

MEDİKAL TEDAVİYE DİRENÇLİ KRONİK MİGREN HASTALARINDA BOTULİNUM TOKSİN TİP A UYGULAMASINDAKİ DENEYİMLERİMİZ

*Our Experience in the Application of Botulinum Toxin Type A in Medically Resistant
Chronic Migraine Patients*

Oktay Faysal TERTEMİZ¹ , Nermin TEPE² 

¹ İzmir S.B.Ü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, İZMİR/TÜRKİYE

² Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, BALIKESİR, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Botulinum toksini tip A, kronik migrenin önleyici tedavisi için iyi tolere edilen bir seçenek olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, kronik migren tedavisinde botulinum toksin uygulamasının baş ağrısı atak sıklığını, atak şiddetini ve uygulama sayısı artıktça etkinliğinin nasıl olacağını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Medikal tedaviye dirençli kronik migren hastalarından üç ay arayla botulinum toksin A yapılmış hastalardan toplam 29 hastanın verisi toplandı. Demografik verileri, tedavi öncesi aylık atak sıklığı, atak şiddeti, ilacın etkinlik süresini karşılaştırıldı.

Bulgular: Botulinum toksini tip A uygulama öncesi ile üçüncü uygulama sonrası karşılaştırıldığında, migren ataklarının aylık sıklığında (21.7 'e karşı 11.4 gün) ve Nümerik derecelendirme skorunda (9.2 'e karşı 5.6) önemli ölçüde iyileşme bulundu ($p < 0.001$). Botulinum toksin etkinliğinin süresi ilk uygulama sonrasında ortalama 3 ay 18 gün, ikinci uygulama sonrasında 3 ay 7 gün, üçüncü uygulama sonrasında 4 ay olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışma, Botulinum toksini tip A uygulanan kronik migrenli hastalarda baş ağrısı atak sıklığında ve şiddetinde azalma gösterdi. Uygulama sayısı artıktça hastaların ağrısız geçen sürelerinde de artış bulundu.

Anahtar Kelimeler: Botulinum nörotoksin A, kronik migren, nümerik derecelendirme skoru

ABSTRACT

Objective: Botulinum toxin type-A has been recognized as a well-tolerated option for the preventive treatment of chronic migraine. The aim of this study is to evaluate the effect of botulinum toxin administration in frequency and severity of headache attacks, and also to show the changes in the effectiveness with repetitive botulinum toxin applications in patients with chronic migraine.

Material and Methods: Data of 29 patients with migraine who were administered botulinum toxin-A at a three-month interval were collected. We evaluated demographic data, monthly attack frequency, and attack severity before treatment, and duration of drug effectiveness.

Results: A significant improvement was found in the monthly frequency of migraine attacks (21.7 vs. 11.4 days) and in the Numerical grading score (9.2 vs. 5.6) when compared pre-botulinum toxin type A application period with after the third application period ($p < 0.001$). The duration of botulinum toxin activity was found to be 3 months and 18 days after the first application, 3 months and 7 days after the second application, and 4 months after the third application.

Conclusion: This study showed a decrease in the frequency and severity of headache attacks in patients with chronic migraine who received Botulinum toxin type-A. As the number of applications increased, there was an increase in the pain-free time of the patients.

Keywords: Botulinum neurotoxin A, chronic migraine, numeric rate scale



Yazışma Adresi / Correspondence:

İzmir S.B.Ü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, İZMİR/TÜRKİYE

Tel / Phone: +905300689777

Geliş Tarihi / Received: 16.03.2022

Dr. Oktay Faysal TERTEMİZ

E-posta / E-mail: otertemiz@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 06.08.2022

GİRİŞ

Migren dünya genelinde yaklaşık %15 civarında görülmekte olup tüm hastalıklar arasında en çok dizabiliteye neden olan yedinci hastalıktır (1). Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin sınıflandırmasına göre kronik migren ilaç aşırı kullanımı olmaksızın 3 aydan daha fazla süre ile ayda 15 günden fazla baş ağrısı ve bu baş ağrılarının en az 8 günün migren baş ağrısı özelliğinde olması ile tanımlanmaktadır (2). Genel olarak kronik migren prevalansı toplumda %1.4-2.2 arasındadır (3). Medikal tedaviye dirençli kronik migren kavramı en az iki ya da üç migren profilaksi ilacını etkin dozda kullanmasına rağmen yanıt alınmaması durumudur. Kronik migrenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır, ancak bu hastalarda artan kortikal hipereksitabilite, santral trigemino-talamik duyarlılık ve desenden ağrı modülatör aktivitesinde defektif süreç dahil olmak üzere fonksiyonel değişikliklerin meydana geldiğini gösteren kanıtlar vardır (4).

Botulinum toksin A (BoNT/A) Clostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksin olup 7 serotipi (A-G) bulunmaktadır. Migrende BoNT/A'nın etki şekli tam olarak anlaşılammıştır. Botulinum toksini nöromusküler kavşakta presinaptik aralığa asetilkolin salınımını inhibe ederek etki göstermektedir. BoNT/A uygulanmasından ortalama 1 hafta sonra etkinlik başlamakta 3-6 ay kadar devam etmektedir. Toksinin ağrı yollarında periferik trigeminal duysal sinir terminallerinden nörotransmitter ve nöroenflamatuvar nöropeptid içeren vezikülleri (substans P, glutamat A, CGRP, kalsitonin ilişkili peptid) inhibe ederek etki gösterdiği tahmin edilmektedir. Bu inhibisyon ile periferik uyarıların ikincil nöronların iletimini azaltarak kronik migrende santral duyarlılaşmayı azaltıcı etki gösterdiği düşünülmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı, medikal tedaviye dirençli kronik migren hastalarında BoNT/A enjeksiyonu ile baş ağrısı atak sıklığı, atak şiddeti ve botulinum toksin etkinlik süresini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan (2021/176) onaylandıktan sonra Nöroloji polikliniğimizde 2016-2019 yılları arasında medikal tedaviye dirençli kronik migren hastalarından (Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması (ICHD-3 beta) tanı kriterlerine göre) üç ay arayla işlem onayı alınmış ve düzenli BoNT/A uygulanmış hastaların demografik verileri, tedavi öncesi aylık atak sıklığı, atak şiddeti, ilacın etkinlik süresi retrospektif olarak toplandı (2) Polikliniğimizde atak şiddeti Nümerik derecelendirme skoru (NRS) ile değerlendirilmektedir. NRS klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır çünkü kullanımı kolay ve etkilidir, ağrı şiddetinin geçerli ve güvenilir bir ölçümüdür. Pratikte hastalardan ağrı şiddetini en iyi tanımlayan sayıyı seçmeleri istenir. Sıfır, ağrı olmadığını gösterir ve en yüksek sayı hayal edilebilecek en kötü ağrıdır. 1-3 hafif, 4-6 orta, 7-10 şiddetli ağrı olarak değerlendirilir (6). Botulinum toksin, üç doz düzenli uygulanmamış veya ilaç profilaksisi almamış (en az iki ilaç etkin dozda tekli veya kombinasyonlar) kronik migren hastaları çalışmaya alınmadı. Kliniğimizde rutin olarak BoNT/A uygulanmaktadır.

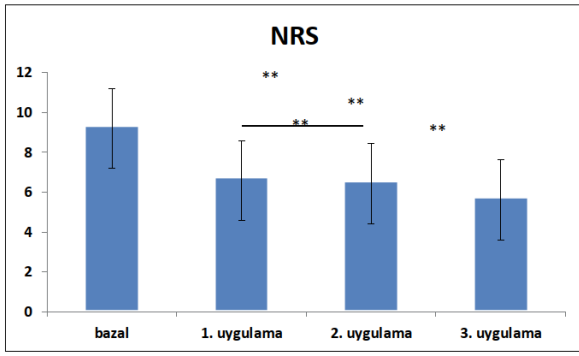
Uygulamamız PREEMPT (7) çalışmasında ve daha sonra tedavi kılavuzlarında önerildiği gibi tüm hastalara frontal, temporal, oksipital ve servikal bölgeler olmak üzere 31 nokta enjeksiyonu şeklinde ve üç ay arayla yapılmaktadır. BoNT/A uygulaması bütün hastalara aynı uzman tarafından yapılmaktadır. Bir flakon içindeki 100 U BoNT/A, 2cc serum fizyolojik ile sulandırılarak 5 U/0.1 ml olacak şekilde 1ml'lik enjektörlere çekilerek her enjeksiyon noktasına 0.1 ml (5 U) BoNT/A uygulanmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların almış olduğu medikal tedavi seçenekleri içinde amitriptilin, propranolol, valproik asit, venlafaksin, duloksetin, flunarazin, topiramet tekli ve kombinasyonlar halinde çoklu ilaç denemeleri olup etkin dozlarda tekli veya kombine etkin dozlarda denemelerine rağmen yanıt alınamayan hasta grubuydu.

İstatistiksel Yöntem

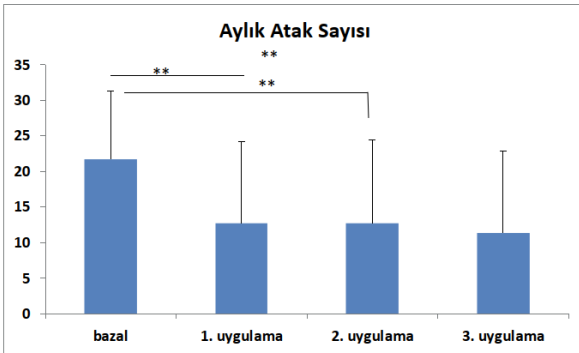
Çalışmamızda elde edilen verilerin analizi "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) for Windows Release 21.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare, ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Student t testi testi kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen veriler ortalama standart sapma ile sayımla elde edilen veriler ise yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

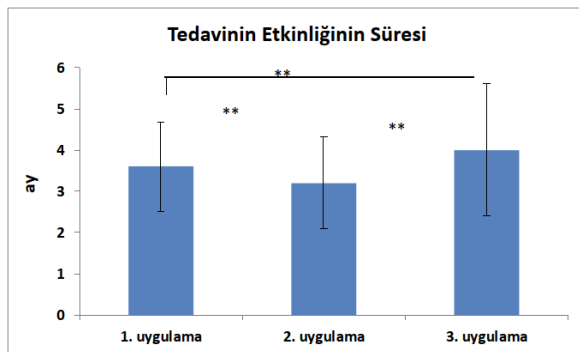
Düzenli ve en az üç uygulama yapılmış toplam 29 hastanın verisi alındı; hastaların 25'i (%86.2) kadın, 4'ü (%13.8) erkekti. Hastaların 13 tanesi >50 yaş olup ortalama yaş 49.3 (68±26), migren öyküleri 22.4 yıl (40±3), aylık atak sayısı 21.7 (30±4), atak şiddeti için NRS 9.2 (10±7) olarak bulundu. Sekiz hastada üç ay arayla yapılmış iki uygulamada hastaların atak sıklık ve şiddetinde değişiklik olmadı. Kalan 21 hastada ilk uygulamadan üç ay sonraki değerlendirmede ortalama aylık atak sayısı 12.7 (30±0, $p < 0.001$), NRS şiddeti 6.5 (10±0, $p < 0.001$), botulinum toksin etkinliğinin süresi ortalama 3 ay 18 gün (5±2) bulundu, 2. uygulamada ortalama aylık atak sıklığı 12.7 (30±0, $p < 0.001$), NRS şiddeti 6.4 (10±0, $p < 0.001$), botulinum toksin etkinliğinin süresi 3 ay 7 gün (5±1) bulundu. 3. uygulamada ortalama aylık sıklığı 11.4 (30±0, $p < 0.001$), NRS şiddeti 5.6 (9±0, $p < 0.001$), botulinum toksin etkinliğinin süresi ortalama 4 ay (9±3) bulundu. Şekil 1'de görüldüğü gibi tedavi öncesi ve sonrası uygulamalarda uygulama sıklığına paralel olarak atak şiddetinin anlamlı olarak azaldığı bulundu. Şekil 2 de ise atak şiddetindeki azalmaya benzer şekilde ilk uygulamadan itibaren aylık atak sıklığında azalma ve sonraki devam eden uygulamalarda benzer etkinin devam ettiği bulundu. Şekil 3'de BoNT/A'nın etki süresinin değerlendirilmesinde ise etkinlik ilk uygulamada ortalama 3 ay 18 gün iken 3. uygulamada bu sürenin 4 aya kadar uzadığı bulunmuştur. Uygulama yaptığımız hiçbir hastada herhangi bir yan etkiye rastlamadık.



Şekil 1: Atak sıklığı şiddetinde BoNT/A 'nın etkisi. Bazale göre her üç uygulamada da anlamlı olarak atak şiddetinde azalma bulundu. Ayrıca her uygulamada bir öncekine göre atak şiddetinde anlamlı azalma bulundu. BoNT/A: Botulinum toksin A, NRS: Numerik derecelendirme skoru, **p<0.001



Şekil 2: BoNT/A öncesi aylık atak sıklığının yapılan uygulamalara göre karşılaştırmasında her üç ayda bir yapılan uygulamada aylık atak sıklığında bazale göre anlamlı derecede azalma bulundu. BoNT/A: Botulinum toksin A, **p<0.001



Şekil 3: Tedavi etkinliğini değerlendirmede hastada azalmış olan atak sıklık ve şiddetinin anlamlı olacak şekilde üç ayın üzerinde devam ettiği her uygulamada bulundu.3. uygulamada iyilik süresinin diğer iki uygulamaya göre daha uzun süreli olduğu bulundu. **p<0.001

TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana bulgusu medikal tedaviye dirençli kronik migren hastalarında Botulinum toksin tedavisi ile atak sıklık ve şiddetinin anlamlı azalmış olmasıdır. Uygulama sayısı arttıkça iyilik halinin üç ayın üzerinde devam ettiğini bulduk. Botulinum toksini kronik migren semptomlarının yönetiminde değer katabilir ve ilaç kullanımını azaltabilir.

Migren baş ağrılarında kaynaklanan ağrının, meninksleri ve kan damarlarını innerve eden nosiseptörlerin artan aktivitesinin sonucu olduğu düşünülmektedir. Tetik nokta teorisinde aktivasyon, trigeminal sinirin dallarının mekanik olarak uyarılmasıdır, bu da sinir liflerinin P maddesi gibi vazodilatasyonun neden olduğu vazodilatasyona neden olur. Bu vazodilatasyonun nedeni olarak vazodilatasyona neden olur. Nosiseptif bilgi proksimale doğru ilerleyerek trigeminal nükleus kaudalis'e yansır (8).

Ayrıca migren patogenezinde ağrı modülasyonu, algılama ve sensitizasyonda yer alan kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), migren patogenezinde önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Aynı nosiseptif nöronlarda CGRP ile bulunan geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanallarının aktivasyonu, trigeminovasküler yolun uyarılmasını, CGRP salınımını ve ağrıyı teşvik eder. CGRP 'nin periferik trigeminal liflerden salınımının vazodilatasyon ve mast hücre degranülasyonuna ve bunun da trigeminal nosiseptör sensitizasyonunu indükleyen kalıcı bir proinflamatuar sensitizasyona neden olduğuna inanılmaktadır (9). Periferik kandaki interiktal CGRP seviyeleri kronik migrenlilerde epizodik migrenden daha yüksektir. Trigeminal olarak innerve edilmiş kraniyo-fasiyal-servikal bölgeye botulinum toksin enjeksiyonunun, periferik nosiseptif nöronlardan CGRP salınımını engellediği ve TRP kanallarına etki ederek nöronal hipereksitabilitiyi ve periferik ve merkezi duyarlılığı azalttığı düşünülmektedir (8).

İlk olarak 2000 yılında BoNT/A 'nın migren hastalarında %55'inde atakları tamamen düzelttiği, %38'inde ise kısmi azalttığı gösterilmiştir (10). Kronik migren hastasının BoNT/A ve plasebo grubu ile kıyaslandığı 24 haftası çift-kör, 32 haftası açık çalışma (PREEMPT 1, PREEMPT 2) sonucunda BoNT/A'nın kronik migren tedavisinde etkin, güvenli ve iyi tolere edilen profilaktik bir ajan olduğu doğrulanmıştır. PREEMPT 1 çalışmasında birincil olarak baş ağrısı ataklarının sayısı, PREEMPT 2 çalışmasında baş ağrısı olan günlerin sayısı 24 haftalık süre sonunda değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da baş ağrısı olan günlerin sıklığında belirgin azalma saptanmıştır. 24. haftada aylık baş ağrısı günlerinin sıklığında, orta ila şiddetli baş ağrısı günlerinin sayısında ve baş ağrısı günlerinde aylık kümülatif baş ağrısı saatlerinde anlamlı azalma bulunmuştur (7,11). Bizim çalışmamızda da aylık atak sıklığı ve şiddetinde tedavi öncesine göre belirgin düzelme bulundu. Hatta 3. uygulamada bu etkinin bazale ve bir önceki uygulamaya göre daha etkili arttığı gözlemlendi.

İngiltere, ABD'de ve Kanada'da BoNT/A'nın kronik migrende kullanımı onaylanmıştır. Amerikan Nöroloji Akademisi, baş ağrısız günlerin sayısını arttırmak için BoNT/A 'nın kronik migrenli hastalara bir tedavi seçeneği olarak sunulmasını tavsiye etmiştir (12,13). Avrupa Baş Ağrısı

Federasyonu BoNT/A 'nın kronik migrenli hastaların tedavisi için önererek etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olarak kabul etmiştir. Kanıt kalitesi yüksek olup tavsiye gücü de güçlü diyebilmiştir. Kontrendike olmadıkça hastaların en az iki ila üç migren profilaksi ilaçlarında başarısız olması durumunda BoNT/A tavsiye edilmektedir. (14). Bizim hastalarımızın hepsi en az üç profilaksi ilacı öyküsü olup yanıt alınamamış uzun süreli kronik migren öyküsü hastalarından oluşmaktaydı. Hastalarımızdan toplam sekiz tanesinde yanıt alınamamasında grubun ortalama migren öyküsünün 22.4 yıl olması da bir etken olarak düşünüldü. Uygulama sıklığı 3-6 ay olarak belirtilmiş olup bulgularımızda görüldüğü gibi uygulama sayısı arttıkça etkinlik süresinin uzayabileceğine işaret etmektedir. 3. uygulamamızda etkinlik ilk uygulamaya göre artmış olarak bulundu. Standart tedavi dozu 155 Ünite olup hastanın ağrılı bölgelerine ek olarak en fazla 8 noktaya ek doz uygulanarak total 195 Ünite yapılabiliyor olması da ilk uygulamaya yanıt vermeyen hastalarda ikinci uygulamada ek doz yapılabileceğini veya uzun yıllar kronik migreni olanlarda 195 ünite ilk uygulamada yapılabileceğini düşündürmektedir. 195 ünite uygulamasının 155 üniteye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (15). Bu yüzden ilk uygulamada standart doz yapıp ikinci uygulamada 195 ünite yanıtına bakılabilir. Her iki uygulamada olduğu gibi bizim de bulgularımızda uygulama sayısı arttıkça tedaviden yarar görme olasılığı artmaktadır.

BoNT/A uygulamasının yan etki potansiyeli düşüktür. Yan etki olarak da boyun ağrısı, kas zayıflığı, göz kapağı düşüklüğü, enjeksiyon bölgesi ağrısı ve kas-iskelet ağrısı olarak belirtilmiştir (7,11). Bizim çalışmamızda herhangi bir yan etkiye rastlanmadık.

BoNT/A'nın kronik migrende daha yaygın kullanılmama nedenleri; maliyet ve onu yönetmek için özel eğitim ihtiyacıdır. Uygulama sırasında hastanın ağrı ve rahatsızlığı ve her üç ayda bir sağlık profesyoneline ziyaret etme ihtiyacı ek nedenler olabilir, ancak sağlık uzmanına günlük ilaç almaya gerek kalmadan üç ayda bir yapılan ziyaretler tedaviye uyumu artırabilir.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında hastalarımıza en az bir yıl ve üzeri tedaviyi ülkemizde onam verilmesi kaldırıldığı için tedaviye devam edip uzun süreli kullanımdaki etkinliğini değerlendirememiz yer alır. Ayrıca kronik migren öyküsü uzun olan ve olmayanları sayının yeterli olmaması nedeniyle karşılaştıramamız da diğer bir sınırlılığımızdır. Kısıtlılıkları arasında randomize kontrollü çalışma olmaması da yer alır. Sonuçları genelleştirmek için daha büyük hasta grupları incelenmelidir.

Sonuç olarak BoNT/A, kronik migren baş ağrısının tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kronik migrende botulinum toksini baş ağrısı sıklığını ve şiddetini azaltır ve iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Uygulama sıklığı arttıkça iyilik süresi de artmaktadır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar tarafından herhangi bir potansiyel çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler. Ana fikir:

NT: Analiz:NT,OT; Veri sağlama:NT,OT; Yazım:NT,OT, Düzeltme:NT,OT; Onay: NT,OT

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 11.08.2021, sayı no:2021/176

KAYNAKLAR

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries.1990-2015. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016; 388(10053):1545-602.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
3. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia. 2010;30(5):599-609.
4. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. Headache. 2011;51(2):84-92.
5. Blumenfeld A, Silberstein DS, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: A safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. Headache. 2010 ;50(9):1406-18.
6. Tandon M, Singh A, Saluja V, Dhankhar D, Pandey C, Jain P. Validation of a new objective score vs Numeric Rating Scale for the evaluation of acute pain: A comparative study. Anesth Pain Med. 2016;6(1):e32101.
7. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB et.al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia. 2010;30(7):793-803.
8. Lv X, Wu Z, Li Y. Innervation of the cerebral duramater. Neuroradiol J. 2014;27(3):293-8.
9. Goldberg SW, Silberstein SD. Targeting CGRP: a new era for migraine treatment. CNS Drugs. 2015;29(6):443-52.
10. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;123(6):669-76.
11. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB et.al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia. 2010;30(7):804-14.
12. Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of

- two available pharmacologic therapies. *Headache*. 2017;57(1):109-125.
13. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Adams MA, Brin MF. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache*. 2020; 60(7):1259-72.
 14. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: A consensus statement from the European Headache Federation. *J. Headache Pain*. 2018;19(1):91.
 15. Andrea N, Martina C, Luana L, Paolo M. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2016;17:1.