

1

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Chronifizierungsfaktoren des „MOH“

Universitätsmedizin Rostock

1

Inhalt

2

- Grundlagen
- Kosten von Kopfschmerzerkrankungen
- MOH - Kriterien
- Häufiger Gebrauch von Akutmedikation – warum?
- MOH-Mechanismus (physiologisch/ertheoretisch)
- Behandlung

Universitätsmedizin Rostock

2

Grundlagen

3

MOH – medication overuse headache

IHS 1988: „drug induced headache“, Schmerzentwicklung durch Übergebrauch unterschiedlicher Substanzen zur symptomatischen Behandlung

Silberstein/Lipton 1994 Differenzierung zwischen episodischer und chronischer Form des Kopfschmerzes („transformed migraine“) mit oder ohne „medication overuse“

IHS 2004: „chronische Migräne“ als Komplikation der Migräne
MOH als Symptome wegen der Einnahme von Medikamenten

IHS Revision 2006 „MOH“ und „wahrscheinlich chronische Migräne“

→ MOH aus der klinischen Praxis weil Akutpräparate diesen KS auslösen können

Universitätsmedizin Rostock

3

4

Ist MOH ein Problem?

Universitätsmedizin Rostock

4

Kosten von Kopfschmerzerkrankungen

5

Erkrankung	Kosten pro Person und Jahr	Kosten insgesamt
Migräne	1.222.-	111 Mrd. (64%)
TTH	303.-	21 Mrd. (12%)
MOH	3.561.-	37 Mrd. (21%)
andere KS	253.-	3 Mrd. (2%)

	insgesamt	172 Mrd.

Direkte Kosten: Medikation, Krankenversorgung

Indirekte Kosten: Arbeitsunfähigkeit, Produktivitätsverlust

Linde et al. 2012 Eur J Neurol. 19(5):703-711 (Eurolight Project)

Universitätsmedizin Rostock

5

Kosten von Kopfschmerzerkrankungen

6

Europäischer Stabilitätsmechanismus (ESM)

Euro-Land	Anteil am ESM in %	Kapitalzeichnung in Mrd. €
Belgien	3,4771	24,3397
Deutschland	27,1464	190,0248
Estland	0,1860	1,3020
Finnland	1,7974	12,5818
Frankreich	20,3859	142,7013
Griechenland	2,8167	19,7169
Irland	1,5922	11,1454
Italien	17,9137	125,3959
Luxemburg	0,2504	1,7528
Malta	0,0731	0,5117
Niederlande	5,7170	40,0190
Osterreich	2,7834	19,4838
Portugal	2,5092	17,5644
Slowakei	0,8240	5,7680
Slowenien	0,4276	2,9932
Spanien	11,9037	83,3259
Zypern	0,1962	1,3734
Gesamt	100,0000	700,0000

NRW: Hannelore Kraft muss 172 Milliarden Euro Schulden abbauen

Deutsche Mittelstands Nachrichten | Veröffentlicht: 14.05.12, 01:58 | Aktualisiert: 14.05.12, 01:58 | 0/4 Kommentare

Nach ihrem Wahlsieg wartet auf Hannelore Kraft eine Herkules-Aufgabe: Nordrhein-Westfalen stöhnt unter einer enormen Schuldenlast. Die politischen Optionen in Düsseldorf unterscheiden sich kaum von jenen in Paris, Rom oder Athen.

Universitätsmedizin Rostock

6

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

Entwicklungsstufe: S1

Federführend:
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
PD Dr. Charly Gaul, Königstein
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)

Was gibt es Neues?

- [Die neue Klassifikation der Kopfschmerzen durch die International Headache Society (IHS) spezifiziert genauer 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 wichtigsten Risikofaktoren für einen MOH sind: primäre Kopfschmerzen, wie 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 Angsterkrankungen.
- [Nicht medikamentöse Maßnahmen ergänzen die medikamentöse Prophylaxe bei MOH.

Universitätsmedizin Rostock

7

Diagnostische Kriterien für einen MOH

- A) Kopfschmerzen an > 15 Tagen/Monat bei einem Patienten mit einem vorbestehenden Kopfschmerzsyndrom
- B) Regelmäßiger Übergebrauch über mehr als drei Monate eines oder mehrerer Medikamente, die für die Akutbehandlung oder symptomatische Behandlung von Kopfschmerzen eingenommen werden
- C) Einfache Analgetika an > 15 Tagen/Monat
- D) Kombinationsanalgetika, Triptane, Mutterkornalkaloide oder Opioide an > 10 Tagen/Monat
- E) Der Übergebrauch jeglicher Schmerz- oder Migränemedikation kann zu einem Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln führen.

Universitätsmedizin Rostock

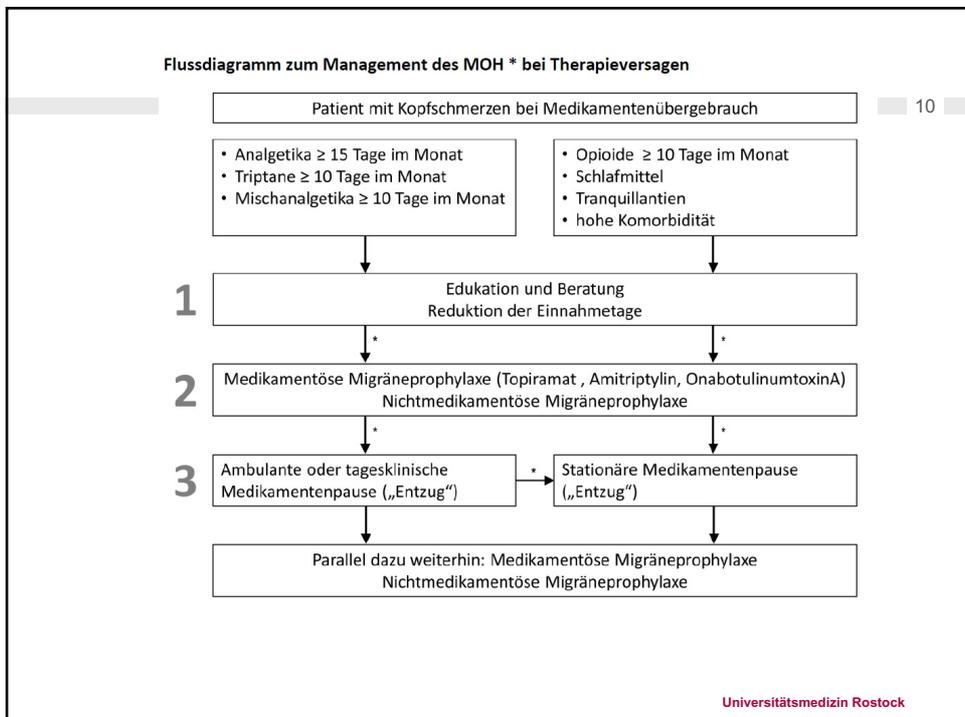
8

Maßnahme	Dosis
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	regelmäßige Einnahme von einem einfachen Analgetikum an mindestens 15 Tagen pro Monat über mehr als 3 Monate
8.2.3.1 Paracetamol	
8.2.3.2 NSARs/NSAID	
8.2.3.2.1 ASS	
8.2.3.3 andere Nichtopioid-Analgetika	
8.2.4 Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch durch Opioide	regelmäßige Einnahme von mindestens einem Opiat 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. Opiaten) 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. Opiaten) 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

9

Universitätsmedizin Rostock

9



10

Universitätsmedizin Rostock

10

TABELLE 1		
Definition von Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln*		
Kriterien		
A	Kopfschmerz an ≥ 15 Tagen im Monat bei einem Patienten mit vorbestehender Kopfschmerzkrankung	
B	regelmäßiger Übergebrauch für ≥ 3 Monate einer oder mehrerer Medikamente, die als Akut- oder symptomatische Medikation bei Kopfschmerz eingesetzt werden können	
C	durch eine andere ICHD-3 Diagnose nicht besser erklärt	
Untergruppen		
Einnahme		
8.2.1	Ergotamin-Übergebrauchskopfschmerz (Mutterkornalkaloide)	an ≥ 10 Tagen/Monat
8.2.2	Triptan-Übergebrauchskopfschmerz	an ≥ 10 Tagen/Monat
8.2.3	Nichtopioid-Analgetika-Übergebrauchskopfschmerz - Paracetamol - nichtsteroidale Antirheumatika - Acetylsalicylsäure - andere Analgetika	an ≥ 15 Tagen/Monat
8.2.4	Opioid-Übergebrauchskopfschmerz	an ≥ 10 Tagen/Monat
8.2.5	Kombinationsanalgetika (zwei oder mehr Analgetika oder Koffein)	an ≥ 10 Tagen/Monat

* „medication overuse headache“ (MOH), gemäß der Diagnosekriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (ICHD-3) (e55)

Diener et al. 2018 **Universitätsmedizin Rostock**

11

Kriterien für einen MOH				
Kriterien für MOH				
<ul style="list-style-type: none"> - Kopfschmerz an mehr als an 14 Tagen pro Monat für vier oder mehr Stunden pro Tag - davon mindestens an 8 Tagen Migräne - für wenigstens drei Monate - exzessiver Gebrauch an Akutmedikation 				
Auftreten eines MOH				
Art	Einnahmedauer	Symptomatik	kritische Grenze	Entzugsdauer
- Triptan	1,7 Jahre	migräneartig	10 Tage/Monat	4,1 Tage
- Ergotamin	2,7 Jahre	migräneartig	10 Tage/Monat	6,7
- Opiate	4,8 Jahre	TTH-artig	8 Tage/Monat	cave!
- Analgetika	4,8 Jahre	TTH-artig	15 Tage/Monat	9,5

(Katsarava et al. 2001a, b, Limmroth et al. 2002, Tepper 2012)

Universitätsmedizin Rostock

12

TABELLE 2		
Risikofaktoren für die Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln*		
Risikofaktor	Odds Ratio	95%-KI
Alter (< 50 Jahre)	1,8	[1,3; 2,4]
weibliches Geschlecht	1,9	[1,4; 2,6]
niedriges Bildungsniveau	1,9	[1,2; 3,0]
chronische muskuloskeletale Beschwerden	1,9	[1,4; 2,7]
gastrointestinale Störungen	1,6	[1,1; 2,2]
Angsterkrankung oder Depression	4,7	[2,4; 9,0]
Rauchen	1,8	[1,2; 2,5]
körperliche Inaktivität	2,7	[1,2; 6,3]
metabolisches Syndrom	5,3	[1,6; 24,6]
regelmäßige Einnahme von Tranquillanzien	5,2	[3,0; 9,0]
regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure	0,5	[0,3; 0,9]
häufige Einnahme von Ibuprofen	0,7	[0,5; 1,0]
häufige Einnahme von Opioiden	2,3	[1,3; 3,9]

* Daten aus Norwegen (33), den USA (34) und China (35), adaptiert nach Diener et al. (2016) (36)
95%-KI: 95%-Konfidenzintervall.

Diener et al. 2018

Universitätsmedizin Rostock

13

Es gilt:

MOH – Patienten haben eine episodische Geschichte hinter sich,

ABER

Nicht jeder episodische „Übergebraucher“ wird zum MOH-Patienten (Vincent 2012)

Universitätsmedizin Rostock

14

Häufiger Gebrauch von Akutmedikation – warum?

15

- Kopfschmerz-Intensität
 - Häufigkeit der Anfälle
 - Angst vor Verlust der sozialen Funktion
 - Anwesenheit einer F-Diagnose (Korbidität von Angst und Depression)
 - Annahme, dass KS-Medikation der einzige Weg sei
 - Fehlende alternative Schmerz-Bewältigungsmechanismen
 - Angst vor Kopfschmerz
 - Funktionslust
 - Substanzabhängigkeit
- > MOH durch Substanzen und durch Verhaltensfaktoren
-> wird das Akutpräparat nicht früh genug eingenommen -> extrem starker Schmerz

Universitätsmedizin Rostock

15

Häufiger Gebrauch von Akutmedikation – warum?

16

- Kopfschmerz-Intensität
 - Häufigkeit der Anfälle
 - **Anwesenheit einer F-Diagnose (Korbidität von Angst und Depression)**
 - **Annahme, dass KS-Medikation der einzige Weg sei**
 - **Fehlende alternative Schmerz-Bewältigungsmechanismen**
 - **Angst vor Verlust der sozialen Funktion**
 - **Angst vor Kopfschmerz**
 - **Funktionslust**
 - **Substanzabhängigkeit**
- > MOH durch Substanzen und durch **Verhaltensfaktoren**
-> wird das Akutpräparat nicht früh genug eingenommen -> extrem starker Schmerz
also: „vorsorgliche“ Einnahme

Universitätsmedizin Rostock

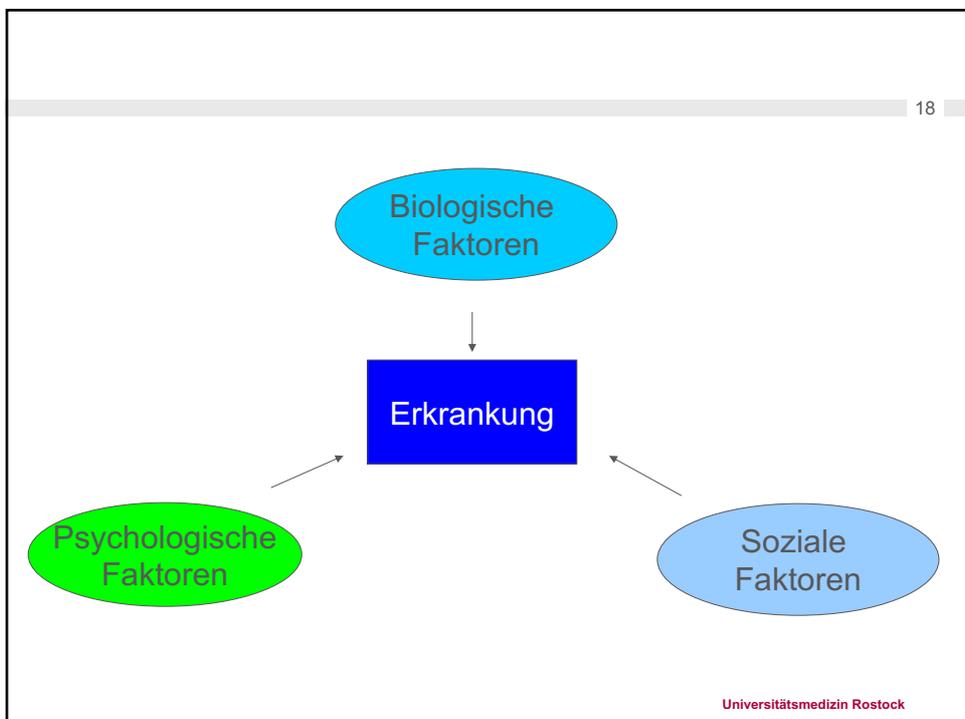
16

17

„Häufiger Gebrauch“
mit Verhaltensfaktoren assoziiert

Universitätsmedizin Rostock

17



18

Wie kommt es zum MOH?

19

Biologie

Änderungen in der Homöostase
kortikale Plastizität
Änderung sensorischer Schwellen

Psychologie

Klassische Konditionierung
Operante Konditionierung
Kontrollverlust

Soziale Umgebung

soziale Unterstützung (Familie)
Bestrafung, Unverständnis (Kollegen)

Universitätsmedizin Rostock

19

MOH Mechanismus

20

physiologisch

Zentrale Sensitivierung mit Hyperexzitabilität des trigeminalen Systems, Allodynie häufiger bei MOH als bei der episodischen Migräne, fehlende Hab. im SEP

(Bigal et al. 2008, Lipton et al. 2008, Lorenzo et al. 2012)

Höhere Erregbarkeit nozizeptiver Bahnen sowohl im Anfall als auch im Intervall

(Burstein et al. 2000)

Erhöhung der Auftretenswahrscheinlichkeit einer CSD

vermehrte Einnahme von Paracetamol erhöht Wahrscheinlichkeit einer CSD

Strukturelle und funktionelle Änderungen, Vermehrte graue Substanz im PAG, Thalamus, ventrales Striatum, reduzierte graue Substanz frontal, orbito-frontal, anteriores Cingulum, Insel und Precuneus (Riederer et al. 2012)

Universitätsmedizin Rostock

20

MOH Mechanismus

21

Veränderungen in der Schmerzverarbeitung

- Neuroplastische Veränderungen im Sinne einer pro-nozizeptiven Wirkung
- Erniedrigung sensorischer Schwellen, somit schnellere Auslösung von Migräne
- Trigeminale Übererregung

Universitätsmedizin Rostock

21

22



?

Universitätsmedizin Rostock

22

MOH Mechanismus

23

Neben Schmerzphysiologie:

auch **psychologische Faktoren** vorhanden

Abhängigkeit/Sucht: 247 MOH, 2/3 davon als „abhängig“ klassifiziert (Radat et al. 2008, 2010)
Zwei Gruppen: a) MOH durch KS-Verschlimmerung, b) MOH durch psycholog. Faktoren

MMPI-Trennvariable „Hypochondrie“ und „Gesundheitssorgen“ (Sances et al. 2010)

Psychiatrische Komorbidität als Risikofaktor (Atasoy et al. 2005)

...

Universitätsmedizin Rostock

23

MOH - Mechanismus

24

... psychologisch:

Aufbau von Konditionierungsmechanismen

- Signallernen (KK)
- Operantes Lernen (OK)

Universitätsmedizin Rostock

24

MOH Mechanismus

25

Signallernen (Klassische Konditionierung)



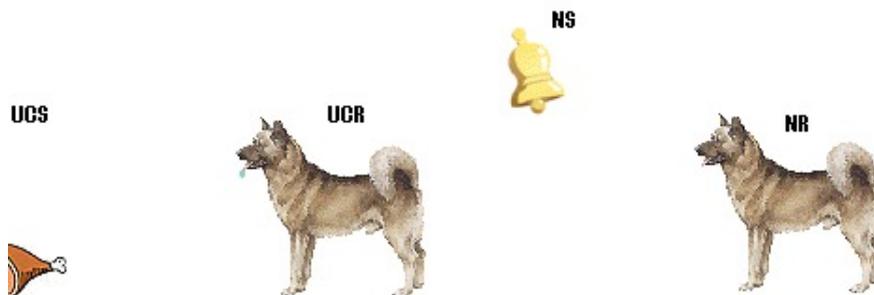
Iwan Petrowitsch Pawlow (1849-1936)
St Petersburg, Nobelpreis 1904 (Physiologie der Verdauung)

Universitätsmedizin Rostock

25

MOH Mechanismus

26



Universitätsmedizin Rostock

26

MOH Mechanismus

27

NS



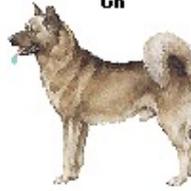
UCR



CS



CR



Universitätsmedizin Rostock

27

MOH Mechanismus

28

Unkonditionierter Reiz:	Schinken → Speichelfluss Kopfschmerz → Medikament
Neutraler Reiz:	Glocke Situation
Konditionierter Reiz:	Glocke → Speichelfluss Situation → Medikament

Konditionierungseffekte durch

- Situation
- Tageszeit
- Stimmung
- Farbe/Geschmack des Medikamentes

→ **Aufbau von Ritualen**

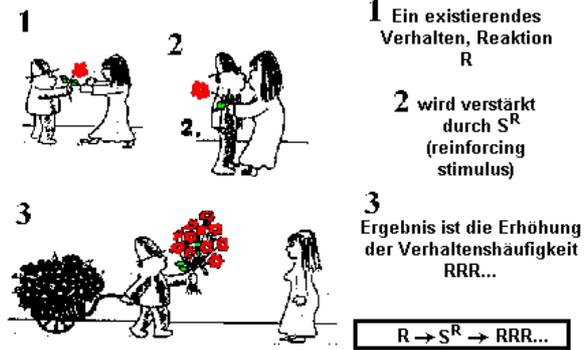
Universitätsmedizin Rostock

28

MOH Mechanismus

29

Operante Konditionierung

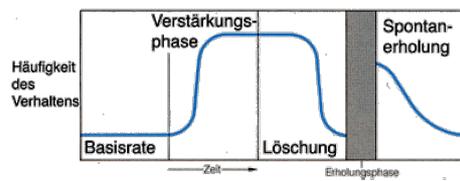
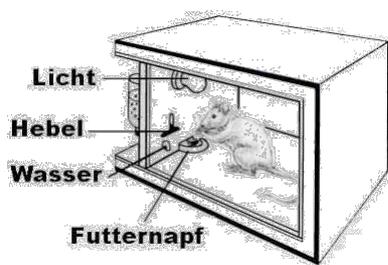


Universitätsmedizin Rostock

29

MOH Mechanismus

30



Universitätsmedizin Rostock

30

MOH Mechanismus

31

Operante Konditionierung

„Negative Verstärkung“

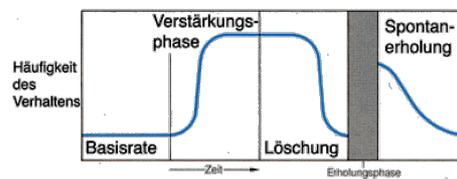
„Entfall“ einer aversiven Situation: Verstärkung von Verhalten



Kopfschmerz



Einnahme des Medikaments



Universitätsmedizin Rostock

31

Behandlung

32

„Dekonditionierung“

1. Entzug (psychologisch: Konfrontation)

abrupt (Corbelli et al. 2012)
oft schon alleine effektiv (Rossi et al. 2006)

2. Edukation

advice, individual feedback (Kristoffersen et al. 2012, Munksgaard et al. 2012)

3. Alternativen zur Medikamenteneinnahme

Aktivität, Aufmerksamkeitslenkung, Schmerzbewältigung

4. Aufbau schmerz-inkompatibler Verhaltensweisen



Universitätsmedizin Rostock

32

Empfehlungen

[Bei einem Teil der Patienten sind, unabhängig vom Alter, eine Beratung und eine Schulung ausreichend, um einen MOH zu behandeln. Dies gilt insbesondere bei Patienten, die nur Triptane oder einfache Analgetika einnehmen und die keine schwerwiegende psychiatrische Komorbidität aufweisen. Die Edukation kann von Hausärzten, Anästhesisten, Neurologen und Kopfschmerz-Schwestern (Headache Nurse) umgesetzt werden. Der Erfolg der Edukation sollte geprüft werden. Kommt es nicht zur Beendigung des Übergebrauchs, müssen weitere Behandlungsschritte eingeleitet werden. Edukation und Schulung sind in aller Regel nicht ausreichend für Patienten, die einen Übergebrauch von Opioiden betreiben oder nach einem früheren Therapieerfolg rückfällig geworden sind. Diese Patienten sollten in einem Kopfschmerzzentrum oder stationär multimodal betreut werden und dabei zusätzlich eine motivierende psychologische Beratung erhalten.

Empfehlungen

[Patienten, bei denen Aufklärung und Schulung nicht ausreichend wirksam sind, wird eine medikamentöse Prophylaxe mit Topiramaten oder OnabotulinumtoxinA empfohlen. Eine präventive medikamentöse Therapie des MOH mit Topiramaten oder OnabotulinumtoxinA 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.

Empfehlungen

[Medikamentenpause, -entzug und kontrollierte Reduktion sind wirksame Therapien bei der Behandlung des MOH und sollten Patienten empfohlen werden. Eine begleitende medikamentöse prophylaktische Therapie ist sinnvoll. Patienten mit MOH, bei denen eine prophylaktische medikamentöse Therapie nicht wirksam ist oder nicht gewünscht oder toleriert wird, sollten eine Medikamentenpause durchführen oder entzogen werden. In den Monaten danach sollte anhand eines Kopfschmerzkalenders entschieden werden, ob eine medikamentöse prophylaktische Therapie notwendig ist. Die Medikamentenpause kann abrupt sein bei Patienten, die Analgetika oder Triptane einnehmen. Bei Patienten mit Übergebrauch von Opioiden, Barbituraten oder Tranquilizern sollte ein langsames Ausschleichen der Medikamente erfolgen. Beim unkomplizierten MOH ist ein ambulanter Entzug möglich; beim komplizierten MOH (d.h. bei Begleiterkrankungen wie Depression, Angsterkrankung, schwerer internistischer Erkrankung, Substanzabusus und vorgängigem erfolglosem Medikamentenentzug) ist ein stationärer Entzug zu empfehlen.

Universitätsmedizin Rostock

Behandlung

34

Course of headache frequency (days / months)

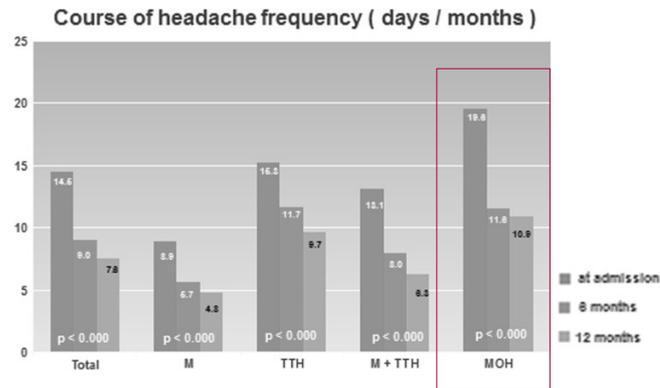
Group	at admission	8 months	12 months
Total	14.6	8.0	7.8
M	8.9	6.7	4.2
TTH	16.5	11.7	8.7
M + TTH	10.1	8.0	6.2
MOH	19.8	11.8	10.8

(Wallasch et al. 2012)

Universitätsmedizin Rostock

Behandlung

35



(Wallasch et al. 2012)

Universitätsmedizin Rostock

35

Zusammenfassung

36

- MOH-Diagnose kritisch
- Kosten eines MOH-Patienten: 3 x Migräne
- MOH in allen Substanzklassen mit unterschiedlicher Latenz
- Psychologie spielt wichtige Rolle im Übergang zum MOH
- Physiologische und psychologische Erklärungsansätze
- In der Psychologie: Signallernen + negative Verstärkung
- Behandlung: De-Konditionierung durch
 - Entzug („Medikamentenpause“)
 - Beratung
 - „minimale Psychotherapie“ (Entspannung, Selbstkontrolle)
 Beispiele: Kurzzeit-Behandlungsprogramme

Universitätsmedizin Rostock

36

37

Danke für´s Aufpassen!

Universitätsmedizin Rostock