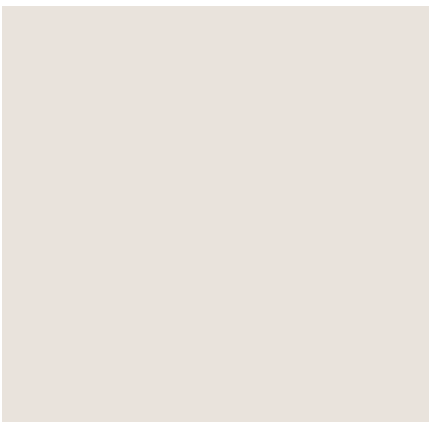


Transkutan supraorbital elektrostimulering, Cefaly vid migrän

HTA-rapport 2021:60

Metodrådet



Projektledning inom Metodrådet:

Kristina Tedroff, ansvarig, överläkare, docent, barnneurolog, medicinsk rådgivare,
kristina.tedroff@sll.se

Claes Lennmarken, överläkare, docent, medicinsk rådgivare
claes.lennmarken@gmail.com

Eva Fjellgren, informationsspecialist, Metodrådet
eva.fjellgren@sll.se

Maria Kinderås, hälsoekonom
maria.kinderas@sll.se

Metodrådet Region Stockholm–Gotland
Webbplats: <http://vardgivarguiden.se/hta>

Innehållsdeklaration

Denna HTA-rapport är baserad på följande moment:

- Metodbeskrivning
- PICO
- Uttömmande litteratursökning
- Flödesschema
- Urval relevans
- Kvalitetsgranskning
- Tabelldata
- Sammanvägning av resultat
- Metaanalys
- Evidensgradering enligt GRADE
- Sammanfattning
- Ekonomi
- Organisation
- Etik
- Pågående studier
- Exkluderade artiklar
- Expertgrupp deltar
- Extern granskning
- Kunskapsluckor identifierade
- Jävsdeklaration inhämtad från projektdeltagarna

Health Technology Assessment, HTA

HTA är en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:

- effekten i form av patientnytta och risker,
- etiska aspekter,
- organisatoriska aspekter,
- kostnader och kostnadseffektivitet.

Metodrådet Region Stockholm – Gotland använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://gradeworkinggroup.org/>) för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer.

	GRADE	
◆ Starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕⊕	Det är mycket osannolikt att ytterligare forskning kommer att ändra nuvarande estimat av metodens effekt
◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕	Det är sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Begränsat vetenskapligt underlag	⊕⊕	Det är mycket sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag	⊕	Alla estimat av effekterna är mycket osäkra

Enligt SBU kan man tolka evidensstyrkan enligt följande:

GRADE ⊕⊕⊕⊕ och GRADE ⊕⊕⊕ innebär att det vetenskapliga underlaget är gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas under förutsättning att den ekonomiska, etiska och sociala analysen ger stöd för metoden,

GRADE ⊕⊕ kan motivera att metoden används under förutsättning att den uppfyller andra krav på acceptabel balans mellan risk och nytta, kostnadseffektivitet och är etiskt acceptabel,

GRADE ⊕ indikerar behov av mer forskning.

HTA-rapporten ger inga råd utan är ett underlag för beslutsfattande.

Innehållsförteckning

Health Technology Assessment, HTA	3
Projektledning och medverkande	7
Sammanfattning.....	7
Slutsatser	7
Bakgrund	8
Frågeställning.....	9
HTA-processen.....	10
Kvalitetsbedömning och evidensgradering.....	10
Slutsatser	13
Pågående studier	13
Ekonomi och hälsoekonomi	13
Etiska aspekter	14
Referenser.....	16
Appendix 1	17
PRISMA Flow Diagram.....	17
Appendix 2.....	18
Litteratursökning.....	18
Appendix 3.....	20
Tabell Inkluderade studier	20

Projektledning och medverkande

Frågan ställdes av:

Ingela Nilsson Remahl, docent, Huvudvärksflödesansvarig, Karolinska Universitetssjukhuset.

Medverkande externa experter i HTA-gruppen

Ingela Nilsson Remahl, Huvudvärksflödesansvarig Karolinska Universitetssjukhuset

Metodrådets projektledning

Kristina Tedroff, ansvarig, överläkare, docent, barnneurolog, medicinsk rådgivare, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm, kristina.tedroff@sll.se

Claes Lennmarken, överläkare, docent, medicinsk rådgivare, Metodrådet, claes.lennmarken@gmail.com

Eva Fjellgren, informationsspecialist, Metodrådet, eva.fjellgren@sll.se

Maria Kinderås, hälsoekonom, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm, maria.kinderas@sll.se

Jävsdeklaration

Ingela Nilsson Remahl har redovisat uppdrag som ansvarig klinisk prövare Stockholm i klinisk läkemedelsprövning av CGRP- hämmare tillverkad av Teva. Vidare har hon föreläst för kollegor och patienter i möten arrangerade av Teva och Novartis. Dessa uppdrag bedöms inte innebära jäv i aktuellt projekt då det här utvärderas om en medical device kan fungera för de patientgrupper där läkemedel haft en bristfällig effekt eller är kontraindicerad.

Sammanfattning

Migrän är en neurologisk sjukdom med betydande sjuklighet, den har rankats som världens 7:e mest funktionsnedsättande sjukdom, och den mest funktions-nedsättande bland alla neurologiska tillstånd i WHO:s ranking av global hälsa. Migrän drabbar uppskattningsvis 1,5 miljoner svenskar. Vid migrän får individen attacker av oftast ensidig, bultande kraftig huvudvärk som varar från några till 3 dygn. Den är vanligen förenad med illamående, kräkningar, ljus- och ljud-känslighet i ett specifikt tidsförlopp. Migränattacker kan uppträda sporadiskt men en betydande andel av migränpatienterna har migränanfall en till flera gånger per månad. För de som har huvudvärk 15 dagar eller mer per månad och minst 8 dagar med migrän betecknas migränen som kronisk.

För vissa patienter kan av olika skäl inte traditionell farmakologisk terapi användas alternativt har en otillräcklig effekt. I aktuell rapport har en icke farmakologisk behandling som har använts såväl anfallsförebyggande som anfallskuperande utvärderats av Metodrådet i Region Stockholm-Gotland.

Slutsatser

Det sammanvägda resultatet har låg vetenskaplig tillförlitlighet, bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer. Studierna visar att Cefaly kan ha en effekt vid akutbehandling som överträffar placebobehandling. För profylaktisk långtidsbehandling ses en viss effekt men här gör studiernas heterogenitet att tolkningen blir osäker.

Sammantaget kan användning av Cefaly övervägas för patienter som av någon anledning inte kan använda sedvanlig behandling med läkemedel.

Bakgrund

Migrän är en kronisk neurologiska sjukdom som drabbar ca 15 % av befolkningen. Både den enskilda migränpersonen drabbas liksom dess familj och arbetsliv och detta medför i båda fallen stora kostnader (1).

Migrän har genetisk bakgrund och engagerar hjärnans djupa delar, hypothalamus (2, 3). I sjukdomsprocessen deltar nervus trigeminus (ansiktets känselnerv) med dess extrakraniella förgreningar i pannan (nervi supraorbitales, nervi supratrochleares) och kopplingar med nerver i bakhuvudet (nervi occipitales).

Den kliniska bilden för migrän innebär många gånger att försämringsperioder med fler handikappande migrändagar avlöses av förbättringsperioder med färre dagar och högre funktionsnivå. Olika faktorer, med individuella skillnader, driver fram migränattacken. Ökad stress och oregelbunden dygnsrytm är vanliga utlösande faktorer till migränanfall.

Icke-farmakologisk behandling ingår i handläggningen av sjukdomen där migränpatienten måste lära sig hantera och leva med sin sjukdom. Exempel på grundläggande åtgärder är att lära sig undvika individuella triggers som utlöser migränanfall, att hantera läkemedel med dess biverkningar utan att överkonsumera, viss fysioterapi och konditionsträning.

Vid migrän är en målsättning att hålla läkemedelskonsumtionen på så låg nivå som möjligt. Detta för att undvika biverkningar men också för att ett högt läkemedelsintag kan leda till läkemedelsutlöst försämring av huvudvärken med ökad frekvens av migränattacker och där läkemedlen inte längre lindrar/bryter migränattacken. I stället blir resultatet då fler handikappande dygn i sträck som helt kan förhindra fysisk aktivitet där enbart att gå ur sängen ökar smärtintensiteten och invalidiserande illamående och kräkningar kan förekomma.

Omhändertagande av patienter med migrän omfattar att hitta effektivaste attackbrytande behandling och lämpligaste förebyggande/modulerande behandling. Ingen av dessa är botande.

Studier har visat att smärtbehandling med Transkutan Elektrisk Nerv Stimulering (TENS) vid andra smärttillstånd har effekt och är nu ett vedertaget komplement till farmakologisk smärtbehandling.

För TENS-behandling av migrän har Cefaly-apparaten (Fig 1.) introducerats för att reducera migränhuvudvärken (antal migrändagar respektive minskad smärtintensitet) genom stimulering via en elektrod över trigeminusgrenarna. Cefalybehandling är därmed ett alternativ till läkemedelsintag som kan vara av stor vikt särskilt för patienter som av olika anledningar, tex graviditet eller andra kontraindikationer inte kan eller vill använda farmakologisk behandling.

Metodrådet i Stockholm utförde under 2017–2018 en HTA-bedömning av Cefaly, Dnr 2018–47, slutsatsen var att ytterligare forskning krävs. Ett par ytterligare studier har nu tillkommit.



Figur 1. Cefaly stimulator, samt utbytbar elektrod

Frågeställning

Har kunskapsläget för transkutan supraorbital elektrostimulering med Cefaly förbättrats?

Kan transkutan supraorbital elektrostimulering förebygga migränanfall eller ha smärtlindrande eller -förkortande effekt vid akut migränanfall?

Utifrån frågeställningen specificerades PICO.

PICO

Patient/population

Personer med migrän med otillräcklig effekt av sedvanlig behandling, eller som inte kan använda sedvanlig behandling

Intervention

Transkutan supraorbital eller trigeminus elektromodulering eller "neurostimulation" (TSNS); +/- sedvanlig migränbehandling

Controll

Sedvanlig migränbehandling (anfallsbehandling och/eller förebyggande behandling); sham-behandling +/- sedvanlig migränbehandling

Outcome

Antal migrändagar per månad; antal anfall per månad; smärtskattning enligt VAS; Migraine-Specific Quality of Life; PROMIS; meningsfull smärtlindring (relief) efter 1 eller 2 timmar; bibehållen (sustained) smärtlindring 24 h; rekommendera till andra?

HTA-processen

En HTA-grupp utsågs med en kliniskt och vetenskapligt välmeriterad extern expert som är överläkare i neurologi och huvudvärksansvarig vid Karolinska universitetssjukhuset. Från Metodrådet deltog i HTA-gruppen två vetenskapligt meriterade överläkare med lång klinisk kompetens, varav den ena med specialistkompetens inom barn- och ungdomsneurologi, en hälsoekonom samt en informationsspecialist.

Systematiska litteratursökningar gjordes av Metodrådets informationsspecialist rörande PICO:t i december 2020. Sökningarna gjordes i databaserna PubMed, Embase, Cochrane Library och Web of Science (se Appendix 1 för PRISMA flödesschema och Appendix 2 för litteratursökning). Enbart artiklar i refereegranskade tidskrifter inkluderades. Sammanlagt identifierades 13 artiklar, som tillkommit sedan föregående rapport och sökning i september 2017, och bedömdes med avseende på publikationsform, innehåll och språk. Tre artiklar bedömdes relevanta och granskades i fulltext av HTA-gruppen (se Appendix 3, tabell för inkluderade artiklar) I databasen ClinicalTrials.gov identifierades inga pågående studier där Cefaly utvärderades.

Kvalitetsbedömning och evidensgradering

HTA-gruppen har träffats digitalt vid fyra tillfällen. Kvalitetsgranskning av de tre studierna gjordes enligt SBU:s metoder (4), en systematisk översikt av Stanak et al. publicerad 2020 (5) granskades enligt ROBIS, en randomiserad och placebokontrollerad studie (RCT) publicerad 2021 (6) granskades enligt GRADE samt en observationell studie publicerad 2019 (7) granskades enligt GRADE) (4). En preliminär rapport har tagits fram och slutsatser har diskuterats vid möten mellan Metodrådet och HTA-gruppen.

Sammanfattning av systematisk översikt

Målsättningen med den systematiska översikten av Stanak et al. (5) var att utvärdera effektivitet och säkerhet av extern elektrisk stimulering av trigeminusnerven för preventiv/förebyggande respektive akut behandling av episodisk eller kronisk migrän. Två RCT (8, 9) och 5 prospektiva observationsstudier (10-14) utgör underlag i den systematiska översikten.

Översikten lästes och evidensgraderades av HTA-gruppen enligt ROBIS och bedömdes ha låg risk för snedvridning eller bias (4). HTA-gruppen noterade trots detta begränsningar som att; antalet totalt inkluderade patienter var lågt, uppföljningstiden var kort och att information om eventuella problem med compliance saknades. Vidare anges i abstrakt felaktigt två skillnader som signifikanta.

I den ena av de i den systematiska översikten inkluderade RCTn , av Shoenen et al., 67 patienter, utvärderades Cefalybehandlingens preventiva effekt (9). I den andra ingående RCTn omfattande 106 patienter utvärderades effekten vid akut migränbehandling (8). Uppföljningstiden var 90 dagar respektive 24 timmar. De olika studierna har använt olika elektriska pulsfrekvenser, pulsvidder och behandlingstider.

Vid förebyggande aktiv behandling med Cefaly apparatur användes en puls-frekvens på 60Hz och med en pulsvidd på 250 us och 16 mA under 20 minuter dagligen (9). Kontrollgruppen anslöts till samma apparatur men med en låg frekvens (1hz) och där stimuleringsstötarna hade en kortare pulsvidd på 30 mikrosek. Utfallsmåtten var i medeltal och per månad; 1: antalet migrändagar, 2: antalet migränattacker, 3: dagar med huvudvärk, 4: antal tillfällen av

intag av läkemedel och 5: med jämförelse mellan baseline och utfallet efter 3 månaders behandling.

Antalet migrändagar var signifikant lägre i den behandlade gruppen med 6,94 vid baseline jämfört med 4,88 migrändagar efter 3 månader (en minskning med 2,06 dagar per månad), $p=0,023$, 2: 0,67 färre migränattacker ($p=0,044$), 3: 2,28 färre dagar med huvudvärk ($p=0,041$) och 4: ett minskat antal tillfällen med intag av läkemedel med 4,24 färre tillfällen ($p=0,007$). I placebo/shamgruppen var skillnaden inte signifikant lägre än vid baseline antalet migrändagar 6,54 och efter 3 månader 6,22, $p=0,608$. Inte heller vid jämförelse mellan grupperna efter 3 månader var antalet migrändagar signifikant lägre ($(-2,06) - (+0,32) = -1,74$ (n.s., $p=0,054$). Utfallet för patientnöjdhet var 70,6% i den behandlade gruppen jämfört med 39,4% i kontrollgruppen. En brännande känsla vid stimulering samt huvudvärk och spänning i nacken efter stimulering finns nämnda som icke allvarliga biverkningar men inga allvarliga biverkningar noterades (9).

I studien av Chou (8) av akut/anfalls kuperande Cefaly behandling utvärderades smärtnivån med VAS efter 1, 2 samt 24 timmar. Resultaten redovisades som skillnaden i smärtnivån mellan den Cefalybehandlade gruppen och kontroll-gruppen. De med aktiv behandling erhöll 100Hz i stötar under 250 mikro-sekunder, i 60–120 minuter, jämfört med kontroll-/sham gruppen där 3 Hz under 250 mikrosekunder användes. Minskningen i smärtnivån mätt med VAS var vid 1 timme 1,68 ($p=0,001$), 2 timmar 1,02 ($p=0,028$) och 24 timmar 1,08 (n.s.).

För utvärdering av säkerhet i samband med Cefalybehandling inkluderades utöver ovan två RCT ytterligare 5 prospektiva fallserier i den systematiska översikten. De 3 fall-serierna (11, 13, 14) gällande preventiv behandling inkluderade totalt 84 patienter och de 2 studierna av akut behandling (10, 12) omfattade totalt 95 patienter. Intolerans för parestesier i samband med stimulering finns rapporterat i observationsstudierna men inga allvarliga biverkningar noterades.

Resultaten från de prospektiva fallserierna diskuteras i översikten och dessa var i vissa avseenden något bättre än i de randomiserade studierna. I studierna gällande preventiv effekt var utfallet i medeltal 2,5 färre migränattacker per månad (jfr med 2,06 i RCT), och 3,5 färre migrändagar per månad (jfr med 0,67 i RCT) men två dagar färre med huvudvärk (jfr med 2,28 i RCT).

I observationsstudierna av akut behandling var utfallet en något större andel smärtfria patienter efter 2 respektive 24 timmar liksom ett lägre antal patienter som var illamående samt något färre patienter med ljusskygghet.

Författarna till den systematiska översikten av Stanak et al. konkluderade:” While e-TNS has the potential to improve migraine symptoms, for its establishment in the standard practice, high quality comparative data, studies with larger sample sizes, and studies with standard and relevant primary outcome parameters are needed”.

Nya studier

En RCT av Hokenek et al publicerad 2021 lästes och evidensgraderades av HTA-gruppen enligt GRADE och bedömdes sammanvägt ha begränsat evidensvärde och medelhög risk för bias, motsvarande GRADE $\oplus\oplus$ (6).

För bortfalls-, intressekonflikts- och rapporteringsbias var risken för bias låg. Särskilt identifierade gruppen att ingen publicering av protokoll skett i clinical.trials.gov, studien var relativt liten (78 pat), oklar randomisering som beskrivs olika i abstrakt och metod, vidare var exklusionskriterier oklara.

I den prospektiva, randomiserade och dubbelblindade studien utvärderades effekten av TENS för akut behandling av migränattacker (6). Bland totalt 151 patienter som sökt på en akutmottagning på grund av pågående migränattack, med eller utan aura, utvaldes två grupper om vardera 39 patienter till antingen 20 minuter TENS- eller placebo/sham-behandling. TENS device HeadTerm YF-HT-W1, som har en mycket snarlik funktion som Cefaly användes med pulsspecifikationerna 50Hz, pulsvidd 125 us och 60V amplitud för den aktiva behandlingen. För jämförelse användes i shamgruppen samma typ av apparat men helt utan pulsaktivitet (utan stimuli). Patienterna hade inte tagit några akutläkemedel (inklusionskriterie). Utfallsmått var förändring av smärta enligt VAS (mm) efter 20 samt 120 minuter, behov av behandling med analgetika efter 120 minuter samt välmående enligt skattning med en Likertskala (1= svår smärta, 2=smärta, 3= moderat smärta, 4=bra, 5= mkt bra).

Patientgrupperna bedömdes statistiskt lika vid baseline. Inga statistiska skillnader påvisades i tre subgruppsanalyser beroende på deras regelmässiga medicinering med NSAID, serotoninupptagshämmare eller övriga läkemedel. Efter TENS behandling under 120 minuter noterades i behandlingsgruppen en lägre skattning av smärta – 65 ± 25 mm jämfört med skattningen i shamgruppen – 9 ± 2 mm ($p < 0,001$). I TENS gruppen noterades den största effekten efter 20 min, $-51,13 \pm 2,94$. Utfallet enligt Likert efter 120 minuter var i TENS gruppen 4,5 jämfört med 1,2 i sham gruppen ($p < 0,001$). Behovet av tilläggsbehandling med analgetika fanns hos en patient (2%) i TENS gruppen och hos 30 patienter (77 %) i shamgruppen. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. Tre patienter i TENS-gruppen avbröt p.g.a. parestesier av stimuleringen och två patienter avbröt i sham gruppen beroende på svår migränsmärta.

Författarna konkluderade att ”TENS-therapy is a fast-acting, effective therapy for the treatment of acute migraine in the emergency department” (6).

Den andra nytillkomna studien är en prospektiv observationsstudie utan kontrollgrupp från Japan publicerad 2018 (7). Publikationen lästes och evidensgraderades av HTA-gruppen enligt GRADE och bedömdes sammanvägt ha låg-medelhög evidens, motsvarande GRADE $\oplus \oplus$. Högst risk fanns för behandlings- och rapporteringsbias. Studien omfattade 100 patienter, varav 83 fullföljde studien (7). Studien var en multicenterstudie med sammanvägda data från fyra huvudvärkscentra där effekten av profylaktisk/preventiv behandling av migrän med Cefaly utvärderades.

Inklusionskriterier var ålder 18–75 år, migrän med eller utan aura samt minst två migränattacker och 4 migrändagar per månad. Patienter med pågående stabil profylaktisk behandling inkluderades också.

Efter en 4 veckors baselineperiod följde en 12 veckors period med Cefaly-behandling. Primärt utfallsmått var förändring i antal migrändagar under de initiala 4 veckornas baselineperiod jämfört med efter de sista 4 veckorna av behandlingsperioden. Sekundära utfall vara förändring av antalet migrän-attacker, antalet dagar med huvudvärk, antalet dagar med konsumtion av akutläkemedel samt huvudvärksintensitet. Patientnöjdhet utvärderades även efter behandlingen med ett frågeformulär. I utvärderingen jämfördes effektiviteten; för kronisk migrän och periodisk migrän, för patienter med eller utan profylaktisk behandling och med eller utan överkonsumtion av läkemedel.

Cefaly-apparaten ger stimulering med 60Hz, pulsvågornas bredd 300us och max 16 mA strömmängd och används under 20 minuter per 24 timmars period. Efter 12 veckors Cefalybehandling var antalet dagar under de sista 4 veckorna med migrän 6,84 vilket var

signifikant lägre jämfört med 8,16 under baselineperioden; =i medeltal 1,32 färre dagar med migrän $p=0,0036$. Antalet migränattacker var lägre med 3,94 attacker under behandlingsperiodens sista 4 veckor jämfört med baseline 5,33 innan behandlingsperioden; $p=0,0002$ och akut användning av antimigränläkemedel var lägre 7,83 jämfört med baseline noteringen 8,75 $p=0,0166$). Tre procent av patienterna avbröt studien på grund av komplikationer som trötthet, huvudvärk, eller en upplevelse av att stimulus var alltför stark/obehaglig. Inga komplikationer som bedömdes som allvarliga noterades. Compliance i studien var 90% mätt som de 75,6 genomförda behandlingsdagarna av de planerade 84.

I jämförelserna mellan; patienter med kronisk migrän och episodisk migrän, mellan patienter utan profylaktisk medicinering och med de som använde profylaktisk medicinering eller av patienter med överintag av läkemedel jämfört med de patienter utan överintag noterades inga signifikanta skillnader efter Cefalybehandling av vare sig antalet migränattacker, antalet heldagar med huvudvärk eller intag av läkemedel. Efter 12 veckors behandling angav 65,6% av patienterna att de var nöjda med behandlingen och 40,4% angav att Cefaly-behandling var effektiv för akut behandling. Av de patienter som var nöjda med Cefalybehandling var 52,4% villiga att köpa apparaten.

Författarna konkluderade att Cefaly var en säker, tolerabel och effektiv behandlingsform.

Slutsatser

Det sammanvägda resultatet av det granskade vetenskapliga materialet har låg vetenskaplig tillförlitlighet, bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer och där det finns en medelhög risk för snedvridning eller bias. Studierna visar att Cefaly kan ha en effekt vid akutbehandling som överträffar placebobehandling. För profylaktisk långtidsbehandling ses en viss effekt men här gör studiernas heterogenitet att tolkningen blir osäker.

Sammantaget kan användning av Cefaly övervägas för patienter som av någon anledning inte kan använda sedvanlig behandling med läkemedel.

Pågående studier

I databasen ClinicalTrials.gov identifierades inga pågående studier där Cefaly utvärderades.

Ekonomi och hälsoekonomi

Inget befintligt hälsoekonomiskt underlag har kunnat identifierats genom litteratursökningen. Vidare finns ingen vetenskaplig litteratur som kunnat påvisa en mätbar skillnad i effekt mellan ”migränTENS” och konventionell behandling (läkemedelsbehandling samt icke-läkemedelsbehandling så som fysioterapi och ACT/KBT). Det finns heller ingen publicerad vetenskap kring den subpopulation där sedvanlig läkemedelsbehandling ej är möjlig. Således finns inga underlag eller relevans för en hälsoekonomisk analys. I stället presenteras behandling med ”migränTENS” som en kostnadsberäkning.

Cefaly-devicen kostar 349 Euro med tillhörande förbrukningsartiklar i form av 3-pack elektroder och hypoallergen gel som kostar 24 Euro. Växlingskursen för Euro till sek är (februari 2021) 10,13 och kostnaden för Cefaly-apparaten blir således 3 535 sek respektive 243 sek för ett 3-packförbrukningsartiklar.

Tillverkaren av denna produkt rekommenderar att elektroden bytes efter att den använts 20 gånger. Behandlingen kan ske via tre olika behandlingsprogram och får olika totalkostnader. Presenteras i nedanstående tabell som behandling vid akut migrän (episodiska anfall,

kroniska anfall), förebyggande av migrän samt avslappningsprogram. Antal användningstillfällen vid akut migrän kan skilja sig beroende på om patienten har episodiska eller kroniska anfall, definitionen av kroniska anfall är minst 8 migränanfall/månad och minst 15 huvudvärksdagar/månad. I nedanstående uträkning inkluderas ytterligheterna av 5 anfall/ månad samt 25 anfall/månad. Användning i förebyggande syfte rekommenderas till två gånger per dygn. De olika behandlingsprogrammen kommer använda förbrukningsartiklarna i olika omfattning som leder till skillnader i den totala kostnaden för användning av produkten.

Behandlingsprogram	Kostnad Cefaly- device (sek)	Kostnad per förbrukningsartikel (sek)	Antal användningstillfällen per år	Totalkostnad första året (sek)	Totalkostnad fortlöpande år (sek)
Akut migrän					
- Episodiska anfall (5/mån)	3535	81	60	3778	243
- Kroniska anfall (25/mån)	3535	81	300	4750	1215
Förebyggande behandling	3535	81	730	6492	2957
Avslappningsprogram	3535	81	730	6492	2957

Tabell: Totalkostnad per behandlingsprogram. Prisuppgifter samt användningsrekommendation [www.cefaly.com]. Antal användningstillfällen per elektrod = 20. Antalet migränattacker per år är mycket individbundet men har uppskattats till att ligga inom spannet 60–300 attacker/år [expertutlåtande].

Utifrån en användning enligt behandlingsprogram akut migrän beräknas den totala kostnaden för behandlingen vara i spannet 3 778–4 750 sek för första året (beroende på antal anfall/månad) respektive 243–1 215 sek för fortlöpande år. Behandlingsprogrammen kan användas i kombination akut migrän samt i förebyggande syfte, total kostnaderna beräknas då uppgå till 6 735–7 707 sek för första året respektive 3 200–4 172 sek för fortlöpande år.

Etiska aspekter

Migrän som rankats som världens 7:e mest funktionsnedsättande sjukdom, och den mest funktionsnedsättande bland alla neurologiska tillstånd i WHO:s ranking av global hälsa, drabbar uppskattningsvis 1,5 miljoner svenskar. För vissa patienter kan av olika skäl inte traditionell farmakologisk terapi användas alternativt har en otillräcklig effekt. För dessa individer är möjligheten att använda icke farmakologisk behandling som Cefaly betydelsefullt och ger den enskilda personen möjlighet till ett egenstyrt alternativ. Det kan vidare användas under avgiftningsperioder för att minska intaget av attackläkemedel, och är ett möjligt alternativ att använda under perioder av besvärande pålagrad spänningshuvudvärk. Det är därför mest etiskt att kunna erbjuda Cefaly/Migrän TENS till de patienter och vid de situationer när annan traditionell farmakologisk terapi ej kan användas.

Organisatoriska aspekter

Idag handläggs och sköts oftast patienter med medelsvår, svår eller kronisk migrän både inom den somatiska specialiserade vården på såväl neurolog-mottagningar på sjukhus samt hos en rad specialister inom vårdval neurologi. Sannolikt handläggs även en andel av dessa inom primärvården. För de patienter som har en lägre grad av migrän är sannolikt omhändertagande inom primärvården vanligast. Inom alla dessa patientgrupper finns en mindre andel patienter där behandling med Cefaly/Migrän TENS är aktuell. Sedan ett antal år har huvudvärksmottagningen vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge tillhandahållit ett antal Cefaly/MigränTENS för patienter att pröva under 2 månader. De 39 patienter som rapporterat vid uppföljning hade hälften haft god eller mycket god effekt och 9 hade själva köpt in en Cefaly/MigränTENS device. Övriga angav kostnad som orsak till att de inte köpt en egen device.

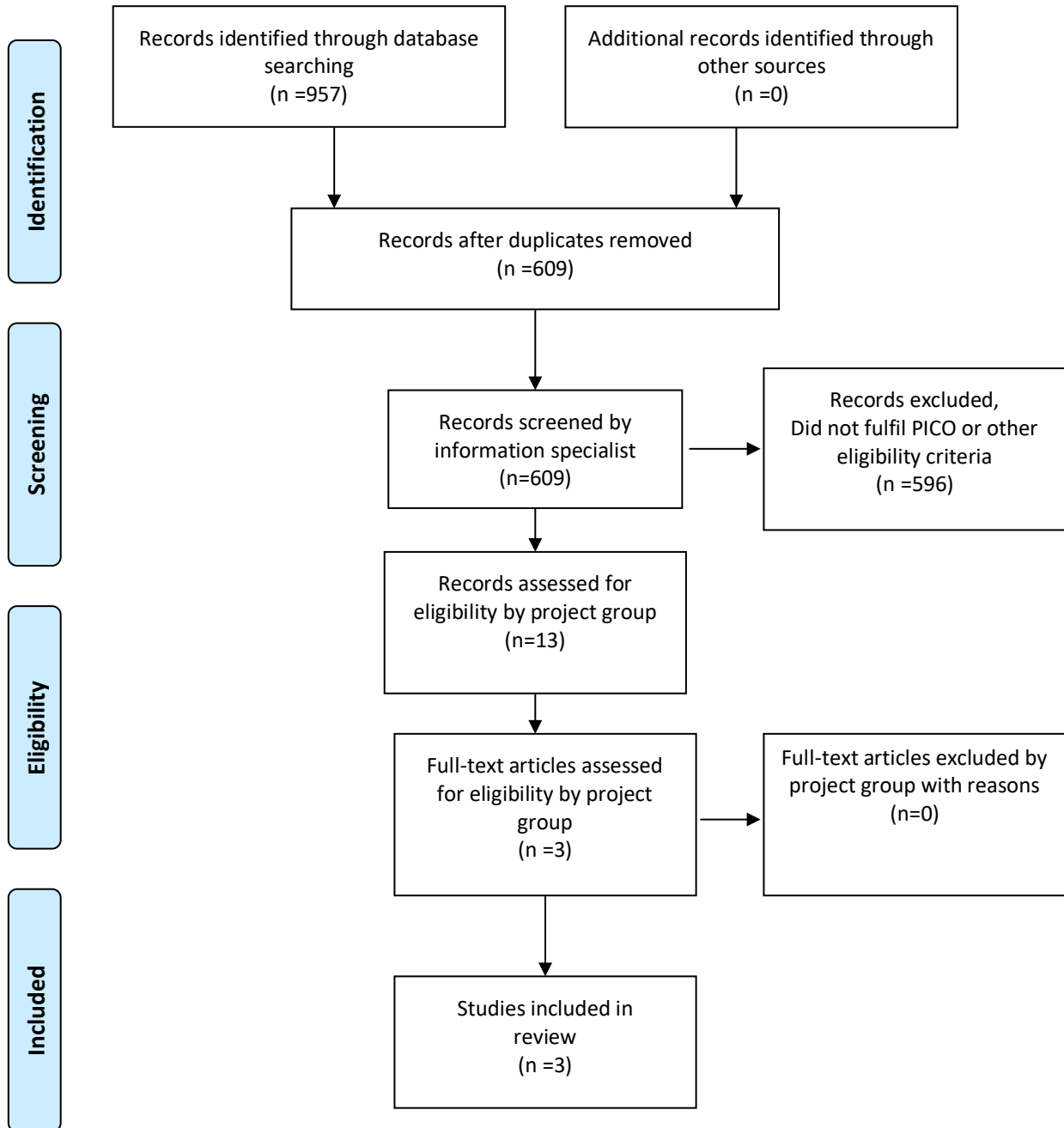
Om möjligheten ges att förskriva Cefaly/MigränTENS och förbrukningselektroder som hjälpmedel inom Region Stockholm kan behovet av fler enheter som kan låna ut, förskriva, selektera patienter samt att instruera dessa i användande och utvärdering via huvudvärksdagbok komma att öka. Då patientgruppen finns representerad hos en lång rad olika vårdgivare kan detta sannolikt lösas genom avtal med berörda parter.

Referenser

1. 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*. 2019;20(1):65.
2. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1866-76.
3. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622.
4. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok [Internet] Stockholm: SBU; 2017 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf>.
5. Stanak M, Wolf S, Jagoš H, Zebenholzer K. The impact of external trigeminal nerve stimulator (e-TNS) on prevention and acute treatment of episodic and chronic migraine: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;412:116725.
6. Hokenek NM, Erdogan MO, Hokenek UD, Algin A, Tekyol D, Seyhan AU. Treatment of migraine attacks by transcutaneous electrical nerve stimulation in emergency department: A randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2021;39:80-5.
7. Danno D, Iigaya M, Imai N, Igarashi H, Takeshima T. The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous stimulator in Japanese migraine patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):9900.
8. Chou DE, Shnayderman Yurakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;39(1):3-14.
9. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80(8):697-704.
10. Chou DE, Gross GJ, Casadei CH, Yurakh MS. External Trigeminal Nerve Stimulation for the Acute Treatment of Migraine: Open-Label Trial on Safety and Efficacy. *Neuromodulation*. 2017;20(7):678-83.
11. Di Fiore P, Bussone G, Galli A, Didier H, Peccarisi C, D'Amico D, et al. Transcutaneous supraorbital neurostimulation for the prevention of chronic migraine: a prospective, open-label preliminary trial. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):201-6.
12. Mann J. Abortive Treatment of Migraine With the Cefaly® Abortive Program Device. : *ClinicalTrials.gov*. (2017, July 14-2018, August 7). Identifier NCT03217968. ; [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217968>].
13. Russo A, Tessitore A, Conte F, Marcuccio L, Giordano A, Tedeschi G. Transcutaneous supraorbital neurostimulation in "de novo" patients with migraine without aura: the first Italian experience. *J Headache Pain*. 2015;16:69.
14. Vikelis M, Dermitzakis EV, Spingos KC, Vasiliadis GG, Vlachos GS, Kararizou E. Clinical experience with transcutaneous supraorbital nerve stimulation in patients with refractory migraine or with migraine and intolerance to topiramate: a prospective exploratory clinical study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):97.

Appendix 1

PRISMA Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.

Appendix 2

Litteratursökning

PubMed via NLM 2020-12-09		
	Search terms	Items found
1	"Migraine disorder"[Mesh] OR migraine[Title/Abstract]	39 712
2	TSNS[Title/Abstract] OR TNS[Title/Abstract] OR "Transcutaneous electrical nerve stimulation"[Mesh] OR Cefaly OR TENS[Title/Abstract]	24 974
3	Electric Stimulation Therapy[Mesh] OR electrical modulation[Title/Abstract] OR electrical stimulation[Title/Abstract] OR "nerve stimulation"[Title/Abstract] OR electrostimulation[Title/Abstract] OR electro stimulation[Title/Abstract] OR electro modulation[Title/Abstract] OR electromodulation[Title/Abstract] OR neurostimulation[Title/Abstract] OR "neuro stimulation"[Title/Abstract]	133 592
4	transcutaneous*[Title/Abstract] OR noninvasive[Title/Abstract] OR non-invasive[Title/Abstract]	196 002
5	3 AND 4	8 402
6	2 OR 5	30 373
7	1 AND 6	272
Final	7 AND English	241

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[Title/Abstract] = Term found in title and/or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Embase via Elsevier 2020-12-16		
	Search terms	Items found
1	'Migraine'/exp OR migraine:ab,ti	73 375
2	'Transcutaneous electrical nerve stimulation'/exp OR Cefaly:ab,ti OR TSNS: ab,ti OR TNS:ab,ti TENS:ab,ti	25 023
3	'Nerve stimulation'/exp OR 'Electrostimulation'/exp OR electrical modulation:ab,ti OR electrical stimulation:ab,ti OR nerve stimulation:ab,ti OR electrostimulation:ab,ti OR electro stimulation:ab,ti OR electro modulation:ab,ti OR electromodulation:ab,ti OR neurostimulation:ab,ti OR neuro stimulation:ab,ti	247 877
4	transcutaneous*:ab,ti OR noninvasive:ab,ti OR non-invasive:ab,ti	283 851
5	3 AND 4	14 342
6	2 OR 5	34 897
7	1 AND 6	640
Final	7 AND English, article, review	321

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

ab,ti= Term found in title and/or abstract

* = Truncation

Web of Science, Science Citation Index, SCI 2020-12-22		
	Search terms	Items found
1	TS: migraine	48 181
2	TS: TSNS OR TNS OR "transcutaneous electrical nerve stimulation" OR Cefaly OR TENS	62 228
3	TS: neurostimulation OR "nerve stimulation" OR "electro stimulation" OR "electrical modulation" OR electromodulation OR electrostimulation	33 955
4	TS: transcutaneous* OR noninvasive OR non-invasive	226 960
5	3 AND 4	4 219
6	2 OR 5	64 391
7	1 AND 6	254
Final	7 AND Eng, article, review	180

TS = Topic

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

* = Truncation

Cochrane Library (Cochrane Reviews, Trials) via Wiley 2020-12-22		
	Search terms	Items found
1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees OR migraine:ti,ab,kw	7 534
2	MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees OR TSNS OR TNS OR TENS OR Cefaly:ti,ab,kw	32 574
3	neurostimulation OR electrostimulation OR "nerve stimulation" OR electromodulation OR "electrical modulation":ti,ab,kw	8 170
4	transcutaneous OR noninvasive OR non-invasive:ti,ab,kw	22 668
5	3 AND 4	3 574
6	2 OR 5	33 962
7	1 AND 6	267
Final	7 AND Cochrane Reviews and Trials NOT (clinicaltrials.gov OR WHO ICTRP)	215

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti,ab,kw= Term found in title, abstract or keywords

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Totalt antal träffar: 957

Efter borttag av dubletter: 609

Appendix 3

Tabell Inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall/drop-outs	Resultat	Kommentar	Studiekvalite
Stanak 2020	Systematiska översikt. Två RCT och 5 prospektiva observationsstudier inkluderades som underlag	De två RCT utvärderade m sham kontroll, akut-behandlingseffekt (24h) respektive långtidseffekt (90d). För akutbehandlingseffekt var minskningen i smärtnivån mätt med VAS vid 1 timme 1,68 (p=0,001), 2 timmar 1,02 (p=0,028) och 24 timmar 1,08 (n.s) när aktiv och sham-behandlingsgrupp jämfördes. För långtidseffekt fanns statistiskt signifikant reduktion av antalet migrändagar, migrän attacker, huvudvärksdagar och behov av akutmedicinering i gruppen som erhöll aktiv behandling. Mellan grupperna var dock inte reduktion i antalet migrändagar signifikant lägre. Den systematiska översikten sammanfattar: "While e-TNS has the potential to improve migraine symptoms, for its establishment in the standard practice, high quality comparative data, studies with larger sample sizes, and studies with standard and relevant primary outcome parameters are needed"	Data från observationsstudier användes enbart för bedömning av säkerhet.	Evidensgraderades enligt ROBIS och bedömdes ha låg risk för bias HTA-gruppen noterade trots detta vissa begränsningar som att; antalet inkluderade patienter var totalt lågt, kort uppföljningstid, information om eventuella problem med compliance saknades. Vidare anges i abstrakt felaktigt två skillnader som signifikanta
Hokenek NM et al. 2021	Randomiserad placebokontrollerad studie av akut anfallsbehandling och med sham-behandling i placebogrupp. Ur 151 akutbesök valde man ut 83 patienter, 5 föll bort pga biverkan eller behov av akutbehandling. 39+39 patienter utvärderades	Förändring smärtskattning VAS (visuell analog scale) fr 0 till 120 min ; -65 mm i aktiv grupp och, -9 mm (p <0.001) i shamgrupp. I sham gruppen erhöll 30 patienter (77%) ytterligare smärstilling med analgetika efter 120 min medan 1 (2%) i aktivgrupp hade samma behov.	Tre patienter i TENS-gruppen avbröt pga. parestesier av stimuleringen och två patienter avbröt i sham gruppen beroende på svår migränsmärta	Medelhög risk för bias, motsvarande GRADE ⊕⊕

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall/drop-outs	Resultat	Kommentar	Studiekvalite
Danno D et al. 2019	<p>Prospektiv, observationell fallserie utan kontrollgrupp. 100 patienter inkluderades. Inklusions kriterier: 18–75 års ålder, migrän med och utan aura, minst 2 migränattacker per månad. 17 patienter föll bort/lämnade studien, 3 pga biverkningar och 14 pga felaktigt ifyllda behandlingsformulär.</p>	<p>Primär endpoint var förändring från baslinjen (mättes under 4v) i antal migrändagar vid 12 veckor. Sekundära endpoints var antal migränattacker, alla huvudvärksdagar, behov av akutanfallsbehandling samt grad av huvudvärk. Antalet migrändagar minskade signifikant från 8.16 vs. 6.84; $p = 0.0036$ efter cefalybehandling. Antalet migrän attacker minskade från 5.33 till 3.94; $p = 0.0002$. Behovet av akut anfallsbehandling minskade från 8.75 till 7.83; $p = 0.0166$</p>	<p>7 patienter rapporterade biverkningar varav 3 slutade med behandlingen. Inga biverkningar var allvarliga</p>	<p>Medelhög risk för bias, motsvarande GRADE ⊕⊕</p>

Tänk nytt och välj rätt

Vill du veta mer, ladda ner rapporter eller ställa en fråga är du välkommen att ta kontakt med oss eller gå in på vår hemsida.

www.vardgivarguiden.se/HTA