

Ingezonden brief

Reactie op het artikel 'Onabotulinetoxine-A en chronische migraine: pathofysiologie, werkingsmechanisme, indicaties, resultaten en bijwerkingen', geschreven door A. Lamon en P.M.E. Proot in het Tijdschr Neurol Neurochir 2019;120(2):53-8.

Drs. T. Balvers¹, drs. J.A. Pijpers², dr. R. Fronczek¹, dr. G.M. Terwindt³, prof. dr. M.D. Ferrari⁴

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2019;120(5):182-4)

Migraine is een veelvoorkomende en medisch en psychisch vaak ernstig belastende, chronische, paroxysmale, neurovasculaire aandoening, die volgens de 'Global Burden of Disease Study' wereldwijd op de tweede plaats staat van meest invaliderende ziekten.^{1,2} Chronische migraine is de ernstigste uitingsvorm van migraine. Daarbij hebben patiënten ten minste de helft van de tijd hoofdpijn, waarvan ten minste 8 dagen migraine of behandeld als migraine met triptanen. De behandeling van chronische migraine is lastig en veelal teleurstellend.

In hun recente artikel in TNN zijn collegae Lamon en Proot positief over de effectiviteit van onabotulinetoxine-A (BTA) bij chronische migraine.³ Helaas bevat het artikel enkele onjuiste en wetenschappelijk zwak onderbouwde beweringen. Deze behoeven nuancering om medische misverstanden te voorkomen en de verwachtingen ten aanzien van de werkzaamheid van BTA bij chronische migraine enigszins te temperen.

De auteurs noemen dat BTA in de klinische onderzoeken per 4 weken 2,3 hoofdpijndagen meer reductie gaf dan placebo. Deze "therapeutische winst ten opzichte van placebo" blijkt echter in de uiteindelijke gepoolde analyse slechts 1,8 dagen te bedragen.⁴ Om het klinische belang van een dergelijke verbetering goed te kunnen begrijpen, dient deze reductie in hoofdpijndagen uiteraard afgezet te worden tegen het aantal hoofdpijndagen op baseline. Dit bedroeg 19,9 per 4 weken. Kortom, de therapeutische winst ten opzichte van placebo bedroeg slechts $1,8/19,9=9\%$. Deze winst was weliswaar statistisch significant, maar is toch moeilijk klinisch relevant te noemen.

Bovendien was er een ander belangrijk probleem met de BTA-studies.⁴⁻⁶ Het is uiterst aannemelijk dat er sprake was van ernstige deblindering doordat patiënten in de BTA-groep een duidelijk zichtbare afname van de voorhoofdsrimping kregen, terwijl dat niet het geval was in de placebo-groep. In studies met een vergelijkbaar design schatte 85% van de patiënten correct in dat zij behandeld werden met BTA.⁷ Opvallend genoeg zijn Lamon en Proot tamelijk lachonië hierover en doen de mogelijkheid van deblindering, en het eventuele belang ervan, af als minder belangrijk. Ook stellen zij dat "de patiënt ook gebaat is bij een placebo-effect". Uiteraard is dit het geval, maar dit argument mag niet gebruikt worden als bewijs van de werkzaamheid van BTA.

Verder stellen de auteurs dat het effect van BTA toeneemt naarmate er langer behandeld wordt. In de klinische studies bleek dit echter tijdens de dubbelblinde fase eveneens en in gelijke mate te gelden voor de placebogroep. Verdere verbetering werd geconstateerd in een open-label follow-upfase, wat een lage wetenschappelijke bewijsgraad heeft, onder meer door selectie van alleen patiënten bij wie een respons optrad. In de lange-termijnfollow-up (COMPEL)-studie was inmiddels al de helft van de oorspronkelijke studiedeelnemers afgehaakt.⁸ Het advies in de Aanwijzingen voor de praktijk, dat het "bij ontbreken van effect na de 1^e behandeling nuttig kan zijn een 2^e of zelfs 3^e cyclus te behandelen", wordt op generlei wijze wetenschappelijk onderbouwd. In de Aanwijzingen voor de praktijk wordt ook genoemd dat BTA bij migraine alleen toegediend mag worden in "erkende botox-expertisecentra". De criteria waaraan dergelijke centra zouden moeten voldoen zijn echter nergens terug te vinden.

¹neuroloog, afdeling Neurologie, LUMC, Leiden, en SEIN, Heemstede, ²aios neurologie, afdeling Neurologie, LUMC, Leiden, ³neuroloog, afdeling Neurologie, LUMC, Leiden, ⁴hoogleraar Neurologie, LUMC, Leiden.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs. T. Balvers, neuroloog, LUMC, afdeling Neurologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, e-mailadres: t.balvers@lumc.nl

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

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

In de allerlaatste alinea van het overzichtartikel staat dat “een behandeling met BTA superieur is ten opzichte van topiramaat”. Omwille van de vele bijwerkingen is topiramaat geen behandeling van voorkeur, maar vergelijkende studies die deze stelling onderbouwen ontbreken. Ook een indirecte (meta-analytische) vergelijking van de placebogecontroleerde studies met beide middelen ondersteunt deze conclusie niet.⁹ Tot slot menen de auteurs dat “onttrekking van pijnstillers bij patiënten met te veel gebruik hiervan een snelle profylactische behandeling uitstelt”. Medicatie-overgebruik heeft een belangrijke oorzakelijke rol bij de transitie van episodische (minder dan 15 hoofdpijndagen per maand) naar chronische migraine, en bij de instandhouding hiervan.¹⁰ Bij staken van deze hoofdpijnmedicatie blijkt bij meer dan de helft van de patiënten met chronische migraine binnen 3 maanden een conversie op te treden naar de episodische vorm.¹¹ Ruim 30% hiervan had geen profylactische behandeling meer nodig. In de recente dubbelblinde, placebogecontroleerde CHARM-studie bleek BTA geen toegevoegde waarde te hebben aan medicatieonttrekking bij chronische migraine met te veel gebruik van pijnstillers en/of triptanen.¹² In deze studie voorkwam men deblindering door in de placebogroep zeer lage, niet-therapeutische doseringen BTA in het voorhoofd te spuiten en op de rest van de plaatsen fysiologisch zout. Hierdoor verdwenen ook bij de patiënten in de placebogroep hun voorhoofdsrimpels en waren ze niet te onderscheiden van patiënten in de BTA-groep. Deze blindering bleek zeer effectief te zijn.

Wellicht ten overvloede, maar BTA is aangetoond niet werkzaam bij de episodische vorm van migraine.¹⁰ Waarom het middel dan wel werkzaam zou zijn bij de veel ernstigere chronische vorm is niet geheel duidelijk en intuïtief niet erg logisch.

REFERENTIES

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disa-

bility for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.

2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:954-76.
3. Lamon A, Proot PME. Onabotulinetoxine-A en chronische migraine: pathofysiologie, werksmechanisme, indicaties, resultaten en bijwerkingen. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2019;120(2):53-8.
4. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Solomon S. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: the unblinding problem. *Headache* 2013;53:824-6.
8. Blumenfeld AM, Aurora SK, Laranjo K, et al. Unmet clinical needs in chronic migraine: Rationale for study and design of COMPEL, an open-label, multicenter study of the long-term efficacy, safety, and tolerability of onabotulinumtoxinA for headache prophylaxis in adults with chronic migraine. *BMC Neurol* 2015;15:100.
9. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1736-45.
10. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ* 2014;348:g1416.
11. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia* 2012;32:834-44.
12. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, et al. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain* 2019;142:1203-14.

REACTIE VAN P.M.E. PROOT EN A. LAMON

Wij danken Balvers et al. voor het delen van hun inzichten en suggesties. Voor de neuroloog en de patiënt is het evenwel belangrijk om enkele kritische noten te weerleggen. Zo argumenteren de auteurs op basis van aanvullende literatuur dat het gebruik van onabotulinetoxine-A (BTA) bij chronische migraine getemperd dient te worden. Door hun

argumenten te onderbouwen met andere referenties, wekken Balvers et al. minstens de indruk dat ons artikel onjuistheden zou bevatten. Dit is uiteraard niet het geval. We hebben de PREEMPT 1- en 2-studies beschouwd eerder dan de gepoolde analyse, en dit omwille van de voor de hand liggende reden dat beide studies verschillende primaire uitkomstmaten hanteren.

De PREEMPT 2-studie toont als primaire uitkomst een significante reductie van 2,3 hoofdpijndagen per maand ten

opzichte van placebo.¹ In hun lezing van de resultaten van de gepoolde analyse besluiten Balvers et al. tot een relatieve verbetering van slechts 1,8 dagen in vergelijking met placebo. Op zich zou dat een correcte analyse zijn als niet de definitie van 'responder rate' voor migraine anders wordt geformuleerd. NICE definieert 'responders' immers als patiënten die 30% reductie in hoofdpijndagen per maand hebben na 2 cycli.² Doorgaans beschouwen hoofdpijndeskundigen 30% reductie dan ook als klinisch relevant bij chronische migraine.^{3,4} De EHF-richtlijn evalueert bovendien het responspercentage tegenover baseline en niet tegenover placebo.³

Ze argumenteren daarnaast dat na 1 enkele behandeling al geëvalueerd zou moeten worden. Een gepoolde subanalyse van de PREEMPT-studies toont echter dat 49,3%, 11,3% en 10,3% van de patiënten baat had (50% 'responder rate') tijdens respectievelijk behandelcyclus 1, 2 en 3.⁵ De EHF-richtlijn stelt voor de behandeling te stoppen als de patiënt niet reageert op de eerste 2-3 behandelcycli.³ De NICE-richtlijn beveelt aan om de behandeling te stoppen bij uitblijven van een gunstig resultaat na 2 behandelcycli.² Bovendien tonen real-lifedata aan dat BTA, naast reductie in hoofdpijndagen, ook gepaard gaat met een klinisch betekenisvolle reductie op tal van relevante uitkomsten, waaronder de 'health-related quality of life', depressie en angst, en impact op dagelijkse werkzaamheden.⁶⁻⁸

Balvers et al. vermelden terecht dat de langetermijndata in verband met BTA een lagere wetenschappelijke bewijsgraad hebben. Het percentage aan patiënten dat nog in de langetermijnfollow-up (COMPEL)-studie meegenomen kon worden, is echter niet bijzonder laag in vergelijking met andere langetermijndata; slechts 5% valt uit door te weinig effectiviteit en 5% door bijwerkingen.⁹

We zijn het eens met Balvers et al. dat vergelijkende studies met topiramaat momenteel ontbreken. Doch ook deze visie verdient nuance, gezien het gestaag toenemende aantal abstracts dat al voorgesteld werd tijdens verschillende wetenschappelijke congressen en een nog niet gepubliceerde, vergelijkende openlabelstudie.¹⁰

Hoewel medicatie-overgebruikshoofdpijn een groot maatschappelijk belang heeft, is dit uiteraard niet de focus van het voorliggende artikel. Naast de CHARM-studie zijn er andere recente studies die het effect van BTA bij chronische migraine met of zonder overgebruikshoofdpijn onderzoeken. Dit is nog geen afgesloten hoofdstuk.

De relatief hoge placeborespons wordt in diverse studies besproken. In de niet-behandelarm van de PREEMPT-studies werd geen noceborespons geregistreerd, met name geen 'verdwijnen van voorhoofdrimpeling'. Deze patiënten zouden dus ook gedeblinderd zijn voor placebo. De aanwezigheid van een belangrijke placeborespons suggereert echter dat dit niet zo is en dat de blindering is aangehouden.¹

Een lage dosis BTA geeft verlichting van pijnklachten. De blindering mag in de CHARM-studie met een lage dosis BTA zijn weggewerkt, evenwel ten koste van een mogelijk therapeutisch effect in de niet-behandelarm.¹¹⁻¹³

BTA is nationaal en internationaal goedgekeurd als een effectieve en goed verdragen behandeling van chronische migraine.^{3,14} De mening van Balvers et al. over deze indicatie is daarbij te interpreteren als afwijkend van de Nederlandse Zorgautoriteit en de huidige Nederlandse richtlijn Medicamenteuze behandeling migraine en MOH.^{14,15}

REFERENTIES

1. Diener HC, et al. *Cephalalgia* 2010;30:804-14.
2. 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]. Te raadplegen op: www.nice.org.uk/guidance/ta260
3. Bendtsen L, et al. *J Headache Pain* 2018;19:91.
4. Silberstein S, et al. *Cephalalgia* 2008;28:484-95.
5. Silberstein SD, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:996-1001.
6. Blumenfeld AM, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:353-60.
7. Dodick DW, et al. *J Pain* 2015;16:164-75.
8. Lipton RB, et al. *Neurology* 2007;68:343-9.
9. Winner PK, et al. *Drug Saf* 2019;42:1013-24.
10. Rothrock J, et al. *Headache*. Forthcoming 2019.
11. Barrientos N, et al. *J Headache Pain* 2003;4:146-51.
12. Elkind AH, et al. *J Pain* 2006;7:688-96.
13. Silberstein S, et al. *Headache* 2000;40:445-50.
14. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Openbaar verslag van de 833e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Utrecht; 2015 Jul 2; p. 16.
15. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Medicamenteuze behandeling migraine en MOH: Profylactische behandeling migraine. Utrecht; 2017. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_migraine_en_moh/profylactische_behandeling_migraine.html#verantwoording.