

# Botulinumtoxin bei Kopfschmerzen

## Botulinum Toxin for Headache

### Autoren

D. Holle<sup>1</sup>, K. Rabe<sup>1</sup>, M. Obermann<sup>1</sup>, A. Straube<sup>2</sup>, M. Gerwig<sup>1</sup>, H.-C. Diener<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Neurologie der Universität Duisburg-Essen und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen  
<sup>2</sup> Klinik für Neurologie der Universität München und Oberbayerisches Kopfschmerzzentrum

### Schlüsselwörter

- Botulinumtoxin
- chronische Migräne
- Medikamentenübergebrauch
- Spannungskopfschmerz
- Trigeminoautonome Kopfschmerzen

### Keywords

- botulinum toxin
- chronic migraine
- medication overuse
- tension type headache
- trigemino autonomic cephalalgias

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1331191>  
 Akt Neurol 2012; 39: 546–552  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0302-4350

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Dagny Holle**  
 Klinik für Neurologie  
 Universitätsklinikum Essen  
 Hufelandstraße 55  
 45127 Essen  
 Dagny.holle@uk-essen.de

### Zusammenfassung

Bei chronischen Kopfschmerzerkrankungen ist die Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden prophylaktischen Medikation oftmals unzureichend. Neue klinische Daten zeigen, dass Botulinumtoxin nicht nur bei muskulärer Überaktivität eingesetzt werden kann (z.B. bei Dystonie oder Spastik) sondern auch antinozizeptive Effekte besitzt. Für Onabotulinumtoxin A (Botox<sup>®</sup>) und eingeschränkt auch Abobotulinumtoxin A (Dysport<sup>®</sup>) liegen teilweise vielversprechende Ergebnisse für die Behandlung von Kopfschmerzerkrankungen vor. Bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen sowie Patienten mit episodischer Migräne konnten wiederholt keine signifikanten Behandlungseffekte nachgewiesen werden. Bei Patienten mit chronischer Migräne mit und ohne begleitenden Medikamentenübergebrauch zeigte sich in verschiedenen Studien eine signifikante Abnahme der monatlichen Kopfschmerz- und Migränetage nach Injektion von Botulinumtoxin. Zudem zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Die Therapie mit Botulinumtoxin war generell gut verträglich. Erste Studien zeigen auch eine gute Wirksamkeit von Botulinumtoxin in der Therapie der Trigeminoautonomen Kopfschmerzen liegen noch nicht genügend Daten vor, um diese abschließend beurteilen zu können.

### Einleitung

Justinus Kerner [1] diskutierte schon Anfang des 19ten Jahrhunderts den möglichen Einsatz von Botulinumtoxin bei Erkrankungen mit muskulärer Überaktivität. Botulinumtoxin ist ein Neurotoxin, das von dem Gram-positiven anaerobem Bakterium Clostridium botulinum produziert wird. Dabei werden 7 unterschiedliche Toxine

### Abstract

In many cases current prophylactic medication is not effective enough for treatment of chronic headache disorders. New data from controlled trials and case series suggest that botulinum toxin is effective not only for the treatment of muscular overactivity (e.g., dystonia or spasticity) but has also antinociceptive properties. Therefore, Onabotulinum toxin A (Botox<sup>®</sup>) and to a lesser extent Abobotulinum toxin A (Dysport<sup>®</sup>) show promising results regarding headache treatment. In patients with chronic tension type headache as well as in episodic migraineurs botulinum toxin was not effective for prophylactic therapy. Patients with chronic migraine with and without medication overuse showed a significant reduction of monthly headache and migraine days after injection of botulinum toxin. Additionally, a significant improvement of quality of life was observed. Injections of botulinum toxin were well tolerated. First studies report a prophylactic efficacy of botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia. With respect to trigeminoautonomic cephalalgias more study data are needed for final evaluation.

unterschieden (A, B, C1, D, E, F, H) [2], wobei derzeit nur Neurotoxin A und B in der Behandlung eingesetzt werden. Der molekulare Wirkmechanismus der Wirkung an der motorischen Endplatte ist bekannt und auch die klinische Wirkung auf die Muskulatur wird seit den 70iger Jahren des letzten Jahrhunderts eingesetzt. Die Wirkung auf die motorische Einheit dauert im Mittel etwa 3 Monate an. Es gibt Hinweise, dass

neben der Reduktion der Ausschüttung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte auch möglicherweise andere Transmitter wie z. B. Substanz P, CGRP und Glutamat beeinflusst werden [3].

Der antinozeptive Effekt von Botulinumtoxin wie bei einzelnen Kopfschmerzerkrankungen zu beobachten ist bisher nur wenig verstanden. Es ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um einen multifaktoriellen Effekt handelt, der Muskelfasern, autonome Fasern und Schmerzfasern mit einbezieht [4]. Dabei wurde vermutet, dass Botulinumtoxin sowohl die periphere Sensitivierung als die zentrale Verarbeitung von Schmerzen beeinflussen könnte.

Da sich die zurzeit auf dem Markt befindlichen Botulinumtoxin A-Präparationen in ihrer biologischen Wirksamkeit bezogen auf ihr Molekulargewicht unterscheiden, werden sie jetzt mit unterschiedlichen Namen belegt (bisher für die Indikation Kopfschmerz wurden nur Onabotulinumtoxin A (Botox®) und Abobotulinumtoxin A (Dysport®) untersucht).

### Botulinumtoxin zur Behandlung des Spannungskopfschmerzes

Die ersten veröffentlichten unkontrollierten Fallserien berichteten von einer signifikanten Verbesserung der chronischen Spannungskopfschmerzen [5,6] nach der Injektion von Botulinumtoxin. Auch später publizierte offene, nicht-verblindete Studien zeigten einen signifikanten Effekt [7]. Die verwendeten Botulinumtoxin Präparationen und auch Dosierungen sowie Injektionsorte waren dabei von Studie zu Studie verschieden (► Tab. 1).

Im Vergleich dazu waren alle bis auf eine der bisher publizierten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien (insgesamt mehr als 690 Patienten) bezüglich der primären aber auch der meisten sekundären Endpunkte negativ. Die eine positive Studie schloss nur 14 Patienten im Verum-Arm ein, die dazu jeweils mit etwas variierendem Injektionsschema behandelt wurden [8], sodass die Studie nur bedingt als Beleg für die Wirksamkeit von Botulinumtoxin gewertet werden kann. In all diesen Studien wurden verschiedene Präparationen (Onabotulinumtoxin A und Abobotulinumtoxin A), verschiedene Dosierungen und verschieden Injektionsschema verwendet (z. T. wurde neben einem festen Injektionsschema auch eine „follow the pain“ Strategie verwendet [8,9]). Insgesamt waren aber bei einigen Studien die verwendeten Dosierungen in dem Bereich, die bei der chronischen Migräne in den PREEMPT-Studien verwendet wurden und dort einen signifikanten Effekt zeigten (420–500 Units Abobotulinumtoxin A bzw. 150 Units Onabotulinumtoxin A). Dass es einen prinzipiellen Unterschied in der Wirkung von Botulinumtoxin A zwischen chronischer Migräne und chronischem Spannungskopf-

schmerz gibt, legt das Ergebnis einer Post-Hoc-Analyse einer Studie nah, in der die Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen eingeschlossen wurden. Nach Unterscheidung in Patienten mit einer chronischen Migräne (n=71) und mit einem chronischen Spannungskopfschmerz, zeigte sich ein fast doppelt so häufiges Ansprechen auf Botulinumtoxin in der Gruppe mit chronischer Migräne [10]. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zum Einsatz von Botulinumtoxin A in der Prophylaxe von primären Kopfschmerzen sieht keine Evidenz für eine spezifische Wirksamkeit bei episodischem oder chronischem Spannungskopfschmerz [11].

### Botulinumtoxin zur Behandlung der Migräne

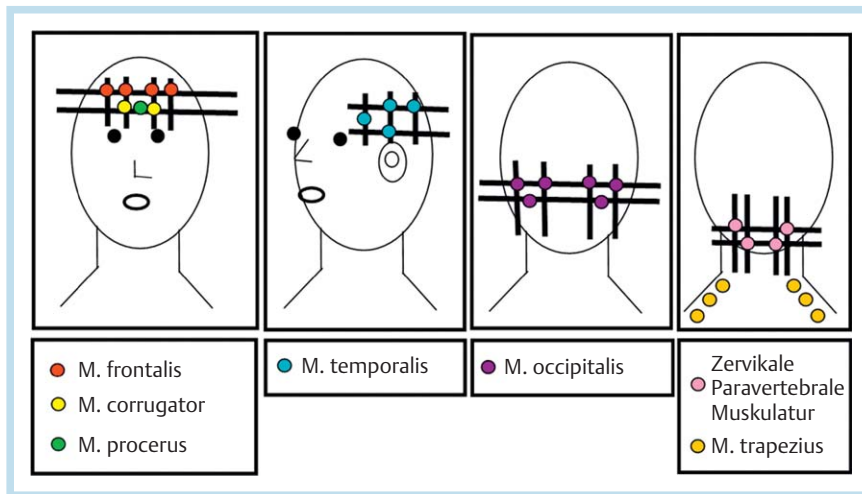
▼ Eine Kopfschmerzreduktion wurde erstmalig bei Patienten mit Migräne beobachtet, die Injektionen von Onabotulinumtoxin A aus kosmetischer Indikation erhalten hatten. In einer offenen Studie gaben 89% der Patienten eine komplette oder teilweise Besserung der Symptome an [12]. Andere Placebokontrollierte, explorative Studien bei episodischer Migräne, d. h. bei Patienten mit zumindest 3 mäßigen Attacken, jedoch weniger als 15 Kopfschmerztagen monatlich, ergaben jedoch keine signifikante Kopfschmerzreduktion nach Onabotulinumtoxin A [13–16]. Weitere Untersuchungen schlossen gemischte Populationen von Kopfschmerzpatienten ein [9, 17–20].

Zwei dieser randomisierten, doppelblinden und Placebokontrollierten Studien [17, 19] rekrutierten eine Vielzahl von Patienten mit chronischen täglichem Kopfschmerz, die folglich über 15 Kopfschmerztagen monatlich aufwiesen mit Kombinationen aus Migräne und/oder episodischem und chronischem Spannungskopfschmerz. Ein Großteil dieser Patienten wies eine chronische Migräne auf. Allerdings wurden unterschiedliche Dosierungen und Injektionsschemata verwendet. Auch wenn die primären Endpunkte nicht erreicht wurden, so ergaben sich dennoch Besserungen im Vergleich zur Baseline und für verschiedene sekundäre Endpunkte [17]. Nach Ausschluss der Patienten, die noch andere Prophylaxen einnahmen, ergab sich nach 6 Monaten eine signifikante Zunahme von kopfschmerzfreen Tagen im Monat (10,0 vs. 6,7 Tage). Zudem wurde eine signifikante Minderung der mittleren Attackenfrequenz pro Monat gesehen (-7,8 vs. -4,5) [21]. Die Befunde machten deutlich, dass spezifische Subgruppen untersucht werden mussten, um Patienten zu identifizieren, die von dieser Prophylaxe profitieren könnten.

Aurora et al. [16] verwendeten in einer doppelblinden, randomisierten Studie Onabotulinumtoxin A bei episodischer Migräne. Der primäre Endpunkt, die Abnahme von Attacken pro Monat wurde nach 180 Tagen nicht erreicht (-2,4 vs. -2,2). In einer Post-hoc Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings bei Patienten

Tab. 1 Botulinumtoxin in der Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerz (cSK) (nur placebokontrollierte Studien).

Autor	N	Dauer/Tage	Dosierung	Ergebnis
Göbel et al. 1999 [43]	10	56	80 Units Onabotulinumtoxin A	neg.
Rollnik et al. 2000 [44]	21	84	200 Units Abobotulinumtoxin A	neg.
Schmitt et al. 2001 [45]	60	56	20 Units Onabotulinumtoxin A	neg.
Padberg et al. 2004 [46]	40	84	100 Units Onabotulinumtoxin A	neg.
Schulte-Mattler et al. 2004 [47]	112	84	500 Units Abobotulinumtoxin A	neg.
Silberstein et al. 2006 [9]	300	120	50, 100, 150 Units plus zusätzliche Injektionen Onabotulinumtoxin A	neg.
Straube et al. 2008 [48]	125	56	210 bzw. 420 Units Abobotulinumtoxin A	neg.
Harden et al. 2009 [49]	23	84	100 Units Onabotulinumtoxin A (4 Triggerpunkte)	neg.
Hamdy et al. 2009 [8]	28	60	100 Units Onabotulinumtoxin A	pos.



**Abb. 1** Injektionsschema für Botulinumtoxin in den PREEMPT-Studien.

mit hoher Frequenz an Kopfschmerztage, d.h. mindestens 12, jedoch weniger als 15 pro Monat, dass nach Gabe von Onabotulinumtoxin A eine signifikante Abnahme am Tag 180 im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen war. Somit schienen Patienten mit sehr hoher Kopfschmerzfrequenz am ehesten von dieser präventiven Behandlung zu profitieren.

Auch weitere Arbeiten der letzten Jahre konnten allenfalls einen Trend zur Abnahme der Attackenfrequenz bei Patienten mit episodischer Migräne aufzeigen, jedoch keine signifikanten Besserungen im Vergleich zu Placebo [22,23].

### Botulinumtoxin zur Behandlung der chronischen Migräne

Patienten mit chronischer Migräne, die 0,2–2,2% der Bevölkerung betrifft, erfahren eine deutliche kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung und verminderte Lebensqualität [24]. Die sozioökonomischen Kosten liegen deutlich höher als bei der episodischen Migräne.

Die Patienten weisen Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen monatlich über eine Dauer von 3 Monaten auf, von denen zumindest 8 Tage als Migränekopfschmerz oder Kopfschmerzen, die auf migränespezifische Medikamente ansprechen, eingestuft werden. Die chronische Migräne ist der häufigste Typ des primären chronisch täglichen Kopfschmerzes (Chronic Daily Headache, CDH) [19,25]. Bei den meisten dieser Patienten, von denen lediglich ein Drittel eine präventive Behandlung erfährt, könnte eine wirksame und gut verträgliche Prophylaxe den Übergebrauch an akuten Kopfschmerzmedikamenten mindern. Mit Ausnahme von Topiramat waren bislang keine Medikamente in größeren randomisierten Studien zur Prophylaxe spezifisch bei der chronischen Migräne untersucht worden.

Die Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne wurde in 2 großen Phase III-Studien untersucht (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy; PREEMPT 1 und 2), die multizentrisch nach identischem Design parallel durchgeführt wurden, sich jedoch in den Endpunkten unterschieden und insgesamt 1384 Patienten einschlossen [26,27]. Beide Studien gingen von einer 4-wöchigen Baselineperiode aus, gefolgt von einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, 24-wöchigen Phase und anschließend einer 32-wöchigen offenen Phase, in der alle Patienten Verum erhielten. Eine Kopfschmerzepisode wurde definiert als Kopfschmerz von min-

**Tab. 2** Botulinumtoxin-Dosierung (BOTOX®) für chronische Migräne.

M. frontalis	20 IE verteilt auf 4 Injektionsstellen
M. corrugator	10 IE verteilt auf 2 Injektionsstellen
M. procerus	5 IE verteilt auf 1 Injektionsstelle
M. occipitalis	30 IE verteilt auf 6 Injektionsstellen bis zu 40 IE verteilt auf bis zu 8 Injektionsstellen
M. temporalis	40 IE verteilt auf 8 Injektionsstellen bis zu 50 IE verteilt auf bis zu 10 Injektionsstellen
M. trapezius	30 IE verteilt auf 6 Injektionsstellen bis zu 50 IE verteilt auf bis zu 10 Injektionsstellen
Zervikale Paravertebrale Muskulatur	20 IE verteilt auf 4 Injektionsstellen
Gesamtdosis	155 IE verteilt auf 31 Injektionsstellen bis zu 195 IE verteilt auf bis zu 39 Injektionsstellen

destens 4 Stunden kontinuierlicher Dauer, als Kopfschmerztag galt ein Kalendertag, an dem mindestens eine derartige Episode auftrat. Die Studienmedikation wurde in 12-wöchigen Intervallen intramuskulär an 31 Stellen appliziert (5 MU=0,1 ml pro Injektionsstelle), dies in 7 spezifischen Kopf- und Nackenregionen gemäß eines Fixed-Site-/Fixed-dose-Injektionsschemas mit der Möglichkeit von weiteren 8 Injektionen in bis zu 3 spezifischen Muskelarealen entsprechend einer Follow-the-Pain-Strategie (Abb. 1). Pro Injektionszyklus erhielten die Patienten somit zwischen 155 bis maximal 195 MU Onabotulinumtoxin A an 31–39 Stellen (Tab. 2).

Für PREEMPT 2 war zunächst die Frequenz von Kopfschmerzattacken als primärer Endpunkt gewählt worden. Nach Beginn der Studie jedoch vor dem Studienende und der Entblinding wurde jedoch der primäre Endpunkt auf Empfehlung des Studienleiters in die monatliche Häufigkeit von Kopfschmerztage geändert. Der Entscheidung lag zugrunde, dass zwischenzeitlich sowohl die PREEMPT 1-Daten als auch die neuen Guidelines der IHS (International Headache Society) zur Evaluation von Prophylaxe bei chronischer Migräne vorlagen. Die Anzahl von Kopfschmerztage stellt einen sensitiveren und klinisch relevanteren Endpunkt mit kleinerem Konfidenzintervall als die Anzahl von Kopfschmerzattacken dar.

In PREEMPT 1 ergab sich für den primären Endpunkt, die Reduktion von monatlichen Kopfschmerzattacken kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo (-5,2 vs. -5,3). Jedoch fanden sich für alle sekundären Zielgrößen, insbesondere die Abnahme von monatlichen Kopfschmerztage (-7,8 vs. -6,4) und Migränetage (-7,6 vs. -6,1) signifikante Vorteile von

Onabotulinumtoxin A verglichen mit der Placebo-Gruppe. In PREEMPT 2 wurde der primäre Endpunkt, die Minderung von monatlichen Kopfschmerztagen erreicht (-9,0 vs. -6,7). Dies galt auch für alle sekundären Endpunkte, so für Kopfschmerzattacken, Migränetage und die Anzahl der Tage mit mäßigen bis schweren Kopfschmerzen pro Monat. In der gepoolten Analyse beider Studien [28] mit 688 Patienten im Verumarm und 696 Patienten im Placeboarm war Onabotulinumtoxin A in allen primären und sekundären Outcome-Variablen signifikant überlegen, das heißt in der Abnahme monatlicher Kopfschmerztag (-8,4 vs. -6,6), Migränetage (-8,2 vs. -6,2), mäßiger bis schwerer monatlicher Kopfschmerztag (-7,7 vs. -5,8), von Kopfschmerzattacken (-5,2 vs. -4,9) und kumulativen Stunden an Kopfschmerztagen im Monat (-119,7 vs. -80,5). Der Anteil der Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen Abnahme von Kopfschmerztagen nach Onabotulinumtoxin A signifikant höher als nach Placebo (47,1% vs. 35,1%). Dies zeigte sich ebenfalls für die Anzahl mäßiger bis schwerer Kopfschmerztag (49,4% vs. 37,5%), der Migränetage (48,2% vs. 36,4%) und ebenfalls für die Abnahme kumulativer Kopfschmerzstunden an Kopfschmerztagen im Monat (50,3% vs. 38,9%).

Monatliche Einzeldosen einer Akutmedikation nahmen in der Verumgruppe nicht signifikant deutlicher ab als nach Placebo. Dieser fehlende Gruppenunterschied mag den fortgesetzten Einsatz von Akut-Medikamenten auch bei dann leichteren Kopfschmerzen widerspiegeln. Möglich ist auch, dass die Attacken nicht die Dauer erreichten, um einen Tag als Kopfschmerztag zu definieren. Erwähnenswert ist jedoch, dass im Vergleich zu Placebo die mit Onabotulinumtoxin A behandelten Patienten nach Woche 24 signifikant weniger Triptane monatlich einsetzten und auch an weniger Tagen im Monat überhaupt eine Kopfschmerzmedikation verwendeten.

### Responder-Analyse bei wiederholter Behandlung von Patienten mit chronischer Migräne mit Onabotulinumtoxin A

Die Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A bei Patienten mit chronischer Migräne ist durch die PREEMPT-Studien gut belegt. Eine für den Kliniker wichtige Frage ist allerdings, wie viele Behandlungszyklen durchgeführt werden sollen, bevor entschieden werden kann, ob ein Patient auf die Therapie anspricht oder nicht. Aus diesem Grund wurde eine Subgruppenanalyse der PREEMPT-Studie durchgeführt, um festzustellen, wie viel Prozent der Patienten bei jedem Therapiezyklus auf die Therapie ansprechen [29]. Als Parameter wurde eine mindestens 50%-ige Reduktion der Kopfschmerztag innerhalb von 3 Monaten verwendet. Bei den 688 Patienten in der Onabotulinumtoxin A-Therapiegruppe zeigten nach dem ersten Behandlungszyklus 339 Patienten, dies entspricht 49,3%, ein Ansprechen auf die Therapie. Beim nächsten Therapiezyklus kamen 78 Responder hinzu und beim dritten Behandlungszyklus nach 6 Monaten weitere 71 Patienten, was 10,3% entspricht. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse legen nahe, dass mindestens 2 Behandlungszyklen durchgeführt werden sollten, bevor entschieden werden kann, ob der Patient auf die Therapie anspricht oder nicht.

### Langzeit-Therapie mit Botulinumtoxin bei der chronischen Migräne

Die ursprüngliche PREEMPT-Studie war eine Studie mit doppelblindem Design über einen Zeitraum von 6 Monaten. In der Studie war vordefiniert, dass eine weitere offene Phase der Studie erfolgen sollte, die bis zu einem Jahr anhielt und in der alle

Patienten, die dies wünschten mit Onabotulinumtoxin A behandelt wurden [30]. In der doppelblinden Phase nahmen 1384 Patienten teil, von denen 688 zu Onabotulinumtoxin A und 696 zu Placebo randomisiert wurden. In der offenen Phase nahmen 607 Patienten teil, dies entspricht 88,2% der ursprünglichen Population, die bereits mit Onabotulinumtoxin A vorbehandelt waren, und 629 Patienten, entsprechend 90,4%, die zuerst Placebo erhielten und dann offen mit Onabotulinumtoxin A weiter behandelt wurden. Die Studie zeigte, dass es auch nach 9 und 12 Monaten noch zu einer weiteren Abnahme der monatlichen Kopfschmerztag kam. Nach 24 Wochen betrug diese Abnahme in der aktiven Behandlungsgruppe 8,4 Tage und nach 56 Wochen 11,7 Tage. In der Placebogruppe betrug die Abnahme nach 24 Wochen 6,6 Tage und nach 56 Wochen 10,8 Tage. Diese wichtige Subgruppenanalyse zeigt, dass Botulinumtoxin über einen Zeitraum von einem Jahr wirksam ist, nicht an Wirksamkeit verliert, dass aber Patienten, die in den ersten 6 Monaten mit Placebo behandelt wurden, bezüglich der Reduktion ihrer Kopfschmerztag nicht mehr gegenüber den Patienten aufholen, die initial mit aktiver Substanz behandelt wurden. Langzeittherapieerfahrungen, die über 56 Wochen hinausgehen, sind allerdings bisher nicht publiziert.

### Botulinumtoxin, chronische Migräne und Lebensqualität

Zulassungsbehörden verlangen in der Zwischenzeit nicht nur den Nachweis einer Reduktion von Zielparametern wie Kopfschmerztag pro Monat bei der Zulassung einer neuen präventiven Therapie der Migräne sondern verlangen auch den Nachweis, dass die entsprechende Therapie die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessert. Daher wurden im PREEMPT-Programm der Headache Impact-Test (HIT-6) und der Migraine Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (MSQ) eingesetzt. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses der 1984 Patienten waren die HIT-6-Werte mit 65,5 vergleichbar und zeigen eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. HIT-6-Werte zwischen 36 und 49 zeigen keine Einschränkung, 50–55 eine leichte Einschränkung, 56–59 eine deutliche Einschränkung und 60–78 eine schwerwiegende Einschränkung der Lebensqualität. Nach 24 Wochen kam es zu einer Reduktion der HIT-6-Werte unter Onabotulinumtoxin A von -4,8 und unter Placebo von -2,4. Dieser Unterschied war statistisch signifikant [31]. Auch die Unterskalen des MSQ waren signifikant gebessert und der Unterschied zwischen aktiver Therapie und Placebo war nach 12 und 24 Wochen signifikant. Diese Subgruppenanalyse belegt, dass Onabotulinumtoxin A bei Patienten mit chronischer Migräne nicht nur die Zahl der Kopfschmerztag reduziert, sondern auch zu einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität führt.

### Verträglichkeit von Botulinumtoxin bei Patienten mit chronischer Migräne

Die Behandlung mit bis zu 5 Zyklen von Injektionen von Onabotulinumtoxin A war gut verträglich. In PREEMPT 1 und 2 waren unerwünschte Wirkungen leichtgradig, vorübergehend und entsprachen denen, die nach Injektion von Onabotulinumtoxin A zu erwarten sind. Dies waren während der doppelblinden Phase vorrangig Nackenschmerzen (8,7% vs. 2,7% bei Placebo) und Kopfschmerzen (4,7% vs. 3,2%). Bemerkenswert ist, dass die durchschnittliche Rate individueller unerwünschter Wirkungen mit wiederholten Behandlungen abnahm. Die Häufigkeit behandlungsassoziierter Nebenwirkungen nach Onabotulinum-

toxin A war etwa 2-mal so hoch wie nach Placebo. Sie entsprechen jedoch den bekannten möglichen unerwünschten Effekten wie muskulärer Schwäche, Lidptose und Schmerz an der Injektionsstelle. Eine einzelne schwere unerwünschte Wirkung ergab sich im PREEMPT 2 durch eine stationäre Aufnahme im Rahmen einer Migräneattacke. Unerwünschte Wirkungen, die zur Behandlungsunterbrechung führten traten in 3,8% vs. 1,2% bei Placebo in der doppelblinden Phase auf sowie in 2,6% in der offenen Anschlussstudie. Im Gegensatz dazu liegen die Daten anderer Prophylaxen bei bis zu 12,7% [32]. Onabotulinumtoxin A beinhaltet ein immunogenes Potenzial. Allerdings scheint, wie auch bei anderen Indikationen mit Langzeitanwendung, das Risiko bei Patienten mit chronischer Migräne äußerst gering zu sein, neutralisierende Antikörper zu entwickeln [33]. Es ergab sich bei keinem von 496 Patienten aus 3 klinischen Studien, die Onabotulinumtoxin A bei episodischer und chronischer Migräne erhalten hatten, ein positiver Serum-Antikörperbefund.

Die PREEMPT-Studien konnten belegen, dass Onabotulinumtoxin A eine effektive, sichere und gut verträgliche präventive Behandlung der chronischen Migräne darstellt, die multizentrisch als Prophylaxe geprüft worden ist. Die PREEMPT-Studien stellen die derzeit größten klinischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Migräne dar, die dazu noch Daten über den Verlauf von mehr als einem Jahr erhoben haben. Da beide Studien unabhängig nach gleichem Design angelegt waren, konnten gepoolte Daten mit größerer statistischer Power analysiert werden. Hierauf basierend ist Onabotulinumtoxin A derzeit zur Behandlung der chronischen Migräne in den USA, England, Dänemark, Deutschland, Spanien und Schweden zugelassen. Insgesamt zeigen die PREEMPT-Daten, dass die wiederholte Gabe von Botulinumtoxin in bis zu 5 Zyklen von Intervallen mit 12 Wochen Abstand wirksam in der Behandlung der chronischen Migräne sind, dass unterschiedliche Aspekte von Kopfschmerzsymptomen effizient reduziert werden. Viele Kritiker monieren den relativ geringen Unterschied in der Reduktion der Kopfschmerztag zwischen Verum und Placebo. Hier muss allerdings angemerkt werden, dass im klinischen Alltag nicht mit Placebo behandelt wird und daher die absolute Reduktion der Kopfschmerztag von 7–9 Tagen relevant ist.

Die erhebliche Placebo-Response in den PREEMPT-Studien ist vergleichbar mit der aus anderen Kopfschmerzstudien. Dies spricht allerdings auch gegen eine Entblindung wie dies etwa durch Veränderungen der Stirnmuskulatur nach Botulinumtoxin hätte auffallen können. Die dort injizierte Dosis war im Übrigen geringer als die, die für kosmetische Zwecke etwa in der Behandlung von Falten empfohlen wird.

In den PREEMPT-Patientenpopulationen ergaben sich keine demografischen oder klinischen Prädiktoren für ein Ansprechen auf Onabotulinumtoxin A. Die Wirkung scheint bei Patienten mit chronischer Migräne durch direkte Hemmung der peripheren und somit indirekt durch Hemmung der zentralen Sensitivierung vermittelt zu sein. Die Frage, ob eine kutane Allodynie als Zeichen der Sensitivierung einen positiven Prädiktor für das Ansprechen auf Onabotulinumtoxin A darstellen könnte, wird derzeit überprüft. Vorläufige Daten legen nahe, dass eher die Patienten mit kutaner Allodynie auf Botulinumtoxin ansprechen [34].

Die vollständige Auswertung der Kosteneffizienz von Onabotulinumtoxin A als Prophylaxe bei chronischer Migräne bleibt abzuwarten. Basierend auf den PREEMPT-Studien schätzen vorläufige Daten aus England eine Zunahme pro quality adjusted life year von ca. 17 000 Pfund bei Patienten mit unwirksamer oder

nicht verträglicher Prophylaxe. Eine Einschätzung aus den USA spricht dafür, dass die Kosten der Behandlung mit Onabotulinumtoxin A, wenn auch relativ hoch im Vergleich zu oralen Prophylaktika durch Abnahme der Akutmedikation reduziert sein könnte. In den ersten Datenauswertungen über einen Zeitraum von 6 Monaten lagen bei 200 Patienten mit chronischer Migräne die eingesparten Kosten für Akutmedikation um gut 100 000 Dollar über den Ausgaben für Onabotulinumtoxin A [35].

### Botulinumtoxin zur Behandlung der chronischen Migräne mit Medikamentenübergebrauch

▼ In der PREEMPT-Studie wurden sowohl Patienten mit chronischer Migräne ohne als auch mit Medikamentenübergebrauch untersucht, wobei Patienten mit einer sekundären Kopfschmerzkrankung im Sinne eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. In der Subgruppenanalyse wurde Onabotulinumtoxin A und Placebo bei den Patienten verglichen, die nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerz-Gesellschaft an mehr als 10 Tagen im Monat Triptane einnahmen oder an mehr als 15 Tagen im Monat Analgetika [36]. 445 der Patienten wurden mit Onabotulinumtoxin A behandelt und 459 mit Placebo. Nach 6 Monaten betrug die Reduktion der Kopfschmerztag pro Monat 8,2 in der Gruppe, die mit Onabotulinumtoxin A behandelt wurde, und 6,2 bei den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Auch für die anderen sekundären Endpunkte ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Onabotulinumtoxin A gegenüber Placebo.

Aus den vorliegenden Daten resultiert, dass Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne wirksam ist unabhängig vom Vorliegen eines Medikamentenübergebrauchs. Bei diesen Patienten kann daher die medikamentöse Prophylaxe auch ohne einen Medikamentenentzug begonnen werden. Trotzdem sollte die Gabe von Onabotulinumtoxin A unabhängig von der Durchführung einer formalen Medikamentenpause immer auch in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebunden und der Patient in diesem Rahmen über die Wichtigkeit einer Medikamentenreduktion aufgeklärt werden sollte.

Patienten mit eindeutig medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen, d.h. einer kontinuierlichen Zunahme der Migränehäufigkeit parallel zur Einnahme von Triptanen oder Kombinationsschmerzmitteln sollten allerdings weiterhin primär eine Medikamentenpause durchführen, da die PREEMPT-Studienergebnisse keinerlei Empfehlungen für die Behandlung des sekundären Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch mit Onabotulinumtoxin A beinhalten. Ebenso gilt die Zulassung des Präparates lediglich für die chronische Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch, nicht aber für den Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch.

### Botulinumtoxin zur Behandlung trigeminoautonomer Kopfschmerzen (TAC)

▼ Derzeit gibt es keine kontrollierten, klinischen Studien zur Behandlung von trigeminoautonomen Kopfschmerzen (TAC) wie dem Cluster Kopfschmerz (CK), der paroxysmalen Hemikranie (PH) und dem SUNCT-Syndrom (Severe unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) mit Botulinumtoxin A. Eine offene Therapiestudie bei CK mit 3

episodischen und 9 chronischen Patienten zeigte eine moderate Wirksamkeit gegen die Schmerzen bei diesen Patienten [37]. Einzelfallberichte gibt es auch für das SUNCT-Syndrom für wiederholte (alle 3 Monate) Botulinumtoxin A Injektionen in 4 Injektionsorte um die Orbita herum eine gute Wirksamkeit über einen Zeitraum von 18 Monaten beschrieben wurde [38]. Auch zur Therapie der Hemikrania continua, die große Ähnlichkeiten in der klinischen Präsentation zu den TACs aufweist, wurde in einem Fallbericht bereits Botulinumtoxin A erfolgreich eingesetzt. Hierbei zeigte sich eine gute Kontrolle der Schmerzen nicht aber der begleitenden trigemino autonomen Symptome. Möglicherweise stellt Botulinumtoxin auch bei TACs eine Therapieoption dar, wobei basierend auf den lediglich vorliegenden Kasuistiken keine eindeutige Therapieempfehlung gegeben werden kann. Eine Zulassung in dieser Indikation besteht derzeit nicht.

### Botulinumtoxin bei Trigeminalneuralgie

Eine kürzlich erschienene Placebokontrollierte Studie an 40 Patienten mit Trigeminalneuralgie zeigte eine gute Wirksamkeit bei 68,2% in der Verum und nur 15% in der Placebo Gruppe. Hierbei wurden insgesamt 75 Einheiten Botulinumtoxin A in einem „Follow-the-pain“ Paradigma verabreicht. Diese Studie bestätigt offene Therapiestudien, die ebenfalls eine gute Wirksamkeit beschrieben [39–42]. Wir beobachteten 2 Frauen mit chronischer Migräne und Trigeminalneuralgie, bei denen die Behandlung der Migräne mit Botulinumtoxin A auch die Trigeminalneuralgie dramatisch besserte.

#### Fazit

Auch wenn bezüglich des Wirkmechanismus von Botulinumtoxin bei Schmerzen im Allgemeinen und bei Kopfschmerzen im Besonderen noch keine Klarheit besteht, zeigt sich in den Studien zum Einsatz von Botulinumtoxin folgende Ergebnisse: Botulinumtoxin ist in der Prophylaxe von chronischer Migräne mit und ohne begleitenden Medikamentenübergabe wirksam. Wahrscheinlich kann es auch zur Therapie der Trigeminalneuralgie eingesetzt werden. Zur Therapie von trigeminoautonomen Kopfschmerzen liegen noch nicht genügend Studiendaten vor. Für die Prophylaxe von Kopfschmerzen vom Spannungstyp sowie episodischer Migräne ist Botulinumtoxin nicht wirksam.

### Interessenkonflikt

D. Holle hat den vergangenen 3 Jahren finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte erhalten von: Grünenthal, Allergan, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Eine persönliche Vergütung für die Teilnahme an klinischen Studien erfolgte nicht. Sie besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmaunternehmen.

K. Rabe gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

M. Obermann hat finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte und/oder Honorare von Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Pfizer und TEVA. Er hat eine Forschungsförderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erhalten.

A. Straube hat in den letzten 3 Jahre Reiskostenunterstützung, Honorare für Fortbildungsvorträge, Teilnahme an Advisory

Boards bzw. Forschungsförderung von folgenden Firmen oder Institutionen erhalten: Allergan, Boehringer Ingelheim, Cerbo-med Erlangen, Desitin, Merk Darmstadt, Merk Sharpe & Dome, St Jude Medical, sowie BMBF, DFG und Fresenius Stiftung. Eine persönliche Vergütung für die Teilnahme an klinischen Studien erfolgte nicht. Er besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmaunternehmen im Wert von mehr als 40000€.

M. Gerwig hat Honorare für Fortbildungsvorträge und/oder Reisekostenunterstützung von Novartis, Pfizer und Ipsen-Pharma erhalten. Er hat eine finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von MSD erhalten.

H.-C. Diener hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Autonomic Technology, Bayer Vital, Berlin Chemie, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CoLucid, Coherex, Electrocore, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, Medtronic, 3M Medica, Menerini, Minster, MSD, Neuroscore, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, SanofiAventis, St. Jude Medical und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag, MSD und Pfizer. Kopfschmerzforchung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerz Zentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), die Europäische Union (EU) und die Oertel-Stiftung. HCD besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

#### Zur Person



**Dr. med. Dagny Holle**, studierte Medizin in Mainz, Boston und Jerusalem. Derzeit arbeitet sie als Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie der Universität Duisburg-Essen sowie im Westdeutschen Kopfschmerz Zentrum Essen. Als Forschungsschwerpunkt beschäftigt sie sich mit Kopfschmerzen, wobei eines ihrer Hauptinteressen den seltenen Kopfschmerzerkrankungen insbesondere den trigeminoautonomen Kopfschmerzen gilt. Neben klinischen Studien hat sie elektrophysiologische und Bildgebungs-Studien durchgeführt, die die pathophysiologischen Grundlagen von Kopfschmerzerkrankungen untersuchen.

#### Literatur

- 1 Kerner J. Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkung auf den tierischen Organismus 1822
- 2 Simpson LL. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 212: 16–21
- 3 Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003; 43 (Suppl 1): S9–S15
- 4 Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Jensen TS. The role of botulinum toxin in management of pain: an evidence-based review. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 602–610
- 5 Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 1999; 4: 183–186
- 6 Carruthers A, Langtry JA, Carruthers J et al. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. *Headache* 1999; 39: 662–665

- 7 Erdemoglu AK, Varlibas A. The long-term efficacy and safety of botulinum toxin in refractory chronic tension-type headache. *J Headache Pain* 2007; 8: 294–300
- 8 Hamdy SM, Samir H, El-Sayed M *et al.* Botulinum toxin: could it be an effective treatment for chronic tension-type headache? *J Headache Pain* 2009; 10: 27–34
- 9 Silberstein SD, Göbel H, Jensen R *et al.* Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006; 26: 790–800
- 10 Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache* 2008; 48: 194–200
- 11 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: 1736–1745
- 12 Binder WJ, Brin MF, Blitzer A *et al.* Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 669–676
- 13 Saper JR, Mathew NT, Loder EW *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type A injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007; 8: 478–485
- 14 Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A *et al.* A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain* 2006; 7: 688–696
- 15 Relja M, Poole AC, Schoenen J *et al.* A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia* 2007; 27: 492–503
- 16 Aurora SK, Gawel M, Brandes JL *et al.* Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007; 47: 486–499
- 17 Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M *et al.* Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 293–307
- 18 Freitag FG, Diamond S, Diamond M *et al.* Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache* 2008; 48: 201–209
- 19 Silberstein S, Mathew N, Saper J *et al.* Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40: 445–450
- 20 Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM *et al.* Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1126–1137
- 21 Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH *et al.* Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45: 315–324
- 22 Petri S, Tölle T, Straube A *et al.* Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. *Eur Neurol* 2009; 62: 204–211
- 23 Chankrachang S, Arayawichanont A, Pongvarin N *et al.* Prophylactic botulinum type A toxin complex (Dysport®) for migraine without aura. *Headache* 2011; 51: 52–63
- 24 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: 1406–1418
- 25 Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C *et al.* New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742–746
- 26 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
- 27 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: 804–814
- 28 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: 921–936
- 29 Silberstein S, Dodick D, Degryse R *et al.* The Percent of Chronic Migraine Patients who Responded to OnabotulinumtoxinA Treatment per Treatment Cycle in the PREEMPT Clinical Program. *Neurology* 2012; 78: 1001 64<sup>th</sup> American Academy of Neurology Annual Meeting, April 21–28, 2012
- 30 Aurora SK, Winner P, Freeman MC *et al.* OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-Week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51: 1358–1373
- 31 Lipton RB, Varon SF, Grosberg B *et al.* OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 2011; 77: 1465–1472
- 32 Mathew NT. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache* 2006; 46: 1552–1564
- 33 Naumann M, Carruthers A, Carruthers J *et al.* Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. *Mov Disord* 2010; 25: 2211–2218
- 34 Mathew P, Cutrer FM, Garza I. Cutaneous allodynia as a prognostic factor in the treatment of migraine with Botulinum toxin (abstract no PO-69). 52<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the American Headache Society; Jun2010; 24–27 Los Angeles
- 35 Rothrock JF, Address-Rothrock D, Hanlon C *et al.* Is onabotulinumtoxin A a cost effective therapy for chronic migraine? (abstract PS2-163). 15<sup>th</sup> Congress of the International Headache Society; June 2011; 23–26 Berlin
- 36 Diener HC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-Week Pooled subgroup analysis of patients without medication overuse (Abstract). *J Headache Pain* 2012 [3<sup>rd</sup> European Headache and Migraine Trust International Congress – EHMTIC, September 20–23, 2012
- 37 Sostak P, Krause P, Förderreuther S *et al.* Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain* 2007; 8: 236–241
- 38 Zabalza RJ. Sustained response to botulinum toxin in SUNCT syndrome. *Cephalalgia* 2012; 32: 869–872
- 39 Bohluli B, Motamedi MHK, Bagheri SC *et al.* Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111: 47–50
- 40 Zúñiga C, Díaz S, Piedimonte F *et al.* Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 500–503
- 41 Türk U, Ilhan S, Alp R *et al.* Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 161–162
- 42 Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA *et al.* An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005; 65: 1306–1308
- 43 Göbel H, Lindner V, Krack P *et al.* Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin. *Cephalalgia* 1999; 19: 455
- 44 Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M *et al.* Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000; 40: 300–305
- 45 Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N *et al.* Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001; 41: 658–664
- 46 Padberg M, de Bruijn SFTM, de Haan RJ *et al.* Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24: 675–680
- 47 Schulte-Mattler WJ, Krack P. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004; 109: 110–114
- 48 Straube A, Empl M, Ceballos-Baumann A *et al.* Pericranial injection of botulinum toxin type A (Dysport) for tension-type headache – a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2008; 15: 205–213
- 49 Harden RN, Cottrill J, Gagnon CM *et al.* Botulinum toxin in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache* 2009; 49: 732–743