

Dokumentet fastställt av Läkemedelsrådet 2015-05-21

Reviderat: 2017-03-31

Riktlinjerna giltiga t o m 2019-03-31

Regionala riktlinjer för behandling av kronisk migrän med botulinumtoxin i Region Skåne

Rekommendation om plats i terapin

Patienter som uppfyller IHS-kriterierna för kronisk migrän kan ha nytta av behandling. Med tanke på svagt evidensläge och läkemedelspris åligger det behandlande läkare att följa riktlinjer och noggrant värdera behandlingseffekt. Behandlingen skall med regelbundenhet omvärderas enligt nedan.

Patienter med episodisk migrän som inte uppfyller kriterier för kronisk migrän skall inte behandlas med botulinumtoxin.

Bakgrund och klinisk effekt

Migrän är per definition ett episodiskt förekommande tillstånd med i regel tämligen svårartad huvudvärk samt en rad andra symtom. Kronisk migrän är en ovanlig komplikation vid migrän. Enligt International Headache Society's (IHS) kriterier kan diagnosen ställas när en patient har minst 15 huvudvärksdagar per månad under minst 3 månader och minst 8 av dessa uppfyller kriterier för migränanfall. Missbruk/överkonsumtion av smärtlindrande eller migränläkemedel (ergotamin, triptaner) måste uteslutas. (1) Patienter med kronisk smärta har inte sällan en mer omfattande problematik med primära eller sekundära psykiska faktorer. För dessa patienter som ofta redan kan ha provat olika läkemedelsbehandlingar kan en specialiserad smärtrehabiliteringsbedömning vara av värde.

Förekomsten av kronisk migrän har skattats till ca 1 % av befolkningen, men data varierar mellan olika studier delvis beroende på vilka kriterier som använts, bl a om man räknar in patienter med överkonsumtion av smärtlindrande/migränmedicin. (2)

Botulinum neurotoxin A (BoNT A) har använts sedan början av 90-talet som profylaktisk behandling hos patienter med episodisk migrän och därmed definitionsmässigt färre än 15 huvudvärksdagar/månad. Randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier kunde dock inte visa att effekten av BoNT A när det gäller reduktion av anfallsfrekvensen är bättre än placebo. (2,3,4)

BoNT A skall inte ges som profylaktisk behandling av episodisk migrän.

År 2010 publicerades två dubbelblinda placebokontrollerade randomiserade multicenterstudier där man undersökt effekten av BoNT A vid kronisk migrän i USA: PREEMPT 1 och PREEMPT2 (5,6). I PREEMPT 1 kunde man inte visa att BoNT A signifikant reducerar antal huvudvärksepisoder vilket var primär endpoint. Däremot sågs en reduktion av antal huvudvärksdagar vilket var sekundär endpoint. I PREEMPT2 var primär endpoint antal huvudvärksdagar/ 28 dagarsperiod. Antal huvudvärksdagar vid baseline jämfördes med mätperiod 21 och 24 veckor efter start av behandlingen. Varje patient erhöll två behandlingar med 12 veckors mellanrum. Resultaten visade att behandling med BoNT A gav en reduktion av antal huvudvärksdagar/28 dagar med 9 dagar medan placebo gav en reduktion med i snitt 6,7 dagar. Skillnaden var således 2,3 huvudvärksdagar/28 dagarsperiod. Totalt 705 patienter randomiserades och skillnaden var statistiskt signifikant.

Studien har kritiserats i flera avseenden: bristande blindning då BoNT A påverkar musklerna på ett för patienterna märkbart sätt t ex i form av minskade rynkor i pannan; 65 % av patienterna överkonsumerade smärtlindrande eller migränläkemedel; 35 % av patienterna hade aldrig varit behandlade med någon annan typ av profylax mot kronisk migrän. Skillnaden i antal huvudvärksdagar i BoNT A- och placebogruppen var statistiskt signifikant men den absoluta skillnaden mellan aktiv behandling och placebo ligger kring 10 % vilket är ett gränsvärdigt tveksamt resultat ur hälsoekonomisk synvinkel (7). I en metaanalys beskrivs effekten av BoNT A vid kronisk migrän som liten eller måttlig (engelska: modest)(8).

Indikationer och hälsoekonomi

Botox är registrerad i Sverige för behandling av patienter med kronisk migrän.

I Västra Götaland har man gjort HTA analys avseende behandling av kronisk migrän med BoNT A (9). Den konkluderar att evidensen är svag men att enstaka patienter kan ha nytta av behandling.

Koppling till nationella och internationella riktlinjer

Nationella riktlinjer saknas.

Rekommendation om plats i terapin och uppföljning

Indikationer för BoNT A-behandling hos patienter med kronisk migrän (alla fyra ska vara uppfyllda):

1. Diagnos kronisk migrän enligt IHS-kriterier där överförbrukning/missbruk av läkemedel inklusive triptaner kan uteslutas
2. Bristande effekt alternativt intolerabla biverkningar av andra läkemedelsbehandlingar som har använts tillräckligt länge och i optimala doser. T ex utvärderas effekt av behandling med betablockare efter 6-8 veckor, amitriptylin, venlafaxin och topiramet efter 12 veckor.
3. Bristande effekt av icke-farmakologiska metoder, i regel fysioterapi.

4. Ifylld huvudvärkskalender före behandlingsstart för minst 4 veckor – helst 12 veckor

Uppföljning av BoNT A-behandling hos patienter med kronisk migrän:

- Minsta behandlingsintervallet är 12 veckor. Vid bristande effekt efter 2 behandlingar skall behandlingen avbrytas.
- Uppföljning med huvudvärkskalender skall ske under minst det första behandlingsåret.
- Efter 4 behandlingar, dvs efter ca 1 år, skall ny indikationsbedömning ske och i regel ett uppehåll göras.
- Om ny behandlingsomgång startas skall ny bedömning med huvudvärkskalender och uppehåll enligt ovan göras årligen.
- Doser 155-195 MU beräknad för Botox, enligt injektionsprotokoll (1). Behandlingsintervall bör vara minst 12 veckor.

Aktuella förskrivare

Behandling ska ges av specialist i neurologi med erfarenhet av BoNT A-behandling.

Botulinumtoxin skall rekvideras av den behandlande enheten och får inte förskrivas på recept.

Aktuell patientpopulation

Antal patienter med kronisk migrän i Region Skåne kan enligt epidemiologiska data från andra länder uppskattas till ca 10 000 individer. Ca 10 % av dessa bedöms kunna uppfylla kriterier för BoNT A-behandling enligt ovan. I enlighet med HTA-rapport från VGR (9) skall behandlingen endast ges till enstaka patienter.

Författare

Jesper Petersson, SUS

Wojciech Duzynski, SUS

Referenser

1. IHS. The international Classification of Headache Disorders: 2 nd edition. Cephalalgia. 2004; (24 suppl 1):9-160
2. Robertson C.E , Garza I “Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine Neuropsychiatric Disease and Treatment 2012: 8 34-48
3. Elkind A H O`Carroll P, Blumenfeld A , et al “A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeat treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis” J Pain , 2006 ; 7(10): 668-696
4. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, et al “Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized double blind , placebo-controlled exploratory study. “Headache. 2007;47(4):486-499
5. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al “OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial.” Cephalalgia. 2010; 30 (7):793-803.
6. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al ” OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial”. Cephalalgia. 2010; 30(7): 804-8014
7. Olesen J, Tfelt-Hansen P ”Licence for Botox in so-called chronic migraine” The Lancet 2010 vol 376, November 27, 2010
8. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y, “ Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults. A meta-analysis “ JAMA , April 25, 2012- vol 307: 1736-1744.
9. Kim M, Danielsson A, Ekelund A-C, et al “ Botulinum toxin type A for prophylactic treatment of chronic migraine”. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA – centrum; 2014Regional activity-based HTA 2014:70