

Migreenin hoito vuonna 2024

Marja-Liisa Sumelahti
neurologian erikoislääkäri, LT, dosentti

- Terveystalo, neurologian erikoislääkäri
- Tampereen Yliopisto, Lääketieteen ja Biolääketieteen Tiedekunta
- Duodecim, aluekoulutuspäällikkö Pirkanmaa

- Lääketutkimukset
 - Novartis, Janssen, Lundbeck
- Koulutus ja kongressimatkat
 - Merck, Lundbeck, Pfizer, Roche, Novartis, Abbvie
- Asiantuntija- ja luentopalkkioita
 - Orion, TEVA, Pfizer, Lundbeck, Lilly, Novartis, Merck, Abbvie

Migreenialaryhmien esiintyvyys ja yleiset oheissairaudet

- ICHD-3: **Migreeni 15 % (G43.0)**

Naiset/ miehet: 2-3

Aurallinen migreeni noin 30% **(G43.3)**

Status migrenosus

- ICHD-3: **Krooninen migreeni 2-5%**

Päänsärky/migreenipäiviä 15/8 >/kk

- Akuuttilääkkeiden liikkakäyttöä ja lääkepäänsärkyä

- ICHD-3: **Lääkepäänsärky (1-2% väestössä)**

- Krooniseen migreeniin liittyvä sekundaarinen päänsärky 17% (CaMeo)

- ICHD-3: **Kuukautismigreeni >20% 30-34v
-/+2 vrk 1. vuotopäivän yhteydessä**

Cephalalgia 33:629–808

Lancet Neurol 2018; 17:954–976

Headache 2008;48:1157–68

J Pain Res. 2014; 7:367-78

Neurol Clin Pract. 2021;3:216-226

Cephalalgia. 2014;34(4):280-288

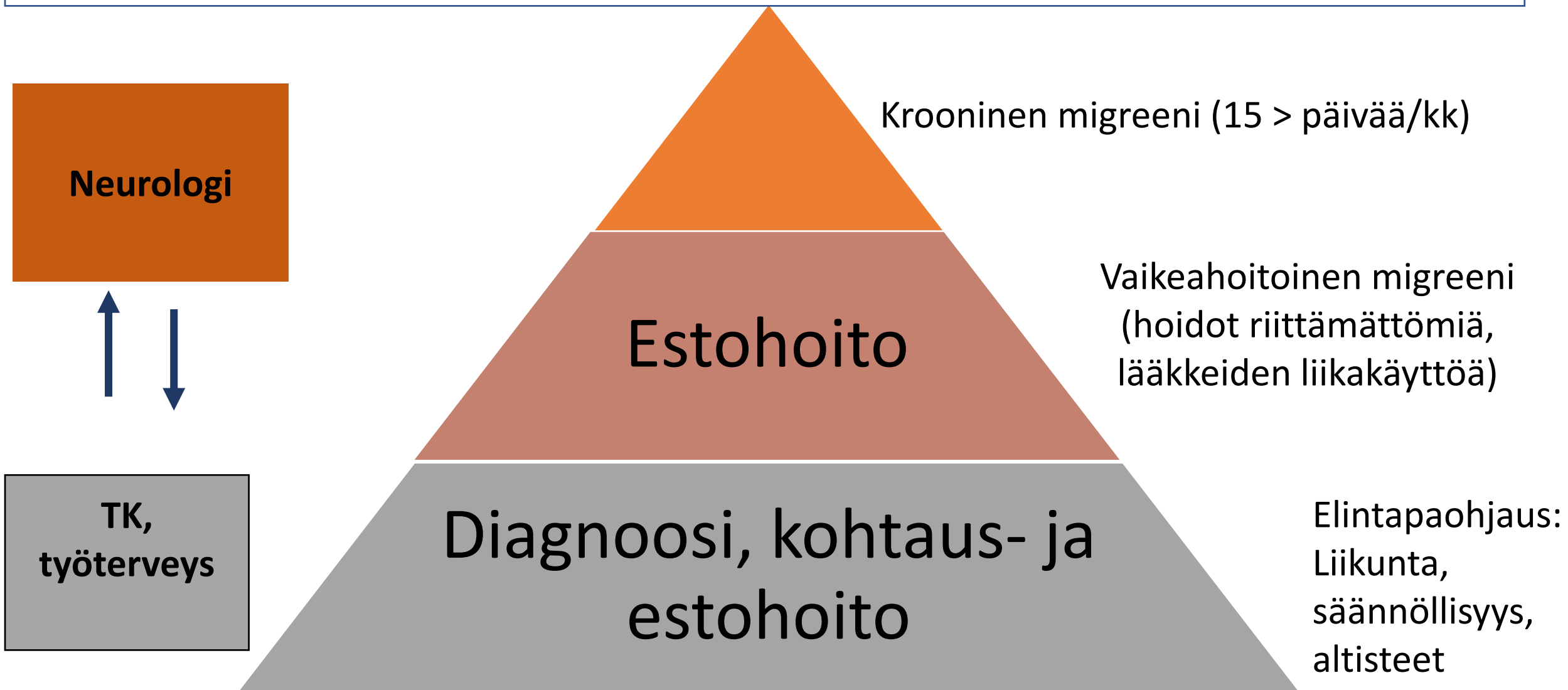
- Masennus, elinikäinen esiintyvyys 20-40%
- Uniongelmat
- Tukielinsairaudet
- Aivo- ja sydänverisuonitaudit

Headache 2008; 48:501–516 37

J Neural Transm 2020;127:625–646

Neurology 2010 Feb 23; 74(8):628-35

Migreenin hoidon porrastus



**Headache* 2005; 45: 770–771

***Headache* 2005; 45: 792–793

60%, molemminpuoleinen 40%
15% 'sidelocked',
aivorunkomigreenissä
takaraivokipu 80-90%.
Niskakipua 75%

50% ei jyskyttävä

Hakedutko
pimeään?
Vältteletkö ääniä?

Parasympaattinen
oire 40-50%

Migreeni: Käypä hoito –suositus 2024.
www.kaypahoito.fi

A Potilaalla on ollut ainakin viisi kohtausta, jotka täyttävät kriteerit B–D

B Päänsärkykohtaus kestää 4–72 tuntia (ilman hoitoa tai jos hoito ei tehoa).

C Ainakin kaksi seuraavista neljästä päänsärryn piirteistä täyttyy:

1 Särky on toispuoleista.

2 Särky on sykkivää.

3 Särky on kohtalaista tai kovaa.

4 Tavanomainen ruumiillinen rasitus (esim. kävely tai portaiden nousu) pahentaa päänsärkyä, tai päänsärky johtaa sen välttämiseen.

D Päänsärryn aikana on ainakin toista seuraavista:

1 pahoinvointia tai oksentelua

2 valo- ja ääniarkuutta.

E Muu ICHD-3-diagnoosi ei selitä oireistoa paremmin **3.**

ICHHD = The International Classification of Headache Disorders; IHS = International Headache Society

Lähde: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia

2018;38:1-211 **2**

Migreeniaura



- Hitaasti voimistuva ja väistyvä
- Kesto alle 60 min (90%)
- 99% näköaura, unilateraalinen (69%)
 - Voi esiintyä ilman päänsärkyä (4%) tai päänsärkykohtauksen aikana (3%)
- Sensorinen aura (31%)
- Dysfasia Visual Aura Rating Scale (VARs)
 - Duration 5–60 min/ 3
 - Develops gradually over 5 min/ 2
 - Scotoma/ 2
 - Zigzag line/ 2
 - Unilateral/ 1

Pitkittyvä aura (1 oire, > 1h< 7d) 17% kaikista esiintyneistä auroista , 26% sairastavista kokee ainakin kerran

Hemipleeginen aura 60 min > Cephalalgia. 1996 Jun;16(4):239-45

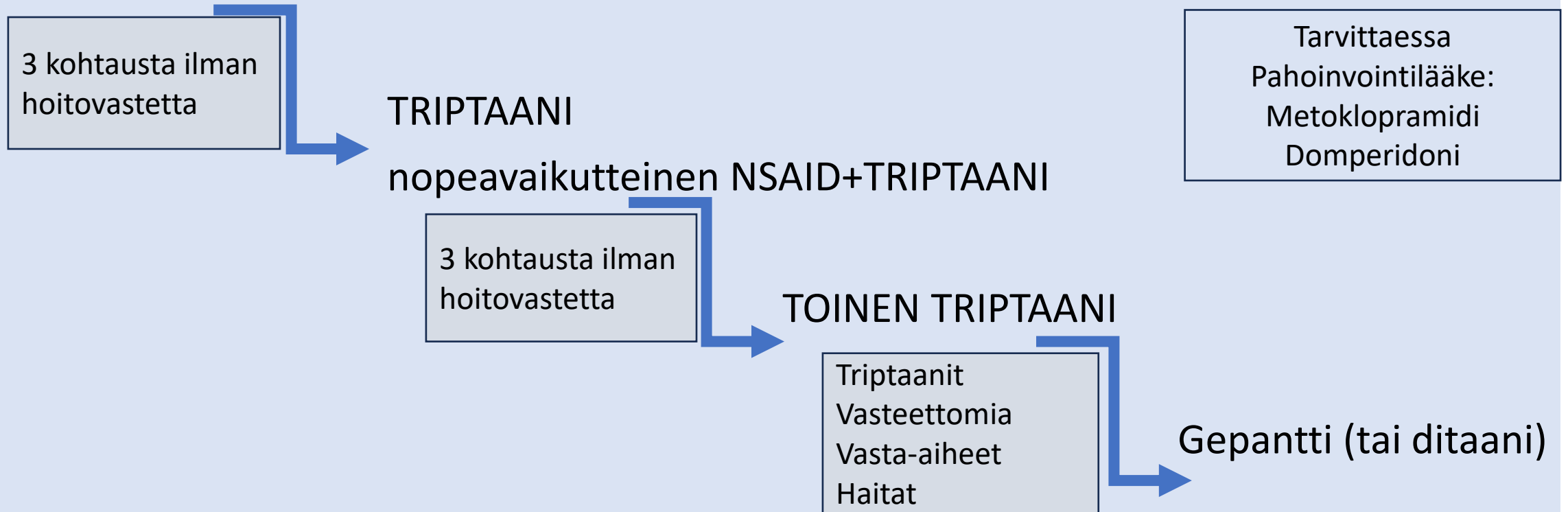
-> Migraine with aura dg ≥ 5

Cephalalgia 2005;25:801–10

EAN/EHF consensus 2021: Lääkehoitoa tulee käyttää migreenin kohtaushoidossa.

NSAID

parasetamoli



Kohtaushoito

Tavoite:

Vaste 2 h ja
vasteen kesto
24 h

Päänsäryn ja
muiden oireiden
helpottuminen.

Ei haittoja

LÄÄKKEETÖN HOITO

1. NSAID, parasetamoli

2. TRIPTAANIT

NSAID+TRIPTAANI

Pahoinvointilääke

3. RIMEGEPANTTI *



Lapset, raskausaika,
ikäntyneet, lievä kohtaushoito,
auravaihe

> 12v, voimakkaat ja
pitkittyvät kohtaukset

Aikuiset, ikäntyneet, vasta-
aiheet tai tehottomuus muille
lääkkeille

10

5

VAS

Kesto

60 min

6 h

6 vrk



Migreenin kohtauslääkehoito aikuisilla: Kipulääkkeen **RIITTÄVÄ ANNOSTELU**

KIPULÄÄKKEET

kerta-annos,mg

parasetamoli 1 000 p.o./p.r.

diklofenaakki 50–75 p.o.,
100 p.r.

ibuprofeeni 800–1 200 p.o.

ketoprofeeni 100–200 p.o.

naprokseeni 500–1 100 p.o.

PAHOINVOINTILÄÄKE

metoklopramidi 10 mg p.o

ondansetroni 8 mg p.o.

Huom.

NSAID runsaaseen käyttöön liittyvät haitat, erityisesti vanhemmissa ikäryhmissä ja vaskulaarisairauksissa*

NSAID tai parasetamolin suositeltu käyttö migreenin hoidossa ylittyy, jos 14 > käyttöpäivää/kk, 3 kk ajan
-> Lääkkeen liikakäyttö tai lääkepäänsärky kroonisessa migreenissä**

*Kipulääkkeet. Lääkärikirja Duodecim 18.2.2022 Artikkelin tunnus: dlk00649 (029.011) © 2024 Kustannus Oy Duodecim

**Ashina S et al. Medication overuse headache. Nat Rev Dis Primers 2023 2;9:5.

Taulukko 1. Triptaanit: lääkemuodot, annokset, hyötyosuus, puoliintumisaika ja metabolia.

Lääke ja muoto	Annos (mg)	Hyötyosuus (%)	T _{max} (t)	T _{1/2} (t)	Metabolia	
Sumatriptaani	p.o.	50–100	14	2,5	MAO-A	
	s.c.	6	96	< 0,5		
	i.n.	20	< 20	1,5		
	p.r.	25	n. 20	1,5		
Tsolmitriptaani	p.o.	2,5–5	40–46	1,5–2	3	CYP1A2, MAO-A
	i.n.	2,5–5	n. 40	1,5		
Naratriptaani p.o.	2,5–5	60–70	2–3	5–6	Erittäy pääosin muuttumattomana virtsaan.	
Ritsatriptaani p.o.	5–10	40–45	1–1,5	2–2,5	MAO-A	
Almotriptaani p.o.	12,5	70	1,5–2	3	Erittäy osin muuttumattomana virtsaan, MAO-A.	
Eletriptaani p.o.	40–80	50	1–1,5	4–5	CYP3A4	
Frovatriptaani p.o.	2,5	20–30	2–4	26	CYP1A2	

Huom.

Triptaanien käyttö migreenin hoidossa ylittyy, jos 9 > käyttöpäivää/kk, 3 kk ajan
 → Lääkkeen liikakäyttö tai lääkepäänsärky kroonisessa migreenissä.

Ashina S et al. Medication overuse headache. Nat Rev Dis Primers 2023 2;9:5.

Triptaanihaittojen tunnistaminen

- Haittoja on kokenut 37% vaikeaa migreeniä potevista*
- Uupumus, huimaus, uneliaisuus, pahoinvointi (15-20%) **
- Johtaa lääkkeen välttämiseen!

Kokeile triptaania, jolla tutkimusten mukaan vähiten haittoja: almotriptaani 12.5 mg, sumatriptaani 50 mg, naratriptaani 2.5 mg

Vältä triptaaneja, joilla aktiivisia metabolitteja: Ele-, ritsa-, zolmitriptaani

Siirry kipulääkkeen tai rimegepantin käyttöön

Rimegepantti (ODT 75 mg) migreenin kohtaushoidossa

- Aikuiset potilaat, jotka
 - Eivät ole saaneet riittävää vastetta triptaaneista:
 - Keskivaikean tai vaikean kohtauksen tehoton triptaanihoito
 - vähintään kahdella valmisteella, vähintään kolmen kohtauksen hoitona
 - Eivät siedä triptaaneja haittojen vuoksi tai ne ovat vasta-aiheisia
- Rimegepantin käyttöön ei liitetä lääkepäänsäryn riskiä kohtaushoidossa
- Rimegepantti on pitkävaikutteinen kohtauslääke ($T_{1/2}$ 11h)
- Metaboliareitti CYP3A4 huomioitavat lääkkeiden yhteiskäytössä
- Haitat: Pahoinvointi, yliherkkyyssraktiot 1%

Lääkemääräyksen
kohtaan

'Erillisselvitys'

'Akuutti migreeni,
triptaanit eivät sovellu'

Table 5.—Treatment Strategies for Menstrual Migraine

Medication	Dosing Regimen	Level of Evidence
Hormones		
Ethinyl estradiol 1.5 mg gel	Start 2 days prior to expected onset of menstrual migraine, total of 7 days	2 positive trials
Combined hormonal contraceptives with continued low dose estrogen during “placebo” duration	28-day cycle	Not formally studied for migraine prevention
Extended duration/continuous combined hormonal contraceptives	Continuous, possibly with q 90-day hormone-free interval	Not formally studied for migraine prevention
Triptans		
Frovatriptan 2.5 mg	BID or daily starting 2 days prior to expected onset of menstrual migraine, total of 5-6 days	Level A in 2012 AHS guidelines
Naratriptan 1-2.5 mg	BID starting 2-3 days prior to menses, total of 5-6 days	Level B in 2012 AHS guidelines
Zolmitriptan 2.5 mg	BID-TID starting 2 days prior to menses, total of 7 days	Level B in 2012 AHS guidelines
NSAIDs		
Mefenamic acid 500 mg	TID, started at the onset of menstrual migraine and continued for duration of menses	1 positive trial
Naproxen 550 mg	Daily-BID for 5 days	1 positive trial, 1 negative

Sumatriptan 85 mg + Naproxen 500 mg

Migreenikohtauksen hoidon periaatteet päivystyspoliklinikalla

Migreenikohtauksen hoidon periaatteet päivystyspoliklinikalla	Annostelu laskimoon (i.v.) lukuun ottamatta sumatriptaania, joka annostellaan ihon alle (s.c.)
Sekundaarisen päänsäryn sulkeminen pois	S ² NOOP ⁴ -muistisäännön mukainen vaaranmerkkien kartoitus. Tarvittaessa sekundaarisen päänsäryn sulkeminen pois.
Nesteytys	I.v. nesteytys 1 000 ml
Pahoinvointilääkitys	Metoklopramidi 10 mg i.v. tai Ondansetroni 4 mg i.v.
Kipulääkitys	Sumatriptaani 6 mg s.c., jos aiemmasta triptaaniannoksesta 2 tuntia Ketorolaakki 30 mg i.v. tai Deksketoprofeiini 50 mg i.v. tai Diklofenaakki 75 mg i.v.
Lääkitys, kun epäily sekundaarisesta päänsärystä	Parasetamoli 1 000 mg i.v. ja metoklopramidi 10 mg i.v. Opioidi harkinnan mukaan.

Taulukossa on esitetty Suomen oloihin sopivat status migrenosuksen hoitoperiaatteet, joissa on huomioitu myös lääkkeiden saatavuus ilman erityislupaa. Taulukon suositus perustuu tutkimusnäytön lisäksi kliiniseen kokemukseen.

Lääkepäänsärky

Lääkepäänsäryyn ICHD-3-diagnostiset kriteerit

Päänsärky, joka esiintyy ≥ 15 päivää/kk potilaalla, jolla on

Olemassa oleva päänsärkyhäiriö.

B. Yhden tai useamman lääkkeen säännöllinen liikakäyttö yli 3 kuukauden ajan

- päänsäryyn akuuttiin ja/tai oireenmukaiseen hoitoon käytettynä C. Ei paremmin selitetty toisella ICHD-3-diagnoosilla.

- Lääkepäänsärkyä aiheuttavat kipulääkkeet (ICHD-3)

- Triptaanit ≥ 10 päivää/kk yli 3 kuukauden ajan
- Yhdistelmäkipulääkkeet ≥ 10 päivää/kk yli 3 kuukauden ajan
- Opioidit ≥ 10 päivää/kk yli 3 kuukauden ajan
- Tulehduskipulääkkeet ≥ 15 päivää/kk yli 3 kuukauden ajan
- Parasetamoli ≥ 15 päivää/kk yli 3 kuukauden ajan
- Useita lääkeluokkia ≥ 10 päivää/kk yli 3 kuukauden ajan

Estolääkitys lääkepäänsäryssä

Estolääkkeen ajoitusajankohdasta ja strategioista on esiintynyt eri näkemyksiä.

Kansainvälisessä vuonna 2024 julkaistussa IHS - suosituksessa lääkkeiden liikakäytön vähentäminen suositellaan tilanteen mukaan liittämään joko

- A. Estolääkityksen samanaikaiseen aloitukseen.
- B. Estolääkityksen aloitukseen vasta vähentämisen onnistuttua.
- C. Jos hoito on täydellinen lääketauko, ohjataan estolääke aloittamaan vasta vierotuksen sen jälkeen.

Kolmesta hoitostrategiasta voidaan siten valita tilanteeseen sopiva. Estolääkkeen osalta huomioidaan näyttö sen vasteista ja sopivuudesta potilaan tilanteessa.

Käytännössä vierotus ennen estohoidon aloitusta on perusteltu lääkepäänsäryn usein heikentäessä estohoidon tehoa, joka voi toisinaan haitata esimerkiksi CGRP-reitin lääkkeen KELAn jatkokorvattavuuskriteerin täyttymistä, jonka mukaan vastetta arvioidaan jo hoitoviikoilla 9-12 (<https://www.kela.fi/laake3007>).

CGRP- reseptorin selektiivinen, postsynaptinen salpaus estää

→ Vasodilataatiota

→ CRGP-välitteistä inflammaatiota

Vaikutus välittyy veriaivoesteen ulkopuolisissa reseptoreissa

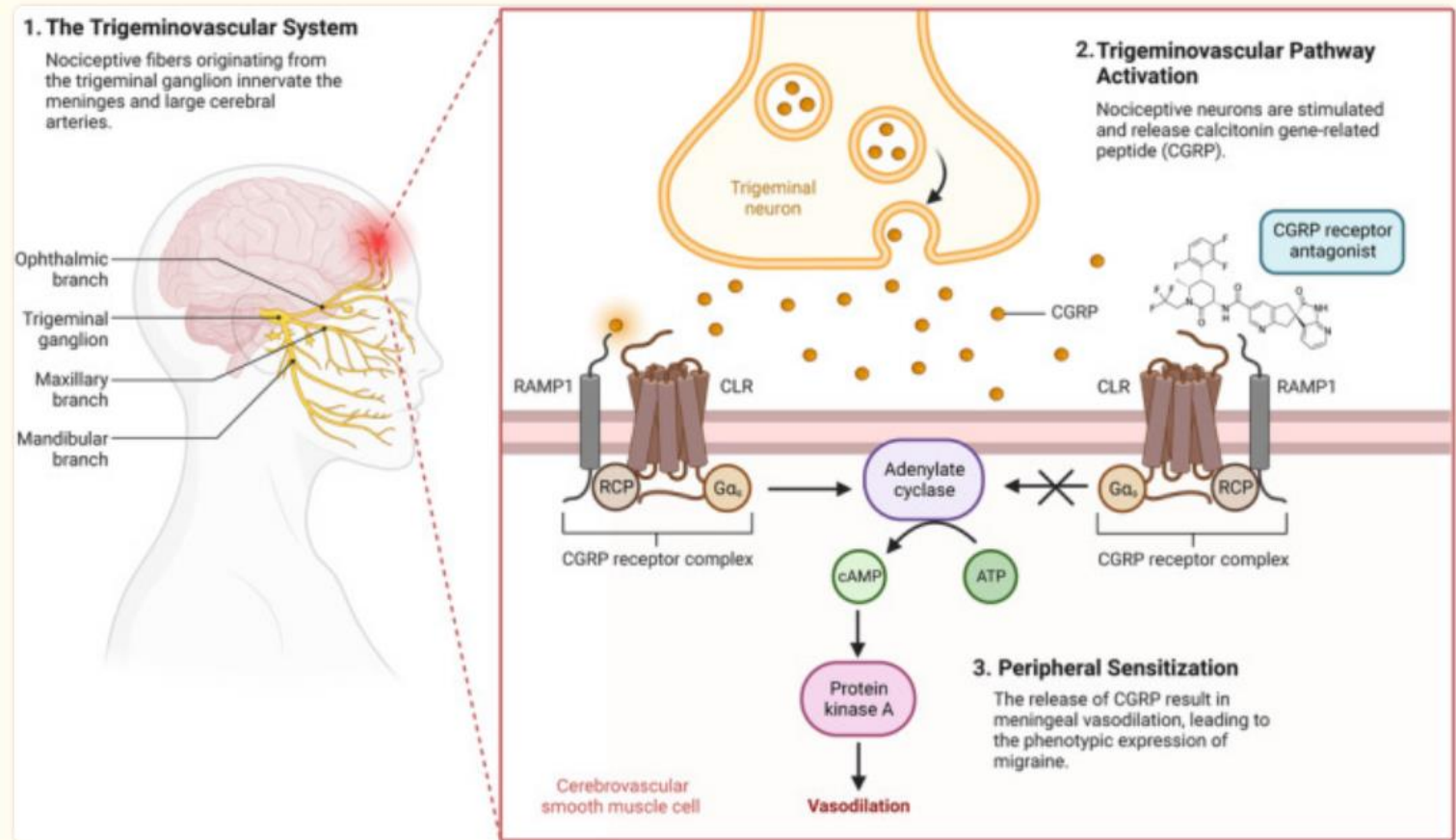


FIGURE 1

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonism within the trigeminovascular pathway. ATP, adenosine triphosphate; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; CLR, calcitonin receptor-like receptor; RAMP1, receptor activity-modifying protein; RCP, receptor component protein. Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com).

LÄÄKERYHMÄ	LÄÄKE	TAVALLINEN ANNOS
Beetasalpaajat	Propranololi (p.o.)	20–240 mg/vrk
	Metoprololi (p.o.)	47,5–190 mg/vrk
	Bisoprololi (p.o.)	2,5–10 mg/vrk
Angiotensiinireseptorin salpaajat	Kandesartaani (p.o.)	4–16 mg/vrk
Masennuslääkkeet	Amitriptyliini (p.o.)	10–50 mg/vrk (iltaisin)
	Nortriptyliini (p.o.)	10–50 mg/vrk (iltaisin)
	Venlafaksiini (p.o.)	37,5–150 mg/vrk
Epilepsialääkkeet	Topiramaatti (p.o.)*	Aloitusannos 25 mg/vrk. Annosta suurennetaan asteittain hoitotasolle 50 + 50 mg.
Onabotuliinitoksiini A**	Onabotuliinitoksiini A (s.c.)	155–195 ky 3–4 kuukauden välein
CGRP-vasta-aineet*	Eptinetsumabi (i.v.)	100 mg kolmen*** kuukauden välein
	Erenumabi (s.c.)	70 mg tai 140 mg neljän viikon välein
	Fremanetsumabi (s.c.)	225 mg kerran kuukaudessa tai 675 mg kolmen kuukauden välein
	Galkanetsumabi (s.c.)	120 mg kerran kuukaudessa. Ensimmäisellä kerralla annos on 240 mg.

Aikuisten migreenin estohoidon annostelu

Taulukossa luetellaan nykyisin yleisessä käytössä olevat migreenin estolääkkeet.

* näyttö episodisessa ja kroonisessa migreenissä

** näyttö kroonisessa migreenissä

*** tutkitut annokset 100 mg ja 300 mg

Vuonna 2024 rajoitettu peruskorvattavuus (KELA 3007)
koskee rimegepanttia, atogepanttia ja CGRP mAbeja

	Erenumabi	Fremanetsumabi	Galkanetsumabi	Eptinetsumabi
Vaikutuskohde	CGRP reseptori	CGRP peptidi	CGRP peptidi	CGRP peptidi
Annostelureitti	Ihon alle	Ihon alle	Ihon alle	Laskimon sisäinen
Annostelu	70mg tai 140mg kuukauden välein	225mg kuukauden välein tai 3x 225 mg (675mg) kolmen kuukauden välein	240mg (ensimmäinen annos), jatkoannos 120mg kuukauden välein	Suositusannos 100mg Hoitoannos ad 300 mg Kolmen kuukauden välein

Gepanttien ja CGRP –mAbien ominaisuudet

Rime – ja atogepantti

- Vaikutuskohta cgrp reseptori
- Kemiallisesti syntetisoitu ¹
- Pieni molekyylipaino ¹
- Annostelu p.o. ² (qd, qod)
- Puoliintumisaika 11h ^{1,2}

- Immunogeenisyys:- ¹

CGRP -mAbit

- Vaikutuskohta cgrp reseptori (erenumabi) tai cgrp
- Vasta-aine, humanisoitu tai täysin humaani (erenumabi) ¹
- Korkea molekyylipaino ¹
- Annostelu i.v. (3 kk) tai s.c. (1 kk*) ^{3,4}
- Pitkä puoliintumisaika ^{1,5}

- Potentiaalisesti immunogeeninen ¹

CGRP - REITIN estäjien KELA korvattavuus: Vaikeahoitoisen migreenin hoito



- Korvausoikeus myönnetään migreenin estohoitoon
 - **aikuisille**
 - **vähintään 8 migreenipäivää kuukaudessa**
 - **kokeiltu vähintään kahta migreenin estohoitolääkettä**, ilman riittävää vastetta, ne ovat vasta-aiheisia tai ne eivät ole siedettyjä.
- 1. Lausunnossa on sairautta ja sen aiempaa hoitoa ja hoitotuloksia koskevien tietojen lisäksi esitettävä hyvän hoitokäytännön mukainen hoitosuunnitelma.
- 1. Korvausoikeus myönnetään ensimmäisellä kerralla kuudeksi kuukaudeksi.
- **2. Korvausoikeus voidaan myöntää ensimmäisellä kerralla, jos kuukausittaisten migreenipäivien määrä on vähentynyt vähintään puoleen, arvio viikoilla 9-12.**
- Jatkokorvausoikeus voidaan myöntää hoitosuunnitelman edellyttämäksi ajaksi, kuitenkin kerralla enintään kahdeksi vuodeksi.
- Jatkolausunnot voidaan laatia perusterveydenhuollossa

Biologiset estolääkkeet: Onabotuliinitoksiini ja CGRP mAbit

CGRP reseptoriin sitoutuva pienimolekyyliset gepantit

- Ei yläikärajaa
- Vaskulaarisairastavuuteen liittyvät riskit arvioitava yksilöllisesti CGRP reitin valmisteilla
- Aikuisten estohoito kroonisessa migreenissä
 - CGRP mAb: s.c., i.v.
 - *Atogepantti p.o.*
 - *Onabotuliinitoksiini s.c / 12viikon välein PREEMT*
- Aikuisten estohoito episodisessa migreenissä
 - Rimegepantti p.o.
 - *Atogepantti p.o.*
 - CGRP mAb: s.c., i.v.
- Annostelu valmisteyhteenvedon mukaan
- CGRP-reitin lääkkeet: Tehokas raskauden ehkäisymuoto naisilla
- Vähän sivuvaikutuksia, - mAbeilla ei lääkeyhteisvaikutuksia
 - Erenumabia ei suositella potilaille, joilla on vaikea ummetus
- Vaikutus näkyy vaihtelevasti. Vaste saavutetaan yleensä 3-6 kk kuluessa
 - Mab tutkimuksissa 50% vasteen saavuttaa > 50% (EM) aloittaneista
 - Vaste on heikko noin 20%, ennustekijät CM, MOH, depressio*
- CGRP-mAb valmisteiden vaihdosta hyötyy noin 30% käyttäjistä
- Tauotusta suositellaan 12 – 18 kk aloituksesta
- Lääkeyhdistelmien käyttö estohoidossa yksilöllisen harkinnan mukaan: Botox+ CGRP-mab

Vaikeahoitoisen migreenin piirteet

Kohtauslääkitys ei toimi

Ali- tai liikalääkintä

Pitkittyneet kohtaukset

Ensiapukäyntejä

Toistuvat kohtaukset

Työstä poissaolot

Estolääkkeiden sieto on heikkoa

Estolääke ei tuo vastetta

Tunnistetut migreenialtisteet eivät ole hallittavissa

Oheisoireet tai sairaudet

Käytännön ohjeita migreenin hoidossa

- Tunnista riittämätön kohtaushoito – ohjaa riittävään lääkintään
 - 'Oletko kivuton 2 tunnin kuluessa, riittääkö vaste vuorokaudeksi?'
- Onko kohtauslääkitys turvarajoissa?
 - 'Onko lääkkeettömiä päiviä enemmän kuin lääkepäiviä?'
 - Triptaanin käytössä turvaraja on 10 käyttöpäivää kuukaudessa.
- Auraoireet – ohjaa kohtauslääkkeen ajoitus, ei estrogeenienkäisyä, tupakoinnin lopetus
- Seuraa taajuutta – aloita tarvittaessa estolääkitys – seuraa taajuutta
 - 'Onko päänsärkypäiväkirjassa jatkuvasti migreenipäiviä >2-4/kk?'
- Kerro potilaalle hoidon tavoitteet ja arvioi ongelmatilanteita säännöllisesti
 - Estohoidon tavoite kuukauden migreenipäivien merkittävä väheneminen
- Tunnista ja hoida masennus, ahdistuneisuus ja unihäiriöt
- Vaikeahoitoisissa tilanteissa konsultoi neurologia
 - Estohoidot vasteettomia tai vasta-aiheisia
 - Oheissairaudet
 - Työkykyä haittaava ongelma