



정 필 옥

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과

## Medication-overuse headache

Pil-Wook Chung, MD, PhD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Medication-overuse headache (MOH) is a chronic headache disorder, occurring from overuse of 1 or more classes of headache abortive medication. MOH is a worldwide health problem with a prevalence of 1%-2%. Most patients with MOH have migraine or tension-type headache as their primary headache. The pathophysiology of MOH is still unknown. Withdrawal of the overused medication has been recognized as the treatment of choice and showed good clinical response. However, currently, there is no clear consensus regarding the optimal strategy for management of MOH. In most cases, treatment of MOH consists of abrupt withdrawal therapy and then initiation of an appropriate preventive drug therapy. Some data suggest that withdrawal symptoms could be treated with steroids. MOH is both preventable and treatable disease, therefore, it needs to be recognized early to enable appropriate treatment to be initiated.

**Key Words:** Medication-overuse headache, Migraine, Chronic headache, Withdrawal

### 서 론

약물과용두통(Medication-overuse headache)은 만성두통과 동반된 진통제, 트립탄, 아편유사제 등의 다양한 두통의 급성기치료약제의 과용을 특징으로 하는 두통증후군으로 이차성 만성매일두통의 대표적인 질환이다. 에르고타민 과용 후 발생하는 두통은 1950년대 경부터 보고되고 있었으며 1980년대 이후부터는 에르고타민 외에도 일반 진통제의 반복적인 복용에 의하여 삼화성두통이 만성두통으로 변형된다는 사실이 정립되기 시작하였다.<sup>1</sup> 약물과용두통은 환자의 삶의 질에 심각한 영향을 끼칠 뿐 아니라 사회경제적인 손실도 큰 질환이다. 진통제 및 트립탄 등의 두통에 대한 급성기 약물 치료

가 증가되면서 최근에는 약물과용두통이 두통 치료에서 중요한 이슈로 부각되고 있으며 두통으로 병원에 내원하는 환자 중에서도 약물과용두통 환자의 비율이 증가되고 있으며 전문 두통클리닉에 내원하는 두통 환자 중에서는 50% 이상을 차지하기도 한다. 약물과용두통 치료의 가장 근간이 되는 것은 과용하고 있는 두통 치료제를 중지하는 것이다. 본 종설에서는 약물과용두통의 기전, 역학, 진단, 치료에 관한 최신지견에 대하여 고찰해보고자 한다.

### 약물과용두통의 진단 기준(국제두통질환분류의 발전에 따라서)

약물과용두통에 대한 개념이 1980년대 이후부터 발전되기 시작하였기 때문에 최근까지도 약물과용두통의 진단기준은 계속 변화되면서 정립되고 있다. 기존에는 반동두통(Rebound headache), 변형편두통(transformed migraine) 등의 다양한 용어들이 연구자마다 약물과용두통과 같은 의미로 혹은 다소 다른 의미로 사용되기도 하였다.<sup>2</sup> 1988년에 국제두통질환분

Pil-Wook Chung

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro,  
Jongno-gu, Seoul 03181, Korea  
Tel: +82-2-2001-2101  
E-mail: chungpw@hanmail.net

류(International classification of headache disorder, ICHD)가 최초로 발표되면서 두통 질환의 임상 연구에서 많은 발전이 있었다. ICHD 1판에서는 물질의 사용 또는 노출에 기인한 두통(Headache induced by chronic substance use or exposure)가 두통질환분류에 의하여 질환명으로 제시되었다. 2004년도에 ICHD 2판이 발표되었으며 약물과용두통이라는 진단기준이 처음으로 두통진단분류기준에 포함되었다. ICHD 2판에서의 약물과용두통의 진단기준은 수 차례 개정되었으며 2013년도에 ICHD 3판 베타판(ICHHD-3 beta)이 발표되었다. ICHD-3 beta의 진단기준에 의하면 약물과용두통은 한 달에 적어도 15일 이상의 두통이 발생되며 두통에 대한 급성 혹은 대증치료약물을 규칙적으로 과용(약물의 종류에 따라서 한 달에 10일 또는 15일 이상)하는 상태가 적어도 3달 이상 지속되는 경우에 진단이 가능하다. 약물과용두통 환자들은 만성편두통이나 만성긴장형두통 등의 만성매일두통의 진단기준에도 동시에 부합되는 환자들이 대부분인데 기존에는 진통제를 중단한 이후 두통이 호전되어야 확실한 약물과용두통으로 진단할 수 있었으나 진단 기준 변경으로 진통제 중단 이전에도 기준에 부합되면 약물과용두통으로의 진단이 가능해졌다. 그러므로 두 가지 진단기준에 모두 부합되는 경우에는 약물과용두통과 기존 원발두통의 두 가지 진단을 동시에 내려야 한다.<sup>3</sup> 과용하는 약물의 종류에 따라서 약물과용두통의 진단에 필요한 약물복용일수가 상이한데 트립탄, 에르고타민, 아편유사제, 혼합진통제의 경우에는 한 달에 10일 이상 복용시, 아세트아미노펜, 아세틸살리실산, 기타 비스테로이드소염제(NSAID) 과용의 경우에는 한 달에 15일 이상 복용시 약물과용두통으로 진단한다.

## 역 학

약물과용두통의 유병률은 진단기준 및 연구 대상군에 따라서 다양하게 보고된다. 인구 대상 연구에 의하면 일반인구에서의 약물과용두통의 유병률이 약 1-2% 정도로 보고되고 있다.<sup>4,5</sup> 최근에 시행된 인구대상기반 연구에 대한 체계적 고찰에 의하면 0.5-7.2%로 연구마다 유병률이 매우 다양하게 보고되고 있다.<sup>6</sup> 그러나 두통클리닉이나 삼차기관에 내원한 두통 환자에서는 약물과용두통이 30-70%에 이르는 것으로 보고되어 약물과용두통으로 인한 영향이 단순 유병률에 비해서 훨씬 크다는 것을 알 수 있다. 일반적으로 여성에서 약 3-4배 정도 더 호발되고 40대에서 가장 호발된다. 또한 사회

경제적 수준이 낮을수록 호발되는데 이는 의료기관이용의 저하와 연관된 것으로 보인다.

## 임상적 양상 및 특징

약물과용두통으로 진행되는 원발두통으로는 편두통이 가장 많다.<sup>7</sup> 특징적으로 이차두통보다는 편두통이나 긴장형두통 등의 원발두통에서 약물과용두통으로 진행되는데 이차두통 중에서는 외상후두통이 약물과용두통과의 연관이 비교적 깊다. 류마티즘 등의 다른 통증 질환으로 진통제를 지속적으로 복용하는 경우에는 약물과용두통이 발생되지 않는 것으로 보고되어 있어서 편두통 등의 기존 원발두통이 약물과용두통의 발생 기전과 연관되어 있을 것으로 추측된다.<sup>8</sup> 과용하는 약제에 따른 약물과용두통의 특징이나 차이점에 대해서는 아직 정확히 알려져 있지 않다. 아직까지 에르고타민이 약물과용두통의 중요한 원인인 지역도 있으나 선진국에서는 최근에는 트립탄 계열의 약제가 약물과용두통의 가장 큰 원인으로 보고되고 있다.<sup>9</sup> 트립탄 복용 후 약물과용두통의 발생까지 걸리는 기간(평균1.7년)이 일반진통제(평균4.8년)에 비해서 짧으며,<sup>10</sup> 소량의 복용에도 약물과용두통이 유발될 수 있으며, 반대로 약물과용두통의 치료시에는 오히려 급단 두통의 기간이 타 약제에 비해서 짧은 장점도 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>11</sup> 단순진통제(simple NSAIDs)는 약물과용두통의 발생까지 걸리는 기간이 타 약제에 비해서 긴 것으로 알려져 있으며 에르고타민에 의한 약물과용두통이 타 약제에 비해서 두통의 강도가 심하며 트립탄을 단독으로 과용하는 경우보다는 트립탄과 진통제를 동시에 과용한 경우에 두통의 강도가 심하다는 연구 결과도 있다. 트립탄 과용시에는 편두통 양상의 두통이 발생되고 에르고타민은 긴장형두통 양상이 특징적이라는 연구 결과도 있으나 대부분의 약물과용두통 환자에서 여러 종류의 약제를 복용하므로 각각의 약제와 약물과용두통의 연관성을 연구하기에는 한계가 있다.<sup>12</sup>

## 발병기전

어떠한 기전에 의하여 만성적인 약물 복용이 약물과용두통을 일으키는지에 대해서는 아직 정확히 알려져 있지 않다. 약물과용두통은 대부분 기존에 원발두통증후군이 있던 환자에서 발생되며 편두통과 긴장형두통에서 진행되는 경우가 가장 많다.<sup>13</sup> 그러나 두통의 병력이 없는 환자에서 관절염 등

의 다른 이유로 장기적인 약물 복용을 한 경우에는 약물과용 두통이 발생되지 않는 것으로 보아서 두통에만 특이적인 통증경로(Headache-specific pain pathways)와 유발약물간의 모종의 상호작용이 약물과용두통 발생에서 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.<sup>14</sup> 약물마다 통증에 대한 작용 기전이 다르므로 과용하는 약물군에 따라서 다른 기전이 관여할 가능성도 제시되고 있다. 대뇌피질의 신경흥분성의 변화, 중추성 감각화의 변화, 세로토닌과 도파민 활성의 변화 등이 약물과용두통의 발생 기전에 관여하는 것으로 알려져 있으며 트립탄과 아편유사제에 장기적으로 노출되는 경우 calcitonin gene-related peptide (CGRP) 농도가 증가되고 이에 따른 감각화로 두통의 만성화에 작용한다는 연구 결과도 보고되었다.<sup>15,16</sup>

아편유사제나 barbiturates 등이 약물과용두통의 원인으로 작용하므로 약물과용두통을 약물중독(drug addiction)의 일종으로 보는 견해도 있으나 트립탄, 진통제 등의 약제에서 약물중독이 발생된다는 근거는 없으므로 약물과용두통의 발생 기전에서 약물중독의 역할은 제한적일 것으로 추정되고 있다. 그러나 유전학적 연구에 따르면 약물과용두통 및 만성매일두통 환자에서 약물중독의 가족력이 증가되어서 약물과용두통과 약물중독의 공통적인 병태생리를 배제할 수는 없다.<sup>17</sup> 분자유전학적 연구가 활발해지면서 약물과용두통과 특정유전자 이상의 연관성도 제시되고 있으나 아직까지는 소규모 연구 결과이므로 향후 지속적인 연구가 필요한 분야이다. 약물과용두통환자의 영상검사상에서 대뇌피질부피 감소 등의 구조적 변화, 국소적인 대사저하나 대사항진 등의 기능적인 변화 소견도 동반되는 것으로 알려져 있다.<sup>18,19</sup>

## 약물과용두통의 치료 및 예방

약물과용두통의 치료에 대해서는 제대로 시행된 무작위대조군 연구가 거의 없으며 다양한 원발두통 및 다양한 약제에 의하여 발생되므로 치료 방침이 제대로 정립되어 있지 않다. 그러나 과용하는 약물의 중단(withdrawal)이 가장 중요하고 효과적인 치료인 것은 잘 알려져 있다. 약물과용두통 치료의 목적은 과용하던 약물의 해독화(detoxification)로 인한 만성두통의 호전, 그리고 두통의 급성기 및 예방치료 약제에 대한 반응을 향상시키는 것이다.<sup>20,21</sup>

## 1. 과용약물의 중단전략(Withdrawal procedure) 및 금단두통(Withdrawal headache)의 치료

약물중단 방법은 다양하다. 갑자기 중단하는 방법과 서서히 감량하는 방법이 있으며 예방약제를 약물중단과 동시에 시작하는 방법과 일단 과용약물을 중단한 이후 시작하는 방법이 있다. 입원(2일-2주) 치료와 외래에서 치료하는 방법이 있으며 치료내용도 의료진이 약물과용두통에 대해서 단순히 경고 및 조언을 하는 방법, 심리요법과 바이오피드백, 그리고 약물요법을 병행하는 다학제적 접근법, 약물요법만 시행하는 방법이 있으며 중단치료를 사용하는 약물도 안정제, 정신이완제(neuroleptics), 진통제, 과용하던 약물을 제외한 다른 진통제 투여, 스테로이드 투여 등의 다양한 방법이 적용되고 있으나 아직까지 완전히 정립된 치료법은 없다. 약물중단시에는 과용약물을 갑자기 중단하는 것이 서서히 감량하는 것보다 일반적으로 더 효과적인 것으로 알려져 있으나 아편유사제, barbiturate, benzodiazepine에 의한 약물과용두통은 금단 증상이 심하게 나타날 수 있으므로 서서히 중단하는 것이 권고되고 있다.<sup>22</sup> 과용약물중단시에는 다양한 금단 증상이 나타날 수 있는데 대표적으로 반동두통, 오심, 구토, 불안 초조, 빈맥, 수면 장애 등이 나타날 수 있다. 대부분의 환자에서는 약물중단 개시 이후 약 2-10일 정도의 금단 증상이 나타나는데 연구에 따르면 금단에 의한 두통이 나타나는 기간이 트립탄은 평균 4일 정도로 짧고 에르고타민(평균 6.7일)과 NSAID (평균 9.5일)에서는 좀 더 길게 지속되는 것으로 알려져 있다.<sup>23</sup> 심리치료 등의 비약물요법을 병행하는 것이 약물요법만 시행하는 것에 비해서 장기적인 치료 효과가 더 좋은 것으로 알려져 있는데 약물요법없이 의사가 약물과용 중단을 교육한 군과 외래에서 약물중단치료를 시행한 군, 입원하여 집중적인 약물중단치료를 시행한 군 사이에 치료 효과가 차이가 없다는 연구 결과도 있으므로 약물과용두통의 위험성에 대한 자세한 설명만으로도 큰 효과를 볼 수 있음을 알 수 있다.<sup>24</sup> 과용약물중단시에 입원 혹은 외래 치료방침의 선택은 환자의 상황을 고려하여 선택하는데 한 연구에 따르면 두 가지 치료전략 모두 효과적인 것으로 보고되었다.<sup>25</sup> 그러나 아편유사제, barbiturate, benzodiazepine에 의한 약물과용두통, 정신과적 문제나 신체질환이 동반된 경우, 금단증상이 심한 경우, 그리고 기존에 약물중단전략에 실패했던 경우에는 입원치료를 고려해야 한다.

과용약물을 중단하는 경우 금단 현상에 의한 두통이 심하게 나타날 수 있어서 치료 실패로 이어질 수 있는데 스테로

이드 제제가 약물중단시에서 발생하는 금단두통에 비교적 효과적인 것으로 알려져 있다. 또한 대부분의 진통제가 약물과용두통의 원인이 되므로 경험적으로 스테로이드가 약물중단시기에 많이 사용되었었다. 무작위배정대조군연구에서는 약물중단기에 prednisolone을 단기투여한 군에서 치료 효과가 입증되지 않았으나<sup>26</sup> 400명의 환자를 대상으로 한 비교적 대단위의 공개연구에서는 prednisolone투여가 반동두통과 금단증상을 효과적으로 감소시켰다.<sup>27</sup> 다른 무작위배정연구에서는 prednisolone을 투여한 군에서 금단기간의 두통은 감소되지 않았으나 두통구제약 복용 횟수를 감소시키는 효과가 보고되었다.<sup>28</sup> 현재까지의 연구결과로는 확실한 결론을 내릴 수는 있으나 약물과용두통의 중단치료시 prednisolone이 금단증상 및 두통의 완화, 구제약 복용 감소를 위하여 고려될 수 있을 것으로 보인다. 그 외에도 benzodiazepines, prochlorperazine, metoclopramide, amitriptyline, dexamethasone, naproxen 등이 약물과용두통의 금단 증상을 완화시킬 수 있다는 보고가 있으나 근거가 아직까지는 부족한 상태이므로 중단치료시 환자의 상태에 따라 조심스럽게 투여를 고려해볼 수 있다.

## 2. 예방요법

약물과용두통에서의 예방요법에 대한 연구는 아직까지는 드문 상태이며 기존 연구는 대부분 만성매일두통, 만성편두

통, 약물과용두통 환자가 다양하게 포함되었기 때문에 예방 약제의 선택에 대한 근거는 아직 부족하다. 일반적으로는 약물과용두통을 유발한 원발두통(대개는 만성편두통)에 준하여 예방치료약제를 선택해야 한다. 약물과용두통 환자가 포함된 만성편두통 환자를 대상으로 한 topiramate의 예방효과에 대한 연구에서는 두통빈도가 유의하게 감소되었으나 약물과용을 중단할 수 있을 정도의 효과는 보이지 않았다. 최근에 약물과용두통 환자가 포함된 만성편두통의 치료에서 보툴리눔 독소(botulinum toxin A)의 효과가 입증되면서 약물과용두통의 치료에서도 보툴리눔 독소가 효과적일 것으로 기대되고 있다.<sup>29</sup> 예방요법을 약물중단치료와 동시에 투여하는 것이 우월한지 약물중단치료가 끝난 이후에 고려하는 것이 효과적인지에 대해서는 아직까지 논란이 있으며 각각의 방법의 장단점이 있다. 일부의 환자들은 과용하던 약을 중단함으로써 두통이 거의 사라지거나 두통이 매우 약해지는 경우도 있기 때문에 환자의 경과를 보면서 예방치료가 필요할 때에 시작하는 것이 권고되기도 하지만<sup>30</sup> 일반적으로는 예방 약제 투여를 약물중단 이후로 미룰 필요는 없는 것으로 보이며 환자에 따라서는 적극적인 약물중단치료없이 예방약제 투여만으로 약물과용두통이 치료될 수도 있다.<sup>21</sup> 2011년에 European federation of neurological societies (EFNS)에서 기존의 연구 결과와 전문가 의견을 토대로 하여 약물과용두통의 치료지침을 제시하였다(Table).<sup>21</sup>

**Table.** Recommendations for the treatment of medication overuse headache (MOH) by EFNS headache panel.<sup>21</sup> The level of recommendation is classified as follows.

1. Patients with MOH should be offered advice and teaching to encourage withdrawal treatment. (B)
2. There is no general evidence whether abrupt or tapering withdrawal treatment should be preferred. For the overuse of analgesics, ergotamine derivatives, or triptans, abrupt withdrawal is recommended. For the overuse of opioids, benzodiazepines, or barbiturates, tapering down of the medication should be offered. (good practice point)
3. The type of withdrawal treatment (inpatient, outpatient, advice alone) does not influence the success of the treatment and the relapse rate in general. (A)
4. In patients with opioid, benzodiazepine, or barbiturate overuse, with severe psychiatric or medical comorbidity or with failure of a previous outpatient withdrawal treatment, inpatient withdrawal treatment should be offered. (good practice point)
5. Individualized preventive medication should be started at the first day of withdrawal treatment or even before if applicable. (C)
6. Topiramate 100 mg (up to 200 mg maximum) per day is probably effective in the treatment of MOH. (B)
7. Corticosteroids (at least 60 mg prednisone or prednisolone) and amitriptyline (up to 50 mg) are possibly effective in the treatment of withdrawal symptoms. (good practice point)
8. Patients after withdrawal therapy should be followed up regularly to prevent relapse of medication overuse. (good practice point)

Level A: established as effective, ineffective, or harmful by at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies.

Level B: probably effective, ineffective, or harmful by at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence.

Level C: possibly effective, ineffective, or harmful by at least two convincing class III studies.

Good practice point: lack of evidence but consensus within the task force.



## 예후 및 재발

연구마다 환자군 및 치료 방법이 다르며 대부분 삼차기관을 내원한 환자들을 대상으로 시행된 연구여서 선택 편향(selection bias)의 가능성도 있으므로 장기적인 예후를 정확히 알 수 없으나 일반적으로 약물과용 중단이후 1년이 지나면 약 20-40% 정도 재발되는 것으로 알려져 있다.<sup>12,31</sup> 1년 이후의 장기 예후에 대해서는 연구가 드물지만 1년 이후의 재발은 드문 것으로 알려져 있다. 약물남용두통의 재발과 관련된 위험인자 혹은 특징에 대한 여러 연구가 있으나 아직까지는 재발과 관련된 인자들은 불분명하다.

## 결 론

약물과용두통은 두통클리닉에서 흔하게 접하는 두통으로 과용되는 약물을 중지하는 것이 가장 효과적인 치료법이다. 특히 약물과용두통의 위험성에 대한 자세한 설명만으로도 약물과용두통의 예방과 치료에서 큰 효과를 볼 수 있으므로 두통을 치료하는 의사의 예방적 접근이 무엇보다 중요하다. 최근 다양한 만성편두통 예방 치료가 확립되면서 향후 약물과용두통에 대한 연구 및 치료도 지속적으로 활성화될 것으로 기대된다.

## References

- Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol* 1982;33:335-341.
- Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2009;49(4):498-508.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010;30:207-213.
- Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: Prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001;21:980-86.
- Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia* 2014;34:409-425.
- Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004;62:1338-42.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003;43:179-90.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157-68.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002;59:1011-1014.
- Da Silva AN, Lake AE 3rd. Clinical Aspects of Medication Overuse Headaches. *Headache* 2014;54(1):211-217.
- Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9:391-401.
- Bigal ME, Lipton R. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* 2008;71:1821-1828.
- Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5(2):87-99.
- Belanger S, Ma W, Chabot J, Quirion R. Expression of calcitonin gene-related peptide, substance p and protein kinase C in cultured dorsal root ganglion neurons following chronic exposure to mu, delta and kappa opiates. *Neuroscience* 2002;115:441-453.
- De Felice M, Ossipov M, Wang R, et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol* 2010;67:325-337.
- Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache* 2009;49(3):412-418.
- Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesics-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006;129:543-550.
- Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache* 2007;47(7):996-1003.
- Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006;26:1192-98.
- Evers S, Jensen R. Treatment of medication-overuse headache - Guideline of the EFNS Headache Panel. *Eur J Neurol* 2011;18:1115-1121.
- Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M, the COMOESTAS Consortium. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain* 2009;10:407-17.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse

- of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001;57:1694-98.
24. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication-overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006;26:1097-105.
25. Grazi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. In-patient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci* 2008;29(S1):161-3.
26. Bøe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;69:26-31.
27. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000;20:107-13.
28. Rabe K, Pageler L, Gaul C, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2013;33:202-207.
29. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al, PREEMPT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-936.
30. Young WB. Treatment of medication overuse headache and long-term outcome. *Headache Currents* 2004;1:55-59.
31. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: a review. *Journal of Pain Research* 2014;7:367-378.