



Referat från kursen

”HUVUDVÄRK

– Aktuella principer och behandlingsstrategier”

Huvudvärk är ett av våra vanligaste tillstånd, bara migrän drabbar hela 1,5 miljoner människor i Sverige. På grund av detta är det en påtaglig orsak till arbetsfrånvaro och livskvalitetsminskning. Forskningen har den senaste tiden lett till en bättre förståelse av den underliggande patofysiologin vid flera huvudvärkstyper, inte minst migrän, vilket har lett till att flera nya läkemedel kunnat utvecklas med god potential att markant förbättra tillståndet för många drabbade. Detta är ett sammandrag av kursen ”Huvudvärk – Aktuella principer och behandlingsstrategier”, anordnad av Svenska Huvudvärkssällskapet i samarbete med Novartis 21–22 oktober 2019. Kursen var Lipus-certifierad och riktade sig till neurologer, både färdiga specialister och ST-läkare. Innehållet var mycket omfattande och täckte ett mångfacetterat fält av huvudvärksproblematiken, därför har **Eric Thelin** och **Anna Steinberg** i detta referat valt att avgränsa sig till avsnittet som fokuserade på migrän.

PATOFYSIOLOGI VID MIGRÄN

Det finns en rad olika teorier om hur migrän uppkommer. Det som traditionellt lärts ut är den vaskulära teorin, där blodkärlen utsätts för en retning som leder till att de först kontrahe-
rar (skapar en övergående ischemi som kan ge aura) och sedan en dilatation av kärlen (denna vaskulära dynamik ger den klassiska pulserande huvudvärken). En modernare teori baseras på inflammation, i synnerhet dural inflammation, som en trigger för värken. Cortical spreading depression/depolarisation har också förts fram som en möjlig orsak till aurafenomen och huvudvärken som följer. Nu vet man att en migränattack är mer komplex och har troligen olika specifika cerebrala ursprung, troligen föreligger en kombination av faktorer nämnda ovan. Vid mer kronisk migrän sker en perifer sensitisering. Detta sker troligen på

grund av kemisk irritation av inflammatoriska substanser. Till slut fås en central sensitisering med en abnorm aktivitet i thalamus (centrala trigeminala areor) vilket resulterar i mer frekventa och intensiva anfall.

Då alla människor utsätts dagligen för samma triggers, men enbart 15–20 procent av populationen får migrän, finns det troligen olika genetiska predispositioner. Nya genetiska analyser har funnit 144 olika gener som verkar spela en roll i patofysiologin kring migrän. Undersökningar med funktionell magnetkamera (fMRI) har påvisat att blodflödet ändrar sig under migränanfall. Man ser då aktivitet i hypothalamus under premonitory fasen (fasen före aurafenomen), i visuell cortex under aurafas, i hjärnstam under huvudvärksfasen och hela hjärnan under postdromalfasen.



Anna Sundholm, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Lars Edvinsson, professor vid Lunds universitet.

Det har bedrivits omfattande forskning kring signalsubstanter vid migrän. De perivaskulära nerverna i hjärnan, som troligen spelar en stor roll vid migrän, utnyttjar olika signalsubstanter beroende av om det är sympatiska eller parasympatiska. Initialt trodde man att substans-P var den viktigaste mediatoren och utvecklingen av substans-P-receptorblockare var ett stort fält. I dag ser man däremot att calcitonin gene-related peptide (CGRP) verkar spela en större roll.

CGRP är en peptid som är en potent vasodilaterare och har därmed en drivande roll i migränattacken. Den har en skyddande roll i den trigeminala reflexen och finns framförallt i dorsalrot- och trigeminusganglion. CGRP medierar sin signal via c-fibrer, receptorerna finns på A delta-fibrer samt satellitceller, som är kraftigt överrepresenterade i trigeminusgangliet. Man kan mäta förhöjda nivåer av CGRP i blod vid migrän med och utan aura. Faktum är att CGRP är den signalsubstans som frisätts vid alla olika typer av huvudvärk, medan exempelvis vasoactive intestinal peptide (VIP) främst frisätts vid kluster- och kronisk paroxysmal huvudvärk.

Den ökande kunskapen kring den underliggande patofysiologin används i den läkemedelsutveckling som finns mot migrän. Triptaner hämmar CGRP-frisättning från trigeminala nerver via att agera som agonist mot presynaptisk 5-HT_{1B/D}-receptorer. Under de senaste åren har man även utvecklat läkemedel mot CGRP-receptorn. Här finns monoklonala antikroppar framtagna, varav två relativt nyligen fått indikationen kronisk migrän i Sverige. Det pågår en diskussion om dessa läkemedel agerar i centrala nervsystemet eller utanför. Vad gäller triptaner ser man att <3 procent tar sig över blod-hjärnbarriären (BBB), däremot är monoklonala antikroppar, såpass stora att enbart <0,01 procent passerar in i centrala nervsystemet. Evidens pekar på att BBB ej öppnas under ett migränanfall, således agerar antikroppar utanför centrala nervsystemet. Då trigeminusgangliet ligger extra-duralt är det troligen därför dessa kan ha en så bra effekt.

EPIDEMIOLOGI FÖR MIGRÄN

Olika befolkningsgrupper är inte lika drabbade av migrän, det är stor skillnad mellan kön och ålder. Kvinnor i mer arbetsför ålder (20–49 år) har en prevalens på sjukdomen på cirka 20–25 procent, däremot är den bara kring 10 procent för män i samma ålder. Totalt sett är huvudvärk den största orsaken till Disability Adjusted Life Years (DALY) av neurologiska sjukdomar i åldrarna 15 till 40 år, medan stroke/cerebrovaskulär sjukdom dominerar i äldre populationer (år 2015).

Avseende kostnader för migrän blir det svårbedömt då många kanske inte går ut i arbetslivet på grund av sin migränsjukdom, alternativt anpassar sitt yrkes- och studieval. Man har däremot gjort estimat vilka landar på 1.222 euro/år/person med migrän (ca 12.800 SEK). Av dessa beror de största bortfallen främst på att kvaliteten av utfört arbete försämras av att patienter lider av migrän på arbetsplatsen, men även att man är tvungen att vara hemma (hela 93 procent av utgörs av dessa indirekta kostnader) – således står mediciner och utredning för en väldigt liten del. Totalt i Europa står migrän för 45 procent av kostnaderna, spänningshuvudvärk 19 procent och läkemedelsutlöst huvudvärk för 33 procent.

Om man ser till epidemiologi i världen är nog migrän inte vanligare i västvärlden än i låg-/medelinkomstländer, däremot sker nog en underrapportering i vissa mindre utvecklade länder. Till exempel, så är prevalensen från länder i Afrika samt Kina kring 10 procent. Men vuxna i Nepal och tonåringar i Norge är de som har högst rapporterad prevalens globalt. Troligen är det så att även om äldre rapporterar mindre huvudvärksproblematik försvinner inte migränen, de sensoriska nerverna som är involverade fungerar istället annorlunda, vilket kan resultera i lika mycket aurafenomen men däremot mindre värk.

Avseende genetik är det så att en homozygot tvilling till ett syskon med migrän oftare drabbas av migrän själv jämfört med genomsnittsbefolkningen, och det är dessutom så att den



Många givande huvudvärkssamtal i pauserna.

ena tvillingen har en högre risk för ångest eller depression även om det bara är den andra som utvecklat migrän. Detta förklarar att det nog inte är en slump att man kan behandla båda med amitryptilin och att serotoninomsättningen spelar stor patofysiologisk roll för båda sjukdomarna. Det är dock en stor samsjuklighet mellan migrän och depression, vilket också gör det svårt med statistik.

PRIMÄRT OMHÄNDERTAGANDE AV MIGRÄNPATIENTEN

Omhändertagande av migränpatienter genom multidisciplinära team kan vara viktigt för klassifikation av migrän, något som i dag tyvärr är svårt att uppnå i olika delar av Sverige.

Följande punkter är av vikt när man möter en migränpatient första gången.

- 1. Säkerställ korrekt diagnos** – Är det verkligen migrän patienten har? Studera symtomen, förekommer fokalneurologi utan aura? Vilka är de akuta symtomen? Vilka är de dynamiska symtomen?
- 2. Akut behandling** – Undvik morfin, använd sedan behandlingsstappa med paracetamol och acetylsalicylsyra som bas. Förse patienten med triptaner vid svårare skov.
- 3. Analysera faktorer** som bidrar till högfrekvent migrän – Studera patientens anamnes, finns andra sjukdomar som kan förvärra det hela. Vad är vanliga triggers: Yttre faktorer? Hormoner?
- 4. Förebyggande behandling** vid migrän >3 dagar/månad – Förstahandsbehandling är betablockad, sedan candesartan, följt av amitryptilin. Topiramet kan vara ett bra alternativ för vissa. Utvärdera effekten av profylax efter minst tre månader. Vårdcentral kan remittera till en specialist efter försök med två förebyggande behandlingsalternativ. Vid kronisk





Kursråd, tillika styrelsemedlemmar i Svenska Huvudvärksällskapet; Mattias Linde, Anna Steinberg, Lars Edvinsson, Ingela Nilsson-Remahl samt Anna Sundholm. Saknas på bilden gör Elisabet Waldenlind.

migrän (≥ 15 huvudvärksdagar/månad varav ≥ 8 med migränkaraktär i minst 3 månader) kan det bli aktuellt med injektioner av botulinumtoxin alternativt antikroppsbehandling mot CGRP.

5. Vid kronisk migrän kan blockader med lidocain i *n. occipitalis* också vara ett alternativ.

Indikationen för profylaxbehandling är 1) hög anfallsfrekvens trots icke-farmakologisk behandling 2) otillfredsställande effekt av anfallsbehandling 3) biverkning av anfallsbehandling 4) plågsam aura 5) patientpreferens. Det är viktigt att föra en noggrann huvudvärksdagbok minst fyra veckor innan samt under behandling med profylaktiskt läkemedel, för att utvärdera effekt.

CGRP-läkemedel har i dag indikation kronisk migrän, dock först efter att man har provat två andra profylaxbehandlingar ur olika läkemedelsgrupper i tillräcklig dos och tid för att utvärdera behandlingseffekt. Läkemedlen får endast förskrivas av neurolog eller annan läkare verksam vid enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän. Antikroppsbehandling ges via subkutan injektion och kan administreras av patienten själv. En majoritet av patienterna har i kliniska studier visat sig ha effekt efter tre månaders behandling. Har man ingen effekt då ska man överväga att avbryta. Behandlingen ges efter det en gång per månad fram till 12–18 månader, därefter utglesning för utvärdering av behov.

SAMSJUKLIGHET I ANDRA SJUKDOMAR MED MIGRÄN

Samsjuklighet i andra somatiska och psykiatriska sjukdomar är vanligare hos patienter med migrän, betydligt högre än

vad man kan förvänta sig av slumpen. Epigenetiska faktorer spelar sannolikt en stor roll. Ökad benägenhet av sensitisering av centrala nervsystemet sker troligen vid migrän, vilket ses även till exempel vid annan kronisk smärta.

Det är 2,5 gånger högre risk att patienter med depression också har migrän. Tyvärr finns det ingen evidens för att om man botar depressionen så försvinner migränen, därför ska depression behandlas separat.

Vad avser bipolär sjukdom och migrän så är det cirka 3 gånger högre risk för samsjuklighet med migrän med aura. Intressant nog verkar det som om dessa patienter svarar lite bättre på valproatbehandling än övriga patienter med migrän.

Det är cirka 2 till 5 gånger vanligare hos migräniker med ångest, i synnerhet hos personer med kronisk migrän. Samsjukligheten här beror troligen på serotonerg dysfunktion. Man har på radiologiska undersökningar sett periventrikulära vitsubstansförändringar och fynd som tyder på hormonell påverkan, sensitisering av sensoriska och emotionella neuronala nätverk.

Kronisk migrän leder av olika anledningar ofta till långvarig stress. I dessa fall är avslappning efter stress den vanligaste triggerfaktorn. Det förekommer ofta en hög andel migrän efter negativa livshändelser, vilket givetvis kan kopplas till stress i ett längre perspektiv. Man har även sett en ökad andel migrän efter post-traumatiskt stressyndrom (engelska PTSD), vilket man tror beror på neurobiologiska förklaringsmodeller, även om det inte är helt klart.

Vid obesitas finns det en fem gånger ökad risk för daglig, kronisk huvudvärk och migrän är då vanligare än spänningshuvudvärk. Man tror att detta kan bero på en ökad sympatikusaktivering av det autonoma nervsystemet vilket skapar en

sensitisering av nervsystemet. Det är känt att huvudvärken vid benign intrakraniell hypertension blir bättre av viktminskning, men det är oklart om det hjälper mot migrän.

Cirka 6 procent av patienter med migrän har epilepsi, mot enbart cirka 1 procent av normalbefolkningen, och deras anfall är oftare svårare. Teorier finns att cortical spreading depression/depolarisation kan vara en bakomliggande patofysiologi för båda tillstånden. För vissa av dessa patienter finns ett tillstånd som heter "migralepsy" där ett epileptiskt anfall utgör en aura för migrän. För dessa patienter bör man välja läkemedel som har effekt på båda tillstånden, till exempel topiramat eller valproat.

Sammanfattningsvis är samsjuklighet ett stort problem inom migränsjukdomen, vilket dessutom oftast resulterar i en mer svårbehandlad migrän, fler handikapp och på sikt ett sämre utfall för patienten. Därför är det viktigt behandla hela patienten för olika tillstånd på ett så bra sätt som möjligt.

HUVUDVÄRKSREGISTRET

I Sverige finns i dag Huvudvärksregistret via Svenska neuroregister. Här kan patienter logga in med mobilt bank-id eller motsvarande lösning och själva registrera sina symtom. Här förs viktig information in kring anfall (av exempelvis migrän), typ av behandling man tar, intensitet av besvär och hur livet påverkades av besvären. Olika typer av skattningskalor kan även följas här över tid, såsom EQ-5D för livskvalitet,

HAD för ångest och ISI för sömn.

Många, i synnerhet nya, läkemedel kan med hjälp av dessa register utvärderas för att se vilken typ av patienter som bäst svarar på en viss typ av behandling.

SAMMANFATTNING

Migrän, i synnerhet av mer kronisk karaktär, är ett stort problem för de som drabbats samt för samhället i stort. Ny forskning har lett fram till nya läkemedelstyper som håller på att introduceras på marknaden, och vi kommer troligen få se en rad nya alternativ de kommande åren. Huvudvärksregistret kommer att vara en viktig del för att utvärdera dessa. Många patienter med huvudvärk har andra associerade besvär, så det är viktigt att se till hela patienten, och vid komplexa fall med fördel i multidisciplinära team, för att optimera diagnostik och behandling.

FINANSIELLA KOPPLINGAR

Kursen "Huvudvärk – Aktuella principer och behandlingsstrategier" var godkänd av Lipus, innehöll ingen produktinformation och arrangerades av Svenska Huvudvärksförbundet i samarbete med Novartis. Medförfattaren Eric Thelin har erhållit finansiell ersättning från Novartis för att skriva denna artikel, men har i övrigt inga kopplingar eller finansiella intressen relaterat till denna artikel.

FÖRELÄSARE UNDER KURSEN:

Mattias Linde, neurolog och professor vid Universitetet i Trondheim, Norge – "Epidemiologi migrän och annan huvudvärk, samhällskostnader".

Anna Sundholm, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – "Primärt omhändertagande av migränpatienten och nivåstrukturerad vård, behandlingstrappa"; "Migrän, komorbiditet och teamet runt patienten"; "Vad kan en fysioterapeut hjälpa till med?"; "Högtryckshuvudvärk".

Lars Edvinsson, professor vid Lunds universitet – "Patofysiologi vid migrän och CGRP".

Anna Steinberg, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – "Åskknallshuvudvärk"; "Trigeminusneuralgier, diagnostik och behandling".

Ingela Nilsson-Remahl, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – "Kronisk migrän"; "Red-flags och sekundär huvudvärk"; "Ovanliga huvudvärkstillstånd".

Elisabet Waldenlind, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – "Huvudvärksregistret"; "TACS"; "Huvudvärk av spänningstyp och läkemedelsutlöst huvudvärk".

Maria Lantz, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – "Lågtryckshuvudvärk".

Jan Ygge, ögonläkare vid S:t Eriks Ögonsjukhus – "Vad kan en ögonläkare hjälpa till med [vid huvudvärksdiagnostik]?"

Ulf Frejvall, neurolog vid Skånes Huvudvärksmottagning, Helsingborg – "Huvudvärksvård hos en icke sjukhus-ansluten enhet".

Elisabeth Forsberg, Sjuksköterska, Karolinska Universitetssjukhuset.

Birgitta Helmersson Ackelman, Sjukgymnast, Karolinska Universitetssjukhuset.



ERIC PETER THELIN
ST-läkare, PhD, Patientområde Neurovaskulära Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Karolinska Institutet



ANNA STEINBERG
Överläkare, PhD, Patientområde Neurovaskulära Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Karolinska Institutet