

Osalle luvassa lievää apua

## Onko botuliinista hyötyä migreenin hoidossa?

**M**igreenillä tarkoitetaan kohtauksellista päänsärkyä, ja sitä sairastaa puoli miljoonaa suomalaista. Migreeni on luonteeltaan useimmiten episodinen (kohtauspäiviä alle 15 kuukaudessa). Kroonista migreeniä (kohtauspäiviä vähintään 15 kuukaudessa) sairastaa noin 1–2 % väestöstä, ja tähän ryhmään kuuluvat potilaat ovat todellinen haaste kenelle tahansa lääkärille, myös neurologille (Natoli ym. 2010). Vuosittain 2,5 %:lla migreenipotilaista migreeni muuttuu episodisesta krooniseksi (Bigal ym. 2008). Heistä neljäsosalla oireisto puolestaan palautuu episodiseksi kahden vuoden seuranta-aikana (Manack ym. 2011).

Potilas, jolla on tiheästi toistuvia päänsärkykohtauksia, tarvitsee huolellisen lääkärin arvion. Esitietojen ja kliinisen tutkimuksen avulla pyritään tunnistamaan eri päänsärkyt (esim. migreeni, jännityspäänsärky, särkylääkepäänsärky ja triptaaniriippuvuus), ja kutakin särkykomponenttia hoidetaan erikseen. Jos migreenikohtauksia on runsaasti ja muut päänsärkyt on hoidettu asianmukaisesti, kannattaa aloittaa migreenin estolääkitys. Myös lääkkeettömät estohoidot (mm. akupunktio ja rentoutushoito) voivat olla teholtaan samanveroisia kuin estolääkitys (Migreeni: Käypä hoito -suositus 2008). Migreenin estohoitojen teho on parhaimmillaan keskimäärin kohtalainen (Mack 2011). Estohoidon tehoa seurataan päänsärkypäiväkirjan avulla, jolloin nähdään särkypäivien mahdollinen väheneminen ja särkykohtausten voimakkuuden lievittyminen. Hyvänä hoitovasteena pidetään 50 %:n vähenemistä kohtausten esiintyvyydessä tai voimakkuudessa. Olennaista on jatkaa esto-

lääkitystä riittävän pitkään, yleensä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Botuliini näyttäisi tutkimusten valossa olevan uusi vaihtoehto kroonisen migreenin hoidossa. Kahdessa satunnaistetussa, lumenkontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy, PREEMPT 1 ja PREEMPT 2) selvitettiin onabotulinumtoksiini A:n vaikutusta yhteensä 1 384:n kroonista migreeniä sairastavan potilaan aineistossa. Lumeeseen verrattuna botuliini vähensi merkittävästi tehokkaammin päänsärkypäiviä, migreenikohtausepisodeja sekä päiviä, jolloin särky oli vaikeaa. Tutkijat huomasivat, että botuliinin teho oli yhtä hyvä liikaa migreenin kohtauslääkkeitä käyttävillä kuin näitä lääkkeitä suositusten mukaan ottavilla. Päänsärkykohtauksiin käytettyjen lääkkeiden määrä ei kuitenkaan vähentynyt merkittävästi (Dodick ym. 2010).

Poissulkukriteerejä olivat fibromyalgia, masennus, migreenin estolääkkeiden käyttö neljän viikon aikana ennen tutkimusta ja aiempi botuliinin käyttö. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat sairastaneet migreeniä keskimäärin 20 vuotta, ja särkypäiviä heillä oli noin 20 kuukaudessa. Neljän viikon alkuseurannan jälkeen potilaat saivat joko 155 yksikköä onabotulinumtoksiini A:ta tai lumelääkettä 31 injektiokohtaan otsa-, ohimo-, niska- ja hartialihaksiin. Yhteen pistoskohtaan annettiin viisi yksikköä botuliinia. Ruiskutukset toistettiin viikoilla 12 ja 24. Tämän jälkeen tutkimus jatkui avoimena vielä kaksi hoitajaksoa. PREEMPT 1 -tutkimuksessa ensisi-

jaisena päätetapahtumana oli migreeniepiso-  
dien määrän väheneminen kuukauden aikana  
(neljän viikon alkujakso verrattuna viikkoihin  
21–24) (Aurora ym. 2010). Migreeniepisodi  
on sarja päiviä, joina päänsärkyä on vähintään  
neljän tunnin ajan päivittäin. Toissijaisia pää-  
tetapahtumia olivat päänsärkypäivien, mig-  
reenipäivien ja migreeniepiso-  
dien lukumäärä sekä lääkkeiden käyttö akuuttiin päänsärkyyn.  
PREEMPT 1 -tutkimuksen tulos oli negatiivi-  
nen ensisijaisen päätetapahtuman osalta, mut-  
ta toissijaisissa päätetapahtumissa saatiin tilas-  
tollisesti merkitsevät muutokset. PREEMPT  
2 -tutkimuksessa ensisijaisena päätetapahtu-  
mana oli päänsärkypäivien lukumäärä kuu-  
kaudessa. Toissijaisia päätetapahtumia olivat  
migreenipäivien lukumäärä, kohtalaisten tai  
vaikeiden päänsärkypäivien lukumäärä, koh-  
tausten aiheuttaman heikentymisen arviointi,  
migreeniepisodit ja lääkkeiden käyttö akuuti-  
in päänsärkyyn. Tulos oli positiivinen sekä  
ensisijaisten että toissijaisten päätetapahtu-  
mien osalta (Diener ym. 2010). Yhdistetyissä  
tuloksissa botuliinia saaneilla oli keskimäärin  
1,8 särkypäivää vähemmän kuukaudessa kuin  
lumelääkettä saaneilla (särkypäivien keskimää-  
räinen muutos oli -8,4 botuliiniryhmässä ja  
-6,6 lumeryhmässä) (Dodick ym. 2010).

PREEMPT 1- ja PREEMPT 2 -tutkimusten  
perusteella kroonisen migreenin esto hyväk-  
sytettiin onabotulinumtoksiini A:n viralliseksi  
käyttöaiheeksi Isossa-Britanniassa heinäkuus-  
sa 2010 ja Yhdysvalloissa lokakuussa 2010.  
Tanskalaiset arvostetut päänsärkytutkijat ovat  
kritisoineet tätä päätöstä voimakkaasti (Ole-  
sen ja Tfelt-Hansen 2010). Toistaiseksi kroo-  
nista migreeniä ei ole hyväksytty Suomessa  
viralliseksi onabotulinumtoksiini A:n käyttö-  
aiheeksi.

Vaikeahoitoisen päänsärlyn hoito edellyttää  
perehtyneisyyttä päänsärlyn erotusdiagnostiik-

kaan ja eri särkytyyppien hoitovaihtoehtoihin.  
Hankalat päänsäryt kuuluvat erikoissairaan-  
hoidossa ensi sijassa neurologeille. Heillä on  
kokemusta myös botuliinin käytöstä muihin  
indikaatioihin kuten dystoniaan ja spasti-  
suuteen. Vaikean päänsärlyn hoito toteutuisi  
parhaiten monialaisessa yksikössä, jossa eri  
hoitomenetelmiä voitaisiin käyttää tarkoituk-  
senmukaisesti. Kipupoliklinikoissa työryhmät  
ovat monialaisia mutta neurologeja on käytet-  
tävässä niukasti. Kipupoliklinikat joutuvat jo  
nyt rajoittamaan hoitoon otettavien potilaiden  
määrää ja palauttamaan läheteitä hoito-ohjein  
(Hagelberg ym. 2008). Neurologian poliklini-  
kat eivät kykene nykyisillä henkilöresursseilla  
ja lääkebudjeteilla tarjoamaan botuliinihoitoja  
krooniseen migreeniin, eikä lisäresursseja ole  
näköpiirissä. Vaikeasti hoidettavan päänsärlyn  
hoitopolkua ei ole juuri kehitetty julkisessa  
terveydenhuollossa.

Botuliini on kallis lääke, eikä se ole ainakaan  
vielä peruskorvattava kroonisen migreenin  
hoidossa. Tällä hetkellä botuliinihoitoja anta-  
vat päänsärlyn hoitoon paneutuneet neurolo-  
git pääasiassa yksityissektorilla. Botuliini on  
lääke, jolla saadaan osittaista apua krooniseen  
migreeniin, mutta episodisessa migreenissä  
(Shuhendler ym. 2009) ja kroonisessa ten-  
siopäänsäryssä (Naumann 2008) sen teho ei  
eroa lumelääkkeestä. Botuliinin teho krooni-  
sen migreenin estossa on rajallinen. Toisaalta  
etenkin niillä potilailla, joiden kohtaukset ovat  
vaikeita, lieväkin apu on tervetullut. Joillakin  
potilailla vaste on tutkimuksissa raportoitua  
keskimääräistä parempi, mutta tällä hetkellä ei  
tiedetä ennusmerkkejä, joiden avulla voitaisiin  
tunnistaa botuliinista erityisen paljon hyö-  
tyvät potilaat. Käytännön kokemus ja uudet  
tutkimukset tuovat toivottavasti asiaan lisä-  
valaistusta. ■



**MAIJA HAANPÄÄ, dosentti, ylilääkäri**  
Keskinäinen eläkevakuutusyhtiö Etera  
ja HYKS, neurokirurgian klinikka



**HANNA HARNO, LT, neurologi**  
HYKS, neurologian klinikka ja  
kipuklinikka

## KIRJALLISUUTTA

• Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, ym. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:793–803.

• Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;1157–68.

• Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, ym. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804–14.

• Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, ym. PREEMPT Chronic Migraine Study Group.

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.

• Hagelberg N, Hietaharju A, Maunu P, Haanpää M. Hoitotakuu toteutuu kipupoliklinikoilla säätelemällä potilasvirtoja. *Suom Lääkäril* 2008;63:4111–6.

• Mack KJ. Can we help patients with chronic migraine? *Neurology* 2011; 76:682–3.

• Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011;76:711–8.

• Migreeni. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2002 [päivitetty 18.9.2008] [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

• Natoli JL, Manack A, Dean B, ym. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30:599–609.

• Naumann M, So Y, Argoff CE, ym. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1707–14.

• Olesen J, Tfelt-Hansen P. Licence for Botox in so-called chronic migraine. *Lancet* 2010;376:1825–6.

• Shuhendler AJ, Lee S, Siu M, ym. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009;29:784–91.

## SIDONNAISUUDET

**Maija Haanpää:** Asiantuntijapalkkio (Abbott, Astellas, Lilly, Pfizer, Sanofi-Pasteur), luentopalkkio (Boehringer-Ingelheim, Lilly, Medtronic, MSD, Mundipharma, Pfizer), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, Astellas, Medtronic, Pfizer)

**Hanna Harno:** Asiantuntijapalkkio (Allergran), luentopalkkio (GSK), koulutus/kongressikuluja yritysten tuella (Bayer, GSK, Novartis, Leiras, Sanofi-Aventis)