

Botulinetoxine A bij migraine

Interview met dr. Gisela M. Terwindt

Koos Brouwers

Interview: prof. dr. J.R.B.J.
Brouwers, klinisch farmacoloog
Foto's: Zelda Bonnet

Migraine is een groot maatschappelijk probleem. Ruim 2 miljoen Nederlanders hebben gedurende hun leven te maken met migraine en jaarlijks zijn er 500.000 migrainepatiënten die de ernstige vorm chronische migraine krijgen. Zij hebben ten minste de helft van de maand hoofdpijn. Wij vroegen dr. Gisela Terwindt, neuroloog en hoofd van de Hoofdpijncliniek van het Leids Universitair Medisch Centrum naar de ontwikkelingen op het gebied van migraine en in het bijzonder de toepassing van botulinetoxine A (botox) bij chronische migraine.

Hoe is uw interesse voor hoofdpijnonderzoek ontstaan?

Mijn interesse lag aanvankelijk helemaal niet bij hoofdpijn, maar meer bij genetische aspecten van neurologische aandoeningen in het algemeen. Ik heb zowel biologie als geneeskunde gestudeerd. Voor mijn neurologieopleiding heb ik eerst promotieonderzoek gedaan naar de genetica van migraine. Tijdens mijn promotie en opleiding is mijn interesse voor de onderliggende mechanismen en behandeling van migraine ontstaan. De voedingsbodem was de inspiratie van mijn leermeesters prof. dr. Ferrari, neuroloog en prof. dr. Frans, geneticus, beiden verbonden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

**Migraine is door de
Wereldgezondheidsorganisatie
beoordeeld in de top 3 van meest
belastende ziekten**

Hoe groot is het probleem migraine en hoeveel chronische migrainepatiënten zijn er in Nederland?

Het probleem is zeer groot. Uit een onderzoek dat wij tijdens mijn promotietijd in samenwerking met het RIVM hebben gedaan blijkt, dat 33% van de vrouwen en 18% van de mannen gedurende het leven last krijgt van migraine-aanvallen. Dat hoeft natuurlijk niet altijd heel ernstig of heel vaak te zijn, maar gemiddeld heeft een migrainepatiënt toch ten minste één aanval per maand. Het kan echter ook gedurende maar een periode van het leven zijn. Jaarlijks krijgen echter 500.000 mensen in Nederland chronische migraine. Chronisch is hierbij gedefinieerd als ten minste 15 dagen per maand hoofdpijn, waarvan ten minste 8 dagen

migraine. In het algemeen komt migraine vooral voor op de leeftijd waarop mensen bezig zijn met opleiding en werk en een druk sociaal leven hebben. Om die reden is migraine dan ook door de Wereldgezondheidsorganisatie beoordeeld in de top 3 van meest belastende ziekten. Het leidt tot (aanvalsgewijze) ernstige belemmering in het normale dagelijkse functioneren. De verhouding man-vrouw voor migraine is 1 op 3. Het is aannemelijk dat naast erfelijke factoren (vrouwelijke) geslachtshormonen een rol spelen. Veel leken weten niet dat migraine een hersenziekte is en niet 'gewoon hoofdpijn'.

Wanneer moet de huisarts de patiënt doorverwijzen naar een hoofdpijncliniek?

Een facet dat echt aandacht vraagt, is overgebruik van pijnmedicatie, zoals pijnstillers die patiënten bij de drogist halen, en overgebruik van specifieke triptanen. Chronische migraine en medicatieovergebruik gaan vaak hand in hand. Het is dus belangrijk dat een huisarts dit goed bewaakt. De regel is dat 15 dagen of meer gebruik van pijnstillers te veel is en dat 10 dagen per maand triptanen of een combinatie van triptanen en pijnstillers te veel is.¹ Het bijhouden van een hoofdpijndagboek kan een behandelaar vaak goed inzicht geven in ernst en frequentie van de migraine en andere hoofdpijn en medicatiegebruik. Als er sprake is van medicatieovergebruik dan is het beste advies aan een patiënt om dit acuut te staken. Dit is uiteraard niet een gemakkelijk advies en het is vaak nuttig om in dat geval naar een hoofdpijncentrum met een hoofdpijnverpleegkundige te verwijzen, die patiënten wat meer kan begeleiden. Overigens heeft een recente studie in het LUMC (CHARM-studie, Chronification and Reversibility of Migraine) laten zien, dat deze acute onttrekking heel goed verdragen wordt en zeer succesvol is.²



Verwijzing naar een neuroloog/hoofdpijncentrum is nodig als de aanpak van de huisarts niet tot voldoende afname van migraine leidt. De NHG-Standaard is momenteel onder revisie, omdat we meer ervaring hebben opgedaan met andere profylactische middelen. Zo staat in de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) nu bijvoorbeeld candesartan als behandeling. Het is belangrijk

om te noemen dat huisartsen de orale anticonceptiepil soms voorschrijven als behandeling voor migraine. Het effect daarvan op migraine is echter nooit bewezen. Tegelijkertijd zijn er aanwijzingen dat migraine met aura, in combinatie met de pil en roken het risico op een herseninfarct bij jonge vrouwen vergroot. Het is dus mogelijk niet zonder risico. Veel vrouwen hebben daar dus



vragen over en daarom zijn we in het LUMC, samen met het dr. Maassen van den Brink, farmacoloog van het Erasmus MC, een praktische studie gestart naar het effect van de anticonceptiepil op migraineaanvallen en de vaatreactiviteit (zie hiervoor www.whatstudy.nl).

Migraine met aura, in combinatie met de pil en roken vergroot risico op een herseninfarct bij jonge vrouwen

Kunt u uitleggen wat het verschil is tussen episodische versus chronische migraine, temeer daar de NHG-richtlijn dit onderscheid niet maakt?

De migraine wordt als chronisch geïnclassificeerd als er gedurende ten minste 15 dagen per maand sprake is van hoofdpijn waarvan 8 dagen of meer migraine. Episodische migraine is alles wat daar onder ligt. Het onderscheid is wat artificieel en discutabel. Mogelijk zijn er onderliggende centrale pijnprocessen die een belangrijke rol spelen bij de hoogfrequente, dus chronische, migraine die maken dat de behandeling anders aangepakt zou moeten worden. Voor de huidige praktijk is belangrijk hoe vaak de patiënt in zijn dagelijks functioneren door migraine wordt belemmerd en of er geen sprake is van medicatieovergebruik.

De NHG-Standaard Hoofdpijn en de NVN-richtlijn Hoofdpijn verschillen in de volgorde van medicamenteuze behandeling bij episodische migraine. In de NHG-Standaard is de volgorde: 1) propranolol of metoprolol; 2) valproaat/topiramaat; 3) candesartan. Bij de NVN-richtlijn staat candesartan op nummer 1.

In de nieuwe herziene NHG-Standaard wordt dit waarschijnlijk aangepast. Mijn voorstel zou zijn om candesartan in de huisartsenpraktijk als het middel van eerste keus te plaatsen.

In de Britse NICE-richtlijn Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine ziet men botox als middel van keuze voor onder andere door pijnstillers veroorzaakte hoofdpijn. Wanneer is botox naar uw mening geïndiceerd?

Wij zijn het in Nederland niet eens met die richtlijn. Uit onze recente CHARM-studie blijkt dat afkicken bij chronische migraine en medicatieovergebruik enorm effectief is en dat patiënten dit heel goed verdragen. Het onderzoek heeft voor het eerst aangetoond dat botox-behandeling niet beter werkt dan stoppen met alle pijnmedicatie. Afkicken van de pijnmedicatie werkte goed: na afkicken was het aantal hoofdpijndagen met 25% afgenomen (5 dagen), en het aantal migrainedagen met 45% (6-7 dagen). Botox voegde niks toe aan dit effect. Er was, tot een jaar na de behandeling, geen verschil tussen de groep die wel en de groep die geen botox had gekregen. Zestig procent van de patiënten had geen last meer van chronische migraine en meer dan 30% had geen preventieve medicatie meer nodig. Het merendeel van de patiënten zou stoppen met pijnmedicatie aanraden aan medepatiënten. De indicatie voor botox zou dus alleen overblijven voor chronische migrainepatiënten bij wie geen sprake is van medicatieovergebruik. Botox werkt niet bij patiënten met episodische migraine.

De injectietherapie met botox: hoe werkt dat en hoe weet je waar je gericht moet spuiten?

De werkwijze zoals beschreven in de PREEMT-studies (Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) is leidend voor de dosering en de injectietechniek. Er worden met een dunne naald 31 tot 39 subcutane injecties geplaatst (met in totaal minstens 155 U). De locaties zijn de nek, achterkant schedel en voorhoofd en zijkant van het gelaat. Er zijn aanwijzingen dat botox via schedelnaden in de hersenen zijn effect heeft. Het wordt dus niet gegeven omdat het spierslappend zou werken, maar omdat het pijnmechanismen in de hersenen blokkeert. Als bijwerking zullen de rimpels in het injectiegebied ook (deels) verdwijnen. Dat is de reden dat er commentaar is geweest op de blinding van de PREEMT- en andere studies. In de Leidse CHARM-studie kreeg de placebogroep daarom naast injecties met zoutoplossing injecties met een zeer kleine

hoeveelheid botox in het voorhoofd (17,5 U).² Dit was genoeg om de voorhoofdrimpels te laten verminderen – net als in de behandelgroep –, maar niet genoeg om effectief te zijn tegen de migraine.

Wat zijn de risico's van botox?

De risico's zijn gering, maar te verwachten bijwerkingen kunnen bijvoorbeeld zijn dat iemand een hangend ooglid krijgt door de spierverlaxping die botox ook geeft.

Er zijn twee soorten botox, wat is het verschil?

De generieke namen van beide botoxmiddelen zijn: onabotulotoxine A en incobotulinetoxine A. Alleen onabotulotoxine A is geregistreerd voor de indicatie migraine.

Tot slot: wilt u nog iets kwijt aan de lezers van PiL?

Een belangrijke boodschap voor huisartsen en apothekers is dat zij tijdig het overgebruik van triptanen en/of gewone pijnstillers signaleren en met de patiënt hierover in gesprek gaan.

Het gaat daarbij niet om het aantal tabletten, maar het aantal dagen per maand dat iemand deze gebruikt. Botox heeft alleen een indicatie bij chronische migraine waarbij medicatieovergebruik geen rol (meer) speelt, maar wordt niet gegeven, omdat het spierverlaxpend werkt.

Aanbevolen literatuur

- 1 Pijpers JA, Wiendels NJ, Koppen H, et al. Hoofdpijn door overgebruik van pijnmedicatie. Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162:D1749.
- 2 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(5):1203-14.
- 3 Herd CP, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulin toxin for the prevention of migraine. BMJ Open 2019;9:e027953.

Voor goede informatie over migraine: www.hoofdpijnonderzoek.nl

Voor hoofdpijncentra in Nederland: www.hoofdpijncentra.nl

