

## Botox en la migraña crónica

Fayyaz Ahmed

MD, FRCP, MBA. Consultant Neurologist. Department of Neurology. Hull Royal Infirmary. England, United Kingdom

Recibido: 19.11.2014. Aceptado: 21.11.2014. Publicado: 28.11.2014.

Correspondencia: Fayyaz Ahmed, MD. Department of Neurology. Hull Royal Infirmary. Anlaby Road Hull HU3 2JZ. United Kingdom. Correo electrónico: Fayyaz.ahmed@hey.nhs.uk

Artículo disponible en español e inglés

Cómo citar este artículo: Ahmed F. Botox in chronic migraine [Botox en la migraña crónica]. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015 [citado día, mes y año];5(1):1-4. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/208> Inglés, Español.

© 2015 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

[www.sld.cu/sitios/neurocuba](http://www.sld.cu/sitios/neurocuba) – [www.revneuro.sld.cu](http://www.revneuro.sld.cu)

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

### RESUMEN

**Objetivo:** Revisar la evidencia de la eficacia del Botox en la migraña crónica (MC), las críticas y los hallazgos claves a partir de los datos prospectivos de pacientes en la vida real.

**Desarrollo:** La MC es la forma más incapacitante de migraña, afecta aproximadamente al 2 % de la población general y tiene un impacto significativo en la calidad de vida del individuo con reducción de la capacidad para trabajar o ejecutar varias actividades de la vida diaria. El uso de los medicamentos para la profilaxis de la migraña episódica puede también servir para la MC, aunque solamente existe evidencia publicada sobre el topiramato. El Botox fue aprobado para la profilaxis de la migraña luego de la publicación de los resultados de un estudio controlado aleatorizado (PREEMPT). Recientemente los resultados de una cohorte amplia de pacientes en la vida real han sido publicados (datos de la Clínica de Migraña Hull, Reino Unido).

**Conclusiones:** El estudio de la Clínica de Migraña Hull brinda los primeros datos prospectivos de vida real en pacientes con MC tratados con Botox en un centro terciario de cefalea. Se sugiere una revisión de los criterios para definir la respuesta. Sin embargo, muchas preguntas permanecen por responder. El impacto del sobreuso de la medicación en la respuesta, de cualquiera de los predictores para la respuesta al tratamiento, el resultado a largo plazo, la duración del tratamiento, el desarrollo de resistencia al Botox y el ritmo de recaídas después de cesar el tratamiento permanecen sin aclarar.

**Palabras clave.** Botox. Cefalea crónica diaria. Migraña crónica. Profilaxis de la migraña.

### Botox in chronic migraine

#### ABSTRACT

**Objective:** To review the evidence of efficacy of Botox in chronic migraine (CM), its critique and the key findings from prospective data on real life patients.

**Development:** CM is the most disabling form of migraine that affects around 2% of the general population and has significant impact on the quality of life of an individual with reduced ability to work or perform various activities of daily living. Medication used for prophylaxis of episodic migraine may well work in CM, although only topiramate has the published evidence. Botox was licensed for CM prophylaxis following publication of results of randomized controlled study (PREEMPT). Recently results of a large cohort of real life patients have been published (data from Hull Migraine Clinic, United Kingdom).

**Conclusions:** Hull Migraine Clinic study provides the first prospective real-life data on patients with CM treated with Botox in a tertiary headache centre. It was suggested a revision for defining responder. Nevertheless, the impact of medication overuse on the response, of any predictors for response to treatment, long-term outcome, duration of treatment, development of resistance to Botox and relapse rate after stoppage of treatment remains unclear.

**Key words.** Botox. Chronic migraine. Chronic daily headaches. Migraine prophylaxis.

### INTRODUCCIÓN

La migraña crónica (MC) es la forma más incapacitante de trastorno de cefalea primaria con una prevalencia de aproximadamente el 2 % de la población global (1). La International Headache Society (IHS) define la MC como cefaleas, ya sea de tipo tensión o similar a migraña, durante  $\geq 15$  días a un mes por al menos 3 meses, de los cuales  $\geq 8$  días por mes cumple los criterios de migraña

con o sin aura o se alivian por triptanos/ergot, y pueden o no asociarse con el abuso de los analgésicos (2).

Aproximadamente el 50-80 % de los pacientes con MC atendidos en las clínicas de cefalea abusa de las medicaciones agudas (3) y se mantienen con imprecisión sobre cual de las dos entidades están separadas o complica una a la otra (4). En comparación con la migraña episódica (<15 días

con cefalea/mes) (2), los pacientes con MC consumen más recursos de salud (costo directo), son menos propensos a trabajar (costo indirecto) y reportan pobre calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) (5). Las comorbilidades como la ansiedad, la depresión y el dolor crónico son más prevalentes en aquellos con MC con respecto a los que no sufren MC (6,7).

Cada paciente con MC requiere del tratamiento preventivo adoptado en forma diaria en adición a los remedios agudos para aliviar el dolor durante el ataque. Los medicamentos preventivos usados en la migraña episódica pueden también funcionar en la MC, aunque un número de fármacos (beta-bloqueadores y antidepressivos tricíclicos) han sido usados durante décadas, son poco costosos y genéricos, y es improbable que posean datos de ensayos controlados aleatorizados (RCT) sobre su eficacia en la MC. El topiramato se mantiene como la única medicación que tiene evidencia establecida en la MC (8,9), aunque un número significativo de pacientes reporta eventos adversos o falta de respuesta, que también es observada con otros agentes orales (por ej.: valproato de sodio, metisergida, pizotifeno) (10).

Otros tratamientos tienen limitaciones y desventajas, como el bloqueo del nervio occipital mayor (invasivo y con beneficio a corto plazo), y la estimulación del nervio occipital (costoso e invasivo). Los dispositivos de neuroestimulación no invasivos emergentes como la estimulación magnética transcraneal y el Cefaly son prometedores, pero están en las etapas iniciales con evidencia limitada sobre la eficacia y hay carencia de datos a largo plazo sobre su seguridad y costo-efectividad (11).

La eficacia y seguridad de la OnabotulinumtoxinA en los adultos con MC ha sido establecida en la fase III del estudio Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) (12,13). Los datos condujeron a su aprobación en el Reino Unido por la Medicine and Healthcare product Regulatory Agency (MHRA) (14) en Julio del 2010 y en EE.UU por la Food and Drug Administration (FDA) (15) en Octubre del 2010. Una evaluación adicional por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) posibilitó su uso dentro del Servicio de Salud Nacional (NHS) del Reino Unido (16).

### CRÍTICA AL ESTUDIO PREEMPT

Los críticos, dirigidos por expertos en el campo, reaccionaron a dichas decisiones con escepticismo (17). Fue argumentado que dos tercios de los pacientes tratados en el estudio PREEMPT estaban abusando de los analgésicos y pueden haber tenido una cefalea por abuso de medicamentos pura

basada en la 2da edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos con Cefalea (ICHD-II) (18). Además, un tercio de los pacientes en el estudio PREEMPT no recibieron profilaxis previamente lo cual es interesante para un trastorno incapacitante. Se argumentó si estos pacientes podrían haber recibido tratamientos orales en lugar del Botox.

Otra crítica mayor del estudio fue el alto ritmo de respuesta al placebo (35 %) y una diferencia de solamente el 10 % entre los grupos activo y placebo. No obstante, uno podría argumentar que la inyección de solución salina puede no ser comparable al placebo en ensayos orales dado que incluso las inyecciones secas pueden ser consideradas como activas. Los expertos estaban también incrédulos del cegado del estudio dado que las expresiones faciales probablemente cambian con la debilidad muscular, un efecto bien conocido del Botox. Sin embargo, si el cegado no fue óptimo, uno no espera observar la alta respuesta al placebo en el estudio.

### DATOS DE LA VIDA REAL A PARTIR DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

La evidencia de un estudio único, aunque amplio, y con críticas fuertes provenientes de líderes expertos, los especialistas en cefalea y las autoridades patrocinadoras entusiasmaron a observar si el beneficio aparente del Botox observado en el RCT se traducía en la vida real de la práctica clínica. El costo del fármaco es otro factor limitante y los encargados querían estar seguros que ellos obtendrían el valor de sus gastos. El NICE, por lo tanto, recomendaba su uso cuando tres tratamientos preventivos orales al menos habían fallado y el abuso de medicamentos fue apropiadamente tratado (16).

Esto nos provocó a coleccionar datos prospectivos de todos los pacientes tratados en nuestra clínica con Botox y observar si los resultados del estudio PREEMPT podrían ser replicados. Los pacientes con abuso de medicamentos fueron incluidos en el análisis similar al PREEMPT y fueron estratificados acorde a la recomendación brindada por la International Headache Society (IHS) (18).

La Clínica de Migraña Hull (Hull Royal Infirmary and Spire Hospital Hull and East Riding) es uno de los mayores centros de cefalea terciarios en el Reino Unido que atiende 1200 referencias nuevas por año provenientes de un área de cobertura amplia en el norte de Inglaterra. Cuando los pacientes son vistos en el NHS, nosotros somos obligados a seguir las guías del NICE donde a una vasta mayoría de los pacientes se les ofrece el Botox después de que fallaron a tres preventivos orales. Los datos fueron

colectados usando el diario de cefalea (19) para tomar el número de días con cefalea, los días con migraña, y los días de “cristal claro” (usamos el término “cristal claro” puesto que muchos pacientes con cefalea ligera podrían describirse como libre de cefalea a menos que se induzca). La valoración fue también realizada sobre los días de uso de la medicación analgésica, el uso de triptanos, los eventos adversos y los días sin trabajar (cuando era aplicable). La calidad de vida (QoL) fue valorada usando el Headache Impact Test (HIT-6).

A los pacientes se les ofreció el tratamiento basado en el mantenimiento diario por al menos un mes después del tratamiento y fueron invitados a mantener continuamente el diario como un requisito obligatorio para el tratamiento adicional basado en la respuesta. Para tratamientos repetidos nosotros seguimos el criterio NICE que define la respuesta como una con al menos el 30 % de reducción en los días con cefalea y cese del tratamiento cuando no exista respuesta a dos ciclos de tratamiento (regla de suspensión negativa). Sin embargo, continuamos el tratamiento hasta que el paciente tenía menos de 10 días con cefalea por al menos tres meses en lugar de <15 días recomendados por NICE dado que sentimos que los pacientes entre los 10-14 días de cefaleas son migrañas con alta frecuencia y son más propensos a las recaídas cuando el tratamiento sea detenido (regla de suspensión positiva modificada).

Fue notado que un número significativo de pacientes tuvieron una reducción marcada en la severidad de la cefalea con mejoría en la puntuación HIT-6, pero no ocurrió una reducción en el número de días con cefalea. Tales pacientes fueron rechazados del tratamiento adicional dado que no cumplían el criterio NICE y el patrocinio del NHS. Nosotros apreciamos que la reducción en los días con migraña fueron un parámetro independiente de respuesta y desarrollamos el criterio de Hull para definir la respuesta como una con al menos un 50 % de reducción ya sea en la cefalea o en los días de migraña o duplicando los días de “cristal claro” brindado si tenían al menos tres días de “cristal claro” en el mes antes del tratamiento. Aquellos con menos de tres días que lograron alcanzar un mínimo de 6 días de “cristal claro” fueron clasificados con respuesta (20).

Usando el criterio de Hull dos tercios de los pacientes en nuestros datos prospectivos mostraron una respuesta significativa con 50 % de reducción en los días con cefalea (32 %), reducción del 50 % de los días con migraña (50 %) y un incremento en los días de “cristal claro” que duplicaba la línea basal (50 %). Nosotros concluimos que la valoración de los días con migraña y los días de “cristal claro” fue más

sensible para evaluar la respuesta que los días con cefalea. Existió una reducción significativa en el consumo de analgésicos incluyendo los triptanos y un incremento en la productividad usando los días sin trabajar antes y después del tratamiento. Los efectos adversos fueron raros y ligeros. Aproximadamente el 15 % aquejaron dolor en el sitio de la inyección y rigidez del cuello y 11 % reportaron ojos caídos con resolución completa de los síntomas dentro de 4 semanas.

Nuestros datos prospectivos provenientes de los pacientes de la vida real apoyan el resultado del estudio PREEMPT con respecto a que el Botox es una opción de tratamiento efectiva y segura para la profilaxis en pacientes adultos con MC. Este mostró un incremento en la QoL, reducción en el consumo de analgésicos y el número de días con cefalea y migraña con incremento en los días de “cristal claro” después del tratamiento. Nuestra población de pacientes es similar a la observada en un centro de cefalea terciario promedio y en nuestra opinión otros centros podrían observar resultados similares con el uso de Botox en sus pacientes. Los datos en nuestro estudio carecen de un comparador activo y nosotros reconocemos que los tratamientos inyectables conducen una alta respuesta placebo, aunque el incremento en el número de medidas, incluyendo la QoL, sugieren una respuesta relacionada con el tratamiento.

Nuestra población de pacientes difiere en ciertos aspectos a los pacientes del PREEMPT. Los pacientes en nuestra cohorte fueron migrañosos más refractarios dado que el 94,4 % tenían un fallo previo a tres tratamientos preventivos orales comparado con el 35 % en el estudio PREEMPT. Es más, el número de días con cefalea antes del tratamiento en nuestra población fue más alto (27) que en el PREEMPT (19,9) aunque solo el 50 % de la cohorte en nuestro estudio estaban usando indebidamente los analgésicos comparado con el 67 % en el estudio PREEMPT.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio brinda los primeros datos prospectivos de vida real en pacientes con MC tratados con Botox en un centro terciario de cefalea. Notamos que los criterios del NICE para definir la respuesta necesitan de revisión a partir de nuestros datos y recomendamos el uso del criterio de Hull para evaluar la respuesta al tratamiento teniendo en cuenta que la migraña y el “cristal” se despejan en días. Sugerimos el cese de la regla de que los responden necesitan ser revisados y el tratamiento debe continuarse hasta que el paciente tenga una baja frecuencia de migraña (<10 días). Sin embargo, muchas preguntas permanecen sin respuesta. El impacto del sobreuso de la

medicación en la respuesta, de cualquiera de los predictores para la respuesta al tratamiento, el resultado a largo plazo, la duración del tratamiento, el desarrollo de resistencia al Botox y el ritmo de recaídas después de cesar el tratamiento permanecen sin aclarar. La colección de los datos está en desarrollo y esperamos que brinden cierta explicación a muchas de las incertidumbres.

#### Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of Chronic Migraine: a systemic review. *Cephalalgia*. 2010;30:599-609.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
- Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, et al. Prevalence of Chronic Migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2010;30:207-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x.
- Negro A, Martelletti P. Chronic Migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J headache Pain*. 2011;12(6):593-601. doi: 10.1007/s10194-011-0388-3.
- Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31:301-15. doi: 10.1177/0333102410381145.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of Chronic Migraine and Episodic Migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:428-32. doi: 10.1136/jnnp.2009.192492.
- Victor TW, Hu X, Campbell J, White RE, Buse DC, Lipton RB. Association between migraine, anxiety and depression. *Cephalalgia*. 2010;30:567-75. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01944.x.
- Silberstein, SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47:170-80.
- Deiner HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27:814-23.
- Trust TM. Preventive treatments for migraine. 2013 [citado 09.11.2014]. Disponible en: <http://www.migrainetrust.org/preventive-treatments>
- National Institute for Clinical Excellence. Transcranial Magnetic Stimulation for treating and preventing migraine. 2014 [citado 09.11.2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg477>
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, 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. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.
- Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Speirings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical programme. *Headache*. 2011;51:1358-73. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.
- Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency (MHRA). 2010 [citado 09.11.2014]. Disponible en: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)
- US Food and Drug Administration (FDA). 2010 [citado 09.11.2014]. Disponible en: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012 [citado 09.11.2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta260>
- Olesen J, Tfelt-Hansen P. License for Botox in so-called chronic migraine. *Lancet*. 2010;376:1825-6. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62165-4.
- Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2008;28:484-95. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01555.x.
- Ahmed F, Khalil M. Hull Headache Diary. 2013 [citado 09.11.2014]. Disponible en: <http://www.bash.org.uk/about/headache-diary>
- Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (Botox) in the treatment of chronic migraine; real life data in 254 patients from Hull, UK. *J Headache Pain*. 2014;15:54. doi: 10.1186/1129-2377-15-54.

#### Recomendación del editor: otros artículos de F. Ahmed

- Khalil M, Maniyar F, Ahmed F. An Unusual Case of Episodic SUNCT Responding to High Doses of Topiramate. *Headache*. 2014 Nov;54(10):1647-50. doi: 10.1111/head.12445. PMID: 25250729
- Khalil M, Yoga B, Ahmed F. Cluster-like headache responsive to phlebotomy. *BMJ Case Rep*. 2014 Jun 4;2014. pii: bcr2013203057. doi: 10.1136/bcr-2013-203057. PMID: 24899000
- Khalil M, Ahmed F. Hemicrania continua responsive to botulinum toxin type a: a case report. *Headache*. 2013 May;53(5):831-3. doi: 10.1111/head.12086. PMID: 23534367
- Ahmed F, Parthasarathy R, Khalil M. Chronic daily headaches. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Aug;15(Suppl 1):S40-50. PMID: 23024563



## Botox in chronic migraine

Fayyaz Ahmed

MD, FRCP, MBA. Consultant Neurologist. Department of Neurology. Hull Royal Infirmary. England, United Kingdom

Received: 19.11.2014. Accepted: 21.11.2014. Published: 28.11.2014.

Correspondence: Fayyaz Ahmed, MD. Department of Neurology. Hull Royal Infirmary. Anlaby Road Hull HU3 2JZ. United Kingdom. E-mail: Fayyaz.ahmed@hey.nhs.uk

Article available in English and Spanish

How to cite this article: Ahmed F. Botox in chronic migraine [Botox en la migraña crónica]. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015 [cited year, month and day];5(1):1-4. Available from: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/208> Spanish, English.

© 2015 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

[www.sld.cu/sitios/neurocuba](http://www.sld.cu/sitios/neurocuba) – [www.revneuro.sld.cu](http://www.revneuro.sld.cu)

Editor: P. L. Rodríguez García M.D.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the evidence of efficacy of Botox in chronic migraine (CM), its critique and the key findings from prospective data on real life patients.

**Development:** CM is the most disabling form of migraine that affects around 2% of the general population and has significant impact on the quality of life of an individual with reduced ability to work or perform various activities of daily living. Medication used for prophylaxis of episodic migraine may well work in CM, although only topiramate has the published evidence. Botox was licensed for CM prophylaxis following publication of results of randomized controlled study (PREEMPT). Recently results of a large cohort of real life patients have been published (data from Hull Migraine Clinic, United Kingdom).

**Conclusions:** Hull Migraine Clinic study provides the first prospective real-life data on patients with CM treated with Botox in a tertiary headache centre. The study suggests a revision for defining a responder. The impact of medication overuse on the response, any predictors for response to treatment, long-term outcome, duration of treatment, development of resistance to Botox and relapse rate after stopping treatment remains unclear.

**Key words.** Botox. Chronic migraine. Chronic daily headaches. Migraine prophylaxis.

### Botox en la migraña crónica

#### RESUMEN

**Objetivo:** Revisar la evidencia de la eficacia del Botox en la migraña crónica (MC), las críticas y los hallazgos claves a partir de los datos prospectivos de pacientes en la vida real.

**Desarrollo:** La MC es la forma más incapacitante de migraña, afecta aproximadamente al 2 % de la población general y tiene un impacto significativo en la calidad de vida del individuo con reducción de la capacidad para trabajar o ejecutar varias actividades de la vida diaria. El uso de los medicamentos para la profilaxis de la migraña episódica puede también servir para la MC, aunque solamente existe evidencia publicada sobre el topiramato. El Botox fue aprobado para la profilaxis de la migraña luego de la publicación de los resultados de un estudio controlado aleatorizado (PREEMPT). Recientemente los resultados de una cohorte amplia de pacientes en la vida real han sido publicados (datos de la Clínica de Migraña Hull, Reino Unido).

**Conclusiones:** El estudio de la Clínica de Migraña Hull brinda los primeros datos prospectivos de vida real en pacientes con MC tratados con Botox en un centro terciario de cefalea. Se sugiere una revisión de los criterios para definir la respuesta. Sin embargo, muchas preguntas permanecen por responder. El impacto del sobreuso de la medicación en la respuesta, de cualquiera de los predictores para la respuesta al tratamiento, el resultado a largo plazo, la duración del tratamiento, el desarrollo de resistencia al Botox y el ritmo de recaídas después de cesar el tratamiento permanecen sin aclarar.

**Palabras clave.** Botox. Cefalea crónica diaria. Migraña crónica. Profilaxis de la migraña.

### INTRODUCTION

Chronic Migraine (CM) is the most disabling form of primary headache disorder with a prevalence of approximately 2% of the global population (1). The International Headache Society (IHS) defines CM as headaches of either tension-type or migraine-like for  $\geq 15$  days a month for at least 3 months of which  $\geq 8$  days per month fulfil criteria for either Migraine with or without aura or are relieved by triptan/ergot

and may or may not be associated with analgesic overuse (2).

Around 50-80% of patients with CM seen in headache clinics overuse acute medications (3) and it remains uncertain whether the two entities are separate or complications of one another (4). In comparison to episodic migraine ( $< 15$  headache days/month) (2) patients with CM consume more healthcare resources (direct cost), are less likely to

work (indirect cost) and report poor health-related quality of life (HRQoL) (5). Co-morbidities like anxiety, depression and chronic pain are more prevalent in those with CM than non-CM sufferers (6,7).

Every patient with CM requires preventive treatment taken on a daily basis in addition to acute remedies to relieve pain during an attack. Preventive medications used in episodic migraine may also work in CM although a number of drugs (beta-blockers and tricyclic antidepressants) have been around for decades, are in-expensive and generic and are unlikely to have randomized controlled trial (RCT) data on their efficacy in CM. Topiramate remains the only medication to have established evidence in CM (8,9), although a significant number of patients report adverse events or lack of response that is also seen in other oral agents (e.g. sodium valproate, methysergide, pizotifen) (10).

Other treatments have limitations and drawbacks such as greater occipital nerve block (invasive and short term benefit), occipital nerve stimulator (costly and invasive). Emerging non-invasive neurostimulation devices such as transcranial magnetic stimulation and cefaly are promising, though in early stages with limited evidence of efficacy and lack long term data on its safety and cost-effectiveness (11).

The efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in adults with CM was established in the phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) study (12,13). The data led to its approval in the UK by Medicine and Healthcare product Regulatory Agency (MHRA) in July 2010 (14) and in the USA by Food and Drug Administration (FDA) in October 2010 (15). Further appraisal by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) allowed its use within the National Health Service (NHS) in the UK (16).

### CRITIQUE ON THE PREEMPT STUDY

Critics, leading experts in the field, reacted to these decisions with scepticism (17). It was argued that two third of patients treated in the PREEMPT study were overusing painkillers and may have pure medication overuse headache based on the 2nd edition of the International Classification on Headache Disorders (ICHD-II) (18). Moreover a third of patients in the PREEMPT study had previously received no prophylaxis which is interesting for a disabling condition. It was argued whether these patients could have been given oral treatments instead of Botox.

Another major criticism of the study was a high placebo response rate (35 %) and a difference of only 10 % between active and placebo groups.

However, one could argue that injecting saline may not be comparable to placebo in oral trials as even dry injections may be considered active. Experts were also unconvinced on blinding in the study as facial expressions are likely to change with the muscular weakness, a well-known effect of Botox. However, if the blinding was not optimal, one would not have seen such a high placebo response in the study.

### REAL LIFE DATA FROM CLINICAL PRACTICE

The evidence from a single, although large, study and with strong critique from the leading experts, the headache specialists and the funding authorities were keen to see whether the apparent benefit of Botox observed in the RCT translates into real life clinical practice. The cost of the drug was another limiting factor and commissioners wanted to be assured that they get value for their money. NICE, therefore, recommended its use when at least three oral preventive treatments had failed and medication overuse was appropriately addressed (16).

This prompted us to collect prospective data on all patients treated in our clinic with Botox and see if the results of the PREEMPT study could be replicated. Patients with medication overuse were included in the analysis similar to PREEMPT and recommendation by the International Headache Society (IHS) provided they are stratified accordingly (18).

The Hull Migraine Clinic (Hull Royal Infirmary and Spire Hospital Hull and East Riding) is one of the largest tertiary headache centres in the UK that sees 1200 new referrals per year from a large catchment area in the North of England. As patients were seen in the NHS we were obliged to follow the NICE guidelines with vast majority of patients offered Botox after they had failed three oral preventives. The data was collected using the headache diary (19) to capture the number of headache days, migraine days, and "crystal clear" days (we used the term "crystal clear" as many patients with mild headache would describe them headache free unless prompted). Assessment was also made on the days of analgesic medication use, triptan use, adverse events and days off work (if applicable). The quality of life (QoL) was assessed using the Headache Impact Test (HIT-6).

Patients were offered treatment based on a diary maintained for at least a month before treatment and were asked to continuously maintain the diary as a mandatory requirement for further treatment based on the response. For repeat treatments we followed the NICE criteria that defined responder as one with at least 30 % reduction in headache days

and stopped treatment if there was no response to two treatment cycles (negative stopping rule). However, we continued treatment until the patient had less than 10 headache days for at least three months rather than <15 days recommended by NICE as we felt that patients between 10-14 days of headaches are high frequency migraines and are more likely to relapse if the treatment was stopped (modified positive stopping rule).

It was noticed that a significant number of patients had marked reduction in the headache severity with improvement in HIT-6 score but no reduction in the number of headache days. Such patients were refused further treatment as they did not fulfil the NICE criteria and NHS funding. We felt reduction in migraine days were as an independent parameter of response and developed the Hull Criteria to define responder as one with at least 50 % reduction in either headache or migraine days or doubling of the “crystal clear” days provided they had at least three “crystal clear” days in the month before treatment. Those with less than three days had to achieve a minimum of 6 “crystal clear” days to be classed as responder (20).

Using Hull criteria two third of patients in our prospective data showed a meaningful response with 50 % reduction in headache days (32 %), 50 % reduction in migraine days (50 %) and increment in “crystal clear” days twice the base line (50 %). We concluded that assessment of migraine days and “crystal clear” days was more sensitive in evaluating response than headache days. There was significant reduction in consumption of pain-killers including triptans and improvement in productivity using days off work before and after treatment. The side effects were uncommon and mild. Around 15% complained of pain at the site of injection and neck stiffness and 11 % reported droopy eyes with full resolution of symptoms within 4 weeks.

Our prospective data from real life patients supports the outcome from PREEMPT study that Botox is an effective and safe treatment option as a prophylaxis in adult patients with CM. It has shown improvement in the QoL, reduced analgesic consumption and the number of headache and migraine days with increment in the number of “crystal clear” days after treatment. Our patient population is similar to what is seen in an average tertiary headache centre and in our opinion; other centres could see similar results from using Botox in their patients. The data in our study lacks an active comparator and we acknowledge that injectable treatments carry a high placebo response, although improvement in a number of measures including QoL suggests treatment related response.

Our patient population differed in some aspects to the PREEMPT patients. The patients in our cohort were more refractory migraineurs as 94.4% had previously failed three oral preventive compared to 35% in the PREEMPT study. Furthermore, the number of headache days before treatment in our population was much higher (27) than PREEMPT (19.9) although only 50 % of the cohort in our study were misusing painkillers compared to 67 % in the PREEMPT study.

## CONCLUSIONS

Our study provides the first prospective real-life data on patients with CM treated with Botox in a tertiary headache centre. We feel that NICE criteria for defining responder need to be revisited in light of our data and recommend using the Hull criteria to evaluate response to treatment taking in to account the migraine and “crystal clear” days. We suggest that the stoppage rule in responders need to be revisited and treatment be continued until the patient has a low frequency migraine (<10 days). However, many questions remain to be answered. The impact of medication overuse on the response, any predictors for response to treatment, long-term outcome, duration of treatment, development of resistance to Botox and relapse rate after stoppage of treatment remains unclear. The data collection is ongoing and we expect to have some explanation to many uncertainties.

## Conflicts of interest

The author declares no conflict of interests.

## REFERENCES

1. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of Chronic Migraine: a systemic review. *Cephalalgia*. 2010;30:599-609.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
3. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, et al. Prevalence of Chronic Migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2010;30:207-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x.
4. Negro A, Martelletti P. Chronic Migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J headache Pain*. 2011;12(6):593-601. doi: 10.1007/s10194-011-0388-3.
5. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31:301-15. doi: 10.1177/0333102410381145.
6. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of Chronic Migraine and Episodic Migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:428-32. doi: 10.1136/jnnp.2009.192492.
7. Victor TW, Hu X, Campbell J, White RE, Buse DC, Lipton RB. Association between migraine, anxiety and depression.

- Cephalalgia. 2010;30:567-75. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01944.x.
8. Silberstein, SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47:170-80.
  9. Deiner HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27:814-23.
  10. Trust TM. Preventive treatments for migraine. 2013 [cited 09.11.2014]. Available in: <http://www.migrainetrust.org/preventive-treatments>
  11. National Institute for Clinical Excellence. Transcranial Magnetic Stimulation for treating and preventing migraine. 2014 [cited 09.11.2014]. Available in: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg477>
  12. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, 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. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.
  13. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Speirings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical programme. *Headache*. 2011;51:1358-73. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.
  14. Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency (MHRA). 2010 [cited 09.11.2014]. Available in: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)
  15. US Food and Drug Administration (FDA). 2010 [cited 09.11.2014]. Available in: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
  16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012 [cited 09.11.2014]. Available in: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta260>
  17. Olesen J, Tfelt-Hansen P. License for Botox in so-called chronic migraine. *Lancet*. 2010;376:1825-6. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62165-4.
  18. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2008;28:484-95. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01555.x.
  19. Ahmed F, Khalil M. Hull Headache Diary. 2013 [cited 09.11.2014]. Available in <http://www.bash.org.uk/about/headache-diary>
  20. Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (Botox) in the treatment of chronic migraine; real life data in 254 patients from Hull, UK. *J Headache Pain*. 2014;15:54. doi: 10.1186/1129-2377-15-54.

### Editor recommendation: another articles of F. Ahmed

- Khalil M, Maniyar F, Ahmed F. An Unusual Case of Episodic SUNCT Responding to High Doses of Topiramate. *Headache*. 2014 Nov;54(10):1647-50. doi: 10.1111/head.12445. PMID: 25250729
- Khalil M, Yoga B, Ahmed F. Cluster-like headache responsive to phlebotomy. *BMJ Case Rep*. 2014 Jun 4;2014. pii: bcr2013203057. doi: 10.1136/bcr-2013-203057. PMID: 24899000
- Khalil M, Ahmed F. Hemicrania continua responsive to botulinum toxin type a: a case report. *Headache*. 2013 May;53(5):831-3. doi: 10.1111/head.12086. PMID: 23534367
- Ahmed F, Parthasarathy R, Khalil M. Chronic daily headaches. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Aug;15(Suppl 1):S40-50. PMID: 23024563