

## Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

### Was gibt es Neues?

- Die diagnostischen Kriterien des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch wurden gegenüber 2005 geändert: Patienten mit chronischen Kopfschmerzen ( $\geq 15$  Tage/Monat), die regelmäßig ( $> 10$ – 14 Tage/Monat, je nach Substanzklasse) Schmerz- bzw. Migränemittel einnehmen, erfüllen die Kriterien des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch. Die Besserung des Kopfschmerzes nach der Entzugsbehandlung ist für die Diagnose des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch nicht mehr zwingend erforderlich.
- Eine Prophylaxe mit Topiramaten ist bei einem Teil der Patienten mit Migräne und Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch in der Lage, die Attackenfrequenz soweit zu reduzieren, dass die Kriterien des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch nicht mehr erfüllt werden (**B**).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Behandlung des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch soll multidisziplinär durch Neurologen/Schmerztherapeuten und Psychologen erfolgen (**B**).
- Der Medikamentenentzug ist Mittel der Wahl (**A**).
- Der Entzugskopfschmerz kann mit Kortikoiden (100 mg für 5 Tage) behandelt werden (**C**).
- Gleichzeitig mit der Entzugsbehandlung soll die Prophylaxe des zugrunde liegenden primären Kopfschmerzes (Migräne bzw. Kopfschmerz vom Spannungstyp) eingeleitet werden (**A**).
- Die Prophylaxe des zugrunde liegenden primären Kopfschmerzes soll zeitgleich mit der Entzugsbehandlung (und nicht erst nach der Entzugsbehandlung) eingeleitet werden (**C**).
- Zur Vermeidung von Rückfällen sollten die Patienten nach der Entzugsbehandlung über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr regelmäßig neurologisch und psychologisch nachbetreut werden (**C**).

### Definition

Der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch ist ein chronischer ( $\geq 15$  Tage/Monat) Kopfschmerz, der infolge einer regelmäßigen (an 10– 15 Tagen/Monat, seit  $\geq 3$  Monaten) Schmerz- oder Migränemittelleinnahme entsteht bzw. sich entscheidend verschlechtert (**Tab. 1**) (Olesen et al. 2006). Der Übergebrauch jeglicher Kopfschmerzmittel (Analgetika, Ergotamin, Triptane, Benzodiazepine, Opiate) kann zur Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch führen (Horton u. Peters 1963, Dichgans et al. 1984, Kaube et al. 1994, Diener u. Limmroth 2004).

**Tabelle 1** Diagnostische Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) für den Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

**A.** Kopfschmerz an  $\geq 15$  Tagen/Monat

**B.** Übergebrauch jeglicher Schmerzmittel seit  $> 3$  Monaten

- An  $\geq 10$  Tagen pro Monat für:
  - Ergotamin
  - Triptane
  - Opiode
  - Kombinationsanalgetika
- An  $\geq 15$  Tagen pro Monat für:
  - Einfache Analgetika

**C.** Entwicklung oder deutliche Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit während des Schmerzmittelübergebrauchs

## Epidemiologie

Die Prävalenz des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch in der allgemeinen Bevölkerung beträgt ca. 1– 2% (Diener u. Limmroth 2004). Studien speziell zum Triptan-Übergebrauch und triptaninduzierten Kopfschmerz gibt es nur wenige. In Dänemark wurde im Jahr 1995 im Verschreibungsregister eine Prävalenz der Sumatriptan-Einnahme in der dänischen Bevölkerung von 0,78% festgestellt. Von diesen 0,78% lag bei 5% ein täglicher Sumatriptan-Übergebrauch vor (Gaist et al. 1998).

## Klinik und Risikofaktoren

Typischerweise entwickeln Patienten mit primären Kopfschmerzen wie Migräne oder einem Kopfschmerz vom Spannungstyp bei Medikamentenübergebrauch chronische Kopfschmerzen (Diener u. Limmroth 2004, Zeeberg et al. 2006). Einzelfallberichte beschreiben Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch auch bei Patienten mit Clusterkopfschmerz. Diese Patienten haben häufig zusätzlich zu ihrem Clusterkopfschmerz eine Migräne oder eine familiäre Belastung hinsichtlich Migräne (Paemeleire et al. 2006). Patienten mit anderen Schmerzen (z. B. Rückenschmerzen, Arthritis) ohne primäre Kopfschmerzen entwickeln keine chronischen Kopfschmerzen, auch wenn sie regelmäßig Schmerzmittel einnehmen (Lance et al. 1988, Bahra et al. 2003). Patienten mit Analgetika übergebrauch entwickeln in der Regel einen diffusen holokraniellen, dumpf-drückenden Kopfschmerz ohne vegetative Begleiterscheinungen. Migränepatienten mit Triptan-Übergebrauch entwickeln häufig zunächst eine Zunahme der Migränefrequenz und später einen pulsierenden klopfenden Kopfschmerz, teilweise in Verbindung mit Übelkeit. Die für die Entwicklung des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch kritische Einnahmedauer und -frequenz sind am kürzesten und niedrigsten für Triptane und Mutterkornalkaloide und länger und höher für Analgetika (Evers et al. 1999, Limmroth et al. 2002). Diese Unterschiede finden sich in den neuesten Kriterien der IHS wieder.

Praktisch alle Querschnittsstudien zeigen eine signifikante Assoziation zwischen dem Medikamentenübergebrauch und chronischen Kopfschmerzen. Auch die prospektiven Längsschnittstudien belegen eindeutig den kausalen Zusammenhang zwischen dem Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln und der Kopfschmerzchronifizierung (Scher et al. 2003, Zwart et al. 2003, Katsarava et

al. 2004). Weitere Risikofaktoren sind Übergewicht, niedriger sozialer Status und eine depressive Erkrankung (Bigal et al. 2005).

## Diagnostik

Die Diagnose des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch wird klinisch gestellt und erfordert in der Regel keine Zusatzuntersuchungen. Im Einzelfall (bei Erstmanifestation des chronischen Kopfschmerzes im hohen Alter, untypischer Symptomatik oder auffälliger neurologischer Untersuchung) sollten zum Ausschluss des symptomatischen Kopfschmerzes ein CT oder MR des Schädels und bei Verdacht auf eine chronisch entzündliche Ursache oder eine Liquorzirkulationsstörung eine Liquoruntersuchung mit Druckmessung durchgeführt werden.

## Therapie

### Empfehlungen

- Die Behandlung des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch soll multidisziplinär durch Neurologen und Psychologen erfolgen (↑) (B).
- Der Medikamentenentzug ist Mittel der Wahl (A).
- Der Entzugskopfschmerz kann mit Kortikoiden (100 mg für 5 Tage) behandelt werden (C).
- Gleichzeitig mit der Entzugsbehandlung soll die Prophylaxe des zugrunde liegenden primären Kopfschmerzes (der Migräne bzw. des Kopfschmerzes vom Spannungstyp) eingeleitet werden (A).
- Eine Prophylaxe mit Topiramat ist bei einem Teil der Patienten mit Migräne und Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch in der Lage, die Attackenfrequenz soweit zu reduzieren, dass die Kriterien des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch nicht mehr erfüllt werden (↑) (B).
- Zur Vermeidung der Rückfälle sollen die Patienten nach der Entzugsbehandlung über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr regelmäßig neurologisch und psychologisch nachbetreut werden (↔) (C).

Bisher gibt es nur eine unveröffentlichte randomisierte Studie, die die Einleitung einer medikamentösen Prophylaxe mit einem Medikamentenentzug verglich. Daher wird zur Therapie des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch weiterhin der Entzug der übergebrauchten Substanzen empfohlen. Es gibt zahlreiche prospektive Studien, die eine eindeutige Besserung der Kopfschmerzen nach Medikamentenentzug berichten (↑↑) (Katsarava u. Jensen 2007). Bisher wurde die Meinung vertreten, dass eine medikamentöse Prophylaxe bei Patienten mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch nicht wirksam ist, solange täglich oder häufig Migräne- und Schmerzmittel eingenommen werden. Die CHROME-Studie zeigte allerdings, dass Patienten mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch, die mit Topiramat behandelt werden, in 50% der Fälle eine signifikante Reduktion der Migränetage erfahren (↑). Diese Patienten reduzieren auch die Zahl der Tage mit Einnahme von Migränemitteln, so dass sie nicht mehr die Kriterien eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch erfüllen (Diener et al. 2007). Daher ist vor einer formalen Entzugsbehandlung ein Therapieversuch mit einer medikamentösen Prophylaxe wie z. B. mit Topiramat zur Migräneprophylaxe gerechtfertigt (↑).

### Medikamentenentzug

Bei Patienten ohne wesentliche Komorbidität oder Missbrauch psychotroper Substanzen kann der Entzug ambulant oder tagesklinisch erfolgen (↑). Ein stationärer Entzug bietet hier keine Vorteile

(Rossi et al. 2006). Der Entzug soll ambulant oder tagesklinisch durchgeführt werden, wenn die Patienten keine Barbiturate oder Tranquilizer einnehmen, hoch motiviert sind und eine gute familiäre Unterstützung zu erwarten ist. Ein stationärer Entzug ist notwendig, wenn der medikamenteninduzierte Kopfschmerz langjährig besteht, psychotrope Substanzen oder Opioide gebraucht wurden, der Patient schon erfolglose Selbstentzüge versucht hat, eine Depression vorliegt oder die sozialen Bindungen nicht ausreichend sind (**Tab. 2**) (**B**). Evidenzbasierte Daten für diese Empfehlung existieren allerdings nicht.

**Tabelle 2** Behandlungsstrategien des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch (↔)

Ambulante Entzugsbehandlung	Stationäre Entzugsbehandlung
<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Einnahme von Opioiden oder Tranquilizern</li> <li>Hohe Motivation</li> <li>Mithilfe durch die Familie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Langjähriger medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz</li> <li>Übergebrauch von Opioiden</li> <li>Einnahme psychotroper Substanzen (Schlafmittel, Tranquilizer, Anxiolytika)</li> <li>Mehrere erfolglose Selbstentzüge</li> <li>Angst des Patienten vor dem ambulanten Entzug</li> <li>Hoher Leistungsanspruch und Angst auszufallen</li> <li>Ungünstige familiäre Begleitumstände</li> <li>Ausgeprägte Begleitdepression</li> </ul>
Tagesklinische Entzugsbehandlung	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Komorbidität mit Depression oder Angsterkrankung</li> <li>Einnahme von Kombinationspräparaten</li> <li>Komorbidität mit anderen chronischen Schmerzen</li> </ul>	

### Therapie der Entzugserscheinungen

In den ersten 2– 6 Tagen erleiden die Patienten Entzugssymptome wie verstärkten (Entzugs-)Kopfschmerz, Übelkeit, arterielle Hypotonie, Tachykardie, Schlafstörungen, Unruhe, Angst und Nervosität. In der Regel steigt die Intensität des Entzugskopfschmerzes in den ersten Tagen nach dem Entzugsbeginn an, um sich dann wieder zwischen dem 6. und 8. Tag zu normalisieren (Katsarava et al. 2001). Patienten, die von einem triptaninduzierten Kopfschmerz entzogen werden, haben meist einen leichteren und kürzeren Entzug als Patienten mit einem Analgetika- oder Ergotaminentzug (Katsarava et al. 2001). Zur Behandlung des Entzugskopfschmerzes sowie anderer Entzugssymptome sind unterschiedliche Überbrückungstherapien mit Naproxen (↑) (Mathew 1987) oder Dihydroergotamin (↔) (Pringsheim u. Howse 1998) vorgeschlagen worden. Vielversprechend erscheint der Ansatz, den Entzugskopfschmerz mit Kortikoiden (↑) zu behandeln, um die positive Konditionierung Kopfschmerz – Schmerzmitteleinnahme – Kopfschmerz zu durchbrechen (Krymchantowski u. Barbosa 2000, Pageler et al. 2008) (**Tab. 3**). Es gibt allerdings auch eine randomisierte Studie, welche diese Ergebnisse nicht reproduzieren konnte (Boe et al. 2007).

Gleichzeitig mit der Entzugsbehandlung sollte eine medikamentöse Prophylaxe des primären Kopfschmerzes (Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp) eingeleitet werden (↔). Eine Prophylaxe, die vor dem Entzug nicht hilfreich war, kann nach dem Entzug dennoch wirksam werden (Zeeberg et al. 2006).

**Tabelle 3** Praktisches Vorgehen beim Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (↔)

1. Aufklärung des Patienten
2. Abruptes Absetzen aller Schmerzmittel
3. Behandlung der Entzugssymptome
  - Gegen Übelkeit und Erbrechen
    - Metoclopramid (Paspertin) 3x tägl. 20 Tropfen oder
    - Domperidon (Motilium) 3x tägl. 1 Tablette (10 mg)
  - Gegen Entzugskopfschmerz
    - Kortison (z. B. Prednison) 100 mg über 5 Tage
    - Ggf. nichtsteroidales Antirheumatikum, z. B. Naproxen 2x tägl. 500 mg
    - Bei stärkeren Kopfschmerzen 500– 1000 mg Acetylsalicylsäure i. v. (Aspirin i.v.)
4. Prophylaxe des primären Kopfschmerzes (Migräne bzw. Kopfschmerz vom Spannungstyp)
5. Verhaltenstherapeutische Begleittherapie

#### Verhaltenstherapie der Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch

Bei Patienten mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch ist ein überhöhtes Anspruchsniveau bezüglich des beruflichen oder familiären Engagements zu beobachten. Die Betroffenen fühlen sich durch die Kopfschmerzen in der Umsetzung ihres Anspruchs bedroht und nehmen kompensatorisch verstärkt Schmerzmittel ein. Die Schmerz-Attributionsstile von Patienten mit Medikamentenübergebrauch sind in der Regel external, d. h. auf Fremdhilfe ausgerichtet und die Patienten verfügen über sehr wenige Selbstkontrollkompetenzen (Fritsche et al. 2000). Für die psychologische Betreuung von Entzugspatienten bedeutet dies, dass die Betroffenen für die Zeit nach dem Entzug eine patientengerechte Anleitung zur Selbsthilfe bei der Modifikation des Einnahmeverhaltens erhalten müssen (↑). Dafür ist es notwendig, die Bedingungen der Schmerzmitteleinnahme genau zu explorieren, d. h.:

- die äußeren Reizbedingungen der Einnahme (z. B. Verfügbarkeit von Schmerzmitteln, unkontrolliertes Verschreibungsverhalten des Arztes) und
- die inneren Reizbedingungen der Einnahme (z. B. Einstellungsüberprüfung, Bewältigung von Risikofaktoren).

#### Evidenz der psychologischen Therapie der Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch

Patienten mit einem (fast) täglichen Kopfschmerz ohne Medikamentenübergebrauch erzielen in einer verhaltenstherapeutisch orientierten Behandlung geringere Erfolge als Patienten mit episodischen Kopfschmerzen (13% vs. 52% Symptomreduktion) (↑) (Bakal et al. 1981). Migränepatienten mit Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch profitieren von alleinigen verhaltenstherapeutischen Ansätzen ebenfalls in geringerem Umfang als Patienten mit einem „normalen“ Gebrauch (29% vs. 52% Symptomreduktion) (↑) (Michultka et al. 1989). In der Behandlung von Entzugspatienten hat sich die Kombination von verhaltenstherapeutischen und pharmakologischen Verfahren bewährt (↑↑). Mathew et al. (1990) fanden in einer Studie mit 200 Patienten eine bessere Effektivität für eine kombinierte versus eine unimodale medikamentöse Behandlung (72– 86% resp. 58%). Blanchard et al. (1992) berichteten für diese Patientengruppe eine Reduktion der Kopfschmerzaktivität von mehr als 50%, die noch nach einem Jahr nachweisbar war. Die 61 kombiniert behandelten Migränepatienten mit medikamenteninduziertem Kopfschmerz aus der Studie von Grazi et al. (2002) berichteten noch 3 Jahre nach der Behandlung weniger Kopfschmerztage, einen reduzierten Medikamentenverbrauch und eine geringere Rückfallrate als nur medikamentös behandelte Patienten.

## Rückfälle

Etwa 30% aller Patienten werden bereits im ersten Jahr trotz einer erfolgreichen Entzugstherapie rückfällig. Weitere Studien mit längerer Betreuung der entzogenen Patienten bis zu einem Zeitraum von 6 Jahren zeigen Rückfallquoten im Durchschnitt von ebenfalls 32% (Katsarava et al. 2005). Dies deutet darauf hin, dass das erste Jahr nach dem Entzug für die Patienten die größte Gefahr darstellt. Als Prädiktoren für den Rückfall konnten männliches Geschlecht, Kopfschmerzen vom Spannungstyp als primärer Kopfschmerz sowie der Übergebrauch von Kombinationspräparaten oder Opioiden nachgewiesen werden (Suhr et al. 1999). In neueren Studien zum triptaninduzierten Kopfschmerz zeigten die Patienten mit Triptan-Übergebrauch eine deutlich bessere Langzeitprognose im Vergleich zu Patienten mit einem Analgetika- bzw. Ergotamin-Übergebrauch (Katsarava et al. 2005).

Nach dem Entzug sollte der Patient ein Kopfschmerztagebuch führen und seine Medikamenteneinnahme kontrollieren. Die Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln sollte nur an maximal 10 Tagen erfolgen.

## Besonderheiten für die Schweiz

Noch vor wenigen Jahren wurde bei einer geringen Anzahl schwerstbetroffener Patienten mit Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz nach dem Akutentzug eine psychosomatische Rehabilitation durchgeführt. Seit 2005 hat sich für Patienten, die nach stationärem Entzug rückfällig geworden sind, eine Kopfschmerz-Neurorehabilitation als Standard etabliert und wird von den meisten Kassen, wie auch der Schweizerischen Unfall-Versicherung (SUVA) bei Patienten mit Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz nach Schädel-Hirn-Trauma, unterstützt. Sie basiert auf einem Verständnis der Kopfschmerzen als neurobiologische Erkrankungen und besteht aus evidenzbasierten Modulen pharmakotherapeutischer und nichtpharmakologischer prophylaktischer Maßnahmen sowie Edukation. Eine wissenschaftliche Untersuchung der Wirksamkeit der Rehabilitation als Gesamtes wird aktuell durchgeführt.

## Expertengruppe

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Neurologische Klinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum (WKZ), Universitätsklinikum Essen*

*Prof. Dr. Stefan Evers, Universitätsklinik für Neurologie, Universität Münster*

*Dr. Günther Fritsche, Psychologische Schmerztherapie und WKZ, Neurologische Universitätsklinik, Essen*

*PD Dr. Zaza Katsarava, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Essen*

*Prof. Dr. Peter Kropp, Medizinische Psychologie, Universität Rostock*

*PD Dr. Volker Limmroth, Neurologische Klinik, Krankenhaus Köln-Merheim*

*PD Dr. Arne May, Klinik für Neurologie und Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg*

*Dr. Uwe Meier, Neurologe, Grevenbroich (für den BDN)*

*Dr. Volker Pfaffenrath, Neurologe, München*

### Für die Schweiz:

*PD Dr. Peter Sandor, Neurologische Klinik, Universitätsspital, Zürich*

### Für Österreich:

*Dr. Christian Lampl, Abteilung für Allgemeine Neurologie und Schmerzmedizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Linz*

**Federführend:** *Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Hufelandstraße 55, 45122 Essen*

*E-Mail: [hans.diener@uni-duisburg-essen.de](mailto:hans.diener@uni-duisburg-essen.de)*

Die Leitlinie wurde im Delphi-Verfahren entwickelt. Erstmals erstellt im November 2007, abschließend diskutiert am 15. 01. 2008.

Es handelt sich um eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der DGN.

### Literatur

- 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– 190.
- Bakal DA, Demjen S, Kaganov JA. Cognitive behavioral treatment of chronic headache. *Headache* 1981;21:81– 86.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic migraine is an earlier stage of transformed migraine in adults. *Neurology* 2005;65(10):1556– 1561.
- Blachard EB, Taylor AE, Dentinger MP. Preliminary results from the self-regulatory treatment of high medication consumption headache. *Biofeedback Self Reg* 1992;17:179– 202.
- Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. A randomised double-blind study. *Neurology* 2007;69(1):26– 31.
- Dichgans J, Diener HC, Gerber WD, Verspohl EJ, Kukiolka H, Kluck M. Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. *Dtsch Med Wschr* 1984;109:369– 373.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene J, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby P. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814– 823.
- Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurology* 2004;3:475– 483.
- Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt I-W, et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999;22: 201– 206.
- Fritsche G, Nitsch C, Pietrowsky R, Diener HC. Psychologische Deskriptoren des Schmerzmittelabusus und des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes. *Schmerz* 2000;14:217– 255.
- Gaist D, Tsiropoulos I, Sindrup SH, Hallas J, Rasmussen BK, Kragstrup J. Inappropriate use of sumatriptan: population based register and interview study. *Br J Med* 1998;316:1352– 1353.
- Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache* 2002; 42(6):483– 490.
- 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– 226.
- 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– 1698.
- Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol* 2007;20:326– 330.
- Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005;25(1): 12– 15.

- 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;62:788– 790.
- Kaube H, May A, Diener HC, Pfaffenrath V. Sumatriptan misuse in daily chronic headache. *Br Med J* 1994;308:1573.
- Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000;20:107– 113.
- Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headache de novo? *Headache* 1988;38:61– 62.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener H. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002;59:1011– 1014.
- Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal with naproxen. *Headache* 1987;27:130– 133.
- Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache – clinical features and management. *Headache* 1990;30(10): 634– 638.
- Michultka DM, Blanchard EB, Appelbaum KA, Jaccard J, Dentinger MP. The refractory headache patient. II. High medication consumption (analgesic rebound) headache. *Behav Res Ther* 1989;27:411– 420.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26(6):742– 746.
- Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006;67(1):109– 113.
- Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008;28(2):152– 156.
- Pringsheim T, Howse D. In-patient treatment of chronic daily headache using dihydroergotamine: a long-term follow-up study. *Can J Neurol* 1998;25:146– 150.
- 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– 1105.
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81– 89.
- Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow I, Grotemeyer KH, Husstedt IW. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999;19:44– 49.
- Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006;26(10):1192– 1198.
- Zwart J, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Holmen J. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: The Head-HUNT Study. *Neurology* 2003;61:160– 164.