

# Der Schmerz

Organ der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, der Österreichischen Schmerzgesellschaft, der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie und der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes

**Elektronischer Sonderdruck für**

**H. Göbel**

**Ein Service von Springer Medizin**

Schmerz 2011 · 25:563–571 · DOI 10.1007/s00482-011-1084-6

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der privaten Homepage und Institutssite des Autors

© Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2011

**H. Göbel · A. Heinze**

## **Prophylaxe der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin Typ A**

Schmerz 2011 · 25:563–571  
 DOI 10.1007/s00482-011-1084-6  
 © Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2011

**Redaktion**

H. Göbel, Kiel  
 R. Sabatowski, Dresden



**Punkten Sie online auf**

**CME.springer.de**

**Teilnahmemöglichkeiten**

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME-Tickets auf CME.springer.de

**Zertifizierung**

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Hinweis für Leser aus Österreich**

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

**Kontakt und weitere Informationen**

Springer-Verlag GmbH  
 Fachzeitschriften Medizin / Psychologie  
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17  
 69121 Heidelberg  
 E-Mail: [cme@springer.com](mailto:cme@springer.com)  
[CME.springer.de](http://CME.springer.de)

**H. Göbel · A. Heinze**

Migräne- und Kopfschmerzzentrum, Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel

# Prophylaxe der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin Typ A

**Zusammenfassung**

Seit der 2. Ausgabe der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-II) wird die Entität chronische Migräne im Kapitel Migränekomplikationen aufgeführt. Ihre Prävalenz ist im Vergleich zur episodischen Migräne niedrig, der Leidensdruck jedoch erheblich. Bislang existierte kein für die chronische Migräne spezifisch zugelassenes Prophylaktikum. Nachdem in Kasuistiken die Wirkung von Botulinumtoxin A bei Migräne beschrieben worden war, erfolgte der vergebliche Versuch eines Wirkungsnachweises bei der häufigeren episodischen Migräne. Erst durch das PREEMPT („phase 3 research evaluating migraine prophylaxis therapy“)-Studienprogramm konnte der Effekt von Botox® in der Behandlung der chronischen Migräne nachgewiesen werden. Damit steht erstmals eine wirksame und verträgliche Behandlungsoption zur Prophylaxe dieser schweren Erkrankung zur Verfügung. Die Erstzulassung von Botox® für diese Indikation erfolgte 2010 in England und den USA. Die Zulassung in Deutschland ist beantragt.

**Schlüsselwörter**

Chronische Migräne · Botulinumtoxin Typ A · Botox® · Migräneprophylaxe · PREEMPT

## Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic migraine

**Abstract**

Since the second edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-II 2004), chronic migraine has been listed amongst migraine complications. Compared to episodic migraine the prevalence of chronic migraine is low, its impact, however, significant. Until recently no prophylactic drug had been approved for chronic migraine prophylaxis. After case reports had stated an effect of botulinum toxin type A on migraine, several randomized placebo-controlled studies were conducted in episodic headache; the results, however, were disappointing. Only when botulinum toxin type A was used in chronic migraine in the PREEMPT (phase 3 research evaluating migraine prophylaxis therapy) trials, its superiority compared to placebo was established. Thus, for the first time a prophylactic drug against chronic migraine is available which is both effective and well tolerated. Botox® has been licensed in England for the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine in 2010. Approval for its use in Germany has been applied for.

**Keywords**

Chronic migraine · Botulinum toxin type A · Botox · Migraine prophylaxis · PREEMPT

Für die Diagnose chronische Migräne existieren verschiedene Definitionen

Die regelmäßige Einnahme von Kopfschmerzmittelmedikamenten birgt die Gefahr von Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch

#### ► Vorbeugende Behandlung

Erst im Zytosol von Nervenzellen wird das aktive Neurotoxin freigesetzt

#### ► Blockade der Acetylcholin-freisetzung

**Für die Prophylaxe der chronischen Migräne war bisher kein Medikament spezifisch zugelassen. Es gab lediglich schwache Hinweise, dass Topiramate wirksam sein kann. Erst im Rahmen des PREEMPT („phase 3 research evaluating migraine prophylaxis therapy“)-Studienprogramms konnte ein Wirknachweis für Botox® in der Behandlung der chronischen Migräne erbracht werden. Damit steht jetzt eine effektive und verträgliche, seit 2010 in England und den USA zugelassene, in Deutschland zur Zulassung beantragte Substanz zur Prophylaxe der chronischen Migräne zur Verfügung. Mit dieser kann jedoch nur eine partielle Verbesserung dieses schweren Krankheitsbildes erwartet werden, sodass weiterhin ein therapeutisches Gesamtkonzept verfolgt werden muss, das insbesondere auch verhaltensmedizinische Ansätze beinhaltet.**

In der 2. Ausgabe der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-II) der International Headache Society (IHS) wurde im Jahr 2004 erstmals die Diagnose einer chronischen Migräne im Kapitel *Migränekomplikationen* aufgeführt [9]. Die diagnostischen Kriterien sehen für diese maximale Ausprägung einer Migräneerkrankung Kopfschmerzen vor, die die Kriterien für eine Migräne ohne Aura an 15 oder mehr Tagen pro Monat für mindestens 3 Monate komplett erfüllen, ohne dass gleichzeitig ein Medikamentenübergebrauch besteht. Diese Kriterien werden in der Praxis so selten erfüllt, dass alternative Definitionen einer chronischen Migräne vorgeschlagen wurden:

- Zum einen wurden von der IHS selbst revidierte Kriterien einer chronischen Migräne (ICHD-IIR 2006) publiziert, die jedoch zunächst nur im Anhang der Kopfschmerzklassifikation für Forschungszwecke aufgenommen sind und die originalen Kriterien von 2004 offiziell nicht ablösen [10].
- Zum anderen erlangte die Definition der chronischen Migräne des PREEMPT-Studienprogramms zum Einsatz von Botulinumtoxin Typ A (Botox®) bei chronischer Migräne faktische Bedeutung [8].

Entsprechend der verschiedenen Definitionen schwanken auch die Angaben zur Prävalenz der chronischen Migräne in der Bevölkerung, sie liegen aber auch bei den angegebenen Definitionen mit maximal 0,5% weiter in einem sehr niedrigen Bereich [11].

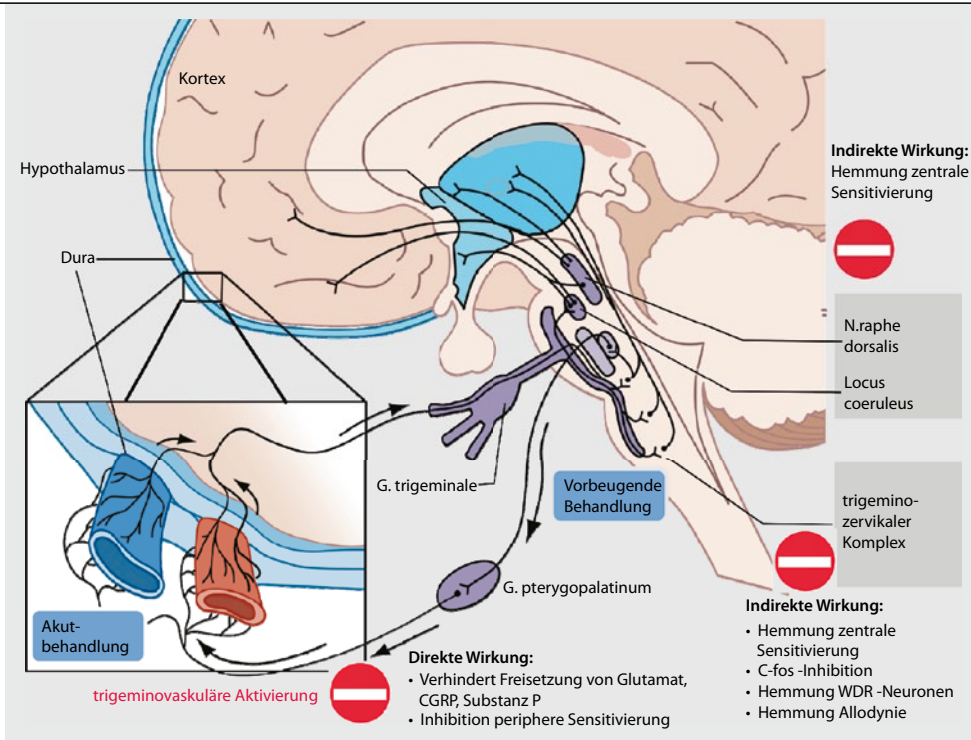
Da die regelmäßige Einnahme von Kopfschmerzmittelmedikamenten an mehr als 10 Tagen/Monat mit der Gefahr der Entstehung von Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch einhergeht [9], ist die zentrale Bedeutung effektiver vorbeugender Therapiemaßnahmen bei Patienten mit einer chronischen Migräne evident. Zurzeit stehen jedoch für deren **► vorbeugende Behandlung** nur sehr wenige Optionen zur Verfügung. In den letzten Jahren wurden daher umfangreiche Studienprogramme zur Behandlung der chronischen Migräne aufgelegt [6]. Die Prophylaxe der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin Typ A stand dabei besonders im Mittelpunkt des Interesses.

Die umfangreichen Studiendaten führten am 08.07.2010 in England zur weltweit ersten Zulassung des Arzneimittels Botox® für die neue Indikation Prophylaxe von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer Migräne (Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat, von denen mindestens 8 Tage mit Migränekopfschmerzen einhergehen).

### Wirkmechanismus von Botulinumtoxin Typ A bei Migräne

Botulinumtoxin Typ A ist ein Proteinkomplex, der vom Bakterium *Clostridium botulinum* gebildet wird. Er besteht aus einem Typ-A-Neurotoxin und verschiedenen weiteren Proteinen.

Nach Aufnahme in das Zytosol von Nervenendigungen dissoziiert der Proteinkomplex und setzt das aktive Neurotoxin frei. Die resultierende **► Blockade der Acetylcholinfreisetzung** an präsynaptischen cholinergen Nervenendigungen erklärt die Wirkung von Botulinumtoxin Typ A bei einer Hyperhidrose, insbesondere aber bei Dystonien und Muskelspastik. Letztere gehen häufig auch mit Schmerzen einher, die durch eine Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A gebessert werden können. Eine direkte analgetische Wirkung von Botulinumtoxin Typ A zeigte sich dabei weder in tierexperimentellen Studien noch im Humanexperiment. Präklinische Studien belegten jedoch, dass Botulinumtoxin Typ A zusätzlich die periphere Freisetzung von inflammatorischen Neuropeptiden und Neurotransmittern hemmt, die in die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen und Entzündungen involviert sind. Diese schließen Glutamat, Substanz P, CGRP („calcitonin gene-related peptide“) und Neurokinin A ein.



**Abb. 1** ▲ Wirkmechanismen von Botulinumtoxin A in der Vorbeugung der chronischen Migräne (CGRP „calcitonin gene-related peptide“, G. Ganglion, WDR „wide dynamic range neurons“)

Eine Vorbehandlung mit Botulinumtoxin Typ A kann direkt die Sensitivierung von nozizeptiven Fasern in der Peripherie verhindern. Indirekt wird dadurch die zentrale afferente nozizeptive Aktivität moduliert [1, 2, 13].

Die Entstehung der chronischen Migräne wird auf eine nachhaltige ► **kortikale Übererregbarkeit** als Folge einer zentralen Sensitivierung zurückgeführt, mit einer Erhöhung der Empfindlichkeit für Schmerzreize. Die Modulation dieser zentralen Übererregbarkeit steht im Mittelpunkt des angenommenen Wirkmechanismus von Botulinumtoxin Typ A in der Behandlung der chronischen Migräne (■ **Abb. 1**).

## Studien zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin Typ A

### Episodische Migräne

Die Rationale für die Anwendung von Botulinumtoxin Typ A bei Kopfschmerzen war zunächst die Hemmung einer übermäßigen Muskelanspannung als postulierte Kopfschmerzursache. Die Studien konzentrierten sich daher zunächst auf die Behandlung des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp. In randomisierten, placebokontrollierten Studien hierzu konnte jedoch kein Vorteil von Botulinumtoxin Typ A gegenüber Placebo nachgewiesen werden [17].

Botulinumtoxin Typ A wird auch zu kosmetischen Zwecken eingesetzt. Diese betrifft u. a. die Behandlung von Stirnfalten. Patienten berichteten als Nebeneffekt, dass zusätzlich bestehende Migränebeschwerden gelindert werden konnten. Diese Beobachtungen zur Wirksamkeit vom Botulinumtoxin Typ A führten zu einer Verlagerung der Indikation weg von der Behandlung von Kopfschmerzen vom Spannungstyp hin zur episodischen Migräne. Eine Übersicht zum Studienprogramm zeigt ■ **Abb. 2**. Während in offenen Studien zur Prophylaxe der episodischen Migräne über z. T. sehr gute Responderaten berichtet wurde [5], verliefen placebokontrollierte Studien entweder aufgrund fehlender Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht eindeutig [16] oder negativ [3, 14, 15]. Innerhalb der behandelten Patientenpopulation konnte jedoch eine Untergruppe identifiziert werden, die bedeutsam auf die Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A anspricht: Patienten mit einer chronischen Migräne.

Botulinumtoxin Typ A kann die zentrale afferente nozizeptive Aktivität modulieren

### ► Kortikale Übererregbarkeit

Eine Wirkung von Botulinumtoxin Typ A bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp bzw. in der Prophylaxe der episodischen Migräne konnte nicht nachgewiesen werden

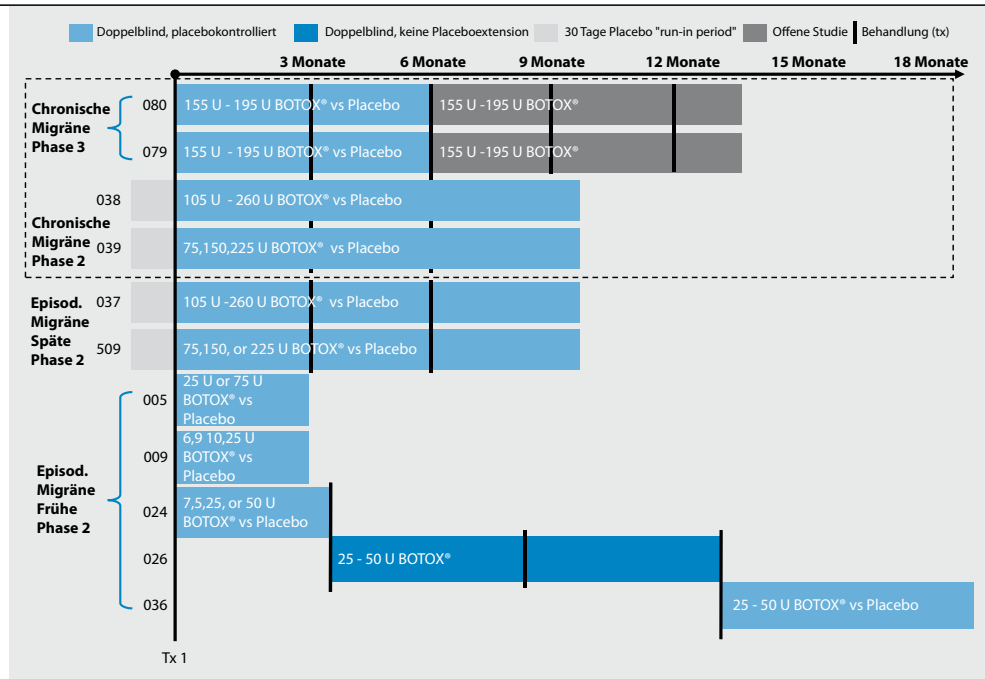


Abb. 2 ▲ Gesamtübersicht über das Studienprogramm

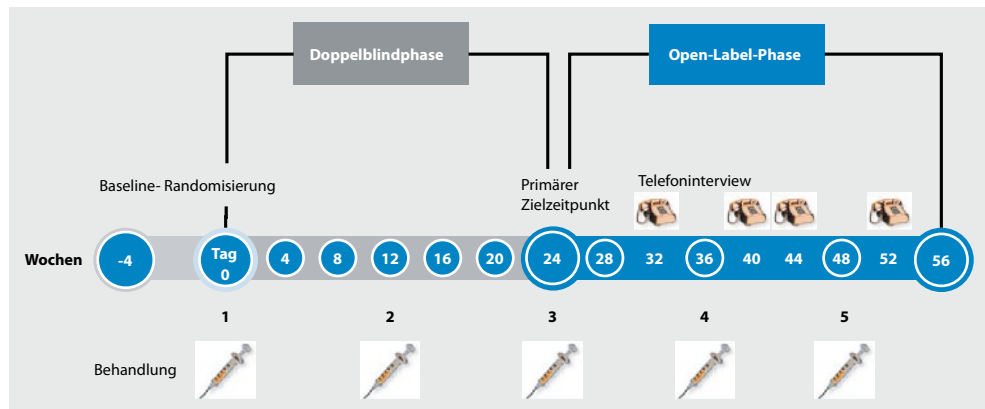


Abb. 3 ▲ Studiendesign der PREEMPT-Studien

## Chronische Migräne – PREEMPT-Studien

Zwischen Februar 2006 und August 2008 wurde aufgrund der oben erwähnten Resultate und Hinweise in einer gezielten Serie von randomisierten, kontrollierten Studien ein Wirknachweis für Botulinumtoxin Typ A (Botox®) bei Migräne angestrebt. Es wurden 2 identische multizentrische doppelblinde placebokontrollierte Studien durchgeführt:

- die PREEMPT<sub>1</sub>-Studie [4] in 51 Zentren in den USA und Kanada und
- die PREEMPT<sub>2</sub>-Studie [7] in 66 Zentren in den USA, Deutschland, Kanada, Großbritannien, Kroatien und der Schweiz.

Das Design sah eine 4-wöchige Baseline-Phase vor, auf die eine 24-wöchige doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenphase folgte. Die Patienten erhielten entweder 2 Behandlungen mit Botox® oder 2 Behandlungen mit Placebo. Anschließend folgte eine 32 Wochen andauernde offene Phase, in der die Patienten 3 Behandlungen mit Botox® erhielten (■ Abb. 3).

Für das PREEMPT-Studienprogramm wurde eine neue Definition einer chronischen Migräne (■ Tab. 1) gewählt [4, 7, 8], die sich von den 2004 veröffentlichten diagnostischen Kriterien der ICHD-II der IHS unterscheidet [9]. Eingeschlossen wurden damit Patienten

Für das PREEMPT-Studienprogramm wurde eine neue Definition einer chronischen Migräne gewählt

**Tab. 1** Definition einer chronischen Migräne im PREEMPT-Studienprogramm. (Nach [4, 7, 8])

Ausgewählte Ein- und Ausschlusskriterien
Mindestens 15 Kopfschmerztage im Monat mit jeweils mindestens 4 Kopfschmerzstunden am Tag
An mindestens 50% der Kopfschmerztage sind die ICHD-II-Kriterien einer Migräne ohne Aura, einer Migräne mit typischer Aura oder einer wahrscheinlichen Migräne erfüllt.
Kein Vorliegen einer Migränekomplikation (mit Ausnahme der chronischen Migräne), einer Migräne vom Basilaristyp, einer hemiplegischen oder ophthalmoplegischen Migräne
Kein Vorliegen eines pausenlosen Dauerkopfschmerzes
Ausschluss eines chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp, einer Hemicrania continua oder eines neu aufgetretenen täglichen Kopfschmerzes („new daily persistent headache“) bzw. eines sekundären Kopfschmerzes
Ein eventueller Medikamentenübergebrauch, definiert über eine Einnahme von Kopfschmerzakupunkturmedikation an mindestens 10 Tagen/Monat, war zugelassen.
ICHD Internationale Kopfschmerzklassifikation.

**Tab. 2** Therapieoptionen bei chronischer Migräne

Option	Empfehlungsstärke/Evidenz	Dosierungen
Botulinumtoxin A	A ↑	155–195 Einheiten Botox®/3 Monate
Topiramat	B ↑	50–100 mg/Tag
Valproinsäure	B ↔	500–1000 mg/Tag
Amitriptylin	B ↔	25–75 mg/Tag
β-Blocker (Metoprolol, Propranolol)	B ↔	50–150 mg/Tag
Flunarizin	B ↔	5–10 mg/Tag
Periphere Nervenstimulation, N. occipitalis	In klinischen Studien	

- mit chronischen primären Kopfschmerzen (d. h. definitionsgemäß an mindestens 15 Tagen/Monat),
- mit oder ohne Medikamentenübergebrauch,
- die an 8 oder mehr Tagen im Monat das Bild einer Migräne oder einer migräneartigen Störung und
- die zusätzlich an bis zu 14 Tagen im Monat das Bild eines episodischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp aufwiesen [9].

In jeder Behandlung erhielten die Patienten eine festgelegte Minimaldosis von 155 Einheiten Botox® oder Placebo an 31 festgelegten Injektionsorten mit festgelegter Dosierung an 7 spezifischen Kopf-/Halsmuskelbereichen (▣ **Abb. 4**). Die Prüfarzte konnten eigenständig zusätzlich bis zu 8 weitere Injektionen von Botox® oder Placebo bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 195 Einheiten unter Nutzung eines ► **„follow the pain“-Paradigmas** an 3 der spezifizierten Kopf-/Nackemuskelgebiete vornehmen.

Die Patienten wurden stratifiziert nach mit oder ohne Medikamentenübergebrauch in die Verum- oder die Placebogruppe randomisiert. Die Definition von Medikamentenübergebrauch erfolgte entsprechend den ICHD-II-Kriterien.

Als Hauptwirksamkeitsparameter wurde in PREEMPT1 die Häufigkeit von Kopfschmerzepisoden per 28 Tage in den Wochen 21–24 definiert. Weitere sekundäre Wirksamkeitsparameter für jede 28 Tage dauernde Beobachtungsphase schlossen die ► **Häufigkeit der Kopfschmerztage**, die Häufigkeit der Migränetage und die Häufigkeit der Akuteinnahme von Kopfschmerzmedikamenten ein. Umfangreiche Daten zur kopfschmerzbedingten Behinderung der Lebensqualität wurden zusätzlich erfasst. Aufgrund der Erfahrungen in der zuerst beendeten PREEMPT1-Studie wurde in der noch laufenden PREEMPT2-Studie der Hauptwirksamkeitsparameter in Häufigkeit von Kopfschmerztagen per 28 Tage in den Wochen 21–24 geändert.

Insgesamt wurden 1384 Patienten in die beiden Studien aufgenommen, davon wurden 688 in die Verum- und 696 Patienten in die Placebogruppe randomisiert. Die Mehrzahl der Patienten mit insgesamt 65,5% wurde in die Gruppe mit Medikamentenübergebrauch stratifiziert (906 von 1384).

Die Doppelblindphase schlossen 88,2% der mit Botox® und 90,4% der mit Placebo behandelten Patienten ab, 72,6% aller Patienten schlossen auch die offene Phase komplett ab.

Die Analyse der Patientencharakteristika ergab, dass die behandelten Patienten ► **schwere Kopfschmerzverläufe** aufwiesen. Die Probanden berichteten im Mittel etwa 20 Kopfschmerztage pro Monat [8].

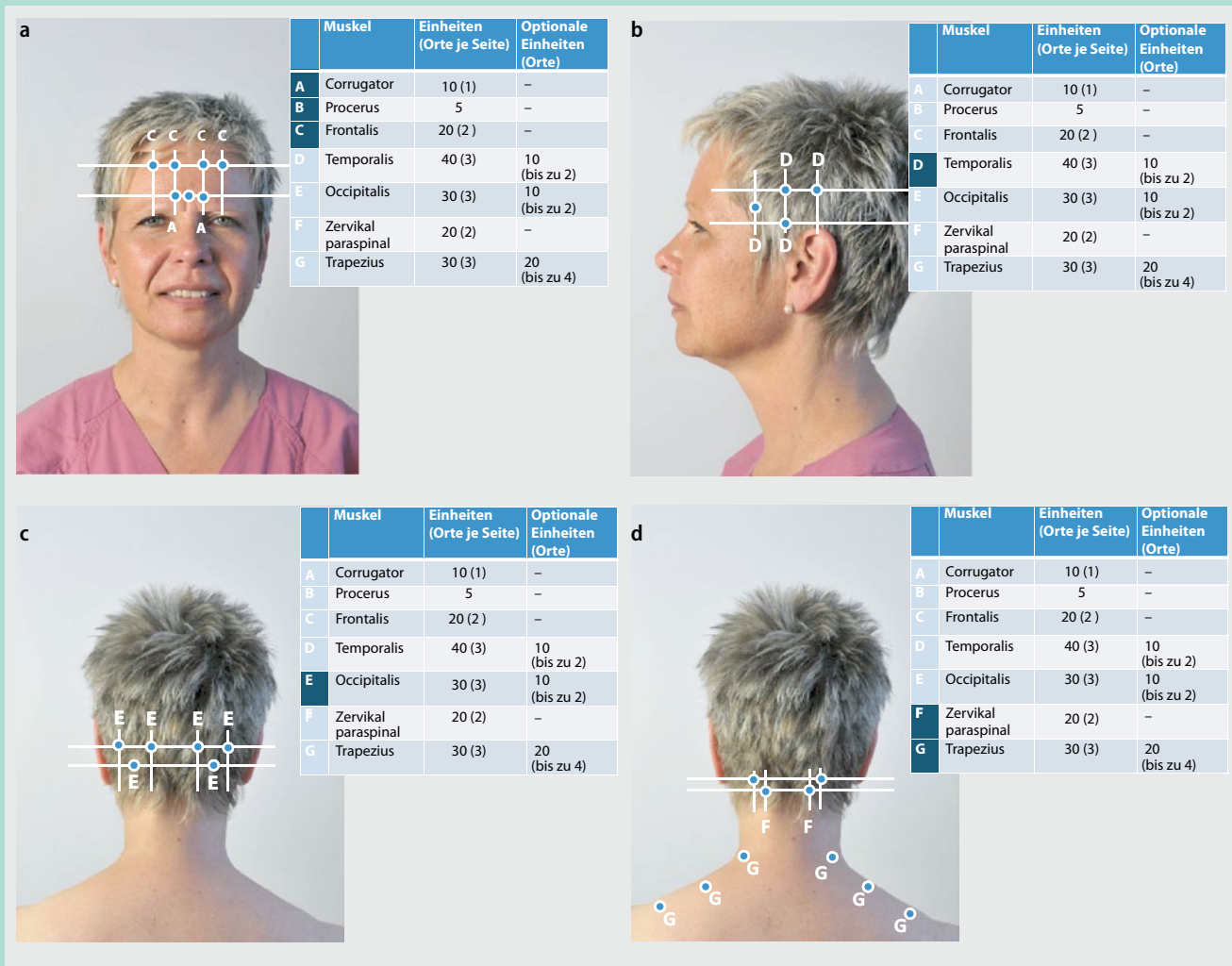
### ► „Follow the pain“-Paradigma

In den PREEMPT-Studien wurden die Patienten stratifiziert nach mit/ohne Medikamentenübergebrauch in die Verum- oder die Placebogruppe randomisiert

### ► Häufigkeit der Kopfschmerztage

### ► Schwerer Kopfschmerzverlauf





**Abb. 4** ▲ Injektionsorte und -dosierungen im PREEMPT-Studienprogramm zur Behandlung der chronischen Migräne mit Botox®, Dosis pro Injektionsort 5 U, **a** M. corrugator (A), M. procerus (B), M. frontalis (C), **b** M. temporalis (D), **c** M. occipitalis (E), **d** M. trapezius (G) und zervikale paraspinale Muskeln (F). (Nach [4, 7, 8])

Die PREEMPT-Studien zeigten eine im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktion des Zielparameters Kopfschmerztage pro Monat

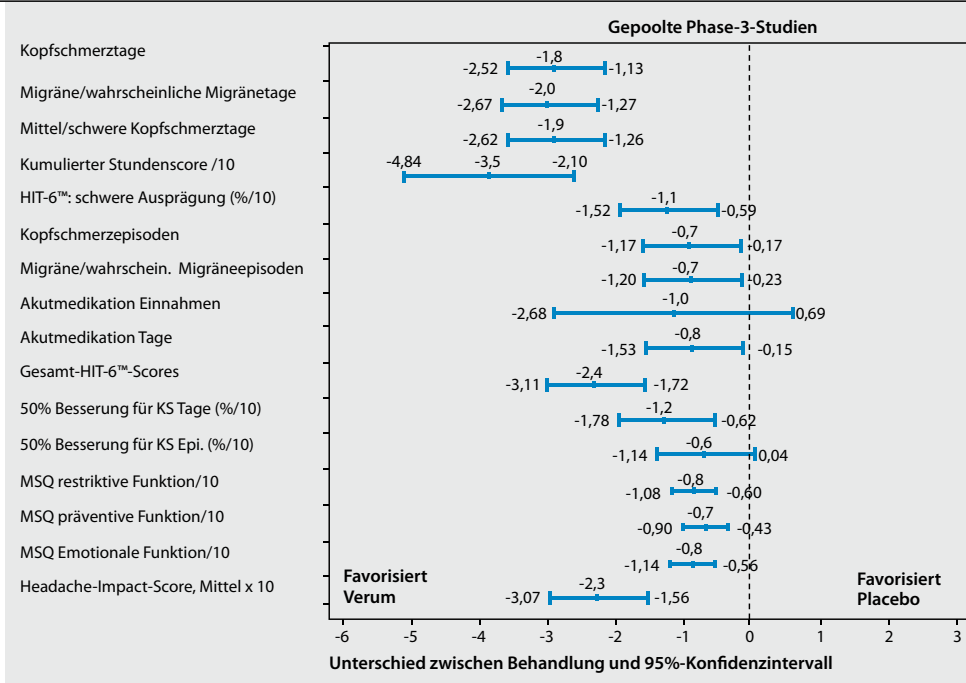
Sicherheit und Verträglichkeit von Botox® in den PREEMPT-Studien entsprechen dessen Profil bei intramuskulären Injektionen

- ▶ **Nackenschmerzen**
- ▶ **Muskelschwäche**
- ▶ **Sinusitis**

Die gepoolten Daten der beiden PREEMPT-Studien zeigten eine im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktion des Zielparameters Kopfschmerztage pro Monat (■ **Abb. 5**). Im Schnitt nahm die Kopfschmerzhäufigkeit unter Botox® um 8,4 Tage im Monat ab im Vergleich zu 6,6 Tagen unter Placebo. Signifikant verbessert waren im Placebovergleich auch die Parameter Häufigkeit der Migräne/wahrscheinliche Migränetage, Häufigkeit der mittelstarken/starken Kopfschmerzstage, Anzahl der kumulativen Kopfschmerzstunden und die Anzahl der Patienten mit schweren HIT-6™-Kategorie-Scores (HIT-6: „headache impact test“). Lediglich die Zahl der eingenommenen Kopfschmerzkategorienmittel veränderte sich nicht signifikant, wenn auch die Zahl der Triptaneinnahmen signifikant sank.

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass ein signifikanter Unterschied zwischen Botox®- und Placebo-behandlung auch dann festzustellen war, wenn ein Medikamentenübergebrauch bestand [12].

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Botox® im PREEMPT-Studienprogramm [8] entsprachen dem bekannten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Substanz bei multiplen intramuskulären Injektionen. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren schwach oder mittelgradig ausgeprägt und remittierten spontan. Das einzige unerwünschte Ereignis mit einer Häufigkeit von mehr als 5% waren mit 8,7% **▶ Nackenschmerzen** sowie mit 5,5% **▶ Muskelschwäche** in der Botox®-Gruppe und Infekte der oberen Atemwege mit 5,3% in der Placebogruppe. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 4,8% der mit Botox® und bei 2,3% der mit Placebo behandelten Patienten auf. In der offenen Studienphase, in der alle Patienten mit Botox® offen behandelt wurden, traten Nackenschmerzen bei 5,8% und **▶ Sinusitis** bei 5,1% auf. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden von 3,8% der Patienten berichtet.



**Abb. 5** ▲ Gepoolte Daten aus den Phase-III-Studien: Gesamtübersicht der Ergebnisse (KS Kopfschmerzen, MSQ „Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire“)

## Konsequenzen für die praktische Anwendung

Für die Indikation chronische Migräne stehen nur sehr wenige medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung (■ **Tab. 2**). Mit wenigen Ausnahmen wurden die heute bekannten, bei episodischer Migräne wirksamen Prophylaktika für die Indikation chronische Migräne nicht spezifisch untersucht. Als einzige Option zur vorbeugenden Behandlung der chronischen Migräne mit statistisch belegter Wirksamkeit ist ► **Topiram** verfügbar [6]; seine Wirksamkeit ist jedoch bei chronischer Migräne limitiert, die Behandlung geht mit z. T. ausgeprägten und intolerablen ► **zentralnervösen Nebenwirkungen** einher.

Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit, für diese besonders schwer betroffene Gruppe von Migränepatienten eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen. Die Studienergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Botox® im Vergleich zur Placebo eine signifikante Verbesserung sowohl für den Hauptzielparameter als auch für sekundäre Wirksamkeitsparameter zur Folge hatte. Dies gilt insbesondere für die Häufigkeit von Kopfschmerz- und Migränetagen pro Monat. Obwohl der therapeutische Gesamteffekt insgesamt nicht sehr ausgeprägt war, war er dennoch mit dem von Topiram in der vorbeugenden Behandlung der chronischen Migräne vergleichbar. Hervorzuheben ist, dass sich die Behinderung durch die Migräne und die Auswirkungen auf die Lebensqualität unter Botox® deutlich besserten, während Placebo nicht in der Lage war, diesbezüglich eine signifikante Änderung zu erzielen. Die Wirksamkeit von Botox® wurde bei wiederholter offener Anwendung mit einem Abstand von 3 Monaten zwischen den einzelnen Zyklen nachhaltig aufrechterhalten und konnte reproduziert werden [12]. Im Kontrast zu anderen Migräneprophylaktika zeigte Botox® auch eine Besserung in der Subgruppe von Patienten, die einen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz aufwiesen.

Die umfangreiche Datenanalyse ergab keine neuen Hinweise auf bisher unbekanntes Sicherheitsrisiken oder Unverträglichkeitsreaktionen. Die Studienmedikation zeigt eine gute Verträglichkeit. Im Vergleich mit vielen anderen Migräneprophylaktika wiesen die Patienten in den PREEMPT-Studien eine hohe Compliance bei der Behandlung mit Botox® im Therapieverlauf auf.

Insgesamt stellt Botox® für die Indikation chronische Migräne eine bisher einzigartige Behandlungsoption dar. Im Vergleich zu sonstigen Migräneprophylaktika wirkt es lokal ohne systemische Nebenwirkungen und ohne zentralnervöse Effekte. Das Nebenwirkungsspektrum ist im Vergleich zu den bisher bekannten Migräneprophylaktika vorteilhaft.

### ► Topiram

### ► Zentralnervöse Nebenwirkung

Die Behinderung durch die Migräne und die Auswirkungen auf die Lebensqualität verbesserten sich unter Botox® deutlich

Botox® wirkt auch bei Patienten mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerz



Die Behandlung mit Botox® muss in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebunden sein, das auch verhaltensmedizinische Ansätze beinhaltet

Die Phase-III-Studien ergaben zwar eine klinische Wirksamkeit von Botox®, es wurde jedoch auch deutlich, dass nur eine partielle Verbesserung bei der chronischen Migräne erwartet werden darf. Die Behandlung muss daher weiter in einem therapeutischen Gesamtkonzept erfolgen, das auch verhaltensmedizinische Ansätze beinhaltet. Dennoch steht mit Botulinumtoxin Typ A erstmals eine Behandlungsoption bei chronischer Migräne zur Verfügung, die ihre Wirksamkeit auch in einem umfangreichen Studienprogramm belegte.

Botox® ist bisher das weltweit einzige Medikament, das spezifisch für die Indikation chronische Migräne bei Erwachsenen zugelassen ist. Die Erstzulassung erfolgte in England im Juli 2010, sie bezieht sich auf die Vorbeugung von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer Migräne ( $\geq 15$  Kopfschmerztage,  $\geq 8$  Tage mit Migräne pro Monat). Inzwischen erfolgte eine Zulassung für die Indikation chronische Migräne in weiteren Ländern einschließlich den USA. Für Deutschland ist sie beantragt.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. H. Göbel**

Migräne- und Kopfschmerzzentrum, Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzambulanz  
Heikendorfer Weg 9–27, 24149 Kiel  
hg@schmerzambulanz.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin:

Die Autoren haben für folgende Gesellschaften Vorträge gehalten, sie beraten, klinische Studien konzipiert oder durchgeführt: Al-lergan, Almirall-Prodesfarma, Astra-Zeneca, Bayer Vital, Berlin-Chemie, Bionorica, Bristol Myers Squibb, Fujisawa, Glaxo Smith Kline, Grünenthal, Hermal, Ipsen-Pharma, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Krewel-Meuselbach, Lichtwer, Menarini Pharma, Merz Pharmaceuticals, Minster Pharmaceuticals, MSD, Novartis, Pfizer, Pharmacia, Sandoz, Schaper und Brümmer, Schwarz-Pharma, Weber & Weber, Smith Kline Beecham.

### Literatur

1. Aoki KR (2003) Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 43:59–515
2. Aoki KR (2005) Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 26:785–793
3. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL et al (2007) Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 47:486–499
4. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30:793–803
5. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A et al (2000) Botulinum toxin type A (Botox) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123:669–676
6. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ et al (2009) Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 29:1021–1027
7. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30:804–814
8. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 50:921–936
9. Headache Classification Committee, Olesen J, Boussier MG et al (2004) The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* [Suppl 1] 24:1–160
10. Headache Classification Committee, Olesen J, Boussier MG et al (2006) New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 26:742–746
11. Katsarava Z, Manack A, Yoon MS et al (2011) Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia* 31:520–529
12. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (2010) Botulinum toxin A (Botox). MHRA 2010:1–117, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/web-siteresources/con108643.pdf>
13. Meng J, Ovsepiyan SV, Wang J et al (2009) Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. *J Neurosci* 29:4981–4992
14. Petri S, Tölle T, Straube A et al (2009) Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. *Eur Neurol* 62:204–211
15. Shuhendler AJ, Lee S, Siu M et al (2009) Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 29:784–791
16. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S (2000) Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 40:445–450
17. Silberstein SD, Göbel H, Jensen R et al (2006) Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 26:790–800

# CME-Fragebogen

## kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

**Bitte beachten Sie:**

- Antwortmöglichkeit nur online unter: [CME.springer.de](http://CME.springer.de)
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

**Was zählt *nicht* zur Definition einer chronischen Migräne im PREEMPT-Studienprogramm Botox® zur Prophylaxe der chronischen Migräne?**

- Mindestens 15 Kopfschmerz-tage im Monat mit jeweils mindestens 4 Kopfschmerz-stunden am Tag
- An mindestens 50% der Kopfschmerztage sind die ICHD-II-Kriterien einer Migräne ohne Aura, einer Migräne mit typischer Aura oder einer wahrscheinlichen Migräne erfüllt.
- Kein Vorliegen einer Migräne vom Basilaristyp, einer hemi-plegischen oder ophthalmo-plegischen Migräne
- Kein Vorliegen eines pausenlo-sen Dauerkopfschmerzes
- Kein Vorliegen eines Medi-kamentenübergebrauchs definiert über eine Einnahme von Kopfschmerzazutmedika-tion an mindestens 10 Tagen/ Monat

**Die Freisetzung welches Polypeptids wird durch Botox® *nicht* beeinflusst?**

- Glutamat
- Substanz P
- Neurokinin A
- Serotonin
- „Calcitonin gene-related pep-tide“ (CGRP)

**Für welche prophylaktische Substanz gibt es neben Botox® einen Wirknachweis bei der chronischen Migräne?**

- Propranolol
- Topiramal
- Amitriptylin
- Flunarizin
- Lamotrigin

**Welche Konstellation erlaubt die Diagnose einer chronischen Migräne nach der Definition des PREEMPT-Studienpro-gramms Botox® zur Prophylaxe der chronischen Migräne?**

- Mindestens 15 Kopfschmerz-tage im Monat und davon mindestens 4 Migräneattacken
- Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und 10 Tage Migräne im Monat
- 15 Migränetage im Monat jeweils mit Triptaneinnahme
- 7 Tage Kopfschmerz vom Spannungstyp und 7 Tage Migräne mit Aura im Monat
- Täglich 2 h Migräne mit gutem Ansprechen auf Triptan an jedem Tag

**Welche Muskeln wurden im PREEMPT-Studienprogramm Botox® zur Prophylaxe der chronischen Migräne *nicht* injiziert?**

- M. trapezius
- M. temporalis
- M. masseter
- M. frontalis
- M. occipitalis

**Um wie viele Tage nahm die Migränehäufigkeit im Monat im PREEMPT-Studienpro-gramm Botox® zur Prophylaxe der chronischen Migräne ab, wenn man die Daten der beiden PREEMPT-Studien poolt?**

- 2,4 Tage
- 4,4 Tage
- 6,4 Tage
- 8,4 Tage
- 10,4 Tage

**Was war mit 8,7% das häufigste unerwünschte Ereignis nach Botox®-Gabe im PREEMPT-Studienprogramm Botox® zur Prophylaxe der chronischen Migräne?**

- Nackenschmerzen
- Einseitige Ptosis
- Kaustörung
- Mundtrockenheit
- Allergische Hautreaktion

**Wie hoch war die injizierte Mindestdosis von Botox® im PREEMPT-Studienprogramm Botox® zur Prophylaxe der chronischen Migräne?**

- 25 U
- 50 U
- 100 U
- 155 U
- 190 U

**An wie vielen Injektions-orten wurde Botox® im PREEMPT-Studienprogramm Botox® zur Prophylaxe der chronischen Migräne auf einmal injiziert?**

- Mindestens 11
- Mindestens 21
- Mindestens 31
- Mindestens 41
- Mindestens 51

**In welchem Land wurde Botox® zuerst zur Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen?**

- England
- Italien
- USA
- Frankreich
- Deutschland

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf [CME.springer.de](http://CME.springer.de) verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de)