

2026-04-29

# Reversering av kronisk migrän till episodisk migrän

**- En kartläggande litteraturöversikt**

Författare:

Lajla Jönsson, ST-läkare

Kållereds Familjeläkare och BVC

Rapport: 286621 (rapportnr FoU i VGR), 2026

## **Litteraturstudie 2026**

FoU i VGR: LÄNK [www:researchweb.org/is/vgr/project/286621](http://www.researchweb.org/is/vgr/project/286621)

Utförd under ST i allmänmedicin  
inom Grundläggande forskningsmetodik för ST-A

Kursort: Göteborg

### **Handledare:**

**Andreas Fors**, FoU-strateg, professor, FoU primär och nära vård Göteborg och Södra Bohuslän.

**Kjell Reichenberg**, docent i folkvetenskap, legitimerad psykoterapeut, specialistläkare barn och ungdomsmedicin, socialmedicin, barn och ungdomspsykiatri, barn och ungdomsallergologi. Vetenskaplig handledare FoU.

### **Studierektor:**

Anna-Karin Hedman, Studierektor södra Bohuslän Allmänmedicin, Specialist i Allmänmedicin

# Sammanfattning

## **Bakgrund**

Migrän är en neurologisk sjukdom som drabbar ca 15 % av Sveriges befolkning och har en negativ påverkan på en individs alla livsaspekter. Episodisk migrän kan transformera till kronisk migrän som är en svårare form. Kronisk migrän drabbar ca 1-2% i Sverige och utgör en stor sjukdomsburda i samhället. Den största delen av forskningen är gjord på episodisk migrän och de flesta utfallsmått är gemensamma för episodisk migrän och kronisk migrän.

## **Syfte/frågeställning**

Syftet är att kartlägga vilka läkemedelsbehandlingar som kan reversera kronisk migrän genom att sammanställa studier där ”reversering från kronisk till episodisk migrän” utgör ett primärt utfallsmått. Hur definieras utfallsmåttet i de ingående studierna? Vilka resultat rapporteras?

## **Metod**

Denna studie är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey & O'Malley. Litteratursökningen genomfördes i Pubmed och Embase 2026-02-19. Av 546 artiklar uppfyllde sex artiklar inklusions – och exklusionskriterierna.

## **Resultat**

Totalt sex studier inkluderades varav tre var randomiserade kontrollerade studier och tre var observationsstudier. Alla var baserade på självrapporterad huvudvärk och använde sig av huvudvärksdagbok som mätmetod. ”Reversering av kronisk migrän till episodisk migrän” var ej ett enhetligt begrepp. De flesta av studierna hade dock en definition som utgick från International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3) och därigenom att antal månatliga huvudvärksdagar skulle sjunka till under femton huvudvärksdagar per månad för att uppfylla kriterier för episodisk migrän. Denna kartläggande litteraturöversikt visade att utfallsmåttet är studerat för enbart calcitonin-gene-related peptide (CGRP- hämmare), som i hälften av fallen reverserade kronisk migrän.

## **Konklusion**

De inkluderade studiernas resultat talar för att CGRP receptor- antagonisterna i mer än 50% av fallen kan reversera kronisk migrän till episodisk migrän. Utfallsmåttet har ej testats på andra läkemedel som är vanligare att använda i primärvården vid kronisk migrän; något som hade vart ett intressant område för framtida forskning.

## **Nyckelord**

Kronisk migrän, reversering, utfallsmått, scoping review

## Bakgrund

Migrän är en vanlig sjukdom och anses även enligt Global Burden of Disease (GBD) som en av de mest handikappande sjukdomar som påverkar livskvaliteten negativt (1). GBD bygger på flertalet epidemiologiska studier från olika geografiska områden över världen, med varierande metod och studiedesign. Drygt 15 procent är drabbade av migrän i Sverige. Det är tre gånger vanligare att det drabbar kvinnor (2). Det finns hundratals olika huvudvärks-diagnoser definierade i International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD -3) varav migrän är en av dessa. Migrän kan indelas i olika subtyper; episodisk vs kronisk form, med eller utan aura, och andra specialvarianter som är mer ovanliga. Episodisk migrän kännetecknas av intermittenta anfall, inte sällan med ensidig pulserande huvudvärk, illamående, ljud- och ljuskänslighet. Diagnosen migrän ställs via anamnes och uppfyllande av kriterier i ICHD-3 (3). Aura innebär reversibla neurologiska symptom, som syn- och känselbortfall eller afasi. Aura kan föregå huvudvärken alternativt komma samtidigt som den, men också komma ensamt utan huvudvärk (4). För korrekt diagnostik är det av vikt att utesluta andra huvudvärkstyper, inte minst läkemedelsassocierad kronisk huvudvärk som förekommer hos ca 1,8 % av den svenska befolkningen har (5).

Omkring ca 1-2 % av befolkningen har kronisk migrän (6). Kronisk migrän definieras som mer än 15 dagar med huvudvärk per månad varav åtta dagar ska vara huvudvärk av migräntyp (7). I vetenskaplig litteratur har samhällsördan sjukdomen orsakar undersökts, och det framgår att migrän i Sverige orsakar kraftiga socioekonomiska kostnader för samhället, med en signifikant korrelation mellan kostnad och antal migrändagar. Kostnaden varierande mellan cirka 5000 Euro/år per individ, om mindre än tre migrändagar i månaden, och uppemot närmare 24 000 Euro per år och individ om mellan 21-28 dagars migrän i månaden. Uppemot 80% av kostnaden härrör från produktionsförlust (8). Omkring 90% av all migrän kan hanteras i primärvården. Övriga delen rör sig inte sällan om svår eller terapistresistent migrän som i praktiken handläggs hos neurolog (9).

Patofysiologin bakom migrän är till stor del okänd, det finns dock flera gener som anses vara predisponerande. I tvillingstudier där samverkan mellan genetik och miljö har undersökts, rapporteras ärftligheten vara omkring 40% (10). Det finns ett flertal nämnda triggerfaktorer som teoretiskt skulle kunna påverka den så kallade migräntröskeln och därmed

öka risken att ett migränanfall ska utlösas. I en studie av Kelman L. et al. beskrivs triggerfaktorer såsom stress, hormonella förändringar, sömnbrist, väderomslag, alkohol med flera (11).

Behandling av migrän kan indelas i förebyggande respektive akut anfallsbrytande behandling. Som akut behandling finns bland annat NSAID, paracetamol, och triptaner att tillgå. Vid migrän mer än femton dagar i månaden, eller om svåra migränanfall, behövs förebyggande läkemedelsbehandling. När det gäller förebyggande behandling kan denna i sin tur indelas i icke-farmakologisk behandling, och farmakologisk behandling. Icke-farmakologisk evidensbelagd förebyggande behandling som lyfts är akupunktur, olika beteendestrategier och avslappning (12). Även fysisk aktivitet anges som icke-farmakologisk behandlingsstrategi och har i studie visat sig ha lika stor behandlingseffekt som läkemedlet Topiramat (13). Personer med migrän är i mindre grad fysiskt aktiva jämfört med individer utan migrän (14). Regelbunden fysisk aktivitet kan leda till att kronisk migrän återgår till episodisk migrän (15).

Som farmakologisk förebyggande terapi finns det ett flertalet läkemedel att tillgå; betablockad, Candesartan, Saroten, Topiramat, och botoxinjektioner enligt standardiserat protokoll (16). På senare tid har även monoklonala antikroppar riktade mot calcitonin-gene-related peptide (CGRP-hämmare), som är en svensk upptäckt, tillkommit i behandlingsarsenalen för de med svår migrän (17).

Den årliga incidensen för att episodisk migrän ska transformeras till kronisk migrän är ca 3%. Riskfaktorer för omvandlingen är bland andra för högt intag av akutläkemedel, ineffektiv förebyggande behandling, stressande livshändelser, fetma och depression. Transformationen är reversibel och ca 26 % återgår till episodisk migrän inom två år (18) .

Den ökade förståelsen kring kronisk migrän samt att nya mediciner har kommit ut på marknaden med effekt på just kronisk migrän, har föranlett att man på senare år börjat intressera sig för nya utfallsmått i forskningen. Migrän-studier har ofta använt utfallsmått såsom duration, intensitet och frekvens av migrän. Dessa utfallsmått kan användas för såväl episodisk som kronisk migrän. På senare år har forskningen lyft ett annat utfallsmått specifikt för kronisk migrän–” reversering av kronisk migrän till episodisk migrän” (19, s.3).

## **Syfte/frågeställning**

Syftet är att kartlägga vilka läkemedelsbehandlingar som kan reversera kronisk migrän genom att sammanställa studier där "reversering från kronisk till episodisk migrän" utgör ett primärt utfallsmått. Hur definieras utfallsmåttet i de ingående studierna? Vilka resultat rapporteras?

## **Metod**

Denna studie utformades som en kartläggande litteraturoversikt (scoping review) enligt "Arksey & O'Malley" (20). En kartläggande litteraturoversikt möjliggör en transparent och systematisk överblick av den befintliga litteraturen inom ett forskningsfält. På så vis möjliggörs identifiering av kunskapsluckor och eventuella fördjupningsområden för framtida forskning. Studier oavsett studiedesign kan inkluderas, och de ingående vetenskapliga artiklarna kan ha varierande kvalitet då kvalitetsgranskning inte är primärt fokus, till skillnad från exempelvis en systematisk litteraturoversikt.

## **Identifiering av forskningsfrågan**

Forskningsfrågan definierades med hjälp av en PIO-modell:

P (population): Vuxna med kronisk migrän

I (intervention): Farmakologisk behandling mot migrän

O (outcome): Reversering av kronisk migrän till episodisk migrän

## **Studieurval**

I en kartläggande litteraturoversikt ingår det att först identifiera frågeställning och syfte, och därefter att söka efter relevanta studier utifrån frågeställningen. Efter genomgång av studier selekteras inkluderade artiklar fram utifrån inklusions- och exklusionskriterier. Utifrån inkluderade vetenskapliga artiklar extraheras data som sedan syntetiseras och summeras. Nedan följer de inklusions- och exklusionskriterier som valts inför denna litteraturoversikt.

Inklusionskriterier:

1. Studietyper: Vetenskapliga studier, oberoende av studiedesign, som innefattas av ovanstående PIO-modell.
2. Språk: studier skrivna på engelska eller svenska
3. Artiklar som innefattar utfallsmåttet ”reversering av kronisk migrän till episodisk migrän”

Exklusionskriterier:

1. Artiklar ej tillgängliga i fulltext
2. Läkemedelsutlöst huvudvärk
3. Andra huvudvärksformer än migrän

## **Datinsamling**

Litteratursökningen genomfördes i Pubmed samt Embase 2026-02-19. Inga medicinska ämnesrubriker, så kallade Mesh-termer, har använts då det inte fanns någon passande. Viktiga ämnesord identifierades liksom dess synonymer. Söksträngarna etablerades därefter med stöd av bibliotekarie från Biomedicinska biblioteket på Göteborgs Universitet. Inga sökfilter användes. Den söksträng som fastställdes var följande:

### **Pubmed**

(chronic migraine OR transformed migraine) AND (reversion OR reversible OR reverse OR revert)

### **Embase**

('chronic migraine'OR 'transformed migraine') AND (reversion OR reversible OR reverse OR revert\*)

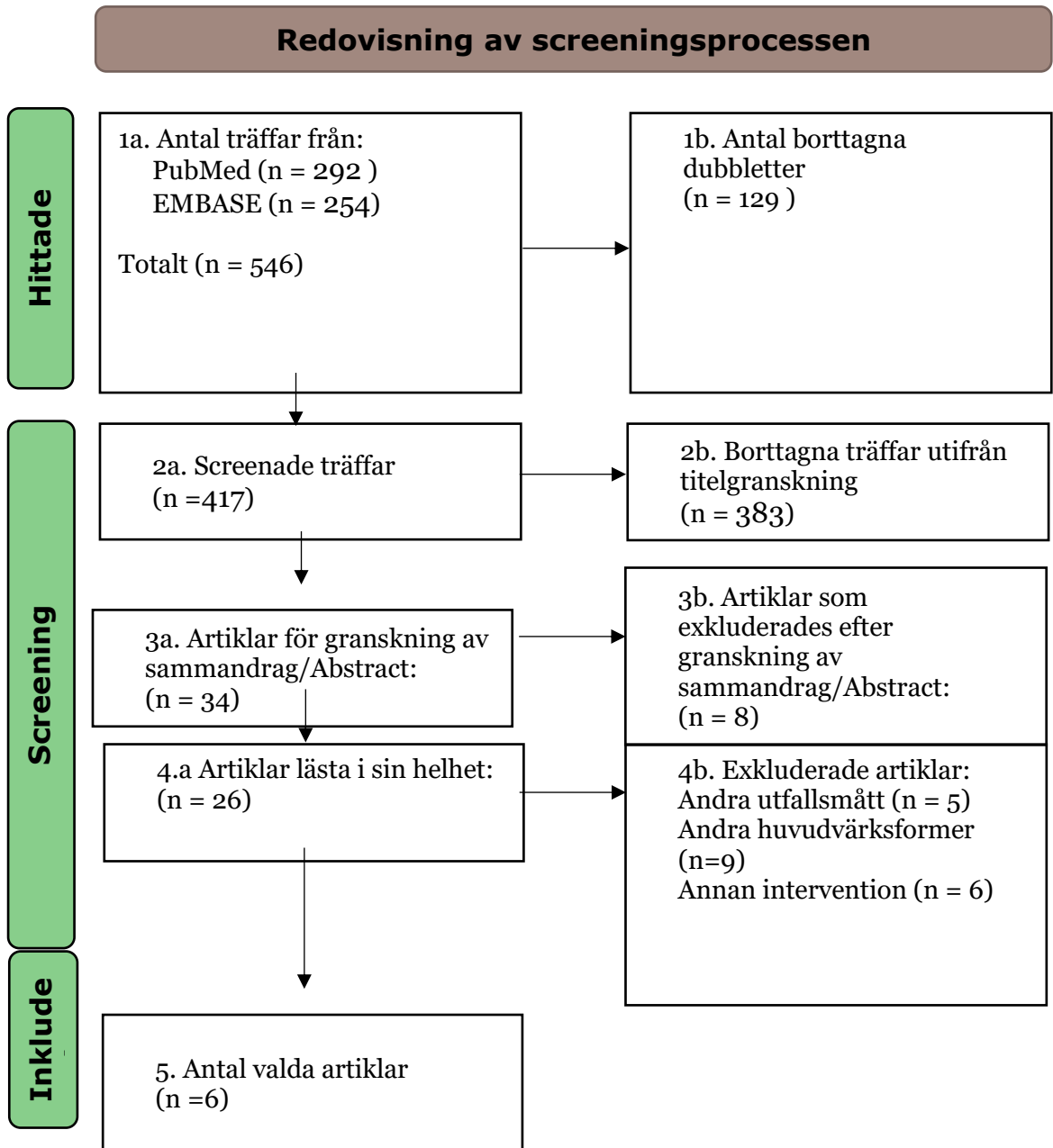
## **Etiska Överväganden**

Inom ramen för denna kartläggande litteraturöversikt så ingår enbart redan publicerad forskning och därför har ingen ny etisk prövning behövt göras. Samtliga av de ingående artiklarna har ett etiskt godkännande.

## **Resultat**

Söksträngen redovisad ovan gav 292 träffar på Pubmed och 254 träffar på Embase. Dubletter togs bort, 129 st, och då kvarstod 417 artiklar. Efter genomgång av titel och abstract, utefter inklusionskriterier, exkluderades 383 artiklar då dessa ej var relevanta för frågeställningen. Därefter kvarstod 34 artiklar att läsa i sin helhet, varav åtta inte kunde identifieras i fulltext (konferensabstract). Efter genomgång av de 26 artiklar som lästes i sin helhet återstod sex artiklar som mötte samtliga inklusions- och exklusionskriterier. Se Figur 1 för flödesdiagram enligt PRISMA (21) gällande urvalsprocess av artiklar inkluderade i studien och Tabell 1 för en sammanställning av de inkluderade artiklarna.

# PRISMA flödesschema



Figur 1. Flödesdiagram av urvalsprocessen (21)

**Tabell 1.** Redovisning av vetenskapliga artiklar

Författare, Titel, År	Syfte	Studiedesign, antal deltagare	Population, Land	Intervention/ duration	Utfallsmått, definition	Resultat
Shuu-Jiun Wang, Byung-Kun Kim et al. ”Effect of erenumab on the reversion from chronic migraine to episodic migraine in an Asian population: A post hoc analysis of the DRAGON study”. 2022. (22)	Undersöka effekt och säkerhet av Erenumab i asiatisk population med kronisk migrän	RCT  557 deltagare	Kronisk migrän, asiatisk population 18-65 år  Asien	Erenumab 70 mg/månad (anti-CGRP mAb)  12 veckor	Headache Impact Test-6 (HIT-6), Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID), and modified Migraine Disability Assessment (mMIDAS),  Reversering av CM till EM definierades som: <45d huvudvärk /12 veckor	<u>Reversering av CM till EM</u> 52,3% jmf med placebo 41% (odds ratio [OR] 1.59, 95% confidence interval: 1.1-2.2; p = 0.007). <u>HIT-6</u> for reverters versus non-reverters compared to placebo (erenumab: -9.5 [0.6] vs. -5.1 [0.5]; placebo: -8.9 [0.7] vs. -4.9 [0.5]. <u>mMIDAS</u> (erenumab: -22.1 [1.2] vs. -6.3 [1.8]; placebo: -19.9 [1.3] vs. -7.9 [1.6]). <u>MPFID-EA</u> : -7.9 [0.4] vs. -3.4 [0.6]) och i placebo (MPFID-PI: -5.4 [0.4] vs. -1.0 [0.5]; MPFID-EA: -7.1 [0.5] vs. -3.2 [0.5]).
Richard B Lipton, Stewart J Tepper et al. ”Reversion from chronic migraine to episodic migraine following treatment with erenumab: Results of a <i>post-hoc</i> analysis of a randomized analysis of a randomized, 12-week, double-blind study and a 52-week, open-label extension”. 2021. (23)	Undersöka effekt och bestående reversering av CM till EM via långtids-uppföljning, 64 veckor	RCT, double-blinded (12 veckor), och open label treatment phase (OLTP)  656 deltagare	Vuxna med kronisk migrän.  USA	Erenumab (anti-CGRP mAb) 70 mg respektive 140 mg/månad  64 veckor	Reversering av CM till EM vid olika tidpunkter  Reversion CM till EM definierades som <15d/månad huvudvärk eller <45d/12 veckor	Reversion av CM till EM efter 64 veckor 54.1%, p<0,05 [95% konfidensintervall: 46.6-61.6])

<p>Juan Tudela Tomas, Rosa-Maria Ramos Guerrero. "Reversion of chronic to episodic migraine in working age and botulinum toxin-resistant patients treated with fremanezumab: A real-life study." 2024. (24)</p>	<p>Undersöka klinisk effekt av frenezumab behandling</p>	<p>Observationsstudie 54 deltagare</p>	<p>Kronisk migrän, 18-65 år. Spanien</p>	<p>Frenezumab (anti-CGRP mAb) 225 mg/månad 12 veckor</p>	<p>Monthly headache days (MHDs), daily headache hours (DHHs), monthly symptomatic medication days (MSMDs), pain intensity NRS score,  Reversering CM till EM (definition &lt;15 d/månad huvudvärk efter 3 mån)</p>	<p>Konvertering från CM till EM 74.1% av deltagarna (p&lt;0,05). Minskning av antal migrändagar per månad (28 till 6), MSMD minskade från 30 till 5. Även signifikant effekt på övriga inkluderade utfallsmått.</p>
<p>Richard B Lipton, Joshua M Cohen et al."Reversion From Chronic Migraine to Episodic Migraine in Patients Treated With Fremanezumab: Post Hoc Analysis From HALO CM Study." 2020. (25)</p>	<p>Undersöka hur många med kronisk migrän som reverterar till episodisk migrän inom tre månader</p>	<p>RCT, dubbelblind 1088 deltagare</p>	<p>Kronisk migrän, 18-70 år. Exkluderades om använt Botox senaste 4 veckor  USA</p>	<p>Fremanezumab kvartalvis (675 mg vid start) eller månadsvis (675 mg vid start; 225 mg Vecka 4 och 8), eller placebo 12 veckor</p>	<p>Antal migrändagar, Reversion av CM till EM (2 definitioner; &lt;15 d huvudvärk /månad under samtliga tre månader alternativt ett <i>genomsnitt</i> på &lt;15 d/månad i tre månader)</p>	<p>53.7% reverterade från CM till EM (P = 0.012)vs placebo: 44.5% . Färre antal migrändagar/månad, 47,7% vs 40,6% hos dom givna månatlig injektion frenezumab (p&lt;0,05)</p>

<p>Altamura C. et al. Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with galcanezumab in real life in Italy: the 12-month observational, longitudinal, cohort multicenter GARLIT experience. 2022. (26)</p>	<p>Undersöka klinisk effekt av galcanezumab samt reversion till episodisk migrän</p>	<p>Observationsstudie (prospektiv kohort)  155 deltagare</p>	<p>Kronisk migrän och HFEM( högfrequent episodisk migrän) Vuxna &gt;18.  Italien</p>	<p>Laddningsdos 240 mg därefter 120 mg galcanezumab per månad.  1 år</p>	<p>MMD, MAMI, NRS score (pain intensity), revertering CM till EM  Definition reversion CM till EM: &lt;15 dagar/månad huvudvärk</p>	<p>Ca 75% eller mer reverterade till EM vid varje besök. efter 1 år hade totalt 52,3 % av deltagarna reverterat till EM (p&lt;0,05)</p>
<p>Schoenen J et al. Erenumab for Migraine Prevention in a 1-Year Compassionate Use Program: Efficacy, Tolerability, and Differences Between Clinical Phenotypes. 2021. (27)</p>	<p>Undersöka klinisk effekt av Erenumab samt reversion till episodisk migrän</p>	<p>Observationsstudie  156 deltagare</p>	<p>Vuxna &gt;18. Två subgrupper: En med kronisk migrän. Den andra gruppen högfrequent episodisk migrän.  Belgien</p>	<p>Behandling med Erenumab 3 månader  1 år</p>	<p>MMD, revertering CM till EM.  Definition reversion CM till EM: &lt;15 dagar/månad huvudvärk</p>	<p>54.1% of patients reverserade från CM till EM (p &lt;0,05), efter 3 månader.</p>

CM= chronic migraine. EM=episodic migraine. MMD= monthly migraine days. NRS score= Numeric Rating scale. MAMI=monthly acute medication intake RCT=Randomized Controlled Trial. HFEM=högfrequent episodisk migrän (<8 dagar migrän/månad).

## Beskrivning av inkluderade artiklar

De inkluderade artiklarna publicerades mellan 2020-2024; tre var post-hoc analyser av randomiserad kontrollerade studier (RCTs) (22,23,25) i form av post-hoc analyser med särskild inriktning på utfallsmåttet ”reversering kronisk migrän till episodisk migrän”. Tre av de inkluderade artiklarna var observationsstudier (24,26,27). I samtliga inkluderade artiklar återfanns godkänd etisk prövning. En studie genomfördes i Spanien (24), en i Italien (26), en i Belgien (27), en i Asien (22), samt två i USA (23,25). Längsta uppföljningstiden var 64 veckor (open label extension [OLE]) (23) och lägsta uppföljningstiden var 12 veckor (22,24,25). Deltagarstorleken varierade mellan 54–1088, med flest antal deltagare i dubbelblindad RCT (25) och lägst antal deltagare i en observationsstudie (24). Karakteristika är presenterade i tabell 1 ovan. Könsfördelning och ålder var relativt jämnt fördelat däremot var det större variation i uppföljningstid. Medianåldern i inkluderade studierna var 41-51,5 år, andel kvinnor var 78-90%, vilket överensstämmer väl med epidemiologin för migrän.

## Mätmetod

I samtliga av de inkluderade studierna användes huvudvärksdagbok som mätmetod (22–27). Patienterna instruerades att noggrant fylla i dagboken dagligen gällande eventuell huvudvärk, intensitet av värk och duration, och intag av anfallsbrytande läkemedel.

## Komorbidity

Vid analys av huvudvärksdagböckerna framgick det att graden av anfallsbrytande läkemedelsintag skilde sig åt vid baslinjen mellan grupperna i de olika studierna. I de flesta av de ingående studierna rapporterades att drygt hälften av patienterna med kronisk migrän, ibland fler, visade sig ha en läkemedelsöveranvändning som uppfyllde kriterier för läkemedelsutlöst huvudvärk, eller engelska *medication-overuse-headache* (MOH) (7). Enbart en studie rapporterade inte detta bekymmer (23). I studien som hade flest deltagare med MOH sågs dock en klar minskning under behandling med CGRP-hämmare, andelen av deltagare som uppfyllde kriterier för MOH sjönk från 78,7% vid baslinjen, till 13,5% ( $p < 0,02$ ) efter 12 veckors behandling (26).

## Begrepp och terminologi

Det användes olika definitioner kring begreppet ”reversering av kronisk migrän till episodisk migrän”. Samtliga av studierna hade en definition som utgick från ICHD-3 (7), och därigenom att antal månatliga huvudvärksdagar skulle sjunka till under femton huvudvärksdagar per månad för att uppfylla kriterier för episodisk migrän (22–27). Det varierade dock detta krav behövde uppfyllas över flera månader eller under en kortare tidsperiod. En av dem inkluderade studierna räknade ut

ett genomsnitt av antal dagar med huvudvärk under tre månader, som en mer generös tolkning (25).

### **Behandlingseffekt**

Denna kartläggande litteraturöversikt visar att utfallsmåttet enbart är studerat för CGRP-hämmare. Gemensamma fynd är att samtliga studier ger belägg för att monoklonala antikroppar mot CGRP receptorn kan reversera kronisk migrän till episodisk migrän i över hälften av fallen. Som "lägst" reverserade strax över hälften, 52,3 %, till episodisk migrän i den Asienbaserade RCT studien (22) och som mest reverserades 74,1% av patienterna i den mindre spanska observationsstudien (26).

RCT:n med OLE rapporterade att 54,1% ( $p < 0,05$ ) av deltagarna reverserade inom de första 12 veckorna och vid uppföljning vecka 24 kvarstod 96,9% i remission. Vid sista uppföljningen vecka 64 hade 96,8 % av deltagarna en kvarstående reversering. Några deltagare hade så kallad försenad reversering som inträdde efter 12 veckor (23). Liknande reverseringsgrad för de första 12 veckorna rapporterades i de andra två randomiserade kontrollerade studierna, 52,3 % ( $p = 0.007$ ) (22), 53,7% ( $p = 0.012$ ) (25). Det bör noteras dock att i post-hoc analysen av HALO CM studien (25) användes två olika definitioner på utfallsmåttet. Konvertering från kronisk migrän till episodisk migrän utgick från ICHD-3 klassifikation (*International Classification of Headache Disorders, third edition*) och definierades utefter antal månatliga huvudvärksdagar som då ska sjunka till <15 dagar/månad under samtliga tre månader alternativt ett tremånaders genomsnitt beräknat till <15 dagar/månad. Den förstnämnda definitionen ansågs mer stringent, och där denna definition användes såg man en reversion på strax över 30 % jämfört med placebo ca 20 %. Gällande sistnämnda definitionen som var mer "liberal" reverserade istället 50,5-53,7% jämfört med för placebogruppen 44,5% ( $p < 0,05$ ). Den signifikanta effekten noterades hos patienterna som fick behandling månadsvis men inte hos gruppen som fick läkemedlet kvartalsvis, möjligen på grund av begränsad uppföljningstid.

I observationsstudierna varierade reverseringsgraden i större grad. Lägst reverseringsgrad rapporterades i belgiska observationsstudien (27), 54,1% ( $p < 0,05$ ). I den spanska och italienska observationsstudien rapporterades istället en reverseringsgrad på drygt 75% ( $p < 0,05$ ) (24,26). I den spanska observationsstudien (24) undersöktes även potentiella prediktorer för reverseringen. Det framgick att tidigare behandlingssvikt på Erenumab samt medicinering för samtidig depression och/eller ångestsjukdom var negativa prediktorer. Till exempel var förekomsten av ångesttillstånd betydligt lägre i gruppen som konverterade jämfört med den som ej konverterade (27,5% vs. 64,3%,  $p = 0.024$ ). Det kunde ej påvisas statistiskt samband för att kön eller ålder påverkade graden av reversering. Även för gruppen som ej konverterade så var det en signifikant minskning av antal migrändagar samt minskat behov av anfallsbrytande läkemedelsintag mot migrän.

## **Biverkningar**

Ingen av studierna rapporterade allvarliga biverkningar av CGRP-hämmare. Vanliga biverkningar rapporterades hos 48% av deltagarna i en av studierna. Vanligast var förstoppning (20,3%) samt lindriga reaktioner vid injektionsstället på huden (27).

## **Diskussion**

Syftet med denna kartläggande litteraturoversikt var att kartlägga vilka läkemedelsbehandlingar som har studerats med "reversering av kronisk migrän till episodisk migrän" som primärt utfallsmått. Kartläggningen visar att detta utfallsmått studerats för enbart CGRP-hämmare.

Resultaten tyder på att CGRP hämmande läkemedel är en effektiv behandling mot kronisk migrän. I de ingående studierna så har >50% av deltagarna reverterat från kronisk migrän till episodisk migrän. Resultaten ligger i linje med tidigare forskning (28). Tre av studierna (23,26,27) hade en duration på 1 år eller mer, vilket ger ett stöd åt att reverseringen består över tid. Det rapporterades något högre initial reverseringsgrad för de första 12 veckorna i observationsstudierna som fick Frenezumab (24) respektive Galcanezumab (26) jämfört med övriga inkluderade studier (23,25,27), även om det ej går att göra en direkt jämförelse. För att kunna dra en slutsats kring om det finns en faktisk skillnad i effekt emellan olika typer av CGRP-hämmande läkemedel behövs direkt jämförande studier.

I Sverige är det enbart neurologer eller läkare som arbetar på specifik migränmottagning som kan förskriva behandling med CGRP-antagonister mot kronisk migrän. Terapiråden som fastställts av Läkemedelskommittén för Västra Götaland Region (29) anger att preparaten skall förskrivas, med subvention, till patienter med kronisk migrän som fått otillräcklig effekt eller inte tolererat minst 2 andra förebyggande behandlingar i fulldos. Detta då preparaten är dyra och patientgruppen stor. En dansk studie rapporterar dock att behandlingen är kostnadseffektiv, tolereras väl, och leder till mindre socioekonomisk börda och lägre hälsoekonomiska kostnader (30).

## **För- och nackdelar med utfallsmåttet**

Utfallsmåttet var ej studerat innan 2021 då det lyftes som ett nytt intressant utfallsmått för kronisk migrän (19). Första gången som utfallsmåttet testades i en klinisk prövning var 2021 i den post-hoc analys som Lipton et al. (21) genomförde gällande effekt av erenumab på kronisk migrän och där över 50% av deltagarna reverterade till episodisk migrän. Det framgick att reverseringen kvarstod hos 96,8 procent efter 64 veckor. En fördel med utfallsmåttet som Shuu -Jiun Wang och Jr-Wei Wu återger i Cephalgia (19) är att det är specifikt för kronisk migrän samt att

begreppet möjligtvis är mer intuitivt för patienter. Dock är det problematiskt i de fall patienterna ligger nära definitionsmissiga gränsen mellan kronisk migrän och episodisk migrän. (19)

## Metoddiskussion

Några av inkluderande studierna har en svaghet i litet deltagarantal, inte minst observationsstudierna (24,26,27), däremot följdes patienterna under längre tid, uppemot ett år. Längst uppföljningstid var det i studien som hade 64 veckors uppföljningstid och som ger stöd åt att reverseringen består (23). Det är särskilt av vikt med längre uppföljningstid när man undersöker reversion av ett tillstånd som är kroniskt till ett annat mildare tillstånd, inte minst med tanke på att det i studier rapporteras att tillståndet är flyktigt och kan transformera åt båda hållen mellan kronisk och episodisk migrän. Det finns belägg för en spontan reversering av kronisk migrän till episodisk migrän där reverseringsgraden rapporteras uppemot 26% inom två år (18). Effekt av läkemedel gällande reverseringsgrad är således intressant att jämföra med denna siffra.

En annan utmaning med denna kartläggande litteraturöversikt var att renodla urvalsgruppen "kronisk migrän" från andra närbesläktade huvudvärkstillstånd och blandformer. Till exempel läkemedelsutlöst huvudvärk eller engelska termen – medication overuse headache (MOH)- där överanvändning av anfallsbrytande läkemedel för huvudvärk såsom triptaner, paracetamol och/eller NSAID används i mer än 10–15 dagar per månad (3). Detta tillstånd ger i sin tur inte sällan en kronisk huvudvärk, ofta blandbild, men skiljer sig åt från kronisk migrän på så vis att vid upphörande av frekvent intag av anfallsbrytande läkemedel så återgår huvudvärken till sin grundform och blir betydligt bättre (31).

I denna litteraturöversikt valdes att exkludera studier där MOH redan fanns konstaterad hos deltagarna vid rekrytering till studien. Detta för att försöka skärma av den inverkan MOH skulle kunna ha på resultatet, samt med tanken att resultatet främst skulle vara applicerbart på patienter med kronisk migrän. Ändock rapporteras i merparten av studierna i denna översikt att det framgick vid analys av huvudvärksdagböckerna att drygt hälften av patienterna med kronisk migrän även hade en läkemedelsöveranvändning som uppfyllde kriterier för MOH. I de inkluderade studierna har forskarna försökt justera för denna eventuella påverkansfaktor på olika sätt, tex genom stratifiering i subgrupper och multivariabel regression. Det framgick i en av studierna att det var associerat med ett sämre behandlingsresultat; patienterna reverserade i mindre grad från kronisk migrän till episodisk med CGRP-behandling om de samtidigt hade en läkemedelsutlöst huvudvärk (25). I en annan av de ingående studierna såg man dock inte att MOH var associerat med ett sämre utfall (27). Det fanns en studie som dock inte hade detta bekymmer; i den randomiserade post-hoc analysen av Erenumab så använde samtliga deltagare anfallsbrytande läkemedel färre än 10 dagar/månad. Den huvudsakliga studien som post-hoc analysen bygger på har ansetts vara av

låg bias (32) dock är det värt att notera att OLE- studien som sedan gjordes vare sig var blindad eller hade kontrollgrupp. Det gjordes inte heller en ny randomisering, vilket är en begränsning i sammanhanget (23).

Inklusions-och exklusionskriterierna hos de ingående studierna varierade således något när det gäller samsjuklighet. Till exempel exkluderas fibromylgi och dåligt reglerad hypertoni i en av studierna (23), medan i övriga inte. I studien som exkluderade dessa komorbida tillstånd ansågs det vara en svaghet, i och med att dessa tillstånd inte sällan återfanns hos populationen med kronisk migrän.

Studierna skiljer sig också åt i om patienterna hade en annan pågående samtidig förebyggande behandling. I en av de inkluderade studierna (25) kunde deltagarna kvarstå på sin förebyggande behandling om den använts i minst två månader innan studiestarten i stabil dos, förutom om det rörde sig om botulinomtuxin som skulle ha avslutats minst fyra månader innan studiestart. En del av studierna exkluderade deltagare om tidigare behandlingssvikt på över tre förebyggande läkemedelsbehandlingar (25) mot kronisk migrän. I den italienska studien däremot hade i princip samtliga deltagare behandlingssvikt på mer än tre läkemedel då italienska myndigheten annars inte godkänner insättning av CGRP- behandling, pga. dess höga kostnad (26).

### **Styrkor och svagheter**

För denna litteraturöversikt användes två databaser och sökningen genomfördes systematiskt vilket gör den reproducerbar. Att sökningen och artikelgranskning gjordes av en person är en svaghet i detta arbete. Då endast två databaser användes är det möjligt att relevanta studier missats och inte tagits med. En annan svaghet är att det är ett få antal artiklar inkluderade på grund av begränsad forskning på kronisk migrän där man undersökt just det valda utfallsmåttet. Genom fastställning av inklusions- och exklusionskriterier exkluderades också en del studier som avsåg att studera det valda utfallsmåttet, men som exempelvis studerade en annan intervention. Som tidigare nämnts exkluderades även artiklar där man rekryterat deltagare som hade olika blandformer av huvudvärk. I efterhand skulle möjligen även dessa varit intressanta att inkludera då blandformer var relativt vanliga, inte minst MOH och kronisk migrän.

I denna kartläggande litteraturöversikt valdes ej någon begränsning avseende studietyp. Detta på grund av begränsad forskning inom området. Några av dom inkluderade studierna var randomiserade och jämför med placebo, andra inte, vilket ger en varierande kvalitet.

I samtliga av de inkluderade studierna användes huvudvärksdagbok för självskattning av symptom. Att studierna använde samma form av mätmetod är en styrka, om än att dagböckerna kan ha varit olika utformade och att det finns en subjektiv faktor i hur deltagarna skattat smärtupplevelse samt hur noggrant deltagarna rapporterat i dagböckerna.

## **Klinisk relevans och implikationer**

Till skillnad från episodisk migrän är kronisk migrän ett tillstånd som är associerat med högre grad av funktionsnedsättning och ökad socioekonomisk börda (33,34). Då en stor andel av patienter med kronisk migrän följs och behandlas i primärvården är det av vikt att som allmänläkare på en vårdcentral ha god kunskap kring tillståndet samt vilka evidensbaserade behandlingar som kan övervägas för den drabbade. Utfallsmåttet ”reversering av kronisk migrän till episodisk migrän” är kliniskt relevant då det är specifikt för kronisk migrän men också då det är ett relativt intuitivt begrepp som kan användas i samtalet mellan läkare och patient när man diskuterar behandlingsalternativ. Det finns dock problem med utfallsmåttet som nämnts tidigare, framför allt i de fall patienten ligger nära den definitionsmissiga gränsen mellan tillstånden (19). Det är således lätt att spekulera i att begreppet främst är av intresse att analysera tillsammans med andra relevanta utfallsmått såsom antal migrändagar, svårighetsgrad av smärtan samt intag av anfallsbrytande läkemedel, för att nämna några.

## **Generaliserbarhet och framtida forskning**

Utfallsmåttet ”reversering av kronisk migrän till episodisk migrän” visade sig under denna kartläggning enbart vara studerat för CGRP-hämmare. Resultaten i de ingående studierna var statistiskt signifikanta och visade att CGRP-hämmare kunde reversera kronisk migrän hos fler än 50% av patienterna som fick behandlingen. De ingående studierna har olika lång uppföljningstid och är av varierande kvalitet – men resultatet går ändå i linje med tidigare forskning. CGRP-antagonister används och förskrivs av neurologer i dagsläget i Sverige till de patienter med svår migrän som ej blivit hjälpta av andra förebyggande läkemedel. Innan CGRP-hämmare dök upp i behandlingsarsenalen så var det enbart Topiramats och Botulinumtoxin som visade effekt mot kronisk migrän (35). Det hade onekligen varit intressant att även studera utfallsmåttet för dessa läkemedel men även andra läkemedel som är vanligare att använda i primärvården vid kronisk migrän såsom betablockerare och amitriptylin.

## **Konklusion**

Denna kartläggande litteraturöversikt visar att utfallsmåttet ”reversering av kronisk migrän till episodisk migrän” är testat för CGRP-hämmare. De inkluderade studiernas resultat talar för att CGRP-receptor antagonister i mer än 50% av fallen kan reversera kronisk migrän till episodisk migrän. De ingående studierna har olika lång uppföljningstid och är av varierande kvalitet. Utfallsmåttet har ej testats på andra läkemedel som är vanligare att använda i primärvården vid kronisk migrän; något som hade varit ett intressant område för framtida forskning. Då tillståndet är flyktigt (18) är det särskilt intressant att bedriva studier med längre uppföljningstid.

## Referenslista

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 02 december 2020;21(1):137. doi:10.1186/s10194-020-01208-0 PubMed PMID: 33267788; PubMed Central PMCID: PMC7708887.
2. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 12 april 2022;23(1):34. doi:10.1186/s10194-022-01402-2 PubMed PMID: 35410119; PubMed Central PMCID: PMC9004186.
3. ICHD-3 [Internet]. [citerad 06 februari 2026]. 1. Migraine. Tillgänglig vid: <https://ichd-3.org/1-migraine/>
4. Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, m.fl. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia*. september 2017;37(10):979–89. doi:10.1177/0333102416657147 PubMed PMID: 27573009.
5. Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. juli 2011;31(9):1015–22. doi:10.1177/0333102411410082 PubMed PMID: 21628444.
6. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, m.fl. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. maj 2010;30(5):599–609. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x PubMed PMID: 19614702.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 01 januari 2018;38(1):1–211. doi:10.1177/0333102417738202
8. Hjalte F, Olofsson S, Persson U, Linde M. Burden and costs of migraine in a Swedish defined patient population - a questionnaire-based study. *J Headache Pain*. 31 maj 2019;20(1):65. doi:10.1186/s10194-019-1015-y PubMed PMID: 31151382; PubMed Central PMCID: PMC6734313.
9. Steiner TJ, Antonaci F, Jensen R, Lainez MJA, Lanteri-Minet M, Valade D. Recommendations for headache service organisation and delivery in Europe. *J Headache Pain*. 01 augusti 2011;12(4):419–26. doi:10.1007/s10194-011-0320-x
10. Olofsson IA. Migraine heritability and beyond: A scoping review of twin studies. *Headache*. september 2024;64(8):1049–58. doi:10.1111/head.14789 PubMed PMID: 39023388.

11. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. maj 2007;27(5):394–402. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x PubMed PMID: 17403039.
12. Nicholson RA, Buse DC, Andrasik F, Lipton RB. Nonpharmacologic Treatments for Migraine and Tension-Type Headache: How to Choose and When to Use. *Curr Treat Options Neurol*. 01 februari 2011;13(1):28–40. doi:10.1007/s11940-010-0102-9
13. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. oktober 2011;31(14):1428–38. doi:10.1177/0333102411419681 PubMed PMID: 21890526; PubMed Central PMCID: PMC3236524.
14. Varkey E, Hagen K, Zwart JA, Linde M. Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Cephalalgia*. december 2008;28(12):1292–7. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01678.x PubMed PMID: 18771495.
15. Seok JI, Cho HI, Chung CS. From transformed migraine to episodic migraine: reversion factors. *Headache*. 2006;46(7):1186–90. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00509.x PubMed PMID: 16866723.
16. Sundholm A, Steinberg A. Ny behandling vid migrän kräver bättre vårdstruktur. 2020.
17. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. juni 2018;14(6):338–50. doi:10.1038/s41582-018-0003-1
18. May A., Schulte L.H. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455–64. Located at: Embase; 611202123. doi:10.1038/nrneurol.2016.93
19. Wang SJ, Wu JW. Reversion from chronic migraine to episodic migraine: A new outcome measure. *Cephalalgia*. 01 januari 2021;41(1):3–5. doi:10.1177/0333102420974004
20. 16. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 2005;8(1):19-32.
21. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 02 oktober 2018;169(7):467–73. doi:10.7326/M18-0850 PubMed PMID: 30178033.
22. Wang SJ, Kim BK, Wang H, Zhou J, Wan Q, Yu T, m.fl. Effect of erenumab on the reversion from chronic migraine to episodic migraine in an Asian population: A post hoc analysis of the DRAGON study. *Headache*. januari 2025;65(1):143–52. doi:10.1111/head.14733 PubMed PMID: 38785393.
23. Lipton R.B., Tepper S.J., Silberstein S.D., Kudrow D., Ashina M., Reuter U., m.fl. Reversion from chronic migraine to episodic migraine following

treatment with erenumab: Results of a post-hoc analysis of a randomized, 12-week, double-blind study and a 52-week, open-label extension. *Cephalalgia*. 2021;41(1):6–16. Located at: Embase; 2007502924. doi:10.1177/0333102420973994

24. Tudela-Tomas J., Ramos-Guerrero R.-M., Rodriguez-Mateos M.-E. Reversion of chronic to episodic migraine in working age and botulinum toxin-resistant patients treated with fremanezumab: A real-life study. *Brain Behav*. 2024;14(7):e3631. Located at: Embase; 2030647853. doi:10.1002/brb3.3631
25. Lipton R.B., Cohen J.M., Bibeau K., Galic M., Seminerio M.J., Ramirez Campos V., m.fl. Reversion From Chronic Migraine to Episodic Migraine in Patients Treated With Fremanezumab: Post Hoc Analysis From HALO CM Study. *Headache*. 2020;60(10):2444–53. Located at: Embase; 2007412828. doi:10.1111/head.13997
26. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Aurilia C, Egeo G, Lovati C, m.fl. Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with galcanezumab in real life in Italy: the 12-month observational, longitudinal, cohort multicenter GARLIT experience. *J Neurol*. november 2022;269(11):5848–57. doi:10.1007/s00415-022-11226-4 PubMed PMID: 35763113; PubMed Central PMCID: PMC9243974.
27. Schoenen J, Timmermans G, Nonis R, Manise M, Fumal A, Gérard P. Erenumab for Migraine Prevention in a 1-Year Compassionate Use Program: Efficacy, Tolerability, and Differences Between Clinical Phenotypes. *Front Neurol*. 2021;12:805334. doi:10.3389/fneur.2021.805334 PubMed PMID: 34956071; PubMed Central PMCID: PMC8703164.
28. Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. april 2023;43(4):3331024231159366. doi:10.1177/03331024231159366 PubMed PMID: 36855951.
29. Rålid E. Terapiråd CGRP-antagonister vid migrän.
30. Siersbæk N, Kilsdal L, Jervelund C, Antic S, Bendtsen L. Real-world evidence on the economic implications of CGRP-mAbs as preventive treatment of migraine. *BMC Neurology*. 03 juli 2023;23:254. doi:10.1186/s12883-023-03302-7 PubMed PMID: 37400756.
31. Grazzi L, Andrasik F. Medication-overuse headache: Description, treatment, and relapse prevention. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:71-7. Wiendels NJ. Chronic daily headache. Abstract presented at the 16th MTIS, London 2006.
32. Han L, Liu Y, Xiong H, et al. CGRP monoclonal anti body for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav* 2019; 9: e01215.

33. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. april 2010;81(4):428–32. doi:10.1136/jnnp.2009.192492 PubMed PMID: 20164501.
34. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 19 augusti 2008;71(8):559–66. doi:10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7 PubMed PMID: 18711108.
35. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, m.fl. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. juni 2010;50(6):921–36. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x PubMed PMID: 20487038.

