

Baş Ağrısında Botulinum Toksini Kullanımının Yeri

Status on the Use of Botulinum Toxin for Headache Disorders

Stefan EVERS^a

^aDepartment of Neurology,
University of Münster, GERMANY

Yazışma Adresi/Correspondence:
Prof. Stefan EVERS, MD, PhD
Department of Neurology,
University of Münster,
Albert-Schweitzer-Str. 33,
48129 Münster, GERMANY
everss@uni-muenster.de

Current Opinion in Neurology 2006, 19:310-315

Kısaltma
IHS Uluslararası Baş Ağrısı Derneği

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins
1350-7540

ÖZET Derlemenin amacı: Baş ağrısı tedavisinde botulinum toksin A kullanımıyla ilgili yayınların ve çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu çalışmada, idiyopatik veya semptomatik baş ağrısının profilaktik tedavisinde botulinum toksini kullanımı konusunda veri tabanlarından ulaşılabilen çalışmalar ve yayınlanmış kongre bildirileri çalışma planları, baş ağrısı tanılarına ve sonuçların anlamına göre analiz edilmişlerdir. **Son bulgular:** Bugüne kadar gerilim tipi baş ağrısı ve migrenin profilaktik tedavisinde, botulinum toksin A kullanılması için randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü araştırmalardan yeterli oranda pozitif kanıt elde edilememiştir. Kronik günlük baş ağrısı (ilaç aşırı kullanımına bağlı olanlar dahil) tedavisinde alt gruplara göre (örneğin, başka bir profilaktik tedavi almayan hastalar) değişen oranda tutarsız pozitif kanıtlar vardır. **Özet:** Çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmaların büyük çoğunluğu botulinum toksin A'nın idiyopatik baş ağrısında etkili olduğunu doğrulamamaktadır. Kronik günlük baş ağrısı hastalarının alt gruplarının bu madde ile uzun süreli tedavisinden fayda görmeleri muhtemeldir. Gelecekte yapılacak olan klinik çalışmalar bu tip hasta grupları üzerine odaklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, gerilim tipi baş ağrısı, kronik günlük baş ağrısı, migren

ABSTRACT Purpose of review: Reports and studies on botulinum toxin A in headache treatment are increasing. The studies available from reference systems and published congress contributions on the prophylactic treatment of idiopathic and symptomatic headache with botulinum toxin were analyzed with respect to the study design, the headache diagnosis, and the significance of results. **Recent findings:** For the prophylactic treatment of tension-type headache and migraine, no sufficient positive evidence for a treatment with botulinum toxin A is obtained from randomized, double-blind, and placebo-controlled trials to date. For the treatment of chronic daily headache (including medication overuse headache), there is inconsistent positive evidence for subgroups (e.g. patients without other prophylactic treatment). **Summary:** The majority of double-blind and placebo-controlled studies do not confirm the assumption that botulinum toxin A is efficacious in the treatment of idiopathic headache disorders. It is possible that subgroups of patients with chronic daily headache benefit from a long-term treatment with this substance. Future clinical trials should focus on these defined patient groups.

Key Words: Botulinum toxin, chronic daily headache, migraine, tensiontype headache

Türkiye Klinikleri J Neur 2008;3(3):155-62

Geçtiğimiz 10 yıl içerisinde, botulinum toksininin başta baş ağrısı olmak üzere ağrı tedavisindeki yeri, çokça tartışılmıştır. İlk vaka sunumları, açık çalışmalar ve ön bulgu şeklindeki derlemeleri bazı sistematik derlemeler takip etmiş ve bu çalışmalar idiyopatik gerilim baş

ağrısında botulinum toksini kullanılmasına ilişkin çelişkili sonuçlar vermiştir.¹⁻⁵ Bu çalışmada bu konudaki kanıtlar, yakın dönemlerde yayınlanan ve farklı baş ağrısı hastalıklarının tedavisinde botulinum toksin kullanımının araştırıldığı plasebo kontrollü, çift-kör çalışmalar temelinde analiz edilmiştir. Botulinum toksini ile baş ağrısı tedavisinin araştırıldığı ilk döneme ait çok sayıda vaka sunumu ve vaka serileri için daha önceki derlemelere bakılabilir.⁴ Bu derleme medikal veri tabanlarında (Medline, Embase, Current Contents, Science Citation Index) yapılan literatür taramasına ve konuyla ilgili baş ağrısı ve ağrı kongrelerinde yayınlanan bildirilere dayanmaktadır. Aramada kullanılan anahtar kelimeler “botulinum”, “baş ağrısı” ve “migren”dir. Derlemeye sadece baş ağrısının profilaktik tedavileri üzerine yapılan çalışmalar alınmıştır. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından önerildiği gibi, migren ve gerilim tipi baş ağrılarının profilaksisiyle ilgili çalışmalarda en önemli primer sonlanma noktası olarak kullanılan baş ağrısı sıklığı değerlendirmeye alınmıştır.^{6,7} IHS

dışı bir tanı olan “kronik günlük baş ağrısı” farklı bir antite olarak kabul edilmiştir, çünkü çalışmalardan biri bu tip rahatsızlığı olan hastalar üzerinde durmuştur. Farklı veya diğer baş ağrısı tanısı almış veya birden fazla baş ağrısı olan hastalar “diğer” olarak gruplandırılmıştır.

Hem botulinum toksin A, hem de botulinum toksin B ile baş ağrısı tedavisinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktan olduğundan, sadece “botulinum toksin” terimi kullanılacaktır.

GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI

Tablo 1’de gerilim tipi baş ağrısı profilaksisinde botulinum toksin kullanımı ile ilgili çalışmalar listelenmiştir. Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalar üzerinde yapılmış randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü 10 çalışma analiz edilebilmiştir.⁸⁻¹⁷ Biri dışındaki çalışmaların hiçbirinde primer sonlanma noktasında botulinum toksininin baş ağrısı sıklığını azaltmada bir etkisi olduğunu gösteren herhangi bir kanıt bulunmamıştır.⁹ Tedavi alan grupta baş ağrılı günlerin sayısı belirgin oranda düşerken, pla-

TABLO 1: Gerilim tipi baş ağrısının profilaktik tedavisinde botulinum toksin kullanılması ile ilgili randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar.

Çalışma	Endikasyon	Hasta sayısı	Plasebo ile karşılaştırıldığında sonuçlar
Göbel ve ark. (1999) ⁸	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	10	Ağrı yoğunluğunda, baş ağrısı saatlerinde veya analjezik kullanımında önemli bir azalma yok.
Smuts ve ark. (1999) ⁹	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	41	Botulinum toksin uygulanan grupta üçüncü ayda başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, baş ağrısı yoğunluğunda azalma meydana gelmiş ve ağrısız gün sayısında önemli ölçüde artış olmuştur, ancak plasebo grubunda olmamıştır.
Rollnik ve ark. (2000) ¹⁰	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	21	Herhangi bir baş ağrısı parametresinde, botulinum toksin ile plasebo uygulaması arasında önemli bir farklılık yok.
Burch ve ark. (2001) ¹¹	Epizodik ve kronik tansiyon-tip baş ağrısı	41	Baş ağrısı sıklığında herhangi önemli bir farklılık yok.
Schmitt ve ark. (2001) ¹²	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	59	Herhangi bir baş ağrısı parametresinde, botulinum toksin ile plasebo uygulaması arasında önemli bir farklılık yok.
Schulte-Mattler ve Krack (2004) ¹³	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	113	Herhangi bir etkililik sonlanım noktasında önemli bir azalma yok.
Kokoska ve ark. (2004) ¹⁴	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	40	Baş ağrısı sıklığında önemli bir azalma yok, ağrı yoğunluğunda önemli bir azalma var.
Padberg ve ark. (2004) ¹⁵	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	40	Önemli sonuç yok.
Empl ve ark. (2005) ¹⁶	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	125	Önemli sonuç yok.
Silberstein ve ark. (2006) ¹⁷	Kronik tansiyon-tip baş ağrısı	300	Tedavi gruplarının hiçbirinde (150 U ile tedavi edilen grup plasebo verilen gruba göre 2. derecede) baş ağrısı sıklığında (birincil sonlanım noktası) önemli bir değişiklik yok; üç tedavi grubunda da tedaviye cevap veren hasta oranında önemli artış olmuştur.

sebo grubunda aynı etkinin gözlenmediği bu tek çalışmada, ne yazık ki iki grup arasında formal istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.⁹ Baş ağrısının şiddeti veya baş ağrısı süresi gibi bazı sekonder sonuçlanma noktalarında, pozitif bir trend veya alt grup analizleri yapılmalıdır. Çalışmalarda farklı dozlar ve farklı enjeksiyon bölgeleri kullanılmıştır; bu nedenle doğrudan karşılaştırma mümkün olmamaktadır. Bu çalışmaların tasarımları esas olarak, IHS'nin gerilim tipi baş ağrısı çalışmaları için hazırlanan kılavuzlarına göre yapılmıştır.⁶ Bu kılavuzlar arasında IHS kriterlerinin birinci versiyonu da yer almaktadır.¹⁸

Bundan başka randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü olmayan çalışmalarda da kafa karıştırıcı sonuçlar alınmıştır. Üç çalışmada, botulinum toksininin baş ağrısı sıklığı veya baş ağrısı zamanları üzerinde herhangi bir anlamlı etkisi gözlenmemiştir.¹⁹⁻²¹ Başka bir çalışmada, hem frontal, hem de oksipital alanlara uygulanan botulinum toksin tedavisi ile daha az sıklıkta enjeksiyon uygulanan diğer üç tedavi alt grubuna göre, baş ağrısı belirgin oranda azalmıştır.²² Aynı yazarın iki farklı çalışmasında, başka bir çalışmada da olduğu gibi hastaların büyük çoğunluğunda baş ağrısında düzelme gösterilmiştir.²³⁻²⁵ Bu son çalışmalar, ne yazık ki açık ve gözleme dayalı çalışmalardır. Uzun dönemli, kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada botulinum toksininin etkinliği bazı hastalarda bir yıl kadar sürdürülmüştür.²⁶

Özet olarak, biri dışında tüm randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü gerilim tipi baş ağrısı profilaktik tedavisinde botulinum toksininin yeri konulu çalışmalar primer sonuçlanma noktası için negatif sonuçlar vermiştir.

MİGREN

Migrenin profilaktik tedavisi için randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü yedi çalışmaya ulaşılmıştır (Tablo 2). Bu çalışmalardan beşi botulinum toksin uygulamasının iki ay sonrasında migren sıklığında anlamlı hiçbir azalmanın olmadığını göstermiştir.²⁷⁻³¹ Bunun yanında, bir çalışma botulinum toksini ile ağrı şiddetinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir ve başka bir çalışma da dört hafta sonra anlamlı azalma göstermiştir.^{27,31} Bir çalışmada düşük doz botulinum toksin (25 U Botox; Allergan, Inc., Irvine, CA, ABD), üç ay sonra migren ataklarını azaltmada plasebo grubuna göre anlamlı şekilde üstün bulunmuştur; ancak daha yüksek doz (75 U) ile migrende anlamlı bir düzelme sağlanamamıştır.³² Başka bir çalışmada, dört hafta sonra (başka bir zamanda değil) yüksek doz (düşük doz değil) botulinum toksin (240 U Dysport; Ipsen, Ltd.) plaseboya üstün bulunmuştur.³³ Sonda ki çalışma her nasılsa, hiç plasebo yanıtı göstermemiştir ve bu sebeple güvenilirliği şüphe altındadır.

Botulinum toksin ile migren profilaksisi üzerine yapılan bütün açık çalışmalar, hastaların bü-

TABLO 2: Migrenin profilaktik tedavisinde botulinum toksin kullanılması ile ilgili randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar.

Çalışma	Endikasyon	Hasta sayısı	Plasebo ile karşılaştırıldığında sonuçlar
Silberstein ve ark. (2000) ³²	Migren	123	25 U Botox (Allergan Inc, Irvine, CA, ABD) kullanılan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migren sıklığında önemli azalma olmuştur, 75 U uygulanan grupta önemli bir sonuç olmamıştır.
Brin ve ark. (2000) ²⁷	Migren	56	Migren sıklığında ya da sürecinde önemli bir azalma olmamıştır. Onikinci haftada ağrı yoğunluğunda önemli azalma olmuştur.
Evers ve ark. (2004) ²⁸	Migren	60	Önemli sonuç yok.
Saper ve ark. (2005) ²⁹	Migren	232	Önemli sonuç yok.
Relja ve ark. (2005) ³⁰	Migren	495	Önemli sonuç yok.
Chankrachang ve ark. (2005) ³¹	Aurasız migren	128	240 U Dysport (Ipsen, Ltd) uyguladıktan dört hafta sonra migren sıklığında önemli azalma olmuştur, 120 U uygulamasında veya herhangi diğer zaman noktasında önemli bir sonuç alınmamıştır.
Barrientos ve Chana (2003) ³³	Migren	30	Migren sıklığında önemli azalma olmuştur (buna rağmen, plaseboya hiç yanıt gelmemiştir).

yük çoğunluğunun enjeksiyonlardan faydalandığı yönünde pozitif sonuçlar göstermiştir.³⁴⁻⁴⁰ Bunun yanı sıra, bu çalışmalar karışık hasta gruplarında ve sadece geriye dönük dosya analizleri kullanılarak yapılmışlardır. Dahası, bazı çalışmalarda düzelme hastaların doldurduğu günlüklere göre değil de, hastaların izlenimlerine göre belirlenmiştir.

KRONİK GÜNLÜK BAŞ AĞRISI

Kronik günlük baş ağrısı konusunda, bu hastaların botulinum toksin tedavisine en iyi yanıtı verebileceklerini düşündüren gözlemsel çalışmalar nedeni ile, yakın zamanda daha geniş katımlı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu baş ağrısı tipi üzerine randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmalar Tablo 3'te sıralanmıştır. Üç farklı çalışma primer sonlanma noktası için negatif sonuçlar vermiştir.^{41,42,43} Ancak Mathew ve ark. tarafından yapılan çalışmanın önceden planlanan alt grup analizleri başka hiçbir profilaktik tedavi almayan hastalarda ve ilaç kötüye kullanımı olan veya olmayan kronik migren hastalarında belirgin düzelme olduğunu göstermiştir.^{43,44,45} Bu alt gruplar muhtemelen botulinum toksin ile uzun dönem tedaviden faydalanabilirler.

Hatta birkaç açık çalışma, gözleme dayalı çalışmalarda yanıt verenlerin oranı %50'ye kadar yükselse de, botulinum toksininin kronik günlük baş ağrısı tedavisinde hiçbir anlamlı etkisinin olmadığını göstermiştir.⁴⁶⁻⁵⁰

KÜME BAŞ AĞRISI

Küme baş ağrısının ve diğer trigeminootonomik baş ağrısı bozukluklarının tedavisinde botulinum toksini kullanımı konusunda sadece vaka sunumu düzeyinde yayın bulunmaktadır. Bir yazar kronik küme baş ağrısı olan dört ve epizodik küme baş ağrısı olan iki hastayı tedavi etmiştir.⁵¹ Hastaların ikisinde baş ağrısı aniden kesilmiş, iki hastada atak sıklığında orta dereceli bir düşüş izlenmiş ve iki hastada herhangi bir etkisi olmamıştır. Başka bir çalışmada içlerinden ikisinin enjeksiyon sonrasında fayda gördüğü dört hasta sunulmuştur.⁵² Bu iki hastadan biri altı gün sonra baş ağrısından kurtulurken, diğeri dokuz gün sonra fayda görmüştür.⁵³ Kronik paroksizmal hemikrani tedavisiyle ilgili bir başarılı vaka sunumu vardır.⁵⁴

DİĞER BAŞ AĞRILARI

Karma tipi veya semptomatik baş ağrısı olan hastalar üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu baş ağrısı tipleri üzerine yapılan randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmalar Tablo 4'te gösterilmiştir. Çoğunlukla servikojenik baş ağrısı olan hastalar bu çalışmalara alınmıştır. Bunun yanı sıra, eşlik eden migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi baş ağrısı tiplerinin kombinasyonu saptanan hastalar da incelenmiştir. Dört randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma, bu muhtelif baş ağrısı popülasyonu üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri botulinum toksininden yararlandığını göstermiş-

TABLO 3: Günlük kronik baş ağrısının profilaktik tedavisinde botulinum toksini kullanılması ile ilgili randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar.

Çalışma	Endikasyon	Hasta sayısı	Plasebo ile karşılaştırıldığında sonuçlar
Ondo ve ark. (2004) ⁴¹	Günlük kronik baş ağrısı	60	Önemli bir azalma yok, ancak birincil sonlanım noktasında eğilim var (p= 0.07) (baş ağrısı olan günler).
Silberstein ve ark. (2005) ^{42*}	Günlük kronik baş ağrısı	702	Baş ağrısı sıklığında önemli bir azalma yok.
Mathew ve ark. (2005) ^{43*}	Günlük kronik baş ağrısı	355	Birincil sonlanım noktası (baş ağrısı olmayan günlerde azalma) negatif; ikincil sonlanım noktası (azalma olan hasta yüzdesinin %50'den fazla olması) pozitif.
Dodick ve ark. (2005) ^{44*}	Günlük kronik baş ağrısı	228	Diğer profilaktik ilaçlardan almayan hastalarda baş ağrısı sıklığında önemli azalma meydana gelmiştir (çalışmanın alt inceleme ^{45*}).
Elkind ve Turkel (2005) ⁴⁵	Kronik migren	355	Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında çalışmanın tüm kollarında (105-260 U Botox; Allergan INC., Irvine, CA, ABD) migren sıklığında azalma olmuştur. ^{43*}

TABLO 4: Diğer baş ağrılarının profilaktik tedavisinde botulinum toksini kullanılması ile ilgili randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar.

Çalışma	Endikasyon	Hasta sayısı	Plasebo ile karşılaştırıldığında sonuçlar
Freund ve Schwartz (2000) ⁵⁸	Servikojenik baş ağrısı	26	Baş ağrısı olan günlerde önemli bir azalma yok; enjeksiyondan dört hafta sonra önemli ölçüde ağrı azalması ve "işaret aralığında" gelişme görülmüştür.
Schnider ve ark. (2001) ⁶⁰	Servikojenik baş ağrısı	33	Önemli sonuç yok.
Klapper ve ark. (2000) ²²	Diğer kronik baş ağrıları	56	Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, iki aylık bir zaman içerisinde, baş ağrısı yoğunluğu ve sürecinde önemli bir azalma olmuştur, baş ağrısı sıklığında önemli bir azalma olmamıştır.
Göbel ve ark. (2003) ⁵⁵	Migren ve kronik tansiyon-tip baş ağrısı	40	Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında hem migren hem de tansiyon-tip baş ağrısında önemli azalma olmuştur.

tir (örneğin, ağrı şiddeti), fakat primer sonlanım noktası olan baş ağrısı sıklığında botulinum toksin ile anlamlı bir azalma izlenmemiştir.²² Eşlik eden migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışma baş ağrısı sıklığında da pozitif sonuçlara ulaşmıştır.⁵⁵

Bu hasta grupları üzerinde yapılan açık çalışmalarda çoğunlukla pozitif sonuçlar gözlemlenmektedir. Bazı çalışmalarda hastaların %50'sinden fazlasında baş ağrısı şiddetinde veya sıklığında belirgin düzelme gözlenmektedir.^{52,56-58}

Saf servikojenik baş ağrısında, sadece iki randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmaya ulaşılabilmektedir. Bir çalışmada servikojenik baş ağrısı olan 24 hasta ve olası servikojenik baş ağrısı olan (servikojenik baş ağrısı ile gerilim tipi baş ağrısı arasında kesin ayırımın yapılması mümkün değildi) altı hasta tedavi edilmiştir.⁵⁹ Dört hafta sonraki kontrol muayenesinde botulinum toksin grubunda anlamlı bir ağrı azalması varken, ağrı sıklığında azalma izlenmemiştir. Daha başka bir çalışmada beş-altı haftalık botulinum toksin enjeksiyonu sonrasında sadece analjezik kullanımında ve ağrı süresinde azalma eğilimi görülmüştür, ancak baş ağrısı sıklığında herhangi bir azalma gözlenmemiştir.⁶⁰ Bu çalışmalardan başka sadece pozitif vaka sunumları vardır.^{52,61}

PATOFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

İdiyopatik baş ağrılarının botulinum toksin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmesinin açıklanması için, farklı patofizyolojik konsepti olan değişik hi-

potezler bulunmaktadır. Değişik yazarlar periferik miyojenik mekanizmanın yanı sıra santral antinöroseptif mekanizmaları da tartışmışlardır.^{62,63}

Botulinum toksininin potansiyel ağrı kesici etkisinin altında yatan mekanizmanın direkt miyotonolitik etkisinin olması çok açıktır; bu gözlem erişkin ve çocuk distoni vakalarının botulinum toksininin antispastik etkisinden bağımsız olarak ağrı azaltıcı etkisinin de olduğunu belirtmelerine dayanmaktadır.⁶⁴⁻⁶⁶ Bu hipotez, mekanizmayı tam açıklamada yeterli olmayabilir, çünkü bugüne kadar patolojik derecede artmış kas tonusunun primer baş ağrısının tek nedeni olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Periferik etki mekanizması deneysel hayvan çalışmalarında botulinum toksininin kas içcikleri üzerine olan etkisi ile desteklenmiştir.^{67,68} İntrafuzal ve ektrafuzal γ -liflerin doğrudan etkilendiği gösterilmiştir, bu da α -motor nöronların aktivitelerinin ve kas tonusunun azalmasına neden olmaktadır.

Botulinum toksininin santral etkileri üzerine yapılan deneysel çalışmalar ilacın nöron içine ve afferent olarak taşınabileceğini, ayrıca hipokampal nöron ve astrosit kültürleri tarafından da alınmasının mümkün olduğunu göstermiştir.^{69,70} Nöroseptif nöronların içerisine alınmaları, hücre veya hayvan modellerinde nöropeptidlerin (örneğin; substance P) salverilmesinin azalmasına neden olmaktadır.⁷¹⁻⁷³ Bir *invivo* modelde ise glutamat salınımını bloke ettikleri gösterilmiştir.⁶³ İnsan *invivo* çalışmalarında ayrıca botulinum toksini tarafından periferik nöropeptid salınımının azaltıldığı gösteril-

miştir.⁷⁴ Ancak, bu azalmanın analjezik etkisi yoktur. Diğer deneysel çalışmalarda insanlardaki kutanöz nosisepsiyon botulinum toksininden etkilenmemiştir, bu da botulinum toksininin olası analjezik etkisinin periferik antinoseptif mekanizmalardan kaynaklanmadığını göstermektedir.^{75,76}

SONUÇ

Baş ağrısı tedavisinde botulinum toksini kullanımı konulu yayınlanmış güncel bilgiler analiz edildiğinde, günümüzde bu tedavinin etkinliğinden söz etmek mümkün değildir. Çok optimist vaka sunumları ve açık çalışmalardan oluşan bir dönemden sonra, artık plasebo kontrollü ve çift-kör çalışmaları inceleyebilmekteyiz. Bu kanıta dayalı yaklaşım bize, botulinum toksininin idiyopatik baş ağrısı bozukluklarında tutarlı bir etkisinin olmadığını gösteren kötümser bir tablo çizmektedir. Büyük sayıdaki negatif kör çalışmalar ile geniş sayıdaki pozitif açık çalışmalar arasında büyük çelişkiler vardır.

Gerilim tipi baş ağrısı için, hemen hemen bütün randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar negatif sonuçlar vermiştir. Açık veya kontrolsüz çalışmalar içerisinde, pozitif ve negatif çalışmaların sayısı yaklaşık olarak eşittir. Negatif

sonuçların veya vaka sunumlarının yayınlanma ihtimalinin düşük olacağı gerçeğinin de göz önünde tutulması gerekmektedir. Migrenin profilaktik tedavisiyle ilgili neredeyse bütün çalışmalar negatiftir. Servikojenik baş ağrısı için, iki randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışma botulinum toksin sonrası baş ağrısı sıklığında anlamlı bir azalma göstermemiştir. Özet olarak, saf idiyopatik baş ağrısı bozuklukları botulinum toksini için endikasyon olarak kabul edilemezler.

Kronik günlük baş ağrısı için, hem randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmalardan, hem de açık çalışmalardan tutarlı bir sonuç çıkarılamamaktadır. Bu çalışmaların alt gruplarının analizi, bize botulinum toksini tedavisinden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi şansını verecektir. Büyük olasılıkla kronik günlük baş ağrısı olan (ilaç aşırı kullanımı olsun veya olmasın), şikâyetleri şiddetli olan ve başka bir profilaktik tedavi almayan hastalar, botulinum toksini tedavisinden fayda görebilecek uygun hasta grubudur. Bu hasta grubu popülasyon temelli epidemiyolojik çalışmalarda %1'lik bir yaygınlığa sahip oldukları için botulinum toksininin bu gruptaki klinik etkilerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması önerilmiştir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Kaynaklar ve okunması önerilenler

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
 • özel ilgi uyandıran
 •• önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.

1. Mathew NT, Kaup AO. The use of botulinum toxin type A in headache treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4:365-373.
2. Argoff CE. The use of botulinum toxins for chronic pain and headaches. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5:483-492.
3. Dodick DW. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside. *Headache* 2003; 43 (Suppl 1):25-33.
4. Evers S. Botulinum toxin and the management of chronic headaches. *Curr Opin Otolaryngol Neck Surg* 2004; 12:197-203.
5. Blumenfeld AM, Dodick DW, Silberstein SD. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders. *Dermatol Clin* 2004; 22:167-175.
6. Schoenen J. Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache. First edition: International Headache Society Committee on Clinical Trials. *Cephalalgia* 1995; 15:165-179.
7. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahöf C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000; 20:765-786.
8. Göbel H, Lindner V, Krack P, et al. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin. *Cephalalgia* 1999; 19:455.
9. Smuts JA, Baker MK, Smuts HM, et al. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurol* 1999; 6 (Suppl 4):99-102.
10. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, et al. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000; 40:300-305.
11. Burch CM, Koskoska MS, Glaser DA, Hollenbeck CS. Treatment of frontal tension headaches with botulinum toxin A. *Cephalalgia* 2001; 21:489.
12. 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.
13. Schulte-Mattler W, Krack P, BoNTTH Study Group. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004; 109:110-114.
14. Koskoska MS, Glaser DA, Burch CM, Hollenbeck CS. Botulinum toxin injections for the treatment of frontal tension headache. *J Headache Pain* 2004; 5:103-109.
15. Padberg M, de Bruijn SFTM, de Haan RJ, Tavy DLJ. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24:675-680.
16. Empl M, Ceballos-Baumann A, Tölle T, et al. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A (Dysport1): a double-blind multicentre study. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 2):II/61-II/62.

17. Silberstein SD, Göbel H, Jensen R, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006; 26 (in press).
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl 7):1-92.
19. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 1994; 34:458-462.
20. 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.
21. Rollnik JD, Karst M, Fink M, Dengler R. Botulinum toxin type A and EMG: a key to the understanding of chronic tension-type headaches? *Headache* 2001; 41:985-989.
22. Klapper JA, Mathew NT, Klapper A, Kailasam J. Botulinum toxin type A (BTXA) for the prophylaxis of chronic daily headache. *Cephalalgia* 2000; 20:292-293.
23. Relja M. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1997; 4 (Suppl 2):71-73.
24. Relja M. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: 1-year follow-up. *Cephalalgia* 2000; 20:336.
25. Freund BJ, Schwartz M. Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache* 2002; 42:1033-1037.
26. Relja MA, Klepac N. Botulinum toxin A as prophylactic treatment in chronic tension-type headache: long-term follow-up study. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 3):A349-A350.
27. Brin MF, Swope DM, O'Brian C, et al. Botox1 for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000; 20: 421-422.
28. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, et al. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24:838-843.
29. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled exploratory study comparing injection sites with low dose botulinum toxin type A in the prevention of episodic migraine. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 2):II/58.
30. 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 migraine headache. *J Neurol* 2005;252 (Suppl 2):II/62.
31. Chankrachang S, Arayawichanon A, Pongvarin N, et al. Botulinum toxin type A in migraine without aura prophylaxis: a 12 week prospective, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2005; 25:992-993.
32. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000; 40:445-450.
33. Barrientos N, Chana P. Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine headaches: a preliminary study. *J Headache Pain* 2003; 4: 146-151.
34. 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.
35. Mauskop A, Basdeo R. Botulinum toxin A is an effective prophylactic therapy for migraines. *Cephalalgia* 2000; 20:422.
36. Opida CL. Open-label study of myobloc (botulinum toxin type B) in the treatment of patients with transformed migraine headaches. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; 97 (Suppl 2):R33.
37. Tamura BM, Chang B. Botulinum toxin: application into acupuncture points for migraine. *Dermatol Surg* 2003; 29:749-754.
38. Behmand RA, Tucker T, Guyuron B. Single-site botulinum toxin type A injection for elimination of migraine trigger points. *Headache* 2003; 43:1085-1089.
39. Barrientos N, Chana P, de la Cerda A, Munoz G. Efficacy and safety of botulinum toxin in migraine: 1 year follow-up. *J Neurol Sci* 2003b; 214:91.
40. Eross EJ, Dodick DW. Duration of migraine illness is a predictor for response to Botulinum Toxin type A. *Cephalalgia* 2003; 23:739.
41. Ondo WG, Vuong KD, Derman HS. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. *Cephalalgia* 2004; 24:60-65.
42. 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.
- Primer sonlanma noktası açısından anlamlı bir sonuç göstermeyen, iyi tasarlanmış, placebo-kontrollü, çift-kör klinik bir çalışmada. Baş ağrısı tedavisinde botulinum toksin kullanımı üzerine bu güne kadar yapılmış en geniş çalışma.
43. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, et al. Botulinum toxin type A (Botox1) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45:293-307.
- Primer sonlanma noktası açısından anlamlı bir sonuç göstermeyen, iyi tasarlanmış, placebo-kontrollü, çift-kör klinik bir çalışma. Buna karşın alt grupların analizinde anlamlı sonuçlar alınmıştır
44. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, et al. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: sub-group analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45:315-324.
- Başka bir profilaktik tedavi almayan kronik günlük baş ağrısı hastalarında botulinum toksinin etkili olduğunu gösteren (post-hoc analizlerine rağmen) placebo kontrollü, çift-kör klinik çalışma
45. Elkind AH, Turkel CC. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of headache in migraineurs with 16 days or more days of headache per 30 days: effect on frequency of all headache attacks and headaches of > 4 hours in duration (randomised, double-blind, placebo-controlled study). *J Neurol* 2005;252: II/60.
46. Erdemoglu AK, Varlibas A. Long-term efficacy and safety of Botulinum toxin type A in refractory chronic daily headache. *Cephalalgia* 2003; 23:633.
47. Mauskop A. Botulinum toxin in the treatment of chronic daily headaches. *Cephalalgia* 1999; 19:453.
48. Robbins L. Botulinum toxin A for refractory chronic daily headache. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 3):A349.
49. Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM. Botulinum neurotoxin type A in the preventive treatment of refractory headaches: a review of 100 consecutive cases. *Headache* 2004; 44:794-800.
50. Conway S, Delplanche C, Crowder J, Rothrock J. Botox therapy for refractory chronic migraine. *Headache* 2005; 45:355-357.
51. Robbins L. Botulinum toxin A (Botox) for cluster headache: 6 cases. *Cephalalgia* 2000; 21:499-500.
52. Smuts JA, Barnard PWA. Botulinum toxin type A in the treatment of headache syndromes: a clinical report on 79 patients. *Cephalalgia* 2000; 20:332-337.
53. Freund BJ, Schwartz M. The use of botulinum toxin-A in the treatment of refractory cluster headache: case reports. *Cephalalgia* 2000; 20:329-330.
54. Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K. Botulinum Toxin A in the treatment of chronic paroxysmal hemicrania: a case report. *Cephalalgia* 2001; 21:506.
55. Gobel H, Heinze A, Zumbroich V, Heinze-Kuhn K. Treatment of coexisting migraine and chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2003; 23:690.
56. Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache* 1998; 38:468-471.

57. Borodic GE, Acquadro MA. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *J Pain* 2002; 3:21-27.
58. Blumenfeld A. Botulinum toxin type A as an effective prophylactic treatment in primary headache disorders. *Headache* 2003; 43:853-860.
59. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. *Headache* 2000; 40:231-236.
60. Schnider P, Moraru E, Bittner C, et al. Physical therapy and botulinum toxin type A in patients with cervical associated headache according to IHS-criteria: double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 3):A349.
61. Hobson DE, Gladish DF. Botulinum toxin injection for cervicogenic headache. *Headache* 1997; 37:253-255.
62. Guyer BM. Mechanism of Botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Rev Pain* 1999; 3:427-431.
63. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003; 43 (Suppl 1):9-15.
64. Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, et al. 'Off painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord* 1995; 10:333-336.
65. Wissel J, Müller J, Dressnandt J, et al. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:44-49.
66. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:116-121.
67. Filippi GM, Errico P, Santarelli R, et al. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 1993; 113:400-404.
68. Rosales RL, Arimura K, Ikenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin A injection. *Muscle Nerve* 1996;19:488-496.
69. Wiegand H, Erdmann G, Wellhöner HH. 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics on cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; 298:235-238.
70. Verderio C, Coco S, Rossetto O, et al. Internalization and proteolytic action of botulinum toxins in CNS neurons and astrocytes. *J Neurochem* 1999;73:372-379.
71. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neuro-toxins. *Toxicon* 2000;38:245-258.
72. Duggan MJ, Quinn CP, Chaddock JA, et al. Inhibition of release of neurotransmitters from rat dorsal root ganglia by a novel conjugate of a Clostridium botulinum toxin A endopeptidase fragment and Erythrina cristagalli lectin. *J Biol Chem* 2002; 277: 34846-34852.
73. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44:35-43.
74. Kramer HH, Angerer C, Erbguth F, et al. Botulinum toxin A reduces neurogenic flare but has almost no effect on pain and hyperalgesia in human skin. *J Neurol* 2003; 250:188-193.
75. Biersch W, Schulte-Mattler W, Przywara S, et al. Botulinum toxin A and the cutaneous nociception in humans: a prospective, double-blind, placebocontrolled, randomized study. *J Neurol Sci* 2002; 205:59-63.
76. Voller B, Sycha T, Gustorff B, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study on analgesic effects of botulinum toxin A. *Neurology* 2003; 61:940-944.