



SBU KOMMENTERAR

PUBLIKATION NR: 2020_07

PUBLICERAD: 24 JUNI 2020

NEDLADDAD: 13 DECEMBER 2025

Effekt av botulinumtoxin vid kronisk och episodisk migrän

Innehåll

Inledning	3
Kommenterad rapport	4
SBU:s sammanfattning	4
SBU:s kommentar	5
Uppdaterad sökning	5
Sammanfattning av originalrapporten	5
Om studierna i originalrapporten	5
Resultat	6
Originalrapportens slutsatser	8
SBU:s granskning av originalrapporten	9
Faktaruta 1 Migrän	9
Faktaruta 2 Botulinumtoxin	9
Faktaruta 3 Evidensgraderingssystemet GRADE	10
Faktaruta 4 VAS-skala	11
Referenser	12
Projektgrupp	13
Sakkunnig	13
SBU	13
Granskare	13
Granskare	13
Bindningar och jäv	13
Bindningar och jäv	13

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/2020_07

Inledning

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk översikt som studerat effekten av botulinumtoxin som förebyggande behandling vid migrän hos vuxna. Uppdraget är ett initiativ från Regeringskansliet att studera läkemedel vid migrän.

Migrän är en huvudvärkssjukdom där man ofta får återkommande anfall. Anfällen kan variera i intensitet, karaktär och längd. Under ett anfall upplever man en intensiv och bultande huvudvärk, som ofta är lokaliserad på ena sidan av huvudet men även kan vara dubbelsidig. Andra vanliga symtom är känslighet för ljud och ljus, illamående, kräkningar och brist på energi [1].

De personer som lider av lindrig migrän kan behandla anfällen med receptfria läkemedel som paracetamol, acetylsalicylsyra och NSAID. Man kan även använda specifika migränmediciner, så kallade triptaner, mot akuta attacker i kombination med läkemedel mot illamående och kräkningar (primperan). De som lider av svårare besvär som episodisk migrän och kronisk migrän ([Faktaruta 1](#)) kan ha flera anfall i månaden och behöver förebyggande behandling [2]. En av dessa behandlingar är injektioner med botulinumtoxin. Indikationen för botulinumtoxin i Sverige är kronisk migrän [3].

Omkring 15 procent av den vuxna befolkningen i Sverige har migrän, varav 65 procent är kvinnor [4]. Orsaken till migrän är inte känd men den kan vara relaterad till stress, hormonförändringar eller viss mat och dryck. Migrän verkar också vara ärftligt.

Migrän är en sjukdom som har stora konsekvenser för samhället i form av sjukskrivningar, stora socioekonomiska kostnader samt inverkan på patientens livskvalitet. En hälsoekonomisk studie på migrän som studerat livskvalitet och kostnader i det svenska samhället har kommit fram till att kostnaden för en patient med kronisk migrän är cirka 250 000 kronor per år [5].

Den här publikationen är av typen SBU Kommenterar.

- Strukturerad litteratursökning
- ~~Strukturerad och uttömmande litteratursökning~~
- ~~Granskning av studiernas relevans~~
- Bedömning av risk för snedvridning
- ~~Sammanvägning av resultaten~~
- ~~Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten bedömd av SBU~~
- Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten bedömd av annan aktör än SBU
- Granskning av andras systematiska översikter
- Prioritering utförd med hjälp av konsensus
- Medverkan av ämnessakkunniga
- ~~Patient- eller brukarmedverkan~~
- ~~Etiska och sociala aspekter ingår~~
- ~~Ekonomiska aspekter ingår~~
- Granskning utförd av externa ämnessakkunniga
- Granskning utförd av SBU:s kvalitetsgrupp
- ~~Granskning utförd av SBU:s vetenskapliga råd~~
- ~~Slutsatser godkända av SBU:s nämnd~~

Kommenterad rapport

Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Clarke CE, Sinclair A. [Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults](#). Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 6. Art. No.: CD011616.

Publicerad: 2018-06-25

Senaste sökning: 2017-12-07 uppdatering i BMJ, mars, 2019 (inga ytterligare studier har identifierats)

SBU:s sammanfattning

I den systematiska översikten har Herd och medarbetare undersökt om botulinumtoxin har effekt på vuxna personer som lider av kronisk eller frekvent episodisk migrän ([Faktaruta 1](#)) jämfört med placebo eller annan aktiv behandling.

Botulinumtoxin kan möjligtvis minska antalet dagar med **kronisk migrän** per månad med tre dagar. Det sammanvägda resultatet bedömdes ha låg tillförlitlighet. För personer med **episodisk migrän** går det inte att bedöma om botulinumtoxin minskar antalet dagar med migrän.

Det sammanvägda resultatet bedömdes ha mycket låg tillförlitlighet. Översiktsförfattarna angav en liten studiepopulation, hög risk för snedvridning och hög heterogenitet som orsaker till att resultaten har låg eller mycket låg tillförlitlighet.

SBU bedömer att översikten är välgjord och har låg risk för bias.

SBU:s kommentar

- De flesta av studierna i översikten har blivit sponsrade av det företag som tillverkar botulinumtoxin, vilket kan bidra till risk för snedvridning. Det skulle kunna innebära att botulinumtoxin ser ut att ha större effekt.
- Även i placebogrupperna syns en viss effekt. Detta skulle kunna bero på att en majoritet av patienterna i stor utsträckning använder olika analgetika som kan påverka placebogruppen. En annan orsak till att man ser effekt i placebogruppen kan vara individer som vid en slumpmässig spridning hamnar på extremvärden (regression mot medelvärdet).
- Många av studierna var små med få patienter, och alla data var inte rapporterade. Därav hade många av studierna hög risk för snedvridning.
- Den systematiska översikten är publicerad av Cochrane Collaboration 2018 och en uppdaterad litteratursökning genomfördes av samma forskargrupp 2019. Inga ytterligare studier hade då tillförts. SBU har gjort en uppdaterad sökning till och med maj 2020. Resultaten i de få studier som hittades pekar åt samma håll som resultaten i den kommenterade översikten.

Uppdaterad sökning

SBU har gjort en uppdaterad sökning till och med 19 maj 2020. I den uppdaterade sökningen hittades 276 publikationer. Alla utom 18 artiklar kunde gallras ut genom att läsa titeln. Utifrån de återstående 18 artiklarna sammanfattningar ansågs 8 artiklar vara relevanta och motsvara frågeställningen för den kommenterade översikten. Dessa lästes i fulltext. Resultaten i studierna från den uppdaterade sökningen pekar på att botulinumtoxin minskar antalet dagar med migrän [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] även om två studier redovisade att de inte såg någon signifikant skillnad mellan de patienter som fått placebo och de som fått botulinumtoxin [13] [14].

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna i originalrapporten

Den systematiska översikten identifierade 90 randomiserade kontrollerade studier med 4 190 patienter. Medelåldern på deltagarna var 42 år och åtta av tio var kvinnor. Studierna ansågs vara korta, där den längsta studien pågick i nio månader. Hälften av deltagarna led av kronisk migrän och hälften av episodisk migrän.

Resultat

Den systematiska översikten har sammanställt metaanalyser och sammanvägt resultaten för de utfall som mäter antalet dagar med migrän per månad.

Botulinumtoxin jämfört mot placebo

Antal dagar med migrän per månad

Botulinumtoxin kan möjligtvis (låg tillförlitlighet) minska antalet dagar med migrän per månad med 3,1 dagar (95 % KI, -4,7 till -1,4) hos patienter med **kronisk** migrän. Detta resultat baseras på fyra kliniska prövningar med 1 497 deltagare. När översiktsförfattarna tog bort små studier i en känslighetsanalys¹ blev resultatet troligen en minskning till 2 dagar med migrän per månad (95 % KI, -2,8 till -1,1) baserat på två prövningar med 1 384 deltagare (måttlig tillförlitlighet).

I en randomiserad kontrollerad studie med 418 deltagare med **episodisk** migrän fann man inte någon skillnad mellan botulinumtoxin och placebo vad gäller minskat antal dagar med migrän per månad -0,20 (95 % KI, -0,77 till 0,37).

Antal dagar med huvudvärk per månad

För deltagare med kronisk migrän minskade botulinumtoxin antalet dagar med huvudvärk per månad med 1,9 dagar (95 % KI, -2,7 till -1,0, hög tillförlitlighet).

Antal migränanfall

När man studerade deltagare med både kronisk och episodisk migrän kunde man inte se någon skillnad i antal migränanfall, $p=0,30$ (6 studier, $n=2004$, låg tillförlitlighet).

Biverkningar

En analys av biverkningar visade att gruppen som fick botulinumtoxin löpte 30 procent större risk att drabbas av biverkningar än den som fick placebo (RR 1,28, 95 % KI, 1,12 till 1,47, måttlig tillförlitlighet). De biverkningar som man studerat är blepharoptosis (hängande ögonlock), försvagade muskler och smärta i nacke och vid injektionsställena.

Botulinumtoxin jämfört med annan förebyggande behandling

Tre randomiserade kontrollerade studier jämförde botulinumtoxin med andra förebyggande behandlingar som betablockare. Någon metaanalys var inte möjlig att göra eftersom antalet dagar med migrän och antalet migränanfall inte rapporterats på samma sätt. De individuella studierna visade ingen skillnad i effekt mellan grupperna för vare sig patienter med kronisk eller episodisk migrän. Migrane disability assessment score (MIDAS) är ett instrument för att mäta migrän som användes i två av studierna. Dessa studier visade ingen skillnad mellan den behandlade gruppen och den som fick placebo.

Botulinumtoxin visade inte några fler biverkningar än orala förebyggande behandlingar (2 studier, n=114, mycket låg tillförlitlighet).

¹. En känslighetsanalys innebär att man försöker bedöma hur stabila undersökningsresultat är. Man ändrar vissa förutsättningar och data, till exempel utesluter vissa avvikande data eller använder alternativa värden, och noterar hur detta påverkar resultatet.

Tabell 1 Resultat redovisade i den systematiska översikten.

Utfall	Resultat med placebo	Resultat med botulinumtoxin A	Antal patienter (antal studier)	Grad av tillförlitlighet enligt GRADE ²
Antal dagar med migrän per månad (kronisk migrän)	12–20 dagar med migrän	MD: 3,1 dagar mindre (4,7 till 1,4)	1 497 (4 RCT:er)	Låg ⊕⊕○○
Antal dagar med migrän per månad	4–20 dagar med migrän	MD: 2,4 dagar mindre (4,0 till 0,8)	1 915 (5 RCT:er)	Mycket låg ⊕○○○
Antal dagar med huvudvärk per månad (kronisk migrän)	13 till 13,4 dagar	MD: 1,9 dagar mindre (–2,7 till 1,0)	1 384 (2 RCT:er)	Hög ⊕⊕⊕⊕
Antal migränattacker	1,9 till 7,8 attacker per månad	MD: 0,5 mindre attacker (1,3 lägre till 0,4 högre)	2 004 (6 RCT:er)	Låg ⊕⊕○○
Intensitet av huvudvärk mätt med VAS-10 (Faktabara 4)	6,2 till 9,2 cm (mätt med VAS-10)	MD: 3,3 cm mindre (4,2 mindre till 2,5 mindre)	209 (4 RCT:er)	Mycket låg ⊕○○○
Global impression scale (headache impact test-6)	58,6 poäng	MD: 1,6 poäng högre (2,1 mindre till 5,3 högre)	45 (1 RCT)	Mycket låg ⊕○○○

MD = Medelvärdeskilnad; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; VAS-10 = Visuellt analog skala 10 centimeter
² Översiktsförfattarnas bedömning av GRADE.

Originalrapportens slutsatser

- Botulinumtoxin kan minska antalet dagar med migrän per månad med tre dagar vid kronisk migrän jämfört med placebo.
- För personer med episodisk migrän går det inte att bedöma om botulinumtoxin är effektivt (mycket låg tillförlitlighet).
- Icke allvarliga biverkningar upplevdes i 60 fall av 100 i den grupp som fick botulinumtoxin jämfört med 47 av 100 i placebogruppen.
- Det behövs bättre rapportering av utfallsmått i publicerade studier eftersom det skulle kunna ge en tydligare bild av evidensläget så att man kan dra ytterligare slutsatser.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter som kallas ROBIS (Risk Of Bias in Systematic Reviews) [15]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval, bedömning av studier, dataextraktion och analys av data uppfyllde definierade krav för en systematisk översikt.

Faktaruta 1 Migrän

Migrän är en neurologisk sjukdom som startar i centrala nervsystemet och involverar flera områden i hjärnan och trigeminussystemet. I Sverige beräknas 15 procent av befolkningen ha migrän. Två tredjedelar av dessa är kvinnor. De flesta har episodisk migrän (1–14 dagar per månad) men cirka 3 procent av befolkningen har frekvent episodisk migrän (8–14 dagar per månad) eller kronisk migrän (15 eller fler dagar per månad med migränhuvudvärk varav minst 8 är migrändagar). Patienter i de senare grupperna behöver förebyggande behandling med något av följande: betablockare, angiotensin typ 1 receptorblockare, amytryptilin, topiramate eller botulinumtoxin vid kronisk migrän. Patienterna kan fortsatt ha huvudvärk (VAS 1-4) utan att de har migrän enligt klassifikationen (VAS 5-10). De har därför huvudvärk men inte migrän.

Faktaruta 2 Botulinumtoxin

Botulinumtoxin är ett muskelavslappnande medel som innehåller den aktiva substansen onabotulinumtoxin typ A. Det verkar genom att delvis blockera nervimpulser i de skelettmuskler som det injiceras i och minskar kraftiga sammandragningar av dessa muskler (t.ex. tortikollis). När det gäller kronisk migrän är den vanligaste hypotesen att botulinumtoxin blockerar smärtsignaler i sensoriska nerver vilket indirekt förhindrar att migrän utvecklas eller gör den lindrigare. Men det är inte helt klarlagt hur botulinumtoxin fungerar vid kronisk migrän [16]. Behandlingen ges enligt ett specifikt program (PREEMT) vilket innebär att injektioner ges subkutant eller intramuskulärt på 31 olika ställen i regioner i huvudet i genomsnitt var tredje månad [7].

Faktaruta 3

Evidensgraderingssystemet GRADE

GRADE-systemet används för att göra en strukturerad bedömning av tillförlitligheten (evidensstyrkan) hos varje sammanvägt delresultat (utfall) i en systematisk översikt. Den sakliga grunden för värderingen ska redovisas tydligt så att det är möjligt för andra att granska och göra sin egen bedömning.

Bedömningen av tillförlitlighet innefattar, för varje sammanvägt delresultat:

- hur stor risken är för systematiska fel i studierna (eng. *bias*, snedvridning)
- hur mycket studierna motsäger varandra (eng. *inconsistency*, bristande samstämmighet)
- i vilken grad som de studerade förhållandena skiljer sig från den aktuella frågan (eng. *indirectness*, bristande överförbarhet)
- hur stor den statistiska osäkerheten är (eng. *imprecision*, bristande precision)
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (eng. *publication bias*).

Hänsyn tas också till storleken på delresultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt i vilken riktning som tänkbara snedvridande faktorer kan förväntas verka.

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (⊕⊕⊕⊕)
(bedömningen är att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○)
(bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕○○)
(bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)
(det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

Faktaruta 4 VAS-skala

Man mäter smärta med en VAS-skala (visuell analog skala) genom att mäta med en så kallad VAS-sticka. Det är en 10 cm lång skala graderad mellan 0 och 10. Siffran 0 innebär ingen smärta och 10 innebär värsta tänkbara smärta.

Referenser

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia : an international journal of headache. 2018; 38:1-211.
2. Silberstein, SD. Current management: migraine headache. CNS spectrums. 2017; 22:1-13.
3. FASS. Produktsida om botox. Stockholm: FASS-verksamheten. Hämtad från FASS webbplats [https://www.fass.se/LIF/product;jsessionid=nFGoUq0SYwXN5InCzK7Bkts3forzDY1IW9iWXEIEYjexe5OK_js!-9165349?userType=0&nplId=20080626000015] den 17 juni 2020.
4. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17:954-76.
5. Linde, M, Gustavsson, A, Stovner, LJ, Steiner, TJ, Barre, J, Katsarava, Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. 2012;19:703-11.
6. Blumenfeld, AM, Stark, RJ, Freeman, MC, Orejudos, A, Manack Adams, A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. J Headache Pain. 2018;19:13.
7. Dodick, DW, Turkel, CC, DeGryse, RE, Aurora, SK, Silberstein, SD, Lipton, RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache. 2010;50:921-36.
8. Diener, H, Lipton, RB, Dodick, DW, DeGryse, R, Adams, AM, Silberstein, SD. The impact of onabotulinumtoxina vs placebo on efficacy outcomes in responder and nonresponder subgroups of patients with chronic migraine: Preempt pooled analysis. Headache. 2019;59:35.
9. Diener, HC, Lipton, R, Dodick, DW, Degryse, RE, Adams, A, Silberstein, S. The impact of onabotulinumtoxinA vs placebo on efficacy outcomes in responder and nonresponder subgroups of patients with chronic migraine: PREEMPT pooled analysis. Eur J Neurol. 2019;26:426.
10. Diener, HC, Lipton, RB, Dodick, DW, DeGryse, RE, Adams, AM, Silberstein, S. The impact of onabotulinumtoxinA vs placebo on efficacy outcomes in responder and nonresponder subgroups of patients with chronic migraine: PREEMPT pooled analysis. Cephalalgia. 2019;39:260-1.
11. Dodick, D, Silberstein, SD, Lipton, RB, DeGryse, R, Manack Adams, A, Diener, H. Onset of effect of onabotulinumtoxina for chronic migraine treatment: Analysis of preempt data. Headache. 2018;58:96-7.
12. Dodick, DW, Silberstein, SD, Lipton, RB, DeGryse, RE, Manack Adams, A, Diener, HC. Onset of effect of onabotulinumtoxina for chronic migraine treatment: Analysis of preempt data. Cephalalgia. 2018;38:72-5.

13. Young, WB, Ivan Lopez, J, Rothrock, JF, Orejudos, A, Manack Adams, A, Lipton, RB, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients with and without daily headache at baseline: results from the COMPEL Study. J Headache Pain. 2019;20:12.
14. Winner, PK, Kabbouche, M, Yonker, M, Wangsadipura, V, Lum, A, Brin, MF. A Randomized Trial to Evaluate OnabotulinumtoxinA for Prevention of Headaches in Adolescents With Chronic Migraine. Headache. 2020;60:564-75.
15. Whiting, P, Savovic, J, Higgins, JP, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016;69:225-34.
16. Burstein, R, Zhang, X, Levy, D, Aoki, KR, Brin, MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. Cephalalgia. 2014;34:853-69.

Projektgrupp

Sakkunnig

- Lars Edvinsson, professor och överläkare, avdelningen för medicin, IKVL Lund, Lunds universitet och SUS Lund, VO Akutsjukvård och Internmedicin, Lund

SBU

- Frida Mowafi, projektledare
- Caroline Jungner, projektadministratör
- Irini Åberg, projektadministratör

Granskare

Granskare

- Jan Mathé, överläkare i neurologi, Neurologiska kliniken Capio S:t Görans Sjukhus, Stockholm

Bindningar och jäv

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.