

# Klinisk præsentation og behandling af medicinoverforbrugshovedpine

Louise Ninett Carlsen<sup>1</sup>, Maria Lurenda Westergaard<sup>2</sup>, Signe Bruun Munksgaard<sup>3</sup>, Lars Bendtsen<sup>1</sup> & Rigmor Højland Jensen<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet-Glostrup  
 2) Kompetencecenter for Transkulturel Psykiatri, Psykiatrisk Center Ballerup  
 3) Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
 2016;178:V06160387

Medicinoverforbrugshovedpine (MOH) er en kronisk hovedpineform, der skyldes overforbrug af smertestilende medicin. Det er en relativt ny diagnose, men den blev allerede beskrevet i 1940'erne [1, 2]. Den første udgave af den internationale hovedpineklassifikation, ICHD-1, blev publiceret i 1988 [3], og i den er MOH beskrevet som »hovedpine induceret af kronisk medicinforbrug eller -eksponering«. Siden har definitionen af MOH gennemgået en stor udvikling til de nuværende kriterier [4].

MOH medfører væsentligt nedsat livskvalitet, øget personlig belastning og reduceret arbejdsevne [5, 6]. MOH er en af de mest omkostningstunge neurologiske sygdomme [7, 8] og kan i øvrigt medføre sundhedsskader (f.eks. gastrointestinale gener efter langvarig behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID)). I et stort dansk populationsstudie har man estimeret prævalensen af MOH i Danmark til 1,8% (ca. 80.000 personer) [5]. I Dansk Hovedpinecenter (DHC) på Rigshospitalet blev MOH diagnosticeret hos 12% af patienterne i 2011, 23% i 2013 og 16% i 2014.

Populationsstudiet viste også, at flere kvinder end mænd lider af kronisk hovedpine. Således får 1,9 gange så mange kvinder som mænd MOH. MOH forekommer hyppigst i 35-65-årsalderen [5]. MOH er hyppigst blandt personer med lav socioøkonomisk position, sygemeldte og personer på offentlig forsørgelse [5]. De

## HØVEDBUDSKABER

- ▶ Medicinoverforbrugshovedpine (MOH) er en invaliderende og omkostningstung sygdom, som kan forebygges og behandles.
- ▶ Valg af behandlingsforløb afhænger af MOH-sværhedsgraden og komorbiditeter.
- ▶ MOH kan forebygges ved fokus på korrekt behandling af hovedpinesygdomme og opmærksomhed på analgetikaforbrug også ved behandling af øvrige smerteproblemer.

fleste med MOH har en hovedpinediagnose i forvejen (hyppigst migræne eller spændingshovedpine) eller er prædisponeret for hovedpine.

Alle typer analgetika kan medføre MOH (**Figur 1**). I Skandinavien er de hyppigst overforbrugte analgetikatyper simple analgetika (f.eks. paracetamol og NSAID) og kombinationspræparater (f.eks. acetylsalicylsyre kombineret med koffein) [9, 10]. Derimod er det kun 6-8%, der overforbruger triptaner [9, 11]. Det tyder på, at budskabet om, at triptaner bør anvendes i højst ni dage pr. måned, er udbredt. Faktisk fik kun 4% af de personer, der havde kronisk hovedpine og intet medicinoverforbrug, behandling med triptaner [11], på trods af at triptaner er en effektiv anfaldsbehandling ved migræne. I stedet fik en stor andel med kronisk hovedpine udskrevet NSAID (37%), paracetamol (25%) eller opioider (32%) [11]. Brug af opioider ved hovedpine er meget uhensigtsmæssigt. Eventuelt er opioiderne anvendt til behandling af andre kroniske smerter end hovedpine, og MOH udvikles hos nogle patienter som bivirkning. Disse data viser klart, at der forsat er behov for bedre diagnostik og behandling af hovedpine og grundig vejledning om medicinforbrug for at kunne forebygge MOH [11].

Gennem de seneste ti år er der tilkommet ny viden på området og nye kriterier for MOH. Derfor er formålet med denne artikel at give en opdatering om MOH. Artiklen har fokus på den kliniske præsentation og behandlingsmuligheder for patienter med MOH til anvendelse i primærsektoren og eksemplificeres med tre klassiske patienthistorier.

## FIGUR 1

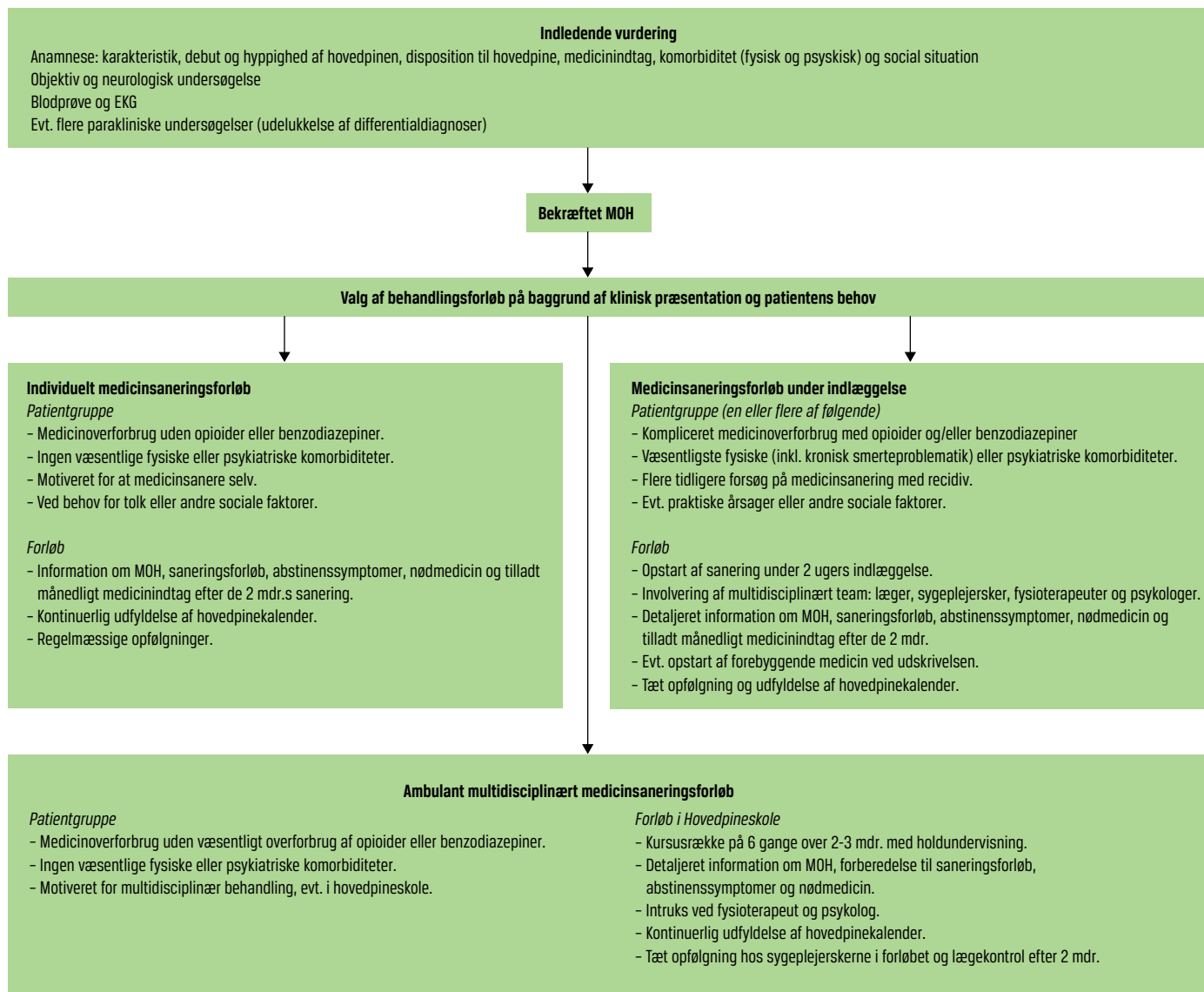
Diagnostiske kriterier for medicinoverforbrugshovedpine. Dette er en modificeret udgave af ICHD-3 beta. Diagnosen kan kun stilles, når både kriterier A, B og C er opfyldt. Mere information kan findes på Neurologisk National Behandlingsvejledning: <http://neuro.dk/wordpress/nbv/medicinoverforbrugshovedpine>.

### G44.4. Medicinoverforbrugshovedpine

- A. Hovedpine  $\geq$  15 dage/md. hos en patient med en præsisterende hovedpinesygdom
- B. Regelmæssigt overforbrug gennem  $>$  3 mdr. af:
  1. ergotaminer, opioider, triptaner eller kombinationspræparater  $\geq$  10 dage/md.
  2. simple analgetika  $\geq$  15 dage/md.
  3. vilkårlig kombination af ovenstående præparater  $\geq$  10 dage/md.
- C. Hovedpinen kan ikke bedre tilskrives en anden diagnose


**FIGUR 2**

Algoritme for behandling af medicinoverforbrugshovedpine (MOH), Dansk Hovedpinecenter.



## DIAGNOSTIK OG BEHANDLINGSMULIGHEDER

MOH diagnosticeres på baggrund af ICHD-3 beta-kriterierne (Figur 1), hvorfor en præcis anamnese er nødvendig (Figur 2). Her er en hovedpinedagbog eller -kalender udfyldt gennem minimum fire uger et godt diagnostisk værktøj. Objektiv almen og neurologisk undersøgelse giver helt normale resultater ved MOH, og det er essentielt at ekskludere andre årsager til hovedpinen. Vigtige differentialdiagnoser til MOH er andre kroniske hovedpineformer (f.eks. kronisk migræne og kronisk spændingshovedpine).

Saper & Lake har foreslået følgende underinddeling af MOH baseret på sværhedsgraden: Type I er en relativt ukompliceret MOH-tilstand uden barbiturat- eller

opioidoverforbrug og uden væsentlige psykologiske faktorer, mens type II er kompliceret af barbiturat- eller opioidoverforbrug, betydelige psykologiske faktorer og/eller tidligere tilbagefald efter medicinsanering [12]. Denne underinddeling kan være en hjælp, når behandlingsplanen lægges.

I de europæiske guidelines for MOH anbefales brat seponering af akut smertestillende medicin (medicinsanering) kombineret med en multimodal tilgang: 1) grundig information om MOH, forventet forløb af medicinsaneringen og definition af grænser for medicinindtag efter den to måneder lange saneringsperiode, 2) recept på »nødmedicin« i saneringsperioden, hvis nødvendigt, 3) eventuel efterfølgende henvisning til fy-

sioterapeut og/eller psykolog samt 4) rådgivning om hovedpineprofylakse efter saneringsperioden [13].

Ved medicinsanering forekommer der ofte abstinenssymptomer i de første 2-10 dage og i nogle tilfælde op til fire uger, uanset sværhedsgraden af MOH. Ofte medfører dette sygemelding. Det hyppigste symptom er svær hovedpine, og gennemsnitsvarigheden er kortest ved triptanoverforbrug (4,1 dage) og længst ved overforbrug af NSAID (9,5 dage) [14]. Andre velkendte abstinenssymptomer er kvalme, opkastning, angst, humørsvingninger, arteriel hypotension, takykardi, rastløshed og søvnforstyrrelser [15].

Abstinenssymptomerne kan lindres ved hjælp af »nødmedicin« (promethazin 25 mg eller levomepromazin 12,5-25 mg p.n. maks. 3 gange dagl.) og antiemetika (tbl. domperidon 10 mg, tbl. metoclopramid 10 mg eller supp. ondansetron 16 mg). Metadon benyttes i forbindelse med abstinenssymptomer ved et betydende opioidforbrug.

Det diskuteres, hvornår patienter med MOH skal tilbydes profylaktisk behandling for hovedpine. Profylakse kan påbegyndes samtidig med medicinsanering

eller afvente udfaldet af medicinsaneringen [16]. Nuværende praksis på DHC er at udskyde overvejelserne om profylaktisk behandling til efter endt medicinsanering. På dette tidspunkt er der ofte kun indikation for profylakse hos omkring 50% af patienterne, da resten har så stor reduktion i antallet af hovedpinedage efter medicinsaneringen, at profylakse ikke er nødvendig [16, 17]. Som migræneprofylakse anvendes oftest betablokkere, angiotensin II-receptorantagonister eller eventuelt topiramat, mens førstevalget ved spændingshovedpine er amitriptylin [15]. Valg af profylakse afhænger af komorbiditeter, bivirkninger og tidligere erfaringer fra anvendt profylakse. Det er en generel opfattelse, at farmakologisk forebyggende behandling kun har sufficient effekt, når der ikke er et samtidigt medicinoverforbrug. Dog har nogle forskergrupper i randomiserede placebokontrollerede studier fundet, at topiramat og onabotulinumtoksin A kan reducere hovedpinefrekvensen uden medicinsanering (otte dage/måned vs. seks dage/måned i placebogruppen) [18, 19]. Dette er fortsat ikke i tråd med de danske guidelines [15].

**TABEL 1**

Patienteksempler ved indledende vurdering. Tre patientforløb fra Dansk Hovedpinecenter, som er klassiske eksempler på den kliniske præsentation af medicinoverforbrugshovedpine (MOH). Alle personlige identificerbare oplysninger er anonymiseret, og alle tre patienter har samtykket til deltagelse.

	Eksempel 1	Eksempel 2	Eksempel 3
Social baggrund	29-årig kvinde, ingen børn, fuldtidsarbejde	47-årig kvinde, gift og har 1 barn, fuldtidsarbejde	47-årig mand, gift og har 1 barn, på arbejdsmarkedet
Karakteristik af hovedpine	Debiteret med hovedpine for ca. 10 år siden med forværring gennem de seneste år Forekommer nu dagligt: 30 dage/md. Bilateral lokaliseret Dunkende karakter Daglig smerteintensitet på 4-5, der nogle dage forværrer til 8-10 <sup>a</sup> Disse forværringer forudgås af synsforstyrrelser og ledsages af kvalme	Har haft migræne uden aura siden teenageårene Frekvensen tiltaget over de seneste 10 år til nuværende 20-25 dage/md. Unilateralt lokaliseret Dunkende karakter Smerteintensitet 7-9 <sup>a</sup> Ledsaget af fotofobi og kvalme/opkastning Varighed ca. 10 t. uden behandling, som reduceres til 1 t. vha. triptaner Ofte relateret til menstruation, dårlig søvnrytme og stressede perioder Tidligere forsøgt migræneprofylakse uden effekt Hovedpinen opfattes som meget invaliderende for sociale relationer og arbejde	Har haft spændingshovedpine siden tidligt i teenageårene Kronisk hovedpine i mindst 20 år Hovedpinen er dagligt til stede Smerterne starter fra nakkeregionen og bevæger sig frem mod panden Ofte unilateral Pressende karakter Ingen ledsagesymptomer
Forbrug af akut smertestillende	Simple analgetika: paracetamol og ibuprofen, 20-30 dage/md. gennem flere år	Anvender analgetika 22-23 dage/md. i over 3 mdr.: triptaner > 14 dage/md. og kombinationspræparatet Treo > 10 dage/md.	Dagligt forbrug af simpelt analgetikum: paracetamol, opioid: tramadol, kombinationspræparater: Kodipar, Kodimagnyl og Treo samt benzodiazepiner
Hovedpinediagnose	Migræne med aura, spændingshovedpine og MOH	Migræne uden aura og MOH	Spændingshovedpine og MOH
Familier disposition <sup>b</sup>	Far med migræne med aura	Far med spændingshovedpine	Faster og søster med hovedpine, formentligt migræne
Komorbiditet	Lænde- og rygsmerter	Ingen, dog tidligere tendens til stress	Muskelspændinger i skulderåget, angst og depression
Undersøgelse <sup>c</sup>	Palpationsømhed ved nakke og skulderåg, ellers normal		Palpationsømhed ved nakke og skulderåg, ellers normal

a) På en smerteskala 0-10.

b) Familier disposition til migræne eller spændingshovedpine.

c) Objektiv og neurologisk undersøgelse.

Patienter med mindre kompliceret MOH (type I), som beskrevet i (Tabel 1 og Tabel 2, eksempel 1 og 2), vil typisk blive medicineret i et ambulantly forløb. I et norsk, randomiseret studie har man sammenlignet to behandlingsstrategier for MOH i almen praksis: »Struktureret rådgivning« og »vanlig tilgang«. Den strukturerede rådgivning indeholdt information om udvikling af MOH, mulig gavnlige effekt af medicinsanering og forventninger ved det opfølgende besøg [14]. Ved anvendelse af struktureret rådgivning blev hovedpinefrekvensen reduceret med seks dage/måned, og en stor andel af patienterne remitterede til episodisk hovedpine (63% vs. 11% ved vanlig tilgang) [20].

Det anbefales, at patienter med ukompliceret MOH (Tabel 1 og Tabel 2, eksempel 1) behandles i primærsektoren, mens mere komplekse MOH-tilstande (Tabel 1 og Tabel 2, eksempel 2) bør behandles i et ambulantly forløb ved en neurolog eller i tertiærsektoren (f.eks. DHC).

Figur 2 viser den behandlingsalgoritme, der anvendes i DHC. Patienter med den mindst kompliceret MOH gennemgår et individuelt medicinsaneringsforløb (Tabel 1 og Tabel 2, eksempel 1). Øvrige patienter behandles gennem et multidisciplinært medicinsaneringsforløb enten ambulantly eller under indlæggelse. I DHC er der

neurologer, sygeplejersker, fysioterapeuter og psykologer, som alle er specialiseret i behandling af hovedpine. Patienterne med den mest komplicerede form for MOH, type II, gennemgår et multidisciplinært medicinsaneringsforløb under indlæggelse (eksempel 3 i Tabel 1 og Tabel 2). Indlæggelsen forløber over to uger. Her er der mulighed for hurtig behandling af abstinenssymptomer (f.eks. ved opioidoverforbrug) samt kontinuerlig støtte og ro til gennemførelsen af saneringen. Et forløb med indlæggelse kan også være nødvendigt af praktiske årsager. Alle typer af analgetika kan seponeres brat, men ved seponering af opioider skal man være særlig opmærksom pga. risiko for abstinenser.

Efter den indledende vurdering henvises patienten til det mest passende behandlingsforløb baseret på den kliniske tilstand og patientens behov. I flere danske studier har man påvist, at denne form for behandling er effektiv [16, 17]. Et år efter behandling i et struktureret multidisciplinært medicinsaneringsprogram var mere end 80% af patienterne kureret for MOH, og hovedpinefrekvensen var reduceret med næsten 40% [16]. I et tidligere lignende studie har man fundet reduktion på 46% i hovedpinefrekvensen efter medicinsanering [17]. Det understreger, at MOH kan behandles, hvis diagnosen erkendes. Ud over bedring af selve hoved-

## TABEL 2

Eksempler på medicinsaneringsforløb. Tre patientforløb fra Dansk Hovedpinecenter, som er klassiske eksempler på behandlingsforløb af medicinoverforbrugshovedpine. Alle personlige identificerbare oplysninger er anonymiseret, og alle tre patienter har samtykket til deltagelse.

	Eksempel 1	Eksempel 2	Eksempel 3
Valg af behandlingsforløb	Individuelt medicinsaneringsprogram	Ambulantly multidisciplinært medicinsaneringsforløb: hovedpineskole	Multidisciplinært medicinsaneringsforløb under indlæggelse, forlænget til 4 ugers varighed
Abstinenssymptomer	2 svære migræneanfald Ikke behov for nødmedicin: levomepromazin	3 svære migræneanfald Sygemelding i 1 uge var nødvendigt God effekt af nødmedicin: levomepromazin	Svær hovedpine, opkastninger og alment dårlig i de første 4 døgn Psykiske gener i form af rastløshed, humørsvingninger og søvnforstyrrelser God effekt af levomepromazin og metadon
Behandlingseffekt	3 mdr. efter saneringsstart: Gennemført medicinsanering Forbrug af analgetika under 9 dage/md. Antal hovedpinedage reduceret til 10-15/md.	2 mdr. efter saneringsstart: Gennemført medicinsanering Migræne 6 dage i den seneste måned Reduceret smerteintensitet til moderat/mild svarende til 2-5 <sup>a</sup> Forbrug af triptaner under 9 dage/md.	2 mdr. efter saneringsstart: 1. opfølgning pr. telefon 1 uge efter udskrivelsen Gennemført medicinsanering Intet analgetikaforbrug Antal hovedpinedage reduceret til 8-9/md. Varigheden af hovedpinen er 1-2 t.
Multidisciplinær indsats	Fysioterapi tilbydes, men patienten ønsker ikke dette på nuværende tidspunkt	Glæde af psykologs session via hovedpineskolen i forhold til smertehåndtering og coping med stress Besøg hos fysioterapeut på DHC mhp. øgning af fysisk aktivitet	Glæde af gentagne psykologs sessioner samt input fra fysioterapeut Generelt god effekt af fysisk aktivitet for abstinenssymptomerne
Videre plan	Ordnation af triptaner som anfaldsbehandling for migræne, men begrænset til maks. 2 dage/uge Betablokkere ordineres som migræneprofylakse Øvrig tværfaglig indsats kan på et senere tidspunkt overvejes gennem egen læge	Fortsat triptaner som anfaldsbehandling for migræne begrænset til maks. 2 dage/uge Ny migræneprofylakse forsøges Regelmæssige kontroller er planlagt gennem det næste år for at undgå tilbagefald	Opstart i hovedpineprofylakse vurderes initialt ikke nødvendigt Der kommer dog efter 9 mdr. recidiv af et mindre medicinoverforbrug, som på ny behandles succesfuldt med medicinsanering under indlæggelse Herefter påbegyndes behandling med mirtazapin som spændingshovedpineprofylakse Fortsat tæt opfølgning

DHC = Dansk Hovedpinecenter; a) På en smerteskala 0-10.



Ca. 80.000 danskere lider af medicinoverforbrugshovedpine. En stor andel tager svage analgetika for hovedpine i for mange dage hver måned.

pinen og reduktion i medicinforbruget har medicinsanering vist andre positive effekter [6, 21]. MOH ledsages ofte af belastning, angst og depression. Efter et multidisciplinært medicinsaneringsforløb blev disse lidelser markant reduceret, hvilket understreger, at den kroniske hovedpine i sig selv medfører psykisk belastning [6]. På det patofysiologiske plan er der ligeledes påvist effekt af medicinsanering [22-24]. I et dansk studie fandt man, at patienter med MOH havde udviklet central sensibilisering, men at nociceptionen blev normaliseret i løbet af året efter medicinsaneringen [22]. Medicinsanering kan i øvrigt også reducere medicinudgifterne markant, især til triptaner [21]. Formentlig reduceres de meget betydelige indirekte udgifter også, men evidensen for det foreligger endnu ikke.

Recidivraten for MOH i det første år varierer fra 17% til 40% efter gennemført medicinsanering [16, 25]. Recidiv kan forebygges ved grundig information til patienterne om MOH og grænsen for medicinindtag kombineret med tæt opfølgning efter medicinsanering. Det er vigtigt, at patienten opfordres til at fortsætte med at udfylde hovedpinekalenderen med antal hovedpinedage og medicinforbrug. Prognosen forringes ved komorbiditet, især psykiatrisk lidelse [26], hvorfor endnu tættere opfølgning er påkrævet i disse tilfælde.

### KOMORBIDITET

Patienter med en kendt hovedpineproblematik er i risiko for at få MOH, når de får langvarig daglig smertestillende behandling for andre kroniske smerter (Tabel 1 og Tabel 2, eksempel 1). Erfaringen viser, at medicinsanering kan være svær at gennemføre ved komorbid smerteproblematik. Det er derfor vigtigt at spørge om hovedpineproblemer før evt. påbegyndelse af behand-

ling med analgetika. Opioider anbefales ikke som behandling ved kronisk hovedpine [13, 15], og MOH baseret på opioidoverforbrug er den sværeste form at behandle pga. afhængighed og svære abstinenssymptomer.

MOH ledsages ofte af symptomer på depression og angst (Tabel 1 og Tabel 2, eksempel 2 og 3) [27]. Kun ganske få patienter lider også af svære psykiatriske karaktertræk som hypokondri og personlighedsforstyrrelse [26, 28]. Det er blevet foreslået, at patienter med MOH deler karaktertræk med andre personer med afhængighedsproblematikker [20], men det er der langt fra enighed om [29]. Patienter med MOH anser heller ikke sig selv for at være »misbrugere« og føler sig dårligt behandlet af sundhedspersonalet, hvis de opfattes sådan [30].

### KONKLUSION

Ca. 80.000 danskere lider af MOH. Især personer med migræne og spændingshovedpine er i risiko for at få MOH ved langvarigt hyppigt forbrug af smertestillende medicin. Det er meget vigtigt at forebygge MOH med øget opmærksomhed på hyppig indtagelse af alle typer analgetika og at være mere restriktiv med især udskrivning af opioider. Ligeledes er det vigtigt at diagnosticere sygdommen, da patienter, som har mindre kompliceret MOH eller er i risiko for at få MOH, kan have gavn af relevant rådgivning i primærsektoren. Desuden er det vigtigt at henvise patienter med mere kompliceret MOH til specialiseret behandling.

### SUMMARY

Louise Ninett Carlsen, Maria Lurenda Westergaard, Signe Bruun Munksgaard, Lars Bendtsen & Rigmor Højland Jensen:

Clinical presentation and treatment of medication-overuse headache

Ugeskr Læger 2016;178:V06160387

Medication-overuse headache (MOH) is a disabling, costly and often overlooked disorder. The prevalence in Denmark is 1.8% equivalent to 80.000-100.000 adults. The aim is to increase awareness of clinical presentation and treatment options for patients with MOH when encountered in primary care setting, exemplified by three representative cases. Clinical presentation of MOH and three treatment approaches are discussed. MOH is a chronic disorder which is preventable and treatable.

**KORRESPONDANCE:** Rigmor Højland Jensen.

E-mail: rigmor.jensen@regionh.dk

**ANTAGET:** 6. september 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 26. september 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

I artiklen Ugeskr Læger 2016;178:V06160387 er der den 15.11.2016

foretaget følgende rettelser/rettelser.

Antaget-datoen er rettet til 6. september 2016.

I Figur 2 er ordet medicinere rettet til ordet medicinsanere.

## LITTERATUR

1. Boes CJ, Capobianco DJ. Chronic migraine and medication-overuse headache through the ages. *Cephalalgia* 2005;25:378-90.
2. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia* 2008;28:877-86.
3. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-96.
4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
5. Westergaard ML, Glumer C, Hansen EH et al. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain* 2014;155:2005-13.
6. Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. *Cephalalgia* 2014;34:426-33.
7. Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2012;25:290-5.
8. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012;19:703-11.
9. Jonsson P, Linde M, Hensing G et al. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J Headache Pain* 2012;13:281-90.
10. Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K et al. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain* 2012;13:113-20.
11. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C et al. Prescription pain medications and chronic headache in Denmark: implications for preventing medication overuse. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:851-60.
12. Saper JR, Lake AE, 3rd. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia* 2006;26:1262.
13. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18:1115-21.
14. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001;57:1694-8.
15. Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd ed. *J Headache Pain* 2012;13(suppl 1):S1-S29.
16. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia* 2012;32:834-44.
17. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006;26:1192-8.
18. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK 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.
19. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-80.
20. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG et al. Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *J Neurol* 2016;263:344-53.
21. Shah AM, Bendtsen L, Zeeberg P et al. Reduction of medication costs after detoxification for medication-overuse headache. *Headache* 2013;53:665-72.
22. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study. *Cephalalgia* 2013;33:444-53.
23. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G et al. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalalgia* 2010;30:272-84.
24. Riederer F, Gantenbein AR, Marti M et al. Decrease of gray matter volume in the midbrain is associated with treatment response in medication-overuse headache: possible influence of orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 2013;33:15343-9.
25. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005;25:12-5.
26. Sances G, Galli F, Ghiotto N et al. Factors associated with a negative outcome of medication-overuse headache: a 3-year follow-up (the 'CARE' protocol). *Cephalalgia* 2013;33:431-43.
27. Wallasch TM, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain* 2012;13:521-9.
28. Rausa M, Cevoli S, Sancisi E et al. Personality traits in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity: an observational study in a tertiary care headache center. *J Headache Pain* 2013;14:22.
29. Galli F, Pozzi G, Frustaci A et al. Differences in the personality profile of medication-overuse headache sufferers and drug addict patients: a comparative study using MMPI-2. *Headache* 2011;51:1212-27.
30. Jonsson P, Jakobsson A, Hensing G et al. Holding on to the indispensable medication – a grounded theory on medication use from the perspective of persons with medication overuse headache. *J Headache Pain* 2013;14:43.