

การวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของโบทูลินัมทอกซิน
ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type

นาย วิชิต ประเสริฐศิลปกุล
นาย ศิริวัฒน์ กมลศิริประเสริฐ

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2549

Meta-analysis of the efficacy of botulinum toxin in the
treatment of tension type headache

Mr. Wichit Prasertsilapakul
Mr. Siriwath Kamolsiriprasert

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULLFILLMENT
OF THE REQUIREMENT FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

2006

โครงการพิเศษ

เรื่อง การวิเคราะห์อภิมานประสิทธิผลของโบทูลินัมทอกซินในการรักษาอาการ
ปวดศีรษะ tension type

.....

(นาย วิชิต ประเสริฐศิลป์กุล)

.....

(นาย ศิริวัฒน์ กมลศิริประเสริฐ)

.....

(รศ.ดร.จุฑามณี สุทธิสีสังข์)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....

(อ.วรวรวัฒน์ กิตติกุลสุทธิ)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....

(รศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

การวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของโบทูลินัมทอกซินในการรักษา อาการปวดศีรษะ tension type

วิจิต ประเสริฐศิลปกุล, ศิริวัฒน์ กมลศิริประเสริฐ

อาจารย์ที่ปรึกษา: จุฑามณี สุทธิสีสังข์*, วรารัตน์ กิตติกุลสุทธิ*, นลินี พูลทรัพย์**

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

คำสำคัญ: โบทูลินัมทอกซิน, ปวดศีรษะ tension type, การวิเคราะห์ห่อภิมาณ

อาการปวดศีรษะ tension type เป็นอาการปวดศีรษะที่พบได้บ่อย โดยมีสาเหตุจากพยาธิสภาพของ pericranial muscle และเนื่องจากโบทูลินัมทอกซินมีกลไกในการลดการหลั่งของ neurotransmitter หลายชนิด จึงนำมาซึ่งการศึกษาโบทูลินัมทอกซินในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type

ผู้วิจัยได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ถึงผลดังกล่าวของโบทูลินัมทอกซิน คำที่ใช้สืบค้นงานวิจัย คือ “botulinum toxin” และ “tension type headache” โดยสืบค้นจากฐานข้อมูล “Pubmed”, “Ovid” และ “The Cochrane Library” ระหว่างปี ค.ศ.1980-มิถุนายน 2006 โดยจำกัดเพียงงานวิจัยชนิด randomized controlled trial (RCT) ผลการสืบค้นพบ 6 รายงานวิจัยที่มีการศึกษาถึงผลของโบทูลินัมทอกซินในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type และมีเพียง 4 รายงานที่เข้าเกณฑ์การวิเคราะห์ห่อภิมาณ โดยแบ่งเป็นงานวิจัยของ Dysport[®] 2 รายงาน รวมจำนวนผู้ป่วย 115 คน และของ Botox[®] อีก 2 รายงาน รวมจำนวนผู้ป่วย 100 คน

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า โบทูลินัมทอกซินชนิด A แบบ Dysport[®] ขนาด 500 MU ไม่สามารถลดความรุนแรงและระยะเวลาในการปวดศีรษะ tension type ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) โดยพบว่าค่า mean difference ของ AUC [pain intensity x pain duration] = 0.09 (95%CI = -43.05 ถึง 43.24, p value = 0.99) นอกจากนี้โบทูลินัมทอกซินชนิด A แบบ Botox[®] ขนาด 100 MU ไม่สามารถลดความรุนแรงในการปวดศีรษะ tension type ได้เมื่อเทียบกับยาหลอกเช่นเดียวกันโดยพบว่าค่า effect size ของ pain intensity = -0.02 (95%CI = -0.42 ถึง 0.37, p value = 0.92) จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณสามารถสรุปว่าโบทูลินัมทอกซินชนิด A ไม่มีประสิทธิผลในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type

Meta-analysis of the efficacy of botulinum toxin in the treatment of tension type headache

Wichit Prasertsilapakul, Siriwath Kamolsirprasert

Project advisors: Chuthamane Suthisang*, Wararat Kittikulsuth*, Naline Poolsup**.

*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Keyword: botulinum toxin, tension type headache, meta-analysis

Tension type headache is a common type of headache due to pathophysiological change of pericranial muscle. Botulinum toxin can reduce presynaptic release of various neurotransmitters. Therefore, several clinical studies had investigated the effect of botulinum toxin for treating tension type headache.

We have performed systematic review and meta-analysis of these studies. The following medical subject heading search terms “botulinum toxin” and “tension type headache” were searched in “Pubmed”, “Ovid” and “The Cochrane Library” from 1980 to June 2006. In this search, limitation was “randomized controlled trial (RCT)”. We found six trials from these databases involving treatment of tension type headache. Four from six trials were eligible for meta-analysis divided into 2 papers of Dysport® (n = 115) and 2 papers of Botox® (n = 100).

The results from meta-analysis revealed that 500 MU botulinum toxin type A [Dysport®] can not reduce pain and duration from tension type headache when compared with placebo. Score of pooled mean difference of AUC [pain intensity x pain duration] is 0.09 (95%CI = -43.05 ถึง 43.24, p value = 0.99). Furthermore, 100 MU botulinum toxin type A [Botox®] can not reduce pain from tension type headache when compared with placebo, that is the same way as Dysport®. Score of pooled effect size of pain intensity is -0.02 (95%CI = -0.42 to 0.37, p value = 0.92)

In summary, the results from this project reveal that botulinum toxin type A dose not have the efficacy in the treatment of tension type headache.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความช่วยเหลือ และคำแนะนำจากท่านอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ คือ รศ.ดร.จุฑามณี สุทธิสีสังข์ และอาจารย์ วรรัตน์ กิตติกุลสุทธิ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล และ

ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ข้าพเจ้าในฐานะผู้ดำเนินงานวิจัย จึงขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้ให้คำปรึกษา แนะนำเป็นอย่างดีมาก ณ โอกาสนี้

นศภ.วิจิต ประเสริฐศิลป์กุล

นศภ.ศิริวัฒน์ กมลศิริประเสริฐ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ฉ
สัญลักษณ์ และ คำย่อ	ช
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	2
ปวดศีรษะแบบ tension type	2
โบทูลินัมทอกซิน	9
การวิจัยทางคลินิก	12
วิธีดำเนินการวิจัย	25
ผลการวิจัย	27
ผลการสืบค้นข้อมูล	27
การวิเคราะห์ทางสถิติโปรแกรมที่ใช้ในงาน Meta-analysis	29
การสังเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ	30
สรุปผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ	33
วิจารณ์ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ	34
เอกสารอ้างอิง	36
ภาคผนวก	39

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 สถิติสำหรับ variable ชนิดต่าง ๆ	15
2 วิธีต่าง ๆ ที่ใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ	22
3 ผลลัพธ์จากรายงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ	28

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	แสดงการเดินทางของกระแสประสาทในการรับรู้สีที่เจ็บปวดบริเวณรอบใบหน้า	5
2	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซิน	11
3	แสดงส่วนประกอบในตำรับและความแรงในการออกฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซิน	
4	ไดอะแกรมแสดง Randomized controlled trial	13
5	การนำเสนอผลของการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดยใช้ Forest plots	23
6	Forest plot ของโมเดลแบบคงที่แสดงค่า effect size ในการเปรียบเทียบประสิทธิผลของโบทูลินัมทอกซินชนิด A กับยาหลอกในการลดความรุนแรงและระยะเวลาในการปวดศีรษะ tension type	30
7	Forest plot ของโมเดลแบบคงที่แสดงค่า effect size ในการเปรียบเทียบประสิทธิผลของโบทูลินัมทอกซินชนิด A กับยาหลอกในการลดความรุนแรงในการปวดศีรษะ tension type	32

สัญลักษณ์ และ คำย่อ

%	=	เปอร์เซ็นต์
5-HT	=	serotonin
ARR or RD	=	absolute risk reduction
ACh	=	acetylcholine
AChE	=	acetylcholinesterase
Acetyl CoA	=	acetylcoenzyme A
CGRP	=	calcitonin-gene related peptides
CAT	=	choline acetyltransferase
CI	=	confidence interval
ITT	=	intention to treat
IHS	=	International Headache Society
mAChRs	=	muscarinic receptor
nAChRs	=	nicotinic receptor
NO	=	nitric oxide
NNT	=	number needed to treat
PGE ₂	=	prostaglandin E ₂
OR	=	odd ratio
RCT	=	Randomized controlled trial
RR	=	relative risk, risk ratio or rate ratio
SSRIs	=	selective serotonin reuptake inhibitors
TGG	=	trigeminal ganglion
TNC	=	trigeminal nucleus caudalis
SNARE	=	soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor

บทนำ

ในปัจจุบันพบผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะ tension type เป็นจำนวนมากซึ่งส่งผลกระทบต่อ การดำเนินชีวิตของผู้ป่วยรวมทั้งบุคคลในครอบครัวของผู้ป่วยด้วย ดังนั้นการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type จึงมีความจำเป็น การรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ในปัจจุบันนี้มีอยู่ มากมายหลายวิธีทั้งวิธีการที่ใช้ยาและไม่ใช้ยา ในส่วนของการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type โดยการใช้ยานั้นยาที่ใช้มีทั้งยาในกลุ่ม NSAIDs, antidepressant, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) นอกจากยากลุ่มต่างๆดังได้กล่าวมาแล้วนั้นในปัจจุบันได้มีการนำสาร โบ툴ินัมทอกซินชนิด A มาใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type เนื่องจากกลไกใน การออกฤทธิ์ของสารโบ툴ินัมทอกซินชนิด A คือยับยั้งการหลั่งของ acetylcholine โดยในการวิจัย ในครั้งนี้ผู้ทำการศึกษาได้ใช้โบ툴ินัมทอกซินชนิด A ทั้งชนิด BOTOX® และ DYSPORT® ถึงแม้ว่า จะมิงานวิจัยที่ทำการศึกษาถึงการใช้สารโบ툴ินัมทอกซินชนิด A ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type มากพอสมควรแล้ว อย่างไรก็ตามยังไม่มี การรวบรวมและวิเคราะห์หลักฐานทาง วิชาการถึงผลของสารโบ툴ินัมทอกซินชนิด A ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ดังนั้น ผู้ทำการศึกษาจึงสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่างๆแล้วจึงนำข้อมูลที่ได้มาทำการทบทวนวรรณกรรม อย่างเป็นระบบ (systematic review) และทำการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ถึง ประสิทธิภาพของโบ툴ินัมทอกซินในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type

ทบทวนวรรณกรรม

การปวดศีรษะแบ่งได้เป็น 2 ประเภท (1) คือ

1. Primary headaches เป็นอาการปวดศีรษะที่ไม่ปรากฏการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของโครงสร้างหรือเนื้อเยื่อ แบ่งเป็นชนิดย่อยได้ 3 ชนิด ได้แก่ ปวดศีรษะไมเกรน (migraine headache), ปวดศีรษะ tension type (tension type headache), cluster headache
2. Secondary headaches เกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของโครงสร้างหรือเนื้อเยื่อและเป็นโรคที่มีอาการเกี่ยวกับความจำผิดปกติ เช่น acute post-traumatic headache, subarachnoid hemorrhage, intracranial infection

ปวดศีรษะแบบ tension type (1)

อาการปวดศีรษะ tension type แต่ก่อนเรียกว่า tension headache หรือ muscle contraction headache มีลักษณะอาการปวดที่แพร่กระจายแบบ band-like ทั้งสองข้างจากหน้าผากไปที่ occiput หรือแพร่กระจายไปที่กล้ามเนื้อคอโดยอาจปวดแบบคับแน่น (tightness), ถูกบีบ (pressure), ตื้อๆ (dull) ซึ่งลักษณะการปวดจะแตกต่างจากการปวดศีรษะไมเกรน คือ ปวดแบบข้างเดียว (unilateral), เป็นจังหวะ (throbbing) และอาจมีอาการเวียนหรือกลัวแสงร่วมด้วย

The International Headache Society (IHS) มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยอาการปวดศีรษะ tension type, chronic tension type, และ chronic daily headache ดังนี้

1. Tension type headache ต้องเป็นไปตามเกณฑ์ดังนี้
 - A. มีประวัติปวดศีรษะอย่างน้อย 10 ครั้ง และเป็นไปตามเกณฑ์ B ถึง D; จำนวนวันในการแต่ละครั้งน้อยกว่า 180 วันต่อปี หรือ 15 วันต่อเดือน
 - B. การปวดศีรษะนาน 30 นาที ถึง 7 วัน
 - C. มีลักษณะการปวดต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อ
 1. ปวดแบบแรงกดหรือคับแน่น(ไม่เป็นจังหวะ)
 2. ปวดน้อยถึงปานกลาง
 3. ปวดทั้ง 2 ข้าง(bilateral)

4. การเดินขึ้นบันไดหรือทำกิจวัตรปกติไม่ทำให้อาการแย่ลง

D. มีลักษณะ 2 ข้อต่อไปนี้

1. ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน
2. ไม่มีอาการกลัวแสงและกลัวเสียง หรืออาการอย่างใดอย่างหนึ่ง

2. Chronic tension type headache

อาการเหมือนกับ tension type headache แต่จำนวนวันในแต่ละครั้งที่ปวดนานกว่า คือ มีอาการปวดอย่างน้อย 15 วันต่อเดือน, ติดต่อกันนานอย่างน้อย 6 เดือน

3. Chronic daily headache

เป็นลักษณะของ tension type headache ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 6 วันต่อสัปดาห์

Tension type headache มีเป้าหมายในการรักษา คือ ลดอาการและป้องกันการเกิดซ้ำ ส่วน Secondary headache ต้องการแค่ลดอาการโดยการรักษาเจาะจงไปที่โรคที่ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะนั้น

อุบัติการณ์

อาการปวดศีรษะ tension type พบได้บ่อยมาก โดยพบได้ 68% ในผู้ชายและ 88% ในผู้หญิง ความถี่ของอาการปวดศีรษะ tension type จะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเช่น ความเครียด , อาการเพื่อยตา เป็นต้นอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการปวดศีรษะ tension type และ chronic tension type เนื่องจากสิ่งเหล่านี้เป็นสาเหตุทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อที่คอ หน้า และหนังศีรษะ การหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อที่เกิดจากสาเหตุที่มีการหดตัวของเส้นเลือด extracranial อาจกระตุ้นตัวรับความรู้สึกปวดในสมอง นำไปสู่การปวดศีรษะ

สรีรวิทยาของอาการปวด (2, 3, 4)

การเกิดอาการปวดจะเกี่ยวข้องกับ cell bodies ของ pain โดยที่ pain และ temperature fiber จะเกี่ยวข้องกับ trigeminal nerve ที่อยู่บน trigeminal ganglion ซึ่งอยู่บน cerebral surface ของ sphenoid bone ใน middle cranial fossa โดยที่ trigeminal ganglion จะมีกระบวนการที่เกี่ยวข้องอยู่ 2 กระบวนการได้แก่ peripheral process ซึ่งจะเป็นกระบวนการรับ

สัญญาณความรู้สึกรวดจากบริเวณ ใบหน้า, หน้าผาก, mucous membrane ของจมูก, บริเวณ 2 ใน 3 ของด้านหน้าลิ้น, hard และ soft palates, nasal cavities, oral cavity, ฟัน และ portion of cranial dura

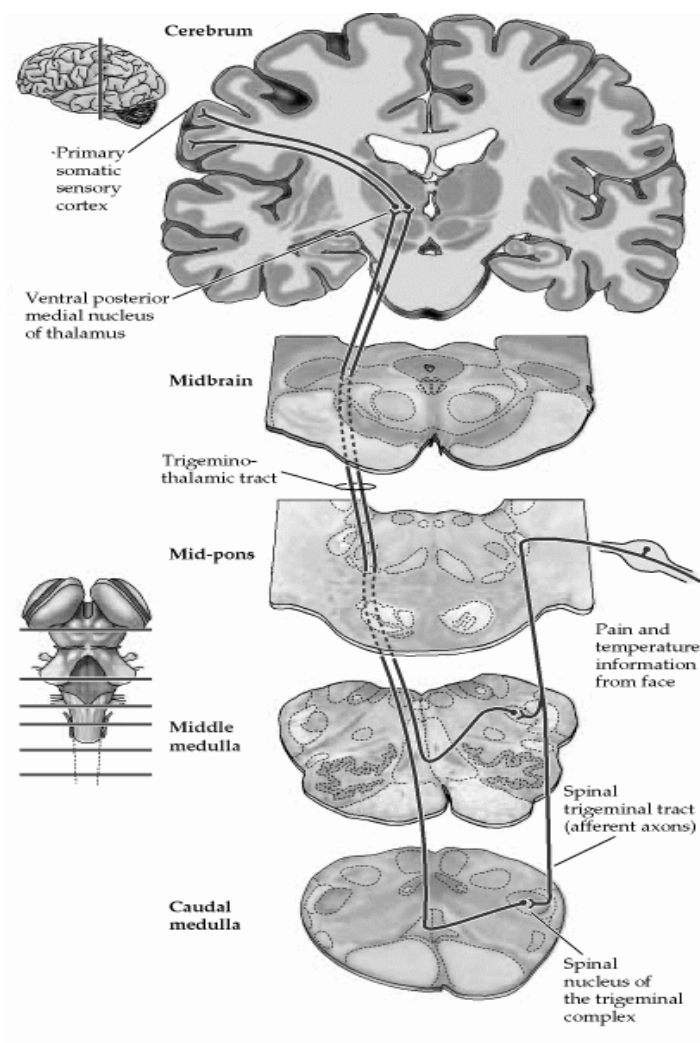
ในส่วนของ central processes จะเกิดในสมองที่ระดับของ pons ซึ่งเป็นบริเวณที่ trigeminal sensory fiber ทั้งหมดเข้าสู่ brain stem และ trigeminal motor fiber ออกจาก brain stem โดย central process ของ trigeminal ganglion neuron จะสื่อสาร pain และ temperature ไปยัง brain stem และส่วนของ spinal tract V

โดยส่วนของ fiber ของ spinal tract V จะไปสิ้นสุดที่บนบริเวณข้างเคียงของกลุ่มเซลล์ที่มีชื่อว่า spinal nucleus V โดย pain และ temperature fiber ทั้งหมดจากบริเวณใบหน้าจะมา สิ้นสุดยัง caudal region ของ spinal nucleus V นี้ เซลล์ใน spinal nucleus V จะมี axon ที่โค้งเข้าหาและข้ามแนวกลางไปยัง medial lemniscus โดย fiber ที่ข้ามไปนี้จะเข้าไปเชื่อมติดต่อกับ medial lemniscus แล้วจึงขึ้นไปยัง brain stem ซึ่งมีชื่อเรียกว่า trigeminothalamic tract (TTT)

การเกิดอาการปวดการปวดศีรษะ tension type จะเกิดตรงกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า (pericranialmyofacial tissue) ผ่านทาง A-delta และ C fibers ไปยัง nociceptive sensitized second order neurons V, C2 และ C3 ที่บริเวณ brain stem โดยผ่านทาง trigeminothalamic tract ก่อนจะมีการเพิ่มสัญญาณและไปแปลผลที่บริเวณ sensory cortex และ thalamus

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดอาการปวดศีรษะ tension type (5)

เริ่มจากการกระตุ้นที่กล้ามเนื้อบริเวณรอบใบหน้า (pericranialmyofacial tissue) เป็นเวลานานจนทำให้กระแสประสาทที่ผ่านทาง pain pathway ไปตาม A-delta และ C fiber ไปทำให้ receptor ที่ second order neuron มีระดับ threshold ลดต่ำกว่าปกติ โดยกระแสประสาทจะผ่านเข้าทาง quintothalamic tract ซึ่งจะอยู่ในส่วนของ brain stem ก่อนที่กระแสประสาทจะถูกส่งไปแปลผลในส่วนของ sensory cortex ต่อไปดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงการเดินทางของกระแสประสาทในการรับความรู้สึกเจ็บปวดบริเวณรอบใบหน้า (6)

โดยเมื่อเกิดการกระตุ้นของกล้ามเนื้อบริเวณรอบใบหน้า กระแสประสาทที่ผ่านไปจนถึง second order neuron แล้วจะทำให้เกิดการหลั่งสารต่างๆ ออกมายังที่ว่างภายนอกเซลล์ (extracellular space) ซึ่งจะมีผลไปกระตุ้น trigeminal nucleus caudalis (TNC) ที่อยู่ใน brain stem ในขณะเดียวกันก็จะกระตุ้น trigeminal ganglion (TGG) ทำให้เกิดการหลั่งสารพวก vasodilation neuropeptide คือ neurokinin A, substance P และ calcitonin-gene related peptides (CGRP) ที่บริเวณ presynaptic ของปลายประสาท trigeminal ganglion โดย CGRP ที่หลั่งออกมาจะไปจับกับ CGRP₁ receptor ซึ่งเป็น G-protein coupled receptor (G_s) กระตุ้นผ่าน adenylyl cyclase system มี cAMP เป็น second messenger มีผลให้เกิด vasodilation และ

neurogenic inflammation ในขณะเดียวกัน CGRP ที่หลั่งออกมาทำให้ nociceptor บน C-fiber ไวต่อการกระตุ้นส่งผลให้การส่งสัญญาณ pain ไปแปลผลที่สมองส่วนกลางได้ไวยิ่งขึ้นจึงทำเมื่อกกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า (pericranialmyofacial tissue) ส่วนนั้นได้รับกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมภายนอกอีกแม้จะเป็นกระตุ้นที่ไม่รุนแรงก็จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการปวดขึ้นได้เนื่องมาจากการที่ระดับของ threshold ที่บริเวณ interneuron ลดลงส่งผลให้สมองส่วนกลางมีความไวในการแปลผลของสัญญาณ pain ที่ส่งมาได้ไวขึ้น

การที่ระดับของ threshold ลดลงแล้วส่งผลให้สมองส่วนกลางมีความไวในการแปลผลสัญญาณ pain มากขึ้นนั้นเรียกว่า central sensitization ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการปวดศีรษะ tension type โดยสารสื่อประสาทที่พบว่าเกี่ยวข้องกับอาการปวดศีรษะ tension type มีหลายชนิดไม่ว่าจะเป็น serotonin (5-HT), nitric oxide (NO), prostaglandin E₂ (PGE₂) เป็นต้นซึ่งเป็นสาเหตุที่สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะ tension type ได้ โดยปัจจัยภายนอกที่สามารถกระตุ้นอาการปวดศีรษะ tension type ได้ไม่ว่าจะเป็นอุณหภูมิ, ความดันหรือกระแสไฟฟ้าล้วนแต่กระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะ tension type ได้

การรักษาอาการปวดศีรษะ tension type

การรักษาอาการปวดศีรษะ tension type แบ่งเป็น

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (1) ได้แก่

1. biofeedback
2. relaxation training
3. self- hypnosis
4. cognitive therapy

การรักษาโดยใช้ยา

ยาที่ใช้รักษาอาการปวดศีรษะ tension type โดยทั่วไปใช้ยา OTC ได้แก่ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และ acetaminophen

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการปวดศีรษะ tension type เช่น ibuprofen, aspirin, naproxen sodium โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง cox-2 จึงยับยั้งการเปลี่ยนแปลง arachidonic acid เป็น prostaglandin ทำให้ยับยั้งการอักเสบที่เป็นสาเหตุ

ส่วนหนึ่งของอาการปวดศีรษะ tension type ได้อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ระวังเคืองกระเพาะอาหารคลื่นไส้ อาเจียน

ยาป้องกันอาการปวดที่เกิดขึ้นบ่อย (7, 8)

1. Amitriptyline ซึ่งเป็น tricyclic antidepressant ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสาร monoamine แบบไม่จำเพาะโดยมีกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งการเก็บกลับ noradrenaline และ serotonin แต่มีผลเพียงเล็กน้อยต่อการเก็บกลับของ dopamine เหตุผลที่มีการนำยา amitriptyline ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม tricyclic antidepressant มาใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งการเก็บกลับ noradrenaline และ serotonin ทำให้เกิดเพิ่มการกระตุ้น descending inhibitory pathway และมีฤทธิ์เป็น NMDA receptor antagonist ส่งผลลดอาการปวดศีรษะ tension type ได้

ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants นอกจากจะจับกับ 5-HT และ norepinephrine transporter แล้ว amitriptyline ยังสามารถจับกับ receptor อื่น ๆ ได้อีกหลาย receptor ซึ่งทำให้เกิดอาการข้างเคียงดังต่อไปนี้

-มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางโดยจะทำให้เกิดอาการง่วงซึมในระยะแรกของการใช้ยา เพราะยาไป block central histamine H₁-receptor โดย amitriptyline มีผลให้เกิดอาการง่วงซึมมาก อาการนี้จะลดลงเมื่อใช้ยาต่อไปและอาการซึมเศร้าจะบรรเทาหลังจากรับประทานยา ติดต่อกันนาน 2-3 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังอาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงอื่น เช่น น้ำหนักเพิ่ม ความดันโลหิตต่ำ เป็นต้น

-มีผลต่อหัวใจและหลอดเลือดมากพอควรเนื่องจากการยับยั้ง alpha 1 adrenergic activity แม้ในขนาดยาที่ใช้รักษาอาการซึมเศร้า ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบคือ orthostatic hypotension เพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดอาการหัวใจเสี่ยังหวะ หัวใจเต้นเร็วขึ้น ECG เปลี่ยนแปลง เพิ่มอาการของโรค congestive heart failure และ myocardial infarction

-มีอาการปากแห้ง, ตาพร่าและท้องผูกเกิดจากการที่ยาไปออกฤทธิ์ยับยั้งที่ muscarinic

ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants จะจับกับ plasma protein ได้ดีดังนั้นยาที่สามารถแย่งจับกับ plasma protein ได้จึงสามารถเพิ่มผลของ tricyclic antidepressants ได้เช่น aspirin และ phenylbutazone

ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants จะเกิด hepatic microsomal metabolism โดยผ่าน CYP 2D6 แล้วจึงถูกกำจัดออกจากร่างกายแต่อาจถูกยับยั้งได้โดยยาที่ออกฤทธิ์โดยการแข่งขันกับ tricyclic antidepressants เช่น antipsychotics และ steroids บางชนิด

ยา amitriptyline มี metabolites คือ nortriptyline (desmethyl-AMI) และ hydroxyl nortriptyline ซึ่ง amitriptyline และ metabolites จะออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับทั้ง noradrenaline serotonin

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants จะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วเมื่อให้โดยการรับประทานและจับกับ plasma albumin ได้ดีถึง 90-95% ที่ therapeutics plasma concentrations และยายังจับกับ extravascular tissue ยาในกลุ่มนี้จะมี distribution volume สูงถึง 10-50 L/kg และมีอัตราการกำจัดยาที่ต่ำ

ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants จะถูก metabolised ที่ตับโดยกระบวนการ N-demethylation โดย tertiary amines จะถูกเปลี่ยนเป็น secondary amines ซึ่งทำให้ amitriptyline ถูกเปลี่ยนเป็น nortriptyline และอีกกระบวนการหนึ่งคือ ring hydroxylation โดยกระบวนการนี้ metabolites ที่ได้ยังคงมี biological activity อยู่ ยาในกลุ่มนี้จะเกิด glucuronide conjugation ของ hydroxylated metabolites และจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ

มีการศึกษาใน nortriptyline พบว่าเมื่อระดับความเข้มข้นของยาใน plasma สูงขึ้นมาก จนเกินไปกลับมีผลทำให้ antidepressant effect ลดลงและมี therapeutic window ที่แคบอีกด้วย

2. Venlafaxine ซึ่งเป็น second generation หรือ atypical antidepressants drug ซึ่งเป็น antidepressant ที่มีผลข้างเคียงน้อยเนื่องมาจากยาในกลุ่มนี้จะได้รับการพัฒนาปรับปรุงสูตรโครงสร้างให้ยาออกฤทธิ์จำเพาะมากขึ้นคือยับยั้งการเก็บกลับของ monoamine neurotransmitter เพียงชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้น คือ noradrenaline ก็จะทำให้ยามีผลข้างเคียงน้อยลงเช่น sedation, anticholinergic effect น้อยและยาในกลุ่มนี้ยังมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาเกินขนาดที่ไม่รุนแรง ไม่ต้องใช้เวลานานในการออกฤทธิ์ และมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ tricyclic antidepressant

เหตุผลที่มีการนำยา Venlafaxine มาใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งการเก็บกลับของ noradrenaline ทำให้เกิดเพิ่มการกระตุ้น descending inhibitory pathway

3. ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เช่น paroxetine, fluoxetine โดย fluoxetine จะมีความจำเพาะในการดูดกลับต่อ 5-HT มากกว่า noradrenaline ยาในกลุ่ม SSRIs จะมีผลของ anticholinergic side effects น้อยกว่ายากลุ่ม tricyclic antidepressant และเมื่อใช้ยาเกินขนาดยาในกลุ่ม SSRIs ก็จะมีอันตรายน้อยกว่ายาในกลุ่ม tricyclic antidepressant

เภสัชจลนศาสตร์ ของยาในกลุ่ม SSRIs สามารถดูดซึมได้ดีโดยการรับประทาน และมี ค่าครึ่งชีวิต 15-24 ชั่วโมง fluoxetine จะออกฤทธิ์ได้นานกว่าคือ 24-96 ชั่วโมง ยาในกลุ่ม SSRIs จะต้องใช้เวลา 2-4 สัปดาห์ก่อนที่ยาจะอยู่ในระดับที่ให้ผลในการรักษาที่เท่ากับ antidepressants ชนิดอื่น จะไม่ใช่ paroxetine และ fluoxetine เนื่องจากเป็น CYP 2D6 inhibitor ร่วมกับ tricyclic antidepressant เพราะจะทำให้ไปเพิ่มพิษของ tricyclic antidepressants ที่ดับ

ผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม SSRIs ได้แก่ nausea, anorexia, insomnia และ loss of libido การใช้ยาในกลุ่ม MAOI ร่วมกับ SSRIs อาจทำให้เกิด serotonin syndrome ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับอาการเกิด tremor, hyperthermia และ cardiovascular collapse ซึ่งอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้

โบทูลินัมทอกซิน

โบทูลินัมทอกซินเป็นทอกซินที่ถูกผลิตขึ้นจากเชื้อแบคทีเรียที่มีชื่อว่า *Clostridium botulinum* ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิด gram positive bacilli และสามารถสร้าง spore ได้โดยโบทูลินัมทอกซินจะมีอยู่ 7 serotype ซึ่งได้แก่ ชนิด A ถึง G โดยโบทูลินัมทอกซินชนิด G จะพบที่ plasmid , ชนิด C1 และ D พบที่ bacteriophages และชนิด A,B,E และ F พบบน bacterial chromosome แต่เฉพาะโบทูลินัมทอกซินชนิด A และชนิด B เท่านั้นที่สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์ได้

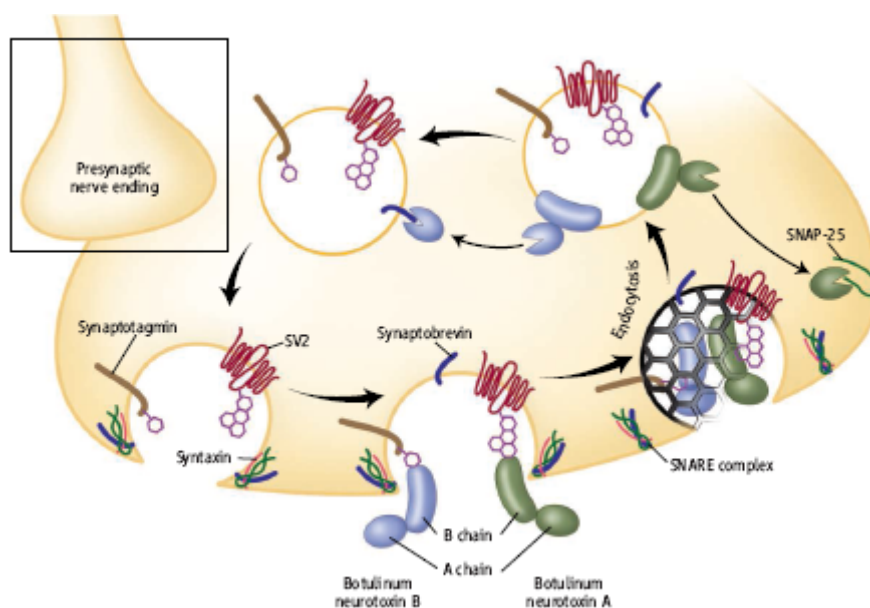
ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณในครั้งนี้จะศึกษาในโบทูลินัมทอกซินชนิด A ทั้งนี้เพราะโบทูลินัมทอกซินชนิด A สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์ได้และมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ที่ดีกว่าโบทูลินัมทอกซินชนิด B

โครงสร้างของโบทูลินัมทอกซินชนิด A จะประกอบด้วยส่วนที่เป็น nontoxin protein ซึ่งมีน้ำหนัก 300 kDA และส่วนที่เป็น neurotoxin protein ซึ่งมีน้ำหนัก 150 kDA ซึ่งแบ่งเป็น 2 ส่วน คือส่วนที่เป็น C-terminal heavy chain มีน้ำหนัก 100 kDA และส่วนที่เป็น N-terminal light chain มีน้ำหนัก 50 kDA โดยส่วน heavy chain ยังสามารถแบ่งได้เป็น N-terminal (H_N) และ C-terminal (H_C)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา(9)

Acetylcholine (ACh) ถูกสร้างจาก acetylcoenzyme A (acetyl CoA) และ choline โดยใช้ enzyme choline acetyltransferase (CAT) ซึ่ง ACh ที่ถูกสร้างขึ้นถูกเก็บไว้ใน vesicle เมื่อมีการกระตุ้น presynaptic neuron จะมีการ release ACh โดยกระบวนการ exocytosis ซึ่งต้องใช้ synaptobrevin ที่อยู่บน synaptic vesicle และ SNAP-25 กับ syntaxin ที่อยู่บน plasma membrane ซึ่งจะจับรวมกันเป็น SNARE complex ทำหน้าที่ในการทำให้ vesicle ของ acetylcholine สามารถรวมเข้ากับ nerve terminal ก่อนที่จะปลดปล่อย acetylcholine ออกมาที่ synaptic cleft ไปจับ postsynaptic receptor ซึ่งอาจเป็น muscarinic (mAChRs) หรือ nicotinic receptor (nAChRs) ก็ได้จากนั้น ACh จะถูกทำลายโดย enzyme acetylcholinesterase (AChE) ได้ choline และ acetate ซึ่ง choline จะถูก uptake กลับเข้าไปใน presynaptic terminal เพื่อนำไปสร้าง ACh ใหม่(10)

เมื่อให้โบทูลินัมทอกซินชนิด A ซึ่งประกอบด้วยส่วนที่เป็น nontoxin protein ซึ่งมีน้ำหนัก 300 kDA และส่วนที่เป็น neurotoxin protein ซึ่งมีน้ำหนัก 150 kDA ซึ่งแบ่งเป็น 2 ส่วน คือส่วนที่เป็น heavy chain มีน้ำหนัก 100 kDA และส่วนที่เป็น light chain มีน้ำหนัก 50 kDA ไปที่บริเวณของ motor neuron แล้ว H_C domain ของ heavy chain จะเป็นตัวจับกับ receptor ที่ presynaptic membrane ในขณะที่เกิดการ fuse รวมของ synaptic vesicle กับ plasma membrane ตอนช่วง exocytosis ในการหลั่ง neurotransmitter ซึ่ง receptor ประกอบด้วย gangliosides (complex glycolipids) เช่น GT1b ซึ่งอยู่บน outer surface ของ plasma membrane และจับกับ coreceptor คือ SV2 หลังจากนั้นเกิดการ endocytosis ของโบทูลินัมทอกซินและเกิด vesicle acidify ต่อมาซึ่งเป็นปัจจัยทำให้ heavy chain และ light chain แยกออกจากกันโดย light chain จะย้ายเข้าไปใน cytoplasm ทำหน้าที่เป็น zinc-dependent endoprotease ซึ่งจะ cleave อย่างเฉพาะเจาะจงที่ SNAP-25 ซึ่งเป็นส่วนประกอบหนึ่งของ SNARE complex ก็จะทำให้ไม่เกิดการรวมกันเป็น SNARE complex ส่งผลให้ vesicle ของ acetylcholine ไม่สามารถไปรวมเข้ากับ nerve terminal ได้ก็จะไม่เกิดการปลดปล่อย acetylcholine ซึ่ง acetylcholine นี้สามารถทำให้เกิด muscle contraction ได้ ดังนั้นการยับยั้งการหลั่งของ acetylcholine จึงน่าจะมีผลในการลดอาการปวดศีรษะ tension type ได้ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงสนใจในการวิเคราะห์หรือปริมาณถึงประสิทธิภาพของโบทูลินัมทอกซินในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ดังแสดงกลไกการออกฤทธิ์ในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซิน (10)

ส่วนประกอบของโบทูลินัมทอกซิน (11)

ตำรับยาของโบทูลินัมทอกซินที่ใช้อยู่ในปัจจุบันจะมีอยู่ 2 ตำรับคือ BOTOX[®] และ DYSPORT[®] ซึ่งทั้งสองตำรับจะประกอบด้วยโบทูลินัมทอกซินชนิด A เช่นเดียวกันแต่จะต่างกันในส่วนของสารอื่นที่ประกอบในตำรับ โดย BOTOX[®] เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของ hemagglutinin protein กับ 500 mcg ของ human albumin กับ 0.9 mg ของ sodium chloride โดยแต่ละ vial บรรจุ 100 unit ในขณะที่ DYSPORT[®] เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของ hemagglutinin เช่นเดียวกันกับ BOTOX[®] แต่ DYSPORT[®] ประกอบด้วย 125 mcg ของ human albumin และส่วนประกอบอื่นในตำรับได้แก่ 2.5 mg ของ lactose ในแต่ละ vial บรรจุ DYSPORT[®] 500 units และต้องละลายด้วย sodium chloride BP (0.9%) และต้องใช้ภายใน 1 ชั่วโมง ซึ่ง human albumin นี้เองที่ไปป้องกันการเกาะติดที่ภาชนะบรรจุจึงทำให้ BOTOX[®] ที่มีปริมาณ human albumin มากกว่า จึงออกฤทธิ์ได้ดีกว่า รวมถึงวิธีการ assay ที่แตกต่างกันทำให้ 1unit ของ BOTOX[®] และ DYSPORT[®] มีความแรงในการออกฤทธิ์แตกต่างกันดังแสดงในรูปที่ 3

Parameter	Botox®	Dysport®
Serotype	A	A
SNARE target	SNAP25	SNAP25
pH	7.4	7.4
Excipients	Albumin 500 µg/vial NaCl 900 µg/vial	Albumin 125 µg/vial Lactose 2500 µg/vial
Biological potency (MU/vial)	100	500
Potency conversion factor	1	1/3
Complex size	900 kDa	900 kD
Specific biological activity	20 MU-A/ngNC-B	100 MU-I/ngNC-D
Corrected* specific biological activity	60 MU-EV/ngBNT	100 MU-EV/ngBNT

BNT: botulinum neurotoxin; MU-A: mouse units as measured by the Allergan mouse assay;

MU-EV: equivalent mouse units, 1 MU-EV = 1 MU-A = 3 MU-I = 40 MU-E; MU-I: mouse units as measured by the Ipsen mouse assay;

NC-B: Botox® neurotoxin/non-toxic protein complex; NC-D: Dysport® neurotoxin/non-toxic protein complex

รูปที่ 3 แสดงส่วนประกอบในตำรับและความแรงในการออกฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซิน (11)

การวิจัยทางคลินิก (Clinical trial)

หมายถึง การศึกษาการทดลอง (Experimental study) เพื่อประเมินถึงประสิทธิผล (efficacy) ของวิธีการรักษาในมนุษย์ โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างแต่ละกลุ่มที่ได้รับการรักษาแตกต่างกัน โดยที่แต่ละกลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษานั้นได้รับการรักษาและการเฝ้าติดตามผลในช่วงระยะเวลาเดียวกัน (12)

รูปแบบงานวิจัย (13)

มักพบงานวิจัยที่สำคัญอยู่ 7 แบบ ในการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาดังต่อไปนี้

1. Case report/Case series

เป็นรายงานกรณีศึกษาที่เกิดขึ้นไม่มีกลุ่มควบคุมมักมีจำนวน Case น้อย รายงานวิจัยชนิดนี้ไม่สามารถนำมาสร้างสมมุติฐานได้เนื่องจากไม่มีกลุ่มควบคุมและจำนวนผู้ป่วยยังน้อยมากแต่อย่างไรก็ตามยังคงมีประโยชน์ในการสร้างความระมัดระวัง (awareness) ในการใช้ยาได้

2. Non- comparative study

การศึกษาแบบนี้เป็นการศึกษาประสิทธิผลของยาในกลุ่มผู้ป่วยที่สนใจโดยไม่มีกลุ่มควบคุมเป็นตัวเปรียบเทียบ

3. Case – controlled study

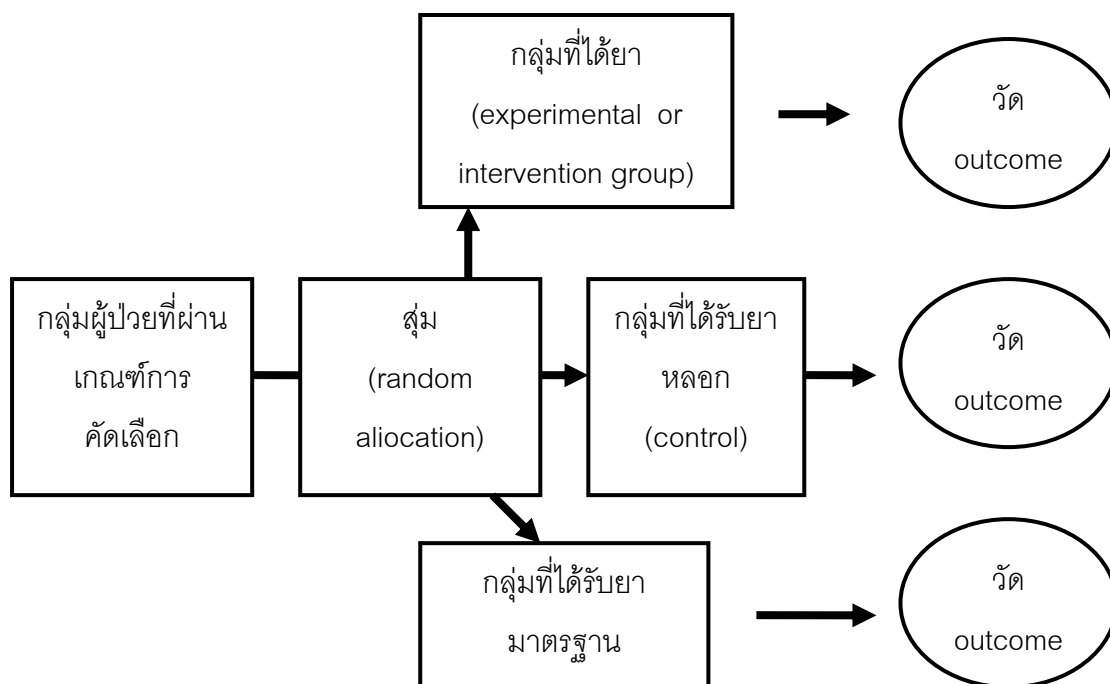
เป็นการศึกษาแบบ nonexperimental studies ที่ศึกษาย้อนหลัง(retrospective study) โดยเริ่มจากการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีโรคหรือ outcome ที่ต้องการอยู่แล้วทำการศึกษาย้อนหลังเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด outcome นั้น โดยการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นกลุ่มที่ไม่มีโรคและมีลักษณะใกล้เคียงกับ case ให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้

4. Cohort study

เป็นการศึกษา nonexperimental studies อีกแบบหนึ่ง โดยการติดตามประชากรกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงที่สนใจ การศึกษาแบบนี้เหมาะที่จะใช้ในการวิจัยที่ไม่สามารถทำการสุ่มได้แต่มีข้อเสีย คือ ต้องใช้จำนวนตัวอย่างมาก และต้องใช้เวลาในการติดตามผลการรักษานาน มักไม่นิยมนำมาใช้ในการประเมินประสิทธิผลของยา

5. Randomized controlled trial (RCT)

RCT เป็นการศึกษาแบบ experimental design ที่มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยอย่างรัดกุม มีกระบวนการสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาด้วยยาที่สนใจโดยเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยามาตรฐาน ขั้นตอนของการทำ RCT ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 ไดอะแกรมแสดง Randomized controlled trial (13)

การวิจัยแบบ RCT นี้สามารถแบ่งตามลักษณะที่ผู้ป่วย exposed ต่อยาหรือ intervention ได้ดังนี้คือ

- parallel trial ดังแสดงในรูปด้านบน
- cross-over trial ผู้ป่วยจะได้รับยาหรือ intervention ทุกอัน โดยมีระยะห่างระหว่างแต่ละ intervention ซึ่งเรียกว่า washout period โดย washout period นี้จะยาวนานน้อยเพียงใดขึ้นกับว่าผลของยากตัวแรกยังคงมีเหลืออยู่นานเท่าใดภายหลังจากหยุดยา หรือที่เรียกว่า carry-over effects

การใช้รูปแบบ cross-over RCT นี้เหมาะกับการศึกษาผลของยาที่ให้ผลในการรักษาเร็ว และมี duration สั้น เหมาะกับโรคที่เป็นเรื้อรังและมีอาการคงที่ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษานอกจากนี้ RCT แบบ cross-over ยังสามารถใช้เปรียบเทียบผลของ intervention ต่าง ๆ ในผู้ป่วยคนเดียวกันได้

นอกจากการแบ่งตามลักษณะการ exposed ต่อยาแล้ว ยังมีวิธีการเรียก RCT ตามลักษณะที่แพทย์และผู้ป่วยทราบหรือไม่ทราบชนิดของยาหรือ intervention อีกด้วย เช่น

- open trial เป็นการศึกษาที่ทั้งแพทย์ ผู้ป่วย และทีมวิจัยทุกคนทราบถึงชนิดของยา
 - single-blind trial เป็นลักษณะการศึกษาที่ผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของยาที่ได้รับ ในขณะที่แพทย์จะทราบชนิดของยาที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้รับ
 - double-blind trial เป็น RCT ที่ทั้งแพทย์และผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของยาที่ได้รับ โดยทั่วไปต้องมีการผลิตยา หรือ intervention ให้มีลักษณะกลิ่นและรสชาติของเม็ดยาแคปซูล ampule หรือครีมที่เหมือนกัน ไม่ว่าจะเป็ดยาใหม่ที่ต้องการศึกษายามาตรฐานและยาหลอก เรียกว่า “double dummy” RCT ที่เป็น double-blind, randomized, placebo controlled trail มักเป็นการศึกษาที่นาเชื่อถือมากที่สุด เนื่องจากมีอคติ (bias) ต่ำสุด
 - triple-blind เป็นการศึกษาที่เหมือน double-blind trial แต่จะรวมถึงนักวิจัยที่คำนวณผลของข้อมูล ก็จะไม่ทราบถึงชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับด้วยเช่นกัน (14)
- ลักษณะข้อมูลของ outcome variables ที่ใช้ในการวัดประสิทธิผลของยา แบ่งได้เป็น 3 ชนิดใหญ่ คือ (14)
- nominal variables (classificatory variables) เป็นข้อมูลที่เป็นการแบ่งประเภทเป็นกลุ่มอย่างชัดเจน เช่น ตาย/ไม่ตาย เป็น/ไม่เป็นโรค เป็นต้น
 - ordinal variables (rank variables) เป็นข้อมูลที่มีการแบ่งกลุ่มโดยมีการเรียงลำดับ เช่น pain scale แบ่งเป็น ไม่ปวด ปวดน้อย ปวดปานกลาง ปวดมาก ปวดจนทนไม่ได้ เป็นต้น
 - ratio variables เป็น variable ที่ระยะห่างระหว่างแต่ละค่าเท่ากันและเป็น continuous scale ตัวอย่างเช่น ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ความสูง น้ำหนัก เป็นต้น
- เราจะต้องทราบว่าข้อมูลที่ใช้ในการวัดประสิทธิผลของยานั้นมีลักษณะเป็น nominal, ordinal หรือ ratio รวมทั้งต้องดูรูปแบบงานวิจัย คำถามงานวิจัยเพื่อที่จะเลือกใช้สถิติที่เหมาะสม ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สถิติสำหรับ variable ชนิดต่าง ๆ (15)

ชนิดของ Variables	two-independent samples	two-related samples (paired/matched)	3 or more independent samples	3 or more related samples (paired/matched)
Nominal Ordinal	Chi Square Mann-Whitney U	McNemar Sign Rank Wilcoxon Signed ranks	Kruskal-Wallis	Friedman
Ratio	<u>Parametric</u> T-test <u>Nonparametric</u> Mann-Whitney U	<u>Parametric</u> Paired T-test <u>Nonparametric</u> Wilcoxon Signed ranks	<u>Parametric</u> ANOVA <u>Nonparametric</u> Kruskal-Wallis	<u>Parametric</u> ANOVA repeated measure <u>Nonparametric</u> Friedman

การประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ของ Jadad score (16) ซึ่งมีคะแนนสูงสุดคือ 5 คะแนน หมายความว่า งานวิจัยนั้นเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพ เกณฑ์การให้คะแนนมีดังนี้

1. ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่เป็น RCT

ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่เป็น RCT หรือไม่บอกว่าเป็น RCT หรือไม่

2. ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการ random อย่างเหมาะสม เช่น การตาราง หรือ คอมพิวเตอร์ในการ random

ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่บอกว่าการ random อย่างไร

ให้ -1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการ random ไม่เหมาะสม เช่น การใช้เลขวันเกิด หรือ รหัสประจำตัวผู้ป่วย

3. ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการ double blind

ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่มีการ double blind หรือไม่บอกว่าการ double blind หรือไม่

4. ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการ double blind อย่างเหมาะสม เช่น การใช้ยาที่มีลักษณะเป็น identical placebo หรือเป็น double dummy

ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่บอกว่าการ double blind อย่างไร

ให้ -1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการ double blind ไม่เหมาะสม เช่น การใช้ยาที่มีรูปแบบไม่เหมือนกัน (กลุ่มหนึ่งได้ยาเม็ด อีกกลุ่มได้ยาฉีด)

5. ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่บอกเหตุผลและจำนวนผู้ป่วยที่ออกจากการทดลองก่อนการทดลองสิ้นสุด

ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่บอกเหตุผลและจำนวนผู้ป่วยที่ออกจากการทดลองก่อนการทดลองสิ้นสุด

6. Systematic review

เป็นการรวบรวมงานวิจัยโดยเฉพาะ RCT ที่มีรูปแบบงานวิจัยที่ดีและมีคำถามงานวิจัยเหมือนกันนำมาวิเคราะห์คุณภาพงานวิจัยโดยไม่ใช้วิธีการทางสถิติในการรวบรวมผลลัพธ์หรืออาจเรียกว่า การทบทวนอย่างมีระบบเชิงคุณภาพ (qualitative systematic reviews)

7. Meta-analysis

คือการนำข้อมูลของทุกงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) มาวิเคราะห์รวมกันใหม่โดยใช้วิธีการทางสถิติทำให้ได้ statistical power ที่สูงขึ้น

ขั้นตอนการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Procedure of meta-analysis) (12,17)

1. การกำหนดเงื่อนไขในการพิจารณาเลือกรายงานวิจัย

โดยกำหนดเงื่อนไขเอาไว้ก่อนล่วงหน้าเพื่อนำไปใช้พิจารณาว่าจะเลือกรายงานวิจัยเรื่องใดมาวิเคราะห์ ซึ่งเงื่อนไขจะต้องระบุให้ชัดเจนครอบคลุมประเด็นต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับลักษณะและรูปแบบวิธีการวิจัยของรายงานวิจัย ประกอบด้วย รูปแบบการวิจัย (research design) ลักษณะของประชากรภายในรายงานวิจัย ชนิดของสิ่งทดลองที่ศึกษา (type of interventions) การจัดสิ่งทดลองให้กับหน่วยศึกษา (treatment allocation to the subjects) และการวัดค่าผลลัพธ์ (outcome measurement) ของประสิทธิผลของสิ่งทดลอง

2. กลวิธีในการค้นหางานวิจัย

การค้นหารายงานวิจัยควรสืบค้นข้อมูลหลาย ๆ แหล่ง เพื่อได้รายงานวิจัยที่ครอบคลุม ทั้งที่ได้รับการตีพิมพ์และไม่ได้รับการตีพิมพ์ แหล่งค้นหาข้อมูลประกอบด้วย

- ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (electronic database)
- เอกสารอ้างอิง และบรรณานุกรมของรายงานวิจัยที่ค้นได้
- ผู้เชี่ยวชาญและสนใจในเนื้อหาที่ต้องการทบทวน

- การค้นหาด้วยมือ
- บทความย่อจากการประชุมสัมมนา
- รายงานจากหน่วยงานต่าง ๆ

ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ถือว่าเป็นแหล่งรวบรวมงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์มากที่สุด และฐานข้อมูลที่สำคัญของงานวิจัยทางการแพทย์ได้แก่ Pubmed, Ovid, Scisearch และ The Cochrane Library โดยการค้นหาจำเป็นต้องกำหนดดัชนีค้นหาหรือคำสำคัญ (search index of key word or MeSH term) ที่ครอบคลุมถึงรายงานวิจัยที่สนใจ การค้นหาวิธีนี้เพียงวิธีเดียวครอบคลุมงานวิจัยประมาณร้อยละ 80 เท่านั้น

3. การประเมินและการรวบรวมงาน

การประเมินรายงานวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาความถูกต้องของผลการวิจัยและค้นหาสาเหตุความแตกต่างของผลการวิจัย โดยขั้นตอนนี้ควรมีผู้ประเมินรายงานวิจัยที่สืบค้นได้อย่างน้อย 2 ท่าน ที่เป็นอิสระต่อกันในการคัดเลือกรายงานการวิจัย

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยในรูปแบบ RCT (14)

1. วารสาร RCT ที่ได้รับการตีพิมพ์ ควรมีระบบการตรวจสอบงานวิจัย (peer reviewer) ก่อนลงตีพิมพ์ในวารสารต่าง ๆ และควรมีส่วนของ correspondence เพื่อให้วิจารณ์เสนอข้อขัดแย้ง และข้อเสนอแนะเกี่ยวกับงานวิจัย

2. ส่วนบทนำ (introduction) ควรบอกถึงเหตุผล วัตถุประสงค์ และสมมติฐานของงานวิจัยที่ชัดเจน

3. ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology)

- inclusion และ exclusion criteria ควรสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- รูปแบบงานวิจัย (study design) ควรระบุชัดเจนว่าใช้มาตรฐานหรือยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม และควรระบุชนิดของ RCT ว่าเป็น parallel trial, cross-over trial เพื่อดูถึงผลลัพธ์ (outcome) ของงานวิจัย

- ชนิด blinding ว่าเป็นชนิด single, double หรือ triple blind ซึ่งมีผลต่ออคติ (bias) ในการแปลงานวิจัย

- การสุ่ม (randomization) ควรใช้เทคนิคการสุ่มอย่างเหมาะสม เพื่อลดความเบี่ยงเบนที่อาจเกิดขึ้นจากกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน

- ชนิดของกลุ่มประชากรตัวอย่าง (sample size) ควร แสดงถึง การคำนวณเพื่อบอกถึงความมีนัยสำคัญของผลงานวิจัย โดยคำนึงถึงค่าสถิติ ได้แก่ alpha (level of significance, probability of false positive result; type I error) โดยทั่วไปมักใช้ค่า alpha เท่ากับ 0.05. beta (probability of false negative result; type II error), delta (amount of difference to be detected), ค่าเฉลี่ย(mean), ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ของ principle outcome variable power โดยปกติค่า power เท่ากับ 1-beta โดยกำหนดค่า beta ไว้ที่ร้อยละ 10-20

- ระยะเวลาที่ใช้ในการติดตามผลการรักษา

- ผลลัพธ์ที่วัด โดยอาจมีเพียง primary outcome หรือมีทั้ง primary outcome และ secondary outcome และควรเป็น surrogate outcome ที่ยอมรับกัน โดยทั่วไป

- การคำนวณค่าทางสถิติของผลงานวิจัยต้องสอดคล้องกับชนิดของข้อมูลของผลลัพธ์ ได้แก่ nominal, ordinal และ ratio variable

4. การแสดงผลการศึกษา (result) ควรบอกถึงสาเหตุที่ผู้เข้าร่วมงานวิจัย ออกจากการศึกษา (drop out) ควรแสดงผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่คัดเลือกเข้าจนสิ้นสุดการศึกษาอย่าง ชัดเจน โดยคำนวณผลทางสถิติแบบ intention to treat (ITT) เพื่อให้ได้ความเชื่อมั่นของ ผลงานวิจัยที่ลดอคติได้

5. การวิจารณ์ผล (discussion) ควรกล่าวถึงข้อจำกัดของงานวิจัย นัยสำคัญของผลการวิจัย รวมทั้ง extrapolation ของผลการวิจัยควรสอดคล้องกับรูปแบบงานวิจัย และไม่เกินจริง

4.สรุปผลของการวิเคราะห์

หลังจากที่ได้รวบรวมผลการประเมินเรียบร้อยแล้ว ขั้นตอนต่อไปเป็นการใช้วิธีการทางสถิติมา วิเคราะห์เพื่อหาข้อสรุปเชิงปริมาณที่น่าเชื่อถือ ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

สถิติในการวิเคราะห์ห้อยภิมาณ

1. ตัววัด (17)

ตัววัดประสิทธิภาพของสิ่งทดลองที่นิยมใช้ อาจจะถูกอยู่ในลักษณะของตัวแปรแบบต่อเนื่อง (continuous outcome) และตัวแปรผลลัพธ์แบบสองกลุ่ม (binary outcome)

Continuous outcome

- mean difference เป็นค่าผลลัพธ์ที่ถูกวัดออกมาในรูปของตัวเลขซึ่งมีลักษณะต่อเนื่องกัน ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยมีการกระจายแบบปกติ และงานวิจัยเหล่านั้นใช้เครื่องมือหรือมาตรวัดเดียวกันในการวัดผลที่เกิดขึ้น เช่น การวัดความดันโลหิต การสรุปค่าสถิติของตัววัดประเภทนี้นิยมใช้ “ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย” มีค่าเท่ากับ

$$D_i = x_{1i} - x_{0i}$$

โดย x_{1i} , x_{0i} เป็นค่าเฉลี่ยในงานวิจัย สำหรับกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ตามลำดับ

- standardized mean difference หรือ effect size ใช้ในกรณีที่ข้อมูลในการวิจัยมีการกระจายแบบปกติ แต่งานวิจัยแต่ละเรื่องใช้มาตรวัดแตกต่างกันในการวัดผลอย่างเดียวกัน เช่น ระดับความรุนแรงของโรคทางจิตเวช โดยใช้ State Rating Scale ซึ่งจะไม่มีความหมายของการวัดเข้ามาเกี่ยวข้อง ค่า effect size (ES_i) นี้สามารถคำนวณได้จากสูตร

$$ES_i = (x_{1i} - x_{0i}) / S_i$$

โดย $x_{1i} - x_{0i}$ เป็นค่าเฉลี่ยของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในงานวิจัยที่ i และ S_i เป็นส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานรวม (pooled standard deviation) ซึ่งได้จากการคำนวณส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานกลุ่มทดลอง (S_{1i}) และกลุ่มควบคุม (S_{0i})

$$S_i = \sqrt{(n_{1i}-1)(S_{1i})^2 + (n_{0i}-1)(S_{0i})^2 / (n_{1i}+n_{0i}-2)}$$

โดย n_{1i} และ n_{0i} เป็นจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ตามลำดับ

Binary outcome

เป็นตัววัดอีกลักษณะหนึ่งที่นิยมมากในการทดลองทางเวชกรรมซึ่งผลที่เกิดขึ้นเป็นไปได้ 2 ทาง สามารถแสดงผลที่ได้ในรูปของตาราง 2x2 ดังนี้

	เกิดเหตุการณ์	ไม่เกิดเหตุการณ์	รวม
กลุ่มทดลอง	A	C	A+C
กลุ่มควบคุม	B	D	B+D

จากตารางสามารถนำมาคำนวณความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ได้ดังนี้

ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มทดลอง = $A/A+C$

ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มควบคุม = $B/B+D$

- relative risk, risk ratio หรือ rate ratio (RR) เป็นสัดส่วนของความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ในสองกลุ่มที่เปรียบเทียบกัน (P_1/P_0) มีค่าเท่ากับ RR ค่าที่ได้จะบอกถึงความเสี่ยง (risk) หรือโอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ จากการที่ผู้ป่วยได้รับยาที่สนใจศึกษาโดยจะแสดงในรูปของร้อยละ ของความเสี่ยงจากการได้รับยาเปรียบเทียบค่า $RR = 1$ แสดงว่าไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มที่เปรียบเทียบกัน ถ้าเหตุการณ์ที่เราสนใจเป็นผลในเชิงลบ (undesirable outcome) และค่า RR ที่ได้น้อยกว่า 1 หมายความว่าเหตุการณ์นั้นในกลุ่มทดลอง น้อยกว่าในกลุ่มควบคุม นั่นคือยาที่เราสนใจศึกษามีผลลดความเสี่ยงของเหตุการณ์นั้น ๆ ในทางกลับกันถ้าเหตุการณ์ที่เราสนใจเป็นผลในเชิงบวก (desirable outcome) และค่า RR ที่ได้มากกว่า 1 หมายความว่า การเกิดเหตุการณ์นั้นในกลุ่มทดลองมากกว่าในกลุ่มควบคุม นั่นคือยาที่เราสนใจศึกษา มีโอกาสเกินเหตุการณ์ในเชิงบวกมากกว่านั่นเอง

- absolute risk reduction (ARR หรือ RD) เป็นผลต่างระหว่างความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมจากตาราง $ARR = [a/(a+c)] - [b/(b+d)]$ ค่าที่ได้จะบอกถึงร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ที่เป็นผลในเชิงลบได้โดยการให้ยาที่เราสนใจศึกษาในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ในกลุ่มทดลองมีมากกว่าในกลุ่มควบคุม ผลต่างที่ได้ อาจเรียกว่า absolute risk increase (ARI) ซึ่ง ARR ที่เท่ากับ 0 แสดงว่าไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

- Number needed to treat (NNT) จากค่า ARR ที่เราได้สามารถนำไปคำนวณหาค่า NNT ซึ่งมีค่าเท่ากับส่วนกลับของ ARR ($NNT = 1/ARR$) NNT ถือเป็นพารามิเตอร์ที่ใช้ในการประเมินประสิทธิผลของยา โดยค่าที่ได้จะบอกถึงจำนวนผู้ป่วยที่จะต้องได้รับยาที่เราสนใจศึกษา เพื่อที่จะป้องกันการเกิดเหตุการณ์ที่เป็นผลในเชิงลบ หรือเพื่อให้เกิดผลในเชิงบวก 1 เหตุการณ์เมื่อ RR มีค่าไม่เปลี่ยนแปลง NNT จะมีค่าแปรผกผันกับค่าความเสี่ยงในกลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบ (baseline risk) การตัดสินใจทางคลินิกว่าจะเลือกใช้หรือไม่ใช้ยาใดสามารถ

พิจารณาได้จากค่า ARR และ NNT โดย NNT ที่มีค่าน้อย ๆ หมายความว่าเพียงแค่เราให้ยาที่สนใจศึกษากับผู้ป่วยเพียงไม่กี่คน ก็จะสามารถป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยได้ 1 คน ในทางตรงกันข้ามกับ NNT ที่มีค่ามาก ๆ นั่นคือ ต้องให้ยาที่สนใจศึกษากับผู้ป่วยเป็นจำนวนมากจึงจะป้องกันการเกิดเหตุการณ์เดียวกันนี้ได้ในผู้ป่วย 1 คน

- odd ratio (OR) เป็นสัดส่วนของ odds ระหว่างสองกลุ่มที่เปรียบเทียบกัน สำหรับค่า odds ในแต่ละกลุ่มจะมีค่าเท่ากับความน่าจะเป็นที่เกิดเหตุการณ์หารด้วยความน่าจะเป็นที่ไม่เกิดเหตุการณ์จากตารางข้างต้น OR จะมีค่าเท่ากับ ad/bc ค่า OR ที่เท่ากับ 1 หมายความว่า โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน นั่นคือไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มที่เปรียบเทียบกัน OR จะมีค่าใกล้เคียง RR ในกรณีที่เหตุการณ์ที่สนใจเกิดขึ้นน้อยมาก เช่น อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ที่พบได้น้อย หรือจะใช้ OR แทน RR ได้ ในกรณีที่ไม่สามารถคำนวณ RR ได้ เช่น case-control studies

2. การประเมินความคล้ายคลึงระหว่างผลของรายงานวิจัย (Assessment of homogeneity among results)

การทดสอบทางสถิติที่นิยมใช้คือ Q-statistic ซึ่งทดสอบ null hypothesis ที่กล่าวว่าผลการศึกษารายงานวิจัยมีค่าเท่ากันนั่นคือ $H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k$ เมื่อ θ คือ ค่าประสิทธิภาพของสิ่งทดลองที่แท้จริงที่ได้จากงานวิจัย โดยค่าสถิติ Q จะมีการกระจายตัวคล้ายกับการกระจายตัวของค่าสถิติ X ที่ degree of freedom เท่ากับ $k-1$ เมื่อ k คือ จำนวนงานวิจัย เนื่องจาก Q-statistic , ความไว (sensitivity) ต่ำ ในการตรวจสอบความแตกต่างของผลการวิจัย นั่นคือ ถึงแม้ว่า Q-statistic ที่ได้จะไม่มีความสำคัญทางสถิติ แต่ก็อาจเป็นไปได้ที่ผลการวิจัยเหล่านั้นแตกต่างกันจริง ในการวิเคราะห์หือมีการจึงแนะนำให้กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0,10 ค่า $P < 0.10$ แสดงว่าผลการวิจัยที่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกรณีเช่นนี้ควรมีการค้นหาสาเหตุซึ่งอาจเกิดจากคุณลักษณะของงานวิจัย (study characteristics) หรืออาจเกิดจากสาเหตุอื่น และวิธีการที่เหมาะสมในการหาค่าประมาณผลรวมประสิทธิภาพของสิ่งทดลองจะใช้วิธีวิเคราะห์โมเดลแบบสุ่ม (random effect model) ถ้าค่า $P > 0.10$ แสดงว่าผลการวิจัยที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ทั้งนี้ไม่ได้เป็นการพิสูจน์ว่าผลที่ได้มีความคล้ายคลึงกัน ดังนั้น การวิเคราะห์โมเดลแบบคงที่น่าจะเป็นวิธีที่เหมาะสมในการหาค่าประมาณผลรวมประสิทธิภาพของสิ่งทดลอง

3. โมเดลแบบคงที่และแบบสุ่ม

- โมเดลแบบคงที่ (fixed effect model) การวิเคราะห์ค่าผลรวมทางสถิติภายใต้โมเดลแบบคงที่จะยึดตามข้อสมมติฐานที่ว่า รายงานวิจัยต่าง ๆ ที่ทำการศึกษาล้างทดลอง

เหมือนกัน จะให้ผลลัพธ์เหมือนกัน และความแตกต่างที่เกิดขึ้นระหว่างการวิจัยเป็นผล เนื่องจากข้อผิดพลาดเชิงสุ่มเท่านั้น ซึ่งถือว่าเป็นความแปรปรวนภายในงานวิจัย (within-study variation) และจะไม่ถูกนำมาพิจารณาในขั้นตอนการสังเคราะห์ข้อมูล

-โมเดลแบบสุ่ม (random effect model) การวิเคราะห์ภายใต้โมเดลแบบสุ่มจะยึดตามข้อสมมติฐานที่ว่ารายงานจะให้ผลลัพธ์แตกต่างกัน อาจกล่าวได้ว่าแต่ละรายงานวิจัยคือ แต่ละตัวอย่างที่สุ่มมาจากประชากรที่มีผลลัพธ์ของสิ่งทดลองที่แตกต่างกัน โดยความแตกต่างที่เกิดขึ้นมีสาเหตุมาจากความแปรปรวนภายในงานวิจัยเอง และยังมีสาเหตุมาจากปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของสิ่งทดลอง ซึ่งเป็นความแปรปรวนระหว่างงานวิจัย (between-study variation)

วิธีทางสถิติในงานการวิเคราะห์ห่อภิมาณในโมเดลต่าง ๆ ซึ่งประกอบด้วย โมเดลแบบคงที่และโมเดลแบบสุ่ม นั้นยังมีวิธีแยกย่อยไปในแต่ละโมเดล (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 วิธีต่าง ๆ ที่ใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

Model Assumption	Methods	Effect Measures
Fixed effects	Mantel-Haenszel	Ratio (typically odds ratio; can be applied to rate ratio and risk ratio)
	Peto	Ratio (approximates the odds ration)
	Gemera; varoamce-Based	Ration (all types) and difference
Random effects	DerSimonian-Laird	Ratio (all types) and difference

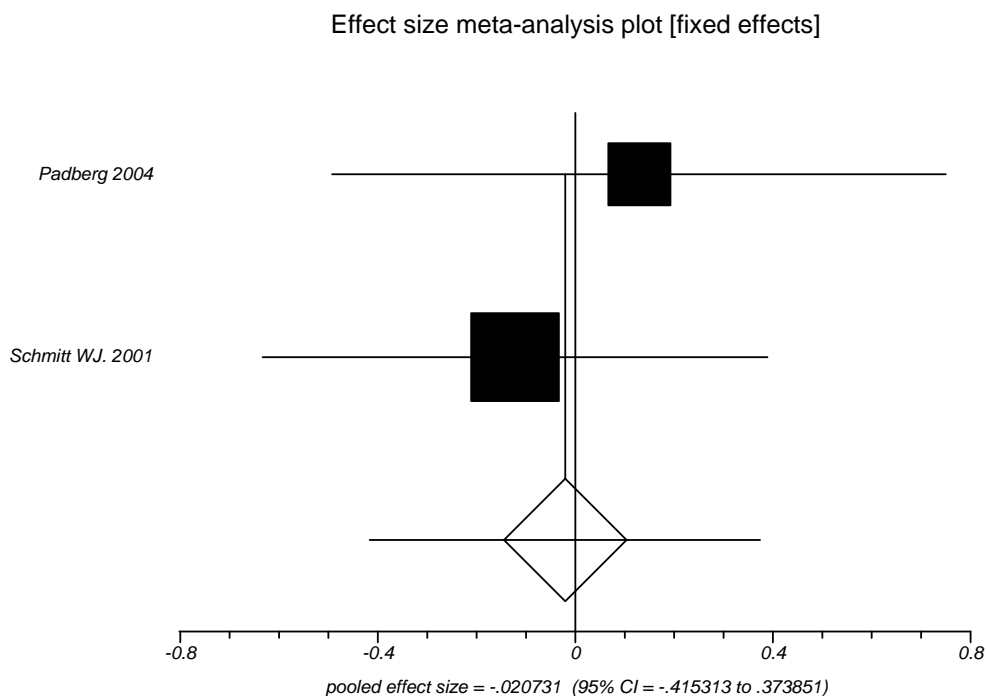
การรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกันเพื่อให้ได้ค่า pooled estimate ทำได้โดยการแบ่งน้ำหนักให้กับงานวิจัยแต่ละเรื่องตามความแม่นยำของการวิจัย ซึ่งความแม่นยำเป็นส่วนกลับของความแปรปรวน (variance) ของงานวิจัย ดังนั้นงานวิจัยที่ผลที่ได้มีความแม่นยำสูง หรือมีค่า confidence interval (CI) อยู่ในช่วงแคบ ๆ จะได้รับน้ำหนักมากกว่างานวิจัยที่มีความแม่นยำต่ำ และเนื่องจากความแปรปรวนของผลการวิจัยแปรผกผันกับ จำนวนตัวอย่างที่ศึกษา นั่นคืองานวิจัยใดที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมาก ผลที่ได้จะมีความแม่นยำสูง น้ำหนักที่ให้กับงานวิจัยนี้จะมากกว่าน้ำหนักที่ให้กับงานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อยผลรวม (pooled result)

ที่ได้มีรายงานในรูปแบบของ point estimate และ 95 % CI โดยทั่วไปโมเดลแบบคงที่ และโมเดลแบบสุ่มจะให้ค่า point estimate ที่ใกล้เคียงกัน แต่โมเดลแบบสุ่มจะให้ค่า 95% CI ที่กว้างกว่าซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มความแปรปรวนระหว่างงานวิจัยเข้าไปนั่นเอง

4. การนำเสนอผล

- ตารางแสดงข้อมูลของลักษณะต่าง ๆ ทางระเบียบวิธีวิจัยที่ ทบทวน มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายรายละเอียดของข้อมูลระเบียบวิธีวิจัยของแต่ละรายงานวิจัยให้ผู้อ่านทราบและพิจารณาถึงความแตกต่างและคุณภาพของวิธีการที่ใช้ ซึ่งมักครอบคลุมถึงลักษณะประชากรศึกษา ชนิดของสิ่งทดลอง การเลือกชนิดของสิ่งทดลองให้แก่หน่วยศึกษา (Treatment auocation to subjects) วิธีการให้สิ่งทดลองแก่หน่วยศึกษา การประเมินผลสิ่งทดลอง เป็นต้น

- กราฟแสดงผลลัพธ์ของตัววัดที่ศึกษาการแสดงผลลัพธ์ของแต่ละรายงานนิยมนำเสนอจำนวนขนาดตัวอย่างของแต่ละกลุ่ม และค่าสถิติของตัววัดพร้อมช่วงความเชื่อมั่น หรืออาจนำเสนอด้วยกราฟแสดงค่าสถิติและช่วงความเชื่อมั่นของแต่ละรายงาน ซึ่งเรียกว่า Forest plots ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 การนำเสนอผลของการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดยใช้ Forest plots

จากรูปที่ 4 เส้นในแนวนอนแสดง individual results สี่เหลี่ยมจัตุรัสที่แบ่งเส้นในแนวนอนเป็นค่า point estimate ส่วนเส้นที่ลากผ่านจุดนี้แสดงถึง 95% Confidence Interval (95%CI) โดยถ้าเส้นนี้ตัดกับเส้น line of no effect (เส้นในแนวตั้ง) หมายความว่า treatment effect ที่ได้ไม่แตกต่างที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 และเส้นที่แสดงค่า 95% CI ที่เป็นเส้นสั้นนั้นแสดงให้ทราบว่า รายงานวิจัยมีค่าประมาณที่ถูกต้องมากกว่ารายงานวิจัยที่แสดงเส้นยาว ส่วนพื้นที่รูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสแสดงถึงความแม่นยำของรายงานวิจัย คือสี่เหลี่ยมขนาดใหญ่จะแสดงถึงรายงานวิจัยนั้นมีค่าประมาณที่แม่นยำมากกว่ารายงานวิจัยที่มีสี่เหลี่ยมขนาดเล็ก และสี่เหลี่ยมข้าวหลามตัดแสดงค่าผลรวมของข้อมูล (pooled result) (12)

วิธีดำเนินการวิจัย

คำถามงานวิจัย :

จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ การใช้โบทูลินัมทอกซิน (botulinum toxin) มีประสิทธิผลในการรักษา อาการปวดศีรษะ tension type หรือไม่

วันที่สืบค้นข้อมูล :

22 มิถุนายน 2549

ฐานข้อมูล Electronic ที่ใช้ในการสืบค้น

- Plumed (ปี 1980-2006)
- Ovid (ปี 1980-2006)
- The Cochrane Library 2006 (ปี 1980-2006)

คำที่ใช้สืบค้น :

“botulinum toxin”และ “tension type headache”

เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเพื่อนำมาเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

(Inclusion criteria):

- เป็นงานวิจัยชนิด Randomized controlled trials (RCT)
- ใช้เกณฑ์ของ International Headache Society (IHS) ในการวัดระดับความรุนแรงของอาการปวดศีรษะ tension type ของผู้ป่วย
- ยาที่ใช้ในกลุ่มทดลอง (intervention) คือ โบทูลินัมทอกซินในรูปแบบฉีด
- ยาที่ใช้ในกลุ่มควบคุม (placebo) คือ สารละลายน้ำเกลือที่ไม่มีโบทูลินัมทอกซินในรูปแบบฉีด
- เป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพโดยใช้เกณฑ์ของ Jadad score ในการประเมินซึ่งต้องมีคะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไป

เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเพื่อคัดออกจากกระบวนการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

(Exclusion criteria):

- ผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 18 ปี หรือ มากกว่า 65 ปี
- ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร
- ผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางจิต psychiatric disorder
- ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy) หรือมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation)
- ผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไม่เกรนบ่อยมากกว่า 1 ครั้งต่อเดือน

Primary outcomes :

- ประเมินความสามารถในการลดอาการปวดศีรษะ tension type (relieved pain intensity)
- ประเมินความสามารถในการลดอาการและลดระยะเวลาในการปวดศีรษะ tension type (relieved pain intensity and pain duration)

Secondary outcomes :

- ประเมินจำนวนวันเฉลี่ยที่เกิดอาการปวดศีรษะ (average number of headache days),
- ประเมินจำนวนชั่วโมงเฉลี่ยที่เกิดอาการปวดศีรษะต่อวัน (average of headache hours per day)
- ประเมินจำนวนวันเฉลี่ยที่ต้องใช้ยารักษาอาการปวดศีรษะ (average number day on which symptomatic treatment was taken)
- ประเมินจำนวนค่าเฉลี่ยของเม็ดยาที่ใช้รักษาอาการปวดศีรษะต่อวัน (mean number of symptomatic tablets per day)

ผลการวิจัย

ผลการสืบค้นข้อมูล

จากการใช้คำสืบค้นและฐานข้อมูลที่ใช้ พบงานวิจัยทั้งหมด 6 รายงาน (18, 19, 20, 21, 22, 23) ดังนี้ คือ

1. 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
2. Wilhelm J, Schulte-Mattler, 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
3. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of Tension-type Headache With Botulinum Toxin Type A: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Headache 2000; 40: 300-305
4. Padberg M, Bruijn de SFTM, Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia 2004; 24: 675-680
5. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder Jean-Marc. 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

6. Relja M, Telarovic S. Botulinum toxin in tension-type headache. J Neurol 2004; 251(Suppl 1): 1/2-1/14

จากงานวิจัยที่ได้สืบค้นทั้งหมด 6 รายงาน โดยมีงานวิจัย 2 รายงาน (20, 23) ที่ถูกคัดออก เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากกราฟกับข้อมูลที่เป็นตัวเลขไม่ตรงกันและพบว่าผลลัพธ์ที่ได้ไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่นได้ จึงมีงานวิจัยเพียง 4 รายงาน (18, 19, 21, 22) (แสดงงานวิจัยฉบับเต็มในภาคผนวก) ที่มีลักษณะเข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยที่กำหนดไว้ในตอนแรก คือ

1. 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
2. Wilhelm J, Schulte-Mattler, 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
3. Padberg M, Bruijn de SFTM, Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia 2004; 24: 675-680
4. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder Jean-Marc. 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

จากงานวิจัย 4 รายงาน พบว่ามี 2 ผลลัพธ์ที่สามารถนำมาทำการวิเคราะห์หือภิมานได้ดังนี้

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์จากรายงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์หือภิมาน

Outcome	Rollnik JD 2001	Wilhelm J 2004	Padberg M 2004	Schmitt WJ 2001
ความสามารถในการลดอาการ ปวดศีรษะ tension type	X	X		
ความสามารถในการลดอาการ และลดระยะเวลาในการปวดศีรษะ tension type			X	X

X คือรายงานการวิจัยที่มีประสิทธิผลที่นำมาทำการวิเคราะห์หือภิมานร่วมกันได้

การวิเคราะห์ทางสถิติโปรแกรมที่ใช้ในงาน Meta-analysis

ในการศึกษาจะใช้ค่า standardised mean difference (effect size) ในการแสดงผล
เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับโบทูลินัมทอกซินชนิด A และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) ซึ่ง
ในการคำนวณค่า effect size ของ visual analog scale (VAS) และ area under the curve
(AUC) มีข้อมูลดังต่อไปนี้

X_0 = ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของคะแนนระหว่างก่อนและหลังการใช้ยาหลอก(placebo)

X_1 = ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของคะแนนระหว่างก่อนและหลังการใช้โบทูลินัมทอกซินชนิด A

N_0 = จำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม control

N_1 = จำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม treatment

SD_0 = ค่าเบี่ยงเบนเฉลี่ยมาตรฐานของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

SD_1 = ค่าเบี่ยงเบนเฉลี่ยมาตรฐานรวมของกลุ่มที่ได้รับโบทูลินัมทอกซินชนิด A

โดยโปรแกรมทางสถิติที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ คือ Stats Direct program ซึ่งจะแสดงค่าทางสถิติดังต่อไปนี้

Fixed effects model จะแสดงค่า

- pooled estimate of effect size with approximate % CI
- Chi- square Statistic

Test of homogeneity

- Q statistic

Random effects model

- DerSimonian-Laird chi-square

การสังเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

เมื่อทำการสังเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Stats Direct โดยดูผลของโบทูลินัมทอกซินชนิด A ที่มีต่อความรุนแรงและระยะเวลาในการปวดศีรษะ tension type เป็นดังนี้

Stratum	N (exptl.)	N (ctrl.)	Mean diff.	Approximate 95% CI	
1	4	4	99.2	-1297.301934 1495.701934	Rollnik 2001
2	53	54	0	-43.150266 43.150266	Schulte 2004

-Pooled estimate of effect size wmd+ = 0.094675

-Approximate 95% CI = -43.047609 to 43.236959

-Chi-square (for wmd+) = 0.000018 (df = 1) P = 0.9966

-Q ("combinability" for wmd+) = 0.019365 (df = 1) P = 0.8893

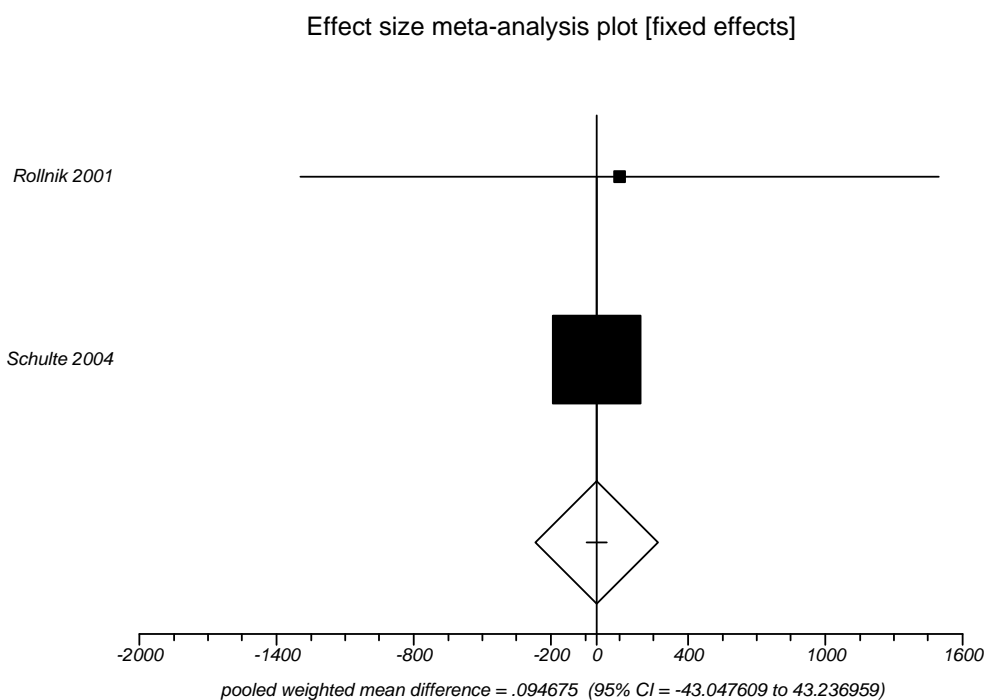
-DerSimonian-Laird pooled wmd+ = 0.094675

-Approximate 95% CI = -43.047609 to 43.236959

-DerSimonian-Laird chi-square = 0.000018 (df = 1) P = 0.9966

โดยก่อนที่จะแปลผลนั้นจะต้องตรวจสอบว่าผลงานวิจัยที่ได้มีความคล้ายคลึงกัน (Homogenous) หรือไม่ เพื่อที่จะเลือก model ในการแปลผล โดยดูได้จาก p value สำหรับ Q statistic โดยในการทดสอบผลของโบทูลินัมทอกซินชนิด A ที่มีต่อการปวดศีรษะ tension type มีค่า p

value เท่ากับ 0.8893 ซึ่งมากกว่า 0.1 (ค่า $p > 0.1$ จะแสดงว่าผลการวิจัยที่ได้ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) ดังนั้นจึงเลือกโมเดลแบบคงที่ (fixed effects model) ในการแปลผล ซึ่งเหมาะสมในการแปลผลงานวิจัยที่ไม่มีความแตกต่างกัน โดยการแสดงผลจะอยู่ในรูปของกราฟที่เรียกว่า Forest plot ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 Forest plot ของโมเดลแบบคงที่ที่แสดงค่า effect size ในการเปรียบเทียบประสิทธิผลของโบทูลินัมทอกซินชนิด A กับยาหลอกในการลดความรุนแรงและระยะเวลาในการปวดศีรษะ tension type

จากรูปที่ 5 เส้นในแนวนอนแสดง individual results จุดที่แบ่งเส้นในแนวนอนเป็นค่า point estimate ส่วนที่ลากผ่านจุดนี้ แสดงถึง 95% confidence interval โดยถ้าเส้นนี้ตัดกับเส้นที่ effect size มีค่าเท่ากับ 0 ในแนวตั้ง (line of no effect) หมายความว่า treatment effect ที่ได้ไม่แตกต่างที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

จากผลดังกล่าวสรุปได้ว่า ความสามารถในการลดความรุนแรงและระยะเวลาในการปวดศีรษะ tension type ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโบทูลินัมทอกซินชนิด A ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกโดยมีค่า mean difference เท่ากับ 0.09, 95%CI เท่ากับ -43.05 ถึง 43.05, p value เท่ากับ 0.9966)

เมื่อทำการสังเคราะห์ข้อมูลโดยดูผลของโบทูลินัมทอกซินชนิด A ที่มีต่อความรุนแรงในการปวดศีรษะ tension type เทียบกับยาหลอกเป็นดังนี้

Stratum	N (exptl.)	N (ctrl.)	d	Approximate 95% CI		
1	19	21	0.128617	-0.492594	0.749828	Padberg 2004
2	30	29	-0.121738	-0.632615	0.389138	Schmitt WJ. 2001

-Pooled estimate of effect size $d+ = -0.020731$

-Approximate 95% CI = -0.415313 to 0.373851

-Chi-square (for $d+$) = 0.010604 (df = 1) P = 0.918

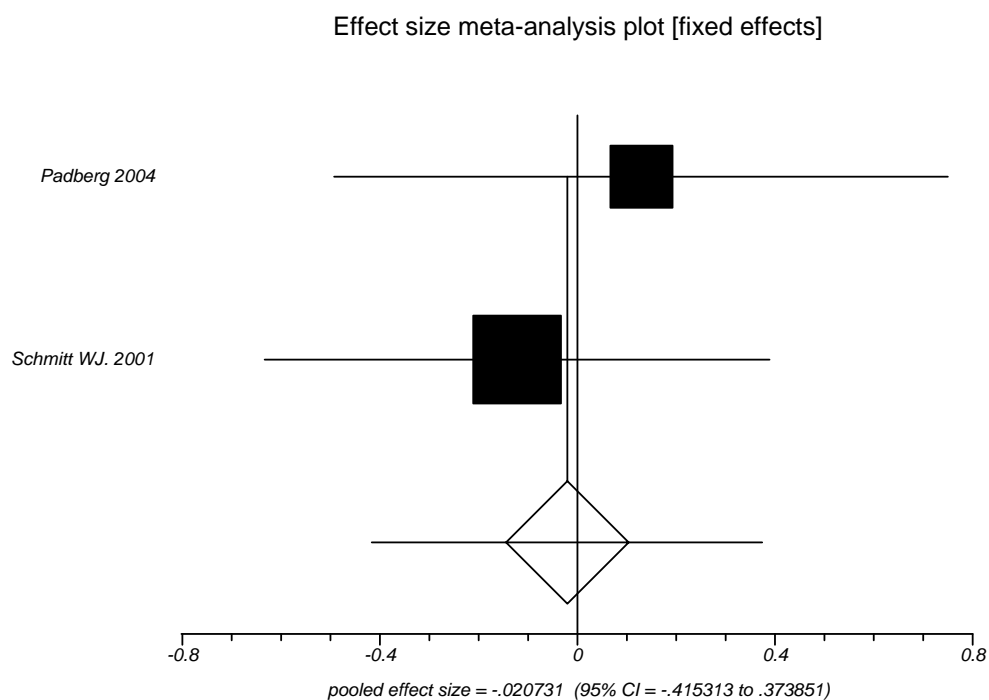
-Q ("non-combinability" for $d+$) = 0.372198 (df = 1) P = 0.5418

-DerSimonian-Laird pooled $d+ = -0.020731$

-Approximate 95% CI = -0.415313 to 0.373851

-DerSimonian-Laird chi-square = 0.010604 (df = 1) P = 0.918

ในด้านอาการปวดค่า p value สำหรับ Q Statistic เท่ากับ 0.5418 ซึ่งมากกว่า 0.1 (ค่า $p > 0.1$ จะแสดงว่าผลการวิจัยที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) ดังนั้นจึงเลือกโมเดลแบบคงที่ (fixed effects model) ในการแปลผลงานวิจัย เช่นเดียวกับความรุนแรงและระยะเวลาในการปวด ดังแสดงในรูปที่ 6



รูปที่ 6 Forest plot ของโมเดลแบบคงที่แสดงค่า effect size ในการเปรียบเทียบ

ประสิทธิผลของโบทูลินัมทอกซินชนิด A กับยาหลอกในการลดความรุนแรงในการปวดศีรษะ tension type

จากรูปที่ 6 ในด้านอาการปวดพบว่า ค่า 95% confidence interval ของค่า effect size จากโมเดลแบบคงที่ทับเส้น line of no effect จึงสรุปได้ว่าโบทูลินัมทอกซินชนิด A ไม่สามารถบรรเทาอาการปวดศีรษะ tension type ได้ดีกว่ายาหลอก โดยมีค่า mean difference เท่ากับ -0.02, 95%CI เท่ากับ -0.42 ถึง 0.37, p value เท่ากับ 0.918)

สรุปผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าการใช้โบทูลินัมทอกซินชนิด A ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ผลดังนี้

ความสามารถในการลดความรุนแรงและระยะเวลาในการปวดศีรษะ tension type ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ BOTOX[®] ในขนาด 100 MU ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า mean difference ของ AUC เท่ากับ 0.09 (95% ของ CI เท่ากับ -43.05 ถึง 43.05, P value=1.00) ซึ่งเมื่อนำมาแสดงในรูปของ forest plot จะพบว่า pool estimate จะทับกับเส้น line of no effect ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าไม่สามารถใช้ BOTOX[®] ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ได้

ในส่วนของ การใช้ DYSPORT[®] ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type พบว่าความสามารถในการลดอาการปวดศีรษะของผู้ป่วยที่ได้รับ DYSPORT[®] ในขนาด 500 MU ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า effect size ของ pain

intensity เท่ากับ -0.02 (95%CI=-0.42 ถึง 0.37, P value=0.92) ซึ่งทำให้เมื่อแสดงผลที่ได้ในรูปแบบของ forest plot จะพบว่า pool estimate ที่ได้จะทับกับเส้น line of no effect ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าไม่สามารถใช้ DYSPORT[®] ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ได้

จากผลดังกล่าวจึงสรุปได้ว่าโบทูลินัมทอกซินชนิด A ทั้งชนิด BOTOX[®] และ DYSPORT[®] ไม่สามารถลดระยะเวลาและความรุนแรงของอาการปวดศีรษะ tension type ได้ดีกว่ายาหลอก

วิจารณ์ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

ในปัจจุบันมีการทำการศึกษาสารโบทูลินัมทอกซินชนิด A อย่างกว้างขวางและในหลายแง่มุมซึ่งหนึ่งในการศึกษานั้นก็รวมถึงการใช้สารโบทูลินัมทอกซินชนิด A ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณถึงประสิทธิภาพของสารโบทูลินัมทอกซินชนิด A ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type โดยทำการศึกษาในเรื่องของประสิทธิภาพซึ่งจะพิจารณาจากค่าของ AUC และ pain intensity ในกรณีของ BOTOX[®] ในขนาด 100 MU ในกรณีของ DYSPORT[®] ในขนาด 500 MU ซึ่งจากการทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าโบทูลินัมทอกซินชนิด A ทั้ง 2 แบบนั้นไม่ให้ผลในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ได้แตกต่างจากยาหลอกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเนื่องมาจากพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดอาการปวดศีรษะ tension type เนื่องมาจากการเกิด central sensitization คือการที่มีการกระตุ้นกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า (pericranialmyofascial tissue) ด้วยปัจจัยต่างๆหลังจากนั้นกระแสประสาทก็จะไป A-delta และ C fiber ไปยัง second order neuron แล้วจะทำให้เกิดการหลั่งสาร

ต่างๆ ออกมายังที่ว่างภายนอกเซลล์ (extracellular space) ซึ่งจะมีผลไปกระตุ้น trigeminal nucleus caudalis (TNC) ที่อยู่ใน brain stem และไปตาม quintothalamic tract ก่อนที่กระแสประสาทจะถูกส่งไปที่สมองส่วน thalamus และแปลผลที่ sensory cortex ต่อไป ในขณะที่เดียวกันก็จะกระตุ้น trigeminal ganglion (TGG) ทำให้เกิดการหลั่งสารพวก vasodilation neuropeptide คือ neurokinin A, substance P และ calcitonin-gene related peptides (CGRP) ที่บริเวณ presynaptic ของปลายประสาท trigeminal ganglion โดย CGRP ที่หลั่งออกมาจะไปจับกับ CGRP₁ receptor ซึ่งเป็น G protein coupled receptor (G_s) กระตุ้นผ่าน adenylate cyclase system มี cAMP เป็น second messenger มีผลให้เกิด nociceptor บน A-delta และ C-fiber เกิดการกระตุ้นส่งผลให้การส่งสัญญาณ pain เมื่อ second order neuron ถูกกระตุ้นเป็นเวลานานจนทำให้ระดับของ threshold ของ receptor บริเวณ second order neuron ลดลงต่ำกว่าปกติตั้งนั้นเมื่อกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า (pericranialmyofascial tissue) ถูกกระตุ้นด้วยขนาดที่เท่าเดิมซึ่งไม่ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ tension type ในตอนแรกแต่เมื่อเกิด central sensitization ขึ้นก็จะส่งผลให้เกิดอาการปวดศีรษะ tension type ตามมาได้

กระบวนการของอาการปวดศีรษะ tension type นั้นมีสารสื่อประสาทหลายชนิดเข้ามาเกี่ยวข้องไม่ว่าจะเป็น nitric oxide, serotonin หรือ acetylcholine ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs และ acetaminophen ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type จึงไม่ใช่การรักษาที่สาเหตุโดยตรงรวมถึงการใช้ยา amitriptyline ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม tricyclic antidepressant หรือ venlafaxine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม atypical antidepressant รวมถึงยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เช่น paroxetine หรือ fluoxetine ก็ไม่ใช่การรักษาที่สาเหตุที่แท้จริงเนื่องมาจากการ major role ของอาการปวดศีรษะแบบเทนชันไทป์เกิดจาก central sensitization ดังนั้น central sensitization จึงเป็นสาเหตุหลักของอาการปวดศีรษะ tension type ในขณะที่การเกิด muscle contraction จะเป็นเพียง minor role ดังนั้นการใช้ยาเพื่อการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ดังที่กล่าวมาข้างต้นจึงเป็นเพียงการรักษาที่สาเหตุเพียงบางส่วนเท่านั้นไม่ใช่การรักษาที่สาเหตุหลักของอาการปวดศีรษะ tension type

จากที่กล่าวมาข้างต้นจึงสามารถสรุปได้ว่าการใช้โบทูลินัมทอกซินชนิด A ทั้งแบบ BOTOX® และ DYSPORT® ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งของ acetylcholine ตรงบริเวณของ muscle cell เพื่อให้ออกฤทธิ์ในการลด muscle tone ซึ่งการเพิ่มของ muscle tone เป็นเพียง minor role ของอาการปวดศีรษะ tension type เพราะว่าในบริเวณของ muscle cell นั้นมี neurotransmitters หลายชนิดที่เป็นสาเหตุของอาการปวดศีรษะ tension type ได้ ดังนั้นการใช้โบทูลินัมทอกซินชนิด A

ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งของ acetylcholine เพียงอย่างเดียวจึงใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ไม่ได้ผล

แหล่งของการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยในการทำกรวิเคราะห์ห่อภิมานในครั้งนีได้ทำการสืบค้นจากฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์คือ PUBMED, OVID และ THE COCHRANE LIBRARY ระหว่างปี ค.ศ.1980 ถึงมิ ุณายนปี2006

ถึงแม้ว่าจะมีงานวิจัยที่เกี่ยวกับการใช้โบทูลินั่มทอกซินชนิด A ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type อยู่มากพอสมควรแล้วก็ตามแต่มีงานวิจัยที่เหมาะสมในการนำมาทำการวิเคราะห์ห่อภิมานในครั้งนีเพียง 4 งานวิจัยเท่านั้นดังนั้นถ้าในอนาคตมีงานวิจัยถึงประสิทธิภาพของโบทูลินั่มทอกซินชนิด A ในการรักษาอาการปวดศีรษะ tension type ที่สามารถนำมาทำการวิเคราะห์ห่อภิมานได้ควรนำมาทำการวิเคราะห์ห่อภิมานเพิ่มเติมอีกครั้งเพื่อให้ได้ผลของการวิจัยที่มีความถูกต้องมากขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Millea PJ, Brodie JJ. Tension-Type Headache. American Family Physician 2002; 66:797-805.
2. Kelly, Laury J, editor. Essential of Human Physiology for Phamacist 1st ed. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004
3. McDougal David, Van Lieshout Dave, Harting John. Spinal Nucleus and Tract of the Trigeminal . Neuroscience [Oline] . UW-Medison Medical school. djmcdoug@wisc.edu , dpvanlie@wisc.edu , jharting@wisc.edu . [Accessed 2006 December 18]
4. Wonsiewicz Martin J, editor .Textbook of Medical Physiology eighth edition, Guyton Arthur C. United States of America: W.B.Saunders Company, 1991
5. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia 2000; 20: 486-508
6. Lamantia AS. Sensation and Sensory Processing. Neuroscience [Online]. Sinauer Associates, Inc. Available from: <http://www.ncbi.com/pathway pain/Book neurosci.html> [Accessed 2006 July 14]
7. จุฑามณี สุทธิสีสังข์ ,รัชนี เมฆมณี ,บรรณานิการ.เภสัชวิทยาเล่ม 1.พิมพ์ครั้งที่ 3 :นิวไทยมิตร การพิมพ์ (1996) จำกัด ,2546.

8. Golan DE, Tashjian AH, et al. Principles of Pharmacology. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
9. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, editors. Pharmacology. 4th ed. Edinburgh: Churchill livingstone, 1999.
10. Arnon S., Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon- Medical and public health management. Jama-Journal of the American Medical Association 2001; 285(8): 1059-1070.
11. Jahn R. A Neuronal Receptor for Botulinum Toxin. Science 2006; 312: 540-541
12. มาลินี เหล่าไพบุลย์ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเชิงประมาณ: การวิเคราะห์ เมตา, วารสารวิชาการสาธารณสุข 2544;10: 151-71.
13. จุฑามณี สุทธิสีสังข์. Evidence-based Practice. ใน : สุวัฒนา จุฬาวัดมนทล, จุฑามณี สุทธิสีสังข์, บรรณาธิการ, การรักษาด้วยยาบนหลักฐานทางวิชาการสำหรับเภสัชกร (Evidence-based Medicine for Pharmacist) กรุงเทพฯ; จันทร่ม่วงการพิมพ์; 2543: 9-17
14. จุฑามณี สุทธิสีสังข์, การประยุกต์ใช้ Evidence-based Pharmacotherapy. ใน : สุวัฒนา จุฬาวัดมนทล, ปรีชา มณฑกานติกุล, บรรณาธิการ, การประเมินการใช้ยา: ขั้นตอนหนึ่งสู่การใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล, กรุงเทพฯ; จันทร่ม่วงการพิมพ์; 2544: 21-30
15. Mehalik CL, editors, Drug Information: A guide for pharmacists. 1st ed. Stamford; Appleton & Lange A Simon & Schuster Company, 1996
16. Jadad AR, Moore RA, Carroll R, et al, Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. Controlled Clinical Trials 1996; 17: 1-12
17. นลินี พูลทรัพย์ Principle and Application of Meta-analysis in DUE Process. ใน : สุวัฒนา จุฬาวัดมนทล, ปรีชา มณฑกานติกุล, บรรณาธิการ, การประเมินการใช้ยา: ขั้นตอนหนึ่งสู่การใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล. กรุงเทพฯ : จันทร่ม่วงการพิมพ์; 2544; 31-44
18. 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
19. Wilhelm J, Schulte-Mattler, 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

20. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of Tension-type Headache With Botulinum Toxin Type A: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache* 2000; 40: 300-305
21. Padberg M, Bruijn de SFTM, Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24: 675-680
22. Schmitt WJ, Slowey E , Fravi N, Weber S, Burgunder Jean-Marc. 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
23. Relja M, Telarovic S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 2004; 251(Suppl 1): 1/2-1/14

ภาคผนวก

Maja Relja
Srdana Telarović

Botulinum toxin in tension-type headache

■ **Abstract** Despite the controversy regarding specific mechanism of botulinum toxin action in pain relief, clinical results suggest that botulinum toxin type A may

be promising treatment options for patients with primary chronic headache. To investigate this, we included sixteen patients with chronic tension-type headache in a prospective double blind, placebo-controlled crossover study and thirty patients in an open-label long-term study. All of the patients showed reduced severity of headache, reduced pericranial muscle tenderness and increased headache-free days during botulinum toxin A treatment. Moreover,

constant and cumulative trend of improvement was present during long-term study indicating better quality of life during botulinum toxin treatment. There is need for further placebo-controlled clinical studies to identify the optimal dose, optimal number and place of injection sites as well as optimal injection techniques.

■ **Key words** botulinum toxin · tension-type headache

M. Relja (✉) · S. Telarović
Department of Neurology
Medical School
Zagreb University
KBC-Kispaticeva 12
10000 Zagreb, Croatia
Fax: +385-12388377
E-Mail: mrelja@mef.hr

Introduction

Botulinum toxin, the most potent of natural poisons has been used in focal dystonia patients with high efficacy and safety for more than 20 years. Botulinum toxin type A (BoNT/A) is a neurotoxin that inhibits the release of acetylcholine at the presynaptic nerve endings and blocks neuromuscular junction. Understandably, BoNT/A is effective in relieving muscle contraction under clinical conditions, in which undesirable muscle activity or increased muscle tone are predominant features. Efficaciousness has also been reported for treatment of hyperhidrosis, showing that BoNT/A can inhibit nonmotor as well as motor peripheral acetylcholine neurons. In addition, it is frequently reported that BoNT/A treatment reduces the pain associated with cervical dystonia and muscle spasm. Recent studies also suggest that BoNT/A may relieve pain associated with primary headache disorders as migraine and tension type headache (TTH). Headache is one of the most common neurologic symptoms in clinical practice, while TTH is the most common primary headache syndrome

and one of the most common forms of chronic pain. Current therapies are often unsatisfactory because pathophysiology of TTH is not well understood. Since the involvement of pericranial muscles overactivity may contribute to TTH, we were the first who started with BoNT/A therapy in chronic TTH [8]. Since then, several researchers have reported contradictory results [10, 11]. The difference in results probably reflects the importance in the selection of dose, number and injection sites, as well as injection methodology used. Here we report our long-term experience with BoNT/A treatment in TTH.

Subjects and methods

■ Use of botulinum toxin in tension-type headache

Our preliminary 12-week, open-label, prospective study demonstrated that BoNT/A injection BoNT/A might be useful treatment for patients with chronic TTH [8]. To further investigate this, we performed a double-blind as well as an open-label long-term study to assess the effect of BoNT/A on headache severity, number of headache free days and total tenderness score (TTS) in patients with chronic

TTH who have been unsatisfactorily treated with standard prophylactic medication including antidepressants.

Subjects

Sixteen chronic TTH patients (9 female, 7 male), age-range 23–64 years were included in a prospective, randomized, double blinded 8-week placebo-controlled crossover study of BoNT/A.

Thirty patients with chronic TTH (diagnosed according with the 1988 International Headache Society criteria [3]), age-range 24–65 years, headache duration from 2–9 years were included in an open-label, prospective, long-term (18-month duration) study.

All of the patients were resistant to standard medication including tricyclic antidepressants. Studies were conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and informed consent regulations.

Assessment and treatment

In both studies clinical assessment and a home diary kept were evaluated at baseline (before treatment) and at 4-week interval during the whole study duration. Pericranial tenderness was evaluated by manual bilateral palpation according to the modification of the method described by Lous and Olesen [5]. Tenderness in each muscle was scored using the scale from 0 to 3 (0 – no pain, 1 – tenderness without visible reaction, 2 – painful tenderness and visible reaction, 3 – severe pain and marked reaction) and total tenderness score (TTS) was obtained. Headache frequency and severity (an indirect measure of quality of life) were obtained from a home diary kept by each patient. Headache severity was described with a four-point scale (0 – none, 1 – mild headache, 2 – moderate, 3 – severe). BoNT/A (Botox®) was injected into the most affected (tender) pericranial muscle every 3 months during the 18 months in an open-label study, or only once in the double-blind study. Total dose range was 40–95 U (100 U per 1 ml saline). Adverse effects were recorded during the study.

Statistical analysis

A paired t-test and Wilcoxon's rank sum test were used for analysis. A p value less than 0.05 was regarded as significant.

Results

Double-blind study

All outcome measures showed a significant difference between BoNT/A and placebo treatment during the double-blind study. BoNT/A treatment was significantly more potent in reducing muscle tenderness (Fig. 1).

Compared with placebo, patients during BoNT/A treatment show significantly reduced maximum severity of headache (Fig. 2). While 56% of the patients reported severe pain during placebo treatment, none of them experienced severe pain during the BoNT/A period and 37% reported as pain free.

Long-term open-label study

The long-term study showed a constant and cumulative trend of improvement in the number of headache-free

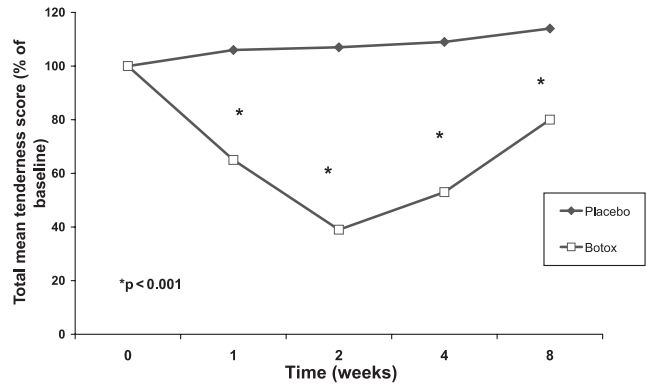


Fig. 1 Total tenderness score obtained by palpation method in 16 chronic tension-type headache patients treated with a botulinum toxin type-A injection during double-blind placebo-controlled crossover study

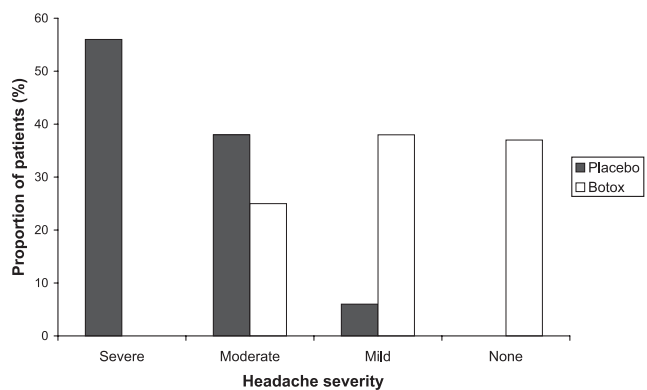


Fig. 2 Headache severity reported by 16 chronic tension-type headache treated with a botulinum toxin type-A injection during a 8-week double-blind placebo-controlled crossover study

days over the 18-month treatment period ($p < 0.01$). A statistically significant decrease of TTS was observed after 18 months (mean \pm SD; 1.7 ± 0.3) compared to baseline (10.7 ± 1.1). The analysis of patients' diaries showed that headache severity was decreasing during the 18-month period, suggesting constant improvement in the quality of life during the long-term treatment with BoNT/A. No serious adverse effects were reported during our studies.

Discussion

TTH is the most common form of primary headache with the lifetime prevalence between 30 and 78% [7]. The pathogenesis of TTH is still not clear. There are only few prophylactic drugs available for the treatment of chronic TTH, the main options being antidepressants [6]. But, the success rate of different therapeutic approaches is low. Although excessive muscle contraction is not always associated with TTH, most patients have

painful tenderness during examinations [4]. In addition to reducing pain associated with muscle hyperactivity and spasm, BoNT/A injections have been used as a new approach to primary headache prevention [1]. Our results suggest that BoNT/A may be an effective and safe prophylactic treatment for chronic TTH sufferers who are resistant to conventional pharmacotherapy. These results were obtained during a double-blind crossover study as well as during long-term follow-up study of 18-months duration. All of the patients had a significant reduction in headache severity and frequency with the concomitant evidence of the efficacy of BoNT/A in TTH treatment [2, 11, 12]. In contrast, some studies did not show statistically significant improvement in TTH patients [9, 10]. However, in trials reported to date, different approaches concerning the selection of botulinum toxin dose, number and location of injection sites were used. BoNT/A injections are administered either at fixed injection sites and/or at sites of tenderness and pain

(“follow the pain”). There are no data to indicate a dose-response benefit [2]. BoNT/A injection into the cervical muscle in patients resulted in improvement. In addition, the relatively low dose of BoNT/A may have reduced the efficacy of treatment [10]. Furthermore, the short duration of follow-up was reported in all published studies. We were the first who investigated the effectiveness and safety of BoNT/A injections in severe chronic TTH during the prospective long-term study of 18-months duration. Repeated injections clearly demonstrated a cumulative trend of improvement in the number of headache-free days. Our results as well as the data reported in the literature indicate the increasing evidence of the efficacy and safety of BoNT/A treatment in chronic TTH. However, further clinical and preclinical studies are needed not only to clarify the analgesic pharmacology of BoNT/A but also to establish the best dosing and the best choice of number and injection technique required to provide the best treatment outcome.

References

1. Blumenfeld AM, Binder W, Silberstein SD, Blitzer A (2003) Procedures for administering botulinum toxin type A for migraine and tension-type headache. *Headache* 43:884–891
2. Dodick DW (2003) Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: From bench to bedside. *Headache* 43 (Suppl 1):S25–S33
3. International Headache Society (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 8(Suppl 7):1–93
4. Langemark M, Olesen J (1987) Pericranial tenderness in tension headache. *Cephalgia* 7:249–255
5. Lous I, Olesen J (1982) Evaluation of pericranial tenderness and oral function in patients with common migraine, muscle contraction headache and combination headache. *Pain* 12:385–393
6. Magni G (1991) The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs* 42:730–748
7. Rasmussen BK (1993) Epidemiology. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Raven Press, New York, pp 439–443
8. Relja M (1997) Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 4(Suppl 2):S71–S73
9. Rollnik JD, Tannenberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R (2000) Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: double blinded placebo-controlled study. *Headache* 40:300–305
10. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM (2001) Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 41:658–664
11. Smuts JA, Baker M, Smuts H, Stassen J, Rossouw E, Barnard P (1999) Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurol* 6(Suppl 4): S99–S102
12. Wheeler AH (1998) Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache* 38:468–471

Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial

M Padberg, SFTM de Bruijn, RJ de Haan¹ & DLJ Tavy

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Leyenburg Hospital, The Hague and ¹Department of Epidemiology, Academic Medical Centre, Amsterdam

Cephalalgia

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. London. ISSN 0333-1024

Botulinum toxin is increasingly advocated as effective treatment in chronic tension-type headache. We conducted a randomized, placebo-controlled clinical trial to prove efficacy of botulinum toxin in chronic tension-type headache.

Patients were randomly assigned to receive botulinum toxin (maximum 100 units) or placebo (saline) in muscles with increased tenderness. After 12 weeks there was no significant difference between the two treatment groups in decrease of headache intensity on VAS (–3.5 mm, 95% confidence interval (CI) –20 to +13), mean number of headache days (–7%; 95% CI –20 to +4), headache hours per day (–1.4%; 95% CI –3.9 to +1.1), days on which symptomatic treatment was taken (–1.9%; 95% CI –11 to +7) and number of analgesics taken per day (–0.01; 95% CI –0.25–0.22). There was no significant difference in patient's assessment of improvement after week 4, 8 and 12. Botulinum toxin was not proven effective in treatment of chronic tension-type headache. Increased muscle tenderness might not be as important in pathophysiology of chronic tension-type headache as hitherto believed. □ *Chronic tension-type headache, botulinum toxin*

SFTM de Bruijn, Department of Neurology, Leyenburg Hospital, Leyweg 275, 2545 CH, The Hague, the Netherlands. Tel. +31 703 592096, e-mail s.debruijn@leyenburg-ziekenhuis.nl Received 24 August 2003, accepted 12 December 2003

Introduction

Tension-type headache (TTH) is common with a lifetime prevalence of almost 80% (1). In the general population 4–5% suffer from chronic daily headache and about half of them have chronic tension-type headache (CTTH), with headache for more than 15 days per month (2). Pathophysiology of chronic tension-type headache is unknown. It has been strongly suggested that increased myofascial tenderness and muscle hardness play an important role (3–7), although evidence for a centrally mediated origin of CTTH is increasing (8). Today, treatment of these patients is unsatisfactory and includes physical therapy, simple analgesics or antidepressant drugs (9, 10). Recently, open studies report botulinum toxin to be successful in patients with CTTH (11–13). Botulinum toxin decreases muscle tone by presynaptic blockade of the release of acetylcholine at motor end-

plates. It has been proven effective in diseases characterized by increased painful muscle tone, like cervical dystonia (14) and blepharospasm. Randomized data on treatment of botulinum toxin in CTTH is scarce, and inconclusive (15, 16). We report on a double-blind placebo-controlled randomized trial to determine clinical efficacy of botulinum toxin in treatment of CTTH.

Methods

Patients

Patients were eligible if they had chronic tension-type headache according to the International Headache Society criteria (17). Exclusion criteria were:

- age < 18;
- pregnancy;

- neuromuscular disorders;
- previous use of other investigational new drugs in the past 30 days prior to the screening visit;
- previous use of botulinum toxin;
- migraine frequency of more than one attack per month; analgesics or caffeine abuse (IHS-criteria).

The institutional ethics committee approved the study protocol, and patients gave informed consent before inclusion.

Study design

The trial had a double-blind, placebo-controlled parallel design. After patient's consent was obtained, we recorded baseline demographics (age, gender). During a baseline period of 4 weeks, patients used a diary to record the presence of headache, number of headache hours per day, number of days on which medication was taken, and number of tablets taken per day. At baseline (week 0) patients recorded their mean headache intensity scored on 100 mm Visual Analogue Scale of the previous 4 weeks (VAS-pretreatment). At 12 weeks follow-up they recorded again their mean headache intensity (VAS-post-treatment). Pericranial tenderness was measured at baseline using the Total Tenderness Score (TTS) (3). A higher score indicates more tenderness. After this baseline period, patients were randomly assigned to receive 1 unit botulinum toxin (Botox®) per kg with a maximum of 100 units or placebo (saline) in 2 cc syringes. The local trial pharmacist prepared the drug, coded the syringes, and kept treatment codes. The pharmacist had no further participation in the trial. An experienced clinical neurophysiologist (DT) performed all injections. Injection sites were selected individually in muscles with clinically increased muscle tone or muscle tenderness and included m. occipitofrontalis, m. temporalis, m. masseter, m. sternocleidomastoideus, m. splenius capitis, m. trapezius and m. semispinalis with a maximum of 10–20 unit's Botox® per muscle.

Outcomes

After patients were injected at week 0, clinical characteristics were recorded using diaries during the 12 weeks post-treatment. Primary outcome measure was the intensity of the headache of the total study period, week 0–12, scored on the VAS at week 12 (one single measurement) compared to baseline. Patients were asked to rate (in a single value) severity of headache which at times may be mild and perhaps at others severe, by 'integrating severity over time' (18).

Secondary outcome measures were average number of headache days, average number of headache hours per day, average number of days on which symptomatic treatment was taken, mean number of symptomatic tablets per day at 12 weeks compared to baseline. Additionally, a blinded investigator asked patients whether there was any improvement in their condition after 4, 8 and 12 weeks in the two treatment groups (five-point scale: great worsening, any worsening, no improvement, any improvement and great improvement). We also divided all patients in responders and nonresponders at week 12. We considered at least 45% reduction in the VAS compared to baseline to be clinically relevant (e.g. responder). All adverse events during the 3 months follow-up were recorded by the investigators.

Sample size determination

At baseline we expected mean headache intensity on the VAS of 40/100 mm. The estimated placebo effect was a 8 mm reduction to a VAS intensity of 32/100 at 12 weeks. We expected a 18 mm reduction in the treatment group to a VAS intensity of 22/100. To detect this clinically relevant effect (8 vs. 18 mm improvement) at a 5% level of statistical significance (two-tailed), with a power of 80%, a total of 40 patients was needed.

Statistical analysis

We calculated mean differences between baseline VAS data and VAS data after 12 weeks, using the *t*-test; statistical uncertainty was expressed in 95% confidence intervals. The responders at week 12 in each treatment group were compared by use of the χ^2 test.

Improvement scores were compared with use of two-sided Mann–Whitney *U*-tests. All these analysis were done with SPSS (version 10.0).

Results

Between October 1999 and August 2001 40 patients were included at Leyenburg hospital The Hague (see Fig. 1). No patient was lost to follow-up.

In three patients the headache diary for the post-treatment period was incomplete (missing data on headache duration, days on which medication was taken and mean number of tablets per day for one patient in the botulinum toxin group and for 2 patients in the placebo group). There were no differences in baseline characteristics between the two treatment groups. Headache intensity, VAS at

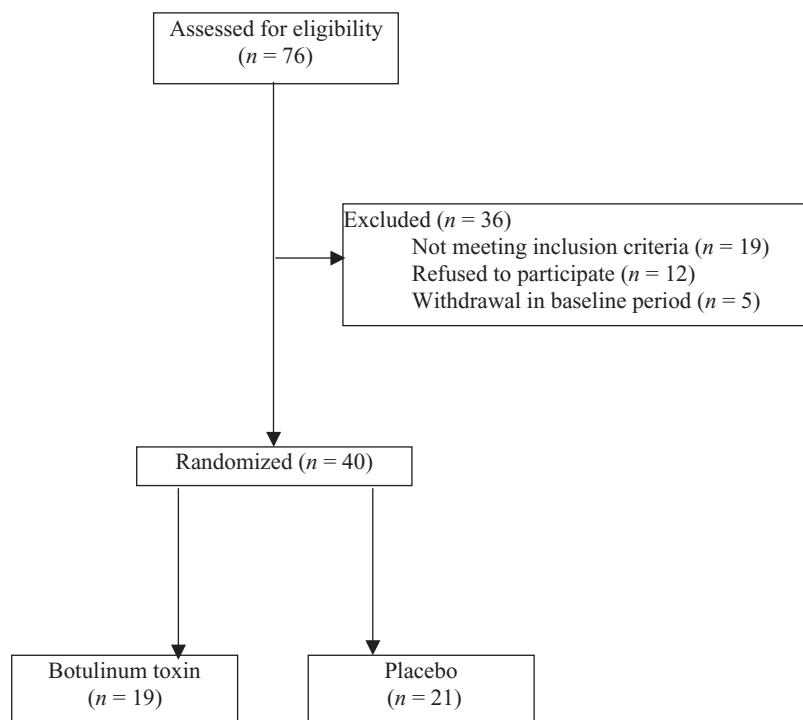


Figure 1 Profile of the trial.

Table 1 Baseline characteristics

Characteristic	Botulinum toxin type A (n = 19)	Placebo (n = 21)
Mean age, years (range)	43 (25-68)	46 (19-79)
Female sex (%)	14 (73.7%)	14 (66.7%)
Headache severity, mean VAS (SD)	64.5 (16.0)	69.3 (25.3)
Mean number of headache days, % (SD)	93 (13)	92 (16)
Mean headache duration per day, hours (SD)	13.2 (6.1)	12.4 (4.9)
Mean number of medication days, % (SD)	26 (30)	30 (29)
Mean number of analgesics per day, tablets (SD)	0.6 (0.8)	0.7 (0.8)
Total tenderness score (SD)	7.2 (5.7) [†]	8.3 (6.3) [‡]

[†] (n=18); [‡](n=19).

baseline was 64.5 ± 16.0 mm (mean \pm SD) in the botulinum group and 69.3 ± 25.3 mm in the placebo group (Table 1). At 12 weeks the VAS scores were 53.9 ± 33.1 mm in the botulinum group and 62.2 ± 29.1 mm in the placebo group. Mean differences between VAS pre- and post-treatment was +10.6 in the botulinum group and +7.1 in the placebo group. The therapeutic gain (= difference in improvement between the two treatment groups measured in mm) was -3.5 ($P = 0.68$; 95% confidence interval -20 to $+13$). Six patients in the botulinum group were responders as defined, vs. three in the

placebo group (NS, $P = 0.19$) (Table 2). Patients' assessment of improvement showed no significant difference between the two groups at week 4 ($P = 0.68$), 8 ($P = 0.51$) and 12 ($P = 0.37$) (Table 3). There were patients with worsening of their complaints: at week 4 one patient in both groups. At week 8 two patients in both groups, and at week 12 two in the treatment group vs. one patient in the placebo group. There were no significant differences between the two treatment groups in mean number of headache days, mean number of headache hours per day, mean number of days on which medication

was taken, and mean number of tablets taken per day pre- and post-treatment (Table 4). Twenty-one patients reported minor side-effects, 13 in the placebo group and 8 in the botulinum toxin group. Main complaint was short-lasting pain at the injection sites (Table 5).

Table 2 Responders

	Botulinum toxin type A (n = 19)	Placebo (n = 21)	Total (n = 40)
Responder	6	3	9
Non responder	13	18	31
Total	19	21	40

Table 3 Improvement scale

Improvement	At 4 weeks		At 8 weeks		At 12 weeks	
	Botulinum toxin (n = 19)	Placebo (n = 21)	Botulinum toxin (n = 19)	Placebo (n = 21)	Botulinum toxin (n = 19)	Placebo (n = 21)
Great worsening	0	1	1	1	1	0
Any worsening	1	0	1	1	1	1
No improvement	10	9	7	9	8	14
Any improvement	6	10	5	8	5	4
Great improvement	2	1	5	2	4	2
Total	19	21	19	21	19	21

Table 4 Secondary outcome measures

Outcome	Botulinum toxin (n = 19)	Placebo (n = 21)	Therapeutic gain (95% CI)
Headache days (% \pm SD)			
Baseline (4 weeks)	93 \pm 13	92 \pm 16	
Post-treatment (12 weeks)	80 \pm 26	87 \pm 21	
Mean difference	12 \pm 20	5 \pm 14	-7 (-20 to +4)
Headache duration (hours/day \pm SD)			
Baseline (4 weeks)	13.2 \pm 6.1	12.4 \pm 4.9	
Post-treatment (12 weeks)	10.5 \pm 6.4*	11.1 \pm 5.0**	
Mean difference	2.3 \pm 4.9	0.93 \pm 2.4	1.4 (-3.9 to +1.1)
Days on which analgesics were taken (% \pm SD)			
Baseline (4 weeks)	26 \pm 29	29 \pm 29	
Post-treatment (12 weeks)	16 \pm 23*	27 \pm 26**	
Mean difference	5.6 \pm 8.9	3.7 \pm 17	-1.9 (-11-7)
Number of analgesics taken per day (tablets/day \pm SD)			
Baseline (4 weeks)	0.58 \pm 0.80	0.65 \pm 0.78	
Post-treatment (12 weeks)	0.33 \pm 0.52*	0.56 \pm 0.86**	
Mean difference	0.12 \pm 0.29	0.10 \pm 0.40	-0.01 (-0.25-0.22)

*one missing data, **two missing data.

Discussion

We could not demonstrate botulinum toxin to be more effective than placebo in patients with chronic tension-type headache.

The sample size was estimated to detect a clinical relevant difference for all patients with CTTH. A sample size of approximately 800 patients would be necessary to significantly detect the present small difference of 3.5 mm improvement on the VAS. This difference in favour of botulinum toxin, however, is too small to be of clinical relevance. It would certainly not justify this expensive therapy for all patients with CTTH.

Only patients with CTTH (IHS-criteria) were included. In clinical practice CTTH is often diagnosed if patients do not fulfil criteria for migraine,

Table 5 Side-effects

Side-effect	Botulinum toxin type A (n = 19)	Placebo (n = 21)
None	11	8
Pain at injection site	5	9
Small haematoma at injection site	0	2
Weakness frontal muscle	1	0
Nausea	1	1
Numbness neck	1	0
Dizziness	0	1
Total side-effects	8 (42.1%)	13 (61.9%)

cluster headache or other well-defined primary headache syndromes. Not seldom CTTH patients have a mixture of diverse headache syndromes, and analgesic abuse and depression is often coexisting. We excluded patients with medication or caffeine abuse, but depression itself was no exclusion criterion. We also excluded patients with episodic tension-type headache, in which probably the transition to a chronic state not has taken place. As there were still more responders in the botulinum group (six vs. three in placebo group), botulinum toxin might still be helpful in some patients with CTTH. It cannot be ruled out that CTTH is not the single disease entity as hitherto believed, and that a subgroup of patients diagnosed as CTTH do respond to botulinum toxin (or to the injections itself).

Results of previous clinical studies are contradictory. Open label studies tend to present positive results (11–13), but double-blind placebo-controlled trials do not clearly prove a beneficial effect for botulinum toxin. In most randomized studies there was a standardized design, with predefined injection sites (19–21) and relatively low dosages of botulinum toxin (dosage 20 U Botox® to 100 U). We used injections at trigger points on a individual basis, with a rather high dosage (total dosage of 100 U Botox®). Nevertheless, one single treatment-session could still be insufficient to treat this chronic pain syndrome. Indeed some report a step-like therapeutic effect after repeated injections in CTTH (13, 22). Likewise in other chronic diseases, e.g. cervical dystonia it has been shown that results of botulinum toxin tend to be more successful after repeated injections (14).

The positive effect of botulinum toxin in open-label studies seems remarkable, and has been attributed to a high placebo effect from injectable therapies. However, the outcome measures chosen in these studies were often not well-defined or clinically irrel-

evant (e.g. area under the headache curve in a defined period) (12). The effect of botulinum toxin (placebo effect included) would probably have been less impressive in open studies if more relevant outcome measures were chosen. The placebo effect (15%) in our study seems relatively low, but is comparable to other studies with a randomized design (19, 21).

Pathophysiology of CTTH is not well established. Pericranial muscle tenderness is increased in patients with CTTH (3, 6, 23), although its initiating role in tension-type headache is not certain (8). Botulinum toxin has a direct myotonolytic effect, and therefore decreases muscle tone. If CTTH was only based upon increased muscle tenderness a beneficial effect of botulinum toxin would have been expected.

However, central mechanisms might play an important role in CTTH. It is assumed that initially, prolonged excitation of peripheral nociceptive afferent fibers generates pain. This leads to changes in second order neurons at the level of the spinal dorsal horn and trigeminal nucleus. These changes, so-called central sensitization, make these afferents more responsive to nociceptive stimuli, or responsive to otherwise no-nociceptive stimuli (8). Evidence for abnormal endogenous pain control mechanisms in tension-type headache is contradictory. Alterations of brainstem inhibitory interneurons were found in patients with tension-type headache (24), but could not be reproduced (5, 25–27). The nitric oxide synthesis (NOS) inhibitor (L-NMMA) aims to influence NO-related central sensitization (28). L-NMMA proved effective in patients with CTTH (29). So, successful pain management in CTTH probably also needs to influence central mechanisms of pain control. At present botulinum toxin cannot be advocated as standard treatment for chronic tension-type headache patients. Muscle contraction as an aetiological factor might not be as important in TTH as previously believed. However, it cannot be excluded that a subgroup of patients with CTTH still might benefit from botulinum toxin, especially after repeated injections (30).

Acknowledgements

Appreciation is expressed to M.J.A.M van Putten for his technical support and Prof M.D. Ferrari for his comments on the study protocol. Allergan provided the study medication, but was not involved in the collection, analysis and interpretation of the data.

References

- 1 Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A Population-Based Analysis of the Diagnostic Criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991; 11:129–34.

- 2 Goadsby PJ, Boes C. Chronic Daily Headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 Suppl. 2:ii2-ii5.
- 3 Langemark M, Olesen J. Pericranial Tenderness in Tension Headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia* 1987; 7:249-55.
- 4 Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, Horikawa M. Pericranial Muscle Hardness in Tension-Type Headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 1995; 118:523-31.
- 5 Lipchik GL, Holroyd KA, Talbot F, Greer M. Pericranial Muscle Tenderness and Exteroceptive Suppression of Temporalis Muscle Activity. A blind study of chronic tension-type headache. *Headache* 1997; 37:368-76.
- 6 Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J. Muscle Hardness in Patients With Chronic Tension-Type Headache: Relation to Actual Headache State. *Pain* 1999; 79:201-5.
- 7 Jensen R, Bendtsen L, Olesen J. Muscular Factors Are of Importance in Tension-Type Headache. *Headache* 1998; 38:10-7.
- 8 Bendtsen L. Central Sensitization in Tension-Type Headache - Possible Pathophysiological Mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20:486-508.
- 9 Jensen R, Olesen J. Tension-Type Headache. an Update on Mechanisms and Treatment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:285-9.
- 10 Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson W. Management of Chronic Tension-Type Headache With Tricyclic Antidepressant Medication, Stress Management Therapy, and Their Combination. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2001; 285:2208-15.
- 11 Relja M. Treatment of Tension-Type Headache by Local Injection of Botulinum Toxin. *Eur J Neurol* 1997; 4 Suppl 2:S71-S73.
- 12 Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of Tension-Type Headache With Botulinum Toxin. A pilot study. *Eur J Med Res* 1999; 4:183-6.
- 13 Relja M. Treatment of Tension-Type Headache With Botulinum Toxin: 1-Year Follow-Up. *Cephalalgia* 2000; 20:336.
- 14 Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, et al. Botulinum Toxin Versus Trihexyphenidyl in Cervical Dystonia: a Prospective, Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Neurology* 1996; 46:1066-72.
- 15 Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Jost WH. Evidence-Based Medicine. Botulinum Toxin A in Migraine and Tension-Type Headache. *J Neurol* 2001; 248 Suppl 1:34-8.
- 16 Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of Headache With Botulinum Toxin A - a Review According to Evidence-Based Medicine Criteria. *Cephalalgia* 2002; 22:699-710.
- 17 Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia* 1988; 8 Suppl 7:1-96.
- 18 Schoenen J. Guidelines for Trials of Drug Treatments in Tension-Type Headache. International Headache Society Committee on Clinical Trials, 1st edn. *Cephalalgia* 1995; 15:165-79.
- 19 Smuts JA, Baker MK, Smuts HM, Stassen JMR, Rossouw E, Barnard PWA. Prophylactic treatment chronic tension-type headache using bot toxin type A. *Eur J Neurol* 1999; 6 Suppl 4:S99-S102.
- 20 Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000; 40:300-5.
- 21 Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM. 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.
- 22 Dodick DW. Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Migraine and Other Primary Headache Disorders: From Bench to Bedside. *Headache* 2003; 43 Suppl 1:S25-S33.
- 23 Bendtsen L, Jensen R, Jensen NK, Olesen J. Pressure-Controlled Palpation. a New Technique Which Increases the Reliability of Manual Palpation. *Cephalalgia* 1995; 15:205-10.
- 24 Schoenen J. Wolff Award 1992. Exteroceptive Suppression of Temporalis Muscle Activity in Patients With Chronic Headache and in Normal Volunteers: Methodology, Clinical and Pathophysiological Relevance. *Headache* 1993; 33:3-17.
- 25 Zwart JA, Sand T. Exteroceptive Suppression of Temporalis Muscle Activity. A Blind Study of Tension-Type Headache, Migraine and Cervicogenic Headache. *Headache* 1995; 35:338-43.
- 26 Bendtsen L, Jensen R, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Olesen J. Exteroceptive Suppression of Temporal Muscle Activity Is Normal in Chronic Tension-Type Headache and Not Related to Actual Headache State. *Cephalalgia* 1996; 16:251-6.
- 27 Lipchik GL, Holroyd KA, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Waller S, Labus J, et al. Exteroceptive Suppression Periods and Pericranial Muscle Tenderness in Chronic Tension-Type Headache: effects of psychopathology, chronicity and disability. *Cephalalgia* 2000; 20:638-46.
- 28 Goadsby PJ. Chronic Tension-Type Headache: Where Are We? *Brain* 1999; 122:1611-2.
- 29 Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of Inhibition of Nitric Oxide Synthase on Chronic Tension-Type Headache: a Randomised Crossover Trial. *Lancet* 1999; 353:287-9.
- 30 Evans RW, Blumenfeld A. Botulinum Toxin Injections for Headache. *Headache* 2003, 1991; 43:682-5.

Treatment of Tension-type Headache With Botulinum Toxin Type A: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Jens D. Rollnik, MD; Oliver Tanneberger; Margot Schubert, MD; Udo Schneider, MD;
Reinhard Dengler, MD

Objective.—To determine whether injections of botulinum toxin could be of therapeutic value in the treatment of tension-type headache.

Background.—Botulinum toxin A is very effective at reducing muscle tenderness and pain in many diseases. Increased muscle tension may contribute to tension-type headache.

Methods.—We performed a double-blind, placebo-controlled study with 21 patients fulfilling the International Headache Society criteria for tension-type headache. Participants were randomly assigned to treatment (pericranial injection of 10 × 20 mouse units botulinum toxin A) or placebo (injection of isotonic saline in the same manner).

Results.—After 4, 8, and 12 weeks, no significant differences between placebo and treatment could be observed (with respect to visual analog scale, frequency and duration of headache attacks, consumption of analgesics, pressure pain threshold, total tenderness score, and quality-of-life parameters).

Conclusions.—The findings of our study strongly support the hypothesis that peripheral mechanisms, such as increased muscle tenderness, only play a minor role in the pathogenesis of tension-type headache.

Key words: tension-type headache, therapy, botulinum toxin A, muscle tenderness

Abbreviations: MU mouse units, VAS visual analog scale, NHP Nottingham Health Profile, ELQ Everyday-Life Questionnaire, TTS total tenderness score, PPT pressure pain threshold

(*Headache* 2000;40:300-305)

The clinical, epidemiological, and societal impact of tension-type headache is immense. It has a lifetime prevalence of up to 30% in the general population.¹⁻³ The clinical symptoms consist of aching or sensations of tightness, pressure, or constriction, which are widely varied in intensity, frequency, and duration.⁴ A more precise classification is given by the International Headache Society (IHS),⁵ which excludes the

typical symptoms of migraine and differentiates between episodic and chronic (more than 180 days per year) tension-type headache. The pathophysiology is complex, but increased pericranial muscle tension may contribute to the development of tension headaches in some patients.^{4,6,7}

Botulinum toxin A is a potent drug in the treatment of several diseases associated with increased muscle tone, such as spasmodic torticollis,⁸⁻¹⁰ blepharospasm,^{11,12} limb dystonia,¹³ facial hemispasm,¹³ and spasticity.¹⁴ Botulinum toxin has also been found to be useful in the treatment of painful muscle spasms and the myofascial pain syndrome.^{15,16} Some studies have suggested that botulinum toxin could also be of therapeutic value in tension-type-headache.¹⁷⁻¹⁹ However, the results of these studies are conflicting. Zwart et al¹⁷ could not find any significant reduction in pain intensity or in pressure pain threshold in six

From the Department of Neurology and Clinical Neurophysiology (Drs. Rollnik, Schubert, and Dengler and Mr. Tanneberger) and the Department of Clinical Psychiatry and Psychotherapy (Dr. Schneider), Medical School of Hannover, Germany.

Address all correspondence to Dr. Jens D. Rollnik, Medical School of Hannover, Department of Neurology, D-30623 Hannover, Germany.

Accepted for publication October 22, 1999.

patients with tension headache (injection site: temporal muscles; dose: up to 30 to 40 mouse units [MU] BOTOX [Allergan, Irvine, Calif]). In contrast, Relja¹⁸ treated 10 patients in an open-label trial and reported positive effects (injection site: tender pericranial muscles; dose: 15 to 35 MU BOTOX). Wheeler¹⁹ also described favorable effects in four cases (injection site: tender pericranial and neck muscles; dose: up to 160 MU BOTOX).

A problem with the above-mentioned studies¹⁷⁻¹⁹ is their sample size and open-label design. For these reasons, we performed a double-blind placebo-controlled study on the efficacy of botulinum toxin A in the treatment of patients with episodic and chronic tension-type headaches.

PATIENTS AND METHODS

Patients.—We included 21 subjects (mean age \pm SD, 37.4 \pm 14.3 years; range, 19 to 63 years) with episodic and chronic tension-type headaches according to the IHS classification.⁵ Exclusion criteria were anticoagulation, myasthenia gravis, pregnancy, breastfeeding, predominantly operating factors (eg, secondary gain, compensation, disability, and psychosocial factors), analgesic rebound headache syndrome, and symptomatic or other concomitant headaches. All participants had normal magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) of the head and were resistant to previous medication, including antidepressants. Concomitant medication was allowed (including analgesics and rescue medications), but patients were required to document carefully any pharmacotherapeutics in their diaries. As far as analgesics are concerned, patients only used acetaminophen (500 mg per tablet). In the placebo group, there was a mean consumption of 11.8 (10.6 SD) tablets per month, compared with 14.8 (20.4 SD) tablets per month in the treatment group at baseline. None of the patients received antidepressants during the study. In a double-blind, placebo-controlled design, subjects were randomly assigned to placebo or botulinum toxin. The groups did not differ significantly with respect to sociodemographic data (Table 1). There was a preponderance of episodic tension-type headache in both groups (nine in the placebo and seven in the botulinum toxin group; $\chi^2=2.0$, $P=.16$).

Table 1.—Sociodemographic Data of Placebo and Botulinum Toxin Group (Baseline)

	Placebo	Botulinum Toxin
No. of patients	10	11
Mean age, y (\pm SD)*	35.5 (10.9)	39.2 (17.3)
Gender (F/M)	6/4	7/4
Chronic/episodic		
tension-type headache	1/9	4/7
Mean headache frequency		
per month (\pm SD)	11.4 (7.7)	16.2 (10.8)
Mean VAS (\pm SD)	5.8 (1.6)	5.8 (2.4)

*SD indicates standard deviation.

The patients gave written, informed consent to participate in the study, as required by the local ethics committee.

Examination.—The patients were examined at baseline and after 4, 8, and 12 weeks. Patients were asked to keep a diary throughout the study (starting 4 weeks prior to the study), recording their daily consumption of analgesics, pain intensity (visual analog scale [VAS]: range, 0 to 10; 0 corresponds to no pain, and 10 to the strongest pain), site, and duration of headache attacks. Furthermore, patients were required to give a rating on the VAS and their impression of improvement on a clinical global impression (CGI) scale²⁰ at every visit. In order to evaluate quality-of-life parameters, participants were asked to complete a Nottingham Health Profile (NHP)²¹ and an Everyday-Life Questionnaire (ELQ)²² at 4-week intervals.

Measurement of Muscle Tenderness.—Muscle tenderness was determined by measuring the total tenderness score (TTS)^{7,23} and the pressure pain threshold (PPT)²⁴ at baseline and during the follow-up visits. The PPT was determined according to Jensen et al:⁷ The algometer (a handle with a pressure-sensitive strain gauge situated at the tip and connected to a power supply and an amplifier, the tip being covered with a probe 0.5 cm² in area) was held perpendicular to the skin against the temporal region where palpation had shown the anterior part of the temporal muscle to be most prominent (usually 2 cm behind the lateral orbital margin and 2 cm above the tempo-

ral line). Subjects were instructed to push a button as soon as the pressure became painful. The pressure was then immediately released. The TTS was determined according to Langemark and Olesen²³: Tenderness in 10 pericranial muscles (frontal, lateral pterygoid, masseter, coronoid process, sternocleidomastoid, medial pterygoid, trapezius, temporal, mastoid process, and neck muscle insertions) on each side of the head was evaluated by palpation and scored from 0 to 3 (0 corresponded to no visible reaction and denial of tenderness; 1 to no visible reaction but verbal report of discomfort or mild pain; 2 to verbal report of painful tenderness, facial expression of discomfort; and 3 to marked grimacing or withdrawal, verbal report of marked painful tenderness and pain).

Botulinum Toxin Injections.—Injections were made into the pericranial muscles around the head (two injections into the fronto-occipital muscle and three into the temporal muscles bilaterally). Botulinum toxin treatment was carried out with 20 MU DYS-PORT (Speywood Ltd., Wrexham, UK) per injection, diluted to 200 MU/mL (total dose: $10 \times 20 \text{ MU} = 200 \text{ MU}$ per patient). Placebo injections consisted of 0.1 mL isotonic saline per injection site, given at the same sites as the botulinum toxin injections.

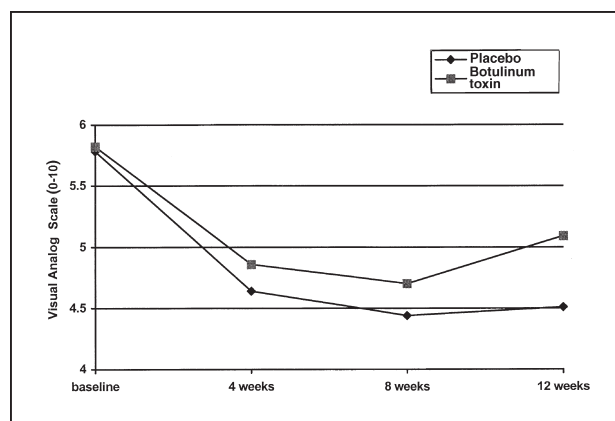
Statistics.—Statistical analyses were carried out using *t* tests and analyses of variance for repeated measures, with $P < .05$ regarded as significant.

RESULTS

At baseline (prior to injections), the placebo and botulinum toxin groups did not differ significantly with respect to VAS, headache frequency, TTS, PPT, quality-of-life parameters, and consumption of analgesics.

During the study, VAS values decreased for the whole group (paired difference for the first follow-up (\pm SD): $-1.04 (\pm 2.30)$, $P = .051$; second follow-up: $-1.22 (\pm 2.86)$, $P = .064$; third follow-up: $-1.01 (\pm 2.37)$, $P = .072$), but no significant differences between placebo and botulinum treatment could be found (Figure).

After 4 weeks (first follow-up), the CGI indicated slight improvement in both treatment groups with a mean (\pm SD) of $0.55 (\pm 1.58)$ in the placebo group and $0.64 (\pm 1.75)$ in the treatment group, but



Results of the visual analog scale at baseline and 4, 8, and 12 weeks after treatment. No significant differences between botulinum treatment and placebo could be observed.

the difference was not significant. Subsequent follow-up visits revealed even better CGI values, but again there was no significant difference (after 8 weeks: placebo $1.50 [\pm 1.58]$, treatment $1.00 [\pm 1.55]$; after 12 weeks: placebo $1.44 [\pm 1.59]$, treatment $0.91 [\pm 1.38]$). After 12 weeks, 8 of 10 patients in the placebo group and 6 of 11 patients in the botulinum group wished to repeat their treatment.

In addition, no significant differences between the groups could be found as far as PPT, TTS, NHP, headache frequency, and consumption of analgesics are concerned (Table 2). Only the ELQ indicated a significantly greater improvement for placebo-treated subjects compared with botulinum toxin at the first ($P = .047$) and third ($P = .009$) follow-up visits.

COMMENTS

Increased pericranial muscle tension and tenderness may contribute to the development of tension headaches at least in some patients,^{4,6,7} but the pathogenesis has not been fully established. Some authors believe that increased muscle tenderness only plays a minor role and that the underlying mechanism might be central.^{17,25} The beneficial effects of antidepressants also suggest a central origin.²⁶

The most important result was that the study sample had an improved VAS, but we could not find any significant difference between placebo and botulinum treatment. This finding underlines the fact that the placebo effect may be considerable, especially in

Table 2.—Relative Changes (in Percentages Compared With Baseline) After Botulinum Toxin and Placebo

Follow-up*	Botulinum Toxin			Placebo		
	1	2	3	1	2	3
VAS	-9.6 (32.9)	-19.6 (40.3)	-8.0 (27.3)	-15.3 (41.8)	-17.9 (56.2)	-16.5 (51.4)
Frequency	-5.4 (43.0)	5.3 (76.2)	-10.3 (43.4)	-12.6 (38.5)	-23.3 (44.6)	-0.5 (59.5)
PPT, right	-1.8 (41.8)	-10.1 (36.6)	-6.2 (41.2)	13.0 (38.3)	-1.0 (24.9)	14.6 (43.7)
PPT, left	13.0 (27.9)	-1.6 (30.7)	-3.5 (29.1)	6.5 (22.2)	-13.0 (11.9)	-4.2 (25.9)
TTS	13.9 (67.1)	-4.0 (162.5)	-73.8 (56.0)	-8.3 (69.7)	-47.2 (52.9)	-43.1 (51.2)
NHP	6.2 (13.5)	—	3.3 (29.4)	-4.3 (8.6)	—	9.6 (12.1)
ELQ	2.3 (13.6)	—	7.9 (10.0)	5.6 (35.9)	—	14.6 (35.8)

VAS indicates visual analog scale; Frequency, frequency of headache attacks; PPT, pressure pain thresholds; TTS, total tenderness score; NHP, Nottingham Health Profile; and ELQ, Everyday-Life Questionnaire.

*Follow-up visits at monthly intervals.

Mean (\pm SD).

headache studies.²⁷ Therefore, some of the reported beneficial effects (eg, Relja¹⁸) might be due to this phenomenon. Needling and injections of saline or local anesthetics into muscle tender points have been reported helpful by dulling nociceptive impulses.²⁸ This mechanism could explain the overall improvement in our sample.

The negative results of our study are in line with those of Zwart et al,¹⁷ in supporting the hypothesis that muscular tension only plays a minor role in the pathogenesis of tension-type headache.

Nevertheless, there are some limitations to our study. The sample size is too small to answer the question of whether it would be possible to identify specific subgroups of patients with tension-type headache, for example, patients with increased muscle activity, who might respond to botulinum toxin treatment. It would be of great interest to examine those patients with tension-type headache specifically associated with pericranial muscle tension. Further studies on this topic employing larger sample sizes are to be encouraged.

In this pilot study, injections were administered in a rote manner around the head rather than being placed in muscles that were clearly abnormal, as designated by tenderness and increased muscle tone, spasm, or myofascial dysfunction, including trigger points. Some authors have also injected suboccipital/

upper cervical and glabellar muscles when these were considered to be areas where headache started or head pain occurred, or where tenderness was palpated so as to reproduce components of the patient's pain syndrome. Therefore, it would be very interesting to try other injection sites. The use of EMG guidance may also be considered.

A therapeutic effect of botulinum toxin might not only be a question of injection techniques or sites but also of dosage. In the present study, we have used only one dosage (DYSPORT[®] 200 MU), which was supposed to be effective (on the basis of a large clinical experiment with botulinum toxin treatment). It might be necessary to try higher dosages.

Besides VAS, headache frequency, PPT, and TTS, it would be interesting to look at other parameters. It is important to note that TTS is based on palpation of a specific group of muscles, which may or may not be involved in each individual. The TTS may differ depending on whether the patient is experiencing a headache or not, and it may not be pertinent if symptomatic muscles are not involved. Therefore, other instruments should be used. Examination with EMG may provide more valid information about cephalic muscle tenderness.

Despite these limitations, it seems clear that treatment of chronic and episodic tension-type headaches with botulinum toxin is unlikely to be benefi-

cial. In line with Zwart et al,¹⁷ we hypothesize that increased cephalic muscle tenderness does not play a major role in the pathophysiology of tension-type headache. At present, chemodenervation of painful or tense pericranial muscles cannot be recommended as an alternative treatment strategy in tension-type headache.

Acknowledgment: Appreciation is expressed for the support received from Ipsen Pharma, Ettlingen, Germany.

REFERENCES

- Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1994;14:97-106.
- Pryse-Phillips W, Findlay H, Tugwell P, Edmeads J, Murray TJ, Nelson RF. A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension-type headache. *Can J Neurol Sci*. 1992;19:333-339.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147-1157.
- Langemark M, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia*. 1987;7:249-255.
- 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):1-96.
- Rapoport AM. The diagnosis of migraine and tension-type headache, then and now. *Neurology*. 1992;42(suppl 2):11-15.
- Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Lous I, Olesen J. Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. *Pain*. 1992;48:197-203.
- Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne DB. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci*. 1985;12:314-316.
- Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*. 1986;2:245-247.
- Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990;40:1213-1218.
- Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:347-350.
- Elston JS. Botulinum toxin treatment of blepharospasm. *Adv Neurol*. 1988;50:579-581.
- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1987;2:237-254.
- Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol*. 1990;28:512-515.
- Acquadro MA, Borodic GE. Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. *Anesthesiology*. 1994;80:705-706.
- Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain*. 1994;59:65-69.
- Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache*. 1994;34:458-462.
- Relja M. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol*. 1997;4(suppl 2):S71-S73.
- Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache*. 1998;38:468-471.
- National Institute of Mental Health. Clinical Global Impressions. In: Guy W, ed. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev ed. Rockville, Md; 1976:217-222. Publication CGI 028.
- Passchier J, de Boo M, Quak HZ, Brienen JA. Health-related quality of life of chronic headache patients is predicted by the emotional component of their pain. *Headache*. 1996;36:556-560.
- Holzner B, Kemmler G, Meise U. The impact of work-related rehabilitation on the quality of life of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33:624-631.
- Langemark M, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia*. 1987;7:249-255.
- Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. 1993;52:193-199.
- Schoenen J, Bottin D, Juprelle M, de Pasqua V, Gerard P. Chronic tension-type headache: a multifactorial

- analysis suggesting disturbance of “limbic pathways” to the brainstem. In: Rose FC, ed. *New Advances in Headache Research*. Newark, NJ: Smith-Gordon; 1991:363-368.
26. Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache—treated with amitriptyline—a double-blind study. *Headache*. 1971;11:110-116.
27. Harden RN, Gracely RH, Carter T, Warner G. The placebo effect in acute headache management: ketorolac, meperidine, and saline in the emergency department. *Headache*. 1996;36:352-356.
28. Tfelt-Hansen P, Lous I, Olesen J. Prevalence and significance of muscle tenderness during common migraine attacks. *Headache*. 1981;24:49-54.

Botulinum Toxin Type A and EMG: A Key to the Understanding of Chronic Tension-type Headaches?

Jens D. Rollnik, MD; Matthias Karst, MD; Matthias Fink, MD; Reinhard Dengler, MD

Background.—The pathogenesis of chronic tension-type headache remains unclear, and the role of muscle tension is especially controversial. Botulinum toxin type A, a potent inhibitor of muscle tone, has been used to treat chronic tension-type headache.

Objective.—To determine whether clinical response to treatment of chronic tension-type headache with Botox A parallels changes in resting muscle activity recorded through serial electromyography (EMG).

Methods.—We randomly assigned eight patients with chronic tension-type headache to pericranial injection of 500 MU Botox A versus placebo (isotonic saline).

Results.—At 6 and 12 weeks following treatment, there were no significant differences in clinical outcome between the placebo and the Botox A groups. This occurred despite EMG evidence of a reduction in resting muscle activity in the Botox A-treated patients.

Conclusion.—These results support the hypothesis that peripheral mechanisms such as increased muscle tone play, at most, a minor role in the pathophysiology of chronic tension-type headache.

Key words: tension-type headache, botulinum A toxin, muscle tension, EMG, electromyography

Abbreviations: TTHs tension-type headaches, CTTH chronic TTH

(*Headache*. 2001;41:985-989)

The pathophysiology of tension-type headaches (TTHs) is obscure, but it has been hypothesized that increased pericranial muscle tension may contribute to the development of TTH in a proportion of patients.¹⁻³ Botulinum toxin type A (Botox A) is effective in the treatment of certain diseases characterized by chronic pain and increased muscle tone.⁴⁻⁸ Some investigators have suggested that botulinum toxin (Botox) could be of therapeutic value for TTH, as well.⁹⁻¹² The results from related studies, however, have been conflicting. Zwart and colleagues could not demonstrate a significant reduction in pain intensity or pressure

pain thresholds in 6 patients with TTH.⁹ In contrast, Relja treated 10 patients in an open-label trial and reported positive effects, and others similarly have reported beneficial effects.^{10,11} With all of these studies, the sample sizes were small and the design open-label.⁹⁻¹²

We previously have reported the results of a double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of Botox A (10×20 MU Dysport, injected pericranially) in the treatment of 21 patients with episodic and chronic TTH, wherein no significant treatment effect was demonstrated.¹³ This would seem to suggest that muscle tension plays, at most, a minor role in the generation of TTH.¹³ Another study from our group demonstrated no clinical benefit from needle acupuncture for chronic TTH (CTTH).¹⁴ Since needle acupuncture can reduce muscle tenderness, we concluded again that increased muscle tension is not the main generator of CTTH. The lack of evidence to support a “peripheral” mechanism for CTTH suggests, by default, a “central” origin, eg, a disturbance of limbic pathways to the brain stem.^{15,16}

From the Departments of Neurology and Clinical Neurophysiology (Drs. Rollnik and Dengler), Anesthesiology, Pain Clinic (Dr. Karst), and Physical Medicine and Rehabilitation (Dr. Fink), Medical School of Hannover, Germany.

Address all correspondence to Dr. Jens D. Rollnik, Department of Neurology, Medical School of Hannover, D-30623 Hannover, Germany.

Accepted for publication July 30, 2001.

Since EMG surface recordings allow an evaluation of muscle tension in TTH,¹⁷⁻¹⁹ we decided to perform a pilot study coupling Botox A therapy with serial EMG recordings of frontal and temporal muscles.

PATIENTS AND METHODS

Patients.—We enrolled eight patients (mean age, 54.4 years; SD=7.6; range, 43 to 65 years; five men, three women) with CTTH, as defined by the International Headache Society diagnostic classification system.²⁰ Exclusion criteria included presence of coagulopathy, myasthenia gravis, pregnancy, breast-feeding, significant psychiatric disease or psychosocial factors (eg, active disability compensation issues), analgesic overuse, and symptomatic or concomitant nontension-type headaches. All participants had had a normal brain imaging study. All had CTTH which had proven resistant to medications (including antidepressants). Concomitant medication was allowed (including analgesics and rescue medications), and patients were required to document carefully any pharmacotherapeutics in their home diary. None received antidepressants or muscle relaxants during the study period. Under a double-blind placebo-controlled design, patients were randomly assigned to placebo or Botox A. The groups did not differ significantly with respect to sociodemographic data (Table). The patients gave written informed consent to participate in the study, as required by the local ethics committee.

Examination.—All patients were examined carefully at baseline and at 6 and 12 weeks following treatment. Patients were asked to keep a home diary throughout the study (starting 6 weeks prior to treatment) recording daily consumption of analgesics, headache intensity (0=no pain to 4=very strong pain), and site and duration of headache attacks. As the primary outcome parameter, pain intensity and duration were used to calculate an “area under the headache curve” for the 6-week baseline period and the posttreatment follow-up periods:

$$\text{Area} = \text{Pain Intensity}_{\text{Day } 1} \times \text{Pain Duration}_{\text{Day } 1} + \dots + \text{Pain Intensity}_{\text{Day } n} \times \text{Pain Duration}_{\text{Day } n}^{12}$$

Patients were examined at baseline and at 6 and 12 weeks following treatment with surface EMG recordings, according to the procedure described by Jensen et al.¹⁸ Specifically, frontal and anterior temporal muscles on both sides were examined at rest (after relaxation), using a Dantec keyboard device (Dantec; Copenhagen, Denmark) and conventional surface electrodes. The electrodes on the temporal muscles were placed 2 cm behind the lateral eye margin and 2 cm above the orbitomeatal line. The frontal muscles were studied with the electrodes 2 cm above the superior orbital margin. The area under the EMG curve was measured and expressed as mV/ms. Mean values for the right and left sides were computed for the temporal and frontal muscles.

Sociodemographic Data*

Feature	Placebo Group (n = 4)	Botox A Group (n = 4)
Total duration of CTTH, mo	106.3 (113.2)	137.5 (160.4)
Headache days/6 wk, baseline	53.5 (5.1)	49.3 (10.4)
No. of analgesics used/6 wk	7.5 (8.8)	5.8 (6.4)
Area under the headache curve, baseline	1194.4 (806.3)	1223.4 (1207.4)
Age, y	52.8 (10.1)	56.0 (4.8)
Ratio of women to men	2:2	1:3
Beck Depression Inventory	7.5 (5.3)	8.5 (7.7)
Height, cm	171.0 (5.6)	178.3 (13.3)
Weight, kg	77.3 (8.7)	80.5 (20.6)

*Values are means (SD) unless otherwise indicated. *P* = NS. CTTH indicates chronic tension-type headache.

Botulinum Toxin Type A Injections.—Botox A treatment was carried out by injection of 500 MU Dysport (Ipsen Biopharm; Wrexham, North Wales) into the pericranial and neck muscles bilaterally: frontalis 2×15 MU, temporalis 2×25 MU, sternocleidomastoid 1×30 MU, auricularis 1×20 MU, occipitalis 2×20 MU, splenius capitis 1×25 MU, semispinalis capitis 1×25 MU, and trapezius 1×30 MU per side. Placebo was administered with isotonic saline, given at the same locations as the Botox A injections.

Statistics.—*T* tests for independent samples (with treatment as independent variable) and chi-square

tests were used for statistical analyses, with $P < .05$ regarded as significant.

RESULTS

At pretreatment baseline the placebo and Botox A groups did not differ significantly with respect to pain intensity, pain duration, headache frequency, and consumption of analgesics. The area under the headache curve was nearly the same for both groups (Figure 1); at baseline it was 1194.4 (SD = 806.3) for the placebo-treated patients and 1223.4 (SD = 1207.4) for the Botox A-treated patients. No significant differ-

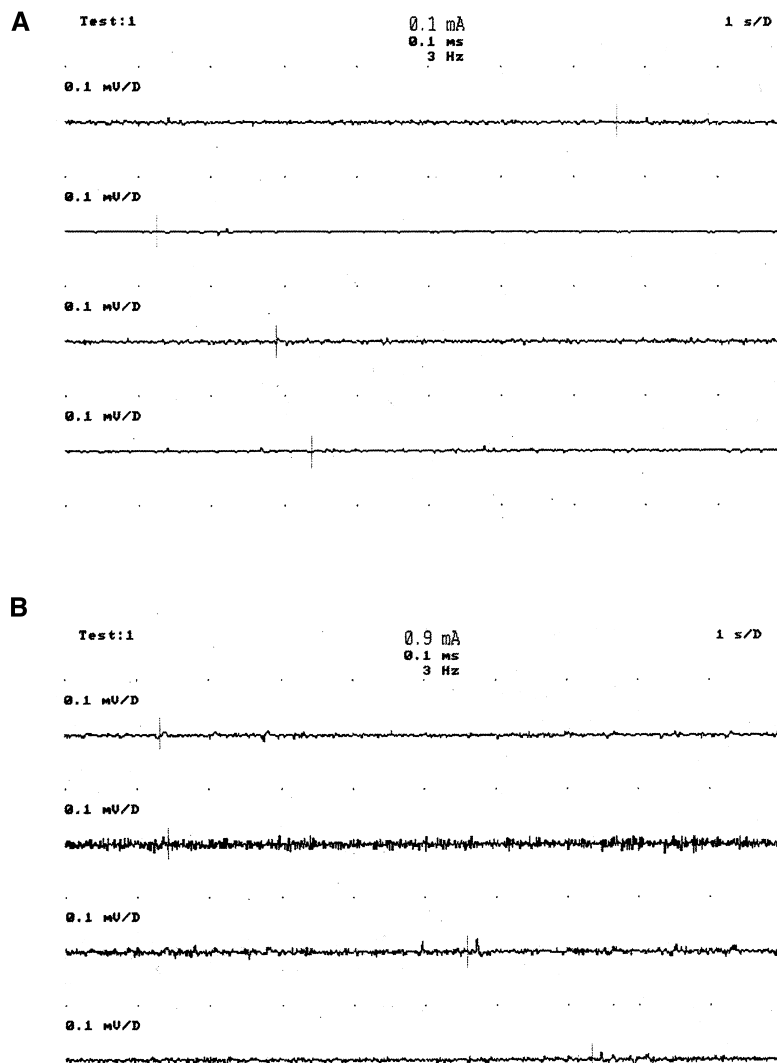


Fig 1.—Electromyogram surface recordings from the right and left temporal muscles (lines 1 and 3), and from the right and left frontal muscles (lines 2 and 4), before botulinum toxin treatment (baseline). A shows surface EMG of a patient with chronic TTH *without* headache during recording, B demonstrates EMG of a patient *with* headache during recording. EMG surface activity is higher in the latter subject.

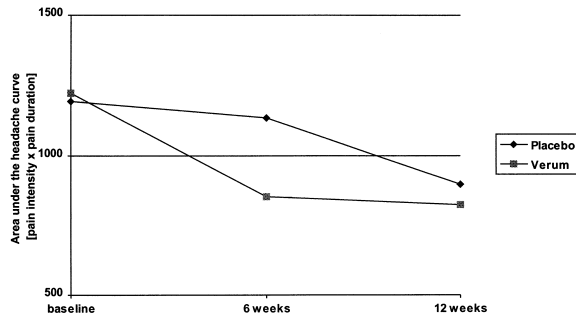


Fig 2.—Area under the headache curve at baseline, 6, and 12 weeks after treatment. No significant differences between Botox A and placebo treatment could be observed.

ences between the two groups could be observed after 6 and 12 weeks (Figure 2). At the first follow-up, the area under the headache curve was 1134.9 (SD = 926.9) for the placebo-treated patients and 851.3 (SD = 1307.3) for the Botox A-treated patients; and at the second follow-up, it was 894.9 (SD = 650.8) for the placebo group and 824.7 (SD = 1236.9) for the Botox A group.

During the baseline EMG examinations, two patients from the placebo group and three from the Botox A group were suffering from acute headache. At 6 and 12 weeks, acute headache prevalence during EMG again was not significantly different between the two groups.

Analyzing the areas under the EMG curve for the temporalis muscle, values did not differ significantly at baseline. After 6 weeks, however, the areas tended to be smaller in the Botox A group (8.8 mV/ms, SD = 3.9 versus 14.2 mV/ms, SD = 3.9; $P = .053$), and those areas were significantly different after 12 weeks (Botox A, 8.8 mV/ms, SD = 1.6 versus placebo, 20.1 mV/ms, SD = 5.1; $P = 0.043$) (Figure 3). The EMG areas for the frontalis muscle did not differ significantly at any point.

COMMENTS

Our small pilot study demonstrated no benefit from Botox A therapy for CTTH despite some objectively recorded reduction in resting muscle contraction. Our failure to demonstrate a significant reduction in EMG activity in the Botox A group at the 6-week follow-up ($P = .053$) resulted more likely from our small sample size than any biologic factor. Our findings support the contention that any ameliorative

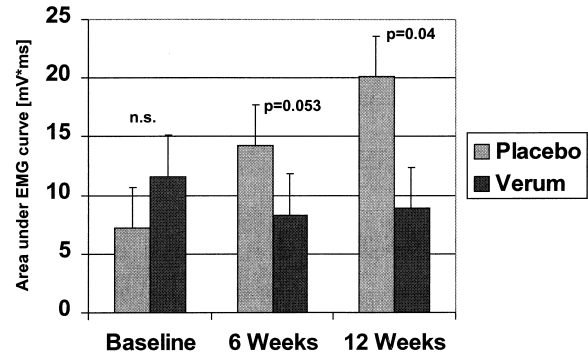


Fig 3.—Area under the EMG curve (at rest). Electromyogram recordings indicate a significant reduction of muscular tension after Botox A treatment.

effect of Botox A in migraine may occur as a result of some as yet unidentified central action.²¹

As espoused also by Zwart et al, we hypothesize that increased cephalic muscle contraction and associated tenderness do not play a major role in the pathophysiology of CTTH.⁹ Accordingly, Botox A injections cannot be presently recommended as a treatment strategy for TTH.

REFERENCES

- Langemark M, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia*. 1987;7:249-255.
- Rapoport AM. The diagnosis of migraine and tension-type headache, then and now. *Neurology*. 1992; 42(suppl 2):11-15.
- Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Lous I, Olesen J. Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. *Pain*. 1992;48:197-203.
- Rollnik JD, Matzke M, Wohlfarth K, Dengler R, Bigalke H. Low-dose treatment of cervical dystonia, blepharospasm and facial hemispasm with albumin-treated botulinum toxin type A under EMG guidance. An open label study. *Eur Neurol*. 2000;43:9-12.
- Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzic HH. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol*. 1992;239:375-378.
- Rollnik JD, Hierner R, Schubert M, et al. Botulinum toxin treatment of cocontractions after birth-related brachial plexus lesions. *Neurology*. 2000;55:112-114.
- Acquadro MA, Borodic GE. Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. *Anesthesiology*. 1994;80:705-706.

8. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain*. 1994;59:65-69.
9. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache*. 1994;34:458-462.
10. Relja M. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol*. 1997;4(suppl 2):S71-S73.
11. Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache*. 1998;38:468-471.
12. 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.
13. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2000;40:300-305.
14. Karst M, Rollnik JD, Fink M, Reinhard M, Piepenbrock S. Pressure pain threshold and needle acupuncture in chronic tension-type headache—a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2000;88:199-203.
15. Schoenen J, Bottin D, Juprelle M, de Pasqua V, Gerard P. Chronic tension-type headache: a multifactorial analysis suggesting disturbance of “limbic pathways” to the brainstem. In: Rose FC, ed. *New Advances in Headache Research*. London: Smith-Gordon; 1991:363-368.
16. Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache—treated with amitriptyline—a double-blind study. *Headache*. 1971;11:110-116.
17. Jensen R. Mechanisms of spontaneous tension-type headaches: an analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. *Pain*. 1996;64:251-256.
18. Jensen R, Fuglsang-Frederiksen A, Olesen J. Quantitative surface EMG of pericranial muscles. Reproducibility and variability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89:1-9.
19. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. 1993;52:193-199.
20. 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):1-96.
21. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*. 2000;40:445-450.

Effect of Botulinum Toxin A Injections in the Treatment of Chronic Tension-type Headache: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Wolfgang J. Schmitt, MD; Eva Slowey, MD; Nina Fravi, MD; Sabine Weber; Jean-Marc Burgunder, MD

In addition to vascular and supraspinal influences, contraction of craniofacial muscles or central sensitization processes following continuous nociceptive input of craniofacial muscles may play an important role in the pathogenesis of tension-type headache. Chemodenervation induced by botulinum toxin injection is successfully used to decrease muscle tension. If muscle tension is important in this type of headache, then botulinum toxin could be helpful in its treatment. We conducted a randomized, placebo-controlled study to examine the effect of 20 U botulinum toxin injected into frontal and temporal muscles in patients with chronic tension-type headache. During a baseline of 4 weeks and a posttreatment period of 8 weeks, the effect was evaluated with daily records and the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory. Some improvement in affective variables were demonstrated in the botulinum group, but important outcome variables, such as pain intensity, the number of pain-free days, and consumption of analgesics, were not statistically different between the groups. Reasons for these moderate effects may include the injection sites, dose of botulinum toxin, and duration of treatment.

Key words: chronic tension-type headache, botulinum toxin, placebo-controlled study

Abbreviations: BTX-A botulinum toxin type A, WHYMPI West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory, VAS visual analog scale

(*Headache* 2001;41:658-664)

The pathogenesis of tension-type headache is a controversial topic in the literature.¹⁻³ Olesen has presented a model explaining tension-type headache and migraine as a result of vascular, myofascial, and supraspinal influences. In tension-type headache, the myofascial nociceptive input is more important than the vascular component. Continuous nociceptive input from the craniofacial muscles increases the sensitivity of neurons located in the nucleus caudalis of the trigeminal nuclear complex and possibly the dorsolateral C2 segment of the spinal cord and thalamus. This sensitization causes headache triggered by stress, or

vascular or myofascial stimuli. According to this model, minor myofascial stimuli which would otherwise not provoke headache under physiological conditions can trigger headache as a result of sensitization.⁴

Chemodenervation using botulinum toxin is effective in the treatment of blepharospasm,⁵ spasmodic torticollis,^{6,7} hemifacial spasm,⁸ and spasticity.⁹ Positive results in the treatment of tension-type headache with botulinum toxin have been reported in some case reports and studies. Wheeler¹⁰ reported four cases with intractable headache, in which botulinum toxin type A (BTX-A) injections were used in addition to other treatments such as β -blockers, antidepressants, and physical therapy. In all four cases, temporary relief and successful treatment after recurrence of the pain was achieved. Hobson and Gladish¹¹ reported an improvement after repetitive injections of botulinum toxin in a localized area of the trapezius muscle in a patient with a history of whiplash injury.

From the Departments of Psychiatry (Dr. Schmitt) and Neurology (Drs. Slowey, Fravi, and Burgunder and Ms. Weber), Inselspital, Bern, Switzerland.

Address all correspondence to Dr. Wolfgang J. Schmitt, Department of Psychiatry, Inselspital, CH-3010 Bern, Switzerland.

Accepted for publication March 13, 2001.

Assuming the above mechanisms, muscle relaxation could decrease nociceptive input and, consecutively, the pain.

According to the International Headache Society (IHS) classification,¹² there are episodic and chronic forms of tension-type headache in which the duration and frequency of the headache are the most salient differences. Our study focused on patients with chronic-tension type headache because it represents a long-standing condition in which efficacious treatment is rare. A placebo-controlled, randomized design was used to evaluate the efficacy of BTX-A for the treatment of chronic tension-type headache.

SUBJECTS AND METHODS

Most subjects were recruited by a notice in the local newspaper. We included patients with headache fulfilling the IHS criteria for chronic tension-type headache. Prior to inclusion, patients were examined using standardized neurological clinical protocols to ensure uniformity of the examination for all patients, independent of the examiner. A semistructured questionnaire was used to elicit the symptoms and history of headache. Patients with a history of head trauma or whiplash injury were excluded. Further exclusion criteria were other types of headache (eg, migraine with more than one attack a month); episodic tension-type headache; severe medical, neurologic, or psychiatric disorder; recent introduction of a new headache therapy; previous treatment with botulinum injections; pregnancy; and lactation. Severe disorders were defined as diseases other than headache leading to greater than 50% disability and the need of continuous medical treatment. Intake of analgesic drugs was not an exclusion criterion. Active drug or alcohol abuse was exclusionary.

Patients gave written consent and were randomized by permuted block of 10 to treatment with either BTX-A (Botox, Allergan) or saline solution.

At the time of randomization, patients completed the German version of the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI).^{13,14} This questionnaire is divided into three parts representing different aspects of pain: (1) psychosocial axis (pain severity, pain-related life interference, negative mood, support, self-control); (2) behavioral axis, the patient's

perception of reactions to their displays of pain by the most important person (punishing responses, solicitous responses, distracting responses); and (3) behavioral axis, engagement of the patient in common activities (social activities, household chores, outdoor work). Each day over a 4-week period, patients were to record intensity of headache, daily activities, distress, and feelings of depression, tension, and anger on a self-rating visual analog scale (VAS). Pain intensity was rated four times a day. Concomitant medication and other treatments such as physical therapy or relaxation were also recorded. There was no restriction concerning the use of analgesics or other drugs, but the patient had to record all analgesic use in the diary. At the beginning of treatment, patients again completed the WHYMPI and received two injections bilaterally in the frontal muscles and two injections bilaterally in the temporal superficial muscles, either 20 U BTX-A (100 U in 2 mL saline, each injection 2.5 U) or the same volume of saline. The injection syringes were prepared by another person in such a way that the physician performing the injections could not recognize whether saline or botulinum toxin was injected. We chose the dosage and sites after preliminary case observation of two patients receiving BTX-A for treatment of frontal muscle dyskinesia, who both reported a clear decrease of tension-type headache.

Follow-up visits were performed 4 and 8 weeks after treatment. In an interview, patients were asked to score the overall effect of the treatment and to report side effects. Both intensity and frequency were scored on a scale ranging from -5 (extreme decrease) to +5 (extreme increase). At both posttreatment visits, they also completed the WHYMPI. Throughout the entire study, patients filled out the daily diary.

A two-factorial repeated-measure design with treatment group (BTX-A versus placebo) as between-factor and time as within-factor was used. The differences in pretreatment and posttreatment scores (4 and 8 weeks posttreatment) were calculated and compared between the groups by performing Student *t* tests with the differences as dependent factors. This method was used for all variables whose scale of measurement allowed it (WHYMPI scores, VAS scales, pain frequency, and pain intensity). In these cases,

a repeated-measure variance analysis was also performed. Student *t* test was also used to compare quantitative data between the groups (eg, age, duration of headache). For qualitative data, χ^2 statistics were computed and when cell numbers were too small, the Fisher exact test was used.

Two response statistics were computed: (1) patient self-reports and (2) pain reduction of 25% or more. The first statistic is based on the self-reports the patients gave during the two posttreatment visits. The second was calculated by comparing an individual's pretreatment pain level (mean of the four daily pain scores on the VAS) with their posttreatment pain level. Patients were classified as responders if the difference in the individual pain levels showed more than 25% improvement and as nonresponders if the difference was lower.

The study was accepted by the ethics committee of the University of Bern.

RESULTS

We included 60 patients (36 women and 24 men) with chronic tension-type headache according to the IHS criteria. One man withdrew consent during baseline and was not included in the analysis. Women were between the ages of 18 and 78 years (mean \pm SD, 43.3 \pm 15.8 years), and men were between the ages of 19 and 78 years (mean \pm SD, 49.5 \pm 15.4 years). Fourteen patients also had rare, maximal one-monthly migraine attacks. The mean duration of headache was 22.3 years (SD, 17.2 years), with a range from 8 months to 60 years. The frontotemporal localization of the headache was comparable in the two groups, with 63% in the BTX-A group and 59% in the control group (Table 1).

The mean disease duration was 27.7 years (SD, 20.7 years) in the BTX-A group and 19.4 years (SD, 15.7 years) in the control group. This difference was not statistically significant ($t=1.3$, $df=57$). The mean treatment duration was also comparable, 23.7 years (SD, 19.6 years) in the BTX-A group and 19.1 years (SD, 19.2 years) in the control group ($t=0.91$, $df=55$, NS). The mean monthly intake of analgesics was 23.9 units (SD, 27.5 units) for patients in the BTX-A group and 25.1 units (SD, 22.8 units) for patients in the placebo group; the difference was not statistically

Table 1.—Headache Localization*

	Frontotemporal	Occipitonal	Other
BTX-A group	19 (63)	9 (30)	2 (7)
Control group	17 (59)	9 (31)	3 (10)

*Values are number (percentage) of patients. $\chi^2=1.68$, $df=2$, NS. BTX-A indicates botulinum toxin type A.

significant ($t=-0.192$, $df=56$). Thirty-three percent of the patients in the BTX-A group and 32% of the patients in the control group took 30 or more units of analgesic drugs monthly.

A statistically significant improvement in affective scores as measured by the WHYMPI and the diary was found. Affective distress (WHYMPI) and angry mood (diary) scores were significantly lower 4 weeks after BTX-A treatment compared with placebo (Table 2). After 8 weeks, the difference could still be observed for angry mood, but no longer reached statistical significance. Daily activity level as scored in the diary was not different between the groups after treatment.

The primary efficacy variable reported on the VAS and the WHYMPI was pain severity (Table 2). The four daily VAS scores were averaged and compared. The first 7 days after treatment were excluded from the statistical analysis due to the possibility of an increase of the headache induced by the injections. No statistically significant difference between groups could be found on the VAS or on the pain scale of the WHYMPI. We also computed a repeated-measure variance analysis with time as within-factor and treatment group (BTX-A versus placebo) as between-factor; the results were similar. A significant correlation was found between the VAS and WHYMPI pain scores (baseline: $r=0.571$, $P<.01$; 4 weeks posttreatment: $r=0.611$, $P<.01$; 8 weeks posttreatment: $r=0.622$, $P<.01$).

The two response statistics (patient self-reports and pain reduction of 25% or more) demonstrated that based on patient overall self-reports, the percentage of responders was not different between the groups (Table 3). After the first 4 weeks, 23% in the BTX-A group versus 22% in the control group reported some

Table 2.—Results of the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI) and Patient Diary Before and After Treatment With Botulinum Toxin Type A*

Scales	Botulinum Toxin Type A Group			Control Group		
	Baseline	Posttreatment		Baseline	Posttreatment	
		4 weeks	8 weeks		4 weeks	8 weeks
WHYMPI						
Pain severity	2.99 (0.96)	2.69 (1.22)	2.63 (1.23)	3.28 (0.95)	2.77 (1.50)	2.88 (1.57)
Interference	2.45 (0.99)	2.06 (1.17)	1.99 (1.15)	3.11 (1.07)	2.55 (1.41)	2.38 (1.41)
Life control	3.84 (1.20)	4.08 (1.06)	4.09 (1.30)	3.78 (1.16)	3.89 (1.25)	3.90 (1.40)
Affective distress	2.88 (0.67)	2.68† (0.80)	2.84 (0.84)	2.74 (0.76)	2.98 (0.70)	2.83 (0.82)
Support	3.45 (1.90)	3.52 (2.09)	3.36 (2.06)	3.20 (2.05)	3.17 (2.17)	2.99 (2.13)
Punishing	0.67 (0.70)	0.69 (0.69)	0.51 (0.59)	1.21 (1.13)	1.03 (1.17)	1.14 (1.18)
Solicitous responses	3.40 (1.33)	3.04 (1.50)	2.98 (1.46)	3.38 (1.69)	3.16 (1.81)	3.05 (1.77)
Distracting	2.41 (1.31)	2.18 (1.35)	2.49 (1.44)	2.63 (1.41)	2.61 (1.60)	2.57 (1.66)
Social activities	2.71 (0.68)	2.71 (0.66)	2.61 (0.77)	2.98 (1.13)	2.79 (1.08)	2.82 (1.26)
Household	3.47 (1.38)	3.30 (1.58)	3.19 (1.70)	3.69 (1.59)	3.68 (1.53)	3.78 (1.53)
Outdoor work	1.86 (1.48)	1.83 (1.54)	1.69 (1.59)	1.82 (1.56)	1.88 (1.61)	1.95 (1.71)
Diary‡						
Pain severity	2.62 (1.62)	2.46 (1.91)	2.31 (2.09)	2.81 (1.86)	2.49 (2.29)	2.26 (2.19)
Activity	3.18 (1.49)	3.08 (1.40)	3.30 (1.45)	3.58 (1.33)	3.67 (1.99)	3.46 (1.50)
Interference	2.44 (1.78)	2.32 (1.97)	2.11 (2.13)	2.70 (1.63)	2.04 (1.98)	2.07 (1.94)
Distress	0.52 (0.77)	0.41 (1.06)	0.50 (1.17)	1.47 (1.85)	1.07 (2.07)	1.38 (2.29)
Relaxation	5.28 (2.08)	5.03 (2.23)	5.66 (1.96)	4.74 (1.56)	5.19 (1.83)	4.88 (1.97)
Depressive mood	3.61 (2.32)	3.57 (2.58)	3.12 (2.02)	4.14 (2.01)	4.22 (2.26)	4.06 (2.44)
Dysphoric mood	3.69 (2.00)	3.26 (1.74)	3.28 (2.14)	4.22 (1.64)	4.14 (2.24)	4.03 (2.41)
Angry mood	3.50 (2.11)	3.02† (1.97)	3.34 (2.01)	3.88 (1.91)	4.23 (2.25)	3.71 (2.54)

*Values are mean (SD).

†Significant with 5% error probability.

‡Higher scores on the visual analog scale represent greater expression of the variable.

For statistical analysis, the differences between baseline and posttreatment scores were computed and *t* tests were performed between the two treatment groups with the differences as dependent factor.

relief; after 8 weeks, the results were similar (23% versus 26%). Pain reduction of 25% or more was based on the change of the pain scores marked in the diary. Response was assumed if the pain decreased at least 25% from the pretreatment score (Table 4). Four weeks after treatment, the response was similar in the BTX-A and control groups. Thirty-seven percent of patients in the BTX-A group were responders versus 32% in the control group. Eight weeks after treatment, 54% of the BTX-A group and 38% of the control group had a 25% decline in the reported pain scores. The difference did not reach statistical significance.

The results for pain reduction or response to treatment did not change by including only patients with

frontotemporal localization of the headaches ($n = 36$) or after exclusion of patients with an average intake of more than one analgesic unit per day ($n = 39$).

The average intake of analgesics was another indicator of pain. The amount of analgesics taken in the first month did not differ from baseline. There was no decrease in analgesic intake in the control group. A trend in the reduction of the use of analgesic drugs from baseline (23.87 analgesic units) to the second month after the treatment (20.32 analgesic units) could be observed in the BTX-A group, but was not statistically significant (Table 5).

In both groups, the number of pain-free days increased, but consistently improved only in the BTX-A

Table 3.—Responder Self-reports

Group	4 Weeks Posttreatment*			8 Weeks Posttreatment†		
	Better	Same	Worse	Better	Same	Worse
BTX-A	7 (23)	19 (53)	4 (14)	7 (23)	22 (73)	1 (4)
Control	6 (22)	17 (47)	6 (21)	7 (26)	19 (70)	1 (4)

Values are number (percentage) of patients.

* $\chi^2=0.571$, $df=2$, NS.

† $\chi^2=0.062$, $df=2$, NS.

BTX-A indicates botulinum toxin type A.

group (Table 6). The number of pain-free days was not statistically different.

There was no difference in the occurrence of side effects. Side effects were also elicited for the 7 days after injection. At the 4-week posttreatment visit, mild or moderate side effects were reported by 8 patients (40%) in the control group and 12 patients (28%) in the BTX-A group (NS, Fisher exact test, $P=.21$). Eight weeks after treatment, 3 patients in the BTX-A group and none in the control group reported side effects (NS, Fisher exact test, $P=.21$). The most commonly reported side effects were pain at the injection site and an increase in headache. Other side effects included hypesthesia at the forehead around the injection sites (control group), paresthesia of the scalp, bilateral pain in the shoulders, orthostatic hypotension (which was known from medical history), subjective swelling of the forehead combined with decreased wrinkling of frontal muscle (all in the BTX-A group) (Table 7). One man from the BTX-A group did not complete the study because of increasing headache leading to consent withdrawal during baseline. All side effects were transient.

COMMENTS

In this double-blind, placebo-controlled study, a slight benefit of BTX-A injections was demonstrated in patients with chronic tension-type headache for affective variables after the first month of treatment.

Table 4.—No. (%) of Responders*

	4 Weeks Posttreatment†		8 Weeks Posttreatment‡	
	BTX-A Group	Control Group	BTX-A Group	Control Group
Responders	11 (37)	8 (32)	15 (54)	9 (38)
Nonresponders	19 (63)	17 (68)	13 (46)	15 (62)

*Responder defined as at least a 25% decrease in individual daily pain scores.

† $\chi^2=0.13$, $df=1$, NS.

‡ $\chi^2=1.34$, $df=1$, NS.

BTX-A indicates botulinum toxin type A.

However, pain reduction, intake of analgesic drugs, and activity level did not differ between the BTX-A and the control groups.

Several open-label studies have examined the effect of BTX-A in patients with chronic tension-type headache. In one study, forehead muscles of one patient were injected with 20 U spread over different sites. In three other patients, up to 100 U of BTX-A were injected into the cervical muscles. Overall, pain relief followed within the first month and lasted up to 8 months in a few patients.¹⁰ Hobson and Gladish¹¹ injected 50 U botulinum toxin into the trapezius muscle in one patient with some success after the first injection and maintenance of the pain relief over 3 months by repeating the injections. Smuts et al¹⁵ presented a study in which patients with chronic tension-type

Table 5.—Mean (SD) Monthly Intake of Analgesics

Group	Baseline	4 Weeks Posttreatment*	8 Weeks Posttreatment†
BTX-A	23.87 (27.53)	23.30 (26.68)	20.32 (26.30)
Control	25.14 (22.80)	25.18 (22.55)	26.52 (27.12)

* $t=-0.08$, $df=55$, NS.

† $t=-0.68$, $df=55$, NS.

BTX-A indicates botulinum toxin type A.

Table 6.—Mean (SD) Days Without Headache

Group	Baseline	4 Weeks		8 Weeks	
		Posttreatment*	Posttreatment†	Posttreatment*	Posttreatment†
BTX-A	3.63 (5.12)	4.87 (6.85)	6.00 (8.38)		
Control	3.79 (5.60)	6.14 (7.84)	5.59 (7.71)		

* $t = -0.89$, $df = 57$, NS.

† $t = 0.39$, $df = 57$, NS.

BTX-A indicates botulinum toxin type A.

headache were treated with botulinum toxin with a total dosage of 50 U at different sites (temporal muscles and cervical muscles). The authors found a decrease in pain scores of up to 25% in 62% of the patients in the botulinum group versus 29% in the placebo group. In an open-label, uncontrolled study with nine patients suffering from episodic and chronic tension-type headache, Schulte-Mattler et al found a beneficial effect after injection of BTX-A in frontal, temporal, occipital, and sternocleidomatoid muscles.¹⁶ Silberstein et al treated patients with more than one migraine per month with BTX-A in a double-blind controlled design. A reduction in frequency and severity was found after 3 months following injections.¹⁷ In contrast, the results of a placebo-controlled study with a crossover design showed no response to botulinum toxin, possibly due to the small number of patients and to the limitation of injections to the temporal muscles.¹⁸

Several issues should be discussed in view of these conflicting results. The choice of dose and sites certainly plays a crucial role. Due to the controlled design of our study, we could not individualize the treatment. The dose of 20 U BTX-A in our study and the dose of 30 to 40 U in the Zwart study are lower than those used in the studies by Wheeler and by Smuts et al. Our choice of an additional injection site in the frontal muscle seems to produce better results than temporal injections alone. Furthermore, injections of cervical muscles might also be important in treating chronic tension-type headache. If the concept of sensitization⁴ is taken into account, the results of delayed improvement (3 months in the studies of Smuts et al and Silberstein et al) can be explained as a process of desensitization, which possibly needs more than 2 months.

These partially conflicting results also reflect the complexity of chronic headache. Muscle tension is just one factor. An important psychological factor must be assumed in the face of the high response rate to placebo, which is similar to other studies having investigated treatments for this group of patients.¹⁹

In conclusion, there is some evidence that BTX-A injections in craniofacial muscles may have a positive effect in the treatment of chronic tension-type headache. However, variables such as patient selection, dosage, and injection sites have to be further elucidated. Most probably, individualized therapeutic regimens with repeated injections will provide the best benefit, as in the BTX-A treatment of cervical dystonia. Duration until improvement seems to be more

Table 7.—No. (%) of Side Effects*

Group	Increase of Headache		Pain at Injection Site		Vertigo		Other	
	4 Weeks	8 Weeks	4 Weeks	8 Weeks	4 Weeks	8 Weeks	4 Weeks	8 Weeks
	Control	4 (14)	0	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (7)
BTX-A	4 (13)	3 (10)	2 (7)	0	2 (7)	0	4 (13)	0

*The difference between the groups was statistically not different (4 weeks posttreatment, $P = .21$; 8 weeks posttreatment, $P = .21$, Fisher exact test).

BTX-A indicates botulinum toxin type A.

than 8 weeks, and perhaps multiple treatments are necessary until desensitization of central neurons occurs.

Acknowledgment: Appreciation is expressed to Shiraz Zavery, Inselspital, Bern, Switzerland for his generous help in data management and to Pietro Ballinari for his assistance in statistical analysis.

REFERENCES

1. Featherstone HJ. Migraine and muscle contraction headaches: a continuum. *Headache*. 1985;25:194-198.
2. Haynes SN, Cuevas J, Gannon LR. The psychophysiological etiology of muscle-contraction headache. *Headache*. 1982;22:122-132.
3. Martin PR, Mathews AM. Tension headaches: psychophysiological investigation and treatment. *J Psychosom Res*. 1978;22:389-399.
4. Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain*. 1991;46:125-132.
5. Jankovic J. Botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Adv Neurol*. 1988;49:467-472.
6. Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1989;39:80-84.
7. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990;40:1213-1218.
8. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:751-757.
9. Sampaio C, Ferreira JJ, Pinto AA, Crespo M, Ferro JM, Castro-Caldas A. Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients. *Clin Rehabil*. 1997;11:3-7.
10. Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache*. 1998;38:468-471.
11. Hobson DE, Gladish DF. Botulinum toxin injection for cervicogenic headache. *Headache*. 1997;37:253-255.
12. Ad Hoc Committee on the Classification of Headache. *JAMA*. 1962;12:378-381.
13. Flor H, Rudy TE, Birbaumer N, Schugens MM. Applicability of the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory in the German language area. *Der Schmerz*. 1990;4:82-87.
14. Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*. 1985;23:345-356.
15. Smuts JA, Baker MK, Smuts HM, Stassen JM, Rossouw E, Barnard PW. Botulinum toxin type A as a prophylactic treatment in chronic tension-type headache. In: Program of the 4th European Botulinum Toxin Symposium; 1999; Vienna. 19.2.-21.2.
16. 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.
17. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S, for the BOTOX Migraine Clinical Research Group. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache*. 2000;40:445-450.
18. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache*. 1994;34:458-462.
19. Pfaffenrath V, Diener HC, Isler HR, Meyer C, Taneri Z, Wessely P. Amitriptyline versus amitriptyline-N-oxide versus placebo in the treatment of chronic tension type headache: a multi-centre, randomised parallel-group double-blind study [abstract]. *Cephalalgia*. 1991;11(suppl 11):329-330.



Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study

Wilhelm J. Schulte-Mattler^{a,*}, Paul Krack^b, BoNTTH study group¹

^aDepartment of Neurology, University of Regensburg, Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg, Germany

^bDepartment of Neurology, University of Kiel, Niemannsweg 147, 24105 Kiel, Germany

Received 10 September 2003; received in revised form 12 January 2004; accepted 16 January 2004

Abstract

A beneficial effect of botulinum toxin on tension-type headache was reported in open-label studies but scientifically rigorous clinical studies are lacking. Therefore we conducted a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Multiple pericranial muscles of 112 patients with chronic tension-type headache were treated either with 500 mouse units of botulinum toxin (Dysport[®]) or with placebo. The diagnoses were made strictly following the International Headache Society criteria. Co-existence of migraine was an exclusion criterion. Injections were made following a fixed scheme and not adjusted to the patient's symptoms. Patients kept a headache diary that was used to calculate the area under the headache curve of 6 weeks before and 12 weeks after the treatment as the main effect measure. Secondary effect measures were the number of days with headache, the number of days with intake of analgesics, the duration of the nocturnal sleep, and the Beck Depression Inventory score. There were no significant differences between the verum group and the placebo group in any of these variables. Seven patients of the verum group had transient weakness of the eyelids, the neck, or both, indicating that a higher dose than used in this study does not seem sensible for the treatment of headache. The statistical power of the study was high enough to warrant the conclusion that there is no clinically significant effect of botulinum toxin A on chronic tension-type headache.

© 2004 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Botulinum toxin; Placebo-controlled study; Tension-type headache; Therapy

1. Introduction

A therapeutic effect of botulinum toxin A on tension-type headache has been hypothesized for several reasons. Open-label studies supported this hypothesis but randomized controlled trials were not corroborative (Krack et al., 1995; Rollnik et al., 2000; Schmitt et al., 2001; Schulte-Mattler et al., 1999; Zwart et al., 1994). However, inefficacy of botulinum cannot be concluded from the data of the controlled trials because of the study design or because of the small number of patients included (Evers et al., 2002; Göbel et al., 2001). Because of both the clinical and pathophysiological implications of the effect of botulinum toxin A on tension-type headache, we undertook a controlled trial. It was intended to have sufficient sensitivity

to detect a beneficial effect and sufficient statistical power to warrant negative conclusions as well.

2. Patients and methods

The study design was prospective, multicentric, double-blind, randomized, and placebo-controlled. The guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache of the International Headache Society (IHS) were followed in most aspects (Schoenen, 1995). The study was approved by the ethics committees of the participating centers.

2.1. Patients

Only patients with a diagnosis of chronic tension-type headache compatible with the criteria of the IHS (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988) and the International Association for the Study of Pain (IASP; Merskey and Bogduk, 1994) were

* Corresponding author. Tel.: +49-941-941-3001; fax: +49-941-941-3005.

E-mail address: wilhelm.schulte-mattler@klinik.uni-regensburg.de (W.J. Schulte-Mattler).

¹ Further members of the BoNTTH study group are given in Appendix A.

Table 1
Anthropometric data of the study population

	Verum group	Placebo group	P
No. of patients	53	54	
Mean age	45 (\pm 14)	46 (\pm 14)	0.79
Sex (male/female)	30/23	27/26	0.56
Years with headache	14 (\pm 11)	12 (\pm 11)	0.13
Muscle tenderness score	7 (\pm 6)	7 (\pm 6)	0.89
Beck Depression Inventory score	7 (\pm 6)	7 (\pm 5)	0.65
Days with headache per week during baseline period	6.6 (\pm 0.9)	6.7 (\pm 0.9)	0.21
AUC during baseline period	197 (\pm 100)	184 (\pm 114)	0.12

Standard deviation in parentheses.

eligible. Their headache must have been at least partially resistant to adequate therapy according to the standards of the German headache society (Pfaffenrath et al., 1998). Patients were excluded if they suffered from any concomitant headache, especially migraine or analgesics abuse headache. Further exclusion criteria were: age below 18 or above 65 years, intake of analgesics or benzodiazepines at more than 10 days per month, a score of more than 24 points on the Beck Depression Inventory, signs or symptoms of other psychiatric disorders, pending application for disablement pension, pregnancy, anticoagulation, and participation in other studies. Concomitant drug use was allowed but had to be recorded by the patients. Of the 112 patients who were included, five patients did not complete the study. Table 1 summarizes the baseline data of the 107 patients who completed the study.

2.2. Methods

2.2.1. Effect measures

The patients kept a simple headache diary throughout the study. They were instructed to make recordings every day, preferably at the same time. The severity of the headache was noted by the patient on a verbal rating scale (from 0, no headache to 4, very severe headache). Duration of the headache and duration of nocturnal sleep were also recorded as well as any drug intake after the patients had been instructed to continue with their usual symptomatic treatment through the whole study.

All effect measures were taken from the diaries: the number of days with headache, the number of days with the usual symptomatic treatment, the severity of the headache, and the area under the headache curve (AUC). The AUC of a period was defined as the sum of headache duration times headache intensity of all recordings of headache of that period. The effect measures were determined for the 6-week baseline period and for 6-week periods following the treatment with botulinum toxin A.

Prospectively, the relative change of the AUC from baseline to the 6-week period beginning 5 weeks after the treatment was chosen as the primary effect measure.

A significant difference in this measure between the verum and placebo groups was defined as the primary endpoint. This choice does not follow the IHS guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache, which instead recommend the number of days with headache, but was based upon our previous study (Schulte-Mattler et al., 1999), in which the AUC of that period was the most sensitive measure of the effect of botulinum toxin A. From that study, a mean AUC reduction of 177 per 6 weeks (standard deviation, 195) was used as the expected verum effect for the calculation of the size of the study population. Further parameters of that calculation were: a respective placebo effect of 74 (estimated from historical data), a significance level of 0.05, and a power of 0.8, resulting in a sample size of 58 patients per group.

2.2.2. Control visits

After a previous screening, the patients were seen at baseline and after 6, 12, and 18 weeks. At baseline and after 6 weeks all inclusion and exclusion criteria were checked and if the headache diary was kept with sufficient reliability, if any entry in the diary was not compatible with the diagnosis, and if the AUC of the past 6 weeks was above 100. Only patients who met all criteria at all times were included. During the following visits the headache diaries were collected and checked, eventual effects or side effects were observed and recorded, and the patients were motivated to continue with the study.

During all visits the Beck Depression Inventory score and a tenderness score of the pericranial muscles were determined. The latter score was the number of tender or aching muscles found on palpation of 12 pericranial muscles.

2.2.3. Randomization and botulinum toxin injections

Patients were randomized to botulinum toxin or to placebo according to a permuted block scheme (RANCODE by idv, Gauting, Germany). The study medication was given 6 weeks after the baseline visit. The pericranial muscles of both sides of the head were treated without electromyographic guidance following the standardized protocol shown in Table 2. Patients received a total dose of 500 mouse units of botulinum toxin A (Dysport[®]) diluted in 5 ml of saline or 5 ml of pure saline as placebo. The study was unblinded after the last control visit of all patients.

Statistical analysis followed a pre-established analysis plan, and was done with SPSS 10.0.07 (SPSS Inc., Chicago, IL) and PASS 6.0 (NCSS Statistical Software, Kaysville, Utah). Only non-parametric tests were used. Additionally, two-factorial analysis of variance based upon the general linear model was used to look for differences between the participating centers.

Table 2
Injection protocol for botulinum toxin A

Muscle	No. of sites injected	Dose/muscle, MU (ml)
Frontalis	2	30 (0.30)
Temporalis	2	50 (0.50)
Sternocleidomastoid	1	30 (0.30)
Auricularis	1	20 (0.20)
<i>Neck muscles</i>		
Occipitalis	2	40 (0.40)
Splenius capitis	1	25 (0.25)
Semispinalis capitis	1	25 (0.25)
Trapezius	1	30 (0.30)
Total (per side)	11	250 (2.5)

MU, mouse units (Dysport®).

3. Results

Neither the primary nor the secondary effect measures were significantly different between the verum and the placebo groups at any time (Table 3). The time course of the headache is shown in Figs. 1 and 2. The only nominally significant difference between the verum and the placebo groups found in second week after the treatment was an increased AUC ($P = 0.05$) in the verum group, which loses significance by Bonferroni correction.

For a subgroup analysis, the patients with an initial muscle tenderness score below the median value were compared with the patients with a score above it. No differences between verum and placebo ($P > 0.66$) and between the subgroups ($P = 0.91$, Kruskal–Wallis test) were found.

The mean number of headache days per week was significantly reduced by the treatment from 6.6 days to 6.3 days in the verum group ($P < 0.01$) and from 6.7 to 6.5 days in the placebo group ($P < 0.01$). The AUC was not significantly changed by the treatment ($P > 0.11$). Four verum patients and six placebo patients experienced more

Table 3
Changes induced by botulinum toxin A and by placebo in patients with on chronic tension-type headache

	Verum group	Placebo group	<i>P</i>
Number of patients	53	54	
Area under the headache curve (AUC) (%)	-8	-4	0.91
Days with headache per 6 weeks	-5.1	-3.0	0.43
Days with intake of analgesics	+0.5	+0.4	0.96
Muscle tenderness score	-1	0	0.35
Beck Depression Inventory score	0	+1	0.45
Sleep duration (h)	-0.1	-0.2	0.83

Data of the 6-week period beginning 5 weeks after the treatment compared with the 6-week baseline period.

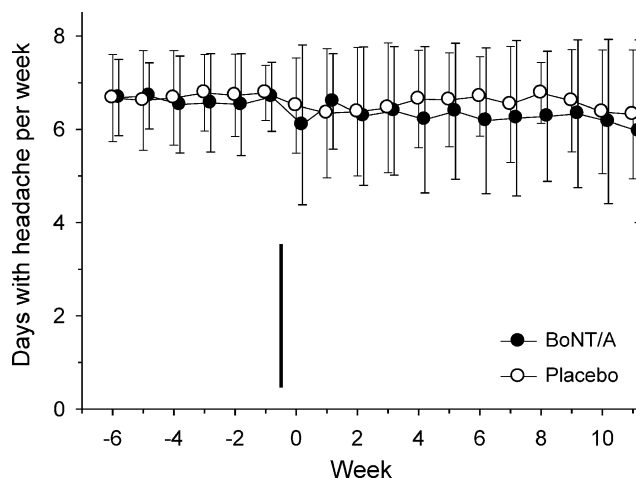


Fig. 1. Time course of the patient's mean number of days with headache per week before and after treatment with 500 mouse units of botulinum toxin A (Dysport®). Vertical line, time of the treatment; vertical error bars, standard deviation.

than 50% reduction in headache days after treatment. The Beck Depression Inventory score varied from 7 to 8 points without significant differences, neither between the verum and placebo groups nor over time ($P > 0.45$).

No significant differences were found between the participating centers ($P > 0.47$, factorial analysis of variance).

The post-hoc statistical power analysis of this study showed that a reduction of the AUC by 20% would have been detected with a probability of 81%, a reduction of 30% with a probability of 99%. A reduction of the number of days with headache by 0.5 days per week would have been detected with a probability of 75%, a reduction by 1 day per week with a probability of $> 99\%$.

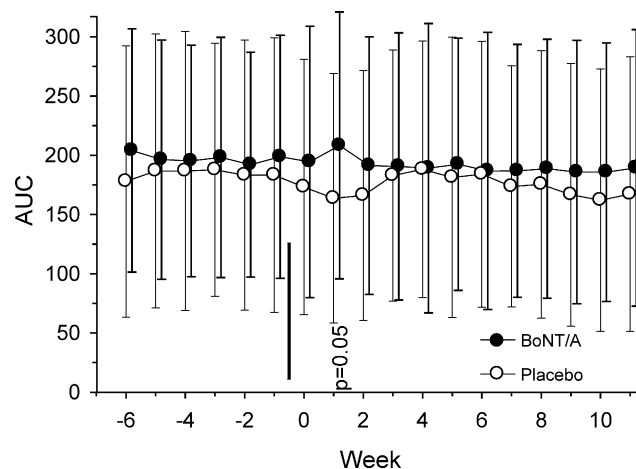


Fig. 2. Time course of the patient's mean weekly area under the headache curve (AUC) before and after treatment with 500 mouse units of botulinum toxin A (Dysport®). Vertical line, time of the treatment; vertical error bars, standard deviation. The difference between verum and placebo was significant only in the second week after the treatment, and this was in favor of placebo.

Side effects were reported by nine patients, of which all had received botulinum toxin A. Seven of the patients had transient weakness of the eyelids, the neck, or both. The weakness was accompanied by pain in one patient. Another patient had transient neck pain and one patient had pain in the left temporomandibular joint. She was one of the five drop-out patients.

4. Discussion

The negative result of this study contrasts reports of open-label trials in which a beneficial effect of botulinum toxin A on tension-type headache was found. Previous controlled trials were also negative, but it was not clear whether this either was due to inefficiency of botulinum toxin A, or due to the dose of botulinum toxin A or the low number of patients studied (Evers et al., 2002; Rollnik et al., 2000; Schmitt et al., 2001). The statistical power analysis of this study shows that the number of patients was high enough to conclude inefficiency of botulinum toxin A from our data. The dose of botulinum toxin A chosen in this study was the highest dose so far given to patients with headache. Per muscle, the dose was in the range in which an increase of the dose causes increased muscular weakness (Wohlfarth et al., 1997). As seven of our patients experienced muscle weakness as a side effect of the treatment with botulinum toxin A, a further increase of the dose for the treatment of headache does not seem sensible. Thus, our data permit to conclude inefficiency of clinically relevant doses of botulinum toxin A. To explain the negative results of one controlled study, it was proposed that the duration until improvement might be greater than 8 weeks (Schmitt et al., 2001). Our result do not support this suggestion, as even after 12 weeks of observation there was no trend in favor of botulinum toxin A but still the placebo effect (Fig. 1).

It has been argued that botulinum toxin A should be given in an individualized manner, that means into the site of the pain or into ‘trigger points’, instead of following a standardized protocol (Göbel et al., 2001; Schmitt et al., 2001). However, virtually all pericranial muscles were treated in this study. By definition, this included most of the patient’s tender or aching muscles. Thus, it seems unlikely that an individualized botulinum toxin A therapy would be effective in a non-selected group of patients with tension-type headache.

Our understanding of the pathophysiology of tension-type headache is very limited (Jensen and Olesen, 2000). The tenderness of pericranial muscles is higher in patients with chronic tension-type headache than in controls (Ashina et al., 1999). The negative result of this study argues that this increased tenderness is more likely to be an epiphenomenon than involved in the generation of tension-type headache. This view is stressed by the fact that we found no differences between the subgroups of patients with muscle

tenderness below and above the median, although botulinum toxin A well may reduce pain in conditions in which the pain is associated with an abnormally increased muscle tone, such as focal dystonias and spasticity (Greene et al., 1990; Hyman et al., 2000).

The significant reduction of the number of days with headache, identical in the verum group and in the placebo group, shows that the positive results of previous open-label studies can be explained by a placebo effect alone. However, the placebo effect was limited in this study, as further illustrated by the fact that the accidental unblinding of seven patients by their experience of muscle weakness had no significant influence on the study results.

In conclusion, the use of botulinum toxin A cannot be recommended in patients with chronic tension-type headache who do not sufficiently respond to the established therapeutic strategies.

Acknowledgements

The statistical advice and the analysis of the data by U. Steffenelli from the Fachinstitut für Statistik, Domstraße 10, 97070 Würzburg, Germany, are highly appreciated.

The study was supported by a grant from Ipsen® Pharma GmbH, Ettlingen, Germany.

Appendix A. Further members of the BoNTTH study group

Ernst Hund, Department of Neurology, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Germany

Jens D. Rollnik, Medical School of Hannover, Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, 30623 Hannover, Germany

Stefan Evers, Ingo-W. Husstedt, Department of Neurology, University of Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster, Germany

Tobias Schmidt-Wilcke, Department of Neurology, University of Regensburg, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg, Germany

Ilias Nastos, Ludger Schöls, Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr-University, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum, Germany

Jens P. Dreier, Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, Humboldt Universität, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin, Germany

Peter Knorn, Florian Kopper, Günther Deuschl, Department of Neurology, University of Kiel, Niemannsweg 147, 24105 Kiel, Germany

Karin Bornhövd, Department of Neurology, University of Hamburg, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany

Thomas Wieser, Andrea Kraft, Department of Neurology, University of Halle, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle (Saale), Germany

References

- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. *Pain* 1999;79:201–5.

- Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A—a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002;22:699–710.
- Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain* 2001;91:195–9.
- Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1990;40:1213–8.
- 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):1–96.
- Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:707–12.
- Jensen R, Olesen J. Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurol* 2000;13:285–9.
- Krack P, Hornig C, Dorndorf W. Resolution of chronic tension headache after botulinum toxin treatment of idiopathic blepharospasm. *Movement Disord* 1995;10:388.
- Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain. Seattle, WA: IASP Press; 1994. p. 68–9.
- Pfaffenrath V, Brune K, Diener HC, Gerber WD, Göbel H. Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 1998;12:156–70.
- Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000;40:300–5.
- Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM. 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.
- Schoenen J. Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache. First edition: International Headache Society Committee on Clinical Trials. *Cephalalgia* 1995;15:165–79.
- Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 1999;4:183–6.
- Wohlfarth K, Goeschel H, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxins: units versus units. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997;355:335–40.
- Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 1994;34:458–62.