약물과용두통의 치료 전략

한림대학교 의과대학 동탄성심병원 신경과학교실[1], 한림대학교 의과대학 춘천성심병원 신경과학교실[2]

강미경[1], 손종희[2]

Treatment Strategies of Medication Overuse Headache

Mi-Kyoung Kang, M.D.[1], Jong-Hee Sohn, M.D.[2]

[1]Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong;
[2]Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Medication overuse headache (MOH) is a common secondary headache disorder in which chronic headaches develop or worsen due to frequent and excessive intake of medications used for acute headache treatment. While the concept of MOH is widely recognized among headache specialists, ongoing debates exist regarding its causes, diagnostic criteria, and treatment strategies. Treating MOH has traditionally been challenging, and there is currently no universal consensus on how to effectively manage patients with MOH. Furthermore, a specific treatment approach based on well-powered randomized trials is still lacking. The treatment strategy for MOH typically involves several steps: patient education and counseling, withdrawal of overused medications, preventive drug therapy, and non-pharmacological prevention. It is recommended that all patients discontinue the overused medication, which can be carried out on an outpatient or inpatient basis. Additionally, topiramate, Botox, and anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies have shown potential in reducing headache and migraine frequency, as well as acute drug consumption, even without active drug withdrawal. However, many aspects of MOH management require further investigation through properly designed and adequately powered randomized controlled trials.

Korean Journal of Headache. 24(2):33-38, 2023

Key Words: Medication overuse headache, CGRP, Withdrawal, Prevention

서 론

약물과용두통(medication overuse headache)은 흔한 이차성 두통의 하나로 두통의 조절을 위해 급성기 약물을 빈번하게 섭취하여 기존 두통이 악화 또는 발생되는 두통이다. 국제두통질환분류 3판 기준에 의하면, 기존의 원발성 두통이 약물 남용과 관련하여 현저하게 악화되거나 새로운 유형의 두통으로 발전하고, 두통을 유발할 수 있는 증거가 충분한 약물을 3개월 이상 복용하였고, 약물노출과 두통 발생의 시간적 연관성이 뚜렷한 경우 약물과용두통으로 진단한다. 약물 과용의 기준은 약물 별로 차이가 있는데, 아스피린, 아세트아미노펜, 기타 비스테로이드소염제(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID) 같은 단순진통제는 한달에 15일 이상, 편두통 특이약물인 트립탄과 에르고타민, 마약성진통제, 카페인을 함유한 복합진통제, 혹은 여러진통제를 사용시는 한달에 10일 이상 사용하면 약물과용두통으로 진단한다(표 1).[1]

약물과용두통은 전 세계적으로 약 6천 3백만 명의 사람들에게 영향을 미치는 것으로 추정된다.[2,3] 두통 전문 센터에서는 두통 환자에서 30-50%로 높은 비율을 차지하고, 치료 후 최대 6년까지 장기 추적을 하였을 때 재발률은 40-50%에 이른다.[4-6] 최근 약물과용두통의 개념에 대한 인식이 높아지고 있으나, 발생 원인, 진단기준 및 치료전략 등에 대해서 여전히 논쟁의 여지가 있다.[7]

약물과용두통은 치료가 어려운 것으로 알려져 있으나 현재 약물과용두통의 치료는 제시된 일반적인 지침이나 과학적 증거

Received: Jun. 8, 2023, Revised: Jul. 14, 2023, Accepted: Sep. 4, 2023
Corresponding for Author: **Jong-Hee Sohn**, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 77, Sakju-ro, Chuncheon 24253, Korea
Tel: +82-33-240-5255, Fax: +82-33-241-8063
E-mail: deepfoci@hallym.or.kr

표 1. 약물과용두통의 진단기준

약물과용두통(medication overuse headache)
A. 기존 원발두통을 가진 환자에서 한 달에 15일 이상 발생하는 두통
B. 두통의 급성 또는 대증 치료로 사용될 수 있는 약물을 한 가지 이상 3개월을 초과하여 규칙적으로 과용
C. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.
단순진통제: 아스피린, 아세트아미노펜, 기타 비스테로이드성소염제(15일 이상/달) 트립탄, 에르고타민, 아편유사제, 카페인을 함유한 복합진통제(10일 이상/달)

수준이 높은 무작위대조시험에 근거한 치료는 부족한 상황이다.[8] 현재까지의 대부분의 증거수준은 관찰연구에 의한 것이고, 이런 연구들은 대부분 소규모 연구이고, 주로 만성편두통을 동반한 환자들에 국한되어 있다. 이런 제한점들 때문에 다양한 치료 방법들 중에서 어떤 치료전략 또는 방법이 가장 좋은 치료인지는 결론내기 힘들다. 현재 약물과용두통의 치료는 다양한 과정들로 이루어져, 환자에 대한 교육과 상담, 과용약물 중지와 예방치료와 같은 치료과정들이 포함된다.[9] 최근에는 편두통 예방치료에 사용되는 항-CGRP (calcitonin gene related peptide) 단클론항체와 같은 새로운 치료법들의 효과가 보고되면서 기대되는 측면이 있다.[10-12] 본 종설에서는 약물과용두통의 치료 전략에 대해 과용약물 중단, 예방치료, 교육 및 비약물적 치료 등 여러 측면에서 기술하고자 한다.

본 론

1. 과용약물 중단

약물과용두통이 의심되는 경우에는 원인이 되는 약물을 신속하게 중단하는 것이 가장 중요한 원칙이다. 급성기 과용약물을 갑자기 즉각적으로 중단하는 방법과 서서히 감량하여 중단하는 방법 중에 어느 방법이 더 효과적인지에 대해서는 명확하게 확립되어 있지 않다. 선행연구들에 의하면 완전히 중단하는 방법과 1주일에 2일 미만으로 제한하는 방법을 비교 했을 때, 완전히 중단하는 방법이 두통일수와 편두통 일수를 줄이는데 더 효과가 있는 것으로 보고하였고,[13] 급성기 약물을 완전히 중단하는 것이 두통과 연관된 불안을 줄이는 데에도 더 효과적인 것으로 보고하였다.[14] 많은 두통전문가들도 즉각적으로 중단하는 방법을 더 선호하나, 아편제 및 아편유사제, 바비튜레이트(barbiturate), 벤조다이아제핀(benzodiazepine)과 같은 약물은 서서히 감량하여 중단하는 것이 권장된다.[15] 비교적 최근 개발된 CGRP 차단 편두통 급성기 치료 약물인 게판트(gepant)는 자주 복용할 때 약물과용두통이 발생하지 않고 두통을 개선하는 것으로 보고되었다.[16] 리메게판트(rimegepant)는 격일로 복용 시 위약군에 비해 의미 있게 월 편두통 일수(4.3일 vs 3.5일)를 줄이는 것으로 보고되었고,[17] 우브로게판트(ubrogepant)는 동물실험 연구에서 쥐에게 반복적으로 투여했을 때 약물과용두통의 모델에서 관찰 가능한 무해자극 통증(allodynia)을 유발하지 않는 것으로 보고되었다.[18]

약물중단 과정 중에 발생하는 금단두통 또는 금단 증상의 급성기 치료에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 선행 임상연구 또는 증례들에 의하면 금단기간 동안의 두통 치료로 피질하 수마트립탄(sumatriptan) 또는 나프록센(naproxen)이 권고되기도 하였고,[19,20] 그 외 다양한 주사제 프로토콜이 사용되기도 하였지만,[21] 이런 치료 프로토콜 들에 대한 명백한 증거는 없다. 현재까지는 전문가들의 의견에 따라서, 금단 증상과 약물중단치료 기간 동안의 두통 치료를 위해 항구토제와 비스테로이드소염제 사용이 유용한 것으로 권고되고 있지만, 여전히 이에 대한 임상시험에 의한 증거는 부족하다.

또한, 약물을 중단하는 과정에서 경험하는 금단두통이나 금단증상을 완화하기 위해 연결치료(bridging therapy)로 스테로이드제를 흔히 사용한다. 스테로이드의 사용에 대해서는 효과가 있었던 연구 결과들과,[22-25] 효과가 없었던 연구결과들이 상반되게 보고되어,[26-28] 유용성에 대해서는 아직 논란이 있다. 가장 적절한 용량 및 치료기간은 아직 결정되지 않았으나, 선행연구들에서는 프레드니솔론 60-100 mg 정도의 용량 또는 메틸프레드니솔론 정맥내 치료를 5-7일 이내로 단기간 사용하는 프로토콜을 사용하였다.[22-25] 이런 선행연구들의 결과로 스테로이드 사용이 약물과용두통 환자의 금단 증상을 완화하는데 잠재적인 효과가 있을 것으로 생각되지만, 아직까지는 위약대조군 연구가 필요한 상황이다.

2. 예방치료

약물과용두통의 치료전략으로 과용약물의 중단과 예방치료를 병합하는 것이 더 유용한지는 아직 명확한 결론이 내려지지 않았다. 현재까지의 연구결과는 과용약물 중단만 하는 경우, 과용약물 중단과 예방치료를 위한 약물을 병합하는 경우, 예방치료만 하는 각각의 경우에 효과적임을 입증한 연구들은 주로 class II 또는 III 증거수준의 연구들이다.[29] 따라서, 예방치료도 아직까지는 전문가 의견에 기반하고 있다. 예방치료의 효과는 이중맹검무작위배정 임상 연구의 사후자료 분석이 대부분이며, 최근까지 토피라메이트, 보툴리눔독소 A형, 항CGRP 단클론항체 주사제의 효과가 보고되었다.

약물과용두통 환자에서의 토피라메이트(topiramate)의 치료

효과를 알아보기 위해, 유럽과 미국에서 시행된 만성편두통 환자 대상의 다기관 무작위대조시험 연구에서 약물과용두통 하위 그룹을 사후 분석한 결과로, 과용 약물의 중단 없이 토피라메이트를 사용한 군에서 월 편두통 일수 및 50% 이상 편두통 일수가 감소한 치료 반응군의 비율이 위약군보다 의미 있게 높아 과용 약물 중단없이 예방 약물 치료만으로도 약물과용두통 환자에서 효과가 있음이 보고되었다.[30]

약물과용두통 환자에서 보툴리눔독소 A형의 효과에 대한 연구는, Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) 연구에서의 하위그룹분석에 의한 결과이다. 약물과용두통을 동반한 만성편두통 환자에서 보톡스 치료와 과용 약물 중단을 병합한 군이 과용 약물 중단만 시행한 군보다 24 주간의 하위그룹통합분석 시, 두통일과 HIT-6 점수가 모두 의미 있게 감소하였고, 약물과용두통이 동반된 만성 편두통 환자에서 약물과용두통을 동반하지 않은 만성 편두통 환자로의 교대비율(shift percentage)도 위약군에 비해 높은 소견을 보였다.[31] 이런 결과로 약물과용두통이 동반된 만성편두통 환자에서 보툴리눔독소 A형이 효과적이고, 허용 가능한 치료임이 입증되었다.

현재까지 약물과용두통의 발병기전은 급성기 약물의 만성적인 노출에 의한 내인성항통각 시스템(endogenous antinociceptive systems)의 억제와, CGRP 시스템의 상승조절에 의한 삼차통각경로의 연속적인 활성화에 의한 것으로 생각된다. 따라서 CGRP 리간드(ligand) 또는 수용체에 대한 단클론항체도 편두통뿐 아니라, 약물과용두통 동반 환자에서도 효과가 있을 것으로 예상된다. 프레마네주맙(fremanezumab)의 효과를 분석한 연구로, 위약대조시험에서 약물과용두통을 동반한 만성편두통 환자에서 프레마네주맙을 사용한 군이 두통의 빈도와 심각도를 감소시키는데 효과가 입증되었다.[11] 또한 에레누맙(erenumab)을 사용한 연구에서도, 약물과용두통을 동반한 만성편두통 환자에서 편두통 빈도와 급성기 편두통 특이 약물의 사용을 감소시키는데 효과가 있음이 보고되었다.[12] 이런 연구 결과들로 약물과용두통의 치료에 항CGRP단클론항체의 효과가 기대되며, 추후 무작위 위약 대조시험이 필요한 상황이다.

현재 약물과용두통의 예방치료에 대해 과용 약물을 조기에 중단하는 것을 뒷받침하는 증거들은 대조군이 없는 연구들로 증거수준이 낮다. 또한 약물과용두통을 동반하는 만성편두통 환자에서 보톡스 치료와 과용 약물의 중단 없이 토피라메이트 예방약물 사용이 효과가 있음이 대규모의 무작위대조시험으로 증명되었으나, 사후분석으로 얻어진 연구 결과들로 증거 수준으로 제한점이 있다. 따라서, 전문가들은 현재의 증거 수준과 급성기 약물의 독성부작용을 고려할 때, 과용 약물의 중단과 함께 예방 약제를 추가하는 것을 권고한다.[29] 한 무작위 배정 연구에서는 (1) 과용 약물의 강력한 중단 권고, (2) 경구 스테로이드제 치료와 예방치료, (3) 수액 치료 및 항구토제 추가의 3가지 치료는 동등한 효과를 보였고, 6개월 후 약 75%의 환자가 약물 과용이 없는 삽화편두통으로 개선되었다고 보고하였다.[6] 현실적으로 보툴리눔독소 A형, 항 CGRP 단클론항체를 폭넓게 사용할 수 없는 경우에 비교적 접근이 용이한 예방 약물인 토피라메이트와 함께 수액 치료, 항구토제 병용 등 약물 과용을 유발하는 동반증상들을 적극적으로 조절하는 것을 대안적으로 고려해 볼 수 있다.

3. 교육 및 비약물적 치료

약물과용두통의 치료에서 환자교육의 중요성은 다양한 선행연구들에 의해 입증되었다. 약물과용두통의 위험과 약물과용을 줄이는 피드백을 환자에게 주고, 이러한 단기개입의 효과를 본 연구로, 일반의에 의한 체계화된 단시간 교육으로, 약물과용두통의 위험, 급성약물 사용의 한도 설정, 정서적 지지, 중단 시작 후 두통 악화 가능성 등에 대해 약 9분 동안 설명하였다. 설명을 받은 군은 일상적인 진료를 받은 군에 비해 3개월 후 월두통일수가 7.3일, 급성기약물 사용일이 7.9일 더 감소하였고, 50%의 환자에서 삽화두통으로 개선된 효과를 보여, 환자를 대상으로 한 교육과 조언이 약물과용두통 환자의 치료에 매우 효과적임이 입증되었다.[32]

또한 약물과용두통 환자를 대상으로 한 무작위대조연구에서, 발프로에이트(valproate) 또는 대조군으로 무작위 배정전에 약물과용두통 환자에게 약물 해독(detoxification)에 관한 짧고 간단한 조언 이후에, 관찰기간 동안 38.6%의 환자가 이미 스스로 자가해독되어, 무작위대조연구의 연구 대상에 포함되지 않았다.[33] 해당 연구의 결과로 약물과용두통 연구에서는 환자에 대한 교육 이후에, 약물과용두통의 진단을 명확하게 확인하기 위한 관찰기간의 필요 및 환자교육이 필요하다는 것을 제안하였다.

약물치료뿐 아니라 비약물적 치료도 약물과용두통의 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 약물치료와 함께 행동치료를 같이 병행했을 때, 약물과용두통의 결과를 향상시킬 수 있다는 보고들이 있다. 약물치료와 바이오피드백을 이용한 이완요법을 병행 시, 3년간의 추적관찰 기간 동안 약물치료를 단독으로 시행한 군보다 약물과용두통의 재발율을 감소시키는 것으로 보고되었다.[34] 또한 행동치료 단독으로도 약물과용두통 환자의 효과적인 치료선택일 수 있다는 선행연구들도 보고되었다. 일반의가 5개의

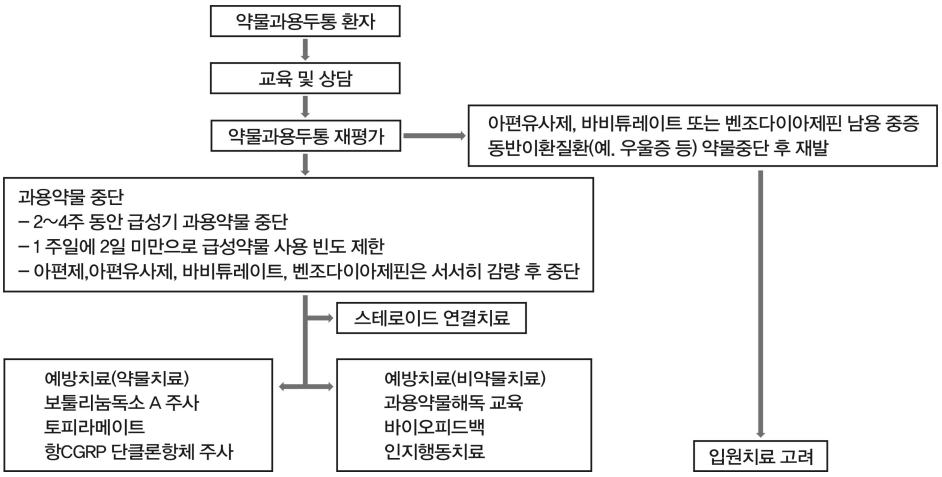


그림 1. 약물과용두통의 치료전략

간단한 질문을 하여 과용약물의 의존성 정도를 파악하고, 공감하고 협조적인 태도를 취하는 간단한 개입만으로도, 일반적인 진료와 비교하여, 6개월째 월두통일(감소일수 8.1일 vs 1.9일) 및 급성기약물 사용일(감소일수 11.1일 vs 3.2일)이 크게 감소하였고, 16개월의 추적관찰 기간동안 지속적으로 재발율이 감소하는 것으로 보고되었다.[35] 또한 마음챙김(mindfulness)에 기반한 행동치료가 예방약제 치료와 유사한 정도의 효과를 보였다는 보고도 있다.[36]

4. 입원 VS 통원 치료

약물과용두통의 치료를 위해 외래에서 통원치료를 할 것인지 입원치료를 할 것인지는 과용약물, 동반질환 등과 같은 환자상태에 따라 판단하는 것이 필요하다. 선행 연구에 의하면, 내과적 질환이 동반된 경우, 현재 기분장애, 불안 장애, 약물중독장애 또는 식사장애로 진단된 경우, 사회심리적 문제가 있는 경우, 또는 이전 해독 치료 후 재발 이력이 있는 합병된 약물과용두통(complicated MOH) 이외의 경우에는 입원치료나 통원치료의 결과에 차이는 없으나, 오피오이드나 바비튜레이트를 함유한 약제를 남용하였거나, 합병된 약물과용두통에 해당하는 내과질환이나 정신질환이 있는 경우나 이전치료에서 실패하였던 경우에는 입원치료를 시행하는 것이 좋다.[37]

따라서 약물과용두통의 치료를 위해 통원치료 또는 입원치료를 할 것인지는 환자상태에 따라 판단하여야 한다. 과용약제 중에 오피오이드, 바비튜레이트나 벤조다이아제핀 등의 약제가 포함되어 있거나, 우울증과 같은 심한 동반질환이 있는 경우나 재발한 경우에는 입원 치료를 시행하는 것이 좋다. 입원치료의 경우가 아니라면 환자 교육, 과용약물 중단, 예방 약물치료로 토피라메이트, 보톡스, 항CGRP단클론항체를 고려할 수 있고, 그 외 바이오피드백을 포함한 다양한 비약물적 치료를 고려할 수 있다(그림 1).[9]

약물과용두통은 2013년부터 WHO의 Global burden of disease study (GBD)에 포함되었으며, 2015년 GBD 연구에 의하면 신경학적 질환에 의한 질병 부담 중 편두통 13.1%, 긴장형두통 0.9%에 이어 약물과용두통이 3.7%로 상당한 부분을 차지한다.[38] 약물과용두통의 치료는 과용 약물의 중단이 일반적으로 먼저 권고되지만, 과용 약물의 중단 과정에서 발생하는 금단 두통에 의한 고통이 매우 크고, 중단 후에도 개선되지 않는 환자가 있어 치료가 어려운 질환 중 하나이다. 약물과용두통을 예방하고 약물의 남용을 피하기 위해서는 무분별한 진통제 사용을 지양해야 하며, 전문가와 상담하여 적절한 예방 전략 등 포괄적인 치료계획을 수립해야 한다.

결 론

과용약물의 중단은 모든 환자에게 권유하고, 약물 중단 방법은 과용약물의 종류, 정도, 동반 질환의 유무에 따라 결정될 수 있다. 환자 교육은 중요한 치료전략 중 하나이며, 약물중단과 환자교육 요법만으로 개선이 안 될 때 예방치료를 반드시 고려해야 한다. 예방치료는 과용 약물의 중단 또는 제한과 병용하는 것이 고려되나 토피라메이트, 보톡스, 항CGRP단클론항체 치료는 약물중단을 하지 않는 경우에도 급성기 약물사용을 줄일 수 있다. 하지만 아직 약물과용두통 치료의 많은 측면들에서 높은 수준의 증거가 부족하기 때문에 적절하게 디자인된 무작위대조연구와 같은 연구들이 필요하다.

REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
2. Irimia P, Palma JA, Fernandez-Torron R, Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol*. 2011;11:94.
3. Cheung V, Amoozegar F, Dilli E. Medication overuse headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:509.
4. Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow I, Grotemeyer KH, Husstedt IW. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia*. 1999;19:44-49.
5. Schnider P, Aull S, Baumgartner C, Marterer A, Wober C, Zeiler K, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia*. 1996;16:481-485;discussion 61.
6. Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *J Neurol*. 1999;246:802-809.
7. Sun-Edelstein C, Rapoport AM, Rattanawong W, Srikiatkhachorn A. The Evolution of Medication Overuse Headache: History, Pathophysiology and Clinical Update. *CNS Drugs*. 2021;35:545-565.
8. de Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, Bindels PJE, Verhagen AP. The Effectiveness of Treatments for Patients With Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2017;18:615-627.
9. Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019;18:891-902.
10. Marmura MJ, Diener HC, Cowan RP, Tepper SJ, Diamond ML, Starling AJ, et al. Preventive migraine treatment with eptinezumab reduced acute headache medication and headache frequency to below diagnostic thresholds in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Headache*. 2021;61:1421-1431.
11. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020;21:114.
12. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92:e2309-e2320.
13. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2018;38:225-236.
14. Engelstoft IMS, Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Jensen RH, Bendtsen L. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Eur J Pain*. 2019;23:1162-1170.
15. Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological S. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18:1115-1121.
16. van Hoogstraten WS, MaassenVanDenBrink A. The need for new acutely acting antimigraine drugs: moving safely outside acute medication overuse. *J Headache Pain*. 2019;20:54.
17. Slomski A. Oral Rimegepant Safe, Effective for Migraine Prevention. *JAMA*. 2021;325:713.
18. Navratilova E, Behravesh S, Oyarzo J, Dodick DW, Banerjee P, Porreca FJC. Ubrogepant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. 2020;40:892-902.
19. Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet*. 1991;337:1442-1443.
20. Diener HC, Haab J, Peters C, Ried S, Dichgans J, Pilgrim A. Subcutaneous sumatriptan in the treatment of headache during withdrawal from drug-induced headache. *Headache*. 1991;31:205-209.
21. Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. *CNS Drugs*. 2013;27:867-877.
22. Krymchantowski A, Barbosa JJC. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. 2000;20:107-113.
23. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28:152-156.
24. Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, 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.
25. Paolucci M, Altamura C, Brunelli N, Rizzo AC, Assenza F, Pasqualetti P, et al. Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge therapy for medication overuse headache. *Neurol Sci*. 2017;38:2025-2029.
26. Bøe MG, Mygland Å, Salvesen RJN. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. 2007;69:26-31.
27. Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, doubleblind clinical trial. *Headache*. 2015;55:128-135.
28. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Terlizzi R, Sancisi E, Nicodemo M, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18:56.
29. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36:371-386.
30. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Cephalalgia. 2007;27:814-823.
31. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331:48-56.
32. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:505-512.
33. Corbelli I, Sarchielli P, Eusebi P, Cupini LM, Caproni S, Calabresi P, et al. Early management of patients with medication-overuse headache: results from a multicentre clinical study. *Eur J Neurol*. 2018;25:1027-1033.
34. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. 2002;42: 483-490.
35. Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, Lundqvist C. Lasting improvement of medication-overuse headache after brief intervention - a long-term follow-up in primary care. *Eur J Neurol*. 2017;24: 883-891.
36. Grazzi L, Sansone E, Raggi A, D'Amico D, De Giorgio A, Leonardi M, et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up. *J Headache Pain*. 2017;18:15.
37. Creac'h C, Frappe P, Cancade M, Laurent B, Peyron R, Demarquay G, et al. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia*. 2011;31:1189-1198.
38. Group GBDNDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16: 877-897.