

頭痛電子報 第217期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：2023 年 01 月

【本期內容】肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛的經驗談

林新醫院神經內科 林志豪醫師 P2

各位頭痛醫學界的先進及同好大家平安：

本期電子報由林新醫院神經內科的林志豪醫師執筆，帶來肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛的病患的策略及經驗分享。肉毒桿菌雖然在數年前就拿到預防慢性偏頭痛的適應症，並納入健保給付已大約三年，然而相信具豐富實際肉毒桿菌治療偏痛的醫師仍是少數。開始使用肉毒桿菌治療後可能會遇到一些實務上的問題，諸如：若不考慮健保，應該要治療多久？要治療多久沒有反應才算是沒有效果？好像有點效卻沒有非常顯著又該如何是好？林醫師在本期電子報整理了豐富的文獻，佐以臨床實務經驗，替這些問題試著提出一些解答，內容非常實用！

春節將近，敬祝新的一年大家都能夠兔飛猛進，萬事如意！

電子報主編：臺北榮民總醫院 梁仁峯醫師

秘書處報告：

- * 2023 頭痛大師學院錄取名單如後列 (P7)。
- * 2023 慢性偏頭痛診斷與治療訓練課程，預定於 2023 年 3 月 26 日假臺北新板希爾頓酒店舉辦，議程表如後列 (P8-9)，歡迎大家踴躍報名 ([連結](#))。
- * 【活動轉知】2023 世界頭痛大會 (IHC) 預定於 2023 年 9 月 14 – 17 日在韓國首爾舉行，詳細訊息請見 IHC 網頁 ([連結](#))。

肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛的經驗談

林新醫院神經內科 林志豪醫師

偏頭痛是常見導致失能的神經系統疾病。慢性偏頭痛患者相較於陣發型偏頭痛患者，會產生更多與頭痛相關的失能以及影響，包含生活品質 (HRQoL) 的下降，較低的社經地位，較高的合併症及精神相關症狀，增加醫療保健資源使用；以及更高的直接和間接成本^[1,2,3]。根據世界衛生組織 國際頭痛分類第三版，診斷慢性偏頭痛，首先頭痛頻率要達到每個月有 15 天以上，並且持續超過 3 個月。在這 15 天的頭痛當中，還要有 8 天以上是符合偏頭痛的特徵^[4]。根據台灣本土調查，以大台北地區，慢性偏頭痛的盛行率約為 2%^[5]。其他的研究也顯示慢性偏頭痛的盛行率約落在 1-4%。每年大約有 2.2-3.1% 陣發性偏頭痛患者進展為慢性偏頭痛^[6]。台灣在偏頭痛的治療選擇這些年來已逐步增加，除了藥物的治療，也增加了針劑如肉毒桿菌素 OnabotulinumtoxinA (Botox) 以及 CGRP 單株抗體針劑以及非藥物治^[7]。在 PREEMPT-1, PREEMPT-2, COMPEL, REPOSE 以及 CM PASS 等研究上建立肉毒桿菌素在慢性偏頭痛的治療證據。在 2020 年後台灣可以通過事前審查的方式，以健保給付治療慢性偏頭痛患者。

雖然有眾多選擇，但臨床上慢性偏頭痛患者卻因種種因素，治療上不見得一帆風順。本文以肉毒桿菌素臨床治療為例，從不同角度去探討在剛進入頭痛治療領域時，可能面對的障礙。

口服預防用藥的使用

台灣在健保給付肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛的其中一個前提是需經 3 種 (含) 以上偏頭痛預防用藥物 (至少包括 topiramate) 治療無顯著療效，或無法忍受其副作用。研究上，大約三成的患者對於口服預防藥物的效果不佳^[8]，另外藥物順從性不佳，只有大約 25% 的人在六個月後仍持續服用，多數都是因為藥物的副作用^[9]。但筆者臨床上發現仍有一部分患者在適當給予預防藥物的衛教，包括治療的原因，實際的預期以及如何看待及處理一些短暫的副作用，原本無法接受的或是覺得無效的藥物，在重新使用後仍可產生不錯的結果。

慢性偏頭痛合併藥物過度使用頭痛

在 PREEMPT 研究所收錄的病人中，有藥物過度使用頭痛的比例高達 65%。在臨床上也是造成偏頭痛反覆難治的一個重要原因。雖然 PREEMPT 的研究顯示肉毒桿菌素可有效減少急性止痛藥頻率^[10]，一篇 2020 年發表的隨機分派試驗顯示合併停止使用急性止痛藥物和使用預防藥物在治癒藥物過度使用頭痛的效果上會比單獨只用預防用藥或是單獨停止使用急性止痛藥物來的好^[11]。因此，臨床上如果肉毒桿菌素治療效果不如預期，使用頭痛日誌再次檢視患者急性止痛藥物使用的頻率，衛教患者停止急性止痛藥物過度使用，需要使幫助病患

戒除急性止痛用藥，有時也能改善治療的結果。

肉毒桿菌素使用方式與療程評估—該用多久？能停藥嗎？效果不好該怎麼辦？

根據兩個 PREEMPT 的研究，肉毒桿菌素施打方式為每三個月按照標準注射法施打 155 單位在 31 的固定位置或可隨著疼痛位置增加至 39 個位置 195 單位。台灣健保給付的上限則為 155 單位。一些回朔性及綜合分析研究也認為肉毒桿菌素低於 100 單位對慢性偏頭痛並沒有很好的治療效果^[12,13]。另外，施打的位置應沿著三叉神經，枕骨神經及頸椎感覺神經的分布所訂出的固定位置施打^[14]。臨床上仍遇有患者使用過肉毒桿菌素治療頭痛療效不佳，其原因在於沒有接受正確的劑量以及施打方式。

臨床上普遍認為施打後頭痛天數減少 30% 至 50% 是具有臨床意義。在 PREEMPT 結果研究顯示，49.3% 的參與者在他們施打的第一個週期中就降低了 50% 的偏頭痛天數，而 11.3% 和 10.3% 的患者在第二和第三個週期後才有反應。因此健保在審查肉毒桿菌素是否可以繼續使用是建立在施打了兩個週期後是否能降低 50% 的頭痛天數。然而，這可能排除了有大於 30% 但小於 50% 反應的這群人。2020 年義大利頭痛專家小組，同時也是 EU 頭痛治療指引的成員，建議以每三個月一次，至少 2 個週期來確認肉毒桿菌素療效。專家小組將病人依照頭痛天數降低情形分為 4 級，Excellent responder 為頭痛天數降低 75% 以上。建議第一年規律每 3 個月施打 155-195U。第二年若維持 Excellent responder 可以考慮拉長為每 4 個月施打；第 3 年維持則再考慮停藥。Good responder 為頭痛天數降低 50%-75% 族群，建議每 3 個月施打，第 2 次療程可增加 BOTOX 劑量至 195U，第 3 次療程若為更進步則可考慮加口服藥物。第二年若維持 Good responder 可以考慮拉長為每 4 個月施打；第 3 年若也維持則可考慮再拉長施打周期。針對 Low responder，頭痛天數降低 50% 以下族群，建議第 2 次療程可增加肉毒桿菌素劑量至 195U 及併用口服藥物。測試至少 2 次療程之後，若病人接近 Good responder，則建議可持續相同治療策略至少一年。第二、第三年可考慮減低口服藥物，維持肉毒桿菌素單一治療。倘若病人 2 次療程之後，仍然對肉毒桿菌素反應不佳，則建議醫師再考慮與病人討論轉換 CGRP 單株抗體進行治療^[15]。

然而也有兩篇義大利的研究顯示有將近 23.4-23.8% 的人在打兩個週期後沒有反應，但打到第四個甚至第五個週期後開始變成有反應者^[16,17]。2 年的 COMPEL Open-Label study 長期追蹤下，發現當病人持續地接受肉毒桿菌素治療，頭痛天數亦可以持續降低。第 108 周頭痛天數平均降低 10.7 天。考量慢性偏頭痛對於患者生活品質的嚴重影響，那怕是些許的改善，對於患者都可以是種鼓舞。因此在臨床上雖然現在也有 CGRP 單株抗體針劑可以選擇，對於前兩到三個週期肉毒桿菌素治療反應不佳者，延長肉毒桿菌素的治療週期至四至五次或許也可列入跟患者討論治療的其中一個選項。

肉毒桿菌素治療效果評估

肉毒桿菌素對於慢性偏頭痛患者的效益是不只是在於降低頭痛的天數，很多研究顯示慢性偏頭痛不僅僅只是嚴重的頭痛，而是一種大腦的風暴，更常因非頭痛的相關症狀而嚴重影響生活品質。據統計，有 57.4% 病人過去三個月內至少有 5 天因頭痛而無法上班或上學。更進一步影響家庭生活，85.9% 病人因為頭痛而無法參與或享受與家人的互動。而頭痛往往也造成病人更加憂鬱及焦慮，有 56.6% 病人合併憂鬱、48.4% 病人合併焦慮^[18,19]。2014, 2019 兩篇研究指出，病人接受肉毒桿菌素治療後，工作或課業請假天數顯著減少。COMPEL study 也說明肉毒桿菌素可以減少每月約 10.7 天因受頭痛影響無法工作或是參與家庭生活。此外，病人也因為肉毒桿菌素的治療，6-7 成在 3 個月後憂慮及焦慮明顯改善；約 8 成病人在治療兩年得以改善^[20,21,22,23]。另外在為期四年的研究中，用偏頭痛失能量表 (MIDAS) 做評估，病人嚴重失能的狀況隨著每一次的治療都可以有逐步的改善。

暈眩是偏頭痛常伴隨的症狀，在某些時刻，暈眩所造成的失能更勝過頭痛^[24]。有幾篇小型研究也顯示肉毒桿菌素比起口服預防用藥能更有效減少前庭性偏頭痛的暈眩以及改善失能的狀況^[25,26]。因此在與患者討論肉毒桿菌素治療的效果，除了降低的頭痛天數外，非頭痛症狀的改善也應該列入評估的項目，臨床上，有些患者在治療的初期，最先改善的可能是非頭痛症狀以及失能的嚴重程度。

肉毒桿菌素合併 CGRP 單株抗體針劑的治療

在一些難治型慢性偏頭痛患者，不論是對單一的肉毒桿菌素或是 CGRP 單株抗體針劑反應不好時，合併兩種針劑的治療也是一種合理的考量。肉毒桿菌素是抑制 C 神經纖維的傳導，但不影響 A δ 神經纖維。相反的，CGRP 單株抗體針劑，只抑制三叉神經節中的 A δ 神經纖維，但不影響 C 神經纖維的傳導。也因此兩個治療一起可能會有累加的效應。最近的一些真實世界的分析也支持合併兩種的治療效果^[27]。臨床上也的確有遇過難治型慢性偏頭痛的患者因這樣的合併治療而受益。

結論

在臨床上如何將目前已知的醫學證據運用至真實世界中一直是種挑戰。治療慢性偏頭痛患者更是如此。由於慢性偏頭痛的機轉複雜，在治療的過程中有時會遇到一些困境，陪伴患者一起走過格外重要。首先給予患者適當的衛教是關鍵。譬如有些人不了解為什麼要用抗癲癇或抗憂鬱藥物，也不了解這跟止痛藥有何不同。因此擔心加上初期的一些短暫副作用導致藥物的順從性不高。雖然現在理論上有效果更好或是副作用更少的治療，但目前臨床上難治型慢性偏頭痛有時只靠一種方式不容易達到理想的效果。此外，與患者溝通治療的計畫、實際的療效期待以及遇到瓶頸的其他選項也能幫助患者在治療上有較好的順從性。目前健保以

事前審查在患者符合條件下，給付肉毒桿菌素或 CGRP 單株抗體治療，這樣的方式剛好也能幫助患者了解治療的過程。肉毒桿菌素做為治療慢性偏頭痛的選項之一，透過適當的衛教，正確的治療方式，不同面向的評估，療程的優化以及合併其他的選項，希望能幫助慢性偏頭痛患者達到更好的治療結果。

References

1. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache* 2012;52:1456–70.
2. Buse D, Manack A, Serrano D, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache* 2011;52:3–17.
3. Chen YC, Tang CH, Ng K, et al. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain* 2012;13:311–9.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
5. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000; 20:566-572.
6. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, et al. Migraine progression: A Systematic Review. *Headache* 2019, 59, 306–338.
7. Wu JW, Yang CP; Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. 2022 Taiwan Guidelines for Preventive Treatment of Migraine. *Acta Neurol Taiwan*. 2022;31:164-202.
8. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71:559-66.
9. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014 (1):22-33.
10. Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, doubleblind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain* 2011; 12:427-433.
11. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77:1069-1078.
12. Lin KH, Chen SP, Fuh JL, et al. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study. *J Chin Med Assoc*. 2014;77:10-5.
13. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2021;41: 1222-1239.
14. Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm: Guidance on Achieving Optimal Outcomes. *Headache*. 2017;57:766-777.
15. Sacco S, Russo A, Geppetti P, et al. What is changing in chronic migraine treatment? An algorithm for onabotulinumtoxinA treatment by the Italian chronic migraine group. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:1275-1286.
16. Vernieri, F.; Paolucci, M.; Altamura, C. et al. Onabotulinumtoxin-A in chronic migraine: Should timing and definition of non-responder status be revised? Suggestions from a real-life Italian multicenter experience. *Headache* 2019, 59, 1300–1309.
17. Ornello, R.; Guerzoni, S.; Baraldi, C. et al. Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: Real-life data. *J. Headache Pain* 2020, 21, 40.
18. 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.
19. Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al.; The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35:563-78.
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, U.K. *J Headache Pain*. 2014;15:54.
21. Stark C, Stark R, Limberg N, et al. Real-world effectiveness of onabotulinumtoxin A treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. *J Headache Pain*. 2019;20:81.
22. 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.
23. Blumenfeld AM, Tepper SJ, Robbins LD, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:353-360.
24. Huang TC, Wang SJ, Kheradmand A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. *Cephalalgia*. 2020 Jan;40(1):107-121.
25. Görür K, Gür H, İsmi O, et al. The effectiveness of propranolol, flunarizine, amitriptyline and botulinum toxin in vestibular migraine complaints and prophylaxis: a non-randomized controlled study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88:975-981.
26. Oh SY, Kang JJ, Kim S, et al. A preliminary trial of botulinum toxin type A in patients with vestibular migraine: A longitudinal fMRI study. *Front Neurol*. 2022; 13:955158.
27. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, Vikelis M. OnabotulinumtoxinA Add-On to Monoclonal Anti-CGRP Antibodies in Treatment-Refractory Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2022 2;14:847.

本電子報以電子郵件方式寄發內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項,及頭痛相關文章。本園地公開,竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿,稿酬從優。敬請不吝指教,感謝您的支持!

聯絡人:秘書 何沛儒

會址:台北市北投區石牌路二段 201 號中正 16 樓神經內科 160 室

TEL: 02-28712121 轉 86761、0919-607-076

FAX: 02-28738696

E-mail: headache.tw@gmail.com

學會網頁: <https://taiwanheadache.org.tw/>

2023 頭痛大師學院

錄取學員名單

錄取順序	姓名	服務醫療院/所	錄取順序	姓名	服務醫療院/所
1	吳牧韓	衛生福利部臺南醫院	11	陳杰	國軍花蓮總醫院
2	洪菱謙	嘉義基督教醫院	12	柯玠安	三軍總醫院
3	邱于禎	台南市立安南醫院	13	張翔宇	臺中榮民總醫院
4	謝向堯	西園醫院	14	黃虹菱	衛生福利部臺南醫院
5	王星翰	衛生福利部臺中醫院	15	石振昌	門諾醫院
6	郭宇捷	衛生福利部臺北醫院	16	吳昱心	花蓮慈濟醫院
7	鄭怡安	高雄醫學大學附設院	17	朱育葳	衛生福利部臺北醫院
8	林傳敏	新北市立土城醫院	18	郭庭瑜	屏東榮民總醫院
9	吳景宜	基隆長庚紀念醫院	19	廖誼佳	臺北榮民總醫院
10	廖晏輝	衛生福利部雙和醫院	20	黃旭東	衛生福利部雙和醫院

2023 慢性偏頭痛診斷與治療訓練課程

時間：2023 年 03 月 26 日 (星期日) AM 08:20 ~ PM 16:30

地點：臺北新板希爾頓酒店 (新北市板橋區民權路 88 號/板橋五鐵共構)

報名時間：即日起 ~ 2022 年 03 月 17 日 (星期五) 16:30

主辦單位：台灣頭痛學會 (已申請台灣神經學學會教育學分)

協辦單位：台灣愛力根藥品股份有限公司

報名網址：<https://forms.gle/cRUDVvTHqzgm8zocA> (或掃 QR code)



Time	Topic	Speaker	Moderator
08:00-08:20	Registration	秘書處	
08:20-08:30	Opening Remarks	陳韋達 理事長 台灣頭痛學會	
08:30-09:00	Headache evaluation and classification	許永居 醫師 嘉義基督教醫院	施景森 醫師 高雄榮總神經內科
09:00-09:30	Chronic migraine: diagnosis, comorbidities, and prognosis	劉虹余 醫師 臺北榮總神經內科	黃子洲 醫師 活水診所
09:30-10:00	Medication overuse headache	陳炳錕 醫師 台中博智診所	林高章 醫師 奇美醫院神經內科
10:00-10:20	Coffee break		
10:20-10:50	Acute treatment for Migraine	劉子洋 醫師 新光醫院神經內科	盧相如 醫師 高雄小港醫院神經內科
10:50-11:20	Preventive treatment for migraine	吳致緯 醫師 臺北榮總神經內科	楊鈞百 醫師 大甲光田醫院神經內科
11:20-11:50	Achieving better treatment outcome through 360° patient care	王署君 名譽理事長 台灣頭痛學會	陳韋達 理事長 台灣頭痛學會
11:50-12:00	Discussion	陳韋達 理事長	
12:00-13:00	Lunch		
13:00-13:45	OnabotulinumtoxinA injection for chronic migraine	王嚴鋒 秘書長 台灣頭痛學會	楊富吉 醫師 三軍總醫院神經內科
13:45-14:45	Live demonstration & Hands-On practice	A：陳韋達 理事長 B：楊富吉 醫師 C：王嚴鋒 秘書長 D：陳炳錕 醫師	
14:45-15:00	Coffee break		
15:00-16:30	筆試 (會議室 1、2) 術科 (會議室 3)	台灣頭痛學會 秘書處	

1. 本課程已申請台灣神經學學會教育學分。
2. 報名資格：具神經科專科醫師或神經外科專科醫師身份。
3. **檢附資料：【神經科】或【神經外科】專科醫師證書影本。**
4. 報名費用：非會員 3000 元、會員 1500 元、立馬加入頭痛學會與報名\$3000 (皆含餐點)。
5. 報名方式 (須完成線上報名、繳費及檢附資料才算報名完成)：
 - ◆ 一律採線上報名：<https://forms.gle/cRUDVvTHqzgm8zocA>
 - ◆ 參加者請於 2022 年 3 月 17 日前完成報名、繳費及檢附資料
6. 繳費方式：
 - 【郵局】(劃撥者姓名須與報名者相同)
 - ◆ 即日起至 2023 年 3 月 17 日止。
 - ◆ 於劃撥單通訊欄備註：報名人姓名+2023肉毒
 - ◆ 郵政劃撥帳號：19941337 · 戶名：台灣頭痛學會
 - 【合作金庫】
 - ◆ 即日起至 2023 年 3 月 17 日止。
 - ◆ 於轉帳附言備註：報名人姓名+2023肉毒
 - ◆ 轉帳帳號：(006) 1427-717-004695 · 戶名：台灣頭痛學會
7. 訓練通過考試者，名單會公告於學會網頁及寄發合格證書，有效期限為 6 年。
8. 歡迎大家加入台灣頭痛學會(入會費 1000 元，年會 1000 元/年)
聯絡人：何沛儒小姐 (02)28712121 ext 86761
台灣頭痛學會信箱：headache.tw@gmail.com