

# Ny behandling vid migrän kräver bättre vårdstruktur

## 90 PROCENT BLIR HJÄLPTA I PRIMÄRVÅRDEN – FÅTALET BEHÖVER INSATSER AV SPECIALIST

**Anna Sundholm**, doktorand, biträdande överläkare, sekreterare, patientflöde huvudvärk, tema neuro, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge  
 ● [anna.sundholm@sl.se](mailto:anna.sundholm@sl.se)

**Anna Steinberg**, med dr, överläkare, styrelseledamot, patientflöde stroke, tema neuro, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; båda företrädar Svenska huvudvärkssällskapet

Migrän är en kronisk neurologisk sjukdom med återkommande huvudvärksepisoder och varierande fria intervall. Huvudvärken är vanligen lokaliserad till ena tinningen och är av pulserande karaktär. Smärtan är oftast sidoväxlande. Associerade symtom är illamående, kräkningar och ökad känslighet för ljus och ljud [1]. Migrän rankas som den tredje mest invaliderande sjukdomen bland alla sjukdomar globalt i åldern 25–40 år [2]. Sjukdomen är associerad med signifikant sjuklighet och avsevärd negativ inverkan på livskvaliteten [3].

Prevalensen av migrän i Sverige uppskattas till 13 procent [4] och prevalensen av kronisk migrän till ca 1–2 procent [5]. Variationen i svårighetsgrad är stor. De individer som har lindrig migrän drabbas kanske bara några gånger per år av anfall. I bästa fall kan dessa anfall kuperas av svagare analgetika som paracetamol, acetylsalicylsyra och NSAID, som kan köpas receptfritt. Många människor har dock betydligt svårare besvär (≥4 anfall per månad) och behöver kontinuerlig förebyggande behandling för att minska besvären [6]. Ytterligare en grupp individer lider av sk kronisk migrän, som innebär att de har minst 15 huvudvärksdagar/månad, varav minst 8 dagar utgörs av migrän [1].

Kronisk migrän är allvarligt invalidiserande och förknippad med funktionsnedsättning, minskad livskvalitet och ökat utnyttjande av hälsovårdsresurser [7]. Men även patienter med högfrekvent episodisk migrän, som inte uppfyller kriterierna för kronisk migrän, kan uppvisa likartad invalidisering och är i stort behov av adekvat hjälp för att förhindra utveckling till svårare, kronisk migrän.

### Tillgång till behandling – stora skillnader i landet

Migrän är således mycket vanligt förekommande och skapar stort lidande. Det rapporteras också stora skillnader avseende tillgång till behandling för migränpatienterna över landet. Patientföreningen Huvudvärksförbundet har genomfört en undersökning som visar på stora brister när det gäller att få rätt hjälp

från sjukvården för sin sjukdom. Så många som 61 procent upplevde sig felbehandlade, 70 procent upplevde att migränen påverkade vanligt arbete och 88 procent att sjukdomen hindrade dem att uppnå sin fulla potential [8].

Just nu sker mycket inom migränområdet med introduktion av nya terapier som öppnar möjligheter för bättre omhändertagande av denna patientgrupp. Med denna artikel vill vi belysa de nya möjligheter dessa behandlingar medför men också ge en uppdatering av det basala omhändertagandet av patienten med migrän.

### Primär handläggning

För att stärka kunskap om och handlägningsrutiner vid den vanligaste svåra huvudvärkssjukdomen, migrän, har Svenska huvudvärkssällskapet under 2018 utgivit »Behandlingsplan för migrän vid första linjens sjukvård« [9] (Tabell 1). Behandlingsplanen ska ses som en vägledning för framför allt primärvården. Om man följer behandlingsplanen uppfylls en stor del av den basala sjukvård som bör erbjudas alla migränpatienter. Då har också de första behandlingsstegen och utvärdering av behandlingar genomförts, vilket medför att de flesta patienter får adekvat utredning och behandling inom primärvården och att rätt patienter, dvs de med svårast migrän eller oklar diagnos, remitteras vidare och får möjlighet att träffa en specialist och tillgång till mer avancerad behandling.

Hos specialisten finns möjlighet till flera behandlingsmetoder, såsom flertalet tablettbehandlingar mot migrän med varierande evidensgrad, fysioterapi

### HUVUDBUDSKAP

- Huvudvärk är den vanligaste neurologiska sjukdomen under yrkesverksam ålder. Den vanligaste svåra huvudvärkssjukdomen, migrän, ger stor påverkan på patientens hälsa och välbefinnande och medför stora samhällskostnader.
- Ett nytt läkemedel, en monoklonal antikropp mot CGRP (kalcitoninogenrelaterad peptid), finns på marknaden och ger nya möjligheter för migränvården.
- I artikeln sammanfattar vi det basala omhändertagandet av patienter med migrän samt beskriver riktlinjerna för hur det nya läkemedlet ska förskrivas. Vi belyser också hur införande av nya avancerade behandlingar kräver en välorganiserad vårdkedja.

»Just nu sker mycket inom migränområdet med introduktion av nya terapier som öppnar möjligheter för bättre omhändertagande av denna patientgrupp.«

**TABELL 1.** Behandlingsplan för migrän vid första linjens sjukvård (modifierad från [9]). (ICHD = International Classification of Headache Disorders.)

● Säkerställ korrekt diagnos och kartlägg huvudvärkssituationen	Anamnes	Beskrivning av anfall. Har patienten flera huvudvärkstyper? Vad sker under ett anfall (längd, symtom m.m)? Uppfylls migränkriterier? Det finns ett 100-tal huvudvärksdiagnoser, konsultera ICHD-3 (Cephalalgia 2018) eller Svenska huvudvärkssällskapets webbplats, <a href="http://www.huvudvarkssallskapet.se">www.huvudvarkssallskapet.se</a>
	Huvudvärksdagbok	Hur ofta kommer huvudvärken? Hur svår är den? (Grad 1–3 motsvarar lindrig, måttlig, svår huvudvärk.) Underlag för huvudvärksdagbok kan hämtas på <a href="http://www.huvudvarkssallskapet.se">www.huvudvarkssallskapet.se</a>
	Diagnos	Klassifikation: migrän med och utan aura ( <a href="http://www.huvudvarkssallskapet.se">www.huvudvarkssallskapet.se</a> )
	Atypisk	Vid ny huvudvärk eller avsevärd förändring: Utredning med DT/MR, blodprovstagnig. Remiss till specialläkare om patienten inte svarar på initiala behandlingsförsök och diagnosen fortsatt är oklar (atypiska anfall, förändrad anfallssituation, debut efter 50 års ålder, svår migrän under graviditet)
● Akutbehandling vid migränanfall	Vila	Vila i mörkt och tyst rum. Eventuellt kyla på pannan
	Verksamma smärtstillande läkemedel (observera att smärtstillande läkemedel med kodein/morfin ska undvikas)	Behandling i olika steg beroende på svårighetsgrad och hur patienten svarar på behandlingen: Steg 1 = Enkla receptfria smärtstillande läkemedel (paracetamol, acetylsalicylsyra, NSAID) Steg 2 = Receptbelagda antiinflammatoriska smärtstillande medel (naproxen, diklofenak) Steg 3 = Triptaner (sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan m fl). (Observera att dessa läkemedel är kontraindicerade/att försiktighet krävs vid hjärt-kärlsjuklighet) Addera eventuellt med läkemedel mot illamående (t ex metoklopramid) Välj administrationssätt (tabletter, stolpiller, nässprej, injektionspenna) beroende på symtombild
● Andra faktorer som bidrar till högfrekvent migrän	Analysera migränsituationen	Utgå från huvudvärksdagboken. Vad är huvudproblemet? Vad brukar utlösa migrän? Försök åtgärda dessa faktorer Eventuell samsjuklighet som bör behandlas (depression, ångest, sömnrubning osv) Yttre faktorer som kan påverkas, t ex slarv med matintag (blodsockersvängningar), oregelbunden sömn Tydligt hormonellt driven migrän (nästan bara runt menstruation och ägglossning) Annan samtidig huvudvärk som förvärrar, t ex spänningshuvudvärk eller läkemedelsutlöst huvudvärk
● Förebyggande behandling vid migrän >3 dagar/månad	I första hand	Betablockerare (metoprolol, propranolol), kandesartancilexetil, amitriptylin
	I andra hand	Topiramet
	Utvärdera behandling efter 3 månader	Effektiv behandling bör reducera antalet migrändagar med 50 procent och göra anfallen lindrigare/lättare att behandla. Remiss till specialläkare (neurolog/huvudvärkspecialist) om patienten inte svarar på försök med minst två förebyggande läkemedel eller om dessa är kontraindicerade
● Kronisk migrän (huvudvärk >15 dagar/månad, varav minst 8 dagar med migrän) under minst 3 månader	Förebyggande behandling	Pröva om möjligt minst två olika förebyggande läkemedel enligt ovan. Dokumentera i journalen
	Avgifta	Avgifta vid högfrekvent läkemedelsanvändning ( <a href="http://www.huvudvarkssallskapet.se">www.huvudvarkssallskapet.se</a> )
	Utvärdera behandling efter 3 månader	Om utebliven behandlingseffekt efter 3 månader ska patienten remitteras till specialist för bedömning och behandling. Utöver olika tablettbehandlingar finns möjlighet att behandla med botulinumtoxin enligt speciellt migränschema eller behandla med antikropp mot kalcitoninrelaterad peptid (CGRP). Andra möjligheter är t ex neuromodulatoriska behandlingar som stimulering liknande TENS i pannan (Cefaly), blockader, fysioterapeutiska behandlingar (kroppskännedom, akupunktur), stresshantering (t ex kognitiv beteendeterapi), fysisk träning osv

och neuromodulatoriska behandlingar. Vid kronisk migrän finns i dag också möjlighet till behandling med botulinumtoxin samt numera även behandling med monoklonal antikropp mot CGPR (kalcitonin-genrelaterad peptid).

### Utveckling av specifik behandling riktad mot CGRP

Den första kunskapen om neurotransmittorn CGRP och sambandet med sjukdomarna migrän och Hortons huvudvärk kom redan i början av 1980-talet [10]. Det visade sig ganska snart att CGRP var en magnifik vasodilator av den cerebrala cirkulationen [11]. Man har visat att CGRP är signifikant förhöjd i vena jugularis under pågående migrän- respektive Horton-attack [12, 13]. Frisättningen av CGRP är en del av den s k trigeminovaskulära reflexen, som är involverad i patologin vid migrän [14, 15].

Flera behandlingsstudier med monoklonala anti-

kroppar mot CGRP-molekylen eller CGRP-receptorn har visat sig ha effekt som förebyggande behandling hos migränpatienter [16]. Fyra olika behandlingar med monoklonala antikroppar har utvecklats:

- erenumab
- galcenezumab
- fremanezumab
- eptinezumab.

De tre första av dem har under det senaste året godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. Från första januari i år ingår den första behandlingen med monoklonal antikropp mot CGRP-receptorn, erenumab, i läkemedelshögnadsskyddet med begränsad subvention.

### Rekommendationer om förskrivning av erenumab

Vi på Svenska huvudvärkssällskapet har på vår webb-

## FAKTA 1.

### Behandling och uppföljning vid förskrivning av erenumab

#### FÖRE BEHANDLING

Innan behandling startas ska patienten ha fört huvudvärksdagbok under minst 4 veckor. Även HIT-6 ska gärna fyllas i som komplement.

- Nationellt rekommenderas att Svenska neuroregister (delregistret Svår neurovaskulär huvudvärk) används. Patienten fyller själv i huvudvärksdagbok och HIT-6 via sms-registrering och egen inloggning i patientdelen före besök/vid uppföljning.

#### VID BEHANDLINGSSTART

Om patienterna uppfyller kriterierna ovan och beslut fattas om behandling med erenumab skrivs recept för 3 månader (3 sprutor).

- Det är fördelaktigt att första sprutan tas med instruktion på mottagningen, om möjligt av huvudvärkssjuksköterska.

#### UPPFÖLJNING

Uppföljande återbesök/telefonkontakt 1-2 gånger under de första 3 månaderna.

- Huvudvärksdagboken utvärderas, gärna även HIT-6 (objektiv utvärdering av behandlingseffekt är ett krav för fortsatt behandling).
- Vid uppföljning efter 3 månader tas ställning till
  - fortsatt behandling om god effekt
  - doshöjning (dubbla dosen) om partiell effekt
  - utsättning av erenumab om ingen effekt uppnåtts.

(HIT-6 [headache impact test] = frågeformulär som mäter funktionshinder/påverkan av huvudvärk.)

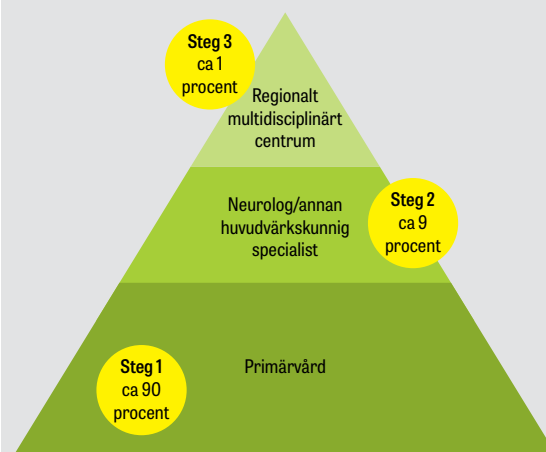
plats ([www.svenskahuvudvarksallskapet.se](http://www.svenskahuvudvarksallskapet.se)) lanserat riktlinjer för hur vi anser att man bör tolka Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) begränsade förskrivningsrätt. För att förskrivning av erenumab ska falla under läkemedelsförmånen gäller

- att patienten uppfyller diagnoskriterierna för kronisk migrän
- att patienten har prövat minst två evidensbaserade profylaktiska behandlingar mot migrän ur olika läkemedelsgrupper i tillräcklig dos och tid för att kunna utvärdera behandlingseffekt. (Vi rekommenderar som minimum att betablockerare alternativt kandesartan och gärna ett antiepileptikum [t ex topiramat] ska ha prövats om det inte föreligger kontraindikationer.)
- att förskrivaren är neurolog/läkare verksam vid neurologiklinik eller läkare på enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

EMA har godkänt att behandlingen ges till patienter som inte uppfyller kriterierna för kronisk migrän men som har måttlig till svår migrän >4 dagar per månad. I Sverige ingår dock sådan förskrivning inte i läkemedelssubventionen. Recept får då skrivas utan förmån, dvs patienten står själv för hela kostnaden (ca 5 000 kronor/mån).

TLV anser att det är viktigt att effekten av erenumab

FIGUR 1. Organisation av huvudvärksvården



► Svenska huvudvärksallskapetets rekommendationer för huvudvärksvårdens organisation. Procentsiffrorna anger andel av migränpopulationen.

»Patienter med svår migrän eller annan oklar eller svår huvudvärksjukdom behöver dock specialistvårdens resurser.«

följs upp med huvudvärksdagbok i Svenska neuroregister (delregistret Svår neurovaskulär huvudvärk) i enlighet med behandlingsrekommendationer. Se Fakta 1 för Svenska huvudvärksallskapetets rekommendation av rutiner vid behandling och uppföljning.

Svenska huvudvärksallskapet anser att det är acceptabelt att under insättning parallellt behålla annan tablettbehandling, som kan sättas ut när behandlingseffekt uppnåtts. Dock rekommenderas i dag ännu inte kombinationen monoklonal CGRP-antikropp och botulinumtoxin, men terapibyte kan ske direkt utan att invänta behandlingsuppehåll. Enstaka patienter bedöms sannolikt behöva fortsatt kombinationsbehandling med tillägg av profylaktisk tablettbehandling (kombinationsbehandling som vid svårare migrän) om behandling med monoklonal CGRP-antikropp visats ge bra men otillräcklig effekt.

De vanligaste beskrivna biverkningarna vid erenumabbehandling är förstoppning och lättare kronisk bakgrundshuvudvärk. Uppskattningsvis upplever ca 20-25 procent av studiepatienterna otillräcklig effekt eller till och med förvärrad migrän; dock saknas publicerad analys av icke-responder.

Behandlingseffekt bedöms föreligga om patienten uppnår minst 30 procents reduktion av antalet migrändagar, dvs det krävs minst 30 procents anfallsreduktion för fortsatt behandling. Om patienten har

exceptionellt god behandlingseffekt (dvs helt/nästan helt huvudvärksfri) bör behandlingen ändå fortgå minst 12-18 månader. Vid ställningstagande till avslutning rekommenderas i första hand att glesa ut behandlingen till 1,5 månaders intervall, därefter 2 månaders intervall. Prova därefter att sätta ut läkemedlet. Om patienten får förvärrad migrän vid utsättnings-/utglesningsförsök återupptas den ursprungliga doseringen av den monoklonala CGRP-antikroppen.

Behandling med monoklonal CGRP-antikropp är kontraindicerad om patienten utvecklar överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Inga säkerhetsstudier finns på unga <18 år, varför behandling till personer <18 år inte rekommenderas. Behandlingen rekommenderas inte heller under graviditet och amning på grund av avsaknad av data. På grund av läkemedlets långa halveringstid rekommenderas ett uppehåll på 6 månader före graviditet. Djurstudier har dock inte visat reproduktions-skadliga effekter. Uppgifter om huruvida läkemedlet överförs till bröstmjolk saknas.

## Rätt vård till rätt patient

Eftersom migrän är en mycket vanlig sjukdom kan inte alla patienter med denna diagnos träffa neurologspecialist. Patienter med svår migrän eller annan oklar eller svår huvudvärksjukdom behöver dock specialistvårdens resurser. Svenska huvudvärksällskapet har utifrån europeiska rekommendationer [17, 18] utarbetat en rekommendation om hur huvudvärksvården i Sverige bör organiseras för att möjliggöra bättre resursfördelning.

Europeiska hälsoekonomiska beräkningar har visat att migrän orsakar stora samhällskostnader, med slutsatsen att förbättring av huvudvärksvården är möjlig samtidigt som det samhällsekonomiskt kan vara kostnadsbesparande [19]. Majoriteten av migränpatienterna (ca 90 procent) kan skötas via primärvården med första linjens behandling (Tabell 1); när denna inte fungerar krävs mer specialiserad hjälp (Figur 1).

Steg 2 i pyramiden innebär remiss till neurolog men kan eventuellt också innebära annan huvud-

värkskunnig läkare med annan grundspecialitet (t ex smärtläkare). Dennes uppgift kan vara allt från vidare utredning av diagnos till att pröva mer avancerade migränbehandlingar. Vid kronisk migrän kan behandling med botulinumtoxin enligt speciellt migränschema och de nya injektionsbehandlingarna med monoklonala antikroppar mot CGRP vara aktuella. De flesta patienter bedöms kunna få tillräcklig hjälp på steg 2 (Figur 1).

Ett fåtal patienter behöver remitteras vidare för bedömning av huvudvärksteam med huvudvärkspecialist. Detta gäller patienter som trots omfattande utredning har fortsatt oklar huvudvärk eller som har ovanliga primära eller sekundära huvudvärkstillstånd eller av andra skäl behöver remitteras vidare. Även patienter med behandlingsrefraktär huvudvärk kan behöva remitteras till huvudvärksteam. På steg 3 i vårdkedjan för huvudvärk (som bör finnas inom varje sjukvårdsregion i landet) ska det finnas ett specialiserat multidisciplinärt huvudvärksteam.

Det förekommer att patienter har så svår behandlingsresistent huvudvärk att man trots många olika försök till behandling ändå inte kommer vidare utan att det krävs överväganden om mer ovanlig behandling, t ex kirurgisk intervention (ganglion sphenopalatinum-stimulering [SPG], occipitalnervsstimulering [ONS], djup hjärnstimulering [DBS]), eller att det behövs ett diskussionsforum för de mest ovanliga/komplicerade patientfallen. Vi hoppas att telemedicinska möjligheter i framtiden kan utnyttjas för att underlätta kommunikationen om de svåraste patientfallen för att möjliggöra bästa möjliga jämlika vård. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anna Sundholm är medicinsk expert åt Allergan (föreläsningar, utbildning om kronisk migrän och botulinumtoxin) och Novartis (rådgivande kommitté, föreläsningar).

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:FTS7*

## REFERENSER

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602.
- Bigal M, Serrano D, Reed M, et al. Chronic migraine in the population - burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008;71(8):559-66.
- Dahlöf C, Linde M. One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. Cephalalgia. 2001;21(6):664-71.
- May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016;12(8):455-64.
- Silberstein SD. Current management: migraine headache. CNS Spectr. 2017;22(S1):1-13.
- Blumenfeld A, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia. 2011;31(3):301-15.
- Huvudvärksförbundet. www.huvudvarksforbundet.se
- Svenska huvudvärksällskapet. Behandlingsplan för migrän vid första linjens sjukvård. 2 okt 2018. [http://www.huvudvarksallskapet.se/upload/fil\\_45.pdf](http://www.huvudvarksallskapet.se/upload/fil_45.pdf)
- Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. Headache. 2015;55(9):1249-55.
- Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, et al. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. Neurosci Lett. 1985;58(2):213-7.
- Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990;28(2):183-7.
- Goadsby P, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigemino-vascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain. 1994;117(Pt 3):427-34.
- McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, et al. Calcitonin gene related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83(15):5731-5.
- Edvinsson L, Jansen Olesen I, Kingman TA, et al. Modification of vasoconstrictor responses in cerebral blood vessels by lesioning of the trigeminal nerve: possible involvement of CGRP. Cephalalgia. 1995;15(5):373-83.
- Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, et al. New trends in migraine pharmacology: targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) with monoclonal antibodies. Front Pharmacol. 2019;10:363.
- Steiner TJ, Antonaci F, Jensen R, et al; European Headache Federation; Global Campaign against Headache. Recommendations for headache service organisation and delivery in Europe. J Headache Pain. 2011;12(4):419-26.
- Steiner TJ, Gobel H, Jensen R, et al; European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Headache service quality: the role of specialized headache centres within structured headache services, and suggested standards and criteria as centres of excellence. J Headache Pain. 2019;20(1):24.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. 2012;19(5):703-11.

## SUMMARY

### **New migraine treatment requires better health care structure**

Headache disorders are the most common neurological disorders during active life. They cause a great impact on health and well-being of many individuals in Sweden as well as large social costs and impact on private and working life. A new drug, monoclonal antibodies towards the CGRP receptor, is on the market and brings new opportunities to migraine care. The article summarizes a new treatment plan for the basic care of migraine patients and how the new drug should be managed. We also highlight how the introduction of new advanced therapies needs a well-organized health care organization.