
Migrän och neurologens gamla versus nya verktygslåda

VILLE ARTTO

Migrän orsakar betydande mänskligt lidande på individnivå och, eftersom sjukdomen är så vanlig, också betydande ekonomiska förluster på samhällsnivå. Kärnan i läkemedelsbehandling av migrän med sporadiska symtom är effektiva läkemedel som tas i rätt tid vid ett migränanfall. Vid mer aktiv migrän är det viktigt att överväga profylaktisk läkemedelsbehandling. Dessutom är det viktigt att identifiera och undvika faktorer som predisponerar för anfall, och också faktorer som kan göra att migrän blir kronisk.

Gepanter och ditaner kommer i framtiden att erbjuda flera alternativ för behandling av migränanfall. Icke-specifika preparat såsom betablockerare, sartaner, tricykliska antidepressiva medel och antiepileptika har traditionellt använts för profylaktisk behandling av migrän. De nya CGRP-antikropparna lindrar signifikant symtomen hos ungefär varannan person med svår migrän, och hos en liten del av patienterna kan symtomen försvinna nästan helt. CGRP-antikroppar är så vitt vi nu vet säkra och tolereras väl, men det finns fortfarande bara begränsad information om säkerheten på lång sikt.

Inledning

Migrän är den vanligaste neurologiska sjukdomen i hos personer i arbetsför ålder. Cirka 18 procent av kvinnor och 6 procent av män lider av migrän (1). Sjukdomsaktiviteten varierar dock avsevärt från person till person och hos samma person under olika livsskeden. Migrän drabbar oftast människor i arbetsför ålder, vilket leder till att sjukdomen inte bara orsakar mänskligt lidande utan också betydande ekonomiska förluster för samhället, särskilt i form av sjukfrånvaro. Kronisk migrän är en svår form av sjukdomen, där patienterna per definition har huvudvärk i minst femton dagar i månaden och minst åtta av dessa är migrändagar (2). Prevalensen av kronisk migrän är 1–2 procent.

Utan behandling pågår ett migränanfall vanligen i 4–72 timmar. Typiska symtom är förutom huvudvärken också illamående och sensorisk överkänslighet. Patienter vill vanligen hellre vara stilla än röra sig under ett

migränanfall. Dessutom upplever ungefär en tredjedel av patienterna aurasymtom i början av migränanfallet. Det mest typiska aurasymtomet är ett växande sicksackmönster, men auran kan också yttra sig som svårigheter i talproduktion och ensidiga domningar.

Migrändiagnosen är klinisk och maskinella undersökningar behövs sällan, och då närmast för att utesluta andra sjukdomar. Diagnos och behandling hör främst till primärvården, men i mer komplicerade fall kan neurologbedömning också vara nödvändig.

Om migrän ger symtom bara sporadiskt, är hörnstenarna i behandlingen att sätta in effektiv anfallsmedicinering och att undvika utlösande faktorer. Migrän med täta symtom kräver ofta profylaktisk läkemedelsbehandling.

Uppkomstmekanismen vid migrän är komplicerad och fortfarande dåligt förstådd, men en peptid relaterad till kalcitoninogenen (calcitonin gene-related peptide, CGRP) anses vara den centrala transmittorsubstansen (3). CGRP har också varit målet för utvecklingen av nya läkemedel för både profylax och anfallsbehandling.

Behandling av migränanfall

Migränanfall kan ibland vara så lindriga att ingen anfallsmedicinering behövs, men

SKRIBENTEN

Ville Artto, docent, specialistläkare i neurologi HUS
Neurocentrum, neurologi

Tabell 1. Preparat för behandling av migränanfall och deras dosering

p.o. = per os

p.r. = per rectum

i.n. = intranasalt

LÄKEMEDELGRUPP	LÄKEMEDEL	ENGÅNGSDOS OCH ADMINISTRATIONSVÄG
Smärtstillande läkemedel	acetylsalicylsyra	500–1000 mg p.o.
	diklofenak	25–75 mg p.o. 100 mg p.r.
	ibuprofen	400–1200 mg p.o.
	ketoprofen	50–200 mg p.o.
	naproxen	500–1000 mg p.o. 500 mg p.r. (specialtillståndspreparat)
	paracetamol	500–1000 mg p.o. 500–1000 mg p.r.
	tolfenamsyra	200 mg p.o.
Triptaner	almotriptan	12,5 mg p.o.
	eletriptan	40 mg p.o.
	frovatriptan	2,5 mg p.o.
	naratriptan	2,5 mg p.o.
	rizatriptan	10 mg p.o.
	sumatriptan	50–100 mg p.o. 10–20 mg i.n. 6 mg s.c.
	zolmitriptan	2,5 mg p.o. 5 mg i.n.
Antiemetika	metoklopramid	10 mg p.o. 10 mg p.r. (specialtillståndspreparat)
	proklorperazin	5–25 mg p.o.

vanligen behövs sådan medicinerig. Alla anfallsläkemedel är mer effektiva om behandlingen kan sättas in medan migränsymtomen fortfarande är lindriga (4). Det är också bra att ta ställning till den optimala administrationsvägen för läkemedlet – om illamående som hör till migränsymtomen hindrar läkemedelsabsorptionen, kan ett parenteralt läkemedel vara effektivare. Att i tid ta ett antiemetiskt läkemedel kan också förbättra absorptionen av anfallsläkemedlet och samtidigt lindra migränrelaterat illamående.

Det anses vara viktigt att behandla enskilda migränattacker så snabbt och effektivt som möjligt, eftersom anfall som upprepade gånger behandlats för sent och ineffektivt kan leda till sensibilisering av hjärnans smärtbanor och till att migränen blir kronisk (5).

För en del patienter ger antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) tillräcklig lindring, men då behövs ofta en så kallad "migrändos", exempelvis 800–1200 mg ibuprofen. NSAID-

preparaten och andra läkemedel för behandling av migränanfall räknas upp i tabell 1 med doser och administrationsvägar.

Triptaner är förstahandsalternativ för behandling av svårare migränanfall. Triptanerna är selektiva 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-agonister (6). De anses i allmänhet vara säkra och väl tolererade anfallsläkemedel, när de används hos patienter utan kontraindikationer (ateroskleros, genomgången hjärninfarkt eller obehandlad hypertoni). I vissa länder (till exempel Sverige och Tyskland) säljs triptaner i små förpackningar receptfritt.

Sammanlagt sju triptaner har försäljningstillstånd. Även om alla triptaner har likartad verkningsmekanism, finns det individuella skillnader i effekt och tolerans mellan olika patienter, vilket gör det motiverat att vid behov pröva flera andra preparat om en triptan är ineffektiv eller olämplig för patienten. Subkutant administrerad sumatriptan (7) är den mest effektiva triptanen, men användningen

Tabell 2. Preparat som används för profylaktisk behandling av migrän och deras vanliga doseringar

LÄKEMEDELGRUPP	LÄKEMEDEL	VANLIG DOS
Betablockerare	propranolol (p.o.)	20–240 mg/d
	metoprolol (p.o.)	47,5–190 mg/d
	bisoprolol (p.o.)	2,5–10 mg/d
Sartaner	kandesartan (p.o.)	4–16 mg/d
Antidepressiva läkemedel	amitriptylin (p.o.)	10–50 mg/d (om kvällen)
	nortriptylin (p.o.)	10–50 mg/d (om kvällen)
	venlafaxin (p.o.)	37,5–150 mg/d
Epilesiläkemedel	topiramet (p.o.)*	Begynnelsedos 25 mg/d, stegvis ökning till 50+50 mg
botulinumtoxin	botulinumtoxin (s.c.)**	155–195 IE var 3–4 månad
CGRP-antikroppar *	epinezumab ***(i.v.)	100 mg med 3 månaders intervall
	erenumab (s.c.)	70 eller 140 mg med 4 veckors intervall
	fremanezumab (s.c.)	225 mg en gång i månaden eller 675 mg med 3 månaders intervall
	galkanezumab (s.c.)	120 mg en gång i månaden första dosen 240 mg

*evidens för effekt också vid kronisk migrän

**evidens för effekt enbart vid kronisk migrän

***inte försäljningstillstånd när detta skrivs 12/20

begränsas av att en del patienter upplever injektionen som obehaglig och av att preparatet är dyrare än andra triptaner.

Frovatriptan har en klart längre halveringstid än de övriga triptanerna (8). Denna egenskap kan utnyttjas vid menstruationsrelaterad migrän, där migränsymtomen ofta återkommer under flera dagar alltid när triptaneffekten tar slut.

Anfallsläkemedel med olika verkningsmekanism kan vid behov kombineras, och det har visats att en kombination av triptan och NSAID är effektivare än något av medlen för sig (9).

Läkemedelsprofylax vid migrän

När man bedömer behovet av läkemedelsprofylax bör man beakta migränsymtomens frekvens, svårighetsgrad, duration och svar på anfallsläkemedel. Det är motiverat att överväga insättande av läkemedelsprofylax om migränen ger symptom veckovis, men indikationen bör inte vara enbart ett visst antal anfall, utan det väsentliga är hur mycket anfällen inkräktar på det dagliga livet. Det har uppskattats att en betydande del av de migränpatienter som inte står på läkemedelsprofylax skulle ha nytta av profylax (10).

Det valda profylaxläkemedlet bör prövas i minst en till två månader innan dess effekt eller brist på effekt kan utvärderas på ett tillförlitligt sätt, och det bör säkerställas att

dosen har varit tillräckligt stor. Det är också på sin plats att tidvis utvärdera svaret på en insatt behandling. En huvudvärksdagbok är ett viktigt verktyg för att bedöma behovet och effekten av profylax.

Läkemedel som används för migränprofylax listas i tabell 2. Vanlig, episodisk migrän har traditionellt behandlats med 1) läkemedel som inverkar på blodcirkulationen, 2) tricykliska antidepressiva medel och 3) antiepileptiska läkemedel. Man kan anta att de två förstnämnda läkemedelsgrupperna kan sättas in också på en allmänläkarmottagning. Injektioner med botulinumtoxin kan också användas för att behandla kronisk migrän. Migränspecifika biologiska hämmare, det vill säga CGRP-antikroppar, används för att behandla både kronisk och svårbehandlad episodisk migrän.

Vid valet av läkemedelsprofylax bör man också beakta patientens eventuella andra hälsoproblem och annan medicinering. Å andra sidan kan de fördelaktiga effekter som migränläkemedel har på eventuella andra sjukdomar (exempelvis annan smärta, sömnlöshet, hypertension) utnyttjas där det är möjligt.

Traditionella profylaktiska migränläkemedel i tablettform

Bland betablockerarna finns mest erfarenhet och evidens för bisoprolol, metoprolol

och propranolol vid migränbehandling. Betablockerare tolereras i allmänhet väl, men försiktighet bör iaktas vid behandling av astmapatienter. Dessutom bör man beakta eventuell inverkan på prestationsförmågan vid idrott och annan fysisk ansträngning. Kandesarten är vanligen väl tolererat och eventuella problem har vanligtvis samband med blodtrycksfall som medlet orsakar (11).

Av de antidepressiva läkemedlen används främst de tricykliska medlen, nämligen amitriptylin och nortriptylin (12) som migränprofylax. Startdosen för båda är vanligtvis 10 mg om kvällen, och dosen ökas med 10 mg åt gången vid behov. Det är mycket individuellt vad som är lagom stor dos. Den vanligaste biverkningen är trötthet, men den tröttande effekten kan också utnyttjas för att behandla migränpatienter med sömnlöshet. Muntorrhet är en annan vanlig biverkning. Båda fenomenen är starkt dosberoende.

Tricykliska antidepressiva medel är extra bra alternativ om patienten har spänningshuvudvärk eller annan kronisk smärta utöver migrän. Vid behandling av spänningshuvudvärk är ett potentiellt alternativ också en kombination av amitriptylin och klordiazepoxid (12,5/5 mg) som några veckors kur.

Av de anti epileptiska läkemedlen har topiramat den bästa evidensen för effekt, och medlet har visat sig vara användbart inte bara vid episodisk migrän utan också vid behandling av kronisk migrän (13). Startdosen är vanligtvis 25 mg om dygnet, och dygnsdosen ökas med 25 mg varannan vecka med en nivå på 50 mg morgon och kväll som mål. Användningen av topiramat begränsas dock ofta av biverkningar. De vanligaste är stickningar i huden, aptitlöshet och kognitiva svårigheter. Topiramat bör undvikas hos migränpatienter som lider av depression, eftersom det kan förvärra depressionstendensen.

Lamotigin används främst för att förebygga aurasymtom eller som profylax vid migrän med kraftig aura (14). Det finns också evidens för att valproat är effektivt vid behandling av migrän, men på grund av fostertoxicitet ska det inte användas av kvinnor i fertil ålder.

Botulinumtoxin

Botulinumtoxin har visats vara till nytta för patienter med kronisk migrän (15), men i motsats till vissa hypoteser är det inte användbart vid behandling av spänningshuvudvärk. Dess effekt antas grunda sig på hämning av neurotransmitterfrisättning vid trigeminussynapser.

Hos migränpatienter som svarar positivt på injektioner med botulinumtoxin har intravenösa CGRP-nivåer visats minska i takt med behandlingen (16).

Mängden som administreras per gång är vanligen 155–195 internationella enheter (IE) uppdelad på 31–39 botulinumtoxininjektioner med 5 IE. Behandlingen utprepar vanligtvis med tre till fyra månaders intervall på mottagningen hos en neurolog eller någon annan yrkesutbildad person med insikter i behandlingen.

CGRP-antikroppar

Monoklonala CGRP-antikroppar är de första migränspecifika profylaktiska läkemedlen (3). De riktar sig antingen mot CGRP-receptorn (erenumab) eller själva peptiden (eptinezumab, fremanezumab och galkanezumab) och alla tre godkända preparaten administreras subkutant (tabell 2). Eptinezumab (inget försäljningstillstånd 2020) ges intravenöst.

CGRP-antikroppar är indicerade för behandling av svår migrän, och de berättigar till begränsad grundläggning från FPA för patienter som har minst åtta migrändagar i månaden och som tidigare har provat minst två traditionella profylaktiska läkemedel utan effekt, eller med biverkningar som gör att de inte kan användas. Behandlingssvaret utvärderas efter tre månaders användning, och man kan ansöka om fortsatt läkemedelsättning för patienten om migrändagarna minskar med minst 50 procent.

Effekten av CGRP-antikroppar har visats vid både episodisk och vid kronisk migrän. Cirka 50 procent av patienterna får bra hjälp av antikropparna, vilket innebär att antalet migrändagar åtminstone halveras. En del av patienterna får ett så bra svar att migränsymtomen kan försvinna nästan helt trots att utgångssituationen är mycket svår. I läkemedelsstudier har biverkningarna varit på samma nivå som hos placebobehandlade patienter, men det finns fortfarande begränsade data om säkerheten på lång sikt.

Behandling av migrän med icke-invasiv neurostimulering

Neurostimuleringens potential vid behandling av olika smärtsjukdomar har länge varit föremål för intresse, men fokus för den medicinska behandlingen av migrän har traditionellt legat på läkemedel. Preliminär evidens för effekt har dock erhållits med tre olika icke-

invasiva neurostimulatorer (17). Det bör ändå noteras att studierna är ganska små.

Effekten av en supraorbital neurostimulator (Cefaly®) har studerats både vid anfall och som profylax. En occipital stimulator (spring-TMS®) har undersökts för anfallsbehandling och en vagusstimulator (gammaCore®) för profylax. Användningen av alla dessa är vetterligen mycket begränsad i Finland.

Läkemedelsutlöst huvudvärk

Den främsta externa orsaken till att migrän blir kronisk är överdriven användning av anfallsläkemedel (18). Opiater är de läkemedel som allra lättast ger upphov till läkemedelsutlöst huvudvärk och de bör därför undvikas vid behandling av migrän, men också triptaner och NSAID predisponerar för tillståndet. Därför bör användningen av alla anfallsläkemedel begränsas så att de i det långa loppet inte tas oftare än två till tre dagar i veckan. En noggrant ifylld huvudvärksdagbok, där också de använda anfallsläkemedlen antecknas, är ett viktigt verktyg för att bedöma läkemedelsutlöst huvudvärk.

Att förebygga läkemedelsutlöst huvudvärk genom att informera migränpatienter och vårdpersonal om problemen med överanvändning av läkemedel, är mer meningsfullt än att behandla en redan uppkommen skada. Man vet dessutom att redan information om läkemedelsutlöst huvudvärk för drabbade patienter minskar antalet huvudvärksdagar och användningen av anfallsläkemedel.

I besvärliga fall har läkemedelsavvänjning traditionellt varit hörnstenen i behandlingen. En ny dansk studie visar emellertid att läkemedelsprofylax och information om läkemedelsutlöst huvudvärk är lika effektiva som avvänjning, också när bara traditionella profylaktiska läkemedel i tablettform används (19). Dessutom är CGRP-antikroppar åtminstone lika effektiva hos migränpatienter med läkemedelsutlöst huvudvärk som hos de som inte är drabbade (20). Därför bedöms det från patient till patient om behandlingen av läkemedelsutlöst huvudvärk hellre bör inledas med optimerad läkemedelsprofylax eller med läkemedelsavvänjning.

Framtidsutsikter inom migränbehandling

En stor del av migränpatienterna får bra hjälp av nuvarande anfallsläkemedel, alltså triptaner och NSAID, men hos en del är

svaret fortfarande otillräckligt eller så kan biverkningar begränsa användningen av dessa läkemedel. En särskild utmaning för att finna ett effektivt anfallsläkemedel är patienter, där användningen av triptaner begränsas av vasokonstriktion (se kontraindikationer ovan).

Gepanter är lågmolekylära CGRP-antagonister som anses vara lämpliga också när triptaner är kontraindicerade på grund av risken för arteriell trombos (21). Det finns placebokontrollerad evidens för effekten av ubrogepant, rimegepant och vazegepant vid behandling av migränanfall. De två första administreras oralt och det tredje intranasalt. Rimegepant och atogepant studeras också för migränprofylax.

Ditanerna är en annan ny kategori av läkemedel för behandling av migränanfall som inte orsakar vasokonstriktion (22). De är selektiva 5-HT_{1F}-agonister. Det fortfarande oklart om gepanter och ditaner på samma sätt som triptaner och NSAID vid omfattande användning predisponerar för läkemedelsutlöst huvudvärk, och på så sätt till att migrän blir kronisk. När detta skrivs har gepanter eller ditaner ännu inte försäljningstillstånd i Finland.

Avslutning

Migrän är en vanlig sjukdom som normalt behandlas i primärvården. Rätt diagnos är en förutsättning för rätt behandling. Migrän manifesteras på mycket olika sätt hos olika patienter och därför bör behandlingen också skraddarsys. Det är väsentligt att snabbt upptäcka det eventuella behovet av profylaktisk medicinering och patientens risk för att utveckla läkemedelsutlöst huvudvärk. Nya målstyrda behandlingar ger fler möjligheter för att behandla särskilt svår migrän.

Ville Artto
ville.artto@hus.fi

Bindningar:

Expertarvode (Teva), föreläsningarsvoden (Novartis, Teva, Lilly), ersättning för produktion av utbildningsmaterial (Teva), rese-, inkvarterings- och möteskostnader (Merck, Sanofi, Teva).

Referenser:

1. Charles A. Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:553-61
2. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology.* 2016;12:455-64
3. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DiN. CGRP as the target of new migraine therapies - Successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology.* 2018;14(6):338-50

-
4. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, De Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine - "Act when Mild (AwM)". A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*. 2008;28(4):383-91
 5. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84(7):688-95
 6. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*. 2000;60(6):1259-87
 7. Pfaffenrath V, Cleal A, Patel P, Pilgrim AJ, Winter PDO, Andersson PG, et al. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. In: *European Neurology*. 1991;31(5):323-31
 8. Sanford M. Frovatriptan: A review of its use in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2012;26(9):791-811
 9. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: A randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2007;297(13):1443-54
 10. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55 Suppl 2:103-22
 11. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289(1):65-9
 12. Xu XM, Yang C, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Efficacy and feasibility of antidepressants for the prevention of migraine in adults: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017;24(8):1022-31
 13. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7):814-23
 14. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1730-32
 15. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, Degryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51(9):1358-73
 16. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015;156(5):820-24
 17. Vukovic Cvetkovic V, Jensen RH. Neurostimulation for the treatment of chronic migraine and cluster headache. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019;139(1):4-17
 18. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: Risk factors, pathophysiology and management. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(10):575-83
 19. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1069-78
 20. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):2309-20
 21. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(6):555-67
 22. M. Färkkilä, H.-C. Diener, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: A phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):405-13

Summary

Current and emerging treatment options for migraine

Migraine is the most common neurological disorder among the working-age population. If the migraine occurs only sporadically, the cornerstones of treatment are avoidance of the predisposing factors and resorting to optimized acute medication when necessary. However, if the migraine occurs weekly or even more often, preventive medications should be considered.

CGRP antibodies are the very first migraine-specific preventive medication, and they have shown to be effective and well tolerated in the treatment of highly active and chronic migraine. Gepants are a novel class of drugs for acute migraine treatment, and they give new options for migraine patients.