

# Ağrılı Durumlarda Botulinum Toksini

## Botulinumtoxin in Pain Treatment

Mustafa ERTAŞ

Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Çayırova, Kocaeli, Türkiye

### ÖZET

Kozmetik uygulamalar sırasında kullanılan botulinum toksininin beraberdeki migrene de iyi geldiği gözlemleri üzerine ilk olarak migren ve gerilim tipi baş ağrılarında etkinliği araştırılmış fakat çelişkili sonuçlar nedeniyle net bir sonuca ulaşılamamıştır. Takip eden çalışmalar, botulinum toksinin kronik migren ve kronik günlük baş ağrısında daha güçlü etkinliğini ortaya koymuştur. (Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47 Özel Sayı: 52-4)

**Anahtar kelimeler:** Botulinum toksini, migren, gerilim tipi baş ağrısı

### ABSTRACT

After the first observations that botulinum toxin used for cosmetic aims also relieved coexisting migraine, its effectiveness have been studied in migraine and tension-type headache without reaching a clear conclusion because of controversial results. Further studies revealed stronger effectiveness of botulinum toxin in the treatment of chronic migraine and chronic daily headache. (Archives of Neuropsychiatry 2010; 47 Supplement: 52-4)

**Key words:** Botulinum toxin, migraine, tension-type headache

### Giriş

Botulinum toksininin baş ağrısında etkin olabileceğine ilişkin ilk gözlemler kırışıklıklar nedeniyle kozmetik uygulama sırasında baş ağrılarının kaybolduğunu bildiren migrenli hastalara dayanmaktadır. Son 10 yılı aşkın bir süre içinde de önce epizodik migren (EM) ve kronik gerilim tipi baş ağrılarının (KGTB) tedavisinde denenmiş, çelişkili ve ikna edici olmayan sonuçların ardından daha sonra kronik günlük baş ağrısı (KGB) ve kronik migrende (KM) botulinum toksin tedavi çalışmaları bunları izlemiştir.

Baş ağrılarında botulinum toksininin (Botulinum Nörotoksini, BoNT) farklı tüm formülleri denenmiştir. Botulinum toksini, Botulinum Nörotoksin A (BoNTA) ve Botulinum Nörotoksin B (BoNTB) olarak uygulamada kullanılmakta olup BoNTA hazırlanmış ve formülasyon farkları içererek botulinum toksin A, OnabotulinumtoksinA Botox® adıyla, AbobotulinumtoksinA Dysport® adıyla ticari olarak bulunmakta, botulinum toksin B olan rimabotulinumtoksinB ise Myobloc® ve Neurobloc® olarak satışıdır. Baş ağrısı çalışmaları en çok Botox® ile yapılmış olup Dysport®, Myobloc® ve Neurobloc® ile sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Botulinum toksin uygulaması, çok yeni olarak

Amerika Birleşik Devletleri'nde (FDA) ve İngiltere'de "Kronik Migren" için onay almış bulunmaktadır, diğer tür baş ağrıları ve epizodik migren için kullanım onayı bulunmamaktadır (1).

BoNT'nin nöromüsküler kavşakta presinaptik akson terminallerine olan etkisi baş ağrısına etkisini açıklamak için yeterli değildir. BoNTA'nın duysal sinir terminallerinde glutamat [2] ve kalsitonin gen ilişkili peptid (3) salınımını inhibe etmesi yoluyla inflamatuvar ağrının azalmasına ve santral sensitizasyonun indirek inhibisyonuna neden oluyor olabilir (4).

### Doz ve Uygulama Yerleri

Baş ağrısına karşı en sık BoNT injeksiyon yerleri frontal, temporal ve oksipital bölgeler ve daha seyrek olarak boyun bölgeleridir. Glabellar bölgeye injeksiyon yapılırken levator palpebraya yayılmamasına dikkat etmek gerekir. Keza, korrugator kaslara injeksiyon yapılırken de toksinin levator palpebraya yayılıp blefaroptoz yapma riski vardır. İnjesiyon için başlıca iki yöntem vardır: Sabit yer (Fixed site) ve Ağrıyan yer (Follow-the-pain). Pratikte bu yöntemlerin kombinasyonu kullanılır, yani sabit olan yerler ve ağrının yerine göre seçilmiş olan yerler.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mustafa Ertaş, Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi Nöroloji Kliniği, Çayırova, Kocaeli, Türkiye  
E-posta: mustafaertas@superonline.com

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Baş ağrısı için uygulanan dozlar zaman içinde farklılık göstermiştir. İlk çalışmalarda Silberstein ve ark. epizodik migrende 25 U BoNTA dozunu etkili bulmuştu (5). Daha sonraki çalışmalarda kronik günlük baş ağrısı olan migren hastalarında 150 U ve 225 U arası Botox® dozları en uygun dozlar olarak görünmektedir (6,7). Pratikte ise en çok kullanılan doz 100 U Botox® olup nadir olarak çok daha düşük ve yüksek dozlar gerekir. Mathew ve ark.nın kronik günlük baş ağrılı migrenlilerde yaptığı çalışmada kullanılmış ortalama BoNTA dozu 190 U (7) olup Silberstein ve ark. benzer bir hasta grubunda 150 U ve 225 U dozları plaseboda üstün bulmuştur (6). Dysport® çalışmalarında gerilim tipi baş ağrısı hastalarında 200-500 U kullanımının etkin olduğu gösterilmiştir (8,9). Myobloc® ise transforme migren hastalarında etkili olarak bildirilmiştir (10). Tüm bu toksin uygulamalarında uygulama her 3 ayda bir yinelenmelidir.

### Epizodik Migrende Kullanımı

İlk çalışmalar epizodik migrende BoNTA etkinliğini araştırmış olup çalışmalarda genellikle düşük dozda BoNTA uygulanmıştır. Silberstein ve ark. epizodik migrenli 123 hastada 25 U ve 75 U BoNTA uygulamışlar, 25 U alanlar plaseboya göre anlamlı iyilik gösterirken 75 U ile bu iyilik gözlenmemiştir (5).

Başka bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada migrenli 30 kişide 50 U BoNTA uygulamasından 3 ay sonra migren atak sıklığı plaseboya göre anlamlı olarak azalma göstermiştir (11).

3 ay süreli başka bir çalışmada 60 migrenli hasta 3 gruba ayrıldı: birinci grupta frontal ve boyun kaslarına plasebo enjeksiyon; ikinci grupta frontal kaslara 16 U BoNTA ve boyna plasebo; üçüncü grupta ise frontal ve boyun kaslarına toplam 100 U BoNTA enjeksiyonu yapılmış, migren sıklığında %50 veya daha fazla azalma BoNTA uygulanan gruplarda %30 hastada olurken plasebo grupta %25 hastada olmuştur (12).

11 aylık bir çalışmada 75, 150 ve 225 U BoNTA ardışık uygulanmış, plasebo ve ilaç uygulanan grupların tümünde iyilik gözlenirken BoNTA lehine bir fark gözlenmemiştir (13).

Elkind ve ark. migrenli 418 hastada 3 ardışık çalışma yürütmüş, ilk çalışmada hastalar 7,5, 25 ve 50 U BoNTA veya plasebo almışlar, bunu izleyen ikinci çalışmada ya aynı dozu almış veya 25 U veya 50 U doza randomize edilmişler, üçüncü çalışmada ise plasebo veya 25 ya da 50 U doz için randomize edilmişlerdir. Hem BoNTA hem de plasebo gruplar migren sıklığında belirgin azalma göstermiş fakat gruplar arası fark gözlenmemiştir (14).

11 aylık başka bir çalışmada migrenli hastalar 30 günlük plasebo başlangıç dönemi sonunda plaseboya yanıtı veya plaseboya yanıtız gruplarına ayrılmışlar, sonrasında her grupta 3 tedavi (110 U BoNTA, 260 U BoNTA veya plasebo) 90 gün aralıklarla uygulanmış, plaseboya yanıtız grupta 180'inci günde gerek BoNTA gerekse plasebo alan hastalarda migren atak sıklığı anlamlı olarak azalmış, gruplar arasında ise fark bulunmamıştır. Altıncı aydan dokuzuncu aya kadar tedavi gruplarının tümünde hastaların en az yarısı migren sıklığında %50 veya daha fazla azalma göstermiştir (15).

Epizodik migrende BoNTA uygulaması bu çalışmalarda migren sıklığını azaltmada etkili görüldüğü de, plasebo alanların da benzer etkiye sahip olmaları, ya da belki de yüksek plasebo yanıtı, BoNTA'nın başarısını gölgelemektedir (1,13-15).

### Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısında Kullanımı

İlk çalışmalar epizodik migren hastalarıyla birlikte kronik gerilim tipi baş ağrılı hastalarda da eş zamanlarda yapılmış, fakat kas kasılmasının da oluşumunda rolü olduğu düşünülen ve BoNT tedavisinden belki de en büyük yararın beklendiği gerilim tipi baş ağrısı çalışmaları, epizodik migren çalışmalarından da, çelişkili sonuçlarıyla daha fazla umut kırıcı olmuştur (16,17).

Frontal ve temporal kaslara 20 U BoNTA uygulanan KGTBA hastaları ağrı üzerinde hiçbir birincil ölçütte plaseboya üstünlük göstermemiştir (17). Başka bir kontrollü çalışmada ise 100 U BoNTA uygulanan KGTBA hastalarında plaseboya göre baş ağrısız gün sayısında 3. ayda anlamlı artış izlenmiştir (16).

200 U BoNTA uygulanan KGTBA hastalarında 3 aylık plasebo kontrollü, sonraki 3 ay ise açık etiketli çapraz çalışma düzeninde yapılan bir çalışmada iki kez BoNTA alan grupta bir kere alan gruba göre daha iyi baş ağrısı sonuçları bulunmuştur (18). En çok 100 U BoNTA uygulanmış, KGTBA hastalarında yapılan bir kontrollü çalışmada ise plaseboya karşı anlamlı iyilik gözlenmemiştir (19).

Silberstein ve ark. ise 150 U doza kadar BoNTA'yı KGTBA hastalarında plaseboya karşı denemiş, hiç bir grupta plaseboya üstünlük gözlenmemiş, hatta 150 U grubuna karşı plasebo grubunda 2. ayda istatistik anlamlı iyilik gözlenmiştir (20).

### Kronik Günlük Baş Ağrısında ve Kronik Migrende Kullanımı

Kronik günlük baş ağrısı hiç bir zaman baş ağrısı sınıflamasında bir klinik tanı olmamıştır. Bu tanı, gerilim tipi veya migren baş ağrılarının ister ilaç aşırı kullanımı olsun ister olmasın ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısı ile birlikte olduğu durumlar için kullanılmaktadır. Keza önceden "Kronik migren" tanısıyla da ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısı olan migrenliler kastedilip, ilaç aşırımı kullanımı da beraberinde bulunabilir veya bulunmayabilirdi. Dünya baş ağrısı derneğinin 2004 yılında yayınladığı "Baş ağrısı sınıflaması 2. edisyonunda" ilk kez "Kronik migren" tanısından söz edilmiş, fakat bu tanı yalnızca "İlaç aşırı kullanımı olmayan" ve ayda 15 ya da fazla ağrılı migrenlilerle sınırlanmıştır. Bu nedenle, kronik günlük baş ağrısı ve kronik migren çalışmaları, uluslararası baş ağrısı sınıflamasında ifade edilenden farklı olarak, çoklukla ilaç aşırı kullanımı olan olgu alt gruplarını da içermektedir.

Yakın zamanlı yapılan kontrollü çalışmalara dek kronik günlük baş ağrısı ve kronik migrende BoNTA çalışmaları açık bir etkinlik ortaya koyamamıştır.

Kronik migrenlilerden oluşan kronik günlük baş ağrılı hastalarda yapılan bir çalışmada BoNTA etkinliği araştırılmıştır (7). Bu çalışmada çalışmanın başlangıç döneminde önce plaseboya yanıtı veya yanıtız hastalar belirlenmiş, daha sonra plaseboya yanıtız hastalarda medyan doz 200 U olmak üzere BoNTA veya plasebo 3 ay ara ile 3 kez uygulanmıştır. Gerek BoNTA alan grup, gerekse plasebo grubunda ağrı azalmış (BoNTA grubunda 6,7 güne karşın plasebo grubunda 5,2 gün) fakat aralarındaki 1,5 günlük fark anlamlı bulunmamıştır (7). Bu çalışmanın bir devamı olarak alt grup analizi yapılmış, profilaksi almayan hasta alt grubu incelendiğinde 6. ayda BoNTA alan grupta baş ağrısız gün sayısı plaseboya göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur (21).

Bir başka çalışmada 8. ayda 150 ve 225 U BoNTA alan hastalar plaseboya göre ağrı sıklığında anlamlı azalma gösterirken 75 U alanlarda bu fark izlenmemiştir (6).

Kronik Migrende BoNTA etkinliğini gösteren bir çalışma Conway ve ark.'nın olup migren tedavisinde etkili en az 3 profilaksi ilacına yanıtız hastalarda BoNTA uygulaması sonrası ağrı sıklığında 30'uncu günde belirgin azalma gözlenmiştir (22). Freitag ve ark.'nın çalışmasında da ilaç aşırı kullanımı olmayan kronik migren hastalarında BoNTA baş ağrısı sıklığı ve şiddetini anlamlı azalmıştır (23).

Plasebo kontrollü iki büyük bir BoNTA çalışmasında da kronik migrende BoNTA etkinliği desteklenmiştir (24,25).

### Sonuç

Sonuç olarak kronik migrende artık Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere tarafından kullanımı onaylanmış bir botulinum nörotoksininden söz etmekteyiz. Baş ağrısında uygulanan 100 U civarında olan dozların güvenlik yönünden sorun oluşturmayacağı açıktır. Diğer taraftan çalışmaların ezici çoğunluğu Botox® ile yapılmış olup diğer toksinlerin dozunu konuşmak için erkendir.

### Kaynaklar

- Mauskop A. Botulinum neurotoxin in the treatment of headache disorders. *Handb Clin Neurol* 2010; 97:217-32. [Abstract]
- Cui, M., et al., Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004; 107:125-33. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Jianghui Meng, Jiafu Wang, Gary Lawrence et al. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinumtoxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci* 2007; 120:2864-74. [Full Text] / [PDF]
- Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005; 26:785-93. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Silberstein S, Mathew N, Saper J et al. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40:445-50. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- 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; 80:1126-37. [Abstract] / [Full Text]
- Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45:293-307. [Abstract]
- Schulte-Mattler WJ, Krack P. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004; 109:110-4. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M et al. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000; 40:300-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Opida, C.L., Open-label study of Myobloc (botulinum toxin type B) in the treatment of patients with transformed migraine headaches. *Arch Pharmacol* 2002. 365(Suppl. 2): p. R33 (Abstract 97).
- Barrientos, N. and P. Chana, Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine headaches: a preliminary study. *J Headache Pain*, 2003(4): p. 146-151.
- Evers, S., et al., Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2004. 24(10): p. 838-43.
- Relja, M., et al., A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia*, 2007. 27(6): p. 492-503.
- Elkind, A.H., et al., A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain*, 2006. 7(10): p. 688-96.
- Aurora, S.K., et al., Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache*, 2007. 47(4): p. 486-99.
- Johan AS, Malcolm KB, H. Magdalena S et al Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurol* 1999. 6(Suppl 4):99-10. [
- 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; 41:658-64.
- Ondo WG, Vuong KD, Derman HS. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. *Cephalalgia* 2004; 24:60-5. [Abstract]
- Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ et al. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24:675-80. [Abstract]
- SD Silberstein1, H Göbel, R Jensen Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006; 26:790-800. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH et al. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45:315-24. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Conway S, Delplanche C, Crowder J et al. Botox therapy for refractory chronic migraine. *Headache* 2005; 45:355-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Freitag FG, Diamond S, Diamond M et al. Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache* 2008; 48:201-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:793-803. [Abstract]
- HC Diener, DW Dodick, SK Aurora et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:804-14. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]