

<https://helda.helsinki.fi>

Vaikeahoitoisen migreenin estohoito CGRP-reitin monoklonaalisilla vasta-aineilla

Artto, Ville

2021

Artto , V , Sumelahti , M-L & Kallela , M 2021 , ' Vaikeahoitoisen migreenin estohoito CGRP-reitin monoklonaalisilla vasta-aineilla ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 10 , Sivut 1031-1038 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16233.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/343984>

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.

Ville Artto, Marja-Liisa Sumelahti ja Mikko Kallela

Vaikeahoitoisen migreenin estohoito CGRP-reitin monoklonalisilla vasta-aineilla

Vaikeahoitoisen migreenin estohoidon uusin lääkeryhmä ovat monoklonaliset vasta-aineet. Näiden biologisten estolääkkeiden vaikutus migreenissä perustuu trigeminovaskulaarisessa järjestelmässä vapautuvan kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) estoon (fremanetsumabi, galkanetsumabi, eptinetsumabi) tai sen reseptorin aktivoitumisen estoon (erenumabi). Valmisteet ovat osoittautuneet tehokkaiksi. Ne ovat hyvin siedettyjä, eikä merkittäviä vasta-aiheita tai yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ole todettu. Valmisteiden Kelan erityiskorvattavuuden perusteena on päänsäryn hoitoon perehtyneen lääkärin lausunto, jossa osoitetaan taajaan esiintyvät migreenikohtaukset ja hoitokokeilu vähintään kahdella eri estolääkeryhmän valmisteella. Jatkokorvattavuuden perusteena on migreenitaajuuden puolittuminen. Migreenin biologisten estolääkkeiden pitkäaikaiskäytöstä saadaan tarpeellista kokemusta ja lisätutkimustietoa lähivuosina.

Migreeni on yleinen ja monimuotoinen sairaus, jonka kliininen kuva on yksilöllinen. Sama pätee lääkevasteeseen ja etenkin vaikean migreenin estohoitoon. Jos migreeni oireilee harvakseltaan, sen hoidon kulmakiviä ovat sopivan kohtauslääkityksen löytäminen ja kohtauksille altistavien tekijöiden välttäminen. Jos kohtauksia esiintyy viikoittain tai useammin, on syytä miettiä, tarvitaanko estolääkitystä. Erityisen hankalahoitoinen migreenin muoto on krooninen migreeni, jossa päänsärkypäiviä on enemmän kuin särýttömiä päiviä (1).

Monoklonaliset vasta-aineet (”mabit”) ovat mullistaneet monien sairauksien, esimerkiksi nivelreuman, joidenkin syöpien, MS-taudin ja tulehdusellisten suolistosairauksien hoitoa (2). Niiden etuja tavanomaisiin lääkehoitoihin verrattuna ovat spesifisyys ja pitkä puoliintumisaika, joka mahdollistaa harvemman antamisen. Tämä on tarpeellista käyttömukavuuden ja hoitoon sitoutumisen kannalta, koska nämä biologisesti aktiiviset lääkkeet joudutaan antamaan parenteraalisesti.

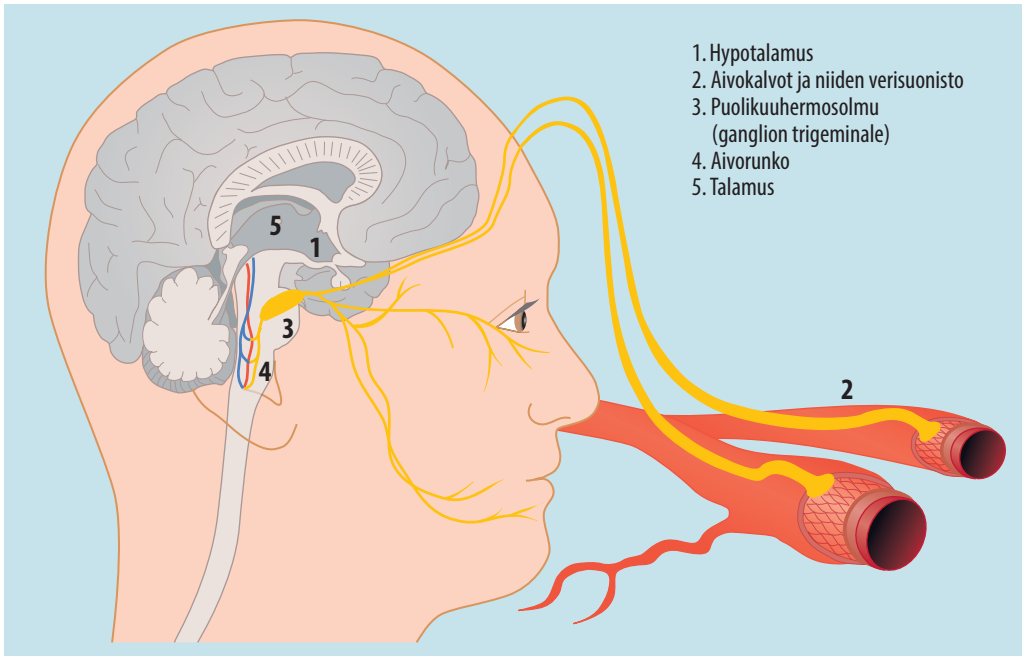
Migreenin estohoitoon on tavattu käyttää epäspesifisiä, muiden sairauksien hoitoon ke-

hitettyjä lääkevalmisteita, esimerkiksi beetasalpaajia, angiotensiinireseptorin salpaajia, trisyklisiä masennuslääkkeitä ja epilepsialääkkeitä (3). Kroonisen migreenin hoitoon käytetään myös botuliinitoksiinia (1). Vaikka osa potilaista on hyötynyt näistä valmisteista merkittävästi, ovat sekä tehon puute että huono siedettävyyys rajoittaneet käyttöä. Erityisesti kroonisen migreenin hoitotulokset ovat usein olleet epätydyttäviä (1).

Tarve vaikean migreenin uusille hoitovaihtoehdoille onkin ollut ilmeinen. Migreenin syntymekanismien parempi ymmärtäminen on johtanut uudentyypisten migreenispesifisten estolääkkeiden eli CGRP-reitin monoklonalisten vasta-aineiden kehittämiseen (4). Hyvä vaste näihin valaisee kyseisen potilaan migreenin taustaa, heikko vaste taas voi viitata migreenin taustalla esiintyviin muihin mekanismeihin.

Migreenin patofysiologia ja CGRP

Uusien migreenilääkkeiden teho perustuu CGRP-neuropeptidin vaikutuksen estoon. Tieteellinen tutkimusnäyttö peptidin keskeisestä asemasta migreenin patofysiologiassa on



KUVA 1. Keskeiset aivorakenteet migreenin kohtausmekanismissa ja neuropeptidin (kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi, CGRP) vaikutuskohdat. Migreenikohtauksen alkaessa hypotalamus (1) käynnistää trigeminovaskulaarisen järjestelmän, kipusignaali kulkee aivokalvoilta ja niiden verisuonista (2) puolikuuhermosolmuun (ganglion trigeminale) (3), jossa kipu voimistuu ja pitkittyy (perifeerinen sensitisaatio). Hermosolmusta signaali jatkaa matkaansa aivorunkoon (4) ja talamukseen (5), jolloin pään alueen kaikki kipuradat herkistyvät (sentraalinen sensitisaatio). Tämän seurauksena pään alueen kosketusherkkyyys lisääntyy (allodynia) ja migreeni kroonistuu eli kohtaustaajuus tihenee. CGRP on keskeinen välittäjäaine migreenikohtauksen jokaisessa vaiheessa.

vankka. CGRP-pitoisuudet ovat kohtauksen aikana suurentuneet kaulalaskimossa, ja suoneen annettuna peptidi aiheuttaa migreenipotilaille migreenipäänsärkyä muttei muuta kipua (5,6).

Veren neuropeptidipitoisuudet suurenevät myös migreenitaajuuden tihentyessä. Siksi ei ole yllätys, että neuropeptidiä löytyy pään alueen kipua välittävien ratojen varrelta (4,7). Toisaalta triptaanit eli migreenikohtausten hoitoon tarkoitetut täsmälääkkeet vähentävät kohtauksen aikaista CGRP-pitoisuutta, ja botuliiniksiiniin suotuisasti reagoivien potilaiden CGRP-pitoisuuden on havaittu pienenevän myös kohtausten välillä (8,9).

Kolmoishermon (nervus trigeminus) kovalvon verisuonia hermottava osa on erityisen tärkeä kipureitti keskushermostoon, jossa CGRP tuottaa kipua ja laajentaa verisuonia reitin alkulähteillä, kovalvon kipupäätteissä ja verisuonissa (KUVA 1). Reitin seuraavassa keskuksessa, puolikuuhermosolmussa (ganglion

trigeminale) 50 % soluista sisältää CGRP:tä. Hermosolun aktivoituminen lisää kivun intensiivisyyttä ja pitkittää sen kestoa (perifeerinen sensitisaatio).

Kipurata jatkuu kolmoishermon aivorunkotumakkeeseen ja talamukseen. Siellä CGRP herkistää radan koko matkalta niin, että aiemmin kivuttomat ärsykkeet, kuten kasvojen koskettaminen, alkavat aiheuttaa kipua (4). Ilmiötä kutsutaan allodyniaksi. Tämä poikkeava herkistyminen on sekä kivun kroonistumisen riskitekijä että sen merkki (sentraalinen sensitisaatio).

CGRP-reitin salpaaminen on tehokas keino niin migreenikohtauksen lopettamiseen kuin kohtaustiheyden harventamiseenkin. Pienen molekyylikoon CGRP-antagonistit gepantit (lääkeryhmä ei vielä keväällä 2021 ole Suomen markkinoilla) tehoavat akuuttiin migreenikohtaukseen lähes yhtä hyvin kuin triptaanit (10).

Monoklonaliset vasta-aineet vähentävät

TAULUKKO 1. CGRP-vasta-aineet migreenin estohoidossa. Korvattavuus ja annokset.

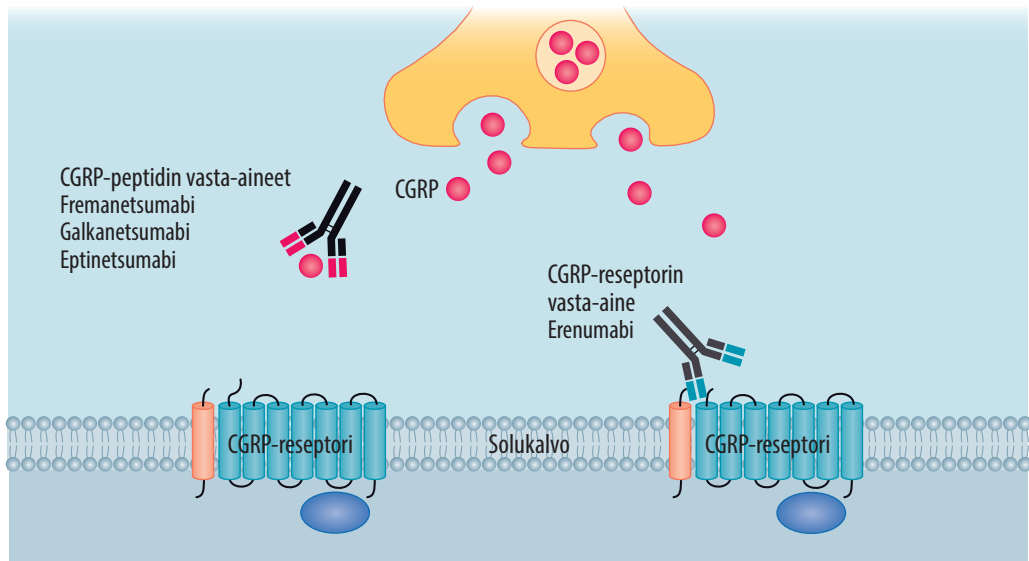
	Erenumabi	Fremanetsumabi	Galkanetsumabi	Eptinetsumabi
Kelan korvattavuus	Rajoitettu peruskorvaus	Rajoitettu peruskorvaus	Rajoitettu peruskorvaus	Ei myyntilupaa
Vaikutuskohde	CGRP:n reseptori	CGRP	CGRP	CGRP
Antamisreitti	Ihon alle	Ihon alle	Ihon alle	Laskimoon
Annos	70 mg:n tai 140 mg:n ruiske autoinjektorilla neljän viikon välein	225 mg ruiske kuukauden välein tai 675 mg ruiske kolmen kuukauden välein. Voidaan annostella joko esitäytetyllä ruiskulla tai autoinjektorilla	240 mg (ensimmäinen annos) ja jatkoannos 120 mg, ruiske autoinjektorilla kuukauden välein	Suositusannos 100 mg kolmen kuukauden välein

CGRP = kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi

kohtaustiheyttä salpaamalla joko CGRP-reseptorin (erenumabi) tai itse neuropeptidin (fremanetsumabi, galkanetsumabi ja eptinetsumabi) (TAULUKKO 1 ja KUVA 2). Suuren kokonsa takia vasta-aineet eivät merkittävästi läpäise veri-aivoestettä, joten niiden vaikutuskohde on todennäköisesti puolikuuhermosolmussa (josta veri-aivoeste puuttuu) ja perifeerisemmin aivokalvojen kipuäikeissä. Veri-aivoeste ei suojaa aivorungon pahoinvointikeskustakaan (area postrema) (4). Tämä voi hyvinkin liittyä migreenikohtaukselle tyypilliseen pahoinvointiin ja vasta-aineiden vaikutusmekanismiin.

CGRP-reitin monoklonaalisten vasta-aineiden teho

CGRP-reitin vasta-aineet on tutkittu kattavasti kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa lähes kaikissa ensisijaisena päätetapahtumana on ollut migreenipäänsärkypäivien väheneminen kuukauden aikana (TAULUKKO 2). Kaikki neljä vasta-ainetta päihittävät lumelääkityksen sekä episodisen että kroonisen migreenin hoidossa (11–18). Lisäksi kroonista migreeniä sairastavat potilaat, joilla esiintyy liiallista kohtauslääkkeiden käyttöä, hyötyvät vasta-ainehoidosta



KUVA 2. Monoklonaalisten vasta-aineiden vaikutusmekanismi migreenissä. Välittäjäaineena toimivan kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) vapautuessa kolmoishermon kipuäikeistä vasta-aineet estävät sen vaikutuksen sitoutumalla spesifisesti joko itse peptidiin (fremanetsumabi, galkanetsumabi, eptinetsumabi) tai sen reseptoriin (erenumabi).

TAULUKKO 2. CGRP-vasta-aineiden lumekontrolloitujen migreenitutkimusten tuloksia (11–18).

	Alkutilanne Migreenipäiviä/kk mabi/lume	Migreenipäivien vähentyminen mabi/lume	50 %:n vasteen saavuttaneet (%) mabi/lume	Viite
Episodinainen migreeni				
Erenumabi 140 mg	8,3/8,2	-3,7/-1,8	50/27	(13)
Fremanetsumabi 225 mg	8,9/9,1	-3,7/-2,2	48/28	(11)
Galkanetsumabi 120 mg	9,2/9,1	-4,7/-2,8	62/39	(15)
Eptinetsumabi 100 mg	8,7/8,4	-3,9/-3,2	50/37	(17)
Krooninen migreeni				
Erenumabi 140 mg	17,8/18,2	-6,6/-4,2	41/23	(14)
Fremanetsumabi 225 mg	16,0/16,4	-5,0/-3,2	41/18	(12)
Galkanetsumabi 120 mg	19,4/19,6	-4,8/-2,7	28/15	(16)
Eptinetsumabi 100 mg	16,1/16,2	-7,7/-5,6	58/39	(18)

CGRP = kalsitoniiniinigeeniin liittyvä peptidi, mabi = monoklonaalinen vasta-aine
On huomioitavaa, että eri tutkimuksissa oli vaihtelua millä ajanjaksolla hoitojen vastetta arvioitiin.

(19). Erityisen suuri ero hoidon tehossa lumeseen verrattuna on ollut tutkimuksissa, joissa potilailla on taustalla useampi epäonnistunut hoitokokeilu tavanomaisilla estolääkkeillä, koska näissä tutkimuksissa lumevaste jää selvästi vähäisemmäksi (20).

Lääkkeiden tehoa voidaan tarkastella kuukausittaisten migreenipäivien määrän lisäksi myös 50 %:n vasteen avulla (TAULUKKO 2). Tämä vaste kertoo sen osuuden potilaista, jotka ovat tutkimuksen aikana saaneet hyvän vasteen lääkitykseen eli joiden kuukausittaiset migreenipäivien määrät ovat vähintään puolittuneet. Osa potilaista saa CGRP-vasta-aineista erityisen hyvän vasteen, ja heidän migreenioireensa saattavat loppua jopa kokonaan tai lähes kokonaan. Toistaiseksi ei ole tunnistettu enusmerkkejä, joiden perusteella voitaisiin etukäteen päätellä, hyötyykö yksittäinen potilas CGRP-vasta-aineista.

Pelkkien päänsärky- tai migreenipäivien lisäksi tutkimuksissa on erilaisten pisteetyksien avulla seurattu kattavasti potilaiden elämänlaatua ja migreenin aiheuttamaa haittaa. Lääkitys parantaa tilastollisesti merkittävästi potilaan elämänlaatua ja vähentää migreenin aiheuttamaa haittaa lumeseen verrattuna. Neljän eri valmisteen keskinäinen vertailu ei toistaiseksi ole mahdollista, sillä vertailevia tutkimuksia ei ole tehty.

CGRP-reitin vasta-aineiden siedettävyys ja turvallisuus

Kohtalaisesta tehosta huolimatta CGRP-vasta-aineiden selvin etu nyky lääkkeisiin verrattuna näyttää olevan hoidon siedettävyys. Pistoskohtareaktiot, ummetus ja ylähengitystietot ovat yleisimmin raportoidut ongelmat. Pistoskohtareaktioita lukuun ottamatta haittavaikutukset ovat vastanneet lumelääkitystä, ja vakavat haitat ovat olleet hyvin harvinaisia (21). Toistaiseksi hoidon immunogeenisuus eli vasta-aineiden muodostuminen lääkemolekyylillä vastaan on ollut vähästä, eikä se tiettävästi ole vaikuttanut lääkityksen tehoon, siedettävyys tai turvallisuuteen.

Lyhyissä 3–6 kuukauden lääketutkimuksissa kaikki neljä molekyylillä ovat olleet turvallisia. Lääketutkimusten tarkkaan seuratut potilaat eivät kuitenkaan vastaa tilannetta tavanomaisella vastaanotolla. Turvallisuuden osalta toistaiseksi pisin julkaistu seuranta-aika on erenumabilla, jonka siedettävyys ja turvallisuus vastasivat edellä mainittujen lääketutkimusten havaintoja kolmen seurantavuoden ajan (22). Erenumabin turvallisuudesta on tehty myös pienehkö tutkimus, jossa lääkettä käyttävillä sepelvaltimotautipotilailla ei todettu ongelmia rasituskokeessa (23).

On kuitenkin muistettava, että CGRP vaikuttaa muuallakin kuin trigeminoovaskulaaris-

sa järjestelmässä. Peptidi on tärkeä suojatekijä muun muassa verenkierrossa, keuhkoissa, iholla ja suolistossa. Mahdollisia uusia haittavaikutuksia on nimenomaan tämän takia syytä seurata ja raportoida tarkasti, kun koko lääkenelikko alkaa olla markkinoilla.

CGRP-reitin vasta-aineet käytännön työssä

Erenumabin suositusannos aikuisille on joko 70 mg tai 140 mg ruiskeena ihon alle (**TAULUKKO 1**). Erenumabia otetaan autoinjektorilla joko 70 mg:n tai 140 mg:n ruiskeena neljän viikon välein. Näistä 140 mg:n vahvuus lisäsi kliinissä tutkimuksissa jonkin verran hoidon tehoa episodisen migreenin hoidossa, mutta kroonisen migreenin osalta vastaavaa eroa ei todettu.

Esitetyt fremanetsumabiruisku ja autoinjektorit sisältävät 225 mg valmistetta ja sen kaksi annosvaihtoehtoa ovat 225 mg kerran kuukaudessa tai 675 mg kerran kolmessa kuukaudessa (neljännesvuosittain) ruiskeena ihon alle. Näiden kahden eri annosmuodon välillä ei ole todettu tehoeroa. Kun annostusohjelmaa vaihdetaan, uuden ohjelman mukainen ensimmäinen annos on annettava aikaisemman ohjelman mukaisena seuraavana antamispäivänä.

Galkanetsumabin hoitoannos on 120 mg ruiskeena ihon alle kerran kuukaudessa. Autoinjektorit sisältää 120 mg valmistetta, ja suosituksen mukainen aloitusannos on 240 mg ensimmäisellä pistoskerralla. Näiden kolmen valmisteen suurin pitoisuus saavutetaan elimistössä 5–7 vuorokauden kuluttua ja puoliintumisajat vaihtelevat 27:stä 30 vuorokauteen.

Eptinetsumabia annetaan laskimoon, ja sen suurin pitoisuus saavutetaan 24 tunnin kuluessa. Sillä ei ole toistaiseksi myyntilupaa Euroopassa.

Hoidon voi aloittaa migreenin toteamiseen ja hoitoon perehtynyt lääkäri (**TAULUKKO 3**). Monoklonaalisten vasta-aineiden käyttöä eivät käytännössä rajoita lääketieteelliset syyt vaan taloudelliset. Kalliin hinnan takia hoito ei ole kaikille migreenipotilaille tarkoituksenmukainen. Jos migreeni kuitenkin on hyvin aktiivinen, on estolääkityksen harkinta, vasta-aineet mukaan lukien, perusteltua.

TAULUKKO 3. Migreenin estohoito Suomen terveydenhuollossa.

Perusterveydenhuollon rooli migreenin hoidossa

Migreenin diagnosointi
Kohtauslääkityksen suunnittelu
Aktiivisen migreenin (kohtauksia viikoittain tai useammin) estolääkityksen aloitus ja seuranta
Lääkepäänsäryn tunnistaminen
CGRP-vasta-ainehoidon jatkoseuranta hoidon vakiinnuttua

Erikoissairaanhoidon rooli migreenin hoidossa

Vaikeahoitoisen migreenin (hemipleginen migreeni, krooninen migreeni ja lääkepäänsärky ym.) hoito valikoidusti
Ruiskemuotoisten estohoitojen aloitus:
Botuliinitoksiinihoito
CGRP-vasta-ainehoidon aloitus, potilasohjaus ja korvattavuuslausunnot

CGRP-vasta-aineiden Kelan korvattavuuden kriteerit

Vähintään kahdeksan migreenipäivää kuukaudessa
Potilaalle on kokeiltu vähintään kahta estolääkitystä ilman riittävää vastetta tai lääkkeet eivät ole sopineet
Lääkärinlausunnossa on esitettävä migreenin aiempaa hoitoa ja hoitotuloksia koskevat tiedot, hyvän hoitokäytännön mukainen hoitosuunnitelma sekä niiden päivien, joina potilaalla esiintyi migreenioireita, lukumäärä lausunnon kirjoittamista edeltävien kolmen kuukauden ajalta

Käytännön CGRP-vasta-ainehoito Kelan kriteerien mukaan

Erenumabi, fremanetsumabi ja galkanetsumabi ovat rajoitetusti peruskorvattavia lääkkeitä Kelan koodilla 3007
Korvusoikeus myönnetään ensimmäisellä kerralla kuudeksi kuukaudeksi, joiden kuluessa arvioidaan hoidon tehoa (kuukausittain esiintyvien migreenipäivien määrän puolittuminen alkutilanteesta) sen kestänyt 9–12 viikkoa
Toisessa vaiheessa jatkokorvusoikeus voidaan myöntää enintään kahdeksi vuodeksi, jos valmistella on saavutettu vaste
Tämän jälkeen korvusoikeutta voidaan jatkaa, jos migreenipäivien määrä kuukaudessa on edelleen puolet vähemmän kuin alkutilanteessa

CGRP = kalsitoniiniigeeniin liittyvä peptidi

CGRP-vasta-aineiden suotuisa vaste ilmaantuu nopeammin kuin tavanomaisten estolääkkeiden, tutkimusten mukaan jo ensimmäisen viikon aikana (24). Hyvä siedettävyyttä ja nopea vaikutus lisäävät hoitomyöntyvyyttä. Monelle potilaalle annos kerran kuukaudessa sopii paremmin kuin päivittäin käytettävät lääkitykset. Vähäiset pistoskohtareaktiotkaan eivät ole käytännössä muodostuneet ongelmaksi.

Ydinasiat

- ▶ Kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) ajatellaan olevan keskeinen välittäjäaine migreenin syntymekanismeissa.
- ▶ CGRP-vasta-aineet ovat ensimmäiset migreenispesifiset estolääkkeet migreenin hoitoon.
- ▶ Erenumabin vaikutuskohde on CGRP:n reseptori, fremanetsumabin, galkanetsumabin ja eptinetsumabin vaikutuskohde itse peptidi.
- ▶ Vaikeaa migreeniä sairastavista potilaista noin puolet vaikuttaisi saavan hyvän vasteen CGRP-vasta-aineista.
- ▶ Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa CGRP-vasta-aineiden haitat eivät juuri eronneet lumelääkityksen haitoista.

Avoimissa seurantatutkimuksissa on todettu, että hoitovaste säilyy tai jopa paranee ajan kuluessa (25). Tavanomaisille estolääkkeille tyyppillinen hoitotehon hiipuminen muutaman kuukauden hoidon jälkeen ei vaikuta yleiseltä ongelmalta.

Osa potilaista ei kuitenkaan hyödy aloitetusta CGRP-vasta-ainehoidosta. Toisaalta hoitojaksojen vaste, samoin kuin migreenin aktiivisuus muutenkin, saattaa vaihdella, ja ennen lääkkeen vaihtamista toiseen mabivalmisteseen suositellaan vähintään kahden kuukauden mittaista käyttöaikaa. Toistaiseksi ei luotettavasti tiedetä, kuinka moni hyötyy toisesta CGRP-vasta-aineesta, jos ensimmäisestä ei ole tullut vastetta. Teoriassa vaihdon voidaan ajatella olevan hyödyllisintä siirryttäessä reseptorivasta-aineesta ligandivasta-aineeseen ja päinvastoin (26).

Jos kahta tavanomaista estolääkettä on kokeiltu huonolla menestyksellä ja migreenipäiviä on kuukaudessa keskimäärin kahdeksan tai enemmän kolmen kuukauden ajan, vastaainelääkitys kuuluu Suomessa lääkekorvattavuuden piiriin eli keväällä 2021 erenumabi, fremanetsumabi ja galkanetsumabi ovat rajoitetusti peruskorvattavia lääkkeitä (**TAULUK-**

KO 3). Hoitolinjaus on järkevä ja noudattelee kansainvälisten migreenijärjestöjen (European Headache Federation ja American Headache Society) suosituksia. Migreenipotilaista noin 8 % kärsii kroonisesta migreenistä, jossa päänsärkypäiviä on kolmen kuukauden aikana keskimäärin ainakin 15 päivää kuukaudessa (1). Etenkin tälle ryhmälle vasta-aineet tuovat pitkästä aikaa toivoa paremmasta.

Aloitettun CGRP-vasta-ainehoidon tehoa on syytä seurata potilaan täyttämällä päänsärkypäiväkirjalla. Jos vaste on hyvä, on perusteltua kokeilla esimerkiksi vuoden käytön jälkeen lääkityksen tauottamista tai annosvälin pidentämistä, koska on mahdollista, että migreenin aktiivisuus on lievittynyt siinä määrin, ettei pidempikestoiselle vasta-ainehoidolle ole tarvetta. Vasteen säilymisestä hoidon lopetuksen jälkeen on toistaiseksi vähän tietoa, mutta ainakin osalla potilaista suotuisa vaste vaikuttaisi jatkuvan vähintäänkin kuukausien ajan (27).

CGRP-vasta-aineita on tutkittu lähinnä migreeniä lukuun ottamatta muuten terveessä alle 65-vuotiaassa väestössä. Vaskulaariset sivuvaikutukset ovat olleet vähäisiä, ja valmisteet soveltunevat hyvin myös ikääntyneiden migreenipotilaiden estohoidoksi. Yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tiettävästi ole. Migreenin estohoitojen yhdistämisestä on toistaiseksi rajallisesti tietoa, mutta pienehköissä tutkimuksissa CGRP-vasta-aineet toimivat hyvin myös yhdistettynä tavanomaisiin estolääkityksiin (28).

Valmisteilla ei ole käyttö lupaa tai korvattavuutta lapsipotilaiden hoitoon. Kuuden kuukauden kestoista lääketaukoa on suositeltu raskautta suunnitteleville naisille, eikä valmisteita saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

Lopuksi

CGRP-reitin vasta-aineet muuttavat varmasti migreenin hoitoa Suomessa. Tieteellinen näyttö lääkeryhmän hyödyistä on poikkeuksellisen laaja, kun kaikki neljä molekyyliä otetaan huomioon (29). Migreenipäivät vähenevät ja elämänlaatu sekä työtehokin paranevat noin joka toisella potilaalla. Vanhoja lääkkeitä ei kuitenkaan ole syytä unohtaa, sillä osa tiheään oirei-

levista migreenipotilaista saa niistäkin hyvän ja huokean avun. Uudet lääkkeet on integroitava sujuvasti tavanomaisiin hoitovaihtoehtoihin, lääkkeettömiä hoitoja unohtamatta.

Potilaat, joilla on kohtauksia harvemmin kuin kerran viikossa, selviävät edelleen kohtauslääkkeillä ilman estolääkitystä. Tiheämmin oireileva saa usein avun tavanomaisista hoidoista, ja jos näin ei tapahdu, erenumabi, fremanetsumabi, galkanetsumabi tai eptinetsumabi astuvat kuvaan. Uusien hoitojen tarkkaan tunnettu vaikutusmekanismi avaa myös tieteellisiä mahdollisuuksia. Hyvän, kohtalaisen tai huonon lääkevasteen potilaat jakavat monimuotoisen migreenin alaryhmiin, joka avaa näkökulmia migreenin patofysiologiaan, mole-

kyyligenetiikkaan, diagnostiikkaan ja hoitoon.

Uusien lääkkeiden tuoma lisänäyttö migreenin biologisesta taustasta vähentää myös tautiin liitettyjä ennakkoluuloja. Migreeni ei ole pelkkä päänsärky, jonka kanssa on vain opittava elämään – päinvastoin migreenialttius on nyt entistä paremmin hoidettavissa, joskaan ei täysin hävitettävissä. Jotta uusista hoitomuodoista saadaan paras teho, potilaiden seuranta on ensiarvoisen tärkeää. Lopullinen hyöty, mahdolliset haitat ja kustannustehokkuus paljastuvat lopulta vasta pitkän aikavälin seurannalla. Tois-taiseksi laajojen lääketutkimusten ja käytännön kokemuksen perusteella hyödystä tulee merkittävä. ■

VILLE ARTTO, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri
HYKS, neurologian klinikka, neurokeskus

MARJA-LIISA SUMELAHTI, neurologian erikoislääkäri, LT, dosentti
Tampereen yliopisto

MIKKO KALLELA, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri
HYKS, neurologian klinikka, neurokeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Ville Artto: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (TEVA, Novartis, Lilly, Allergan), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (TEVA, Merck, Sanofi), luottamustoimet (Migreeniyhdistyksen hallitus), muut sidonnaisuudet (Uudenmaan lääkärilpalvelut)

Marja-Liisa Sumelahti: Apuraha (Novartis, Teva, Allergan, Sanofi, Merck, Biogen), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Teva, Allergan, Sanofi, Merck, Biogen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, Teva, Allergan, Sanofi, Merck, Biogen), luottamustoimet (Käypä hoito Migreeni ja MS-tauti, MS säätiön hallitus)

Mikko Kallela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Allergan, GlaxoSmithKline, Leiras, Teva, MSD, Eli Lilly, AGA, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Genzyme, Janssen-Cilag, MSD, Meda, Menarini, Novartis, Orion, Pfizer, Sandoz), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Allergan, Biogen, Genzyme, Novartis, TEVA), muut sidonnaisuudet (osakeomistus ja johtokunnan jäsen Helsingin Päänsärkykeskus Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12:455–64.
2. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000;355:735–40.
3. Charles A. Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377:553–61.
4. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, ym. CGRP as the target of new migraine therapies – Successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018; 14:338–50.
5. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extra-cerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28:183–7.
6. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, ym. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:54–61.
7. Ashina M, Hansen JM, Do TP, ym. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol, julkaistu verkossa* 31.5.2019. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
8. Ong JY, Wei DYT, Goadsby PJ. Recent advances in pharmacotherapy for migraine prevention: from pathophysiology to new drugs. *Drugs* 2018;78:411–37.
9. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, ym. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain* 2015;156:820–4.
10. Tepper SJ. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: from translational research to treatment. *Headache* 2018;58:238–75.
11. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, ym. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999–2008.
12. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, ym. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113–22.
13. Goadsby PJ, Uwe R, Hallstrom Y, ym. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123–32.
14. Tepper S, Ashina M, Reuter U, ym. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:425–34.
15. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, ym. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:1080–8.
16. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, ym. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology, julkaistu verkossa* 16.11.2018. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006640.
17. Ashina M, Saper J, Cady R, ym. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241–54.
18. Lipton RB, Saper J, Ashina M, ym. A phase 3 study to evaluate eptinezumab for the preventive treatment of chronic migraine: results of the promise-2 (prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and efficacy-2) trial. *Minnesota: American Academy of Neurology* 2018.
19. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, ym. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology, julkaistu verkossa* 17.4.2019. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007497.
20. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, ym. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1030–40.
21. Deng H, Li GG, Nie H, ym. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20:57.
22. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, ym. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia* 2019;39:1455–64.
23. Depre C, Antalik L, Starling A, ym. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache* 2018;58:715–23.
24. Yeung PP, Aycardi E, Bigal M, ym. Early onset of action with fremanezumab versus placebo for the preventive treatment of chronic migraine. *Neurology* 2018;90:102.
25. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, ym. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017;89:1237–43.
26. Ziegeler C, May A. Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache* 2020;60:469–70.
27. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, ym. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: Effects after treatment termination. *J Headache Pain* 2019;20:66.
28. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, ym. Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache* 2017; 57:1375–84.
29. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia* 2019;39:445–8.