

Onabotulinetoxine-A en chronische migraine: werkingsmechanisme, indicaties, resultaten en bijwerkingen

Onabotulinum toxin A and chronic migraine: mode of action, indications, results and adverse effects

A. Lamon¹, P.M.E. Proot²

SAMENVATTING

Chronische migraine (CM) treft 1-3% van de bevolking en heeft een belangrijke impact op fysiek, sociaal en professioneel vlak. De pathofysiologie van CM is nog niet volledig bekend. In dit artikel wordt de hypothese van het werkingsmechanisme van onabotulinetoxine-A (OBOT-A) op CM toegelicht. OBOT-A werd goedgekeurd als profylacticum bij CM in België in 2010, Nederland volgde in 2015. OBOT-A is geïndiceerd voor de patiënt met CM bij wie minstens 3 profylactica faalden. De behandeling bestaat uit intramusculaire injecties ter hoogte van het gelaat en de nek; deze worden om de 12 weken toegediend. Na 24 weken (2 cycli) werd een reductie gezien van gemiddeld 9 hoofdpijndagen per maand met een verschil van 2 dagen ten opzichte van placebo. Er werd een toenemend gunstig effect aangetoond tot 108 weken na start van de behandeling. De behandeling is veilig en wordt goed verdragen. 35% van de patiënten heeft na 5 cycli minstens 1 bijwerking gerapporteerd. De meest frequente bijwerkingen zijn: nekpijn, ooglidptosis, spierstijfheid en pijn op de injectieplaats. De bijwerkingen nemen na verloop van tijd af.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2019;120(2):53-8)

SUMMARY

Chronic migraine (CM) affects 1-3% of the population and has an important physical, social and professional impact. The pathophysiology of CM is not completely understood. This article treats the hypothesis of the mechanism of action of onabotulinum toxin A (OBOT-A) on CM. OBOT-A is approved as a prophylactic pharmacological for CM in Belgium in 2010, the Netherlands followed in 2015. OBOT-A is indicated in patients with CM after 3 prophylactic failures. The treatment consists of intramuscular injections in the face and neck, which are administered every 12 weeks. After 24 weeks of treatment (2 cycles), a reduction of an average of 9 headache days per month from baseline is registered, with a difference of 2 days compared to placebo. A crescent beneficial effect has been proven up to 108 weeks after the start of the treatment. The treatment is safe and well tolerated. 35% of patients reported at least 1 adverse reaction after 5 cycles. The most frequent side effects are: neck pain, eyelid ptosis, muscle stiffness and pain at the injection site. The side effects decrease over time.

INLEIDING

Migraine is volgens de 'Global Burden of Disease Study 2015' de 7^e meest invaliderende ziekte in de wereld.¹

Chronische migraine (CM) wordt volgens de ICHD-3 gedefinieerd als ≥ 15 hoofdpijndagen per maand gedurende ≥ 3 maanden. Op minstens 8 dagen per maand moet worden

¹coassistent neurologie, Universiteit Gent, België ²neuroloog, Hoofdpijncentrum Zeeland, ZorgSaam, Terneuzen.

Correspondentie graag richten aan: mw. A. Lamon, Hoofdpijncentrum Zeeland, Wielingenlaan 2, 4535 PA Terneuzen; tel. +32 470 34 56 51, e-mailadres: annsophie.lamon@ugent.be

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische migraine, onabotulinetoxine-A, therapie, werkingsmechanisme.

Keywords: chronic migraine, mode of action, onabotulinumtoxin A, treatment.

ONTVANGEN 9 JULI 2018, GEACCEPTTEERD 27 NOVEMBER 2018.

voldaan aan de criteria van migraine zonder of met aura. Bij deze 8 dagen rekent men ook de dagen met hoofdpijn die de patiënt aangeeft als migraine en die verbetert door triptanen of ergotaminederivaten.² Episodische migraine (EM) wordt gedefinieerd als < 15 hoofdpijndagen per maand, maar wel voldoet aan de criteria van migraine.³

12% van de totale populatie lijdt aan EM. De prevalentie van CM ligt tussen 1-3%. Elk jaar verandert EM bij 2,5% van de patiënten in CM.⁴ Patiënten met CM hebben in vergelijking met patiënten met EM een verminderde levenskwaliteit doordat de hoofdpijn een grotere individuele en sociale impact heeft. Ze maken meer gebruik van de gezondheidszorg en gebruiken meer medicijnen, en ze lijden vaker aan angst, depressie en posttraumatische stressstoornis. Dit zijn redenen waarom CM moeilijker te behandelen is dan EM.⁴

Tot voor kort bestonden slechts 2 profylactische geneesmiddelen met een bewezen werkzaamheid bij CM, namelijk topiramaat en onabotulinetoxine-A (OBOT-A).⁵ De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) beschouwt beide in de richtlijn Medicamenteuze behandeling van migraine en MOH als gering effectief bij CM.⁶ Tot de niet-farmacologische benadering van CM behoren cognitieve gedragstherapie, biofeedbacktherapie en relaxatietraining.⁴

PATHOFYSIOLOGIE VAN MIGRAINE

De pathofysiologie van migraine en het chronisch worden is nog niet volledig bekend.⁷ Om het werkingsmechanisme van OBOT-A bij CM te begrijpen, is het volgende van belang. Migraine is een combinatie van vasculaire en neuronale processen.⁷ Het trigeminaal ganglion (TG) bezenuwt perifeer de hersenvliezen en intracranieële bloedvaten. Anderzijds synapteert het TG centraal ter hoogte van de nucleus trigeminus caudalis (NTC). Ook nociceptoren die komen van extracranieële structuren (huid en spieren) hebben hun cellichaam in het TG en nemen synaps op dezelfde neuronen ter hoogte van de NTC.^{7,8}

SNARE ('soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor')-proteïnen zorgen voor versmelting van verschillende receptoren en kanalen met de celmembraan. Zo komt het TRPV1 ('transient receptor potential vanilloid')-kanaal tot expressie. Dit kanaal veroorzaakt calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP)-vrijstelling uit trigeminale axonen.^{7,8} Tijdens een migraineaanval worden langs de genoemde perifere en centrale axonen ook andere neuropeptiden, zoals glutamaat en substance P, vrijgesteld. Al deze neuropeptiden veroorzaken inflammatoire veranderingen, die leiden tot perifere en centrale sensitatie (zie *Figuur 1A* op pagina 55).^{8,9}

Het volgende gebeurt als EM transformeert in CM:

- Centrale sensitatie veroorzaakt allodynie en pericranieële

spiergevoeligheid door de convergente synaps van meningeale en extracranieële afferenten ter hoogte van het NTC.⁷ Allodynie komt in hogere frequentie en intensiteit voor bij CM dan bij EM.¹⁰ Centrale sensitatie speelt dus een belangrijke rol bij CM.

- De serumconcentratie CGRP is hoger bij migrainepatiënten dan bij personen zonder migraine, en hoger bij CM dan bij EM.¹¹

ONABOTULINETOXINE-A BIJ CM

WERKINGSMECHANISME VAN OBOT-A BIJ CM

OBOT-A bestaat uit een zware keten, 'heavy chain' (HC), en een lichte keten, 'light chain' (LC). Deze ketens zijn verbonden door een disulfidebrug.¹³ De HC bindt presynaptisch aan gangliosiden die zich op het celmembraan bevinden. Vervolgens wordt het toxine via een endosoom opgenomen in een neuron. Door de zure omgeving in het endosoom wordt de disulfidebrug verbroken en verplaatst de LC zich naar het cytosol van het neuron.⁸ Daar splitst de LC van OBOT-A specifiek SNAP-25 ('synaptosomal-associated membrane protein' 25), een deel van het SNARE-proteïne. Daardoor kunnen presynaptische vesikels niet meer versmelten met het celmembraan.⁹ Ter hoogte van spier- en klierweefsel wordt presynaptisch de vrijstelling van acetylcholine geremd, wat respectievelijk resulteert in spierrelaxatie en inhibitie van excretie.¹³

Het werkingsmechanisme van OBOT-A bij CM is niet volledig bekend. Na transport van OBOT-A naar het TG en het NTC wordt de vrijstelling van presynaptische neuropeptiden geïnhibeerd. Nociceptieve axonen worden geremd, waardoor minder perifere en centrale sensitatie optreedt (zie *Figuur 1B* op pagina 55).^{8,9}

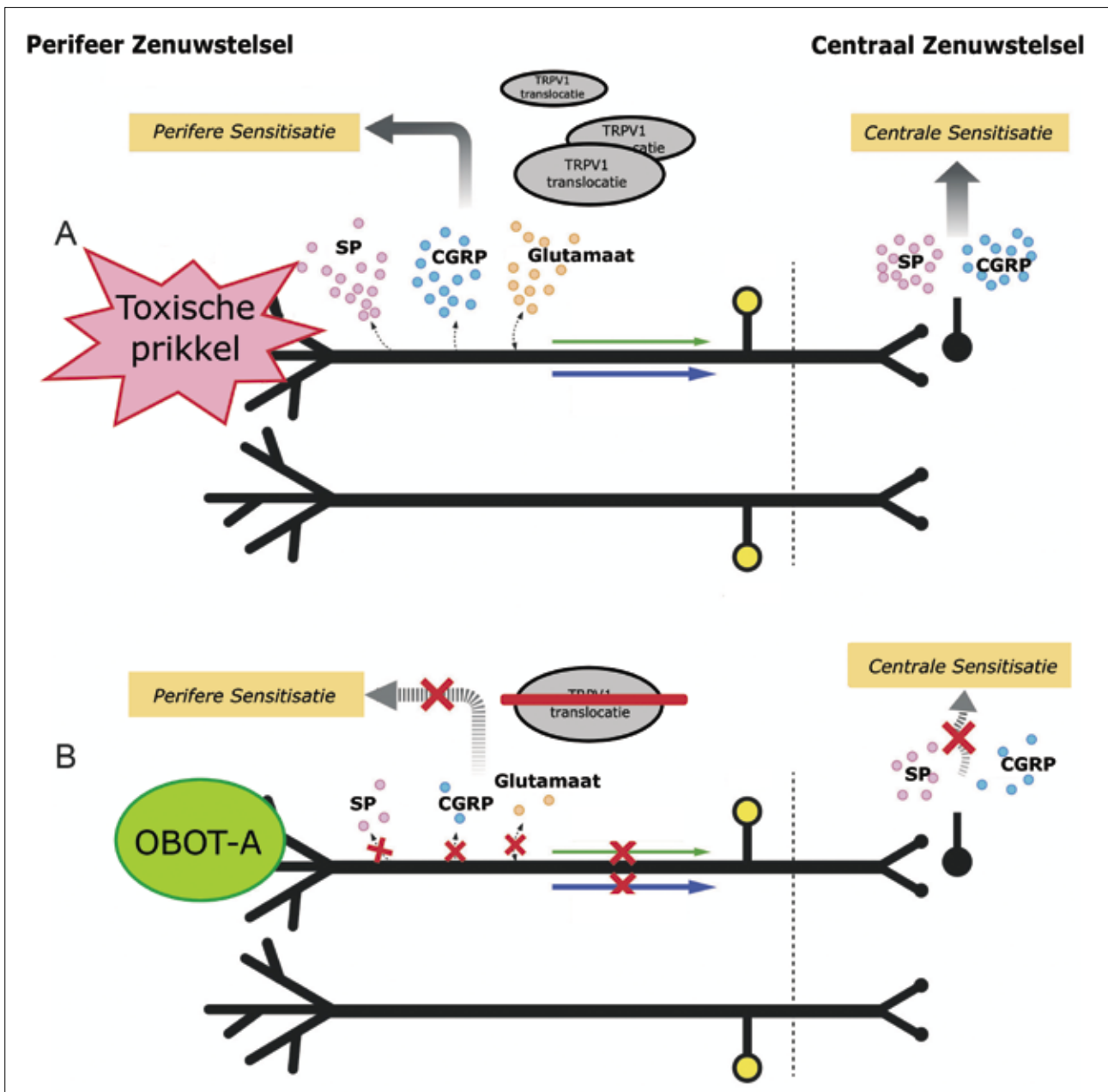
OBOT-A verliest zijn inhiberende werking wanneer het SNARE-proteïne opnieuw wordt aangemaakt in het neuron.¹³ Dit impliceert dat een behandeling met OBOT-A om de 12 weken moet worden herhaald.

GOEDKEURING

OBOT-A is door de European Medicines Agency niet goedgekeurd bij CM. Via een wederzijdse erkenningsprocedure is Botox[®] in verschillende Europese lidstaten goedgekeurd voor gebruik bij CM.¹⁴

Het Belgische Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) keurde OBOT-A in 2010 goed met vermelding dat de diagnose van CM alleen kan worden gesteld en OBOT-A alleen mag worden toegediend door een neuroloog die expert is in de behandeling van CM.¹⁵

In 2015 keurde het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) OBOT-A als 'last resort'-indicatie



FIGUUR 1. Hypothese pathofysiologie chronische migraine en werkingsmechanisme onabotulinetoxine-A bij chronische migraine.⁹ **A.** Tijdens een migraineaanval worden langs perifere en centrale axonen neuropeptiden vrijgesteld. Onder hen speelt het calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP) niet enkel een belangrijke rol in de pathofysiologie, maar ook als target voor hoopgevende behandelingen. Deze vaso-actieve neuropeptiden veroorzaken ter hoogte van de meningen en het ruggenmerg inflammatoire veranderingen geïnduceerd door extravasatie van plasma-eiwitten, vasodilatatie, mestceldegranulatie en plaatjesaggregatie. Dit leidt gedurende enkele uren tot perifere sensitatie ter hoogte van de meningeale nociceptoren.^{7,12} Ter hoogte van de nucleus trigeminus caudalis leidt de inflammatie tot centrale sensitatie.⁷ **B.** Onabotulinetoxine-A wordt intramusculair geïnjecteerd ter hoogte van trigeminale en cervicale dermatomen in het gelaat en de nek. Daar wordt het langs extracranieële nociceptieve afferenten getransporteerd naar het trigeminaal ganglion en verder naar de nucleus trigeminus caudalis. De afgifte van substance P (SP), CGRP en glutamaat wordt geïnhibeerd, alsook de expressie van TRPV1 op de celmembranen.⁸

goed bij CM, op voorwaarde dat de behandeling wordt voorgeschreven en toegepast door een gespecialiseerde neuroloog.¹⁶ In Nederland vindt de behandeling bij voorkeur plaats in een door de Vereniging Nederlandse Hoofdpijncentra erkend Botox[®]-expertisecentrum.

Eén behandelcyclus kost 400 à 450 euro. In Nederland wordt OBOT-A sinds 2017 vergoed voor CM. Per 1 maart 2019 komt de specialiteit ook in België in aanmerking voor vergoeding. De resultaten van OBOT-A (Botox[®]) bij CM mogen niet geëxtrapoleerd worden naar andere commerciële

vormen van botulinetoxine-A, Dysport® en Xeomin®, aangezien deze vormen niet werden onderzocht.³

INDICATIES

Teneinde de diagnose CM te stellen, is het bijhouden van een hoofdpijndagboek gedurende 3 maanden belangrijk.

Indien een patiënt met CM overmatig acute of symptomatische hoofdpijnmedicatie gebruikt, is volgens de NVN-richtlijn detoxificatie aanbevolen voorafgaand aan een profylactische behandeling.¹⁶ Naar onze mening wordt op die manier een snelle profylactische behandeling uitgesteld bij degenen die juist vanwege CM veel pijnstillers gebruiken.

De European Headache Federation (EHF) stelt dat vooraf 2 à 3 profylactica geen effect mogen hebben gehad voordat een behandeling met OBOT-A kan worden overwogen.⁵ Ook de NVN-richtlijn stelt dat 3 profylactica geen effect mogen hebben gehad.⁶

De werkzaamheid van OBOT-A bij EM-profylaxe of bij chronische spanningshoofdpijn is onderzocht, maar niet aangetoond.¹⁷ Er is geen onderzoek dat de effectiviteit van OBOT-A bij patiënten met 'medication overuse headache' (MOH) bestudeert.^{15,17}

TOEDIENINGSWIJZE

OBOT-A wordt om de 12 weken op 31 punten geïnjecteerd. Deze injectieplaatsen zijn verdeeld over 7 spiergroepen van het hoofd en de nek: m. corrugator, m. procerus, m. frontalis, m. temporalis, m. occipitalis, cervicale paraspinale spiergroepen en m. trapezius. De totale vaste dosering per cyclus is 155 units.¹⁸ Bij patiënten met een dominante pijnlocatie, stijfheid of gevoeligheid van de spieren en/of een aanwezigheid van triggerpunten kunnen er tot 40 extra units gegeven worden in de m. temporalis, m. occipitalis en/of m. trapezius volgens een 'follow-the-pain'-strategie.^{18,19} De ervaring van experts en de auteurs van dit artikel is dat na enkele behandelcycli per patiënt een individueel toedieningsschema kan worden opgesteld. Dit 'follow-the-pain'-paradigma is niet ondersteund door wetenschappelijk onderzoek.

RESULTATEN

De effectiviteit en veiligheid van OBOT-A bij CM is in verschillende klinische studies onderzocht. De geloofwaardigheid van de indicatie bij CM groeide na de PREEMPT ('Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy')-studies. Deze waren belangrijk voor de goedkeuring.³

In zowel de PREEMPT 1- als de PREEMPT 2-studie is de effectiviteit van OBOT-A op CM bestudeerd. Deze studies bestaan uit een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde fase van 24 weken (2 behandelcycli), gevolgd

door een 32 weken (3 behandelcycli) durende openlabelfase, met een totaal van 1.384 patiënten. De studies hebben verschillende uitkomstmaten.^{3,20,21} De primaire uitkomstmaat van de PREEMPT 1-studie, het verschil in aantal maandelijks hoofdpijnepisoden na 24 weken, bleek niet significant in vergelijking met placebo.²⁰ De PREEMPT 2-studie stelde de reductie in aantal maandelijks hoofdpijndagen als primaire uitkomstmaat. Op het einde van de dubbelblinde fase werd een reductie van 9 hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gezien in de OBOT-A-groep. Dit was significant 2,3 dagen minder dan de placebogroep.²¹ Uit een gepoolde analyse van beide PREEMPT-studies bleek dat 70% van de patiënten die behandeld werden met 5 cycli OBOT-A een reductie van 50% of meer in het aantal hoofdpijndagen per maand meldde op het einde van de openlabelfase.²² Een Cochrane-review uit 2018 stelt dat de reductie in aantal maandelijks hoofdpijndagen een hoge graad van evidentie heeft.²³

De gepoolde analyse toonde een significante afname in het aantal migrainedagen, aantal hoofdpijnen per hoofdpijndag en van de score op de 'Headache Impact Test' (HIT)-6 per maand ten opzichte van de controlegroep aan het einde van de dubbelblinde fase. Ook de hoofdpijnintensiteit nam significant af.²⁴ In de Cochrane-review wordt echter geconcludeerd dat de evidentie hiervan heel laag is.²³

De 'number needed to treat' voor een significante reductie in migrainedagen per maand bedraagt voor OBOT-A 8, terwijl dit aantal voor topiramaat 12,5 is.²⁴

Critici zijn van mening dat in de PREEMPT-studies sprake is van een groot placebo-effect. De EHF concludeert desalniettemin dat OBOT-A effectief is bij CM.⁵ Bovendien is elke vermindering van hoofdpijn voor de patiënt een verlichting. Naast het therapeutisch effect speelt ook het placebo-effect hierbij een belangrijke rol.

Het cosmetische effect van OBOT-A is een reden om de blinding in de trials te betwijfelen. Doch deze bias wordt volgens de EHF minder belangrijk omwille van de grote placeborespons en het langdurige effect.⁵

Patiënten die voldeden aan de criteria van MOH werden niet geëxcludeerd in de PREEMPT-studies.^{20,21} Dit resulteert mogelijk in een vertekening van de resultaten. Zoals eerder genoemd, stelt de NVN-richtlijn dat een detoxificatie dient plaats te vinden voordat met een profylactische behandeling kan worden gestart.⁶

Het grootste effect van OBOT-A treedt na de eerste behandelcyclus op.²⁵ Indien de patiënt na de eerste cyclus geen baat heeft van OBOT-A, is het 50%-responspercentage (afname van het aantal maandelijks hoofdpijndagen met 50%) alsnog 11,3% en 10,3% na respectievelijk de tweede en der-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Onabotulinetoxine-A is geïndiceerd bij patiënten die voldoen aan de criteria van chronische migraine indien reeds ≥ 3 profylactica geen effect hadden.
- 2** De injecties moeten worden toegediend door een neuroloog met bijzondere expertise in de behandeling van chronische migraine; in Nederland bestaan door de Vereniging van Nederlandse Hoofdpijncentra erkende Botox®-expertisecentra.
- 3** Bij ontbreken van effect na de 1^e toediening kan het nuttig zijn een 2^e of zelfs 3^e cyclus te behandelen.
- 4** Bij patiënten die reeds 3 maanden minder dan 10 hoofdpijndagen rapporteren, wordt aangeraden de behandeling met OBOT-A te stoppen. Deze patiënten worden na 4 à 5 maanden geëvalueerd om na te gaan of de migraine opnieuw chronisch wordt.

de cyclus.²⁶ Ter evaluatie van de therapie is het bijhouden van een hoofdpijndagboek raadzaam.

In de COMPEL ('Chronic migraine Onabotulinetoxine A Prolonged Efficacy open Label')-studie werden patiënten tot 108 weken opgevolgd. Dit is tot op heden de langste follow-up. In deze fase IV-studie steeg het 50%-responspercentage van 39,5% in week 24 naar 61,1% in week 108.²⁵ Een behandelduur langer dan 108 weken is nog niet onderzocht. Er bestaat geen evidentie over de aanbevolen behandelduur. Als gedurende 3 opeenvolgende maanden conversie naar EM is bereikt, dient volgens de NICE-richtlijnen de behandeling te worden gestaakt.²⁷ De EHF raadt aan te stoppen bij patiënten die 3 maanden minder dan 10 hoofdpijndagen per maand rapporteren.⁵ Vier à 5 maanden na het stoppen van de behandeling met OBOT-A dienen deze patiënten geëvalueerd te worden om een recidief van CM na te gaan. Zowel de NICE-richtlijn als de EHF beveelt aan om bij non-responders (minder dan 30% reductie van het aantal hoofdpijndagen) na 2 à 3 cycli te stoppen met de behandeling.^{5,27}

CONTRA-INDICATIES EN BIJWERKINGEN

Het gebruik van OBOT-A is gecontra-indiceerd bij hypersensitiviteit voor het botulinetoxinepreparaat of voor componenten in de formule. Ook infecties op de injectieplaats vormen een contra-indicatie.¹⁵

De meest frequente bijwerkingen zijn: nekpijn (4,1%), ooglidptosis (2,5%), spierstijfheid (2,4%), pijn op de injectieplaats (2,0%), hoofdpijn (1,7%), spierzwakte (1,4%), faciale parese (1,3%), toename van migraine (1,0%) en een gespannen huid (1,0%).²⁵

In de COMPEL-studie meldde 18,3% van de patiënten minstens 1 bijwerking van OBOT-A tijdens de behandelduur van 108 weken. Hierbij dient opgemerkt te worden dat in deze analyse alle geïnccludeerde patiënten werden meegenomen

(n=716), terwijl slechts 373 deelnemers alle 9 sessies doormaakten.²⁵ In de PREEMPT-studies ligt het percentage bijwerkingen hoger: in de dubbelblinde fase meldde 28,5% van de patiënten die 2 behandelcycli met OBOT-A ondergingen minstens 1 bijwerking, en in de openlabelfase was dat 34,8% van de patiënten die alle 5 de sessies werden behandeld met OBOT-A.²² In de COMPEL-studie werd slechts 1 ernstige bijwerking gerapporteerd (rash). Ook in de PREEMPT-studies werd slechts 1 ernstige bijwerking gemeld (toename van migraine waarvoor hospitalisatie vereist was).^{22,25} Na opeenvolgende behandelcycli wordt geen cumulatie waargenomen in voorgenoemde bijwerkingen. In de PREEMPT-studies nam het percentage bijwerkingen af bij opeenvolgende sessies.²²

Alle bijwerkingen van OBOT-A zijn reversibel. Tot nu toe werden bijwerkingen tot 2 jaar behandelduur geregistreerd.²⁵ Bij chronisch gebruik van OBOT-A voor andere therapeutische indicaties treedt in zeldzame gevallen antilichavorming op die het toxine neutraliseert en de klinische effectiviteit remt, maar dit werd (nog) niet beschreven bij gebruik van OBOT-A voor CM.²⁸

Het bijwerkingenprofiel van OBOT-A is gunstiger dan van topiramaat. De bijwerkingen van topiramaat zijn ernstiger en komen vaker voor. De meest frequente zijn: paresthesiën (50%), cognitieve problemen (21%), vermoeidheid (15%), insomnie (7%) en angst (5%).²⁹

CONCLUSIE

Therapie met OBOT-A-injecties is geïndiceerd bij CM indien reeds ≥ 3 profylactica geen effect hadden en nadat detoxificatie plaatsvond bij MOH. Na 2 cycli wordt een reductie van gemiddeld 9 hoofdpijndagen gezien. Het aantal maandelijks hoofdpijndagen neemt significant af ten opzichte van placebo. Secundaire uitkomstmaten (zoals het aantal mi-

grainedagen, de hoofdpijnintensiteit en de HIT-6-score) bleken ook significant, doch een Cochranereview besluit dat voor deze laatste de evidentie zeer laag is. Het is nuttig de behandeling 2 à 3 cycli te continueren, ook al is er nog geen therapeutisch effect na de eerste cyclus. De behandeling is veilig en wordt goed verdragen. De aanbevolen behandelduur en het effect van de behandeling langer dan 2 jaar dienen te worden onderzocht. Een behandeling met OBOT-A is zowel op het vlak van de effectiviteit als van de veiligheid superieur ten opzichte van topiramaat.

REFERENTIES

- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545-602.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
- Frampton JE, Silberstein S. OnabotulinumtoxinA: A review in the prevention of chronic migraine. *Drugs* 2018;78:589-600.
- Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015;55(suppl 2):103-22.
- Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018;19:91.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Medicamenteuze behandeling migraine en MOH: Profylactische behandeling migraine. Beschikbaar op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_migraine_en_moh/profylactische_behandeling_migraine.html
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017;97:553-622.
- Ramachandran R, Yaksh TL. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *Br J Pharmacol* 2014;171:4177-92.
- Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin for neuropathic pain: A review of the literature. *Toxins* 2015;7:3127-54.
- Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology* 2008;70:1525-33.
- Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013;81:1191-6.
- Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015;35:6619-29.
- Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicol* 2013;67:87-93.
- Health Products Regulatory Authority. BOTOX 50, 100, 200 Allergan Units, powder for solution for injection (BOTULINUM TOXIN TYPE A): IE/H/0113/001-003: IPAR. Dublin (IE): Health Products Regulatory Authority. Beschikbaar op: <http://www.hpra.ie>
- Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Samenvatting van de productkenmerken: BOTOX: 100 Allerganeenheden: Poeder voor oplossing voor injectie. Brussel (BE): De Cuyper X. Beschikbaar op: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be>
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (NL). Openbaar verslag van de 833e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Utrecht (NL). 2015 Jul 2; p. 16.
- Ashkenazi A, Blumenfeld A. OnabotulinumtoxinA for the treatment of headache. *Headache* 2013;53(suppl 2):54-61.
- Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:1406-18.
- Ranoux D, Martine G, Espagne-Dubreuilh G, et al. OnabotulinumtoxinA injections in chronic migraine, targeted to sites of pericranial myofascial pain: an observational, open label, real-life cohort study. *J Headache Pain* 2017;18:75.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-14.
- Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 2014;129:61-70.
- Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD011616.
- Paemeleire K, Louis P, Magis D, et al. Diagnosis, pathophysiology and management of chronic migraine: a proposal of the Belgian Headache Society. *Acta Neurol Belg* 2015;115:1-17.
- Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, et al. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 2018;19:13.
- Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:996-1001.
- National Institute for Health and Care Excellence. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine: NICE technology appraisal guidance [TA260]. Beschikbaar op: www.nice.org.uk/guidance/ta260
- Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX(R)) across multiple indications. *Mov Disord* 2010;25:2211-8.
- Lainez MJ, Freitag FG, Pfeil J, et al. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. *Eur J Neurol* 2007;14:900-6.