

Migräne und andere Kopfschmerzen

Kosten und Nutzen von Migränemedikamenten

Etwa 50 Prozent der Bevölkerung Europas leiden an Kopfschmerzen, etwa 14 Prozent an Migräne. Die geschätzten Gesamtkosten aus direkten Kosten durch Ressourcenverbrauch des Gesundheitssystems und indirekten Kosten gemessen am Produktionsverlust betragen etwa 2,5 Milliarden Franken für Kopfschmerzen und mehr als 900 Millionen Franken für Migräne. Im folgenden Beitrag werden Kosten und Nutzen der einschlägigen Medikamente zur Akuttherapie und Prophylaxe diskutiert.

JULIA E. CHRUBASIK^{1,2}, RETO AGOSTI¹

In einem Bericht der WHO aus dem Jahr 2000 wird ein Patient mit schweren Migräneattacken als ebenso invalid definiert wie ein Patient mit akuter Psychose, Demenz oder Tetraplegie. Gemessen an der Anzahl von Jahren invaliden Lebens steht die Migräne weltweit auf Platz 19 (bei Frauen sogar auf Platz 9) (16). Migräne ist eine schwere Form von Kopfschmerzen, deren Attacken vier Stunden bis drei Tage anhalten und mit Begleitphänomenen wie Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Geräusch- oder Geruchsempfindlichkeit einhergehen. Spannungskopfschmerzen sind im Allgemeinen weniger belastend als Migräne, aber aufgrund ihrer Häufigkeit und der Tendenz, chronisch zu werden, haben auch Spannungskopfschmerzen für die Betroffenen und ihr Umfeld weit reichende Konsequenzen. Egal, ob Migräne oder Spannungskopfschmerz, die Kopfschmerzepisoden treten plötzlich auf, schränken das Leben (Schule, Arbeit, Freizeit) im Hinblick auf Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität ein und gehen mit Kosten einher, die die Betroffenen und die Gesellschaft belasten.

Merksätze

- Aktuelle Daten zeigen, dass Migräne zum grössten Teil nicht adäquat und nur insuffizient behandelt wird.
- Die migränespezifischen Triptane unterscheiden sich hinsichtlich Wirkprofil, Nebenwirkungen und Kosten wesentlich von anderen Migräne-Akutmedikamenten.
- Trotz zahlreicher Studien ist noch immer nicht eindeutig belegt, wie gross der Nutzen von Migräneprophylaktika im Hinblick auf Wirkung und Nebenwirkungen ist und ob sich die Kosten der Behandlung tatsächlich rechnen.

Prävalenz

Migräne und Kopfschmerzen treten vor allem im Alter von etwa 15 bis 60 Jahren auf und häufiger bei Frauen als bei Männern (24). Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Prävalenz von Migräne und anderen Kopfschmerzen in den Ländern Europas stark variiert. Die Einjahresprävalenz von Kopfschmerzen lag im Mittel bei 51 Prozent (61 % Frauen, 44 % Männer), jene von Migräne bei 14 Prozent (17 % Frauen, 8 % Männer). Unter chronischen Kopfschmerzen litten 4 Prozent (6 % Frauen, 2 % Männer). Zur Prävalenz von Spannungskopfschmerzen gibt es noch keine zuverlässigen Daten (24).

Kosten

Direkte Kosten umfassen die Kosten durch Prävention, Diagnosestellung, Arztbesuche, Medikamente oder andere Behandlungen, Rehabilitation und Pflege, also Leistungen des Gesundheitswesens und selbst geleistete Kosten. Der Ressourcenverbrauch schliesst die Kosten für die Behandlung von Nebenwirkungen mit ein. Die indirekten Kosten errechnen sich aus Arbeitszeitausfall durch die Krankheit, Produktionsverlust durch Behinderung, vorzeitigem Tod, also den Wert an Gütern,

Medikamente	Frankreich	Deutschland	Italien	England	USA
Analgetika	22	35	54	47	30
NSAR	14	12	43	5	16
Antiemetika	16	14	5	10	2
Ergotamine	4	7	3	5	4
Triptane	13	10	3	7	19
Betablocker	6	6	-	5	-
Serotoninantagonisten	8	7	-	3	3
Zentrale α -Agonisten	-	1	-	-	-
Andere	25	22	14	7	24
Keine	-	5	-	-	8
Weiss nicht	11	13	-	15	8

Tabelle 1: Vom Arzt verordnete Medikamente (%) in verschiedenen Ländern Europas und in den USA (nach 15)

die produziert werden. Psychosoziale («intangible») Kosten betreffen Schmerz, Leid, Depression und Verlust an Lebensfreude. Da die ermittelten Zahlen nicht alle Kostenfaktoren berücksichtigen, sind die tatsächlichen Kosten wahrscheinlich höher (5). Die Betroffenen leiden im Durchschnitt 30 Tage im Jahr an Kopfschmerzen oder Migräne. In Dänemark (21) und England (6) waren etwa 15 Prozent der Kopfschmerzpatienten während der Attacken nicht arbeitsfähig (etwa 1,1–1,3 Tage/Person im Jahr). Die Anzahl der Tage aufgrund eingeschränkter Leistungsfähigkeit (1/3 Tag pro Arbeitstag) lag etwa viermal höher (6). Der volkswirtschaftliche Verlust durch geringere Produktivität aufgrund der Invalidität ist somit erheblich grösser als jener durch die Arbeitsunfähigkeit. Für Migräne wurden 2,5 Tage Arbeitsunfähigkeit und weitere 4,1 Tage für Produktionsverlust aufgrund eingeschränkter Leistungsfähigkeit ermittelt. Obwohl Frauen häufiger arbeitsunfähig sind als Männer, sind die indirekten Kosten wegen des niedrigeren Gehalts und der geringeren Erwerbsquote bei den Frauen insgesamt nicht höher. Die durchschnittlichen Kosten der Migräne pro Patient und Jahr betragen in Europa etwa 590 Euro (direkte Kosten etwa 36 Euro, indirekte Kosten etwa 554 Euro pro Jahr [5]). Für die Schweiz errechnen sich somit Mindestkosten für die Migräne im Millionenbereich ($7\,364\,148 \times 0,14 \times 590 \text{ Euro} = 608\,278\,624,8 \text{ Euro}$ entsprechend $936\,749\,082 \text{ Fr.}$ (Einwohner siehe www.badac.ch, 2002 IDHEAP, Update: 15.6.2005 $\times 14\%$ Migränekranke \times gemittelte Kosten). Eine Schätzung der durchschnittlichen Kosten für Kopfschmerzen pro Patient und Jahr beläuft sich auf 425 Euro (direkte Kosten 32 Euro, indirekte Kosten 394 Euro). Für die Schweiz errechnen sich Mindestkosten von etwa 1,5 Milliarden Fr. ($7\,364\,148 \times 0,51 \times 425 \text{ Euro} = 1\,596\,179\,079 \text{ Euro}$ oder $2\,458\,115\,782 \text{ Fr.}$ [5, 24]).

Behandlung von Kopfschmerzen und Migräne

Aus einer Multizenterstudie geht hervor, dass nur etwa die Hälfte der Migränepatienten mit akuten Beschwerden einen Arzt aufsuchte: Ein Drittel nahm die Beschwerden nicht ernst, ein Drittel glaubte, ein OTC-Präparat reiche zur Behandlung aus,

jedem Zehnten hatte ein vorheriger Arztbesuch nicht zufrieden stellend geholfen (15). In *Tabelle 1* sind die vom Arzt verordneten Medikamente zusammengefasst. Sie differieren je nach Land. Am häufigsten wurden Analgetika oder nichtsteroidale Antirheumatika verordnet, nur 10 Prozent erhielten spezifische Migränemittel (Triptane). Mehr als die Hälfte nahmen zusätzlich zum verordneten Präparat ein OTC-Medikament ein. Die in einer anderen Untersuchung erhobene Eigenbehandlung von Migränebetroffenen ist in der *Abbildung* zusammengefasst (15). Nur ein Drittel der Betroffenen war mit der Behandlung bei den Migräneattacken zufrieden und ausreichend therapiert (15). Aus diesem Grund haben die Kopfschmerzgesellschaften «European Headache Federation» und «World Headache Alliance» eine Konsensdeklaration definiert, deren Ziel es ist, die Versorgung der Kopfschmerzpatienten zu verbessern (www.ehf-org.org/pdf/WHA_EHF_DeclarationRome.pdf).

Ziel der Behandlung einer Migräneattacke ist die Beschwerdefreiheit nach zwei Stunden oder eine akzeptable Besserung der Beschwerden sowie eine reproduzierbare Wirkung bei zwei von drei Migräneattacken. Die Wirksamkeit der Triptane (spezifische Antimigränemittel) unterscheidet sich nicht nur hinsichtlich der Wirksamkeit, sondern auch hinsichtlich der Kosten (*Tabelle 2*). Aus Metaanalysen geht hervor, dass 10 mg Rizatriptan, 12,5 mg Almotriptan (das preiswerteste [1]) und 80 mg Eletriptan insgesamt ein günstigeres Wirkprofil haben als andere Triptane und Dosen (12). Zu den neueren Galeniken (Nasalspray, Lingualtabletten) liegen noch nicht genügend Daten vor, um die absoluten Wirksamkeiten zahlenmässig auszudrücken. Durch subkutane Applikation von 6 mg Sumatriptan kann gegenüber der oralen Gabe ein besseres Ergebnis erzielt werden (die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen für einen beschwerdefreien Patienten nach 2 Stunden, beträgt 2,6 [13]). Zur Alternative, den Ergotaminalkaloiden, liegen keine entsprechenden Daten vor. Sie sollen in ihrem Wirkprofil den Triptanen unterlegen sein (17, 25).

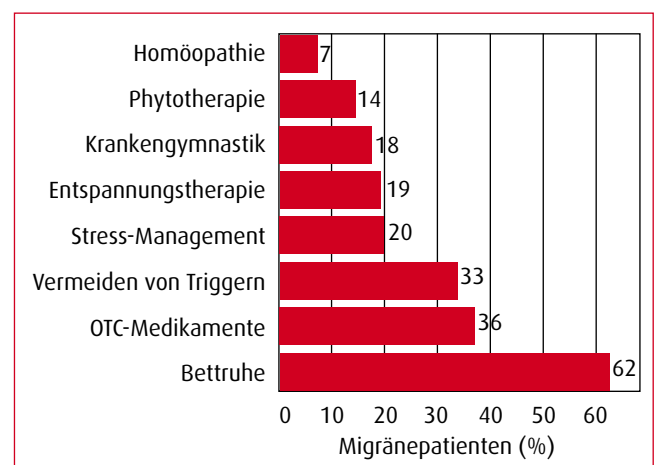


Abbildung: Eigenbehandlung von Migränepatienten zusätzlich zur verordneten Therapie (nach 15)

Migräne				
a)		NNT	NNH	
Sumatriptan	100 mg	5,1	7,1	
	50 mg			
	25 mg	7,5		
Eletriptan	20 mg	9,9	11*	
	40 mg	4	7*	
	80 mg	3,7	3,7*	
b)		NNT	Kosten/Dosis (Fr.)	Handelsname
Sumatriptan				Imigran®
	Oral 100 mg	4,8		noch nicht erhältlich
	Oral 50 mg	5,9	10,7-12,5	
	Nasenspray 20 mg		14,0-22,0	
	Nasenspray 10 mg		19,3	
	Rektal 25 mg		9,5-14,2	
	Subkutan 6 mg/0,5 ml		50,5	
Eletriptan				Relpax®
	Oral 80 mg	3,5	13,4	
	Oral 40 mg	4	10,8-16	
Almotriptan				
	Oral 20 mg	9,3		nicht erhältlich
	Oral 12,5 mg	4,8		nicht erhältlich
Rizatriptan				Maxalt®
	Oral 10 mg	3,2	13,7-17,9	
	Lingual 10 mg		13,7-17,9	
	Oral 5 mg	5,5	13,7	
	Lingual 5 mg		13,7	
Naratriptan				Naramig®
	Oral 2,5 mg	8,2	8,5-10,2	
Zolmitriptan				Zomig®
	Oral 5 mg	4,9		nicht erhältlich
	Nasenspray 5 mg		22-27,6	
	Oral 2,5 mg	5,7	9,3-14,9	
	Nasenspray 2,5 mg		27,6	
	Lingual 2,5 mg		9,3-17,6	
Frovatriptan				Zomig Oro® Menamig
	Oral 2,5 mg			in Kürze im Handel

Tabelle 2: In der Schweiz zugelassen Triptane, Kosten und Handelsnamen

NNT = Anzahl der behandelten Patienten, für einen nach 2 Stunden schmerzfreien Patienten; NNH = Anzahl der behandelten Patienten, bei denen einer unter Nebenwirkungen leidet; a) NNT und NNH nach McCrory und Gray, 2003 (17) und Smith et al., 2001 (23); b) NNT nach Belsey 2004 (4); Kosten pro Tablette oder Spray oder Suppositorium (Franken, gemäss kleinster/grösster Packung) und Handelsname; *geringe Nebenwirkungen in Relation zur Dosis (23)

Möglichkeiten zur Kostensenkung

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt in ihrer evidenzbasierten Leitlinie (www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-057.htm) eine Prophylaxe in folgenden Fällen: bei drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die auf eine Attackentherapie nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden, bei Zunahme der Attackenfrequenz und bei Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat sowie bei komplizierten Migräneattacken (manifeste neurologische Ausfälle, die länger als sieben Tage anhalten). Die Therapiekommission der Schweizerischen

Kopfwehgesellschaft gibt ähnliche Richtlinien heraus (www.headache.ch). Als Migräneprophylaktika der ersten Wahl werden die Betablocker Metoprolol und Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin sowie das Antiepileptikum Valproinsäure genannt. Zweite-Wahl-Migräneprophylaktika sind nicht-steroidale Antirheumatika, Amitriptylin, Pestwurz, Lisurid, Pizotifen, Dihydroergotamin, Acetylsalicylsäure und Magnesium. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt, auf jeden Fall die medikamentöse Therapie durch nichtmedikamentöse Verfahren (Verhaltenstherapie, Ausdauersport) zu ergänzen. Der amerikanische Migräneexperte Silberstein (22) dagegen bevorzugt den Betablocker Propranolol (14) und das Antikonvulsivum

Topiramat als Erste-Wahl-Prophylaktika (10). Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduktion von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und ausserdem die Vorbeugung von medikamenteninduziertem Dauerkopfschmerz. Bei optimaler Migräneprophylaxe sollten sich Anfallshäufigkeit, -intensität und Dauer um 50 Prozent reduzieren. Allerdings ist trotz vieler Studien auch für die Erste-Wahl-Prophylaktika noch nicht eindeutig belegt, wie gross der Nutzen im Hinblick auf das Risiko durch Nebenwirkungen bei der Langzeitbehandlung ist und ob sich die Kosten der prophylaktischen Behandlung tatsächlich rechnen (9). Beispiel: Von vier Patienten, die mit Topiramat behandelt werden, profitiert nur einer mit der geforderten Besserung der Beschwerden um mehr als 50 Prozent. Die acht häufigsten Nebenwirkungen treten bei jedem 2. bis 32. Patienten auf (10). Für Propranolol liegen entsprechende Daten nicht vor (14). Welche Kosten also tatsächlich durch die prophylaktische Behandlung eingespart werden, bleibt daher offen. Mit folgenden Nebenwirkungen muss bei einer Therapie mit Topiramat gerechnet werden: Parästhesien, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Durchfall, Gewichtsverlust und Geschmacksveränderungen (22), bei einer Behandlung mit Propranolol: Blutdruckabfall, Hyperglykämien, Bronchospasmus, Bradykardie und Depressionen. Die Behandlung der Nebenwirkungen muss bei der Berechnung der Gesamtkosten berücksichtigt werden. Für alle anderen zur Prophylaxe empfohlenen Massnahmen ist das Datenmaterial nicht ausreichend, um eine Effizienz- und Kostenanalyse durchführen zu können, etwa für Botox (11) Präparate aus der Pestwurz (*Petasites hybridus*, [2]), des Mutterkrauts (*Tanacetum parthenium*, [20]), physikalische

Therapien (Chiropraktik, pulsierendes Magnetfeld, transkutane Nervenstimulation [8]) und andere Methoden beziehungsweise Medikamente. Lediglich zur Akupunktur gibt es einen Hinweis auf Wirksamkeit (18) und Kosteneinsparung (27). Eine Studie zum Leukotrien-Rezeptorantagonisten Montelukast zeigte keine prophylaktische Wirkung (7). Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit der Antidepressiva zeigte, dass bei Migräne die zweimonatige Einnahme von Serotonin-Reuptake-Hemmern (19) wenig Erfolg versprechend ist. Bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen war die Einnahme von trizyklischen Antidepressiva wirksamer als die der neueren Antidepressiva, aber die ältere Generation geht mit mehr Nebenwirkungen einher als die Serotonin-Reuptake-Hemmer (19). Bei Kindern konnte kein überzeugender Beleg für die Wirksamkeit von Propranolol oder Flunarizid demonstriert werden, ebenso wenig für eine Behandlung mit Nimodipin, Timolol, Papaverin, Pizotifen, Trazodon, L-5-Hydroxytryptamin, Clonidin, Metoclopramid und Domperidon (3, 26). ■

Korrespondenzadresse:

Julia E. Chrubasik
Kopfwehzentrum Hirslanden
Münchhaldenstrasse 33, 8008 Zürich
E-Mail: jchrubasik@hotmail.com

¹ Kopfwehzentrum Hirslanden, Münchhaldenstrasse 33, 8008 Zürich

² Institut für Rechtsmedizin, Universität Freiburg, Albertstrasse 9, D-79104 Freiburg

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Adelman JU, Belsey J. Meta-analysis of oral triptan therapy for migraine: number needed to treat and relative cost to achieve relief within 2 hours. *J Manag Care Pharm.* 2003; 9: 45-52.
- Agosti R, Duke RK, Chrubasik JE, Chrubasik S. Effectiveness of Petasites hybridus preparations in the prophylaxis of migraine: A systematic review. *Phytomedicine* 2006 in press.
- Barnes N, Millman G. Do pizotifen or propranolol reduce the frequency of migraine headache? *Arch Dis Child.* 2004; 89: 684-685.
- Belsey JD. Cost effectiveness of oral triptan therapy: a trans-national comparison based on a meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 659-669.
- Berg J, Stovner LJ. Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol.* 2005; 12 Suppl 1: 59-62.
- Boardman HF, Thomas E, Croft PR, Millson DS. Epidemiology of headache in an English district. *Cephalalgia.* 2003; 23: 129-137.
- Brandes JL, Visser WH, Farmer MV, Schuhl AL, Malbecq W, Vrijens F, Lines CR, Reines SA; Protocol 125 study group. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2004; 44: 581-586.
- Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001878. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3): CD001878.
- Brown JS, Papadopoulos G, Neumann PJ, Friedman M, Miller JD, Menz J. Cost-effectiveness of topiramate in migraine prevention: results from a pharmacoeconomic model of topiramate treatment. *Headache.* 2005; 45: 1012-1022.
- Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD003226.
- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD, BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2005; 45: 315-24.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT [1B/1D] agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-75.
- Gawel MJ, Worthington I, Maggiano A. A systematic review of the use of triptans in acute migraine. *Can J Neurol Sci.* 2001; 28: 30-41.
- Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2): CD003225.
- MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global Migraine and Zolmitriptan Evaluation survey. *Headache.* 2003; 43: 19-26.
- Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, Rao C, Inoue M, Tomijima N, Beard C, Lopez AD, Murray CJL. Global burden of disease: version 2, Methods and results 2000. *World Health Organisation* 2002.
- McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3): CD002915.
- Melchart D, Linde K, Fischer P, White A, Allais G, Vickers A, Berman B. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia.* 1999; 19: 779-786.
- Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20; (3): CD002919.
- Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1): CD002286.
- Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health.* 1992; 46: 443-446.
- Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache.* 2005; 45 Suppl 1: 57-65.
- Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3): CD003224.
- Stovner L, Zwart JA, Hagen K. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*, in press.
- Tfelt-Hansen P. Ergotamine, dihydroergotamine: current uses and problems. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17 Suppl 1: 30-34.
- Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4): CD002761.
- Wonderling D, Vickers AJ, Grieve R, McCarney R. Cost effectiveness analysis of a randomised trial of acupuncture for chronic headache in primary care. *BMJ.* 2004; 328: 747.