

En ny neurostimulationsmetod har tillkommit för att behandla svår klusterhuvudvärk. Stimulering av det parasympatiska Ganglion Sphenopalatinum minskar intensiteten i smärtan och antalet huvudvärksattacker. Metoden har en god säkerhetsprofil med för patienten acceptabla risker och postoperativa obehag. Läs mer om detta i denna artikel av **Hans Ericson**, överläkare Neurokirurgiska kliniken, **Sami Abu Hamdeh**, avdelningsläkare, Neurokirurgiska kliniken, och **Mikael Magnusson**, övertandläkare, Käkkirurgiska kliniken, samtliga vid Akademiska sjukhuset.

Stimulering med ström har använts sedan antiken för att behandla olika medicinska tillstånd inklusive smärta. Scribonius Largus rekommenderade i sin skrift *De Compositione Medicamentorum* (47 AD) att placera en darrocka på smärtande kroppsdelar, vid huvudvärk således på huvudet. Med kunskapsutvecklingen om elektricitet introducerades under senare århundranden nya behandlingsmetoder där man använde icke-

Nittonhundratalet var farmakologins århundrande då ett stort antal nya läkemedel utvecklades bland annat mot smärta och huvudvärk. Under denna tid minskade intresset för elektroterapi, men det återuppväcktes något efter att nya teorier om smärta hade lanserats av exempelvis Wall and Melzack, vilka i sin tur inspirerade kliniker som Shealy att utveckla nya metoder för att behandla smärta genom stimulering av perifera nerver och baksträngarna.

SPG-stimulering

biologiska strömkällor. Pionjärer inom ellära som Benjamin Franklin, Luigi Galvani och Michael Faraday har samtliga bidragit med egna förslag till elektroterapeutiska metoder.

Under senare år har nya metoder för neurostimulation utvecklats där små stimulatorer som är designade för att behandla specifika sjukdomar används. Stimulatorerna är anatomiskt anpassade

och ger lokalt en mycket avgränsad effekt varigenom man undviker de systemiska biverkningar som orsakas av farmakologisk behandling. Ett exempel på denna nya generation av neuromodula-





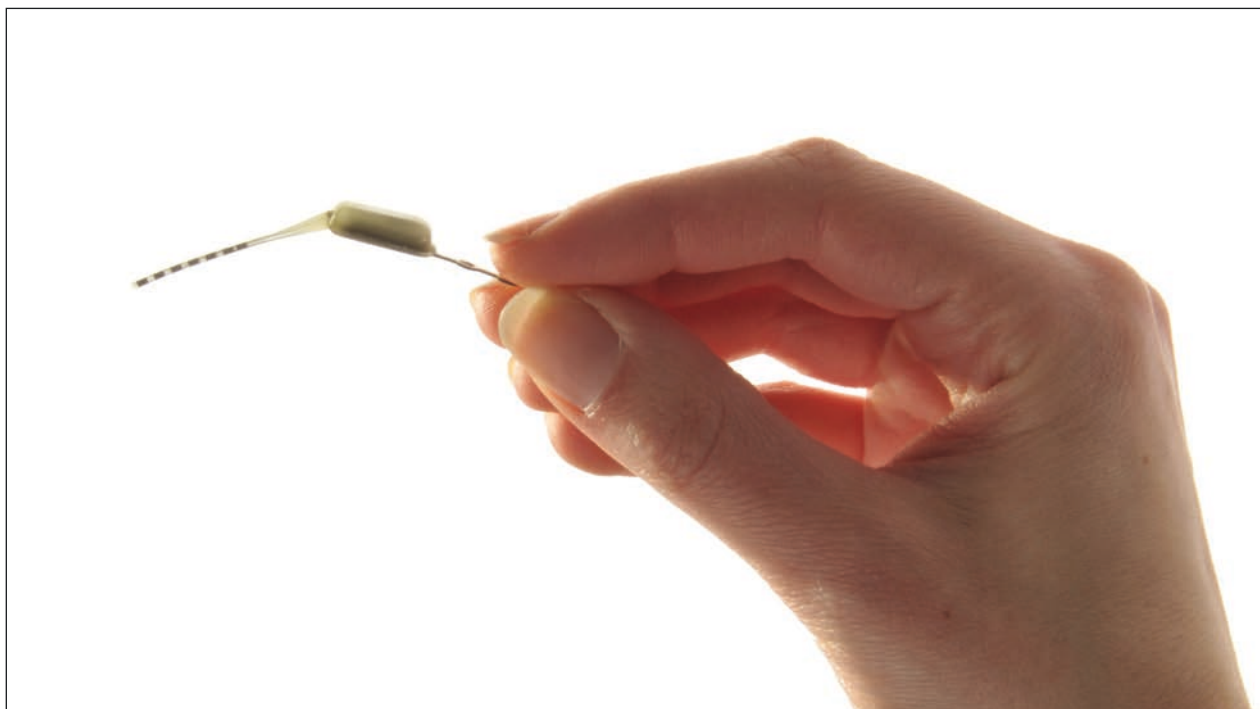
”Under senare år har nya metoder för neurostimulation utvecklats där små stimulatorer som är designade för att behandla specifika sjukdomar används.”

vid behandlingsresistent klusterhuvudvärk

torer är Pulsante™ Microstimulatore, som är CE-märkt för behandling av klusterhuvudvärk.

Prevalensen av klusterhuvudvärk är 0,12 procent vilket motsvarar prevalensen för andra neurologiska sjukdomar som Parkinsons sjukdom och multipel skleros.¹ Sjukdomen kännetecknas av

intensiva smärtor i anslutning till den ögat och samtidigt förekommande parasympatiska symtom som rodnad i konjunktiva, ptos, tårflöde och nästäppa. Patienten är rastlös och agiterad un-



Figur 1. Pulsante Microstimulatorn är CE märkt för behandling av klusterhuvudvärk.

der en attack. Smärtan är bland de mest intensiva en människa kan drabbas av och en attack varar 15 till 180 minuter.² Klusterhuvudvärk beskrivs som episodisk när patienten har en månadslång eller längre smärfri period varje år eller kronisk när denna månadslånga smärfria period har uteblivit under ett år. Hos patienter med svår klusterhuvudvärk leder frekventa huvudvärksattacker eller avsaknandet av huvudvärksfria perioder till påtagliga begränsningar i vardagliga aktiviteter och livskvalitet. De drabbade tvingas vara frånvarande från arbetet och förändra sin livsstil. Psykiatriska problem är inte ovanligt inklusive en högre risk för självmord.^{3,4} Kostnaden för klusterhuvudvärk har beräknats i Tyskland.⁵ Under ett halvt år beräknas en patient med kronisk klusterhuvudvärk kosta 10.985 Euro och en patient med episodisk huvudvärk beräknas kosta 2.583 Euro.

LÄKEMEDELSBEHANDLING

Det finns väl fungerande läkemedel för att behandla akuta attacker och för profylaktisk behandling. För akut behandling används i första hand sumatriptan som injektion eller nässpray. Patienterna kan också erbjudas behandling med medicinsk syrgas i hemmet. En rad olika läke-

medel används som profylax såsom verapamil, litium, topiramat och steroider. Emellertid upplever en del patienter syrgasbehandlingen som oständig och läkemedlen har biverkningar. Till exempel kan sumatriptan påverka blodkärlen och är kontraindicerat hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Patienterna rekommenderas att inte ta fler än två injektioner sumatriptan per dag vilket för patienter med frekventa attacker är otillräckligt. Profylaktiska läkemedel kan också ge besvärande biverkningar såsom arytmier vid verapamilbehandling och kognitiv påverkan av litium.⁶

ICKE-FARMAKOLOGISKA BEHANDLINGAR

Neuromodulation är ett möjligt alternativ till läkemedelsbehandling av klusterhuvudvärk. Det finns icke-invasiva transkutana metoder som använder elektrisk ström för att stimulera vagusnerven. Det finns även mer invasiva metoder där subkutant belägna elektroder stimulerar perifera nerver som vid occipitalnervsstimulering samt Deep Brain Stimulation (DBS) där elektroderna placeras i posteriora hypothalamus.^{7,8} Det finns en rad rapporter med enstaka fall el-

ler kirurgiska serier som tyder på att dessa metoder kan ha en effekt mot klusterhuvudvärk, men randomiserade kontrollerade studier saknas fortfarande. Det finns emellertid en studie där man inte kunde påvisa en signifikant effekt av DBS under den fyra veckor långa studieperioden men där man såg en signifikant effekt (minskning av attackfrekvensen med mer än 50 procent) när patienterna följdes under en längre tid.⁹

MIKROMODULATION

För några år sedan introducerades Pulsante Microstimulatorn som är en representant för en ny generation av neurostimulatorer som är små och designade för att påverka specifika mål. Pulsante Microstimulatorn är utvecklad för att modulera Ganglion Sphenopalatinum (SPG) som är ett parasympatiskt ganglion i Fossa Pterygopalatina.^{10,11}

Det finns en omfattande kunskap som tyder på att SPG spelar en roll när huvudvärk uppstår under en klusterattack och behandlingsmetoder som syftar till att påverka SPG har använts i mer än 100 år. Redan 1908 injicerades kokain vid SPG och därefter har försök gjorts med alkohol, steroider och lokalbedövningsmedel. Destruktiva



Figur 2. Den implanterade stimulatorn aktiveras av patienten med en fjärrkontroll som kommunicerar med stimulatorn via radiofrekvensvågor. Även programmering av stimulatorn sker med hjälp av fjärrkontrollen.



Figur 3. Tredimensionell rekonstruktion av en CT-undersökning som illustrerar hur elektroderna är införda i Fossa Pterygopalatina och att själva stimulatorn är fixerad i maxillarbenet.



4. Röntgengennomlysning används för att med hjälp av landmärken i skelettet placera elektroderna korrekt i Fossa Pterygopalatina intill Ganglion Sphenopalatinum.

behandlingsmetoder såsom ganglionektomi, kryokirurgi, stereotaktisk strålbehandling och radiofrekvensbehandling har också använts. Samtliga dessa metoder har visats ha effekt på klusterhuvudvärk, men effekten blir oftast kortvarig varför en efterfrågan har funnits efter metoder som ger mer bestående effekt.

Pulsante Microstimulatorn är anpassad till ansiktets anatomi och implante-

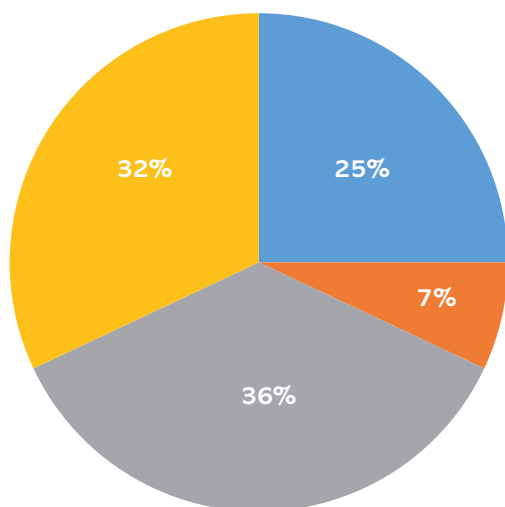
ras med en transoral metod. Den består av en millimetertjock tråd med sex elektroder och en stimulationsenhet som innehåller elektroniken där programmen för stimuleringen lagras [Figur 1]. Stimulatorn aktiveras av en fjärrkontroll med vilken man också programmerar stimulatorn. Informationsöverföringen från fjärrkontrollen till stimulatorn sker med hjälp av radiofrekvensteknik [Figur 2].

”Stimulatorn läggs på plats via ett snitt i munslemhinnan ovanför visdomständerna under okbenet.”

Stimulatorn läggs på plats via ett snitt i munslemhinnan ovanför visdomständerna under okbenet. Tråden med elektroderna förs in till SPG i Fossa Pterygopalatina genom att följa maxillarsinus bakvägg och genom Fissura Pterugomaxillaris [Figur 3]. Ingreppet genomförs med patienten under full narkos med hjälp av röntgengennomlysning och specialtillverkade instrument. Kvaliteten på röntgengennomlysningen är viktig eftersom benstrukturer används som landmärken i detta anatomiskt komplicerade område [Figur 4]. Stimulatorn skruvas fast i käkbenet med tre titanskruvar.¹² När patienten ligger kvar på operationsbordet under full narkos görs en cone beam CT, för att i tre dimensioner bekräfta att elektroderna har ett optimalt läge.

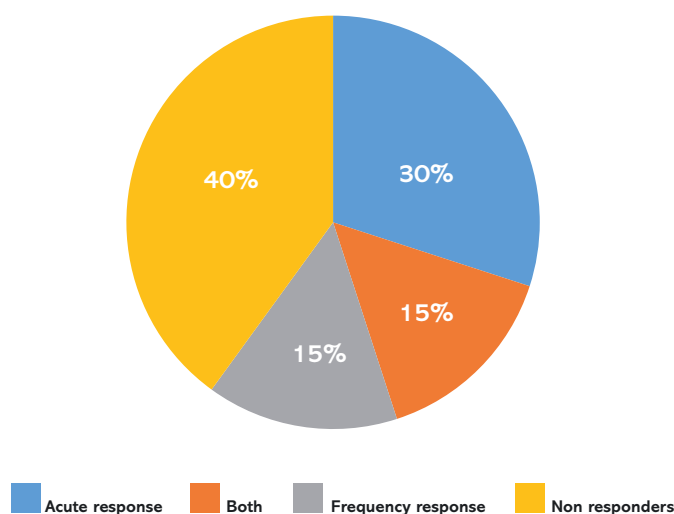
Den första randomiserade kontrollerade multicenterstudien med Pulsante Microstimulatorn (CH-1 studien) publicerades 2013.¹³ Studien inkluderade patienter med kronisk klusterhuvudvärk och 28 patienter fullföljde hela protokollet. Studiens primära effektmått var minskad smärta med mer än 50 procent efter 15 minuters stimulering. Under en tre veckor lång studieperiod, med start ungefär två månader efter den kirurgiska implantationen, behandlades 566 klusterattacker med SPG-stimulering. Mer än en 50 procents smärtminskning rapporterades efter 15 minuters stimulering vid 67,1 procent av attackerna och total smärtfrihet rapporterades vid 34,1 procent av attackerna. Detta kan jämföras med sham-stimulering som gav 7,4 procent smärtminskning och 1,5 procent smärtfrihet. Man observerade också en påtaglig minskning i frekvensen av huvudvärksattacker under studieperioden. Därför delades de patienter som svarade på behandlingen in i två grup-

SPG stimulation pain relief during experimental period of Pathway CH-1 study



Figur 5a

SPG stimulation pain relief 2 years post-implantation in CH-1 long-term follow-up study



Figur 5b

”Med andra ord så övergick en betydande del av patienterna från att ha kronisk till att ha episodisk klusterhuvudvärk.”

per. En del patienter fick mer än en 50 procent minskning av den akuta smärtan vid minst fem huvudvärksattacker (akutresponders) och andra patienter

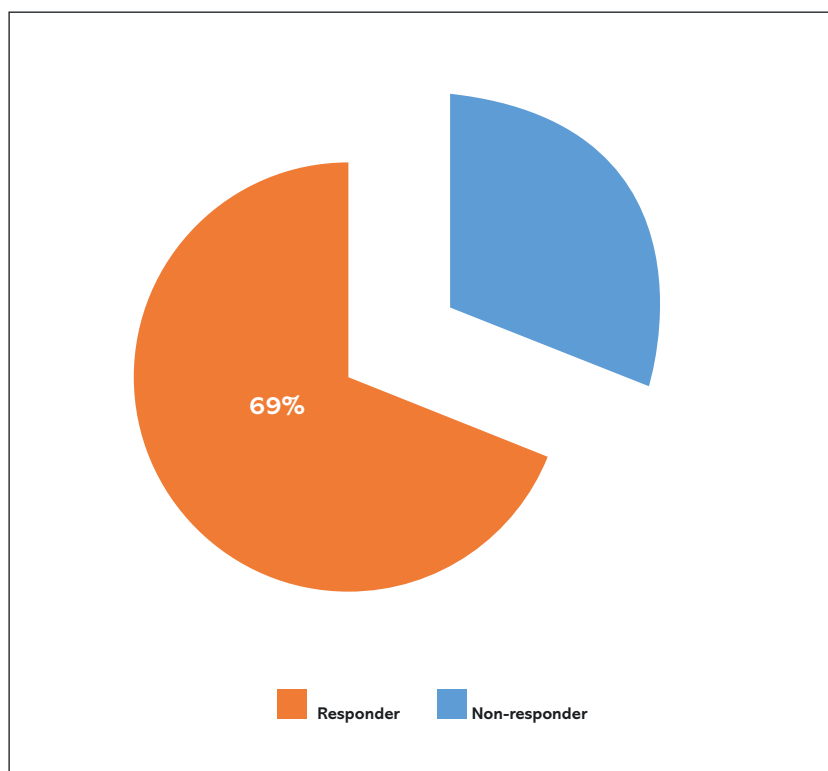
hade minst en 50 procent minskning i frekvensen av huvudvärksattacker (frekvensresponders). Tolv av de 28 patienterna i studien var frekvensresponders

med i genomsnitt 88 procents minskning av antalet huvudvärksattacker. Fjorton patienter, varav 9 var frekvensresponders, hade inte tillräckligt många attacker under studieperioden för att kunna avgöra om de hade en akut effekt. Av de kvarstående 14 patienterna som stimulerade minst 5 attacker, var 9 patienter akutresponders. Totalt var 19 av 28 patienter responders (68 procent) under den randomiserade kontrollerade studieperioden [Figur 5a]. Av dessa var 9 akutresponders och 12 frekvensresponders (två patienter var både akut- och frekvensresponders). Färre attacker krävde akut läkemedelsbehandling vid samtidig stimulering (31 procent av attackerna) jämfört med vid sham-stimulering (77,4 procent av attackerna).

För att utvärdera effekten av SPG-stimulering över tid, har 33 patienter med kronisk klusterhuvudvärk följts i en icke-blindad studie. Efter två år var fortfarande 20 av de 33 patienterna responders [Figur 5b]. Av dessa 20 var 15 patienter akutresponders och 10 patienter frekvensresponders (5 patienter var både akut- och frekvensresponders). Patienter som var akutresponders kunde effektivt behandla 78 procent av sina attacker och de som var frekvensresponders hade en 83 procentig minskning i antalet attacker. Nio av de 20 som svarade på behandlingen slutade helt att använda preventiva läkemedel.¹⁴ Effekten av SPG-stimulering förefaller således finnas kvar hos en majoritet av patienterna i åtminstone två år.

En annan observation under långtidsuppföljningen var att 10 av 33 patienter med kronisk klusterhuvudvärk upplevde helt huvudvärksfria perioder på mer än 28 dagar.¹⁵ Remissionsperioderna började efter att SPG-stimuleringen hade inletts och pågick från 28 till 268 dagar (medel 111 dagar). Med andra ord så övergick en betydande del av patienterna från att ha kronisk till att ha episodisk klusterhuvudvärk. Även dessa patienter fortsatte att svara på behandlingen, varför det förefaller som att SPG-stimulering även är effektivt vid episodisk klusterhuvudvärk.

Ytterligare en icke-blindad studie är inledd. Det är en registerstudie med uppföljning i fem år. Vid en interimanalys efter 6 månader av denna prospektiva post-market multicenterstudie ob-



Figur 6. Patient Global Impression of change.

Patienterna har graderat förändringen i sin klusterhuvudvärk enligt skalan nedan. Utav dessa angav 69 % en förändring på 5 eller mer vilket har betraktats som en signifikant förbättring.

1. Ingen förändring (eller förvärring av tillståndet)
2. Nästan samma, knappt någon förändring alls
3. Lite bättre, men ingen märkbar förändring
4. Något bättre, men förändringen har inte gjort någon verklig skillnad
5. Måttligt bättre, och en liten men märkbar förändring
6. Bättre, och en definitiv förbättring som har gjort en verklig och givande skillnad
7. Mycket bättre, och en märkbar förbättring som har gjort stor skillnad på mitt tillstånd

serverades att 61 procent av patienterna var responders. Akutresponders behandlade effektivt 88 procent av sina attacker och frekvensresponders hade i snitt en 89 procentig minskning i antalet attacker från 20 attacker per vecka före behandlingens start till två till tre attacker per vecka efter 6 månaders behandling. Patienterna i denna registerstudie har också besvarat frågeformulär som hittills har visat att de är nöjda med stimuleringen. Åttio procent upplevde SPG-stimulering som användbar för att behandla attacker av klusterhuvudvärk, 86 procent skulle ha fattat samma beslut igen och 97 procent av patienterna rekommenderade behandlingen till andra. Vad gäller oönskade effekter och komplikationer till behandling-

en upplevde 82 procent av patienterna besvären i samband med själva kirurgin som tolerabla, alla patienterna upplever själva stimulationen som acceptabel och 87 procent besvärar inte av implantatet.

RISKER MED SPG-STIMULERING

SPG-stimulering förefaller tolereras väl och ha en acceptabel säkerhetsprofil. Avvikande händelser har registrerats i detalj hos 99 patienter som har deltagit i CH-1 studien eller i icke-blindade post-market studier.¹² Det kirurgiska ingreppet orsakar inget synligt ärr och själva mikrostimulatorn kan inte ses ifrån utsidan. Ingreppet kan jämföras med andra orala ingrepp och orsakar hos de flesta patienterna obehag och smärta efter operationen. Under de första 30 dagarna efter operationen

anger 67 procent av patienterna att de har en känselstörning och 34 procent att de har smärta i operationsområdet. Det finns en rad andra avvikelser, som sammanlagt rapporteras av 68 procent av patienterna, men som vart och ett är mer sällsynta, till exempel svårigheter att gapa (3 procent), infektion (2 procent) och hematoma (1 procent). Avvikande händelser mer än 30 dagar efter ingreppet finns, men är mer sällsynta. Två tredjedelar av alla komplikationer och biverkningar klingar av över tiden på i genomsnitt 70 dagar. De komplikationer som har rapporterats uppfattas i de flesta fall som milda av patienterna, påverkar inte patientens vardagliga aktiviteter och är jämförbara med de man ser efter andra orala ingrepp. Stimulatorn togs bort eller reviderades hos 19 av de 99 patienterna. Att ta bort en stimulator kan göras som dagkirurgi med enbart lokalbedövning. Den vanligaste orsaken till revision var dålig behandlingseffekt på grund av ett felaktigt elektrodläge. Ett resultat som sannolikt kommer att förbättras med en växande kirurgisk erfarenhet och förbättrad teknik. Man observerade inte några sena lägesförändringar eller brott på elektroden. Hos tre patienter togs elektroden bort på grund av neuropatisk ansiktssmärta och på en patient på grund av sårinfektion.

En ekonomisk analys av CH-1 studien visar att SPG-stimulering med Pulsante Microstimulatorn är en kostnadseffektiv och en kostnadsbesparande behandling. Besparingar uppstod främst genom minskad användning av läkemedel för akut behandling och man beräknade att besparingarna var i paritet med kostnaden efter 5 år.¹⁶

SPG-STIMULERING I SVERIGE

Implantation av SPG-stimulatorer utförs på Akademiska Sjukhuset i Uppsala. Vi har hittills opererat 26 patienter. I denna grupp har andelen kvinnor varit högre (12 kvinnor och 14 män) än vad vi förväntade oss och jämfört med andra studier. Orsaken till detta är okänd men visar möjligen att vår grupp hittills inte är helt representativ för

hittills inte är helt representativ för gruppen Hortonsjuka i stort.

För att få en uppfattning om behandlings effekt och säkerhetsprofil utvärderades de 16 först opererade patienterna ungefär 18 månader efter den första operationen. Uppföljningstiden var mellan 2 till 18 månader. Patienterna svarade på frågeformulär och intervjuades av en läkarstudent som använde studien till sin slutuppsats på läkarprogrammet (Sphenopalatine ganglion stimulation for treatment of cluster headache, a postoperative observational study, Axel Hertegård).

Av de 16 patienterna angav 12 (75 procent) att de hade färre klusterattacker efter operationen och 9 patienter (56 procent) angav att stimuleringen minskade den akuta smärtan under ett anfall. Elva patienter (69 procent) upplevde att SPG-stimulering signifikant förbättrade deras klusterhuvudvärk [Figur 6]. Vid intervjun tyckte 14 av de 16 patienterna (88 procent) att det obehag som operationen orsakade för närvarande var acceptabelt. Tretton av patienterna (81 procent) upplevde förnimmelserna som uppstår vid själva stimuleringen som tolerabla.

Vi har tolkat resultaten av studien som att själva operationen med implantation av stimulatorn har en god säkerhetsprofil och så här långt inte har orsakat allvarliga komplikationer. Ingreppet ger förvisso upphov till ett lokalt obehag som accepteras av de flesta och ibland upplevs själva stimuleringen som obehaglig vilket får korrigeras genom en omprogrammering av stimulatorn. Återkommande i intervjuerna har varit att flera patienter upplever själva fjärrkontrollen som något klumpig vilket i vissa fall har lett till ett underutnyttjande av stimulatorn främst vid anfall nattetid.

Med tanke på att gruppen som vi har behandlat har mycket svår och svårbehandlad klusterhuvudvärk anser vi att resultatet, där nästan 70 procent anger en signifikant förbättring i sin klusterhuvudvärk, motiverar en fortsatt användning av metoden när läkemedel ger otillräcklig effekt eller oacceptabla biverkningar.

SAMMANFATTNING

Pulsante Microstimulatorn är ett nytt verktyg för behandling av klusterhuvudvärk. Effekten uppnås genom att stimulera det parasympatiska Ganglion Sphenopalatinum som spelar en betydelsefull roll i ett nätverk som driver klusterattackerna. Randomiserade kontrollerade studier och registerstudier har visat att Pulsante Microstimulatorn har en dubbel effekt genom att både minska intensiteten i smärtan under den akuta attacken och minska antalet attacker. Behandlingseffekten kvarstår över tid och metoden är säker samt tolereras väl av patienterna.

REFERENSER

1. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, et al. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008 Jun;28; 28(6):614-614-8.
2. Eller M, Goadsby P. Trigeminal autonomic cephalalgias. *Oral Dis*. 2014 Jun 2.
3. Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH., Burden of cluster headache. *Cephalalgia*. 2007 Jun;27; 27(6):535: 535-41
4. Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2011 Apr; 31Apr; 31(6):671-82.
5. Gaul C, Finken J, Biermann J, et al. Treatment costs and indirect costs of cluster headache: A health economics analysis. *Cephalalgia*. 2011 Dec;31; 31(16):1664: 1664-72.
6. Beck E, Sieber WJ, Trejo R. Management of cluster headache. *Am Fam Physician*. 2005 Feb 15;71; 71(4):717: 717-24.
7. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013 Oct 21;14:86; 14:86.
8. Miller S, Matharu M. Trigeminal autonomic cephalalgias: beyond the conventional treatments. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18; 18(8):438: 438.
9. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010 Feb;11; 11(1):23: 23-31.
10. Jürgens TP, May A. Role of sphenopalatine ganglion stimulation in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Jul;18; 18(7):433: 433.

11. Narouze S. Neurostimulation at pterygopalatine fossa for cluster headaches and cerebrovascular disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Jul;18; 18(7):432: 432.

12. Assaf AT, Hillerup S, Rostgaard J, et al. Technical and surgical aspects of the sphenopalatine ganglion (SPG) microstimulator insertion procedure. In press

13. Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33:816; 33:816-30.

14. Jensen R et al. Effectiveness of Sphenopalatine Ganglion (SPG) stimulation for cluster headache: 2 year long-term follow-up results from the pathway CH-1 study. *Cephalalgia* 35(6S):80.

15. Láines JM et al. Sphenopalatine Ganglion (SPG) Stimulation in the Pathway CH-1 Study Reduces Headache Burden in Patients Before and After Sustained Periods of Cluster Attack Remission. *Cephalalgia* 35(6S):80.

16. Pietzsch JB, Garner A, Gaul C, May A. Cost-effectiveness of stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for the treatment of chronic cluster headache: a model-based analysis based on the Pathway CH-1 study. *J Headache Pain*. 2015;16:48.



HANS ERICSON

Överläkare, Neurokirurgiska kliniken, Akademiska Sjukhuset
hans.ericson@akademiska.se



SAMI ABU HAMDEH

Avdelningsläkare, Neurokirurgiska kliniken, Akademiska Sjukhuset
sami.abu.hamdeh@neuro.uu.se



MIKAEL MAGNUSSON

Övertandläkare, Käkkirurgiska kliniken, Akademiska Sjukhuset
mikael.magnusson@akademiska.se