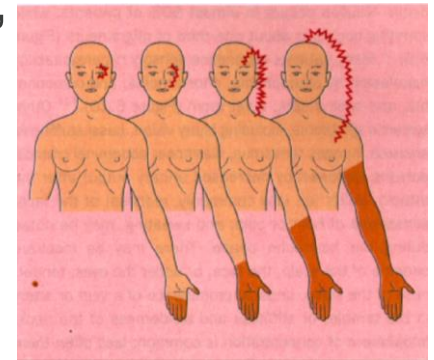
Varje aura symtom varar mellan 5-60 min

Minst ett aura symtom är unilateralt

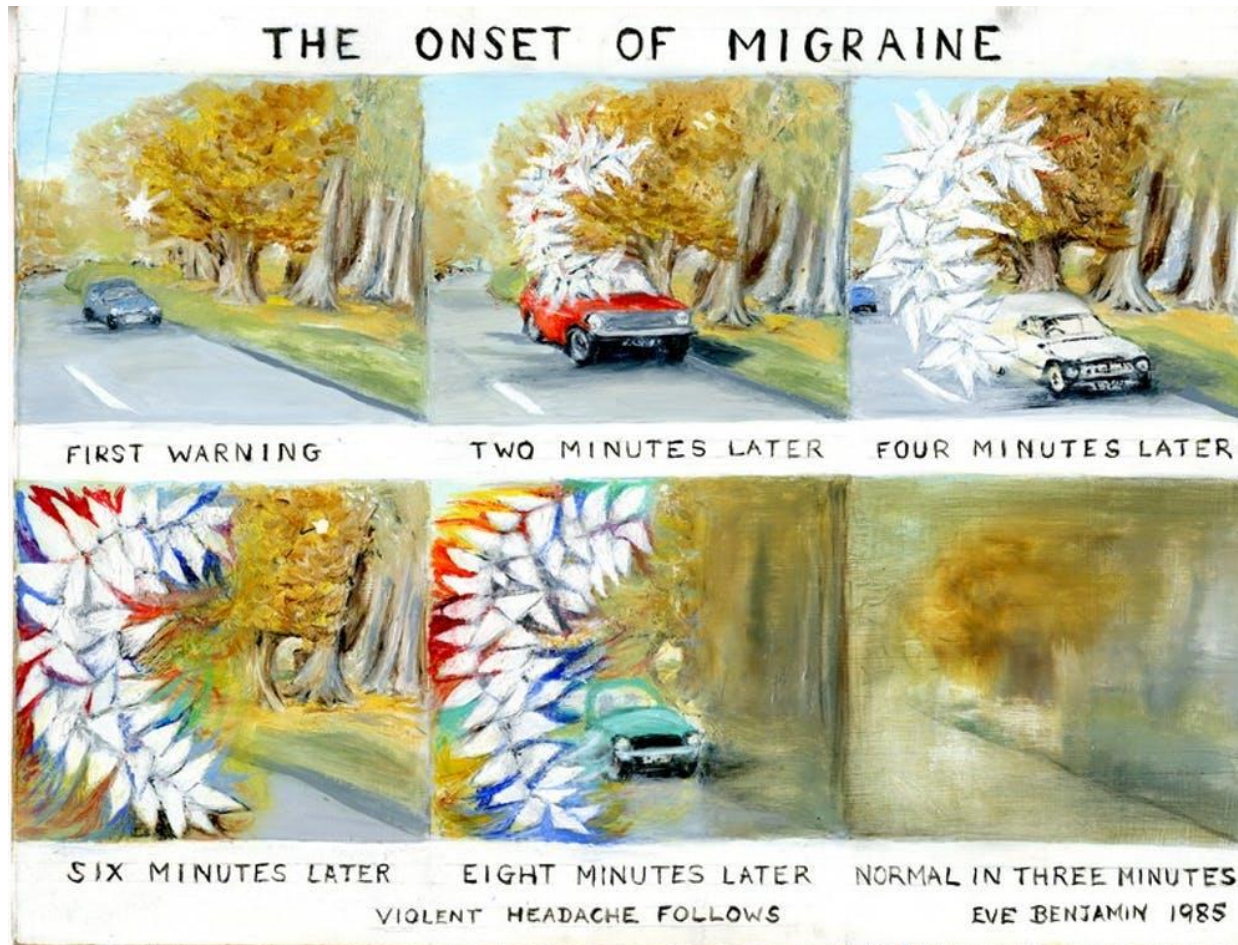
aura sker i anslutning eller återföljs av

huvudvärk inom 60min.

D. Ej bättre förklarad av annan ICHD-3 diagnos, TIA utesluten.

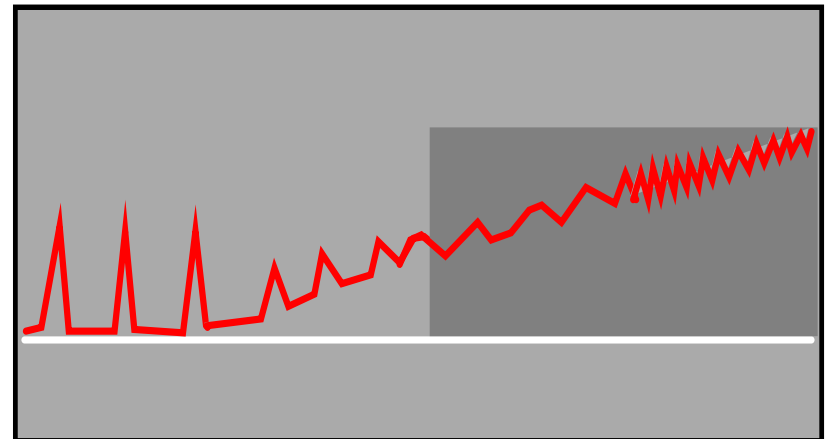


Migränaura



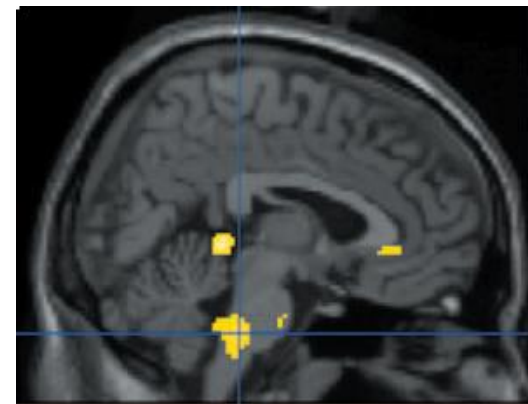
Kronisk migrän

- Huvudvärk (huvudvärk av spänningstyp och/eller migrän) mer än 15 dagar per månad mer än 3 månader. Varje dag mer än 4 timmar i genomsnitt
- Minst 8 dagar per månad bör migränkriterierna vara uppfyllda och/eller patienten svara på migränspecifik behandling
- Ca 2 % av befolkningen uppskattas ha kronisk migrän.
- Ofta underliggande läkemedels-utlöst huvudvärk som trigger.
- Diagnos → migrändagbok



Vad orsakar migrän?

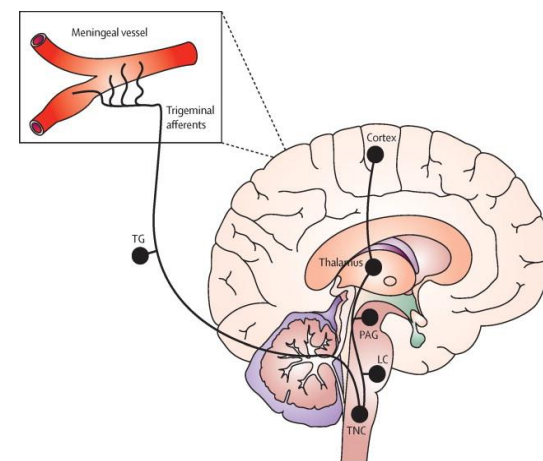
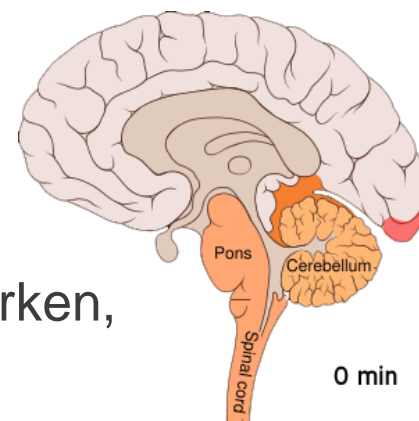
- Migrän är en neurovaskulär sjukdom, där själv migränanfallet anses ha en neurologisk genes men med sekundära effekter på hjärnan kärl.
- Den exakta sjukdomsmekanismen är oklar. Antas vara en medfödd överkänslighet med defekt i förmågan att hantera sensorisk signalatrafik.
- PET (positronemissionstomografi) under migrän har visat att det finns ett område i hjärnstammen som är aktiverat under migränanfall
– Migrängenerator? Weiller C, May A, Limmroth V et al 1995



Afridi et al, Brain 2005

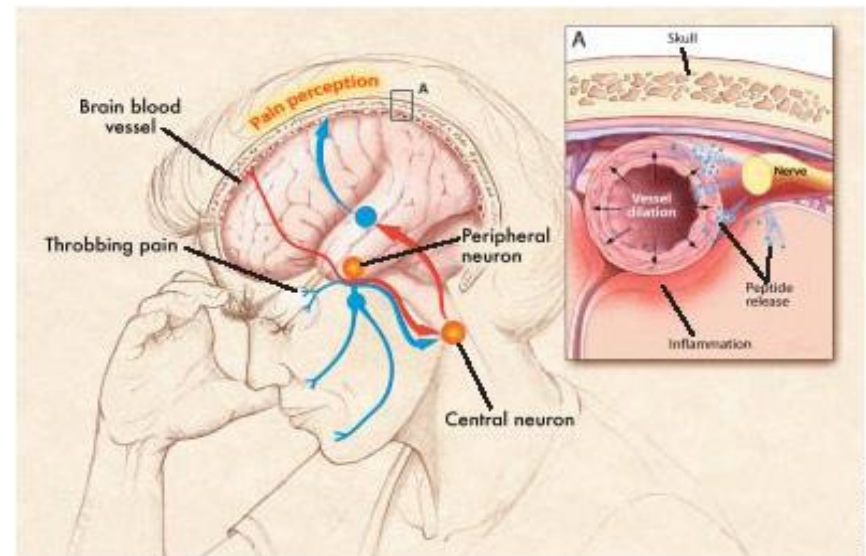
Migränauran orsakas av Cortical Spreading Depression (CSD)

- Fysiologisk reaktion. Inte specifik för migrän.
- Våg av depolarisering som sprider sig över hjärnbarken, börjar occipitalt och sprider sig framåt.
- Följs av neuronal hämning och leder till förändringar i hjärnans blodflöde med en initial ökning följt av en längre tids minskning.



Vad orsakar huvudvärken?

- Aktivering av det trigeminovaskulära systemet ger en vidgning av blodkärl i hjärnhinnorna samt en ökad känslighet hos smärtreceptorerna i kärlväggen.
- Frisättning av olika substanser:
 - CGRP
 - Substans P
 - Neurogen inflammation
- Trigeminal reflexbåge



Vanligt med underliggande ärftliga faktorer!

- Ca 70% av patienter med migrän har någon släktingar med sjukdomen.
- Risken för barn att drabbas om båda föräldrar har migrän är ca 70%.
- Ärftlighetsgången är oklar, sannolikt flera gener som samverka med en rad omgivningsfaktorer. *Montagna, Expert Rev. 2008*
- Ev koppling till köldanpassning? Teori om varför vanligare i nordliga breddgrader.
- Monogena varianter – Tex. Familjär Hemiplegisk Migrän → specifik sjukdomsgen med tydlig ärftlighetsgång orsakar sjukdomen.



Vad triggas migränanfall?

- Många patienter anger trigger till anfall.. Men kan ibland vara svårt att skilja från prodromalsymtom.
- Tex koppling mellan choklad och migrän, food-craving pga migrän istället för trigger?
- Möjliga triggers:
 - Stress, Avkoppling efter stress
 - Fasta
 - Födoämnen (Glutamat, Aspartam, Tanniner i vin
 - Väderomslag, luftföroreningar
 - Fysisk aktivitet
 - Muskelspänningar i nacke/axlar
 - Tandpressning

Hormonrelaterad migrän

- Vanligaste triggern för migrän hos kvinnor.
- Ca 50% anger ökad förekomst av migrän vid menstruation el ägglossning.
- Ev svårare anfall, sämre svar på läkemedel.
- Orsakas av sjunkande östrogennivåer

Vad kan vi göra för att behandla migrän?

- Migrän skiljer sig mycket mellan olika patienter, från lindriga anfall några gånger per år till kronisk migrän.
- Många gånger skillnader inom samma individ under livets gång.
- Vi kan vanligtvis inte bota migrän, men med livsstilsåtgärder och medicinering kan vi minska besvären genom att patienten får bättre hjälp att bryta anfallen och/eller höja tröskeln för att trigga migrän → minska frekvensen av anfall.



- Bara cirka hälften av patienterna som söker sjukvård på grund av migrän.
- Majoritet av migrän patienter använder ej specifika migränläkemedel, triptaner på grund av biverkningar eller bristande tillgång till vård.
- Merparten av patienterna ses inom primärvården. Till neurology vid behov av förebyggande behandling, kronisk migrän.
- Vid profylaktisk behandling med läkemedel svarar ca 40-50% av patienterna med en minst minst 50% minskning av antal migränattacker. *Tfelt-Hansen and Olesen, CNS Drugs 2012;26:375-82*

Behandling av migrän

Anfallskuperande

Icke-farmakologisk:

Vila tyst/mörkt
Sömn

Farmakologisk:

Smärtstillande Im
Antiemetika

Förebyggande

Icke-farmakologisk:

Migrändagbok
Fysisk aktivitet
Sjukgymnastik
Neuromodulering

Farmakologisk

Många olika alternativ!
Episodisk/Kronisk?
Samsjuklighet?

Anfallskuperande behandling - behandlingstrappan:

**Ta tabletterna tidigt
och i adekvat dos –
så snart symtom på
huvudvärk!**

Egen-
behandling

Enkla
läkemedel

NSAID
+/-
Primperan

Triptaner
Profylax

Förebyggande behandling

- När bör man sätta in förebyggande behandling?
Beror på frekvens, svårighet av anfallen, men en tumregel är att sätta in vid tre eller fler anfall/månad.
- Viktigt med icke-farmakologisk förebyggande behandling. Kan sättas in tidigare eller som komplement till läkemedel.
- Eliminera triggerfaktorer! Regelbundna sömn-, matvanor
- Fysioterapi (Ergonomiska råd, avslappningsövningar, psykosomatisk sjukgymnastik, akupunktur)
- Medicinsk yoga

Fysisk aktivitet – viktig förebyggande behandling!

Aerobisk träning under 12 veckor har visat lika goda resultat som avspänning och medicinering med topiramate (Topimax) avseende reduktion av migrän frekvens Varkey et al. Cephalalgia. 2011

Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls

Emma Varkey¹, Åsa Cider^{1,2}, Jane Carlsson¹ and
Mattias Linde^{1,3,4}

Abstract

Aim: Scientific evidence regarding exercise in migraine prophylaxis is required. Therefore this study aimed to evaluate the effects of exercise in migraine prevention.

Methods: In a randomized, controlled trial of adults with migraine, exercising for 40 minutes three times a week was compared to relaxation according to a recorded programme or daily topiramate use, which was slowly increased to the individual's highest tolerable dose (maximum 200 mg/day). The treatment period lasted for 3 months, and migraine status, quality of life, level of physical activity, and oxygen uptake were evaluated. The primary efficacy variable was the mean reduction of the frequency of migraine attacks during the final month of treatment compared with the baseline.

Results: Ninety-one patients were randomized and included in the intention-to-treat analysis. The primary efficacy variable showed a mean reduction of 0.93 (95% confidence interval (CI) 0.31–1.54) attacks in the exercise group, 0.83 (95% CI 0.22–1.45) attacks in the relaxation group, and 0.97 (95% CI 0.36–1.58) attacks in the topiramate group. No significant difference was observed between the groups ($p = 0.95$).

Conclusion: Exercise may be an option for the prophylactic treatment of migraine in patients who do not benefit from or do not want to take daily medication.

Cephalalgia
31(14) 1428–1438
© International Headache Society 2011
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102411419681
cep.sagepub.com


Neuromodulation

Vagusnerv-stimulering



Cephalo- Stimulering av N. Supraorbitalis



- Perifer nervstimulering – neuromodulation
- Icke-invasiva metoder.
- Minskad excitation och ökad inhibering av flera smärtvägar

Farmakologisk behandling av migrän

- Flera olika alternativ:

Betablockerare

Inderal, Seloken

ACE-hämmare

Candesarstad

Pizotifen

Sandomigrin

Kalciumantagonister

Verapamil, Sibelium

Tricykliska antidepressiva

Saroten

Epilepsi-läkemedel

Topimax, Ergenyl

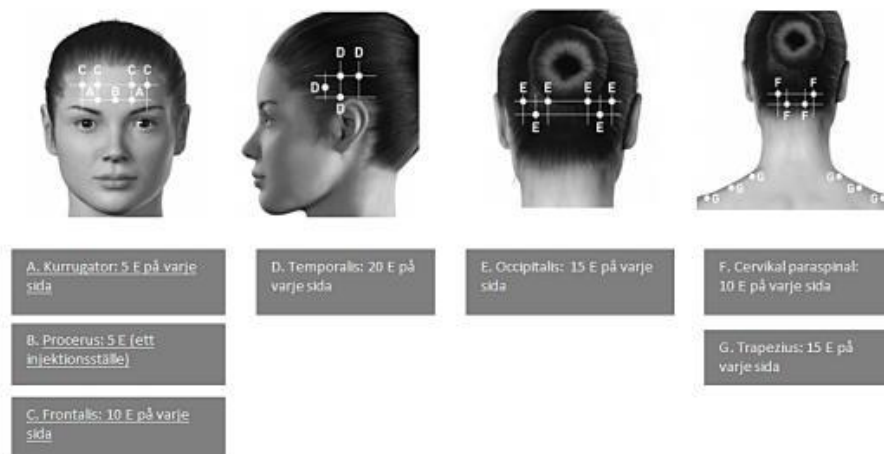
Hormonbehandling

P-piller, Östrogen

- Välj preparat beroende på samsjuklighet

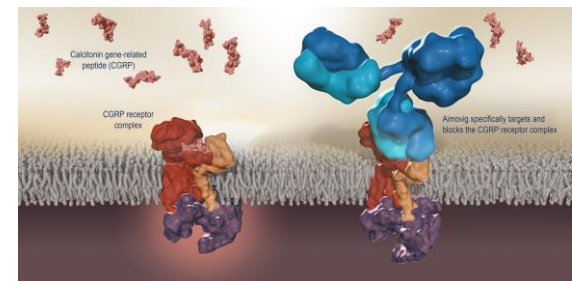
Behandling vid kronisk migrän

- Botoxbehandling sc var 12:e vecka
- Ges enligt särskilt schema.
- Verkningsmekanism via perifera sensoriska vägar (hämning av smärtmediatorer), inte muskelavslappnande effekt.
- Utvärdering av effekt efter tre behandlingsomgångar.



CGRP-antagonister – Nya läkemedel vid kronisk migrän!

- Bakomliggande svensk grundforskning.
- Monoklonal antikropp som binder mot CGRP eller dess receptor.
- Aimovig – första läkemedlet ute på svensk marknad sedan årsskiftet. Ges som injection var 4:e vecka.
- Positiv effekt i alla studier, 40-50% fick 50% reduktion i antal anfall.
- Tolerabelt, snabbt insättande effekt.



Hur gick det då för vår patient?

Diagnos:

- Kronisk migrän – daglig huvudvärk och 10-15 migrändagar/månad.
- Läkemedelsutlöst huvudvärk.

Behandling:

- Avgiftning med stöd av sjuksköterska på mottagningen
- Remiss sjukgymnast för paramedicinsk behandling
- Utprovning av Cefaly
- Framkommer stort underliggande ångestinslag → remiss till psykolog/psykiater för KBT och antidepressiv behandling
- Insättning av profylax

Utfall:

- Positiv effekt av avgiftning och paramedicinsk behandling.
- Förbättrad kroppskänedom. Minskad ångest efter KBT och SSRI.
- Successiv regress av daglig huvudvärk och minskad frekvens av migränanfall.
- Vid slutbesök okt 2017 fortsatt lättare huvudvärk men begränsar henne ej, tar inga läkemedel. Migrän ca 2 ggr/månad men då god effekt av Sumatriptan.
- Återgått till tidigare studier. Ser med tillförsikt på framtiden.

Take home message

- Migrän – vår vanligaste neurologiska sjukdom.
- Orsakar stort lidande för enskilda patienter och innebär stora samhällsekonomiska kostnader.
- Klinisk diagnos!
- Går att behandla men kräver uthållighet och ofta upprepad kontakt under en längre tid.
- Många nya läkemedel på ingång ger hopp för framtiden.

Tack för uppmärksamheten!

