

Im Blickpunkt

Information für Vertragspartner im Burgenland

Erhöhte Mortalität bei PPI-Langzeittherapie
Migräne



Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------|
| Vorwort | Seite 3 |
| Erhöhte Mortalität bei PPI-Langzeittherapie | Seite 4 |
| Migräne – eine große Herausforderung | Seite 6 |
| Was braucht unser Gesundheitswesen, Spezialisten oder Generalisten? | Seite 16 |
| Für Sie gelesen: | |
| Der Einfluss eines gesunden Lebensstils auf die Lebenserwartung frei von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes | Seite 17 |

Vorwort

**Sehr geehrte Ärztinnen
und Ärzte,
liebe Vertragspartnerinnen
und Vertragspartner!**

Die Coronapandemie wird uns auch im Herbst und Winter vor große Herausforderungen stellen. Gleichzeitig laufen derzeit Prozesse, die die Zusammenlegung der Gebietskrankenkassen zur Österreichischen Gesundheitskasse (ÖGK) vertiefen.

**Arno Melitopulos
neuer Leiter des
„Versorgungsmanagement 3“**

Seit dem Sommer ist für den für die Versorgung der Bevölkerung wichtigen Fachbereich „Versorgungsmanagement 3“ der Tiroler Landesstellenleiter Dr. Arno Melitopulos zuständig. Dr. Melitopulos ist damit für Planung und Weiterentwicklung der medizinischen Versorgung und des Gesundheitssystems mitverantwortlich. Wichtige Schwerpunkte sind die Zielsteuerung Gesundheit und die gesamte Spitalsfinanzierung



©Foto Andi Bruckner, www.andbruckner.com 0664/1144102

Dr. Arno Melitopulos
Fachbereichsleiter Versorgungsmanagement 3

sowie die Gesundheits- und Heilmittelökonomie und die Evidenzbewertung von medizinischen Maßnahmen und Leistungen. Aspekte der Qualität im Gesundheitswesen werden dabei eine wichtige Rolle spielen. Besonderes Augenmerk gilt auch der

integrierten Versorgung und der Entwicklung moderner Versorgungsmodelle. Wir halten Sie dazu auf dem Laufenden!

Ihre Österreichische
Gesundheitskasse

Erhöhte Mortalität bei PPI-Langzeittherapie

Protonenpumpenhemmer (PPI) gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamentenklassen mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 30 % in der Bevölkerung über 70 Jahre (1). Neben einer Reihe an ungünstigen Nebenwirkungen (2) wurde in zwei Kohortenstudien über ein erhöhtes Demenzrisiko berichtet (3, 4), wobei dies in prospektiven epidemiologischen Analysen nicht bestätigt werden konnte (5, 6). In zwei Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass der Gebrauch von PPI mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (7, 8).

Das Ziel der hier vorgestellten Kohortenanalyse (9) war es, den Einfluss der PPI auf das Überleben von Patienten mit Demenzerkrankungen zu untersuchen und den Effekt mit dem einer Kontrollgruppe ohne Demenz zu vergleichen.

Die aktuelle Arbeit basiert auf Abrechnungsdaten der österreichischen Sozialversicherungsträger. Die Diagnose einer Demenz wurde durch die Verschreibung von Antidementiva im Studienzeitraum vom 1.1.2005-30.6.2016 definiert, wobei

insgesamt 28.428 Demenz-Patienten und 56.856 nach Geschlecht, Alter und Wohnbezirk gematchte Kontrollen eingeschlossen wurden. Mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse wurde dann berechnet, ob der Gebrauch von PPI 1 Jahr vor Therapiebeginn mit Antidementiva (bzw. bei den Kontrollen 1 Jahr vor dem Einschluss in die Studie, d.h. 1 Jahr vor dem Indexdatum) einen Einfluss auf die Mortalität hatte. Für den Medikamentengebrauch wurden die kumulativen definierten Tagesdosen (DDD) aus den Sozialversicherungsdaten ermittelt.

Die Verschreibung von über 100 DDD im Jahr vor dem Indexdatum war dabei sowohl bei den Patienten mit einer Demenzerkrankung als auch bei den Kontrollen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Dabei war die Mortalitätssteigerung durch PPI bei den Patienten mit einer Demenzerkrankung signifikant niedriger als bei den Kontrollen ($p < 0,0001$). Die Mortalitätssteigerung bestand in beiden Gruppen v.a. im initialen Beobachtungszeitraum, um sich nach ca. 2 Jahren auf ein konstantes Niveau einzupendeln.



Dr. Hakan Cetin, PhD
Universitätsklinik für
Neurologie, Medizinische
Universität Wien

Da in der Literatur von einem medikamentösen Übergebrauch von PPI ausgegangen wird (10, 11), könnten die Verbesserung von standardisierten Richtlinien bzw. strengere Maßnahmen der Pharmakovigilanz zu einer Mortalitätsenkung beitragen.

| Patienten mit Demenz | | | Kontrollgruppe | | |
|----------------------|-------------|--------------------------------------|----------------|-------------|--------------------------------------|
| Gesamt | Verstorbene | adjustierte HR (95% CI) pro 100 DDDs | Gesamt | Verstorbene | adjustierte HR (95% CI) pro 100 DDDs |
| 10.591 | 5.634 | 1,07 (1,03-1,12) | 18.892 | 6.436 | 1,47 (1,31-1,64) |

Referenzen

1. Halfdanarson OO, Pottegard A, Bjornsson ES, Lund SH, Ogmundsdottir MH, Steingrímsson E, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818777943.
2. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):172-4.
3. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6.
4. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):419-28.
5. Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(2):247-53.
6. Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1802-8.
7. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015735.
8. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ.* 2019;365:l1580.
9. Cetin H, Wurm R, Reichardt B, Tomschik M, Silvaieh S, Parvizi T, König T, Erber A, Schernhammer E, Stamm T, Stögmänn E. Increased risk of death associated with the use of proton-pump inhibitors in patients with dementia and controls - a pharmacoepidemiological claims data analysis. *Eur J Neurol.* 2020 Apr 13
10. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336(7634):2-3.
11. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(4):219-32.

Migräne – eine große Herausforderung

In Österreich leiden ca. 11% der erwachsenen Bevölkerung an episodischer Migräne. Die höchste Prävalenz findet sich bei Erwachsenen zwischen 20 und 50 Jahren, wobei Frauen dreimal häufiger betroffen sind als Männer.¹ Der anfallsartige Kopfschmerz tritt individuell in monatlichen bis täglichen, unregelmäßig wiederkehrenden Intervallen auf. Durch die unterschiedliche Krankheitsausprägung und die individuellen Auslöser ist eine wirksame Therapie bislang eine große Herausforderung für Patienten und die behandelnden Ärzte.

Diagnostik

Die Diagnose wird auf Basis einer ausführlichen Anamnese und der klinisch-neurologischen Untersuchung gestellt. Eine routinemäßige Bildgebung ist nicht notwendig, sie wird aber zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen (z.B. Subarachnoidalblutung, transiente ischämische Attacke) bei manchen Patienten erforderlich.² Ein Kopfschmerz-Tagebuch kann die Abgrenzung zu anderen häufigen Kopfschmerzen unterstützen. Patienten sollten Zeitpunkt, Art, Stärke, Dauer, Begleiterscheinungen, mögliche Auslöser der Kopfschmerzen und eventuelle Medikation sowie deren Ansprechen genau dokumentieren.

Unterschieden werden zahlreiche Formen von Migräne, wobei die Migräne ohne Aura und jene mit Aura die häufigsten Formen darstellen.

An **der Migräne ohne Aura** leiden ca. 85 % der Migräne-Patienten.³ Das charakteristische Merkmal ist der auf eine Kopfhälfte beschränkte, pochende oder pulsierende Schmerz von mäßig bis starker Intensität, der durch körperliche (Routine-)Aktivitäten verstärkt wird. Begleitet wird der Schmerz von zumindest Übelkeit oder Erbrechen, Licht- oder Lärmempfindlichkeit. Die Migräne-Anfälle dauern mind. vier bis max. 72 Stunden.

Typisch für die **Migräne mit Aura** sind vollständig reversible fokale neurologische

Symptome, die fünf bis 60 Minuten andauern. Gleichzeitig oder bis zu 60 Minuten nach Ende der Aura treten die typischen Kopfschmerzen und Begleitsymptome auf. Es kommt in 90 % zu visuellen Auren (Lichtblitze, Schleiersehen oder Flimmerskotome, die über das Gesichtsfeld wandern können), seltener zusätzlich auch zu Sensibilitäts- oder Sprachstörungen. Es können auch multiple Aurasymptome aufeinander folgen. Zudem können sogenannte isolierte Auren ohne nachfolgende Migränekopfschmerzen auftreten.¹

Von **chronischer Migräne** spricht man, wenn über mindestens drei Monate an 15 oder mehr Tagen pro Monat Kopfschmerzen auftreten, welche an acht oder mehr Tagen pro Monat migräneartig sind.⁴ Weniger als zwei Prozent der Patienten mit Migräne leiden an einer chronischen Form.⁵

Triggerfaktoren, also auslösende oder begünstigende Umstände, sind z.B. zu wenig oder schlechter Schlaf, unregelmäßige bzw. fehlende Mahlzeiten oder bestimmte Genussmittel (z.B. Alkohol), Stress bzw. Stressabfall, Wetterveränderungen oder Bewegungsmangel. Bei Frauen können auch hormonelle Veränderungen (Monatszyklus) eine Rolle spielen.⁵

Prodromalsymptome hingegen sind als Vorboten einer Attacke zu sehen und treten Stunden bis zwei Tage davor in sehr unterschiedlicher Form bei 60 % der Migräne-Patienten auf. Die Migränekranken fühlen sich unruhig bis antriebslos, sind müde, haben Konzentrationsstörungen, Heißhunger oder muskuläre Verspannungen.⁶

Wichtige Differenzialdiagnosen sind Kopfschmerz vom Spannungstyp und Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten. Sehr oft ist Migräne bzw. die damit verbundene Medikamenteneinnahme (Analgetika bzw. Migränemittel) für den Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten verantwortlich.⁷



| Kopfschmerz vom Spannungstyp | | Kopfschmerz durch übermäßigen Medikamentengebrauch |
|--|--|---|
| <p>≥ 2 der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzqualität drückend-ziehend • Schmerzintensität leicht – mäßig • Lokalisation: beidseitig • keine Verstärkung durch körperliche Aktivität | | <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerz an ≥ 15 Tagen pro Monat • Regelmäßige Einnahme über > 3 Monate an ≥ 15 Tagen/Monat: Nichtopioid-Analgetika (Monopräparate) oder an ≥ 10 Tagen/Monat: Mischanalgetika, Ergotamine, Triptane, Opioide oder eine Kombination dieser Wirkstoffe |
| <p>Episodisch (frequent)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10 Episoden an bis zu 14 Tagen über > 3 Monate • 30 Minuten bis 7 Tage • kein Erbrechen oder Übelkeit • nur Photophobie oder • nur Phonophobie | <p>Chronisch</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 15 Episoden/Monat über > 3 Monate • Stunden bis Tage, oder anhaltend • kein Erbrechen oder mittel-schwere Übelkeit • nur Photophobie oder nur Phonophobie oder nur leichte Übelkeit | |

Tabelle 1: Wichtige Differenzialdiagnosen zu Migräne ⁴

Therapieoptionen

In der Migränetherapie unterscheidet man grundsätzlich zwischen der Therapie der akuten Attacke und der Prophylaxe. Bei beiden stehen sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung. In der Akuttherapie ist es Ziel die Attacke zu beenden bzw. soweit zu begrenzen, dass binnen zwei Stunden wieder die normalen Aktivitäten durchgeführt werden können. Begleitend können nicht medikamentöse Maßnahmen wie Reizabschirmung (stilles, dunkles Zimmer), schlafen (sofern möglich), kalte Umschläge auf Stirn bzw. Nacken und im Einzelfall Kaffee oder Tee Hilfe leisten.⁶

- **Medikamentöse Akuttherapie**

Die Akuttherapie sollte möglichst früh in adäquater Dosierung erfolgen, dies erhöht die Wirksamkeit. **Acetylsalicylsäure (ASS)** und **nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)** sind bei der Behandlung der Migräne wirksam, am besten belegt ist die Wirkung von ASS und Ibuprofen. Leichtere und mittelstarke Migräneattacken sollten zunächst mit diesen Substanzen behandelt werden, sie wirken aber auch teilweise bei Patienten mit schweren Attacken.

Triptane sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken und sollten bei Nicht-Ansprechen auf Analgetika eingesetzt werden. Sumatriptan subkutan ist die wirksamste Therapie akuter Migräneattacken. Es kommt bei 15–40 % der Patienten nach oraler Gabe von Triptanen zu einer Recurrence, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist. Bei unzureichender Wirkung eines Triptans kann dieses mit einem rasch wirksamen NSAR kombiniert werden. Triptane sollten bei kardiovaskulären Krankheiten wie Angina pectoris, KHK, nach Myokardinfarkt, Schlaganfall (TIA) oder fortgeschrittener arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) nicht eingesetzt werden. Ergotamin ist in der

Akuttherapie der Migräne wirksam, allerdings ist die Wirksamkeit schlecht belegt und das Nebenwirkungsrisiko erhöht (nur als Reservepräparat zu sehen).

Antiemetika (Metoclopramid oder Domperidon) sollten nur zur gezielten Behandlung von starker Übelkeit oder Erbrechen eingesetzt werden, also nicht generell mit NSAR oder Triptanen kombiniert werden.⁸ Ein Status migraenosus (Migräneattacke > 72 Stunden) und prolongierte Attacken können eine parenterale Gabe erforderlich machen. Hier können 6 mg Sumatriptan subkutan, 1 g Acetylsalicylsäure, 1-2,5 g Metamizol oder NSAR (z. B. Diclofenac) und additiv einmalig ein Kortikosteroid verabreicht werden und gegebenenfalls mit einem Antiemetikum kombiniert werden.⁶

Prophylaxe

Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Nicht-medikamentöse Maßnahmen können prinzipiell immer mit prophylaktischen Medikamenten kombiniert werden. Dazu gehören im Wesentlichen neben dem Vermeiden von Triggerfaktoren, kognitive Verhaltenstherapie oder Biofeedback und Entspannungstraining, regelmäßiger Ausdauersport sowie Akupunktur.⁸

Therapieverfahren, die wegen fehlender Wirksamkeit **nicht empfohlen** werden, sind: Alimentäre Diäten, Augen-Laser-Akupunktur, chiropraktische Therapie, Corrugator-Chirurgie, Kolonhydrotherapie, Entfernung von Amalgamfüllungen, Frischzell-Therapie, Fußzonenreflexmassage, Gebisskorrektur, Hyperbare Sauerstofftherapie, Hysterektomie, Magnetfeldbehandlung, Neuraltherapie, Ozontherapie, Piercings, Psychoanalyse, Psychophonie, Sanierung vermeintlicher Pilzinfektionen des Darmes oder Tonsillektomie.⁸

Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken

Therapie von Übelkeit/Erbrechen

Metoclopramid
10 mg p.o./ggf.
Supp³.
oder
Domperidon
10 mg p.o.

Analgetika-Therapie:

- ASS 1000 mg p.o.
- Ibuprofen 200 mg-600 mg p.o.
- Metamizol 1000 mg p.o.
- Diclofenac-Kalium 50 mg-100 mg p.o.
- fixe Kombination: ASS + Paracetamol + Koffein *

*nicht rezeptpflichtig und nicht im EKO

Bei Kontraindikation
gegen NSAR:
Paracetamol 1000 mg
oder
Metamizol 1000 mg p.o.

Bei (mittel-) schweren Migräneattacken und bei (bekanntem) fehlenden Ansprechen auf Analgetika

Triptan-Therapie¹:

schneller Wirkeintritt:

- Sumatriptan 6 mg s.c.²
- Eletriptan 20 mg-80 mg p.o.
- Zolmitriptan 5 mg nasal

mittelschneller Wirkeintritt & länger anhaltende Wirkung:

- Sumatriptan 50 mg/100 mg p.o.
- Zolmitriptan 2,5 mg/ 5 mg p.o.

langsamer Wirkeintritt mit lang anhaltender Wirkdauer:

- Frovatriptan 2,5 mg p.o.

falls Monotherapie
unzureichend:
Triptan + NSAR

Bei Wiederkehr-Kopfschmerz:
erneute Einnahme eines Triptans nach frühestens 2 h
oder
initiale Kombinationstherapie Triptan + langwirksame NSAR
(z.B.Naproxen)

Notfall-Akutmedikation bei Migräneattacken

Metoclopramid
10 mg i.v.

Lysin-Acetylsalicylat
(ASS)
1000 mg i.v.³

oder

Sumatriptan 6 mg s.c.

¹ Migräne nach Erstverordnung durch einen Neurologen/ eine Neurologin

² wenn mit Therapiealternativen aus dem Grünen Bereich nicht das Auslangen gefunden werden kann

³ nicht in Österreich bzw. nicht in EKO verfügbar

Medikamentöse Prophylaxe

Die medikamentöse Prophylaxe bei Migräne ist laut der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) indiziert, wenn ein besonderer Leidensdruck, eine Einschränkung der Lebensqualität und das Risiko eines Medikamentenübergebrauchs vorliegen.

Merkmale hierfür sind beispielsweise drei oder mehr belastende Migräneattacken pro Monat, Attacken, die auf die Akutmedikation nicht ansprechen oder wenn diese nicht toleriert wird. Die meisten Medikamente zur vorbeugenden Behandlung von Migräne wurden für andere Erkrankungen entwickelt und eingesetzt. Jedoch hat sich ihr Einsatz auch in der Migräne-Prophylaxe etabliert und ist durch Studien belegt.⁸

Bei der Auswahl sollten Begleiterkrankungen berücksichtigt werden und die Erfolgserwartungen mit dem Patienten abgesprochen werden. Die oralen Medikamente sollten langsam eingeschlichen werden um das Nebenwirk-

ungsrisiko zu minimieren. Das Ansprechen kann einige Wochen dauern, somit kann eine Beurteilung der Wirksamkeit möglicherweise erst nach ca. zwei Monaten erfolgen. Tritt nach zwei Monaten trotz Auftitrierung keine befriedigende Verbesserung ein, sollte die Prophylaxe umgestellt werden. Bei einer wirksamen Migräneprophylaxe sollte nach 6 - 12 Monaten die Notwendigkeit der Dauerprophylaxe überprüft werden, wobei die Dosis bis zum Absetzen allmählich reduziert wird. Die Wirkung der Betablocker Metoprolol und Propranolol, des Kalziumantagonisten Flunarizin und der Antikonvulsiva Topiramat und Valproinsäure (bei Frauen im gebärfähigen Alter wegen der Teratogenität kontraindiziert) sowie des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin ist in der Migräneprophylaxe am besten durch randomisierte Studien belegt.⁸

Wirkstoffe, die ebenfalls zur Prophylaxe eingesetzt werden können, aber für die die Evidenz geringer ist, sind Opipramol (50–150 mg), ASS (300 mg), Magnesium (2x300 mg) und

| Wirkstoff (Initial-Zieldosis) | Kontraindikation (KI) |
|---|--|
| Betablocker: Propranolol (40-240 mg) Metoprolol (50-200 mg) | AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale Relative KI: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression |
| Flunarizin (5-10 mg) | fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression Relative KI: M. Parkinson in der Familie |
| Valproinsäure (500-1000 mg) | Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft, gebärfähige Frauen, Alkoholmissbrauch |
| Topiramat (25-100 mg) | Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom Relative KI: Depression, Angststörung, geringes Körpergewicht, Anorexie |
| Amitriptylin (50-75 mg) | Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie, -adenom |
| Onabotulinumtoxin A (155-195 U i.m.) nur bei chronische Migräne, durch erfahrenen Neurologen | Myasthenia gravis Relative KI: Antikoagulation |

Tabelle 2: Medikamente mit guter Evidenzlage⁸

Magnesium-Vitamin B2+ Coenzym Q10-Kombinationen. Weiters werden auch ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril, Lisinopril), Sartane (Candesartan, Telmisartan) und Anti-konvulsiva (Lamotrigin- nur bei Aurasymptomatik, Levetiractam) off label angewendet. Es gilt auch hier die Kontraindikationen zu beachten.

Das **Therapieziel** ist die Reduktion der Migräneanfälle, Schwere und Dauer. Von einer wirksamen Prophylaxe spricht man, wenn die Häufigkeit der Anfälle um mindestens 50 % zurückgeht. Zur Feststellung der Wirksamkeit ist das Führen eines Kopfschmerz-Tagesbuchs (neben Vordrucken der DMKG sind auch viele Apps für Smartphones verfügbar) unumgänglich. Diese 50 %ige Reduktion wird in den Studien als Vergleichsbasis unterschiedlicher Medikamente herangezogen. Über die Responderraten (der Anteil an Patienten, die diese 50 % Reduktion schaffen), wird die Wirksamkeit beurteilt. Generell ist aber zu sagen, dass die Responderraten quer durch alle Therapien eher ernüchternd sind. Sie liegen bei den etablierten Medikamenten bei 35-50 %.¹⁰

Weiterführende Informationen zu besonderen Situationen und Komorbidität sowie zu interventionellen und neuromodulierenden Verfahren finden sich in der Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne 2018 der DGN und DMKG.

Neues Wirkprinzip

Seit Ende 2018 sind zur subkutanen Anwendung drei Wirkstoffe einer neuen Medikamentenklasse zugelassen, die das Spektrum an Möglichkeiten in der Migräneprophylaxe erweitern. Der Botenstoff Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) wird mit der Entstehung von Migräneattacken in Verbindung gebracht. Die monoklonalen Antikörper Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®) hemmen die Wirkung



Alim Yakubov/shutterstock.com

von CGRP. Sie richten sich entweder gegen den Rezeptor (Erenumab) oder gegen CGRP selbst (Fremanezumab und Galcanezumab). CGRP reguliert die nozizeptive Signalübertragung und wirkt als Vasodilatator. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen wieder.⁹

Alle drei zugelassenen und verfügbaren Antikörper müssen subkutan alle vier Wochen bzw. monatlich verabreicht werden, für Fremanezumab ist auch ein dreimonatiges Intervall zugelassen.

In Österreich befinden sich diese Präparate mit Indikationstext (siehe Kreis) in der grünen Box des Erstattungskodex. Sie können auf Kosten der Sozialversicherung verordnet werden, wenn die **Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen** des Ansprechens durch einen **Facharzt für Neurologie** erfolgen und die Kriterien des Indikationstextes eingehalten werden.

Studienlage

Die Zulassungsstudien variieren im primären Endpunkt bei der Behandlungsdauer (12 Wochen bis zu sechs Monate), der Ausgangssituation (z.B. Migränetage vor Studienstart) und bei den Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Ein direkter Vergleich der monoklonalen

Antikörper bzgl. ihrer Wirksamkeit ist somit nicht möglich. Dasselbe gilt auch für die bisher verfügbaren Medikamente zur Migräneprophylaxe. Teilweise wurden Patienten mit Vortherapien ausgeschlossen bzw. in unterschiedlichen Subgruppenanalysen untersucht. Bei allen Zulassungsstudien wurde ein 3-armiges Model gewählt. Alle Patienten waren Erwachsene unter 65 bzw. 70 Jahre (Fremanezumab). Der überwiegende Teil der Teilnehmer waren Frauen. Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen bzw. Risiken waren weitgehend ausgeschlossen.

Episodische Migräne:

(mind. 4 Migränetage/Monat)

Aus den Zulassungsstudien geht eine Number Needed To Treat (NNT) zwischen 4,3–6,1 hervor. Das heißt, dass ca. 4–6 Patienten mit einem Antikörper behandelt werden müssen, damit es bei einem Patienten zu einer mind. 50 %igen Reduktion der Migränetage kommt.

Die neuen Antikörper zeigten in den Zulassungsstudien (bei episodischer Migräne) nach 3–6 Monaten Responderraten zwischen 30 % und 62 %, wobei die Placebo-Responder-rate in diesen Studien zwischen 17 und 38 % lag. Bei den etablierten Medikamenten liegt sie bei 35–50 %.¹⁰

Nebenwirkungen und Hinweise

Bislang sind nur wenige behandlungsbedürftige Nebenwirkungen aufgetreten. Die Intensität der Nebenwirkungen wurde als mild eingestuft, wobei es auch hier besonders zu beachten gilt, dass Patienten mit Vorerkrankungen weit-

gehend ausgeschlossen wurden. Es kam u.a. bei Erenumab (Aimovig®) zu Infekten der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Muskelspasmen, Juckreiz oder Obstipation, bei Galcanezumab (Emgality®) zu Obstipation und Schwindel und bei Fremanezumab (Ajovy®) zu Blasenentzündungen. Die langfristigen Risiken sind wie bei den meisten neuen Medikamenten nicht vollständig erfasst. Von Vorteil ist die frühe Beurteilbarkeit des Therapieerfolges durch normalerweise frühes Einsetzen der Wirkung ohne notwendiger Auftitrering.¹⁰

Die Antikörper sollen nicht bei Schwangeren bzw. Stillenden eingesetzt werden. Bei gebärfähigen Frauen ist eine sichere Kontrazeption zu betreiben. Sie sollten auch nicht bei Patienten

Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor zumindest drei medikamentöse Migräneprophylaxeversuche von ausreichender Dauer zu keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können.

Die Migräneprophylaxe ist nach drei Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe) fortzuführen.

Das Nichtansprechen auf die vorherigen Migräneprophylaxeversuche ist mit einem Kopfschmerztagebuch zu dokumentieren, ebenso wie die drei Monate vor Beginn und die ersten drei Monate der Migräneprophylaxe sowie die drei Monate vor jeder weiteren Kontrolle.

Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

mit koronarer Herzerkrankung, ischämischem Insult, Subarachnoidalblutung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, entzündlichen Darmerkrankungen, COPD, pulmonaler Hypertension, M. Raynaud, Wundheilungsstörungen oder bei Transplantationsempfängern eingesetzt werden. Für Kinder und Jugendliche liegt keine Zulassung vor.¹¹

Fazit

Migräne schränkt die **Lebensqualität** meist erheblich ein und führt auch zu ökonomischen Belastungen, da sich viele Patienten im erwerbstätigen Alter befinden. Durch die heterogenen Verlaufsformen und schwere Abgrenzung zu anderen Kopfschmerzarten wird die Diagnose und Behandlung oft erschwert. Deshalb ist das genaue Führen eines Schmerztagebuches unerlässlich. Triggerfaktoren sollten vermieden werden und Prodromalsymptome sollten wahr-

genommen werden um das Verhalten anzupassen. Zur **Akutbehandlung** stehen im Wesentlichen **NSAR, Triptane und Antiemetika** zur Verfügung. Wobei der optimale Zeitpunkt der Einnahme und das individuelle Ansprechen auf die Wirkstoffe wichtig sind, um eine wirksame Therapie zu ermöglichen. Zu beachten gilt es die Nebenwirkungsprofile und das Risiko des Übergebrauches. Der Erfolg der medikamentösen Prophylaxe ist ernüchternd, weder etablierte noch neue Wirkstoffe führen bei der Mehrheit der Patienten zu einer weitgehenden Attackenfreiheit. Vielmehr ist es Ziel die Attacken zu reduzieren, und zwar um mind. 50 %. Oft ist es notwendig, dass ein Facharzt für Neurologie konsequent mehrere Therapien versuchen muss, um ein adäquates Ansprechen sicherzustellen. Ein wichtiges Instrument dabei ist das Schmerztagebuch. Etablierte Migräneprophylaktika sind unter Beachtung der

| | Migränetag/Monat bei Studienbeginn (STUDIENNAME) | Rückgang Migränetag mit Medikament | Rückgang Migränetag mit Placebo | Differenz der Migränetag/Monat zu Placebo |
|--------------------------|--|------------------------------------|---------------------------------|---|
| Erenumab (Aimovig®) | ca. 8 (STRIVE) (ARISE) | 3,2-3,7 2,9 | 1,8 1,8 | 1,4-1,9 1,1 |
| Galcanezumab (Emgality®) | ca. 9 (EVOLVE1) (EVOLVE2) | 4,2-4,3 4,6-4,7 | 2,3 2,8 | 1,9-2 1,8-1,9 |
| Fremanezumab (Ajovy®) | ca. 9 (HALO-EM) | 3,4-3,7 | 2,2 | 1,2-1,5 |

Tabelle 3: Abnahme monatlicher Migränetag bei episodischer Migräne¹⁰

| | Migränetag/Monat bei Studienbeginn (STUDIENNAME) | Rückgang Migränetag mit Medikament | Rückgang Migränetag mit Placebo | Differenz der Migränetag/Monat zu Placebo |
|-------------------------|--|------------------------------------|---------------------------------|---|
| Erenumab (Aimovig) | ca. 18 (Phase2Studie) | 6,6 | 4,2 | 2,4 |
| Galcanezumab (Emgality) | ca. 19 (REGAIN) | 4,6-4,8 | 2,7 | 1,9-2,1 |
| Fremanezumab (Ajovy) | ca. 16 (HALO-CM) | 4,3-4,6 | 2,5 | 1,8-2,1 |

Tabelle 4: Abnahme monatlicher Migränetag bei chronischer Migräne¹⁰

Komorbiditäten und Kontraindikationen bei vielen Patienten zwar gut wirksam, aber durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen nur begrenzt einsetzbar. Die neuen CGRP- bzw. CGRP-Rezeptor-Antikörper verringern die Anzahl der Migränetage im Mittel um wenige Tage pro Monat. Es ist bisher unklar, ob sie besser wirken als bisherige Migränemedikamente zur Prophylaxe, da keine direkten Vergleichsdaten vorliegen. Sie sind **als weitere therapeutische Optionen** zu sehen. Zudem sind Risiken und Langzeiteffekte nicht endgültig bewertet. Aus ökonomischer Sicht sind sie beim derzeit bekannten Nutzen und den hohen Preisen im Vergleich zu etablierten Prophylaktika um ein vielfaches teurer und nur in gut begründeten Fällen einzusetzen. Die Kriterien für den Einsatz auf Kosten der Sozialversicherung finden sich im Indikationstext wider.

Quellen

- 1 ÖSG; Patienteninformation, URL: <https://www.oesg.at/patienteninformationen/migraene/>; Abruf am 04.06.2020
- 2 DNG; S1-Leitlinie: Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen,
- 3 www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org; Abruf am 04.06.2020
- 4 IHS; The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition, Cephalalgia 2018, 38 (1): 1-211
- 5 IQWiG; URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/migraene.2228.de.html>; Abruf am 03.06.2020
- 6 Ch.Wöber; Migräne, J Neurol Neurochir Psychiatrie 2020; 21 (1): 6-12
- 7 Uwe Reuter; GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine, The lancet Neurology 2018, 17 (11): 929-930
- 8 DGN und DMKG; S1-Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne 2018
- 9 Arzneiverordnung in der Praxis; Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne, URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20191217-Migraeneprophylaxe.pdf>; Abruf am 04.06.2020
- 10 DGN und DMKG; Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor; Dezember 2019; Ergänzung zu S1 Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne
- 11 Fachinformationen, Stand Mai 2020

Lecture Board:
 Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt,
 Universitätsklinik für Neurologie; LKH-Univ.
 Klinikum Graz
 OA. Dr. Gerhard Traxler,
 Klinik für Neurologie 2; Kepler
 Universitätsklinikum Linz

Dieser Artikel bietet Ihnen die Möglichkeit zum Erwerb von Punkten für das Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer. Sie haben auf www.meindfp.at die Möglichkeit, den Artikel zu lesen und die zugehörigen Testfragen online zu beantworten. Bei richtiger Beantwortung wird Ihnen der DFP-Punkt automatisch auf Ihr ÖÄK-Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.



Für mehr als 5.300 Medikamente jetzt auch **Gebrauchs- und Fachinformationen** von unterwegs einsehbar!

Für Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzte hält die App des Dachverbands der Sozialversicherungen komfortabel Infos zu Medikamenten im Erstattungskodex der Sozialversicherungen – dem EKO – bereit, die laufend optimiert und verbessert werden.

In der ab 1. Juli 2020 verfügbaren Version finden Sie folgende Neuerungen:

- aktuelle Fach- und Gebrauchsinformationen zu allen Medikamenten
- Information zur Rezeptpflicht
- Vereinfachung der Beschreibung für Kassenzeichen

Was braucht unser Gesundheitswesen, Spezialisten oder Generalisten?

In Gesellschaft und Medien ist oft der Ruf nach hochspezialisierten Schwerpunktspitälern zu vernehmen. Jeder wünscht sich im Krankheitsfall eine komplexe, hochmoderne und extrem spezialisierte Spitzenversorgung. Darüber hinaus zeigen Studien, dass immer mehr Menschen in Österreich den Weg zum Hausarzt überspringen und gleich den Facharzt oder die Spitalsambulanz aufsuchen. (1) Doch dabei wird eines oft vergessen: Das Gesundheitswesen ist unbedingt als Ganzes zu betrachten. Präventive und kurative Medizin, niedergelassener und stationärer Bereich greifen ineinander und können in ihrer Kombination bestmögliche Ergebnisse für die Patienten erzielen. Nur der erstklassig ausgebildete Generalist, der als Hausarzt in regelmäßigem Kontakt mit seinen Patienten steht, hat eine umfassende Kenntnis über die Krankengeschichte seiner Patienten, kennt die Familienanamnese und kann so einen optimalen Behandlungsprozess entwickeln. Überdies kann er in Wahrnehmung seiner Gatekeeper-Funktion bei Bedarf in die richtige Richtung weiter verweisen und so den Patienten zielgerichtet und effizient zum für den Patienten relevanten Facharzt oder in die individuell optimale stationäre Einrichtung bzw. fallbezogen in die Spezialabteilung lotsen. Der Hausarzt ist quasi Schnittstelle, ihm obliegt dabei insbesondere auch eine gewisse Koordination zur Vermeidung von sowohl Über- als auch Unterversorgung. (2) Daher braucht es breit ausgebildete Ärzte in unseren Strukturen, die den Patienten als Ganzes im

Blick behalten, ihn umfassend und kompetent versorgen und behandeln und gegebenenfalls eine notwendige Zuweisung des Patienten veranlassen. Eine Weiterbetreuung durch den Hausarzt ist auch in diesem Fall sinnvoll.

Fazit: In der Krankenbehandlung bedarf es beider – breit ausgebildeter Allgemeinmediziner sowie spezialisierter Fachärzte und auch Spitäler, die durch Einbringen ihrer jeweiligen Expertise den Patienten und dessen Behandlung in den Mittelpunkt stellen und bestmöglich dem aktuellen Stand des Wissens entsprechend versorgen.

- 1 Hoffmann K, George A, Jirovsky E, Dorner TE: Re-examining access points to the different levels of health care: a cross-sectional series in Austria, *European Journal of Public Health*, 2019 Apr 1
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz050>, Zugang am 26.11.2019
- 2 DEGAM-Leitlinie Nr. 21: Schutz vor Über- und Unterversorgung – gemeinsam entscheiden.
https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-045%20Schutz%20vor%20Ueber-und%20Unterversorgung/053-045l_S2e_SchutzvorUeberundUnterversorgung.pdf, Zugang am 3.12.2019



Für Sie gelesen:

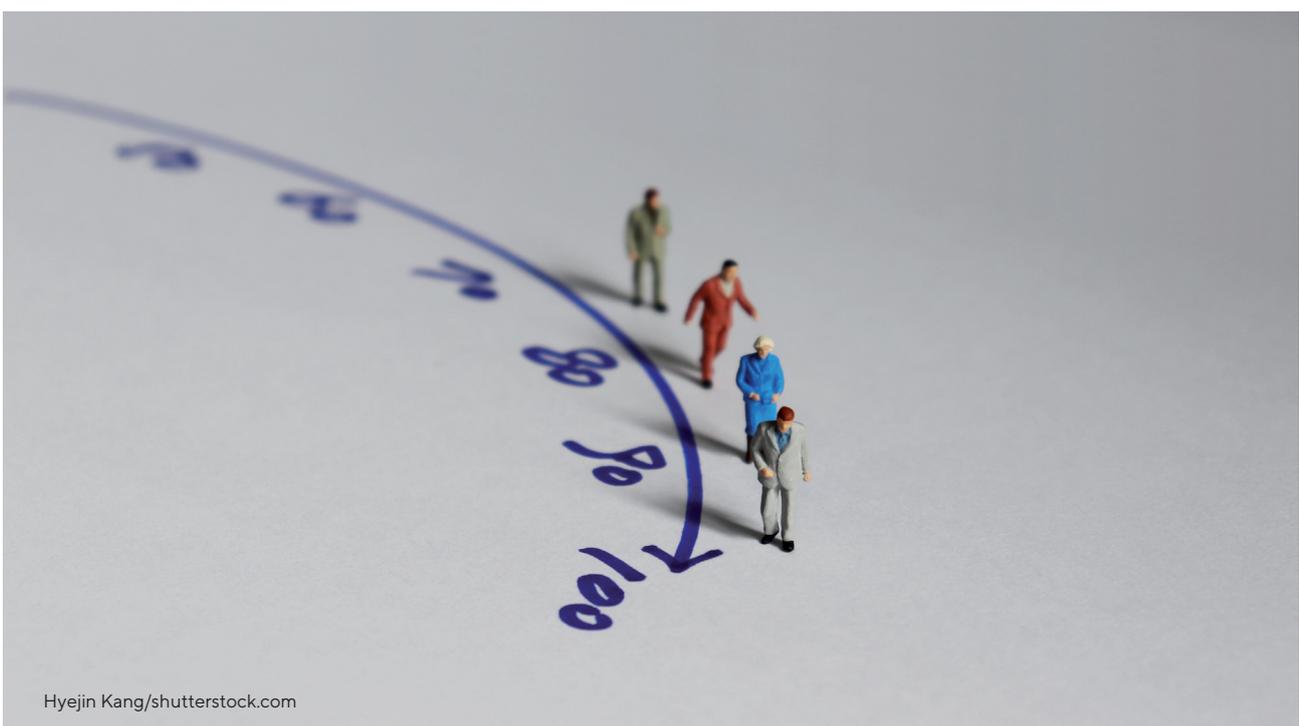
Der Einfluss eines gesunden Lebensstils auf die Lebenserwartung frei von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes

Li Y, Schoufour J, Wang D, Dhana K, Pan A, Liu X et al: Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. BMJ 2020; 368:l6669, <https://www.bmj.com/content/368/bmj.l6669>, Zugang am 20.5.2020

Die im Jänner 2020 publizierte prospektive Kohortenstudie untersucht den Zusammenhang zwischen gesundem Lebensstil und der Lebenserwartung frei von schweren Erkrankungen wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes. Dazu wurden die Daten von 73.196 Probandinnen aus der Nurses Health Studie von 1980 – 2014 sowie 38.366 Probanden aus der Health Professionals Follow-Up Studie von 1986 – 2014 alle 2 Jahre mittels Fragebogen erhoben. Evaluiert wurde der Einfluss von fünf Lebensstilfaktoren mit geringem Risiko: Nichtrauchen, ein Body-

Mass-Index zwischen 18,5 und 24,9, mindestens 30 Minuten Bewegung pro Tag, moderater Alkoholkonsum sowie eine gesunde Ernährung.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Teilnehmerinnen mit vier oder fünf Lebensstilfaktoren mit geringem Risiko eine rund 10,7 Jahre höhere Lebenserwartung haben als Teilnehmerinnen ohne günstigen Lebensstilfaktor. Bei Männern ist die Lebenserwartung um rund 7,6 Jahre höher, wenn vier oder fünf Lebensstilfaktoren mit geringem Risiko vorliegen als bei keinem.



Lebenserwartung in Jahren frei von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Typ-2-Diabetes im Alter von 50 Jahren (95 %-Konfidenzintervall)

| | Anzahl der Lebensstil-Faktoren mit geringem Risiko | | | | |
|---------------|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Kein | Ein | Zwei | Drei | Vier oder Fünf |
| Frauen | 23,7 (22,6-24,7) | 26,4 (25,2-27,4) | 29,1 (28,0-30,0) | 31,8 (30,8-32,8) | 34,4 (33,1-35,5) |
| Männer | 23,5 (22,3-24,7) | 24,8 (23,5-26,0) | 26,7 (25,3-27,9) | 28,4 (26,9-29,7) | 31,1 (29,5-32,5) |

Die Studienergebnisse untermauern bisherige Erkenntnisse, dass ein gesunder Lebensstil die Lebenserwartung positiv beeinflusst. Beeindruckend ist das hohe Ausmaß der dadurch möglichen zusätzlichen gesunden Lebensjahre.

A large rectangular area with horizontal dotted lines, intended for taking notes. The lines are evenly spaced and extend across most of the page width.



Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25 Mediengesetz Medieninhaberin und Herausgeberin:

Österreichische Gesundheitskasse, gesetzliche Krankenversicherung, Haidingergasse 1, 1030 Wien,
UID Nummer: ATU74552637

Kontaktadresse: Dipl.-Ing. Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie, Telefon +43 5 0766-131405,
E-Mail: berthold.reichardt@oegk.at

Vertretungsbefugte Organe der Österreichischen Gesundheitskasse:
Die Österreichische Gesundheitskasse wird durch den Verwaltungsrat vertreten (§ 423 ASVG).

Aufsichtsbehörde: Die österreichische Sozialversicherung unterliegt der Aufsicht des Bundes. Oberste
Aufsichtsbehörde ist das Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

Erscheinungsweise: unregelmäßig ca. 4x jährlich

Die Publikation und alle darin enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt.
Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die Meinung der Autorin/des Autors und nicht der
Redaktion wieder.

Sämtliche zur Verfügung gestellten Informationen und Erklärungen sind unverbindlich, die
Österreichische Gesundheitskasse übernimmt keine Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit oder
Vollständigkeit und können daraus keinerlei Rechtsansprüche begründet werden.

Grundlegende Richtung des periodischen Mediums: Fach- und Informationsblatt für die
Vertragspartner/innen der Österreichischen Gesundheitskasse, Landesstelle Burgenland und
Entscheidungsträger/innen im Burgenländischen Gesundheitssystem

Druck: Österreichische Gesundheitskasse, Landesstelle Wien, Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien
Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: shutterstock,
Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung der
Österreichischen Gesundheitskasse gestattet