

# Role botulotoxinu A v profylaktické léčbě chronické migrény

**MUDr. Andrea Bártková, Ph.D.**

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Chronickou migrénu (CM) řadíme k neurologickým onemocněním, která jsou často nedostatečně diagnostikována a velmi obtížně léčena. Ve srovnání s epizodickou migrénou, chroničtí pacienti vykazují vyšší míru funkčního omezení a snížení pracovní produktivity i celkové kvality života. Tato osobní a socioekonomická zátěž akcentuje naléhavou potřebu adekvátní terapie. Ačkoliv v klinické praxi běžně užíváme široké spektrum perorálních profylaktik, léčba onabotulinumtoxinem A je v indikaci preventivní léčby CM první a doposud jedinou terapeutickou možností schválenou Food and Drug Administration (FDA). Tato práce se v přehledu zabývá historií i současností botulotoxinu při léčbě pacientů s CM.

**Klíčová slova:** chronická migréna, onabotulinumtoxin A, preventivní léčba.

## Botulinum toxin type A for the migraine prophylactic treatment Botulinum toxin type A for the migraine prophylactic treatment

Chronic migraine (CM) is a neurological disease that remains underdiagnosed and difficult to treat. In the comparison with episodic migraine, patients with CM show a higher degree conditional functional limitation, reduced work productivity and quality of life. This personal and socioeconomic burden emphasizes the urgent need for adequate treatment. Although we commonly use a wide range of oral preventatives in the clinical practice, currently the only the Food and Drug Administration (FDA) approved treatment for CM prevention is onabotulinumtoxin A. In this review, we discuss history and present perspectives of this therapy.

**Key words:** chronic migraine, preventative therapy, onabotulinumtoxin A.

## Úvod

Migréna patří mezi nejčastější neurologická onemocnění, se kterými se setkáváme v běžné klinické praxi. Jde o chronické onemocnění mozku, pro které je charakteristická bolest hlavy střední a silné intenzity, často jednostranná. Cefalea je spojena se zvýšenou citlivostí na zrakové, sluchové či čichové stimuly, nauzeou a zvracením. Potíže výrazně interferují s běžnými denními a pracovními aktivitami. Většina nemocných trpí epizodickou formou s frekvencí záchvatů nižší nežli 15 dní v měsíci. Při vyšší četnosti atak bolesti hlavy hovoříme o migréně chronické (CM).

CM se obvykle vyvíjí z migrény epizodické (EM). Je definována jako bolest hlavy vyskytující se 15 a více dní v měsíci, minimálně po dobu tří měsíců a nejméně 8 dní v měsíci musí splňovat

klinické atributy migrenózní cefaley (Headache Classification Committee, 2013) (tabulka 1). Výskyt CM je celosvětově odhadován asi na 1,4–3 % v obecné populaci (Natoli et al., 2010; Manack, Buse et Lipton, 2011). Ve srovnání s EM, tyto pacienti vykazují vyšší míru funkčního omezení, snížení kvality života i pracovní produktivity (Lanteri et al., 2011). Alarmující skutečností je, že náklady na léčbu až čtyřikrát převyšují náklady u skupiny s EM (Monakata et al., 2009). Tato osobní a socioekonomická zátěž akcentuje naléhavou potřebu adekvátní terapie, která doposud není zcela naplněna. Přestože v klinické praxi běžně užíváme široké spektrum perorálních profylaktik, léčba onabotulinumtoxinem A (Botox®) je v indikaci preventivní léčby CM od roku 2010 první a doposud jedinou terapeutickou možností schválenou Food and

Drug Administration (FDA). V České republice je použití onabotulinumtoxinu A u dospělých pacientů s CM schváleno Státním ústavem pro kontrolu léčiv od roku 2012.

## Historie

Botulotoxin je neurotoxin produkovaný anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*. Existuje v sedmi antigenně odlišných typech (A–G). V klinické praxi je v současné době nejšířeji využíván botulotoxin typu A. Pro medicínské účely je dostupný i botulotoxin typu B.

Botulotoxin v posledních třech letech našel uplatnění při léčbě různorodých klinických příznaků. Pro svůj myorelaxační efekt se používá zejména při léčbě onemocnění spojených se zvýšenou svalovou aktivitou nebo s autonomní dysfunkcí.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Andrea Bártková, Ph.D., andrea.bartkova@fnol.cz

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(2): 117–120

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 31. 8. 2016

**Tab. 1.** Chronická migréna – definice, upraveno dle ICHD-3 beta (Headache Classification Committee, 2013)

- Migréna nebo tenzní bolest hlavy s frekvencí 15 nebo více dní v měsíci, trvající po dobu nejméně 3 měsíců
- Vyskytující se u pacienta, který již v minulosti prodělal nejméně 5 atak bolestí hlavy splňujících kritéria pro migrénu s/bez aury
- Bolest hlavy nejméně po 8 dní v měsíci splňuje kritéria migrény s/bez aury nebo se zlepšuje po užití triptanů či ergotových derivátů

Korekce mimických vrásek za pomoci botulotoxinu je velmi populární v estetické medicíně.

Zlepšení chronických bolestí hlavy v souvislosti s aplikací botulotoxinu si prvně povšiml začátkem devadesátých let minulého století otorinolaryngolog William Binder u svých pacientek poté, co jim botulotoxinem ošetřil mimické vrásky (Binder et al., 2000). Částečný ústup bolestivých projevů popisovali po podání botulotoxinu rovněž nemocní s cervikální dystonií (Ashkenazi, 2010). Tato zjištění pak vedla k intenzivnímu výzkumu analgetického efektu botulotoxinu a možností jeho využití v klinické praxi.

## Mechanismus účinku

Botulotoxin účinkuje na nervový systém v mnoha úrovních, pravděpodobně na základě blokády uvolňování neurotransmiterů. Jeho schopnost blokovat uvolňování acetylcholinu z presynaptických terminálů na nervově svalové ploténce je dobře známa. Botulotoxin nejen redukuje uvolňování acetylcholinu na alfa motorických nervových zakončeních ve svalu (extrafúzální svalová vlákna), ale současně s inhibicí gamaneuronů snižuje aktivaci intrafúzálních svalových vláken ve svalových vřeténkách a snižuje tak la aferentní signalizaci do centrální nervové soustavy. Nabízí se teorie, že snížení aferentních vstupů z tonické svalové kontrakce by mohlo vysvětlit zlepšení bolestivých projevů např. u pacientů se spasticitou. Extrapolace této teorie na bolest hlavy je ovšem problematická, neboť svaly hlavy obsahují jen málo svalových vřetének.

Několik in vitro a in vivo prací ukázalo, že botulotoxin omezuje uvolňování neurotransmiterů a neuropeptidů (glutamátu, substance P, calcitonin gene related peptidu (CGRP), které se podílí na vzniku zánětlivé bolesti (Cui et al., 2004; Welch, Purkiss et Foster, 2000; Purkiss et al., 2000; Durham et Cady, 2004).

Předpokládá se ovlivnění centrálních struktur bolesti zejména v oblasti trigeminálního ganglia a trigemino-cervikálního komplexu

v mozkovém kmeni, které je způsobeno snížením uvolňování substance P ve spinálním gangliu zadních míšních kořenů a CGRP v trigeminálním gangliu. Tím, že toxin brání uvolňování neurotransmiterů a mediátorů bolesti z periferních nervových zakončení tlumí periferní senzitivizaci a nepřímo také zasahuje i senzitivizaci centrální. Dále byl prokázán retrográdní transport botulotoxinu A v centrálních trigeminálních neuronech, tlumící centrálně zprostředkované uvolnění neuropeptidů a takto přímo inhibující centrální senzitivizaci (Pavone et Lusietto, 2012).

Analgetického efektu je dosaženo při dávkách botulotoxinu, které neovlivňují svalový tonus a pravděpodobně jde o mechanismus zcela nezávislý na efektu myorelaxačním (Cui et al., 2004).

## Postavení botulotoxinu A v terapii bolestí hlavy

V průběhu let byl botulotoxin A vyzkoušen v profylaktické terapii u řady typů primárních bolestí hlavy. Překvapivě selhal u tenzního typu, kde je zvýšený tonus perikraniálních svalů považován za jeden z etiopatologických faktorů. Přesto, že u epizodické migrény nebyl přínos botulotoxinu prokázán, podrobné analýzy některých těchto studií ukázaly dobrou terapeutickou odpověď u subpopulace pacientů s vyšší frekvencí atak (Auror et al., 2007; Jackson, Kuriyama et Hayashino, 2012).

Toto zjištění vedlo k upření pozornosti na výzkum využití botulotoxinu v profylaktické léčbě u pacientů s chronickou migrénou (Mathew et al., 2005; Dodick et al., 2005; Silberstein et al., 2005).

V roce 2012 publikovaná metaanalýza 27 randomizovaných klinických studií srovnávajících efekt botulotoxinu A s placebem a čtyřech studií s komparací botulotoxinu s jiným perorálním profylaktikem vyhodnotila jeho přínos jako nulový v terapii tenzního typu bolesti hlavy a epizodické migrény. Účinek při léčbě chronické migrény nebo chronické denní bolesti hlavy byl hodnocen jako malý až střední, neboť frekvence bolestí hlavy se snížila o 2–3 dny za měsíc (Jackson, Kuriyama et Hayashino, 2012).

Již před tím, v říjnu 2010, FDA na základě výsledků dvou klinických studií PREEMPT 1, 2 (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), schválila terapii onabotulinumtoxinem A v indikaci léčby chronické migrény.

## PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) program

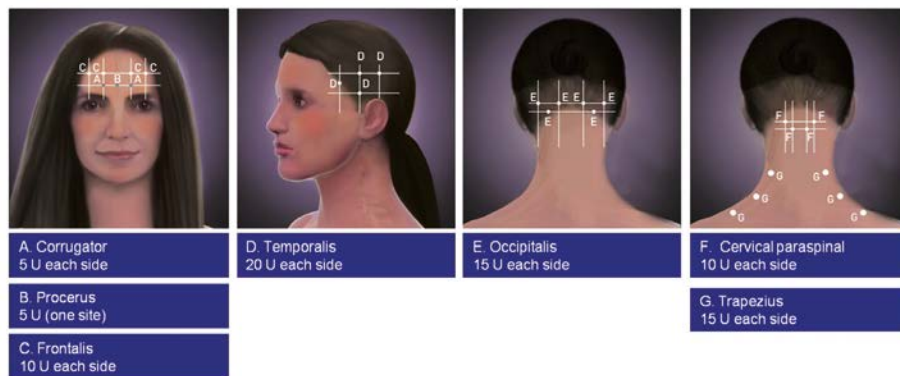
Cílem PREEMPT programu bylo porovnat účinnost a bezpečnost onabotulinumtoxinu A v profylaktické terapii dospělých nemocných s chronickou migrénou s injekčně podávaným placebem. Klinické sledování probíhalo v USA a Evropě ve dvou multicentrických, dvojitě zaslepených studiích (PREEMPT 1, 2) s 24 týdny trvající, placebem kontrolovanou fází, na niž navazovala otevřená fáze v délce 32 týdnů. Do obou studií bylo zařazeno celkem 1 384 pacientů s diagnózou chronické migrény.

Ve studii bylo vytvořeno aplikační paradigma, dle kterého bylo fixně podáno minimálně 155 jednotek onabotulinumtoxinu A (Botox®, Allergan) rozděleně celkem do 31 bodů ve svazech hlavy a krku. Do každého ze vpichů v oblasti musculus procerus, corrugator, frontalis, temporalis, occipitalis, semispinalis a trapezius bylo aplikováno pět jednotek Botoxu („fixed site, fixed dose“ strategie) (obrázek 1). Aplikace dodatečných 40 jednotek do celkové dávky 195 jednotek byla ponechána na rozhodnutí terapeuta pro podání do osmi nejbolestivějších míst hlavy a krku („follow the pain“ strategie) (obrázek 2). Aplikace byla uskutečněna ve třech cyklech po 12 týdnech. Výběr intervenovaných svalů vycházel z lokalizace periferních senzitivních nervů. Cílem bylo ovlivnění trigeminálních (supraorbitální, supratrochleární a aurikulotemporální) větví, okcipitálních nervů a cervikálních senzitivních vláken z C3–C5.

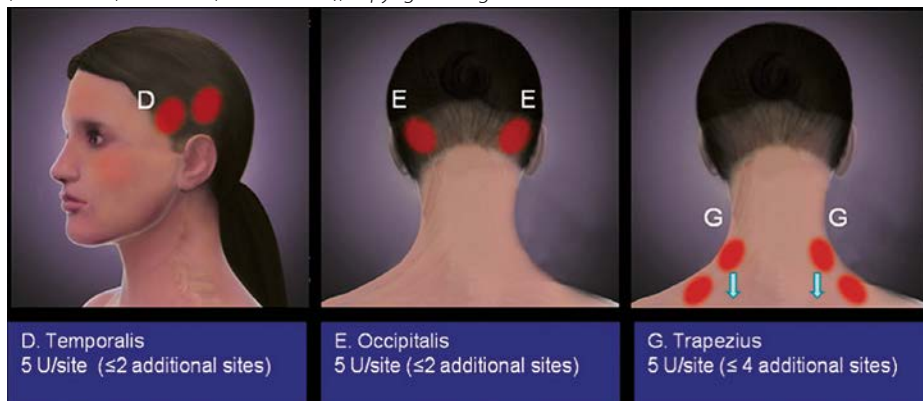
V obou studiích PREEMPT 1 a 2 bylo dosaženo signifikantní redukce v počtu dnů s migrénou při srovnání onabotulinumtoxinu s placebem ( $p=0,006$ ;  $p<0,001$ ). Ve studii PREEMPT 2 bylo dosaženo i signifikantní redukce frekvence bolestí hlavy ( $p=0,003$ ). Ve 24. týdnu udávalo více než 50% redukci dnů s migrénou 47,1 % pacientů léčených onabotulinumtoxinem, oproti 35,1 % pacientů v placebové větvi. Souhrnná analýza ukázala významnou redukci průměrného počtu dnů s bolestí hlavy (–8,4 onabotulotoxin A, –6,6 placebo;  $p<0,001$ ) i jednotlivých epizod bolestí hlavy (5,2 onabotulinumtoxin A, –4,9 placebo;  $p=0,009$ ) ve srovnání s výchozími hodnotami.

V PREEMPT programu byl zjištěn výrazný ústup řady dalších příznaků provázejících bolest hlavy, snížení hladiny úzkosti, zlepšení kvality

**Obr. 1.** Přehled aplikačních míst Botoxu® dle paradigmatu studie PREEMPT – „fixed site, fixed dose“ strategie, (Blumenfeld, Silberstein, Dodick 2010), copyright Allergan s.r.o.



**Obr. 2.** Přehled aplikačních míst Botoxu® dle paradigmatu studie PREEMPT – „follow the pain“ strategie, (Blumenfeld, Silberstein, Dodick 2010), copyright Allergan s. r. o.



života a výkonnosti (Diener et al., 2010; Dodick et al., 2010; Aurora et al., 2010).

Léčba onabotulinumtoxinem se v rámci PREEMPT paradigmatu ukázala jako bezpečná a dobře tolerovaná. Nežádoucí účinky se objevily v 62,4 % u onabotulinumtoxinu a v 51,7 % u placebové větve. Léčbu pro vedlejší efekt přerušilo pouze 3,8 % pacientů v aktivní větvi a 1,2 % ve skupině s placebem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily cervikalgie a bolest hlavy (9 % resp. 5 % onabotulinumtoxin; 3 % placebo) (Aurora et al., 2010). Bezpečnost a dobrou toleranci onabotulinumtoxinu A v dávce 75–260 jednotek potvrdila i v roce 2014 publikovaná metaanalýza čtyř dvojité slepých studií zahrnujících 2436 pacientů s CM (Diener et al., 2014). Ptóza víček, pravděpodobně nejnapadnější vedlejší efekt, se po podání onabotulinumtoxinu vyskytuje asi ve třech procentech případů (BOTOX® package insert. Irvine, CA, Allergan, Inc, 2004).

PREEMPT projekt byl předmětem debat a to zejména pro malý, přesto statisticky významný, rozdíl efektivity léčby ve srovnání s placebem. Při předpokladu kosmetických změn v oblasti čela po opakované aplikaci u aktivní větve bylo zpochybňováno důsledné zaslepení. Kontroverzním se zdálo být i zařazení 65 % pacientů s naduží-

váním akutní medikace, kteří tak podle starší klasifikace (Headache Classification Committee, 2006) nesplňovali diagnostická kritéria pro CM.

Přes veškeré výhrady, na základě výsledků studie PREEMPT 1, 2, byla a je léčba onabotulinumtoxinem A první a doposud jedinou schválenou terapeutickou alternativou chronické migrény. Navíc díky PREEMPT programu bylo vytvořeno a publikováno aplikační paradigma, které slouží jako návod standardizovaného podání onabotulinumtoxinu v klinické praxi (Blumenfeld, Silberstein et Dodick, 2010).

Je nutné mít na zřeteli fakt, že data z PREEMPT jsou specifická pro onabotulinumtoxin a nelze je extrapolovat na jiné komerčně dostupné typy botulotoxinu A jako abobotulinumtoxin a incobotulinumtoxin.

### Srovnání účinnosti onabotulinumtoxinu A s perorální profylaxí CM

Obecně lze říci, že není mnoho klinických studií zabývajících se preventivní terapií chronické migrény. Pacienti s chronickou migrénou většinou nebyli vzhledem k předpokládané farmakorezistenci do klinických sledování zařazováni. Existuje jen několik studií ověřujících účinnost

onabotulinumtoxinu A ve srovnání s perorální preventivní léčbou CM.

Na základě výsledků dvou studií lze srovnat efekt botulotoxinu a topiramátu. V první kohortové studii, zahrnující celkem 60 osob s chronickou migrénou, randomizovaných do dvou skupin (onabotulinumtoxin až 200 jednotek ve dvou cyklech po třech měsících versus topiramát 200 mg denně po dobu devíti měsíců), dosáhlo v devátém měsíci léčby poloviční nebo vyšší redukce počtu dní s bolestí hlavy 41 % osob léčených onabotulinumtoxinem A, resp. 43 % osob léčených topiramátem. K přerušení terapie pro intoleranci došlo u 2,7 % onabotulinumtoxinové skupiny a u 24,1 % u topiramátové skupiny (Mathew et Jaffri, 2009).

Druhá studie randomizovala 59 osob do skupiny s onabotulinumtoxinem v dávce do 200 jednotek nebo s topiramátem v denní dávce do 200 mg a injekci placeba. V devátém týdnu sledování došlo k poklesu dní s migrénou u obou skupin o 13,8 resp. 12,6 dní (Cady et al., 2011).

Na základě sledování 59 pacientů s epizodickou nebo chronickou migrénou randomizovaných do dvou skupin (100 jednotek botulotoxinu A + perorálního placeba versus 500 mg valproátu + injekce placeba) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v poklesu migrenózních dnů v obou skupinách. Ve skupině s valproátem bylo vysoké procento nežádoucích účinků a přerušení terapie pro intoleranci (Blumenfeld, Schim et Chippendale, 2008). Obdobného výsledku dosáhla i studie s 250 jednotkami botulotoxinu A versus 25–50 mg amitriptylinu (Magalhaes et al., 2010).

Na základě výsledků výše zmíněných studií lze říci, že onabotulinumtoxin při přímém srovnání s perorálními profylaktiky dosahuje srovnatelného účinku, ale významně nižšího výskytu nežádoucích účinků. Tyto vlastnosti činí z léčby onabotulinumtoxinem atraktivní terapeutickou variantu pro pacienty s CM a špatnou compliance či intoleranci perorální preventivní léčby.

### Současné postavení onabotulinumtoxinu v profylaktické léčbě CM

Na základě PREEMPT subanalýz a výsledků dalších otevřených studií již není pochyb o účinnosti terapie onabotulinumtoxinu A v preventivní léčbě chronické migrény. Sledování v čase ukázalo kumulativní efekt a dobrou bezpečnost u osob, které absolvovaly pět cyklů léčby onabotulinum-

toxinu. Proto, pokud nedojde ke zlepšení po prvním cyklu, měla by být zvážena aplikace druhé i třetí (Aurora et al., 2014).

Pro dobrý klinický efekt je klíčový výběr vhodného pacienta. Na základě mnohých zkušeností s používáním onabotulinumtoxinu A při léčbě CM se ukazuje, že mezi dobré respondéry patří nemocní s jednostrannou bolestí, alodynií skalpu a zvýšeným napětím perikraniálního svalstva, pacienti, s kratším trváním onemocnění, případně ti, kteří neprofitovali z žádné perorální profylaktické medikace (Mathew, Kailasam et Meadors, 2008; Sandrini et al., 2011; Eross et al., 2005).

Studie posledních let prokázaly účinnost onabotulinumtoxinu i ve skupině pacientů nadužívajících abortivní medikaci. U těchto osob

byla již tradičně preventivní medikace považována za neefektivní (Silberstein et al., 2013; Negro et al., 2015).

Nejčastěji uváděným důvodem, který brání rozšíření terapie onabotulinumtoxinem do každodenní klinické praxe je jeho cena. Pokud zvážíme náklady plynoucí z nadužívání akutní medikace, je při dobré klinické odpovědi u těchto pacientů terapie botulotoxinem cenově výhodná (Oterino, Ramo'n et Pascual, 2011; Christie et al., 2010). Recentní práce amerických autorů čerpající data z pohledávek velké zdravotní pojišťovací databáze sledovala náklady na zdravotní péči u pacientů s CM léčených iniciálně buď onabotulinumtoxinem, nebo perorálními profylaktiky. Srovnáním bylo zjištěno, že pacienti léčení botulotoxinem

mají signifikantně nižší pravděpodobnost akutního ošetření a hospitalizace (Hepp et al., 2016).

## Závěr

Léčba onabotulinumtoxinem A je v indikaci preventivní léčby CM první a doposud jedinou schválenou terapeutickou možností. V České Republice je onabotulinumtoxin A (Botox®) registrován pro preventivní terapii CM u dospělých nemocných od roku 2012. V současné době však není hrazen ze strany zdravotních pojišťoven. Léčba by měla být zvážována zejména u pacientů s CM s/bez nadužívání akutní medikace po selhání dvou perorálních profylaktik, popř. u osob se špatnou tolerancí či kontraindikací standardní profylaktické terapie.

## LITERATURA

- Ashkenazi A. Botulinum toxin type A for chronic migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 140–146.
- Aurora SK, Dodick DW, Diener H-C, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, Silberstein SD. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 61–70.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF. 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.
- Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenberg AM. Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007; 47: 486–499.
- Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Achenbach LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (Botox) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 669–676.
- Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008; 48: 210–220.
- Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW. 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.
- Cady R, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind placebo pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011; 51: 21–32.
- Cui M, Khanjoui S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004; 107: 125–133.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF. 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.
- Diener HC, Dodick DW, Turkel CC, Demos G, DeGryse RE, Earl NL, Brin MF. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. *Eur J Neurol* 2014; 21(6): 851–859.
- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse RE, Brin MF, Silberstein SD. 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.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF. 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.
- Durham PL, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44: 35–44.
- Eross EJ, Gladstone JP, Lewis S, Rogers R, Dodick DW. Duration of migraine is a predictor for response to botulinum toxin type A. *Headache* 2005; 45: 308–314.
- Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808.
- Headache Classification Committee, Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742–746.
- Hepp Z, Rosen NL, Gillard PG, Varon SF, Mathew N, Dodick DW. Comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA versus oral migraine prophylactic medication on headache related resource utilization in the management of chronic migraine: Retrospective analysis of a US based insurance claim database. *Cephalalgia* 2016; 0(0): Epub ahead of print.
- Christie SN, Giammarco R, Gawel M, Mackie G, Gladstone J, Becker WJ. Botulinum toxin type A and acute drug costs in migraine with triptan overuse. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 588–594.
- Jackson LJ, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension type headaches in adults. A meta analysis. *Jama* 2012; 307(16): 1736–1745.
- Lanteri Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse. A systematic review. *Cephalalgia* 2011; 31: 837–850.
- Magalhaes E, Menezes D, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 463–466.
- Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15(1): 70–78.
- Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C. 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.
- Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009; 49: 1466–1478.
- Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache* 2008; 48: 194–200.
- Monakata J, Hazard E, Serrano D, Klingman D, Rupnow MF, Tierce J, Reed M, Lipton RB. Economic burden of transformed migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention study (AMPP). *Headache* 2009; 49: 498–508.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30(5): 599–609.
- Negro A, Curto M, Lionetto L, Cialesi D, Martelletti P. OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: a two years prospective study. *SpringerPlus* 2015; 4: 826.
- Pavone F, Lusietto S. Botulinum neurotoxin for pain management: insights from animal models. *Toxins* 2012; 2: 2890–2913.
- Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 1403–1406.
- Oterino A, Ramo'n C, Pascual J. Experience with onabotulinumtoxin A (BOTOX) in chronic refractory migraine: focus on severe attacks. *J Headache Pain* 2011; 12: 235–238.
- Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, Torelli P, Brighina F, Sances G, Nappi G. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain* 2011; 12: 427–433.
- Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, Aurora SK, Sirimanne M, DeGryse RE, Turkel CC, Dodick DW. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013; 331(1–2): 48–56.
- Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, DeGryse RE, Turkel CC. 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.
- Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2000; 38: 245–258.