

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH)

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend: Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. Peter Kropp, Rostock**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)  
in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne-  
und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version 1**

AWMF-Versionsnr.: 4.0

Vollständig überarbeitet: 31. Dezember 2021

Gültig bis: 1. Dezember 2025

Kapitel: Kopfschmerzen und andere Schmerzen

**Zitierhinweis**

Diener H.-C., Kropp P. et al., Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH), S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

**Korrespondenz**

[hans.diener@uk-essen.de](mailto:hans.diener@uk-essen.de)

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Redaktionskomitee

Hans-Christoph Diener, Abteilung für Neuroepidemiologie, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universität Duisburg-Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, hans.diener@uk-essen.de

Thomas Dresler, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Tübingen, Graduiertenschule & Forschungsnetzwerk LEAD, Universität Tübingen, Calwerstraße 14, 72074 Tübingen, Thomas.Dresler@med.uni-tuebingen.de

Stefan Evers, Chefarzt der Neurologischen Klinik II, Krankenhaus Lindenbrunn, Postfach 1120, 31861 Coppenbrügge, everss@uni-muenster.de

Stefanie Förderreuther, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Neurologischer Konsildienst der LMU, Innenstadt-klinikum, Ziemssenstraße 1, 80336 München, Steffi.Foerderreuther@med.uni-muenchen.de

Charly Gaul, Kopfschmerzzentrum Frankfurt, Dalbergstr. 2a, 65929 Frankfurt, c.gaul@kopfschmerz-frankfurt.de

Dagny Holle-Lee, Klinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45128 Essen, Dagny.Holle-Lee@uk-essen.de

Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde, Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock, peter.kropp@med.uni-rostock.de

Arne May, Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg, Eppendorf (UKE), Gebäude W34, 3. Stock, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, a.may@uke.uni-hamburg.de

Uwe Niederberger, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Preußnerstraße 1–9, 24105 Kiel, niederberger@med-psych.uni-kiel.de

Sabrina Moll, Psychologin (M.Sc.), Psychologische Praxis, Rothschildallee 16, 60389 Frankfurt am Main, kontakt@therapie-moll.de

### **Für die Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG)**

Christoph Schankin, Oberarzt, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern, Freiburgstrasse 4, CH-3010 Bern, christoph.schankin@insel.ch

### **Für die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) und Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG)**

Christian Lampl, Ordensklinikum Linz, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz Betriebsgesellschaft m.b.H., Seilerstätte 4, A-4010 Linz, christian.lampl@ordensklinikum.at

### Federführend

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie – DGN)

Prof. Dr. Peter Kropp, Rostock (Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft – DMKG)

## Was gibt es Neues?

- Die Klassifikation der Kopfschmerzen durch die International Headache Society (IHS) spezifiziert die Medikamente, die einen Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache, MOH) hervorrufen können.
- Die weltweite Prävalenz des MOH liegt zwischen 0,7 % und 1 %. Die gesellschaftlichen Kosten bei der Behandlung des MOH liegen dreimal höher als die bei der Behandlung der episodischen Migräne.
- Die wichtigsten Risikofaktoren für einen MOH sind: vorbestehende primäre Kopfschmerzen, z. B. Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp, weibliches Geschlecht, > 10 Kopfschmerztage pro Monat, niedriger sozialer Status, andere chronische Schmerzerkrankungen, Stress, körperliche Inaktivität, Übergewicht, Rauchen, abhängiges Verhalten und andere psychiatrische Erkrankungen wie Depression oder Angsterkrankung.
- Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sind wie Topiramat und OnabotulinumtoxinA in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam. Dies gilt auch für Patienten mit Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln.
- Nicht medikamentöse Maßnahmen ergänzen die medikamentöse Prophylaxe bei MOH.
- Die größte Gefahr eines Rückfalls besteht im ersten Jahr nach einer Medikamentenpause oder einem Medikamentenentzug.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Die Behandlung des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln erfolgt in mehreren Stufen (Abbildung 2):

- Patienten mit Übergebrauch von Medikamenten (Medication Overuse = MO) oder mit Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Medikamenten (Medication Overuse Headache = MOH) sollten über die Beziehung zwischen häufiger Einnahme von symptomatischer Kopfschmerzmedikation und Chronifizierung der Kopfschmerzen aufgeklärt werden, mit dem Ziel, die Einnahme von Akutmedikation zu reduzieren und zu limitieren.
- In einem zweiten Schritt sollte bei Patienten mit Migräne und Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (MOH) eine Prophylaxe initiiert werden. Topiramat, OnabotulinumtoxinA und die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor können auch während eines bestehenden Medikamentenübergebrauchs wirksam sein. Bei Patienten mit Kopfschmerz vom

Spannungstyp erfolgt die medikamentöse Prophylaxe mit Amitriptylin. Die medikamentöse Prophylaxe soll durch nicht medikamentöse Maßnahmen ergänzt werden.

- Bei Patienten, bei denen Edukation und medikamentöse Prophylaxe nicht ausreichend sind, erfolgt alternativ eine Medikamentenpause, wobei diese je nach Konstellation ambulant, tagesklinisch oder stationär durchgeführt werden sollte.
- Bei Patienten mit Kopfschmerz durch Übergebrauch von Opioiden sollte eine stationäre Entzugsbehandlung durchgeführt werden.
- Die Erfolgsrate der gestuften Therapie beträgt etwa 50–70 % nach 6 bis 12 Monaten. Vor allem bei Patienten mit Opioid-Übergebrauch besteht eine hohe Rückfallrate.
- Zur Behandlung von Entzugssymptomen oder Kopfschmerzen während der Medikamentenpause werden trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika (Antiemetika) und die Gabe von Steroiden empfohlen.
- Konsequente Patientenedukation und weitere engmaschige Betreuung reduzieren das Risiko eines Rückfalls.

## Inhalt

1	Einleitung .....	7
1.1	Notwendigkeit der Leitlinie .....	7
1.2	Ziele der Leitlinie .....	7
1.3	Zielgruppe.....	7
1.4	Versorgungsbereiche.....	7
1.5	Schlüsselwörter .....	7
2	Definitionen und Nomenklatur.....	8
3	Epidemiologie .....	11
4	Diagnose und klinische Kriterien .....	11
5	Wie kann die Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch verhindert werden? .....	12
6	Sind Schulung und Aufklärung zur Behandlung des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln wirksam? .....	13
7	Ist eine medikamentöse und/oder nicht medikamentöse Prophylaxe bei Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Medikamenten wirksam? .....	16
8	Ist eine Medikamentenpause bei Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Medikamenten wirksam?.....	22
9	Wie können die Symptome während der Medikamentenpause oder während des Medikamentenentzugs behandelt werden? .....	25
10	Wie kann ein Rückfall nach einer Behandlung des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln verhindert werden? .....	26
11	Abbildungen.....	28
12	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....	29
13	Finanzierung der Leitlinie .....	30
14	Methodik der Leitlinienerstellung .....	30
	Literatur.....	31



# 1 Einleitung

## 1.1 Notwendigkeit der Leitlinie

Der Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (MOH) hat in Deutschland eine Prävalenz von 0,7–1 % (1–6). Die Kosten bei der Behandlung sind dreimal höher als die bei der Behandlung einer episodischen Migräne (7). Leitlinien zur Diagnose und Therapie sind von hoher praktischer Relevanz für die Patientenbetreuung.

## 1.2 Ziele der Leitlinie

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention und Therapie des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln.

## 1.3 Zielgruppe

Kopfschmerzspezialisten, Neurologen und zur Information für Schmerztherapeuten, Schmerzpsychotherapeuten, Hausärzte, Apotheker.

## 1.4 Versorgungsbereiche

Die Leitlinie findet Anwendung im ambulanten, teilstationären und im stationären Bereich.

## 1.5 Schlüsselwörter

Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Medikamenten, Medication Overuse (MO), Medication Overuse Headache (MOH), chronische Migräne, chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp, Prophylaxe, Prävention, Therapie.

Die häufige oder tägliche Einnahme von Medikamenten zur Behandlung akuter Kopfschmerzen kann zu einer Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit und letztendlich zum Übergang von episodischen zu chronischen Kopfschmerzen führen. Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse = MO) beschreibt die zu häufige Behandlung von akuten Kopfschmerzen mit Medikamenten. Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH) sind definiert als Kopfschmerzen, die an  $\geq 15$  Tagen im Monat auftreten und mit der Einnahme von spezifischen Kopfschmerzmitteln (Triptane, Mutterkornalkaloide), analgetischen Mischpräparaten an 10 oder mehr Tagen im Monat oder Nichtopioid-Analgetika (wie NSAR oder Acetylsalicylsäure, Paracetamol) an 15 oder mehr Tagen im Monat einhergehen (8). Die gemeinsame Leitlinie von DGN und DMKG beantwortet die folgenden Fragen:

- Wie kann die Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln verhindert werden?

- Sind Schulung und Aufklärung bei der Behandlung des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln wirksam?
- Ist eine medikamentöse und/oder nicht medikamentöse Prophylaxe bei Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten wirksam?
- Ist eine Medikamentenpause oder ein Medikamentenentzug bei Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten wirksam?
- Wie können die Symptome während der Medikamentenpause oder während des Medikamentenentzugs behandelt werden?
- Wie kann ein Rückfall nach einer Behandlung des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln verhindert werden?

## 2 Definitionen und Nomenklatur

Chronische Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln sind nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) definiert als Kopfschmerzen, die an 15 oder mehr Tagen pro Monat über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten bestehen und durch die regelmäßige Einnahme von symptomatischer Kopfschmerzmedikation an mindestens 10 bzw. 15 Tagen pro Monat ausgelöst werden (8). Dabei zählt die IHS diesen Kopfschmerz zu den sekundären Kopfschmerzen. Er kann aber auch als Komplikation eines zugrunde liegenden primären Kopfschmerzes aufgefasst werden, da sich in der Regel der vorbestehende Kopfschmerz durch den Übergebrauch chronifiziert oder sich das klinische Bild ändert (8). Aufgrund dieser Entwicklung ist als Doppel-Diagnose der zugrunde liegende primäre Kopfschmerz (meist eine Migräne) und der Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln zu stellen. Die diagnostischen Kriterien umfassen:

- A) Kopfschmerzen an  $\geq 15$  Tagen/Monat bei einem Patienten mit einer vorbestehenden Kopfschmerzkrankung
- B) Regelmäßiger Übergebrauch über mehr als drei Monate eines oder mehrerer Medikamente, die für die Akutbehandlung oder symptomatische Behandlung von Kopfschmerzen eingenommen werden

Übergebrauch ist definiert als:

- C) Nichtopioid-Analgetika (wie NSAR oder Acetylsalicylsäure, Paracetamol) an  $\geq 15$  Tagen/Monat oder
- D) Kombinationsanalgetika (Einnahme von Substanzen aus verschiedenen Klassen), Triptane, Mutterkornalkaloide oder Opioide an  $\geq 10$  Tagen/Monat

Die Internationale Kopfschmerzklassifikation ICHD-3 fordert dazu auf, bei der Diagnosestellung die übergebrauchten Substanzen zu benennen (Tabelle 1) (8), und differenziert zwischen einfachen Analgetika, Kombinationsanalgetika (9), Mutterkornalkaloiden (10), Triptanen (11) und Opioiden



(12–14). Erfüllt die Einnahme einzelner Substanzen nicht die Kriterien des Übergebrauchs, jedoch die Summe der verschiedenen eingenommenen Substanzen, wird ebenfalls ein Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln diagnostiziert (IHS 8.2.6: Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln durch unterschiedliche Substanzklassen, die für sich genommen nicht übergebraucht werden) (1). Dies ist von praktischer Relevanz, da somit auch Patienten erfasst werden, die z. B. an 5 Tagen im Monat ein Triptan und an 12 Tagen im Monat ein Analgetikum einnehmen, also für keine der beiden Einzelsubstanzen die Kriterien des Übergebrauchs erfüllen, jedoch für beide zusammen. Bei Patienten, die an 10 oder mehr Tagen im Monat spezifische Migränemittel oder Mischanalgetika einnehmen, aber an weniger als 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen haben, wird ein Medication Overuse (MO) diagnostiziert (1).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen der zunehmend häufigeren oder täglichen Einnahme von Akutmedikationen und dem chronischen Kopfschmerz bei Übergebrauch von Medikamenten kann nur dann bewiesen werden, wenn sich die Häufigkeit der Kopfschmerzen bei reduzierter Einnahme von Akutmedikamenten verringert. Die ICHD-3 fordert allerdings, anders als die vorangegangenen Versionen, für die Diagnose des MOH nicht mehr die Besserung der Kopfschmerzen bei Reduktion der Tage mit Einnahme von Akutmedikation als Voraussetzung. Eine abnehmende Wirksamkeit der Akutmedikation bei MO wird jedoch häufig in der Frühphase eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch beobachtet.

Die häufige Einnahme von Akutmedikationen führt nicht in allen Fällen zum chronischen Kopfschmerz. Es gibt Patienten, die Triptane an 10 und mehr Tagen im Monat über viele Jahre einnehmen, ohne dass sie eine chronische Migräne entwickeln und ohne dass es zu einer Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit kommt. Diese Konstellation wird Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (MO) genannt (1).

Nicht mit dem MOH verwechselt werden sollten Kopfschmerzen, die als direkte Nebenwirkung von Medikamenten entstehen und die nicht im Zusammenhang mit der Kopfschmerzbehandlung stehen. Typische Auslöser eines sogenannten medikamenteninduzierten Kopfschmerzes sind Nitrate, Phosphodiesterasehemmer (z. B. Sildenafil), Lithium, Tetracycline, Hormonersatztherapeutika und viele weitere Präparate. Diese Kopfschmerzen werden in der internationalen Klassifikation der IHS gesondert in der Gruppe 8.1 „Kopfschmerz induziert durch akuten Substanzgebrauch“ geführt.

Ursprünglich wurde der chronische Kopfschmerz, der durch vermehrte Einnahme von Schmerzmitteln entsteht, „Analgetika (induzierter)-Kopfschmerz“ genannt (15). Mit der Zulassung der Triptane, aber auch bereits der Ergotamine war der Begriff jedoch formal nicht mehr korrekt und wurde dem englischen Sprachgebrauch angepasst.

Die Nomenklatur kann dadurch verwirrend sein. Einerseits bestehen im deutschen Sprachraum die Begriffe MIKS (Medikamenteninduzierter Kopfschmerz) und MÜKS (Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz oder Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemittelkopfschmerz) in Analogie zum englischen „Medication Overuse Headache“. Der Begriff MIKS sollte im Zusammenhang mit einem MO nicht weiter genutzt werden, da er missverständlich ist und eher an die o.g. Gruppe 8.1 denken lässt. Mit „Medikamenten“ sind nur die Substanzen der Akuttherapie, wie Analgetika oder Triptane, und nicht die Medikamente zur Prophylaxe gemeint. Angesichts der sprachlichen Vielfalt im

deutschen Sprachraum verwenden wir im Folgenden den Begriff „Medication Overuse Headache = MOH“. Die Klassifikation der IHS sieht, je nach genutzter Substanz, für den MOH (ICHD-3 8.2) eine Subklassifizierung vor, welche der Vollständigkeit halber hier in tabellarischer Form aufgeführt ist (Tabelle 1).

**Tabelle 1. Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln – Subklassifikation nach ICHD-3 (8)**

Diagnose	Kriterium
8.2.1 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch Ergotamine	regelmäßige Einnahme von Ergotaminen an mindestens 10 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate
8.2.2 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch Triptane	regelmäßige Einnahme von mindestens einem Triptan (in jeglicher Darreichungsform) an mindestens 10 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate
8.2.3 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch einfache Analgetika 8.2.3.1 Paracetamol 8.2.3.2 NSARs/NSAID 8.2.3.2.1 ASS 8.2.3.3 andere Nichtopioid-Analgetika	regelmäßige Einnahme von einem einfachen Analgetikum an mindestens 15 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate
8.2.4 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch Opioide	regelmäßige Einnahme von mindestens einem Opioid an mindestens 10 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate
8.2.5 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch Kombinationsanalgetika (z. B. mit Codein oder Koffein, die Kombination zweier Analgetika der gleichen Klasse (z. B. Paracetamol und Ibuprofen) wird nicht den Kombinationsanalgetika zugerechnet)	regelmäßige Einnahme von mindestens einem Kombinationsanalgetikum an mindestens 10 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate
8.2.6 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch verschiedene Substanzklassen (einzeln nicht übergebraucht)	regelmäßige Einnahme von Akutmedikation (jede Kombination von Ergotaminen, Triptanen und/oder Analgetika, inkl. Opioiden) an in Summe mindestens 10 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate, ohne dass eine einzelne Substanz oder Substanzklasse übergebraucht wurde
8.2.7 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch nicht verifizierbaren Übergebrauch mehrerer Arzneimittelklassen	1. regelmäßige Einnahme von Akutmedikation (jede Kombination von Ergotaminen, Triptanen und/oder Analgetika, inkl. Opioiden) an in Summe mindestens 10 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate 2. Die Identität, Menge und/oder das Muster der Verwendung oder des Übergebrauchs der Medikamentenklassen können nicht verlässlich festgestellt werden.
8.2.8 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch andere Medikamente	regelmäßige Einnahme an mindestens 10 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate von mindestens einem Medikament (hier nicht beschrieben) zur Akut-/symptomatischen Therapie von Kopfschmerzen

*Bei Erfüllen der Kriterien für mehrere Substanzen sollten mehrere Diagnosen vergeben werden (z. B. 8.2.3 MOH bei Übergebrauch einfacher Analgetika und 8.2.2 MOH bei Übergebrauch von Triptanen). Wird die Schwelle von*

*10 Einnahmetagen nur durch die Addition der Einnahmetage verschiedener Substanzklassen erreicht, ist die Diagnose 8.2.6 „Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch verschiedene Substanzklassen (einzeln nicht übergebraucht)“ zu vergeben.*

### 3 Epidemiologie

Die Prävalenz des MOH liegt bei etwa 0,5–2,0 % der Bevölkerung (1–6). Auch Jugendliche können betroffen sein (16, 17). Da die Definition des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln über die Jahre mehrfach geändert wurde und die ermittelte Prävalenz von der genutzten Definition abhängt, sind die Zahlen schwankend (18). Die Häufigkeit des MOH in Deutschland liegt zwischen 0,7 % und 1 % (3, 5, 19). In Deutschland betreiben etwa 40–50 % aller Patienten mit chronischen Kopfschmerzen einen Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (20), und etwa der gleiche Anteil aller Patienten, die jährlich mit chronischen Kopfschmerzen in Kopfschmerzzentren behandelt werden, haben einen MOH. Prospektive Studien in spezialisierten Kopfschmerzzentren zeigten, dass zwischen 3 % und 14 % aller Patienten mit einem primär episodischen Kopfschmerz innerhalb eines Jahres einen chronischen Kopfschmerz entwickeln (21). Der höchste Anteil dieser Patienten betreibt einen Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (22). Die gesellschaftlichen Kosten bei der Behandlung eines MOH liegen etwa dreimal so hoch wie die bei der Behandlung einer episodischen Migräne (7).

### 4 Diagnose und klinische Kriterien

Die Kopfschmerzcharakteristik des MOH hängt vom zugrunde liegenden primären Kopfschmerz ab (23). Migränepatienten, die zu häufig Triptane einnehmen, berichten meist über einen migräneähnlichen täglichen Kopfschmerz oder eine Zunahme der Migränehäufigkeit (18). Bei einem Teil der Patienten ändert sich mit zunehmender Attackenfrequenz der Phänotyp der Migräne. Die autonomen Begleitscheinungen der Migräne nehmen an Intensität ab. Patienten mit chronischem Kopfschmerz, die Analgetika übergebrauchen, berichten über eine Zunahme der Tage mit Symptomen des Kopfschmerzes vom Spannungstyp (23).

Die Geschwindigkeit, mit der sich ein MOH entwickelt, hängt ebenfalls von der eingenommenen Substanz ab. Ein MOH entwickelt sich deutlich schneller, wenn Triptane, Opioide und Kombinationsanalgetika eingenommen werden, verglichen mit einfachen Analgetika (23). Diese Beobachtung wurde durch eine französische Studie mit 82 Patienten bestätigt, die zu häufig Triptane gebrauchten (24). In einer populationsbezogenen Studie in den Vereinigten Staaten mit 24.000 Kopfschmerzpatienten erhöhten insbesondere Opioide und Barbiturate das Risiko für eine Chronifizierung von Kopfschmerzen (25). Eine systematische Literaturrecherche von 29 Studien bestätigte ein besonders hohes Risiko eines MOH bei der Einnahme von Opioiden (26). Das Risiko für die Entwicklung eines MOH bei Übergebrauch von Kombinationspräparaten, die Koffein enthalten, ist im Vergleich zu Analgetika ohne Adjuvans schwer zu beurteilen, da der Konsum von Koffein in der Bevölkerung hoch ist.

Die Diagnose des MOH stützt sich auf die Anamnese, die Diagnose einer vorbestehenden primären Kopfschmerzerkrankung und die Tage mit (im Kopfschmerztagebuch) dokumentierter Einnahme von Akutmedikationen. Die meisten Patienten mit MOH hatten initial eine Migräne oder seltener einen Kopfschmerz vom Spannungstyp (12, 27). Patienten mit Clusterkopfschmerz entwickeln in der Regel auch bei mehrfach täglichem Gebrauch von Triptanen keinen MOH im Sinne eines Dauerkopfschmerzes. Es sind jedoch einige wenige Patienten mit Clusterkopfschmerz und MOH in der Literatur beschrieben. Sie hatten zusätzlich eine Migräne oder eine positive Familienanamnese für Migräne (28, 29).

Als Grenzwert für einen Übergebrauch wurde gemäß Expertenkonsens bei Triptanen, Ergotaminen, Opioiden und Kombinationsanalgetika die Einnahme an 10 oder mehr Tagen pro Monat durch die Internationale Kopfschmerzklassifikation definiert. Bei Übergebrauch von Nicht-Opioidanalgetika wurde die Grenze bei der Einnahme an 15 oder mehr Tagen pro Monat festgelegt (8).

Bei Patienten mit chronischem Kopfschmerz und Medikamentenübergebrauch ohne vorbestehenden episodischen Kopfschmerz, bei fokal-neurologischen Symptomen oder neuropsychologischen Auffälligkeiten oder bei der Entwicklung von chronischen Kopfschmerzen im Alter von über 50 Jahren muss eine andere sekundäre Kopfschmerzerkrankung durch geeignete bildgebende oder laborchemische Verfahren ausgeschlossen werden. Die idiopathische intrakranielle Hypertension zeigt eine erhöhte Komorbidität mit einer Migräne und ist deshalb eine wichtige Differenzialdiagnose (30). Daher sollte vor allem bei Frauen mit Übergewicht, bei begleitenden Sehstörungen, die nicht wie eine visuelle Aura geschildert werden, bzw. bei persistierenden Kopfschmerzen trotz Medikamentenpause und adäquater Prophylaxe nicht nur bildgebende Diagnostik, sondern auch eine Liquorpunktion mit Messung des Liquordrucks erfolgen, um eine idiopathische intrakranielle Hypertension auszuschließen (31).

## **5 Wie kann die Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch verhindert werden?**

Eine Reihe von epidemiologischen Studien hat Risikofaktoren für die Entwicklung eines MOH untersucht (Abbildung 1). Zu den Risikofaktoren gehören primäre Kopfschmerzen, wie Migräne und Spannungskopfschmerzen, weibliches Geschlecht, seit Längerem bestehend > 10 Kopfschmerztage pro Monat, niedriger sozialer Status, andere chronische Schmerzerkrankungen, Stress, körperliche Inaktivität, Übergewicht, Rauchen, Übergebrauch von Substanzen und andere psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen oder Angsterkrankungen (32–34). In einer populationsbezogenen Studie in Norwegen mit 5.183 Teilnehmern und einer Beobachtungszeit von 11 Jahren betrug die Inzidenz eines MOH 0,72 pro 1000 Personenjahre. In einer multivariaten Analyse ergab sich ein vielfach erhöhtes Risiko, einen MOH zu entwickeln, bei Patienten, die regelmäßig Tranquillizer einnahmen oder die unter chronischen muskuloskelettalen Schmerzen litten bzw. unter einer Depression oder einer Angsterkrankung (35). Rauchen und körperliche Inaktivität verdoppelten das Risiko (35).

In einer deutschen multizentrischen Studie zeigte sich, dass ein Edukationsprogramm mit einem minimalen Kontaktprogramm unter Einbeziehung kognitiv-behavioraler Methoden entweder im Gruppensetting oder mit schriftlichen Instruktionen das Risiko der Entwicklung eines MOH bei Risikopatienten reduzieren kann (36).

#### Empfehlungen

- Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines MOH können über Hausärzte, Apotheker oder Auswertung von Rezepten identifiziert werden. Bei diesen Patienten ist es wichtig, verschreibungspflichtige und verschreibungsfreie Medikamente zu überwachen und sie rechtzeitig zu einem Kopfschmerzspezialisten zu überweisen. Risikofaktoren für die Entwicklung eines MOH sollten beachtet werden. Die Schulung der Mitarbeiter in Arztpraxen (Headache Nurse) und Apotheken kann hier einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung leisten.

## 6 Sind Schulung und Aufklärung zur Behandlung des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln wirksam?

In diesem Abschnitt werden Studien mit Behandlungsoptionen dargestellt, deren Hauptbestandteil die Vermittlung von Informationen für Patienten ist und die durch die Begriffe Aufklärung, Beratung, Psychoedukation und Schulung beschrieben werden. Eine italienische Studie von 2006 verglich die Wirksamkeit einer Beratung als Monotherapie mit einem ambulanten oder stationären Medikamentenentzugsprogramm. Die Studie wurde in einem spezialisierten Kopfschmerzzentrum durchgeführt und schloss 120 Patienten mit MOH und Migräne als primäre Kopfschmerzerkrankung ein (37). Edukation war genauso wirksam wie ein ambulanter oder stationärer Medikamentenentzug mit einer Erfolgsrate von über 70 % nach 2 Monaten. Eine zweite Studie von 2013 an 137 Patienten mit MOH und Migräne als primärer Kopfschmerzerkrankung verglich die Wirksamkeit eines Edukationsprogramms mit der von zwei strukturierten pharmakologischen Entzugsprogrammen (38). Die erste Gruppe mit 46 Patienten wurde instruiert, die Einnahme von Akutmedikationen zu reduzieren. Die zweite Gruppe mit ebenfalls 46 Patienten unterzog sich einer ambulanten Medikamentenpause und erhielt neben einem Edukationsprogramm vorübergehend Steroide und eine präventive medikamentöse Therapie. Die dritte Gruppe mit 45 Patienten wurde stationär aufgenommen, von den Medikamenten entzogen und erhielt ein Edukationsprogramm, Steroide, Flüssigkeitsersatz mit Antiemetika und eine medikamentöse Migräneprophylaxe. Die Erfolgsrate bezüglich einer Reduktion der Medikamenteneinnahmetage auf unter 15 Tage pro Monat betrug 61 % in den ersten beiden Therapiegruppen und 89 % in der dritten Gruppe. Der Unterschied zu den ersten beiden Gruppen war statistisch signifikant. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Kopfschmerzparameter gefunden, die sich in der dritten Gruppe am deutlichsten verbesserten.

In einer prospektiven, über 18 Monate angelegten Studie in Norwegen erhielten 109 Patienten mit MOH und chronischen Kopfschmerzen, zumeist Kopfschmerzen vom Spannungstyp, eine schriftliche Information über die Bedeutung des Übergebrauchs von Schmerz- oder Migränemitteln für die Chronifizierung von Kopfschmerzen (39). Die mittlere Dauer der chronischen Kopfschmerzen betrug 8 bis 18 Jahre und die mittlere Dauer des Übergebrauchs von Schmerz- oder Migränemitteln zwischen 5 und 10 Jahre. Am Ende der Beobachtungsphase hatten sich die Kopfschmerztage von 22 auf 6 pro Monat reduziert. 76 % der Patienten betrieben keinen Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln mehr (39). Eine weitere Studie setzte dieses Therapieprogramm in den Praxen von Allgemeinmedizinern um (40). Die Patientengruppe mit Beratung konnte ihre Kopfschmerztage durchschnittlich von 25 auf 17 pro Monat reduzieren und reduzierte zusätzlich jene Tage, an denen sie Akutmedikamente einsetzte (von 24 auf 13 pro Monat). Die Kontrollgruppe ohne Beratung (*treatment as usual*) zeigte keine Veränderungen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Kurzintervention in der Primärversorgung wirksam sei und das Potenzial habe, Ressourcen einzusparen, die für behandlungsresistente Fälle in der neurologischen Versorgung notwendig wären. Die einzig relevanten Prädiktoren für schlechtere Ergebnisse waren initial erhöhte Kopfschmerzfrequenz und Medikamenteneinnahme (41). Es bestehen Hinweise auf eine langfristige Wirkung (16 Monate) dieser nicht pharmakologischen Behandlung bei MOH (42).

Eine Studie in Italien zeigte, dass von den Patienten mit MOH, die vier Wochen vor der Randomisierung für eine Entzugsstudie (Valproat vs. Placebo) eine Aufklärung über klinische Merkmale und Risikofaktoren des MOH erhielten, ca. 25 % zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht mehr die Kriterien des MOH erfüllten. Diese Patienten haben sich demnach „selbst entzogen“ (43). Krause et al. untersuchten in einer Studie die Wirksamkeit eines dreiwöchigen ambulanten interdisziplinären Programms, in dem die Patienten von Neurologen und Psychologen beraten wurden. Im Rahmen dieser Betreuung wurde eine medikamentöse Prophylaxe begonnen und, wenn notwendig, die Verschlechterung der Kopfschmerzen mit intravenösem Dihydroergotamin (DHE) behandelt (44). An der Studie nahmen 379 Patienten teil und 371 Patienten schlossen die Studie ab. Für 152 von ihnen waren Verlaufsdaten nach einem Jahr verfügbar. Die Kopfschmerzintensität auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 1 bis 10 betrug bei Beginn der Studien im Mittel NRS 6,1, bei Entlassung aus dem Programm NRS 3,5 und nach einem Jahr NRS 3,3. Der Wert, der die funktionelle Einschränkung durch die Migräne misst, verbesserte sich signifikant über ein Jahr. Auch Depressions- und Angstwerte verbesserten sich über ein Jahr signifikant.

In einer 6-monatigen Studie, die 100 Kopfschmerzpatienten umfasste, wurde die Wirksamkeit von didaktischen Instruktionen zu Migränepathogenese und dem entsprechenden Krankheitsmanagement untersucht (45). Die Ergebnisse sprachen eindeutig für die Gruppe, die an der Edukation teilnahm. In einer weiteren Studie wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren 26 Kinder und Jugendliche mit chronischen Kopfschmerzen in Zusammenhang mit der täglichen Einnahme von Schmerzmedikamenten untersucht (46). Das Durchschnittsalter der Gruppe betrug 14,2 Jahre und die mittlere Dauer der Kopfschmerz Erkrankung betrug 1,6 Jahre. Es bestanden an durchschnittlich 28 Tagen im Monat Kopfschmerzen. Die wöchentliche Medikamenteneinnahme betrug durchschnittlich 28 Tabletten (Range 19–41). Alle Kinder und die Eltern wurden über das Konzept des MOH informiert und über psychoedukative Informationen zu einer Medikamentenpause ermutigt. Darüber hinaus



wurde ein erfolgreicher Entzug der Analgetika bei 25 von 26 Patienten ohne Hospitalisierung oder signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität und mit vollständigem Verschwinden der zuvor chronischen täglichen Kopfschmerzen erreicht.

In einer Studie in Frankreich wurde die Wechselwirkung von MOH, dem negativen Verlauf der primären Kopfschmerz Erkrankung und individueller Prädispositionen für die Abhängigkeit untersucht (47). Studien mit funktioneller Bildgebung sowie biologische und pharmakogenetische Studien deuten auf eine Überlappung der pathophysiologischen Mechanismen von MOH mit denen von substanzbezogenen Störungen hin. Auf der Grundlage dieser Daten werden MOH-Patienten in zwei Subgruppen untergliedert: eine Gruppe, bei der ein Übergebrauch hauptsächlich auf die Verschlimmerung des Kopfschmerzverlaufs zurückzuführen war, und eine weitere, bei der psychosoziale Verhaltensprobleme eine Hauptdeterminante des Übergebrauchs darstellten. Der Aspekt einer psychologischen Abhängigkeitskomponente in einer Untergruppe von MOH-Patienten kann unterschiedliche Möglichkeiten und Bereiche innerhalb der Psychoedukation des Krankheitsmanagements bieten. In einer Studie von Wallasch et al. mit 204 Kopfschmerzpatienten (darunter 68 mit einem MOH) konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Medikamentenpause und psychologischer Behandlung den größten positiven Effekt auf die Kopfschmerzhäufigkeit aufwies (48).

In einer kleinen prospektiven, nicht randomisierten Pilotstudie an 29 Patienten mit chronischer Migräne und MOH wurden die Effekte einer Behandlung durch achtsamkeitsbasierte Therapie (n = 14) oder durch eine pharmakologische Prophylaxe (n = 15) über einen Zeitraum von 12 Monaten verglichen (49). Nach Abschluss eines strukturierten Entzugsprogramms erhielten die Patienten entweder eine pharmakologische Prophylaxe oder wöchentliche Sitzungen über 6 Wochen unter achtsamkeitsbasierter Behandlung. Nach 12 Monaten wurde in der pharmakologischen Prophylaxe-Gruppe eine signifikante Verbesserung bei der Häufigkeit von Kopfschmerzen und der Medikamenteneinnahme beobachtet. Die Ergebnisse der Patienten in der achtsamkeitsbasierten Behandlungsgruppe zeigten ähnliche Effekte.

Auch die Erweiterung des Wissens über MOH in der Bevölkerung kann ein Ziel sein. So konnte eine groß angelegte viermonatige Kampagne in Dänemark unter Einbezug von entsprechenden Interessenvertretern (z. B. Apothekerverbände, Patientenvereinigungen) zeigen, dass sich der Anteil der Bevölkerung, die MOH kennen, von 31 % auf 38 % erhöhen ließ. Hier scheint der Bereich Social Media eine besondere Rolle zu spielen (50). In einer Studie wurde untersucht, wie Patienten die Teilnahme an einem Aufklärungsprogramm erlebten, wobei der Schwerpunkt auf der Stärkung von Bewältigungsstrategien und der Motivation für Verhaltensänderungen lag (51). Es wurden acht semistrukturierte Einzelinterviews mit Patienten geführt, die an einer Intervention im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie teilgenommen hatten. Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten das Schulungsprogramm in Bezug auf die Bewältigung von Kopfschmerzen als relevant empfanden. Die Teilnehmer konzentrierten sich nicht mehr nur auf die Medikation, sondern bezogen auch andere Möglichkeiten zur Bewältigung von Kopfschmerzen mit ein. Ambivalente Gefühle in Bezug auf Verhaltensänderungen und Stigmatisierungsgefühle waren zentrale Themen.

Zusammengefasst zeigen mehrere Studien, dass eine Schulung und Aufklärung von Patienten mit Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln bei vielen Betroffenen wirksam sind (Tabelle 2).

**Tabelle 2. Erfolgsquoten in Studien zur Aufklärung oder Schulung als alleiniger Therapie oder Teil eines Therapieansatzes**

N	Diagnose	Follow-up	Erfolgsquote	Zitat
120	Migräne/MOH	2 Monate	70 %	(37)
137	MOH	2 Monate	81 %	(38)
109	MOH	18 Monate	76 %	(39)
60	MOH	6 Monate	92 %	(42)
100	Migräne und MOH	6 Monate	64 %	(45)

### Empfehlungen

- Bei einem Teil der Patienten mit MOH sind, unabhängig vom Alter, eine Beratung und eine Schulung ausreichend, um einen MOH zu behandeln. Dies gilt insbesondere bei Patienten, die Triptane oder einfache Analgetika als Monotherapie einnehmen und die keine schwerwiegende psychische Komorbidität aufweisen. Die Edukation kann von Hausärzten, Anästhesisten, Neurologen, Schmerztherapeuten, Schmerzpsychotherapeuten, Apothekern und Kopfschmerz-Schwestern (Headache Nurses) umgesetzt werden. Nach einer erfolgreichen Entzugstherapie muss die Indikation für eine Migräne- oder Spannungskopfschmerzprophylaxe ggf. erneut überprüft werden.
- Kommt es nicht zur Beendigung des Übergebrauchs, müssen weitere Behandlungsschritte inklusive einer Migräneprophylaxe eingeleitet werden. Edukation und Schulung sind in aller Regel nicht ausreichend für Patienten, die einen Übergebrauch von Opioiden betreiben oder nach einer früheren Entzugsbehandlung rückfällig geworden sind. Diese Patienten sollten in einem Kopfschmerzzentrum oder stationär multimodal betreut werden und dabei zusätzlich eine psychologische Beratung erhalten.

## 7 Ist eine medikamentöse und/oder nicht medikamentöse Prophylaxe bei Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Medikamenten wirksam?

Bislang wurde die prophylaktische Wirkung trotz fortbestehendem Medikamentenübergebrauch für Topiramat, OnabotulinumtoxinA, Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab gezeigt.

Die Wirksamkeit von Topiramat wurde in klinischen Studien in Europa und den USA bei chronischer Migräne untersucht (52–54). In der europäischen Studie erhielten die Patienten Topiramat in einer Dosis bis zu 200 mg/d, ohne dass vorher der Übergebrauch der Akutmedikation beendet wurde. In der MOH-Subgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der mittleren Anzahl der Migränetage, verglichen mit Placebo. Die Anzahl der Einnahmetage für Akutmedikation war ebenfalls in der Verumgruppe reduziert, wobei der Unterschied zur Placebogruppe keine statistische Signifikanz erreichte (52). In der Post-hoc-Analyse der USA-Studie zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage in der MOH-Subgruppe, verglichen mit Placebo (53, 54). In einer weiteren Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzstage und der Einnahmetage für Akutmedikation in der Topiramat-Gruppe, verglichen mit Placebo (55). Eine relevante Limitation aller Studien zu Topiramat sind die hohen Drop-out-Raten in den Verumgruppen aufgrund von Nebenwirkungen.

OnabotulinumtoxinA wurde in zwei großen randomisierten, placebokontrollierten Studien bezüglich der Wirksamkeit in der prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne untersucht (56, 57). In diesen Studien erfüllten etwa 65 % der Patienten die Kriterien für einen MOH. Patienten mit einem Übergebrauch von Opioiden waren von den Studien ausgeschlossen. Nach 24 Wochen fand sich eine statistisch signifikante Reduktion der Kopfschmerzstage um 8,2 Tage bei OnabotulinumtoxinA, verglichen mit 6,2 Tagen unter Placebo. Signifikante Unterschiede ergaben sich auch für die Häufigkeit der Migränetage, der Tage mit mittelschweren und schweren Kopfschmerzen und der kumulativen Kopfschmerzstunden an Tagen mit Kopfschmerzen. Patienten mit einem MOH sprachen nicht schlechter auf die Behandlung mit OnabotulinumtoxinA an als solche, die an einer chronischen Migräne ohne Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln litten (58).

Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) und gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) wurden bei Patienten mit chronischer, teilweise auch episodischer Migräne mit und ohne MOH bzw. Medikamentenübergebrauch (MO) in großen randomisierten placebokontrollierten Studien bezüglich ihrer prophylaktischen Wirksamkeit untersucht (Tabelle 3).

Erenumab reduzierte in einer Subgruppenanalyse die Zahl der Migränetage bei Patienten mit chronischer Migräne und einem Medikamentenübergebrauch signifikant (59). Insgesamt wurden 667 Patienten untersucht, von denen 41 % (n = 274) die Kriterien eines MO erfüllten. Die Patienten wurden mit 70 mg oder 140 mg Erenumab oder Placebo behandelt. In der MO-Subgruppe reduzierte sich in beiden Verumgruppen (70, 140 mg) die mittlere Anzahl der monatlichen Migränetage im Monat 3 signifikant (–6,6; 95 % KI –8,0 bis –5,3 und –6,6; 95 % KI –8,0 bis –5,3), verglichen mit Placebo (–3,5; 95 % KI –4,6 bis –2,4), sowie die Anzahl der Einnahmetage mit migränespezifischer Akutmedikation mit –5,4 Tagen; 95 % KI –6,5 bis –4,4 und –4,9; 95 % KI –6,0 bis –3,8 vs. –2,1; 95 % KI –3,0 bis –1,2. Unter der Behandlung mit Erenumab wurde bei einer Dosis von 70 mg und 140 mg eine  $\geq 50\%$ ige Reduktion der Migränetage bei 35 % bzw. 36 % der Patienten erreicht, dagegen nur bei 18 % in der Placebogruppe.

In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse der EVOLVE-1- und EVOLVE-2-Studie (gepoolt) und der REGAIN-Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Galcanezumab bei Patienten mit episodischer Migräne und chronischer Migräne mit MO untersucht (60). Die Einnahme von opioid- und

barbiturathaltigen Medikamenten war erlaubt, jedoch auf 3 Tage pro Monat während der Studien begrenzt. Zu Studienbeginn betrug der Anteil der Patienten mit MO in den Placebo-, Galcanezumab-120-mg- und -240-mg-Gruppen 19,4 %, 17,3 % bzw. 19,3 % für EVOLVE-1/-2 (gepoolt; post hoc) und 63,4 %, 64,3 % bzw. 64,1 % für REGAIN (a priori). Sowohl die 120-mg- als auch die 240-mg-Galcanezumab-Dosis reduzierten die durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit MO signifikant ( $p \leq 0,001$ ). Zudem reduzierten beide Galcanezumab-Dosierungen den Anteil der Patienten mit MO ( $p \leq 0,001$ ).

Die CONQUER-Studie, in der die Wirksamkeit von Galcanezumab als Migräneprävention bei Patienten nachgewiesen wurde, bei denen bis zu 4 Prophylaxebehandlungen zuvor versagt hatten, zeigte auch eine klinisch relevante Verringerung der Einnahmetage akuter Kopfschmerzmedikamente. Am stärksten war der Rückgang bei Triptanen, gefolgt von NSAIDs/Acetylsalicylsäure (61).

Fremanezumab wurde in der 12-wöchigen Phase-III-Halo-Studie bei Patienten mit chronischer Migräne und MO untersucht. Dabei wurde mit Fremanezumab in zwei unterschiedlichen Dosisregimes über 3 Monate behandelt: 675 mg/Placebo/Placebo bzw. 675 mg/225 mg/225 mg, verglichen mit Placebo (62). Von 1130 eingeschlossenen Patienten hatten 587 (51,9 %) zu Beginn der Studie einen MO. Fremanezumab verringerte den placebobereinigten Least-Square-Mittelwert der monatlichen Kopfschmerzstage um 2,2 (95 % KI -3,1 bis -1,2) bzw. 2,7 Tage (95 % KI -3,7 bis -1,8,  $P < 0,0001$ ) bei Patienten mit MO und ohne MO. Bei einmaliger Quartalsgabe waren die Ergebnisse wie folgt: -1,4 (95 % KI -2,3 bis -0,5,  $P = 0,0026$ ); bei monatlicher Gabe -1,4 (95 % KI -2,3 bis -0,6,  $P = 0,0017$ ). Signifikant mehr mit Fremanezumab behandelte Patienten hatten eine  $\geq 50\%$ ige Reduktion der Kopfschmerzstage im Vergleich zu Placebo, unabhängig davon, ob zu Beginn ein MO vorlag (Quartalsgabe: 70/201 [34,8 %], monatliche Gabe: 78/198 [39,4 %], Placebo 26/188 [13,8 %]; ohne MO: Quartalsgabe: 71/174 [40,8 %], monatliche Gabe: 75/177 [42,4 %] vs. Placebo 41/183 [22,4 %]). Signifikant mehr mit Fremanezumab behandelte Patienten entwickelten nicht erneut einen MO (Quartalsgabe 111/201 [55,2 %], monatliche Gabe 120/198 [60,6 %]) im Vergleich zu Placebo (87/188 [46,3 %]). Bei Patienten, die nach 6 Monaten keinen MO mehr hatten, hielt dies auch über eine 12-monatige Behandlung an (62).

In der FOCUS-Studie wurde in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie der Phase IIIb die Wirksamkeit von Fremanezumab bei Erwachsenen mit episodischer oder chronischer Migräne untersucht, die nachweislich unzureichend auf zwei bis vier pharmakologische Klassen von Medikamenten zur Migräneprophylaxe angesprochen hatten (63). Die Ergebnisse der Untergruppenanalyse von Patienten mit MO zeigten, dass die vierteljährliche und monatliche Gabe von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo zu einer frühen, anhaltenden und klinisch bedeutsamen Verringerung der Migräne- und Kopfschmerzstage führte.

Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von intravenös appliziertem Eptinezumab wurde in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien nachgewiesen (64, 65). In eine Subgruppenanalyse der PROMISE-2-Studie gingen die Daten von insgesamt 431 Patienten ein, bei denen gleichzeitig eine chronische Migräne und ein MOH bestand (66). Die Verwendung von Opioiden und Barbituraten war in der Studie begrenzt, sodass bei keinem Patienten ein MOH allein aufgrund dieser

Medikamentenklasse bestand. Die Patienten erhielten i.v. Eptinezumab 100 mg, 300 mg oder Placebo. In den Wochen 1–12 kam es bei den mit Eptinezumab behandelten Patienten zu einer stärkeren Reduktion der monatlichen Migränetage als in der Placebogruppe (bei 100 mg: –8,4 Tage, bei 300 mg: –8,6 Tage, unter Placebo –3,2 Tage). Die  $\geq 50\%$ ige Responderrate bzgl. Migränetagen betrug für die 100-mg-Eptinezumab-Dosis 60,4 %, für 300 mg 61,9 % und für Placebo 34,5 %. Der monatliche Gesamtverbrauch von Akutmedikation zur Therapie von Migräneattacken verringerte sich bei Eptinezumab 100 mg von 20,6 Tagen/Monat zu Beginn der Behandlung auf 10,6 Tage/Monat während der 24-wöchigen Behandlung (49 % Rückgang), bei Eptinezumab 300 mg von 20,7 auf 10,5 Tage/Monat (49 % Rückgang) und bei Placebo von 19,8 auf 14,0 Tage/Monat (29 % Rückgang) (67). In allen Studien war die Verträglichkeit der monoklonalen CGRP-(Rezeptor-)Antikörper sehr gut.

**Tabelle 3. Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor in der Therapie des MOH**

Arzneimittel	Dosierung	Reduktion der Kopfschmerz- oder Migränetage/Monat	50%ige Responderrate für Migränetage
Fremanezumab	1 x Quartal	–4,7	35 %
Fremanezumab	1 x Monat	–5,2	39 %
Placebo		–2,5	14 %
Erenumab	70 mg	–6,6	36 %
Erenumab	140 mg	–6,6	35 %
Placebo		–3,5	18 %
Galcanezumab	120 mg	–4,8	28 %
Galcanezumab	240 mg	–4,5	28 %
Placebo		–2,2	15 %
Eptinezumab	100 mg	–8,4	60 %
Eptinezumab	300 mg	–8,6	62 %
Placebo		–3,0	14 %

Es gibt weiterhin kleinere Studien, die die Wirksamkeit von Valproinsäure (68), Cannabinoiden (69), Pregabalin (70), Akupunktur (71) und Stimulation des Nervus occipitalis major (72) bei MOH untersuchten. Bedingt durch die methodischen Schwächen dieser Studien, sind die Ergebnisse nicht konklusiv und diese Therapien können daher nicht empfohlen werden. Betablocker, Flunarizin und Amitriptylin sind bei hochfrequenter und chronischer Migräne die Prophylaxen der ersten Wahl. Valide Studien, ob zuvor eine Medikamentenpause bei MOH durchgeführt werden muss, bevor diese Medikamente eingesetzt werden, gibt es nicht.

**Tabelle 4. Dosierungen einer medikamentösen Migräneprophylaxe bei Patienten mit MOH oder MO (CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne)**

Arzneimittel	Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikation
Topiramat (gezeigt bei CM)	25–100 mg	H: Müdigkeit, Depression, Konzentrationsstörungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom, akute Myopie	Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom, Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Kontrazeption betreiben
OnabotulinumtoxiA (gezeigt bei CM)	155–195 IE	G: Schwäche der behandelten Muskulatur, Ptose	A: Muskelkrankheiten, Myasthenia gravis
Eptinezumab (gezeigt bei CM)	100 oder 300 mg i.v. alle 3 Monate	Reaktionen oder Schmerzen an der Injektionsstelle	Gilt für alle: Alter < 18 Jahre, Schlaganfall, TIA, SAB, koronare Herzkrankung, Angina pectoris, entzündliche Darmerkrankungen, COPD, chronische Wunden, Schwangerschaft (Expertenkonsens)
Erenumab (gezeigt bei CM)	70 oder 140 mg s.c. alle 4 Wochen	Reaktionen oder Schmerzen an der Injektionsstelle Obstipation Blutdruckanstieg	
Fremanezumab (gezeigt bei EM und CM)	225 mg monatlich oder 675 mg alle 3 Monate s.c.	Reaktionen oder Schmerzen an der Injektionsstelle	
Galcanezumab (gezeigt bei EM und CM)	Loading Dose 240 mg, dann 120 mg monatlich s.c.	Reaktionen oder Schmerzen an der Injektionsstelle	

H = Häufig, G = Gelegentlich, A = Absolut

Es gibt viele Erkrankungen, bei denen CGRP eine Rolle spielt (73). Sicherheitsdaten für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern bei diesen Patientengruppen gibt es bisher nicht. Daher sollten bei den folgenden Erkrankungen der Einsatz der monoklonalen Antikörper nur im Einzelfall nach ausführlicher Abwägung von potenziellen Risiken und dem möglichen Nutzen erwogen werden: Schwangerschaft und Stillzeit, Subarachnoidalblutung (74), familiäre Aneurysmen, entzündliche Darmerkrankungen (75), Magen-Darm-Ulcera, Schlaganfall (74), TIA, koronare Herzkrankheit, schlecht kontrollierte Hypertonie (76), M. Raynaud (77, 78), COPD, pulmonale Hypertension (79), Wundheilungsstörungen (80) und Psoriasis.

Neben den medikamentösen spielen auch die nicht medikamentösen Behandlungsverfahren eine wichtige Rolle in der Kopfschmerztherapie, dazu zählen u. a. Beratung und Edukation, Entspannungsverfahren, Ausdauersport, kognitive Verhaltenstherapie und Biofeedback (81). Beratung und Schulung sollten bei „einfachen“ Formen des MOH als Behandlung eingesetzt werden (vgl. Kapitel 6). „Einfach“ ist hier definiert als noch nicht lange bestehend, keine Entzüge/ Medikamentenpausen bislang und kein Einsatz von Opioiden und/oder Barbituraten. Hierbei wird vor allem auf das Selbstmanagement der Patienten abgezielt. Bei Patienten mit Komorbiditäten oder Rückfall nach zunächst erfolgreicher Medikamentenpause lassen sich multimodale Ansätze nutzen, bei denen Ärzte, Psychologen und Physiotherapeuten beteiligt sind und die im Einzel- oder Gruppensetting über mehrere Sitzungen hinweg stattfinden. Mit einem solchen Ansatz sank in einer



Studie bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen die Prävalenz der Patienten mit MOH von 33,8 % auf 1,6 % nach einem Jahr (48). In einer kleinen randomisierten Studie (n = 27) wurde eine elektromyographische (EMG) Biofeedback-Behandlung in Kombination mit medikamentöser Prophylaxe mit ausschließlich medikamentöser Prophylaxe verglichen: In der Biofeedback-Gruppe gab es signifikant mehr Patienten, die von einer chronischen zu einer episodischen Migräne wechselten, auch reduzierten sich Kopfschmerzfrequenz und Schmerzmitteleinnahme deutlicher, während aktives Coping (gemessen als funktionale Kognitionen) zunahm (82). Nach einer Medikamentenpause war Mindfulness-Training einer medikamentösen Prophylaxe nicht überlegen (83). Nicht medikamentöse Behandlungen könnten insbesondere dann geeignet sein, wenn psychische Faktoren eine bedeutsame Rolle spielen. So ließ sich zeigen, dass Patienten, die weiterhin Übergebrauch zeigten bzw. trotz Beendigung des Übergebrauchs nicht profitierten, in bestimmten Psychopathologie- bzw. Persönlichkeitsskalen erhöhte Werte hatten (84). Darüber hinaus ergeben sich starke Korrelationen zwischen Stress und ungesundem Lebensstil mit MOH (33).

Eine Studie mit 89 Patienten mit MOH verglich ein 12-wöchiges edukatives Programm mittels motivierender Gesprächsführung mit der Standardbehandlung nach einer Medikamentenpause. Insbesondere in der wahrgenommenen Selbstwirksamkeit bei der Anwendung von Schmerzbewältigungsstrategien gab es Verbesserungen, die sowohl nach vier als auch nach neun Monaten noch nachweisbar waren (85). Einsamkeit und fehlende soziale Unterstützung stellen einen Risikofaktor für MO und MOH dar (86) und sollten auch in der prophylaktischen Behandlung berücksichtigt werden.

### Empfehlungen

- Patienten, bei denen ein Risiko für einen MOH besteht und/oder bei denen Aufklärung und Schulung nicht ausreichend wirksam sind, wird eine medikamentöse Prophylaxe der zugrundeliegenden Kopfschmerzerkrankung empfohlen (siehe entsprechende LL Migräne, LL Kopfschmerz vom Spannungstyp). Für die Migräne ist zu beachten, dass der Wirknachweis der Prophylaxe trotz begleitendem MOH nur für Topiramat, OnabotulinumtoxinA und die CGRP- und CGRP-Rezeptor-Antikörper erbracht wurde.
- Eine medikamentöse Prophylaxe der Migräne sollte durch eine zusätzliche nicht medikamentöse Therapie ergänzt werden. Anzustreben sind hier multimodale Ansätze. Es gibt allerdings nur wenige randomisierte Studien, die die Kombination einer medikamentösen und einer nicht medikamentösen Therapie bei diesen Patienten verglichen haben.
- Migränapatienten mit MOH, bei denen eine medikamentöse Prophylaxe mit Topiramat oder OnabotulinumtoxinA nicht wirksam ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist, sollten mit einem monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor behandelt werden. Hierbei sind unabhängig von der Zulassung die aktuellen Vorgaben zur Erstattungsfähigkeit zu beachten.

## 8 Ist eine Medikamentenpause bei Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Medikamenten wirksam?

Ob eine Medikamentenpause zur Behandlung des MOH zwingend notwendig ist, wird kontrovers diskutiert. Derzeit gibt es zwei Therapieansätze bei MOH und zugrunde liegender Migräne:

1. Eine Medikamentenpause mit gleichzeitiger Einleitung einer Migräneprophylaxe
2. Eine medikamentöse Migräneprophylaxe vorzugsweise mit Topiramat, OnabotulinumtoxinA oder einem monoklonalen Antikörper (59, 60, 87, 88). Wenn diese Therapie nicht ausreicht, erfolgt eine Medikamentenpause

Zu einem entsprechenden Vorgehen bei primärem Spannungskopfschmerz mit MOH gibt es keine hinreichenden Daten aus kontrollierten Studien.

Eine offene unkontrollierte Studie in Dänemark untersuchte die Wirksamkeit einer zweimonatigen Medikamentenpause bei 337 Patienten mit MOH. Nur 2/3 der Patienten beendeten die Studie. Von ihnen berichteten 45 % über eine Besserung der Kopfschmerzhäufigkeit. Patienten mit Migräne bzw. Triptan-Übergebrauch zeigten einen besseren Therapieerfolg als Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp (87).

Die norwegische Akerhus-Studie (BIMOH) untersuchte den Effekt einer kurzen Intervention durch einen bezüglich MOH geschulten Hausarzt. Patienten mit MOH wurde eine Medikamentenreduktion empfohlen mit Aufklärung über eine mögliche vorübergehende Zunahme der Kopfschmerzen in der Reduktionsphase. Verglichen mit Patienten, die keine Intervention erhielten, fand sich in der Behandlungsgruppe eine signifikante Reduktion der Kopfschmerz- und Medikamentenhäufigkeit. Die Empfehlung einer Medikamentenreduktion und die Schulung durch Hausärzte sind also bereits effektiv, ohne dass zwingend ein Entzug notwendig wäre (88). Dieser Effekt kann auch nach 16 Monaten noch nachgewiesen werden (42). Ein ähnlicher Effekt konnte in einer Subanalyse der SAMOHA-Studie (Sodium valproate in the treatment of Medication Overuse HeadAche) nachgewiesen werden. Von 122 Patienten mit MOH, die in diese Studie eingeschlossen werden sollten, wurden nach 4 Wochen prospektiver Baseline-Phase nur 88 Patienten randomisiert, da 34 nicht mehr die Kriterien für einen MOH erfüllten (43).

Die Frage, ob ein Entzug stationär oder ambulant erfolgen sollte, wurde in einer italienischen Studie bei Patienten mit chronischer Migräne und unkompliziertem MOH untersucht. In dieser Studie waren die ambulant und die stationär durchgeführte Medikamentenpause gleichwertig bezüglich einer Remission von einer chronischen zu einer episodischen Migräne und damit einer Beendigung des MOH (37). Beim komplizierten MOH hingegen, zum Beispiel wenn Begleiterkrankungen wie Depression, Angst, weiterer Substanzabusus und vorhergehende erfolglose Medikamentenpause vorlagen, war ein stationärer Entzug einem ambulanten Entzug oder der alleinigen Empfehlung einer Medikamentenreduktion überlegen (38). Im Hinblick auf das Langzeitergebnis zwei Jahre nach einem stationären Entzug fanden sich keine Unterschiede zu einem ambulanten Entzug (89).

Die COMOESTAS-Studie rekrutierte 376 Patienten mit MOH im Rahmen einer prospektiven epidemiologischen Therapiestudie (90). Die Patienten wurden mit Medikamentenpause und

medikamentöser Prophylaxe behandelt. Nach 6 Monaten erfüllten 2/3 der Patienten nicht mehr die Kriterien eines Übergebrauchs von Schmerz- oder Migränemitteln. Bei 47 % der Patienten hatten sich die chronischen Kopfschmerzen zu episodischen Kopfschmerzen zurückentwickelt. Verglich man die ambulant behandelten Patienten mit denen, die stationär behandelt wurden, fand sich eine vergleichbare Wirksamkeit, wobei allerdings die Abbruchrate bei Patienten im ambulanten Setting höher lag (90).

Eine systematische Literaturübersicht identifizierte 27 Studien, die den Therapieerfolg einer Medikamentenpause oder eines Medikamentenentzugs untersuchten. 19 Studien begannen neben der Medikamentenpause eine medikamentöse Prophylaxe (91). Der Entzug erfolgte entweder ambulant, tagesklinisch oder stationär. Die Einleitung einer medikamentösen Migräneprophylaxe zusätzlich zur Medikamentenpause führte zu einem besseren Langzeitergebnis als eine alleinige Medikamentenpause. Eine offene Studie verglich drei Gruppen miteinander (keine Therapie vs. Entzug mit prophylaktischer Therapie vs. Entzug ohne prophylaktische Therapie). Der primäre Endpunkt, die Änderung der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat, unterschied sich nach 5-monatiger Beobachtungszeit nicht zwischen den drei Therapiearten. Patienten, die entzogen wurden und eine medikamentöse Prophylaxe erhielten, berichteten allerdings den höchsten Nutzen der Therapie. Nach 12 Monaten zeigten 53 % der Patienten, die zusätzlich eine Prophylaxe erhielten, eine  $\geq 50\%$ ige Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat, verglichen mit 25 % der Patienten, die nur entzogen wurden (92).

Dem steht eine dänische Studie gegenüber, die 51 Patienten mit Empfehlung einer Medikamentenreduktion und Beginn einer Prophylaxe verglich mit 47 Patienten, die einen strukturierten Entzug ohne Prophylaxe durchführen sollten. Beide Verfahren waren wirksam (ca. 80 % ohne persistierenden MOH und ca. 50 % Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit). Während die erste Gruppe zu etwa 85 % die begonnene Prophylaxe weiterführte, benötigten in der Entzugsgruppe nur etwa 62 % der Patienten eine Prophylaxe. Durch einen initialen Entzug kann also bei einer Untergruppe von MOH-Patienten auf den Beginn einer Prophylaxe verzichtet werden (93). Eine weitere Studie verglich schließlich Entzug plus gleichzeitigen Beginn einer Prophylaxe vs. Prophylaxe allein ohne Entzug vs. Entzug plus späteren Beginn einer Prophylaxe nach 2 Monaten, randomisiert bei 102 Patienten mit chronischer Migräne und MOH. Der primäre Endpunkt, Änderung der monatlichen Kopfschmerztage nach 6 Monaten, unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Alle drei Ansätze sind damit effektiv. Bezüglich sekundärer Endpunkte, namentlich Wiederherstellung einer episodischen Migräne oder „Heilung“ von MOH, schnitt die Gruppe mit Entzug und gleichzeitigem Beginn einer Prophylaxe am besten ab (94).

Die Art des Entzugs wurde prospektiv untersucht an 72 Patienten mit MOH, die entweder in eine Gruppe mit abruptem Entzug oder in eine Gruppe mit Beschränkung auf 2 Einnahmetage pro Woche randomisiert wurden. Insgesamt konnten 59 Patienten entzogen werden. In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerz- bzw. Migränetage nach 6 und nach 12 Monaten. Die Reduktion in der Gruppe mit dem abrupten Entzug war nominell deutlicher als die in der Gruppe mit der restriktiven Einnahme, ohne statistisch signifikant zu sein. Die Studie zeigte in einem sekundären Endpunkt, der Remission zu einem episodischen Kopfschmerz, einen Vorteil für die

Gruppe mit dem abrupten Entzug. Es ergibt sich also ein Hinweis für eine mögliche Überlegenheit des abrupten Entzugs. In einer Subgruppenanalyse dieser Studie wurde besonders die Durchführbarkeit des Entzugs untersucht, definiert als die Antwort auf die Frage 5 der Severity of Dependence Scale (SDS) nach 12 Monaten: „Wie schwierig war es für Sie, die Kopfschmerzmedikation zu beenden?“ Bei einem Trend zugunsten der Gruppe mit dem abrupten Entzug unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant (44 % vs. 26 % Durchführbarkeit) (95). Eine weitere Subgruppenanalyse fand eine größere Reduktion der Behinderung (25 % vs. 7 %) sowie der Kopfschmerzlast (33 % vs. 3 %), jeweils gemessen mit dem Headache Under-Response to Treatment (HURT)-Fragebogen, bei ähnlichem Anstieg der Lebensqualität (96). Insgesamt gibt es damit Hinweise auf eine teilweise Überlegenheit der Strategie „abrupter Entzug“ gegenüber der Beschränkung auf 2 Schmerzmitteleinnahmetage pro Woche, wobei bestätigende Studien noch wünschenswert sind.

Zusammenfassend ist eine stationäre Medikamentenpause indiziert bei Patienten mit MOH, die Opiode einsetzen oder die unter einer behandlungsbedürftigen psychischen Komorbidität leiden (97). Bei diesen Patienten kann tatsächlich von einem Entzug gesprochen werden, da in der Regel eine Abhängigkeit besteht und psychische und physische Entzugssymptome auftreten können. Ein abruptes Absetzen der Medikation ist in aller Regel nicht möglich und es wird häufig eine medikamentöse Behandlung vegetativer Entzugssymptome notwendig. Im stationären Setting kann nicht nur eine medikamentöse Prophylaxe begonnen werden, sondern es können auch nicht pharmakologische Therapiestrategien und Methoden der Verhaltensmedizin Anwendung finden.

Ein Übergebrauch von Akutmedikation kann nach den Kriterien des Operations- und Prozedurenschlüssels (OPS) eine Indikation zur stationären multimodalen Schmerztherapie darstellen. Die Medikamentenpause kann dabei mit Psychoedukation sowie einer medikamentösen und nicht medikamentösen Prophylaxe kombiniert werden.

**Empfehlungen**

- Medikamentenpause, -entzug und kontrollierte Reduktion der Akutmedikation zusammen mit guter Aufklärung sind wirksame Therapien bei der Behandlung des MOH und sollten Patienten empfohlen werden. Ihre Wirksamkeit entspricht der einer medikamentösen Prophylaxe.
- Eine Kombination mit einer medikamentösen prophylaktischen Therapie der primären Kopfschmerz Erkrankung ist empfehlenswert, auch wenn eine klare Überlegenheit gegenüber den Medikamentenpause/-entzug und medikamentöser Prophylaxe alleine in Studien nicht gezeigt werden konnte.
- Patienten mit MOH, bei denen eine prophylaktische medikamentöse Therapie nicht wirksam ist, nicht gewünscht oder toleriert wird, sollten zumindest eine Medikamentenpause durchführen oder entzogen werden. In den Monaten danach sollte anhand eines Kopfschmerzkaltenders entschieden werden, ob eine medikamentöse prophylaktische Therapie notwendig ist.
- Die Medikamentenpause kann bei Patienten, die Analgetika oder Triptane einnehmen, abrupt beginnen.
- Bei Patienten mit Übergebrauch von Opioiden oder Tranquilizern sollte ein langsames Ausschleichen der Medikamente erfolgen.
- Beim MOH ohne relevante Komorbidität ist ein ambulanter Entzug möglich; bei MOH mit Begleiterkrankungen, wie z. B. Depression, Angsterkrankung, schwerer internistischer Erkrankung, Abusus weiterer Substanzen und vorausgehendem erfolglosem Medikamentenentzug, ist ein stationärer Entzug zu empfehlen.

## 9 Wie können die Symptome während der Medikamentenpause oder während des Medikamentenentzugs behandelt werden?

Bei der abrupten Beendigung der Einnahme von Migränemitteln oder Analgetika entwickeln die meisten Patienten ein Entzugssyndrom mit einer vorübergehenden Verschlechterung der Kopfschmerzen und Angst- und Schlafstörungen (12). Die Symptome halten 2 bis 7 Tage an, in Abhängigkeit von der zuvor eingenommenen Akutmedikation (98). Die kürzeste Entzugsphase wurde bei Patienten beobachtet, die Triptane eingenommen haben, und die längste bei Patienten mit Mutterkornalkaloiden oder Opioiden (23). Zur Behandlung der Entzugssymptome wurde eine Reihe von Therapien vorgeschlagen und in klinischen Studien untersucht. Diese Therapien umfassten in einer systematischen Literaturrecherche (91) Flüssigkeitsersatz, Kortikosteroide, Neuroleptika, Tranquilizer, Antiemetika und einfache Analgetika. Drei placebokontrollierte Studien untersuchten den Nutzen von Kortikosteroiden zur Behandlung der Entzugssymptome im Vergleich zu Placebo. Eine Studie wurde in Norwegen mit 20 bis 60 mg Prednisolon oral (99), eine in Deutschland mit

100 mg Prednison oral (100) und eine in Italien mit intravenöser Gabe von 500 mg Methylprednisolon durchgeführt (101). Alle drei Studien fanden keinen eindeutigen therapeutischen Nutzen von Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Placebo (99, 100) oder zu Paracetamol 4 g intravenös (101). Eine weitere Studie fand keinen Unterschied zwischen 75 mg Prednison oral und 400 mg Celecoxib (102). Nur in einer großen offenen Fallserie fand sich eine klinische Wirksamkeit von oralem Prednison (103). In einer retrospektiven offenen Studie war die Kombination aus intravenösem Prednison und Diazepam gegenüber keiner Therapie überlegen (104). Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls den Einsatz von Steroiden beim Entzug von Triptanen oder nicht steroidalen Antirheumatika (105). Hier ergab sich kein therapeutischer Vorteil.

### Empfehlungen

- Zur Behandlung von Entzugssymptomen oder Kopfschmerzen während der Medikamentenpause werden trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika (Antiemetika) und die Gabe von Steroiden empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens, nicht auf kontrollierten Studien.

## 10 Wie kann ein Rückfall nach einer Behandlung des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln verhindert werden?

Für Therapeuten ist es wichtig, die Erfolgs- und Rückfallwahrscheinlichkeiten einschätzen zu können. Einige Studien und Übersichtsarbeiten haben sich mit diesem Thema befasst. In einer systematischen Literaturrecherche von 2016 untersuchten Chiang et al. die Langzeiterfolgsraten und Rückfallraten aus 22 Studien zur Medikamentenpause mit einer Beobachtungszeit zwischen 2 und 60 Monaten, im Mittel 12 Monate. Die Rückfallrate schwankte zwischen 0 % und 45 % (91). Die meisten Studien berichteten von einer Rückfallrate zwischen 25 % und 35 %. Prädiktoren für einen Rückfall waren a) chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp im Vergleich zur Migräne, b) Übergebrauch von Triptanen, c) komorbide psychische Erkrankungen und d) niedriger sozioökonomischer Status (106). Die Autoren einer italienischen Studie konnten auch bei 188 MOH-Patienten zeigen, dass jene mit häufigem Rückfall (2x oder mehr innerhalb von 3 Jahren, 31 % der Stichprobe) häufiger in stationärer Behandlung waren, häufiger allein lebten und eine niedrigere Bildung hatten. Sie zeigten höhere Werte in Beeinträchtigung und Depression, geringere Werte in Lebensqualität und gaben häufigere und stärkere Kopfschmerzen an (106).

Im COMOESTAS-Projekt konnte gezeigt werden, dass von 492 MOH-Patienten, die 6 Monate nach einem Medikamentenentzug untersucht wurden – unabhängig vom Kopfschmerzstatus –, 407 keinen Übergebrauch von Medikamenten mehr aufweisen, 23 einen Rückfall hatten und 62 weiterhin einen Übergebrauch zeigten (107). Kein Übergebrauch wurde durch geringe Depressionswerte vorhergesagt. Ein Rückfall wurde durch längeren chronischen Kopfschmerz vorhergesagt. Ob eine Person als Responder gewertet werden konnte (< 15 KS-Tage/Monat bzw. > 50%ige Reduktion der



KS-Tage), wurde durch die Diagnose Migräne (im Vergleich zu Spannungskopfschmerz und Migräne plus Spannungskopfschmerz) sowie eine Prophylaxe mit Flunarizin positiv vorhergesagt. Personen, die besonders gut ansprachen (75%ige Reduktion der KS-Tage), hatten initial weniger KS-Tage, eine Prophylaxe mit Flunarizin und eine höhere Lebensqualität. In einer Studie in China waren die Diagnose einer Migräne im Vergleich zu Spannungskopfschmerz sowie eine geringe Bildung mit einer höheren Rückfallrate nach Entzug innerhalb eines Jahres assoziiert (108). Carlsen et al. konnten in einer Open-Label-Studie zeigen, dass ein vollständiger Medikamentenentzug ohne jegliche Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln eine geringere Rückfallwahrscheinlichkeit aufwies als eine Behandlung, die an bis zu zwei Tagen pro Woche die Einnahme von Medikamenten zur Therapie von Migräneattacken zuließ (109). Zidverc-Trajkovic et al. untersuchten in einer prospektiven Studie mit 240 MOH-Patienten langfristige Prädiktoren einer Remission. Dies waren eine geringere Anzahl von Kopfschmerztagen pro Monat vor dem 1-Jahres-Follow-up und ein anfänglich effizienter Medikamentenentzug (> 50%ige Symptomreduktion bzw. kein Übergebrauch beim Wiederauftreten der Symptome) (110).

Krymchantowski et al. konnten in einer Studie mit 149 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne zeigen, dass insbesondere motivationale Aspekte mit einer hohen Adhärenz zur Reduktion der Medikation und zum Beibehalten des Therapieerfolgs verbunden waren (105). Damit spielen motivational-psychologische Faktoren bei der Verhinderung eines Rückfalls in Form von intensiver Beratung eine wesentliche Rolle.

Eine prospektive kontrollierte Studie mit intensiver Behandlung von Patienten innerhalb des ersten Jahres zur nachhaltigen Verhinderung von Rückfällen im weiteren Verlauf gibt es jedoch nicht. Die Frage, ob eine gleichzeitig mit einer Medikamentenpause initiierte medikamentöse prophylaktische Therapie den Rückfall verhindert, kann ebenfalls nicht eindeutig beantwortet werden. Die systematische Literaturanalyse von Chiang et al. (91) bejahte diese Aussage.

Es ist allerdings belegt, dass die Kombination der Medikamentenpause mit einem intensiven ambulanten, tagesklinischen oder stationären, psychoedukativ ausgerichteten Behandlungsprogramm mit motivierenden Elementen hocheffektiv und kostensparend ist (93, 111).

### Empfehlungen

- Intensive Beratung in Form eines motivierenden Gesprächs unterstützt Patienten generell, den Übergebrauch an Schmerzmitteln zu reduzieren. Patienten mit hohem Rückfallrisiko nach Entzugsbehandlungen sollten bezüglich ihres Risikoprofils identifiziert werden. Bei diesen Patienten ist eine regelmäßige Nachbetreuung notwendig, um einen Rückfall zu verhindern. Diese Nachbetreuung erfolgt zweckmäßigerweise in Form motivierender Gespräche.
- Die größte Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls ist im ersten Jahr nach dem Medikamentenentzug zu beobachten. Hier ist eine intensive Betreuung der Patienten nötig.

## 11 Abbildungen

Abbildung 1. Risikofaktoren für die Entwicklung eines MOH. Daten aus (26–28)

### Risikofaktoren

Alter (< 50 Jahre)  
 Weibliches Geschlecht  
 Niedriges Bildungsniveau  
 Chronische muskuloskeletale Beschwerden  
 Gastro-intestinale Störungen  
 Angsterkrankung oder Depression  
 Rauchen  
 Körperliche Inaktivität  
 Metabolisches Syndrom  
 Regelmäßige Einnahme von Tranquillantien  
 Regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure  
 Häufige Einnahme von Ibuprofen  
 Häufige Einnahme von Opioiden

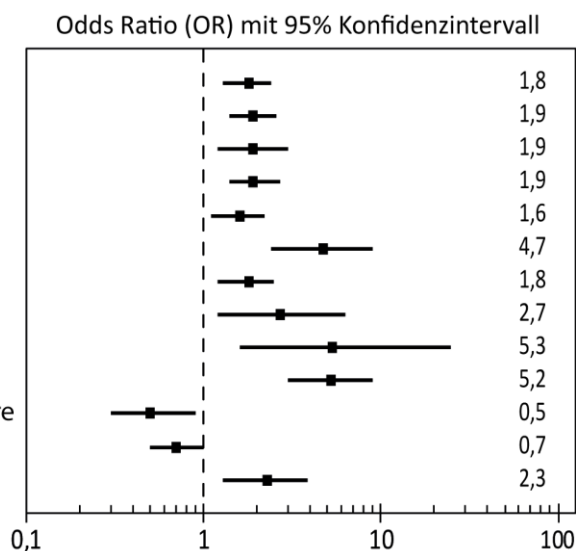
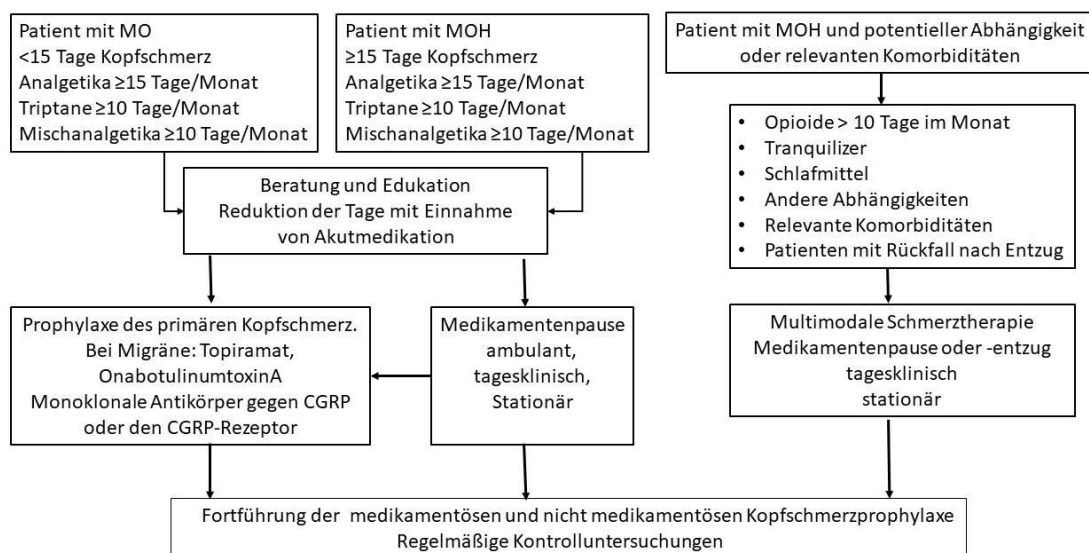


Abbildung 2. Flussdiagramm zum Management des MOH



## 12 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular, Stand 2018, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die Koordinatoren Prof. Dr. Hans-Christoph Diener und Prof. Dr. Peter Kropp, deren Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird.

### Ergebnisse

Das Redaktionskomitee umfasst 12 Mitglieder, davon 2 federführende Autoren. Von der Gesamtgruppe sind 8 Mitglieder frei von Interessenkonflikten oder besitzen lediglich geringe thematisch relevante Interessenkonflikte. Als moderate Interessenkonflikte (4 Mitglieder) wurden persönliche Zuwendungen mit Bezug zur Leitlinie hinsichtlich OnabotulinumtoxinA und der monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Therapie des MOH gewertet. Die vier Autoren und Autorinnen haben an der betreffenden Thematik nicht mitgearbeitet und sich bei der abschließenden Delphi-Runde enthalten.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten. Diese besagt, dass mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte haben dürfen.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

## **13 Finanzierung der Leitlinie**

Es erfolgte keine finanzielle Unterstützung. Alle Mitglieder der LL-Gruppe waren ehrenamtlich tätig.

## **14 Methodik der Leitlinienerstellung**

Jede der sechs Schlüsselfragen wurde einem Autorenteam (Expertenrat) aus zwei Neurologen und einem Psychologen zur Erstellung zugeordnet. Die Autoren führten zunächst eine systematische Literaturrecherche in Medline bis Oktober 2021 durch. Der Textentwurf wurde dann von drei Mitgliedern des Autorenteam gegengelesen und korrigiert. Zum Abschluss wurde der Gesamttext im schriftlichen Delphi-Verfahren verabschiedet.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und den Vorständen der Fachgesellschaften verabschiedet worden. Es handelt sich um eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG).

## Literatur

1. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(2):87-99.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain.* 2010;11(4):289-99.
3. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG headache study. *Cephalalgia.* 2010;30(2):207-13.
4. Global Burden of Disease Neurological Disorders Collaborator Group. 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(11):877-97.
5. Porst M, Wengler A, Leddin J, Neuhauser H, Katsarava Z, von der Lippe E, et al. Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *Journal of Health Monitoring.* 2020;5(S6):2-24.
6. Westergaard ML, Lau CJ, Allesoe K, Andreassen AH, Jensen RH. Poor social support and loneliness in chronic headache: Prevalence and effect modifiers. *Cephalalgia.* 2021;41(13):1318-31.
7. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-11.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
9. Dichgans J, Diener HC, Gerber WD, Verspohl EJ, Kukiolka H, Kluck M. Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. *Dtsch med Wschr.* 1984;109:369-73.
10. Horton BT, Peters GA. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases. *Headache.* 1963;3:214-26.
11. Kaube H, May A, Diener HC, Pfaffenrath V. Sumatriptan misuse in daily chronic headache. *BMJ.* 1994;308:1573.
12. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol.* 2004;3(8):475-83.
13. Diener HC, Katsarava Z, Limmroth V. Headache attributed to a substance or its withdrawal. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:589-99.
14. Abrams BM. Medication overuse headaches. *Med Clin North Am.* 2013;97(2):337-52.
15. Diener HC. Therapie des analgetika-induzierten Dauerkopfschmerzes. *Dtsch Med Wschr.* 1988;113:475-6.

16. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, et al. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8):1848-57.
17. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology.* 2006;66(2):193-7.
18. 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(6):409-25.
19. Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z, Diener HC, Moebus S, Yoon MS. Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. *J Headache Pain.* 2013;14:40.
20. Henning V, Katsarava Z, Obermann M, Moebus S, Schramm S. Remission of chronic headache: Rates, potential predictors and the role of medication, follow-up results of the German Headache Consortium (GHC) Study. *Cephalalgia.* 2018;38(3):551-60.
21. 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
22. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology.* 2004;62(5):788-90.
23. 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(7):1011-4.
24. Créac'h C, Radat F, Mick G, Guegan-Massardier E, Giraud P, Guy N, et al. One or Several Types of Triptan Overuse Headaches? *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2009;49(4):519-28.
25. Bigal ME, Borucho S, Serrano D, Lipton RB. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the USA. *Cephalalgia.* 2009;29(8):891-7.
26. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhambri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain.* 2016;17(1):107.
27. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Medication overuse headache and chronic migraine in a specialized headache centre: field-testing proposed new appendix criteria. *Cephalalgia.* 2009;29(2):214-20.
28. Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache.* 1988;28(1):61-2.



29. 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.
30. Onder H, Ulusoy EK, Aslanyavrusu M, Akturk T, Arslan G, Akkurt I, et al. The prevalence of papilledema in patients with migraine: a crucial cooccurrence of migraine and idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Sci*. 2020;41(9):2613-20.
31. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: part I – a systematic review of the epidemiology of obesity and headache. *Headache*. 2014;54(2):219-34.
32. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, Cupini LM, Bernardi G, Bono G, et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study. *Eur J Neurol*. 2015.
33. Westergaard ML, Glumer C, Hansen EH, Jensen RH. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. *Cephalalgia*. 2016;36(1):15-28.
34. Ljubisavljevic M, Ignjatovic A, Djordjevic V, Pesic MH, Ljubisavljevic S. Depression, Anxiety, Stress, and Health-Related Quality of Life Among Patients With Medication Overuse Headache in a Tertiary Headache Center: A Cross-Sectional Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021;33(2):132-43.
35. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trondelag health studies. Pain*. 2012;153:56-61
36. Fritsche G, Frettlöh J, Huppe M, Dlugaj M, Matatko N, Gaul C, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain*. 2010;151(2):404-13.
37. 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(9):1097-105.
38. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain*. 2013;14:10; doi: .1186/29-2377-14-10.
39. Grande RB, Aaseth K, Benth JS, Lundqvist C, Russell MB. Reduction in medication-overuse headache after short information. *The Akershus study of chronic headache. Eur J Neurol*. 2011;18(1):129-37.
40. Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, Lundqvist C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care – the BIMOH study. *Eur J Neurol*. 2016;23 Suppl 1:28-35.

41. Kristoffersen ES, Straand J, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Predictors of successful primary care detoxification treatment for medication-overuse headache. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(5):486-94.
42. 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(7):883-91.
43. Corbelli I, Sarchielli P, Eusebi P, Cupini LM, Caproni S, Calabresi P. Early management of patients with medication-overuse headache: results from a multicentre clinical study. *Eur J Neurol.* 2018;25(8):1027-33.
44. Krause SJ, Stillman MJ, Tepper DE, Zajac D. A Prospective Cohort Study of Outpatient Interdisciplinary Rehabilitation of Chronic Headache Patients. *Headache.* 2017;57(3):428-40.
45. Rothrock JF, Parada VA, Sims C, Key K, Walters NS, Zweifler RM. The impact of intensive patient education on clinical outcome in a clinic-based migraine population. *Headache.* 2006;46(5):726-31.
46. Hering-Hanit R, Cohen A, Horev Z. Successful withdrawal from analgesic abuse in a group of youngsters with chronic daily headache. *J Child Neurol.* 2001;16:448-9.
47. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache.* 2010;50(10):1597-611.
48. Wallasch TM, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain.* 2012;13(7):521-9.
49. Grazi L, Raggi A, D'Amico D, Sansone E, Leonardi M, Andrasik F, et al. A prospective pilot study of the effect on catecholamines of mindfulness training vs pharmacological prophylaxis in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2019;39(5):655-64.
50. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, Schytz JB, Jensen RH. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia.* 2018;38(7):1316-25.
51. Mose LS, Bornhøft JO, Primdahl J, Gram B. Coping and Motivation for Change – An Interview Study of the Experience From Participation in an Educational Program for Patients With Medication-Overuse Headache. *J Patient Exp.* 2021;8:23743735211034289.
52. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007;27(7):814-23.
53. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47(2):170-80.

54. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache*. 2009;49(8):1153-62.
55. Mei D, Ferraro D, Zelano G, Capuano A, Vollono C, Gabriele C, et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(5):269-75.
56. 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.
57. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA 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.
58. 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(1-2):48-56.
59. 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(20):e2309-e20.
60. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynek J, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021;41(3):340-52.
61. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):814-25.
62. 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(1):114.
63. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10203):1030-1040.
64. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;333102420905132.

65. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94(13):e1365-e77.
66. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, Cowan R, Starling AJ, Diamond ML, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. <https://doi.org/10.1111/head.14036>(n/a).
67. 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: The Journal of Head and Face Pain*. 61(9):1421-1431
68. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1289-97.
69. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain*. 2012;13(8):677-84.
70. Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedi M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topiramate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2):74-8.
71. Rudra RT, Gordin V, Xu L. Acupuncture in the Management of Medication Overuse and Drug-induced Aseptic Meningitis Headache: A Case Report. *J Acupunct Meridian Stud*. 2020;13(2):58-60.
72. Roceanu A, Antochi F, Bajenaru O. Chronic migraine – new treatment options. *Maedica (Bucur)*. 2014;9(4):401-4.
73. Ray JC, Kapoor M, Stark RJ, Wang S-J, Bendtsen L, Matharu M, et al. Calcitonin gene related peptide in migraine: current therapeutics, future implications and potential off-target effects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2021:jnnp-2020-324674.
74. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cerebrovascular disease. *ScientificWorldJournal*. 2002;2:1484-90.
75. Peskar BM, Wong HC, Walsh JH, Holzer P. A monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide abolishes capsaicin-induced gastroprotection. *Eur J Pharmacol*. 1993;250(1):201-3.
76. Smillie SJ, King R, Kodji X, Outzen E, Pozsgai G, Fernandes E, et al. An ongoing role of  $\alpha$ -calcitonin gene-related peptide as part of a protective network against hypertension, vascular hypertrophy, and oxidative stress. *Hypertension*. 2014;63(5):1056-62.
77. Evans RW. Raynaud's Phenomenon Associated With Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Antagonists. *Headache*. 2019;59(8):1360-4.

78. Manickam AH, Buture A, Tomkins E, Ruttledge M. Raynaud's phenomenon secondary to erenumab in a patient with chronic migraine. *Clin Case Rep.* 2021;9(8):e04625.
79. Lo CCW, Moosavi SM, Bubb KJ. The Regulation of Pulmonary Vascular Tone by Neuropeptides and the Implications for Pulmonary Hypertension. *Front Physiol.* 2018;9:1167.
80. Khalil Z, Helme R. Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996;51(5):B354-61.
81. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz.* 2017;31(5):433-47.
82. Rausa M, Palomba D, Cevoli S, Lazzerini L, Sancisi E, Cortelli P, et al. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. *J Headache Pain.* 2016;17(1):87.
83. Grazi 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(1):15.
84. Bottiroli S, Viana M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Galli F, et al. Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse. *Cephalalgia.* 2016;36(14):1356-65.
85. Mose LS, Jensen RH, Nygaard NPB, Pedersen SS, Gram B. Use of coping strategies in the management of medication overuse headache. *Patient Education and Counseling.* 2022;105(2):390-397.
86. Westergaard ML, Lau CJ, Allesøe K, Andreassen AH, Jensen RH. Poor social support and loneliness in chronic headache: Prevalence and effect modifiers. *Cephalalgia.* 2021;41(13):1318-31.
87. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology.* 2006;66(12):1894-8.
88. 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(5):505-12.
89. Créac'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(11):1189-98.

90. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014;34(9):645-55.
91. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36(4):371-86.
92. Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Gronning M, Helde G, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*. 2009;29(2):221-32.
93. 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(11):834-44.
94. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1069-78.
95. 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(6):1162-70.
96. Nielsen M, Carlsen LN, Munksgaard SB, Engelstoft IMS, Jensen RH, Bendtsen L. Complete withdrawal is the most effective approach to reduce disability in patients with medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2019;39(7):863-72.
97. Freitag FG, Lake A, 3rd, Lipton R, Cady R, Diamond S, Silberstein S, et al. Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. *Headache*. 2004;44(4):342-60.
98. 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;57:1694-8.
99. Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007;69(1):26-31.
100. 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(3):202-7.
101. 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(1):56.
102. 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, double-blind clinical trial. *Headache*. 2015;55(1):128-35.

103. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia*. 2000;20:107-13.
104. 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(11):2025-9.
105. Krymchantowski AV, Tepper SJ, Jevoux C, Valenca M. Medication-Overuse Headache: Protocols and Outcomes in 149 Consecutive Patients in a Tertiary Brazilian Headache Center. *Headache*. 2017;57(1):87-96.
106. Raggi A, Giovannetti AM, Leonardi M, Sansone E, Schiavolin S, Curone M, et al. Predictors of 12-Months Relapse After Withdrawal Treatment in Hospitalized Patients With Chronic Migraine Associated With Medication Overuse: A Longitudinal Observational Study. *Headache*. 2017;57(1):60-70.
107. Bottiroli S, Allena M, Sances G, De Icco R, Avenali M, Fadic R, et al. Psychological, clinical, and therapeutic predictors of the outcome of detoxification in a large clinical population of medication-overuse headache: A six-month follow-up of the COMOESTAS Project. *Cephalalgia*. 2019;39(1):135-47.
108. Liu H, Zhang M, Chen X, Sun S, Dong Z, Yu S. Rates and Predictors of Relapse in Medication Overuse Headache: A Clinic-Based Study from China. *Eur Neurol*. 2019;82(4-6):68-74.
109. 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(2):225-36.
110. Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z, Pavlovic A, Mijajlovic M, Radojicic A, et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2018;38(2):265-73.
111. Gaul C, van Doorn C, Webering N, Dlugaj M, Katsarava Z, Diener HC, et al. Efficacy of a headache specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment in a tertiary headache center. *J Headache Pain*. 2011;12:348.



# Impressum

© 2022 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz  
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

### Mitglieder

Prof. Dr. med. Christian Gerloff  
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee  
Prof. Dr. med. Günter Höglinger  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Götz Thomalla  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Christian Weimar  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org