

Standpunt Nederlandse Hoofdpijn Vereniging (NHV) inzake de behandeling van
Chronische Migraine met Botuline Toxine (BT)

Dr. G.M. Terwindt en Prof. Dr. M.D.Ferrari, neurologen LUMC

Chronische Migraine (CM) is een zeer ernstig invaliderende vorm van migraine waarbij patiënten migraine aanvallen hebben op 15 dagen of meer per maand. Jaarlijks transformeert 3% van de Episodische Migraine patiënten tot Chronische Migraine^{1,2}. Geschat wordt dat 1,3-2,4% van de totale bevolking het voorafgaande jaar last had van CM³.

Het merendeel van de patiënten met CM heeft tevens overgebruik van pijnstillers en andere acute hoofdpijnmiddelen (Medicatie Overgebruik; MO). CM zonder ooit MO te hebben gehad is een zeldzaamheid. De ervaring leert dat acute onttrekking van MO bij meer dan de helft van de patiënten met CM+MO leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de klachten. Helaas kunnen veel patiënten de onttrekking niet volhouden vanwege de aanmerkelijke verergering van de klachten die meestal in de eerste weken na het acuut stoppen optreedt. Hoewel dit meestal een korte voorbijgaande fase is zijn er veel patiënten die in deze verergeringsfase afhaken en toch weer medicatie gaan gebruiken. Goede motivatie van de patiënt met uitgebreide uitleg vooraf en poliklinische begeleiding door bv. een hoofdpijnverpleegkundige kan vaak wonderen doen. Uit een recent retrospectief onderzoek in het LUMC, waarbij een hoofdpijnverpleegkundige patiënten tijdens de onttrekkingsfase begeleidde, blijkt dat 95% van de patiënten die geadviseerd wordt met medicatie te stoppen dit ook doet en dat 73% de onttrekking gedurende 2-3 maanden volhoudt. Bij migraine patiënten heeft 60% een reductie van $\geq 50\%$ van het aantal hoofdpijndagen per maand. In Nederland is het beleid bij CM + MO dan ook eerst acuut te onttrekken van MO, dit gebeurt meestal poliklinisch maar in uitzonderingsgevallen met een korte opname. Na drie maanden worden de klachten herbeoordeeld. Zonodig kan er dan gestart worden met migraine profylactica om terugval te voorkomen en beperkt gebruik van acute hoofdpijnmiddelen tot bv. maximaal twee aanvallen per maand. Goede gecontroleerde studies over deze aanpak ontbreken echter.

In landen als de Verenigde Staten, Engeland en Duitsland zijn patiënten met CM+MO meestal niet bereid de acute onttrekkingsfase te doorstaan en wordt deze goedkope en vaak effectieve therapie steeds minder toegepast. Een complicerende factor hierbij is dat het medicatieovergebruik ook een ander type medicatie kan betreffen, zoals barbituraten, benzodiazepines en/of morfinomimetica waarbij de medicatie langzaam afgebouwd moet worden om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen. Patiënten met CM+MO in deze landen weigeren om hun medicatie te staken met als argument dat de onttrekkingsverschijnselen te ernstig zullen zijn. Daarnaast zijn deze patiënten bang hun baan te verliezen als ze vanwege de onttrekkingsverschijnselen langdurig ziek zullen zijn. Er wordt meestal een actieve medicamenteuze behandeling gestart met profylactica ondanks het feit dat het bekend is dat deze vaak falen als de patiënt de MO daarbij continueert. Na onttrekking van MO werken deze profylactica echter veelal wel. In deze landen wordt in toenemende mate topiramaat gebruikt bij CM+MO ondanks dat de bewijsvoering hiervoor zeer mager is en deze medicatie forse bijwerkingen kan geven. Daarbij is het effect van topiramaat ook bij migraine patiënten zonder MO beperkt.

Recent zijn twee studies gepubliceerd van behandeling van CM (met of zonder MO) met botuline toxine (BT)^{4,5}. De verbetering die hiermee bereikt werd was gemiddeld over de hele groep weliswaar statistisch significant maar klinisch nauwelijks relevant te noemen: 10% ten opzichte van placebo (NNT =10). Wel was het zo dat er 12% meer responders (met 50% of meer verbetering van het aantal hoofdpijndagen) gevonden werden in de BT groep (NNT = 8,3). Helaas konden, ook na uitgebreide analyses, geen klinische karakteristieken gevonden worden die predictief waren voor responders. Samenvattend is het gemiddelde groepseffect zeer beperkt maar zijn er in individuele gevallen wel enkele spectaculaire verbeteringen gevonden.

De BT studies hebben geleid tot registratie in de VS en het VK. De belangrijkste reden hiervoor is dat er in die landen geen behandeling voor deze ernstige vorm van migraine voorhanden was. Het onttrekken van MO wordt immers in die landen door het cultuurverschil niet door patiënten geaccepteerd. In andere Europese landen loopt de registratie procedure nog. CM is dus in Nederland vooralsnog geen geregistreerde indicatie. De behandeling is kostbaar en niet zonder bijwerkingen. Er is vooralsnog geen bewijs dat behandeling met BT beter werkt dan acute onttrekking van MO. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar het effect van acute onttrekking in combinatie met BT versus zonder ondersteuning met BT is hiervoor noodzakelijk en wordt momenteel voorbereid in het LUMC (Dr. G.M. Terwindt).

Het gevaar is dat, in navolging van het buitenland, na registratie in Nederland, patiënten met CM+MO direct met BT behandeld gaan worden zonder eerst acute onttrekking van MO. Het is zeker niet denkbeeldig dat dit bv. ook gaat gebeuren door artsen die BT injecteren voor andere indicaties zoals rimpels of dystonie, en niet noodzakelijkwijs terzakekundig zijn in de behandeling van hoofdpijn. Dit gebeurt reeds nu in de VS en de VK, en in enkele Europese landen en zelfs in Nederland, onder het mom van andere indicaties. De NHV maakt zich ernstig zorgen over deze ontwikkeling, niet alleen vanwege de hieraan verbonden kosten maar meer nog doordat patiënten met een ernstige aandoening die veelal goed te behandelen is, suboptimaal behandeld dreigen te worden.

Het standpunt van de NHV is dat patiënten met CM + MO allereerst behandeld moeten worden met acute (poli)klinische onttrekking van MO. Pas als er geen verbetering optreedt van CM na een adequate onttrekking van MO met adequate voorlichting, motivatie en poliklinische begeleiding, kan een behandeling met BT overwogen worden. Daarnaast dient het effect van BT op het onderdrukken van acute onttrekkingsverschijnselen en verbeteren van het resultaat van onttrekking van MO onderzocht te worden in een gecontroleerde trial. Pas als dergelijke trials een klinisch relevant positief resultaat opleveren kunnen ons inziens patiënten met CM + MO direct met BT behandeld worden. Patiënten met CM + MO bij wie een adequate onttrekking van MO gefaald heeft, en patiënten met CM zonder MO, kunnen wat ons betreft met BT behandeld worden na falen van behandeling met drie profylactica met een verschillend werkingsmechanisme. De indicatiestelling dient door een neuroloog beoordeeld te worden, uitvoering kan in teamverband door anderen.

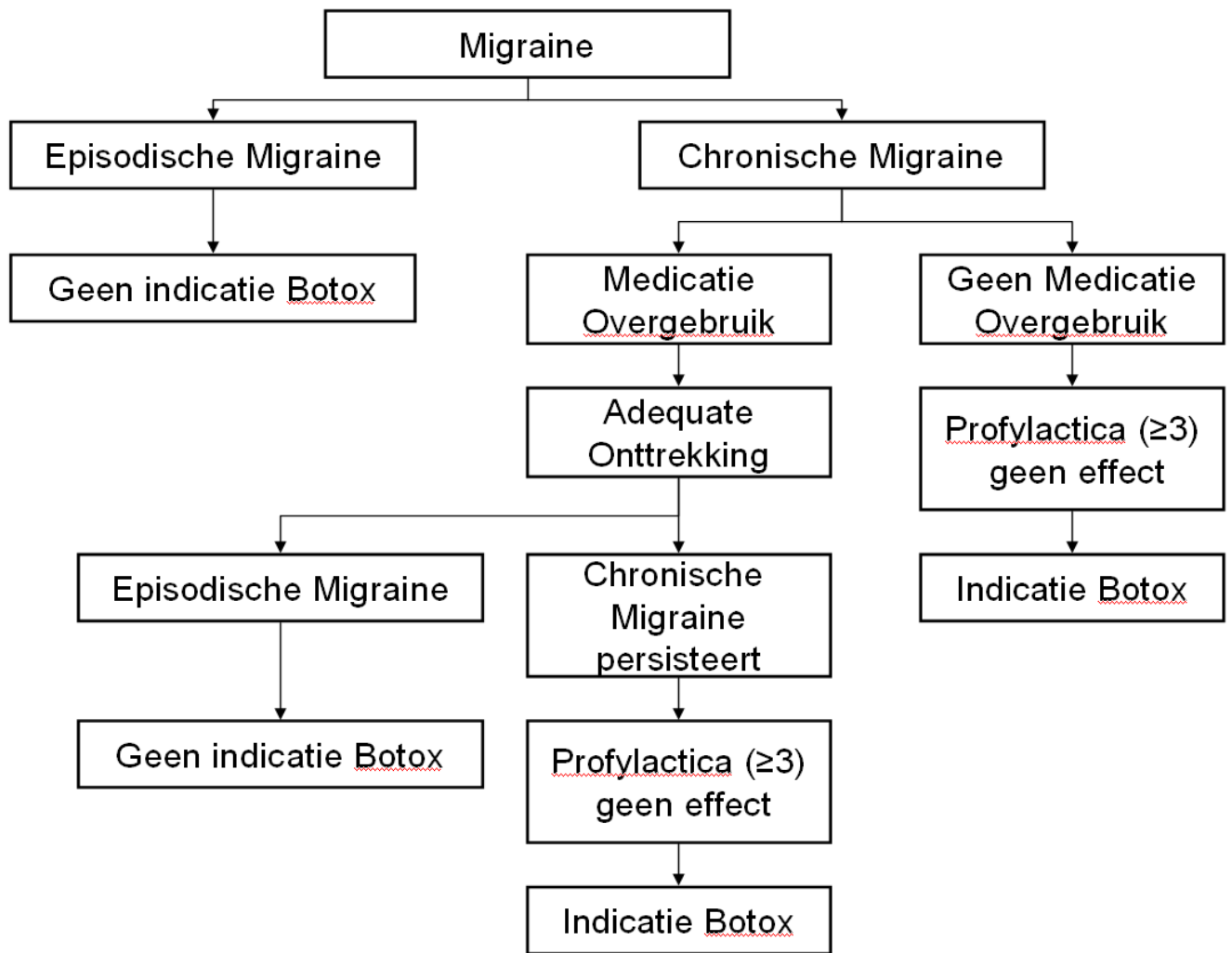
NB. Het bovenstaande standpunt wordt gesteund door de VNHC (Vereniging van Nederlandse Hoofdpijn Centra).

Aanbevelingen

1. Patiënten met Chronische Migraine (CM) en overgebruik van acute hoofdpijnmiddelen/pijnstillers (Medicatie Overgebruik;MO) moeten eerst poliklinisch onttrokken worden van MO
2. Indicatie voor botuline toxine:
 - CM zonder MO
 - Na falen van 3 profylactica met verschillend werkingsmechanisme (na MO onttrekking geprobeerd)
 - Indicatiestelling door neuroloog, uitvoering in teamverband
3. 1^e jaar elke 3 maanden (dus 4x/jaar), als de behandeling niet effectief is staken na 2 behandelingen, als wel effectief dan na 1 jaar half jaarlijks, daarna jaarlijks.
4. Registratie van behandeling bij fabrikant
5. Behandeling volgens PREEMPT protocol: vaste dosis op minimaal 31 vastgestelde plekken in 7 specifieke hoofd/nekgebieden (Botox: 155 U), evt. nog additioneel 8 plekken 40 U (m. temporalis, m. occipitalis, m. trapezius) volgens een “volg de pijn” strategie. Totaal 155-195 U.

Literatuur

- (1) 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; 48(8):1157-1168.
- (2) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106(1-2):81-89.
- (3) Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30(5):599-609.
- (4) Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7):793-803.
- (5) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7):804-814.
- (6) Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, McAllister PJ, Freitag F, Aurora SK, Dodick DW, Silberstein SD, Diener HC, Degryse RE, Nolan ME, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology*. 2011 Oct 11;77(15):1465-72
- (7) Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, Degryse RE, Vandenburg AM, Nolan ME, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache*. 2011 Oct;51(9):1358-73.



Figuur 1. Flowchart voor indicatie Botox= botulinetoxine A