

<https://helda.helsinki.fi>

Migreenin hoitoon yksilöllisiä vaihtoehtoja

Kallela, Mikko

2016

Kallela , M 2016 , ' Migreenin hoitoon yksilöllisiä vaihtoehtoja ' , Suomen lääkärilehti ,
Vuosikerta. 71 , Nro 48 , Sivut 3077-3083 . <
<http://www.fimnet.fi/cl/laakarilehti/pdf/2016/SLL482016-3077.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/231601>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

MIKKO KALLELA
neurologian dosentti,
kliininen opettaja
HYKS, Neurologian klinikka

Migreenin hoitoon yksilöllisiä vaihtoehtoja

- Migreeni on monimuotoinen ja monitekijäinen sairaus.
- Akuutti migreenikohtaus hoidetaan asetyylisalisyylihapolla, parasetamolilla, tulehduskipulääkkeillä tai triptaanilla, tarvittaessa metoklopramidilla terästettynä.
- Migreenin estohoidossa kandesartaani on noussut beetasalpaajien rinnalle ensilinjaan, topiramaatti osoittautunut tehokkaaksi toisen linjan lääkkeeksi ja botuliinitoksiinipistokset kroonisen migreenin uudeksi hoitovaihtoehdoksi.
- Amitriptyliini ja nortriptyliini ovat säilyttäneet asemansa varteenotettavina estolääkevaihtoehtoina.
- Migreenin yleisimmät komplikaatiot ovat status migrenosus, joka tarkoittaa yli 72 tunnin yhtäjaksoista päänsärkyä, ja hoitoon liittyvän lääkepäänsäryn kehittyminen.

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 48/2015

Käypä hoito -suositus vuodelta 2015 antaa hyvät ohjeet migreenin kohtaus- ja estohoitoon (1). Migreenin kanssa selviää tätä nykyä pääasiassa hyvin, mutta parantamisen varaakin on: vain 30–35 % potilaista saadaan kohtauslääkityksellä kivuttomiksi kahdessa tunnissa ja vain viidesosalla oireettomuus säilyy 24 tuntia (2).

Hoidon haasteet liittyvät kohtausten syntymekanismien runsauteen (3). Kaikilla potilailla perusongelma ei ole sama, vaikka kohtausten ilmiasu olisi identtinen tai lähes identtinen. Estohoidossa tilanne on kohtaushoitoakin haasta-

Vaikka kohtausten ilmiasu olisi identtinen, perusongelma ei välttämättä ole sama.

vampi, sillä keinot kroonistumista (kohtaustiheyden kasvua) ja lääkepäänsärkyä vastaan ovat edelleen rajalliset (4).

Ilmassa on onneksi muutoksen tuntua. Ymmärrys kroonistumisen riskitekijöistä on lisääntynyt (lääkepäänsärky, opiaattien käyttö) ja uudenlaisia hoitomuotoja on jo käytössä (botuliinitoksiini, neurostimulaatio) ja tutkimusvaiheessa (calcitonin gene-related peptide (CGRP) -vasta-aineet). Myös vanhoista tutuista lääkkeistä osataan ottaa entistä paremmin teho irti, kuten esimerkiksi yhdistämällä nopea triptaani ja pitkävaikutteinen tulehduskipulääke (5).

Päänsärkyrintamalla on siis ensi kertaa säpinää sitten 1990-luvun triptaaniaikakauden. Siksi katsaus tilanteeseen on paikallaan.

Migreenin patofysiologiasta

Potilaat ja kliinikot ovat jo pitkään epäilleet, että migreeni on monimuotoinen ja -tekijäinen sairaus. Nyt tämä oletus on saanut myös molekyylogeneettistä tukea (6). Migreenialttiuden taustalla vaikuttaa kymmeniä geenejä. Migreenin alkamisikä, provosoivat tekijät, kohtaustiheys, lääkeväste ja oirekirjo vaihtelevat potilaiden välillä, mutta tietyt perusmekanismit ja -rakenteet ovat yhteisiä.

Migreenikohtaus on perusluonteeltaan keskushermoston refleksi eli tapa reagoida ulkosiin tai sisäisiin ärsykkeisiin. Provosoivat tekijät käynnistävät kerta toisensa jälkeen reaktion – migreenikohtauksen. Sitä keskushermoston sisäsyntyistä ja osin perinnöllistä herkkyyttä, jolla tämä reaktio laukeaa, kutsutaan migreenialttiudeksi. Keskeisimpiä rakenteita migreenin neuroanomiassa ovat aivokuori, hypotalamus, aivorunko, parasympaattinen hermosto ja viides aivohermo (7) (liitetaulukko 1).

Diagnostiikka ja erotusdiagnostiikka

Migreeni on perusluonteeltaan hyvänlaatuinen päänsärky. Se ei johdu muusta sairaudesta eikä uhkaa henkeä, vaikka voi hyvinkin olla kiusallinen, jopa invalidisoiva. Migreenin erottaminen vaarallisista, tietyn sairauden aiheuttamista sekundaarisista päänsäryistä on tärkeää.

Migreenin, kuten muidenkin primaarien päänsärkysairauksien, diagnostiikka perustuu potilaan tilaan ja anamneesiin. Niiden avulla päätetään, onko syytä epäillä primaarin syyn lisäksi sekundaarista aiheuttajaa. Jos on, tarvitaan jatkotutkimuksia, yleensä pään neurologiaa.

VERTAISARVIOITU 

KIRJALLISUUTTA

- Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Migreeni. Käypä hoito -suositus 4.9.2015. www.kaypahoito.fi
- Goadsby PJ. Therapeutic prospects for migraine: can paradise be regained? *Ann Neurol* 2013;74:423–34.
- Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015;35:6619–29.
- Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine – classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2011;8:162–71.
- Sinclair AJ, Sturrock A, Davies B, Matharu M. Headache management: pharmacological approaches. *Pract Neurol* 2015;15:411–23.
- Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G ym. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013;45:912–7.
- Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache* 2011;51:752–78.
- Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:29–36.
- Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB ym. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921–36.
- Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. *NICE* 27.6.2012. www.nice.org.uk/guidance/ta260
- Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A ym. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006;5:310–6.
- Gaul C, Lieserling-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. *Cephalalgia* 7.12.2015 (verkoossa ensin). pii: 0333102415617413

TAULUKKO 1.

Päänsäryn vaaran merkit¹.

	Tarkempi kuvaus
SAV-tyyppinen² päänsärky	Kova päänsärky kehittyy maksimiinsa alle minuutissa (engl. ”thunderclap headache”) Päänsärky alkaa äkillisesti fyysisessä ponnistuksessa (äkillinen rasitus, yskiminen, taakan nostaminen, yhdyntä) Päänsäryn alkuun liittyy pyörtyminen (kollapsi) Elämän ensimmäinen ja kovin päänsärky (engl. ”the first or worst – can be the last”)
Päänsärky voi johtua koholla olevasta aivopaineesta	Potilaalla on silmänpohjassa salpausnysty (staasipapilla) Tajunnantaso on laskenut ja potilas oksentelee Päänsärky pahenee asennon muutoksissa tai Valsalvan menetelmällä Päänsärky on pahinta aamuyöllä ja siihen liittyy muita edellä mainittuja piirteitä
Päänsärky sopii neurologisen sairauden aiheuttamaksi	Päänsärkyyn liittyy neurologinen yleisoire, paikallisoire tai löydös, tai potilaalla on päänsärylle altistava neurologinen sairaus kuten todettu aivokasvain, aivovaskuliitti (verisuonitulehdus) tai neurofibrinomatosis Päänsärky pahenee jatkuvasti päivästä toiseen (progressiivinen päänsärky) eikä reagoi primaarin päänsäryn asianmukaiseen hoitoon
Päänsärky sopii yleissairauden, paikallisen ongelman, myrkytyksen tai lääkkeen sivuvaikutuksen aiheuttamaksi	Potilaalla on yleisoireita tai löydöksiä, kuten kuumeilua, laihutumista, kuivumisen merkkejä, kohonnut verenpaine (esim. $\geq 180/120$ mmHg), tai viitteitä paikallisesta ongelmasta (punainen silmä, punoittava tärykalvo, koputusarkuus nenän sivuonteloissa) Päänsärky liittyy traumaan, yleissairauteen (kuten maligniteetti, HIV), myrkytykseen (esim. häämyrkytys) tai verenhennuslääkitykseen Uusi päänsärky alkaa raskauden aikana tai on muu syy epäillä lisääntyntä hyytymistäipumusta (esim. sairastettu laskimotukos, keuhkoembolia, todettu tukostaipumus) Päänsärky alkaa ensimmäistä kertaa yli 50 vuoden iässä

¹ Edlow ja Caplan (8) listaavat tärkeät hoidettavissa olevat päänsäryn aiheuttajat seuraavasti: SAV, aivopaine koholla, pään alueen trauma, aivoverenkiertohäiriö, kriittisesti koholla oleva verenpaine, akuutisti koholla oleva silmänpaine, idiopaattinen kallonsisäinen hypertensio (IH, pseudotumor cerebri) ja häämyrkytys.

² SAV (subaraknoidaalivuoto): lukinkalvonalainen verenvuoto. Neurologisia yleisoireita ovat tajunnanhäiriö, uneliaisuus, sekavuus, psyykemutos, kouristuskohtaus ja polymyalgia reumatica (iäkkään ihmisen aamukivut ja jäykkä hartioiden ja lonkkien seudussa). Paikallisoireita tai löydöksiä ovat puhehäiriö, näköhäiriö, joka ei sovi migreeniauraksi, kasvojen (mimiikan) epäsymmetrisyys, toispuolihalvaukset (hemipareesi), kaksoiskuvat / silmien liikehäiriö, mustaisten puoliero, liikkeiden hapuilu (ataksia), refleksien puoliero ja Babinskiin merkki.

Jatkoselvittelyä vaativat sekundaariset päänsäryt tunnistaa niin sanotuista vaaran merkeistä (1,8) (taulukko 1), migreenin ja muut primaarit päänsäryt taas normaalista statuksesta ja ICHD3-kriteerien (International Classification of Headache Disorders) täyttymisestä (taulukko 2). Epäselvät tilanteet ratkaistaan tapauskohtaisesti.

Avuksi voi ottaa myös kansainvälisen päänsäryjärjestön, the International Headache Societyn (IHS) vuonna 1988 laatiman ja vuosina 2004 ja 2013 päivittämän yksityiskohtaisen päänsärkyluokituksen (9) (www.ihs-headache.org/ichd-guidelines). Kriteeristö on suunniteltu tieteellistä tutkimusta varten, mutta se sopii mainiosti myös käytännön työhön.

Kriteereistä voi tarkistaa päänsärkysairauksien tyypilliset piirteet, mikä auttaa keskittymään potilaan anamneesissa ja statuksessa diagnosiin kannalta oleelliseen. Luokituksesta löytyvät niin primaarit (kuten migreeni, tensiopäänsärky ja sarjoittainen päänsärky) kuin sekundaarisetkin päänsäryn syyt (mukaan lukien aivoverenkiertohäiriöt, infektiot ja aivokasvaimet).

Migreenin hoito

Käypä hoito

Akuutin migreenikohtauksen hoito ei ole merkittävästi muuttunut sitten 1990-luvun, jolloin triptaanien sisarusparvi (suma-, nara-, tsolmi-, ritsa-, ele-, almo-, frovatriptaani) tuli käyttöön. Edelleen akuutti migreenikohtaus suositellaan

TAULUKKO 2.

Päänsäryn hyvänlaatuisuuden merkit.

	Huomio
Neurologinen status on normaali	Määritelmän mukaan primaareissa päänsäryissä status on normaali tai havaituille poikkeavuuksille on selitys
Päänsärky täyttää migreenin tai tensiopäänsäryn diagnostiset ICHD3-kriteerit (www.ihs-headache.org/ichd-guidelines)	Jos kliininen kuva sopii sarjoittaiseen päänsärkyyn, pään magneettitutkimusta kannattaa harkita sekundaarisen syyn poissulkemiseksi (erityinen huomio hypotalamuksen ja aivolisäkkeen seutuun)
Samanlaisia päänsärkykohtauksia on tullut ainakin puolen vuoden ajan	Aurattoman migreenin diagnoosi varmistuu viiden, sarjoittaisen päänsäryn ja tensiopäänsäryn 10 kohtauksen jälkeen
Päänsärkykohtausten välillä on oireettomia jaksoja	Aivokasvain oireilee yleensä neurologisin oirein ja siihen liittyvä päänsärky on usein tasaisesti vaikeutuvaa tai jatkuvaa – ilman täysin oireettomia päiviä
Kohtauksia aiheuttaa toistuvasti sama tekijä, kuten kuukautiset, tietty ruoka tai juoma, stressi, stressin laukeaminen tai paasto	Esim. aivoverenkiertohäiriö on pääsääntöisesti kertaluonteinen, yllättäen ilmaantuva tapahtuma
Päänsärkyä edeltää toistuvasti ICHC3-kriteerit täyttävä migreeniaura	Migreeniaura on tyypillisesti sahalaitainen, värisevä, hitaasti laajeneva näköhäiriö, joka kestää viidestä minuutista tuntiin ja korjautuu täysin
Ennen kipukohtausta esiintyy toistuvasti oireita, jotka sopivat migreenin ennako-oireiksi	Tyypillisiä ennako-oireita ovat haukottelu, makean himo ja väsymys
Potilas saadaan lääkittyä täysin kivuttomaksi	Sekundaarinen päänsärky voi lieviytyä lääkkeellä, erinomainen lääkeväste viittaa primaariin syyhyn

hoidettavaksi joko asetyylisalisyylihapolla, parasetamolilla, tulehduskipulääkkeillä tai triptaanilla, tarvittaessa metoklopramidilla terästettynä (1) (taulukko 3). Osa asiantuntijoista suositelee triptaanin ja pitkävaikutteisen tulehduski-

Botuliinitoksiinin tehosta on kattava tutkimusnäyttö, mutta Suomessa se hakee vielä asemaansa.

pulääkkeen kombinaatiota, jos kohtauksia on harvoin eikä vaaraa lääkepäänsäryn kehittymisestä näin ollen ole (5).

Tavoitteena on täysi kivuttomuus mahdollisimman nopeasti ja mahdollisimman pitkään. Tällä pyritään vähentämään kipujärjestelmän herkistymisen ja migreenin kroonistumisen riskiä (1).

Estolääkityksessä on tapahtunut enemmän hienosäätöä kuin akuutin kohtauksen hoidossa. Kandesartaani on noussut beetasalpaajien rinnalle ensilinjaan, topiramaatti osoittautunut tehokkaaksi, joskin oikukkaaksi (neuropsykologiset haitat) toisen linjan lääkkeeksi ja botuliinitoksiinipistokset uudenlaisiksi hoitomuodoksi. Vanhasta kaartista amitriptyliini on säilyttänyt asemansa, kuten myös sen vähemmän väsyttävä kaksoisveli nortriptyliini (1) (taulukko 3).

Migreenin estohoidossa tärkeintä on oikea diagnoosi, pienet lääkkeiden aloitusannokset, tehon ja sivuvaikutusten säännöllinen seuranta (esim. 3 kuukauden välein) ja sitkeys. Hoidon tehoa kannattaa arvioida vasta 1,5–3 kuukauden kuluttua, ja maksimitehon saavuttamiseen voi mennä puolikin vuotta. Myös migreenin liitännäissairaudet ja muu elämäntilanne on syytä huomioida (taulukko 4).

Kroonisen migreenin uusi hoito

Päänsärkyluokituksen uusi tulokas, krooninen migreeni, on migreenin alaryhmistä invalidisoi-
vin, hoitoresistenttein ja eniten kustannuksia aiheuttava (4). Sitä hoidetaan yleensä – paremman puutteessa – kohtauksittaisen migreenin estolääkkeillä. Eniten näyttöä on topiramaatista (4).

Botuliinitoksiinin tehosta on kattava tutkimusnäyttö (4), mutta se hakee vielä asemaansa suomalaissa hoitopolussa. Kunnollista vastausta vaille on edelleen missä vaiheessa, missä, kenen toimesta ja kuinka pitkään hoitoa tulisi antaa.

Kahden hoitokerran jälkeen päänsärkypäivien vähenemä kuukaudessa on botuliinia saaneilla 8,4 ja lumehoitoa saaneilla 6,6 (10). Reilu viikko päänsärkytöntä aikaa kuukaudessa on kroonista migreeniä sairastavalle potilaalle merkittävä parannus. Toisaalta lumepistoksilla päästään lähes samaan.

Britanniassa National Institute of Health and Care Excellence (NICE) antaa suositukset näyttöön perustuvasta hoidosta, niin myös migreenin botuliinipistoksista. NICE-ohjeistuksen mukaan hoidon edellytykset ovat 1) varma diagnoosi, 2) kolme tehotonta estolääkekokeilua ja 3) lääkepäänsäryn asianmukainen hoito (www.ihs-headache.org/ichd-guidelines). Vain tehokasta hoitoa jatketaan: pistokset lopetetaan kahden hoitosyklin jälkeen, jos päänsärkypäivät eivät ole vähentyneet vähintään kolmanneksella (30 %). Jos päänsärkypäivät vähenevät, mutta niitä on edelleen yli 15, hoitoa jatketaan 3 kuu-

- 14 Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache* 2005;45:850–61.
- 15 Orr SL, Aube M, Becker WJ, Davenport WJ, Dilli E, Dodick D ym. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia* 2015;35:271–84.
- 16 DeLeo JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist* 2004;10:40–52.
- 17 Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006;66:1894–8.
- 18 Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN ym. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39 (suppl 2):S1–59.
- 19 Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC ym. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013;331:48–56.
- 20 Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia* 2016;36:371–86.
- 21 Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- 22 Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, MaassenVanDenBrink A ym. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414–25.
- 23 Pascual J. CGRP antibodies: the Holy Grail for migraine prevention? *Lancet Neurol* 2015;14:1066–7.
- 24 Vecsei L, Szok D, Csati A, Tajti J. CGRP antagonists and antibodies for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24:31–41.

TAULUKKO 3.

Migreenin Käypä hoito -suositus 2015.

	Suosituslääke	Huomio
Akuutin migreeni-kohtauksen hoito	ASA, parasetamoli, NSAID ¹	Tehoa osalle potilaista lieviin tai kohtalaisiin kohtauksiin
	Täsmälääke (triptaani)	Ensisijainen lääke koviin kohtauksiin tai kun ASA, parasetamoli tai NSAID ei tehoa Metoklopramidin yhdistäminen kohtauslääkkeeseen (ASA, parasetamoli, NSAID, täsmälääke) saattaa tuoda lisätehoa
Migreenin estohoito	Triptaanin ja tulehduskipulääkkeen yhdistelmä	Yhdistelmähoito on tehokkaampaa kuin triptaani tai tulehduskipulääke yksinään, yhdistelmään voi vielä tarvittaessa lisätä metoklopramidin
	Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttava lääke ²	Kandesartaanin teho on samaa mutta siedettävyyys parempi kuin beetasalpaajien
	Beetasalpaaja ³	Vahvin näyttö on propranololista, ISA-vaikutteiset salpaajat eivät tehoa
	Kalsiumsalpaaja ⁴	Verapamiili on nykyisin harvoin käytössä tavallisessa migreenissä (jossa sen tehosta on ristiriitaista näyttöä), mutta sitä käytetään edelleen harvinaisissa hemiplegisessä ja basilaarimigreenissä
	Trisyklinen masennuslääke ⁵	Amitriptyliini ja nortriptyliinin aloitusannos on pieni, 10 mg yöksi
	Muu masennuslääke ⁶	Venlafaksiinin aloitusannos on 37,5 mg
	Neuromodulaattori ⁷	Topiramaatti ja natriumvalproaatti ovat tehokkaita, mutta haittavaikutukset rajoittavat niiden käyttöä
	Botuliinitoksiinipistokset	Teho on osoitettu kroonisessa, ei episodisessa migreenissä ⁸

¹ASA = asetyylisalisyylihappo; NSAID = ei-steroidaalinen tulehduskipulääke

²Renini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttava lääke = kandesartaani, lisinopriili

³Beetasalpaaja = propranololi, metoprololi, atenololi, bisoprololi; ISA = intrinsic sympathomimetic activity (osalle beetasalpaajista ominainen käänteisvaikutus)

⁴Kalsiumsalpaaja = verapamiili

⁵Trisyklinen masennuslääke = amitriptyliini, nortriptyliini

⁶Muu masennuslääke = venlafaksiini

⁷Neuromodulaattori = topiramaatti, natriumvalproaatti

⁸Krooninen migreeni = migreeni, jossa päänsärkyä on enemmän kuin päänsärkyttömiä päiviä; episodinen migreeni = tavanomainen migreeni, jossa päänsärkyä on kuukaudessa alle 15

kauden välein. Jos päänsärkyä on alle 15, krooninen migreeni on lievittänyt episodiseksi, hoito tehnyt tehtävänsä eikä pistoksia enää tarvita (11). Samat ohjeet sopisivat myös suomalaisen hoitokäytäntöön.

Ei-lääkkeelliset hoidot

Migreeniä tulee aina hoitaa myös ei-lääkkeellisin keinoin. Akuutissa kohtauksessa auttavat usein viileys, pimeys, hiljaisuus, lepo, uni ja kylmä kääre, vaikka tutkittua tietoa niiden tehosta on vähän. Myös lääkkeettömästi estohoidosta julkaistut tutkimukset ovat pääsääntöisesti pieniä ja avoimia (1). Osalle potilaista lääkkeettömät menetelmät ovat kuitenkin yhtä tehokkaita tai jopa tehokkaampia kuin lääkkeet.

Lääkkeetön estohoito voidaan jakaa karkeasti kolmeen ryhmään: laukaisevien tekijöiden välttämiseen, psykologisiin tai psykobiologisiin menetelmiin sekä fysikaalisiin hoitoihin, mukaan lukien akupunktio (12).

Migreeniä hoidetaan myös stimuloimalla pään alueen hermoja tai itse aivokudosta sähköisesti tai magneettikentällä. Toistaiseksi pitkäaikaisseuranta näiden menetelmien tehosta puuttuu. Neuromodulaation merkitys saattaa jatkossa kasvaa, etenkin lääkkeisiin reagoimattoman migreenin hoidossa (1).

Kokonaisvaltainen hoito ja hoidon porrastus

Kroonista migreeniä sairastavien potilaiden, kuten muidenkin vaikeasta kivusta kärsivien, tilan-

SIDONNAISUUDET

Mikko Kallela: osakas (Helsingin Päänsärkykeskus), advisory board (Allergan, MSD), asiantuntijalausunto (Allergan), luontopalkkiot (AGA, Allergan, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Genzyme, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Leiras, Meda, Menarini, MSD, Novartis, Orion, Pfizer, Sandoz, Teva), koulutusaineisto (palkkio laitokselle) (Allergan, Leiras, Teva), kongressimatkat (Allergan, Biogen, Genzyme, MSD, Novartis, Teva).

TAULUKKO 4.

Estohoidon nyrkkisääntöjä

	Ensisijainen suositus	Vaihtoehto
Ensimmäinen estohoitolääke	Kandesartaani, propranololi, metoprololi	Amitriptyliini, nortriptyliini, bisoprololi
Vähän sivuvaikutuksia aiheuttava vaihtoehto	Kandesartaani, lisinopriili	Magnesium, riboflaviini, koentsyymi Q10
Tehokas vaihtoehto ¹	Topiramaatti	Natriumvalproaatti
Migreenin ja tensiopäänsäryn yhdistelmä	Amitriptyliini	Nortriptyliini
Auravoittainen migreeni	Lamotrigiini	Topiramaatti, natriumvalproaatti
Migreeni ja verenpainetauti	Kandesartaani, propranololi	Metoprololi, bisoprololi, lisinopriili
Migreeni ja matala verenpaine	Amitriptyliini	Topiramaatti
Migreeni ja ylipaino	Topiramaatti	Kandesartaani
Migreeni ja masennus	Amitriptyliini	Nortriptyliini, venlafaksiini
Migreeni raskauden aikana	Lääkkeetön hoito	Harkinnan jälkeen magnesium, propranololi, metoprololi, amitriptyliini (nortriptyliini)
Migreeni imetyksen aikana	Magnesium, propranololi, metoprololi	Amitriptyliini (nortriptyliini)
Krooninen migreeni ²	Botuliinitoksiini, topiramaatti	Muut migreenin estolääkkeet

¹ Tehoeroista ei ole olemassa kattavaa tai kiistatonta tutkimusnäyttöä

² Krooninen migreeni = migreenipotilaalla on päänsärkypäiviä enemmän kuin päänsärkyttömiä päiviä; päänsärkypäivä = päivässä yli 4 tuntia päänsärkyä

ne on hankala. Avointen tutkimusten mukaan parhaat hoitotulokset saadaan moniammatillisen asiantuntijaryhmän kokonaisvaltaisella otteella (13). Ryhmään voivat kuulua muun muassa hoitava lääkäri, sairaanhoitaja, kipupsykologi, neurologi, työpaikkalääkäri ja psykiatri. Moniam-

Mikä tahansa migreenin kohtauslääke voi aiheuttaa lääkepäänsäryn.

matillinen hoito on aikaa vievää ja soveltuu parhaiten toteutettavaksi kivun hoitoon perehtyneellä poliklinikalla, jossa on asianmukaiset resurssit ja mahdollisuus pitkäaikaisseurantaan.

Hoidon porrastuksen nyrkkisääntönä voidaan pitää, että lähete erikoislääkärille tarvitaan, jos on syytä epäillä vaarallista sekundaarista päänsärkyä tai jos Käypä hoito -suosituksen mukainen kohtaus- tai estolääkitys ei tehoa. Ennen läheteen kirjoittamista on syytä varmistaa, että lääkkeettömät hoitokeinot on käyty läpi ja että kohtauslääkitys on asianmukainen.

Myös estolääkityksen tulee olla osoittautunut riittämättömäksi tai sopimattomaksi (kohtauksia on viikoittain tai useammin). Useimmiten kyse on tällöin siitä, että amitriptyliini (tai nortriptyliini) ja kandesartaani (tai beetasalpaaja) eivät tehoa tai niillä on liikaa haittavaikutuksia. Toistuvat sairaslomat ovat selvä hoidon epäonnistumisen merkki.

Migreenin yleiset komplikaatiot: status migrenosus ja lääkepäänsärky

Aina kaikkein käypäisinkään hoito ei tehoa. Joskus migreenikohtaukselle ei tunnu tulevan loppua. Status migrenosus tarkoittaa yli 72 tunnin yhtäjaksoista päänsärkyä. Joskus taas kohtaustiheys kasvaa täysin kohtuuttomaksi kierteeksi.

Molemmassa tapauksissa tilannetta pahentaa usein kohtauslääkkeiden liikakäytön aiheuttama lääkepäänsärky. Jos samassa päässä on useita päänsärkyjä, hoito on vaikeaa ja tehoa usein huonosti, sillä tutkittua tietoa tällaisesta tilanteesta on vain vähän (14). Tästä huolimatta käytännön lääkäri yleensä selviää, tai ainakin luovii, hankalistakin tilanteista.

TAULUKKO 5.

Pitkittyneen migreenikohtauksen hoito.

	Annostelu
Tulehduskipulääke laskimoon annettuna ¹	NSAID/100 ml NaCl _{0,9} ≥ 30 minuutin aikana
Färkkilän tippa laskimoon annettuna	Indometasiini 200 mg/1 000 ml + hydrokortisoni 500 mg/1 000 ml (nesteytys NaCl _{0,9} , G ₅ tai Perusliuos-K) 12 tunnin aikana
Natriumvalproaatti laskimoon annettuna	750 (250–1 000) mg hitaasti (esim. 500 mg/100 ml NaCl _{0,9} 5 minuutin aikana) tai noin 100 mg/100 ml NaCl _{0,9} 5 min välein, kunnes vaste saavutetaan
Haloperidoli lihakseen tai laskimoon annettuna	5 mg hitaasti laskimoon tai 5 mg/100 ml NaCl _{0,9} 30 minuutin aikana, tai 5 mg lihakseen
Magnesium laskimoon annettuna ²	2,46 g MgSO ⁴ /100 ml NaCl _{0,9} noin 5–6 minuutin aikana, annoksen voi tarvittaessa toistaa (lähde: neurologi Matti Ilmavirta, Päänsärkylehti 2/2013)
Dehydroergotamiini (DHE) lihakseen annettuna (erikoislupavalmiste)	DHE 1 mg + metoklopramidi 10 mg lihakseen (+ harkinnan mukaan deksametasoni 10 mg lihakseen). Metoklopramidi mielellään etukäteen estämään pahoinvointia.
Dehydroergotamiini (DHE) laskimoon annettuna (erikoislupavalmiste)	DHE 0,5 mg + metoklopramidi 10 mg laskimoon, tarvittaessa toistettuna, jos ei vastetta 30 minuutissa. Metoklopramidi mielellään etukäteen estämään pahoinvointia.
Takaraivohermon paikallinen puudute-steroidi-injektio (greater occipital nerve blockade, GON)	GON-injektioiden teho on osoitettu sarjoittaisessa päänsäryssä paremmin kuin migreenissä. Menetelmää on tästä huolimatta käytetty jo vuosia myös pitkittyneen migreenin hoidossa (pistotekniikka: esim. www.youtube.com/watch?v=JGLOaZpZwQU).

¹ NSAID = ei-steroidaalinen tulehduskipulääke, esim. ketoprofeeni 100 mg, diklofenaakki 75 mg, ketorolaakki 30 mg, DHE = dehydroergotamiini, tulehduskipulääkkeen voi antaa myös lihakseen, esim. ketorolaakki 30 mg, ketoprofeeni 100 mg, diklofenaakki 75 mg

² 2,46 g MgSO⁴ = 1 ampulli (= 10 ml) Addex-Magnesiumsulfaatti 246 mg/ml infuusiokonsentraattia

Nykyteorian mukaan migreenistatuksessa – kohtauksen jyllättyä pitkään – ongelma on siirtynyt kipuradan aivorunkokeskuksiin ja samalla rutiinilääkitykseltä turvaan veri-aivoesteen taakse. Tällöin tarvitaan korkeita lääkepitoisuuksia, joiden saavuttaminen vaatii parenteraalista annostelua (15) (taulukko 5).

Mikä tahansa migreenin kohtauslääke voi aiheuttaa lääkepäänsäryn. Liikakäytön riskiraja on tulehduskipulääkkeillä ja parasetamolilla 15 lääkepäivää kuukaudessa ja triptaaneilla, opiaateilla, ja lääkeyhdistelmillä 10 päivää (9). Lääkepäänsärky kehittyi vain migreenipotilaille, ei esimerkiksi tulehduskipulääkkeitä käyttävälle reumaatikolle – mikäli hänellä ei ole migreeniä. Migreenipotilas sen sijaan voi saada lääkepäänsäryn, käyttipä hän kipulääkkeitä mihin vaivaan tahansa.

Etenkin opiaatit herkistävät migreenipotilaan kipujärjestelmän ja kasvattavat ajan mittaan kohtaustiheyttä. Ilmiön tausta on tuntematon, mutta saattaa liittyä aivojen tukisolujen (gliasolut) aktivoitumisen aiheuttamaan CGRP-synteesiin (16) (taulukko 6).

Taulukoihin 5 ja 6 on kerätty ratkaisuehdotuksia ongelmatilanteita varten (4, 5, 15, 17–20). Osa neuvoista on tutkittua ja tunnustettua käytäntöä, osa ”kiisteltyä salatiedettä”. Kaikkiin kliinisiin tilanteisiin ei ole mahdollista löytää kattaviin lumekontrolloituihin tutkimuksiin perustuvaa tietoa. Siksi käypä hoito vaatii myös soveltamista.

Vaaralliset komplikaatiot

Migreenipotilaalla on väestötutkimusten perusteella kaksinkertainen riski sairastua aivoverenkiertohäiriöön (21). Ilmiön taustaa ei tunneta hyvin. Osa alttiudesta selittyy tavanomaisilla verenkiertohäiriöiden riskitekijöillä. Tupakoinnin, yhdistelmäehkäisytablettien ja aurallisen migreenin yhdistelmä kasvattaa riskin noin kymmenkertaiseksi (21).

Myös migreenilääkityksellä on merkitystä. Väestötasolla ergotamiinivalmisteet lisäävät riskiä, triptaanit taas eivät (22). Myös triptaanihoidon vasta-aiheet on kuitenkin syytä huomioida, eikä triptaaneja tule määrätä sepelvaltimotauti-, aivoinfarkti- tai TIA-potilaalle.

Onneksi yksittäisen migreenipotilaan todellisen aivohaverin riski on hyvin pieni, mikäli muita riskiä kasvattavia tekijöitä ei ole (potilas ei esimerkiksi tupakoi tai ole ylipainoinen ja liikkuu riittävästi).

Lopuksi

Historiallisesti migreenin on ajateltu johtuvan monenlaisista syistä: muinaisina aikoina oksennuksena vapauteen pyrkivistä vatsahöyryistä, keskiajalla verentungoksesta aivokalvoilla, 1800-luvulla keskushermostomyrskystä ja 1900-luvulla pään verisuonten supistumisesta, johon elimistö reagoi laajentamalla voimakkaasti suonistoa.

Nykyteorian mukaan migreeni on neurovaskulaarinen sairaus; hermostollinen herkkyyden verisuonimekanismeilla terästettynä (7). Neurologin kannalta erityisen mielenkiintoista onkin se, mitä uudet havainnot migreenin patofysiologiasta opettavat aivoverenkiertohäiriöiden synnystä. Mielenkiintoisia ovat niin ikään yhtäläi-

TAULUKKO 6.

Lääkepäänsäryn hoito.

	Käytännön toteutus	Huomio
Potilaan informointi ja motivointi	Mikä tahansa tiheään (> 10–18 päivää kuukaudessa) otettu migreenin kohtauslääke voi aiheuttaa lääkepäänsäryn	Potilas tarvitsee usein valmistautumis- ja järjestelyajan (koti- ja työasiat) ennen kuin lääkevieroitus voidaan aloittaa
Kaikkien kohtauslääkkeiden käyttö lopetetaan (ns. ”cold turkey” -metodi)	Lääketauon kesto on yleensä kahdesta neljään viikkoon	Pitempiäkin vieroitusajoja on suositeltu, etenkin jos potilas on käyttänyt opiaatteja
Sairausloma	Sairausloman kesto on viikosta kahteen viikkoon, kontrolli ennen töihin paluuta suositeltava	Töihin paluun jälkeen migreenikohtaukset hoidetaan parhaiten potilaalle sopivalla Käypä hoito -suosituksen mukaisella kohtauslääkkeellä
Estolääkityksen aloitus	Aloitetaan Käypä hoito -suosituksen mukainen migreenin tai kroonisen migreenin estolääke	Estolääkitys, esim. amitriptyliini, aloitetaan ennen vieroitusta tai sen jälkeen (käytäntö vaihtelee eri keskuksissa). Botuliinitoksiinin ja topiramatin tehosta lääkepäänsäryn hoidossa on jonkin verran näyttöä.
Vieroituspäänsäryn intensiteettiä vähentävä lääkytys	Prednisoloni suun kautta otettuna laskevin annoksin, aloitus esim. 60–80 mg vuorokaudessa, lääkytys kesto on kolmesta seitsemään (~14) päivään	Tutkimusnäyttöä steroidin tehosta on vähän, sivuvaikutukset lisääntyvät hoidon pidentyessä. Myös proklooriperatsiinia (stemetil® 5 mg illalla) ja pitkävaikutteista tulehduskipulääkettä (natriumnaprokseeni 500–550 mg aamuin illoin) on käytetty.
Vieroituksen aikaisen turvalääkkeen valinta	Esim. sumatriptaani-injektio tai tehokkain aiemmin käytössä ollut lääke tulevat kyseeseen	Turvalääke on tarkoitettu otettavaksi vain jos vieroitusta ei muutoin kestä (yksi annos korkeintaan kerran viikossa)
Kohtauslääkityksen rajaus	Kohtauslääkityksen käyttö rajataan jatkossa alle 10 päivään kuukaudessa (korkeintaan 2–3 päivää viikossa)	Fyysisen kunnon kohottaminen ja muu lääkkeetön hoito ovat tärkeitä vieroituksen jälkeen. Seurannalla (kontrollikäynneillä tai puhelinkontaktilla) pyritään vähentämään lääkepäänsäryn uusimisen riskiä.

ssydet epilepsiaan, migreenin rajuun isoveljeen, joka sekin oireilee kohtauksina.

Myös migreenin lääketutkimus on viime vuosina saanut uutta vauhtia muutaman vuosikymmenen hiljaiselon jälkeen. Etenkin CGRP-välittäjäaine on herättänyt liikehdintää niin tiedeyhteisössä kuin lääketeollisuudessa (23). CGRP-vasta-aineet saattavatkin osoittautua vastaavaksi edistysaskeleeksi migreenin hoidossa kuin triptaanit 1990-luvulla (24).

Haaste lääkkeitä ja hoitoja kehiteltäessä on migreenin monimuotoisuus: ilmiäsu vaihtelee

potilaasta, potilaan iästä ja elämänvaiheesta ja jopa kohtauksesta toiseen. Potilaiden jakaminen homogeneisiin alaryhmiin kliinisen kuvan, perimän, kuvantamislöydösten ja lääkevasteen perusteella voi hyvinkin auttaa navigoimaan päänsärkysairauksien ytimeen. Tämä helpottaisi potilaiden välisten erojen ja pään alueen kivun monimuotoisuuden ymmärtämistä ja näin ollen myös näyttöön perustuvan hoidon kehittämistä entistä tehokkaammaksi ja yksilöllisemmäksi. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Migraine – updated guidelines and new treatment options

MIKKO KALLELA
Docent of neurology, clinical
lecturer
Department of Neurology,
Helsinki University Hospital

Migraine – updated guidelines and new treatment options

The recently (2015) updated Current Care Guidelines give recommendations for diagnosing and treating migraine in Finland.

Acute migraine attacks should be treated with aspirin, paracetamol, an NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) or a triptan, as needed. For severe attacks triptans are recommended. For extra efficacy metoclopramide can be added to any other acute medication, as can a long acting NSAID to a fast acting triptan.

Candesartan and beta blockers are first line options for migraine prophylaxis, with amitriptyline and topiramate good alternatives for second line. Nortriptyline or sodium valproate are other second line choices. Lisinopril, olmesartan, venlafaxin and lamotrigin (for migraine with aura) can also be considered. Verapamil is mostly reserved for the rare hemiplegic or basilar-type migraine. Botulinum toxin injections are indicated for chronic migraine. Neuromodulation (electric or magnetic stimulation of various peripheral nerves in the head area or the brain) is also coming to the headache field. New research will show what the true role of neuromodulation will be.

Status migrainosus and medication overuse headache are currently the most important, and hard to treat, complications of migraine. More studies are needed before firm guidelines regarding their evidence-based treatment can be given.

CGRP antibodies have shown great promise in clinical trials and could, hopefully, be a leap forward in migraine care, similar to the triptan era in the 1990s.

LIITETAULUKKO 1.

Migreenialttiuden neuroanatomiaa.

Migreenille ominainen piirre tai oire	Vastaava rakenne tai mekanismi	Huomio
Kohtauksellisuus (määritelmän mukaan ainakin 5 kohtausta)	Ionikanavat, glutamaatti, hypotalamus	Ionikanavasairaudet oireilevat kohtauksina. Glutamaatti on keskushermostoa aktivoiva välittäjäaine. Migreenikohtaus alkaa oireilla, jotka sopivat hypotalamusperäisiksi.
	Kipua hillitsevien järjestelmien pettäminen	Aistiärsykkeiden (kipu, valo, ääni, haju, liike) normaali suodatus (inhibitio) ei kohtauksen aikana toimi – pimeä, äänettömyys, hajuttomuus ja liikkumattomuus lievittävät kohtausta.
Ennako-oireet (prodromaalioireet)	Hypotalamus	Ennako-oireet edeltävät itse kohtausta (auraa ja päänsärkyä). Hypotalamusperäisiksi oireiksi voidaan laskea mm. makeanhimo, haukottelu, paleleminen ja kohtausta edeltävä valo- ja ääniarkuus.
Aura (aurallisessa migreenissä määritelmän mukaan ainakin 2 neurologisin oirein alkavaa kohtausta)	Aivokuori (etenkin näköaivokuori)	Migreenipotilaan aivokuori on poikkeavan herkkä CSD-ilmiölle (Cortical Spreading Depression), jonka uskotaan olevan aurailmiön taustalla oleva solutason häiriö.
Päänsäryn sykkivä luonne	Trigeminovaskulaarijärjestelmä	Kipu välittyy viidennen aivohermon (trigeminuksen) verisuonia hermottavan osan kautta, siksi kipua ”sykkii”.
Kivun intensiteetti (kohtalaista tai kovaa)	Perifeerinen herkistyminen (sensitisaatio)* parasympaattinen hermosto	Tulehdusreaktio verisuonen seinämässä lisää kivun intensiteettiä ja sykkivyyttä, kuten myös parasympaattisen hermoston aktivaatio.
Kivun pitkäkestoisuus (4–24 tuntia)	Sentraalinen herkistyminen (sensitisaatio)*	Trigeminuksen aivorunkotumakkeen ja vaikeissa tapauksissa talamuksen toiminnalliset muutokset (”kivulle herkistyminen”) pitkittävät kohtausta. Kipua vähentävien ratojen (mm. ns. ”periaqueductal gray”-järjestelmän) vajaatoiminta tai väsähtäminen.
Liitännäisoreet (pahoinvointi, oksentelu, valo- ja ääniarkuus)	Trigeminiautonominen refleksi	Parasympaattiset reaktiot (mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripulointi) ovat ominaisia migreenikohtaukselle, trigeminushermon kipuimpulssit laukaisevat refleksin.
Toistuvat kohtaukset	Keskushermoston herkkyys monille erilaisille kohtauksia aiheuttaville tekijöille	Perussyys sille, miksi kohtaus alkaa ja miksi se loppuu, on edelleen tuntematon. Migreenialttius on osin perinnöllinen (noin 50 %), osin ympäristövaikutusten aikaansaama. Kohtauksia provosoivat tekijät ovat epäspesifisiä ja vaihtelevat potilaasta toiseen.
	Kohtauslääkkeiden liikkäyttö	Sentraalinen herkistyminen lisää kohtausaiheuttavuutta ja lääkkeiden liikkäyttöä altistaa kroonistumiselle.

* CGRP-välittäjäaine on mukana sekä perifeerisen että sentraalisen sensitisaation synnyssä. (CGRP = Calcitonin gene-related peptide)