

**Aus dem Universitätsklinikum Münster**

Klinik für Allgemeine Neurologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl)

**Implementierung von Leitlinien  
für die Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne in die ambulante Versorgung.  
Entwicklung und Evaluierung eines IT-gestützten Behandlungspfades.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Jansen- Strohm Wiebke, geb. Jansen aus Berlin

2017



Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M.Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Allgemeine Neurologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl  
Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Kurlemann

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Implementierung von Leitlinien  
für die Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne in die ambulante Versorgung.  
Entwicklung und Evaluierung eines IT-gestützten Behandlungspfades.

Wiebke Jansen- Strohm, geb. Jansen

Im Rahmen der hier vorgelegten Dissertation wurden die Auswirkungen der Anwendung eines leitlinienorientierten Behandlungspfades für Migräne auf die Therapieerfolge in der ambulanten Patientenversorgung untersucht. Nach systematischer Analyse der deutsch- und englischsprachigen Leitlinien für Migräne im europäischen Raum wurde ein an den Inhalten dieser Leitlinien orientierter IT-gestützter Behandlungspfad für Migräne entwickelt.

Nach Implementierung des elektronischen Pfades in einem ambulanten Medizinischen Versorgungszentrum wurden die Auswirkungen der Anwendung desselben auf die Behandlungsergebnisse in einer 18-monatigen, randomisierten prospektiven Kohortenstudie untersucht. Verglichen wurden die Therapieerfolge in einer Patientengruppe, deren Behandlung durch einen Assistenzarzt in Weiterbildung unter Anwendung des elektronischen Pfades erfolgte, mit denen einer Kontrollgruppe, deren Behandlung ein Facharzt für Neurologie verantwortete. Als Messinstrumente für den Therapieerfolg dienten die bei Einschluss und nach 90 Tagen erhobenen Scores in verschiedenen Fragebögen.

Im Ergebnis zeigen sich im Vergleich der Behandlungsergebnisse von beiden Studiengruppen so gut wie keine signifikanten Unterschiede. Die Interpretation dieser Erkenntnis lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Anwendung eines IT-gestützten, leitlinienorientierten Behandlungspfades durch einen Arzt ohne fachspezifische Qualifikation positive Effekte auf den Behandlungserfolg haben kann.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2017

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Implementierung von Leitlinien  
für die Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne in die ambulante Versorgung.  
Entwicklung und Evaluierung eines IT-gestützten Behandlungspfades.

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Klinik für Allgemeine Neurologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl)  
des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Berlin, 18.04.2016

Wiebke Jansen-Strohm

# Inhaltsverzeichnis

|   |          |
|---|----------|
| <b>1. Einleitung</b> .....  | <b>1</b> |
| 1.1 Migräne .....   | 1        |
| 1.1.1 Definition.....   | 1        |
| 1.1.2 Epidemiologie .....   | 1        |
| 1.1.3 Pathogenese .....   | 1        |
| 1.1.4 Diagnostik.....   | 2        |
| 1.2 Leitlinien.....   | 3        |
| 1.2.1 Definition von Leitlinien.....  | 3        |
| 1.2.2 Umsetzung und Effekte von Leitlinien im klinischen Alltag .....             | 3        |
| 1.3 Behandlungspfade zur Leitlinienimplementierung.....                           | 4        |
| <b>2. Fragestellung</b> .....   | <b>6</b> |
| <b>3. Material und Methoden</b> .....   | <b>8</b> |
| 3.1 Europäische Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Migräne .....          | 8        |
| 3.1.1 Suchstrategie.....  | 8        |
| 3.1.2 Suchergebnisse .....  | 9        |
| 3.1.3 Qualitätsprüfung .....  | 10       |
| 3.1.4 Aufbereitung der Daten zur besseren Vergleichbarkeit .....                  | 12       |
| 3.1.5 Analyse der Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Akuttherapie .....      | 17       |
| 3.1.6 Analyse der Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Migräneprophylaxe ..... | 19       |
| 3.2 Historie und Implementierung des Behandlungspfades .....                      | 22       |
| 3.3 Vorstellung des Behandlungspfades.....  | 23       |
| 3.3.1 Allgemeiner Aufbau und Funktionsweise.....                                  | 23       |
| 3.3.2 Anamnese und Diagnostik.....  | 23       |
| 3.3.3 Behandlung .....  | 27       |
| 3.3.4 Kontrolle des Therapieerfolgs.....  | 30       |
| 3.3.5 Migräneprophylaxe .....   | 31       |
| 3.4 Evaluierung des Behandlungspfades.....  | 34       |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.4.1 Vorstellung der Struktur des Studienzentrums .....   | 34        |
| 3.4.2 Studienprotokoll.....  | 34        |
| 3.4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....  | 35        |
| 3.4.4 Randomisierung .....   | 35        |
| 3.4.5 Messinstrumente .....  | 36        |
| 3.4.6 Statistische Methoden .....  | 38        |
| <b>4. Ergebnisse .....</b>   | <b>38</b> |
| 4.1 Studienkollektiv .....   | 38        |
| 4.1.1 Demographische Daten der Studiengruppen.....   | 39        |
| 4.2 Klinische und psychometrische Daten der Studiengruppe und der<br>Kontrollgruppe im statistischen Vergleich ..... | 39        |
| 4.2.1 MIDAS: Grad der Beeinträchtigung und Schmerzintensität .....   | 41        |
| 4.2.2 FBK: Grad der emotionalen und funktionalen Beeinträchtigung der<br>Lebensqualität .....                        | 41        |
| 4.2.3 SF12: körperliche und psychische Beeinträchtigung der Lebensqualität..   | 42        |
| 4.2.4 Kopfschmerztage, erfasst im Kopfschmerzkalender, MIDAS und FBK ....  | 42        |
| 4.3 Auswertung der Behandlungsergebnisse in der Studiengruppe .....  | 43        |
| 4.4 Auswertung der Behandlungsergebnisse in der Kontrollgruppe .....   | 44        |
| <b>5. Diskussion .....</b>   | <b>45</b> |
| 5.1 Einordnung der Ergebnisse.....   | 45        |
| 5.2 Limitationen und Schwächen der Arbeit.....   | 46        |
| 5.2.1 Zeitliche und strukturelle Ressourcen.....   | 46        |
| 5.2.2 Zusammensetzung der Studienpopulation .....  | 47        |
| 5.2.3 Auswahl der Untersuchungs- und Analysemethoden .....   | 47        |
| 5.2.4 Einschränkungen der Arbeit .....   | 48        |
| 5.3 Konsequenzen der Arbeit.....   | 48        |
| <b>6. Literaturverzeichnis.....</b>  | <b>50</b> |
| <b>7. Lebenslauf.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>8. Danksagung .....</b>   | <b>56</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Migräne

### 1.1.1 Definition

Migräne ist von der International Headache Society (IHS) definiert als eine wiederkehrende primäre Kopfschmerzerkrankung, die sich in Attacken von 4 bis 72 Stunden Dauer manifestiert und nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist. Charakteristisch sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit. Die Migräne kann in zwei Haupttypen unterteilt werden: Die Migräne ohne Aura ist ein klinisches Syndrom, das durch ein typisches Kopfschmerzbild und typische Begleiterscheinungen charakterisiert ist. Die Migräne mit Aura ist vornehmlich durch fokale neurologische Symptome gekennzeichnet, die den Kopfschmerzen meist vorangehen oder sie begleiten [1].

### 1.1.2 Epidemiologie

50% der europäischen Bevölkerung haben eine aktive Kopfschmerzerkrankung, ca. 15% leiden unter Migräne. Kopfschmerzerkrankungen betreffen beide Geschlechter in allen Altersgruppen, Frauen zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr haben jedoch die höchste Prävalenz [2].

### 1.1.3 Pathogenese

Migräne ist eine im Wesentlichen ererbte Veranlagung des Gehirns, die durch eine komplexe, aber stereotype Sinnesverarbeitungsstörung charakterisiert ist. Diese Dysfunktion führt zu einer Wahrnehmung der Kombination von Kopfschmerzen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Geruchsempfindlichkeit und Übelkeit [3].

Aktuelle Konzepte zur Pathophysiologie der Migräne stimmen in wesentlichen Vorstellungen überein, befinden sich aber auch in einem angeregten Diskurs zum grundsätzlichen Verständnis der Ursachen dieser häufigsten neurologischen Erkrankung. Ein Konsens zeichnet sich ab in der Interpretation der „cortical spreading depression“ als Ursache für die Wahrnehmung der Migränaura.

Weiterhin ist die Neurobiologie des trigeminovaskulären Systems inzwischen in Teilen aufgeklärt, außerdem sind Botenstoffe identifiziert, die an Migräne



auslösenden Mechanismen beteiligt sind. Die Bedeutung einer zentralen Sensitivierung im Sinne einer erhöhten Exzitabilität von Neuronen des zentralen Nervensystems ist belegt und neue selektive Substanzklassen zur Behandlung der Migräne wie Triptane und CGRP-Rezeptorantagonisten wurden entwickelt [4].

Gegenstand der aktuellen Diskussion bleibt die Ursache der schmerzhaften Impulse im Nervus trigeminus. Als auslösende Elemente der Kopfschmerzen werden zentralnervöse Strukturen der Dura mater der intrakraniellen Gefäße oder die Aktivierung peripherer Nozizeptoren angenommen. Erörtert wird auch die Relation der nozizeptiven Aktivierung und einer gesteigerten Sensibilität in der Wahrnehmung dieser Aktivierung [3, 4].

#### *1.1.4 Diagnostik*

Die diagnostischen Kriterien der Migräne nach der aktuellen IHS-Klassifikation (ICHD-3) lauten [1]:

- A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen und nicht auf eine andere Erkrankung zurück zu führen sind.
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten und an <15 Tagen/Monat auftreten.
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:
  - 1. einseitige Lokalisation
  - 2. pulsierender Charakter
  - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
  - 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
  - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
  - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3 Diagnose.

## 1.2 Leitlinien

### 1.2.1 Definition von Leitlinien

Leitlinien sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Feststellungen, welche die Entscheidungen von Medizinern und Patienten in spezifischen klinischen Situationen unterstützen sollen [5-8]. Sie sind als Orientierungshilfe zu verstehen, von der in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder muss. Das Ziel von Leitlinien ist es, die Qualität der Versorgung zu verbessern und die Stellung des Patienten zu stärken. Doch erst durch die praktische Anwendung einer Leitlinie wird diese zu einem nützlichen Instrument im Versorgungsalltag. Die Verantwortung für die Verwendung einer Leitlinie tragen die behandelnden Ärzte und ihre Patienten.

Die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) veröffentlicht seit 1995 fachspezifische Leitlinien der rund 140 Fachgesellschaften Deutschlands ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)). Die Spitzenverbände der Selbstverwaltungskörperschaften im Gesundheitswesen haben 1999 ein Deutsches Leitlinien-Clearingverfahren ([www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)) eingeführt, 2001 einigten sich die Selbstverwaltung und die ärztlichen Fachgesellschaften auf gemeinsame Standards zur Leitlinienentwicklung. Unter Förderung der Spitzenverbände der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) erfolgt seit 2000 auch die Verbreitung von Patientenleitlinien ([www.patienten-information.de](http://www.patienten-information.de)).

Das derzeitige Vorgehen der Wahl in der Diagnostik und Therapie der Migräne wird durch Leitlinien definiert, die wissenschaftliche Evidenz und klinische Praxiserfahrung werten.

### 1.2.2 Umsetzung und Effekte von Leitlinien im klinischen Alltag

Der Gesetzgeber hat 2004 im § 137e des Sozialgesetzbuches V „die Berücksichtigung von Kriterien auf der Grundlage evidenzbasierter Leitlinien für eine zweckmäßige und wirtschaftliche Leistungserbringung“ verbindlich gemacht. Die Produktion oder Publikation von Leitlinien allein bewirkt jedoch keine Veränderung im klinischen Versorgungsalltag [9].

Eine Studie von Lipton et al. von 2004 zur Leitlinienkonformität von der Behandlungspraxis amerikanischer Neurologen für Diagnostik und Therapie der Migräne hat bemerkenswerte Abweichungen z.B. in der Indikationsstellung für bildgebende Diagnostik oder der Verordnung von Triptanen trotz vorhandener Kontraindikationen aufgezeigt. Die Autorengruppe schlägt im Ergebnis vor, Bildungsinitiativen zu entwickeln, welche die Leitlinienkenntnis unter Neurologen verbessern [10].

Die Wirksamkeit einer Leitlinie ist daher abhängig von den Maßnahmen, die zu ihrer Verbreitung und Implementierung führen. Unter der Implementierung versteht man die Umsetzung der Empfehlungen im individuellen Handeln bzw. Verhalten von Ärzten, anderen Gesundheitsberufen, Patienten und Betroffenen [11]. Die in Leitlinien aufbereitete Evidenz kann so in den klinischen Alltag integriert werden. Welche Maßnahmen den Transfer der besten Evidenz in den klinischen Versorgungsalltag am effizientesten und effektivsten ermöglichen, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion [12]. Trotz der zunehmenden Erkenntnis eines Bedarfs an Implementierungs-Instrumentarien für Leitlinien bieten diese selbst selten geeignete Mittel hierfür an [13].

Die Umsetzung der in Leitlinien aufbereiteten Evidenz in Diagnostik und Therapie der ärztlichen Berufspraxis folgt also bisher keinem validierten Standard. Ein Konsens zeichnet sich jedoch ab in dem Verständnis, die Implementierung an lokale Bedürfnisse und Ressourcen anzupassen [14].

### **1.3 Behandlungspfade zur Leitlinienimplementierung**

Im stationären Setting etabliert sich zunehmend die Nutzung klinischer Behandlungspfade, welche ein Instrument darstellen, die Inhalte von Leitlinien in Prozessabläufe zu übersetzen [15]. In der vorliegenden Arbeit wird der Definition der Autorengruppe der DRG Research Group des Universitätsklinikums Münster gefolgt, die klinische Behandlungspfade als eine Art multidisziplinären Behandlungsfahrplan versteht, der indikationsbezogen festlegt, welche einzelnen Behandlungsstationen ein Patient von Aufnahme bis Entlassung durchläuft [16].

Vorteilhafte Effekte zeigt die Verwendung dieser Pfade in verschiedenen Untersuchungen auf ökonomische Messgrößen wie Verweildauer und Behandlungskosten (insbesondere Kosten für Labordiagnostik und Kosten für Radiologie) bei gleichbleibender Behandlungsqualität [17-20]. Eine Cochrane Metaanalyse von 2012 zu Effekten von Klinischen Behandlungspfaden auf die ärztliche Berufspraxis, Behandlungsergebnisse, stationäre Verweildauer und Krankenhauskosten kommt zu dem Ergebnis, dass klinische Behandlungspfade assoziiert sind mit reduzierten Komplikationsraten im Krankenhaus und einer verbesserten Dokumentation [21].

Eine einheitliche, validierte Methodik zur Entwicklung klinischer Behandlungspfade existiert bislang nicht. In der vorhandenen Literatur empfohlen wird die leitlinienorientierte Erstellung durch ein multiprofessionelles Expertenteam [15]. Ziel der Verwendung klinischer Behandlungspfade soll die Optimierung des indikationsbezogenen Diagnostik- und Therapieverlaufs eines bestimmten Krankheitsbildes bei gleichbleibend guten oder besseren Ergebnissen sein und zudem eine leitliniengerechte Versorgungsqualität sicherstellen.

## 2. Fragestellung

Die Dokumentation patientenbezogener Diagnostik- und Therapieverläufe in der ambulanten Versorgung folgt keinem einheitlichen Standard. Ein methodischer Ansatz, eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für eine standardisierte Dokumentation von Patientendaten aus der täglichen klinischen Praxis (sog. „real life“ Daten) zu schaffen, ist die systematische Entwicklung eines leitlinienorientierten, EDV- basierten Behandlungspfades.

Die Anwendung eines klinischen Pfades ermöglicht zudem den Transfer der Erkenntnisse der evidenzbasierten Medizin in den medizinischen Versorgungsalltag.

Die Entscheidung, welche Leitlinien für die Erstellung eines solchen Pfades als Orientierung dienen sollen, bedarf selbst einer validen Evaluierung. Zur Beurteilung der wissenschaftlichen Qualität der vorhandenen Leitlinien für Migräne kann das von der Europäischen Union und der AZQ geförderte „AGREE Collaboration Instrument“ verwendet werden [22]. AGREE steht für „Appraisal Guideline Research and Evaluation Europe.“ Darüber hinaus können die inhaltlichen Empfehlungen der Migräne-Leitlinien einem systematischen Vergleich unterzogen und die Gemeinsamkeiten und Unterschiede analysiert werden.

Diese Analyse kann als Grundlage für die Redaktion eines Diagnostik- und Therapiealgorithmus dienen, der im Ergebnis in einem EDV-basierten Behandlungspfad abgebildet wird. Dieser Behandlungspfad wiederum soll den Charakter eines begleitenden Dokumentations- und Beratungsinstruments haben, welches die IHS-Kriterien für die Migränediagnostik spiegelt und die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen für die Migränetherapie fördert, jedoch kommentierte Abweichungen zu jeder Zeit zulässt. Der Behandlungspfad dient dem behandelnden Arzt als Orientierungshilfe für Anamnese und Untersuchung, Diagnose und Therapieentscheidung. Jeder Anamnese- und Untersuchungsschritt kann standardisiert dokumentiert werden.

Ob die Anwendung des klinischen Pfades tatsächlich positive Effekte auf die Behandlungsergebnisse einer Gruppe von Migränepatienten hat, ist Gegenstand der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten 12-wöchigen, randomisierten Studie. Folgende Fragestellung wurde untersucht: Unterscheiden sich die Therapieergebnisse einer Gruppe von Migränepatienten, die durch einen Assistenzarzt ohne fachspezifische Qualifikation unter Anwendung eines klinischen Behandlungspfades behandelt wird von einer anderen, deren Behandlung durch einen Facharzt für Neurologie erfolgt?

Bei der Untersuchung dieser Fragestellung ist die Autorin der vorliegenden Arbeit von der Hypothese ausgegangen, dass die Behandlungsergebnisse in beiden Studiengruppen äquivalent sind und in der allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebenszufriedenheit kein Unterschied besteht.

Anhand der Ergebnisse sollen die Effektivität und der Nutzen des Behandlungspfades für die Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne evaluiert werden, so dass Schlüsse und Empfehlungen für die zukünftige Anwendung bzw. Optimierung gezogen werden können.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Europäische Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Migräne**

#### *3.1.1 Suchstrategie*

Zur Identifizierung der Leitlinien, die Empfehlungen für die medikamentöse Therapie akuter Migräneanfälle und die medikamentöse Migräneprophylaxe bei Patienten über 18 Jahren beinhalten, die die 2004 aktualisierte Kopfschmerzklassifikation der IHS (ICHD-2) zur Grundlage haben und die in der Region Europa in deutscher oder englischer Sprache veröffentlicht wurden, erfolgte eine systematische Literaturrecherche.

Folgende Datenbanken wurden im Zeitraum April 2010 bis August 2010 systematisch durchsucht: Medline ([www.pubmed.de](http://www.pubmed.de)), Cochrane-Library ([www.cochrane.de](http://www.cochrane.de)), British Medical Journal ([www.bmj.com](http://www.bmj.com)), Guidelines International Networks ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)), National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)), World Health Organization ([www.who.int](http://www.who.int)), European Federation of Neurological Societies ([www.efns.org](http://www.efns.org)), European Headache Federation ([www.ehf-org.org](http://www.ehf-org.org)), National Institute for Clinical Excellence ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)), eGuidelines ([www.eguidelines.co.uk](http://www.eguidelines.co.uk)), British Association for the Study of Headache ([www.bash.org.uk/](http://www.bash.org.uk/)), Scottish Intercollegiate Guidelines Network ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. ([www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft ([www.dmkg.org](http://www.dmkg.org)), Deutsche Gesellschaft für Neurologie ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)), Nationale VersorgungsLeitlinien ([www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ([www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)), Google ([www.google.de](http://www.google.de)).

Es wurden alle Einträge bis August 2010, die in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht wurden, berücksichtigt. Bei der Suche kamen standardisierte Stichwörter nach dem „MeSH“-System (Pubmed) zur Anwendung.

Für die systematische Suche in PubMed wurde der Suchbegriff „migraine disorders [MeSH]“ mit den Limits Type of Article: „Practice Guideline“ und „Guideline“

kombiniert. In den Leitliniendatenbanken wurde ausschließlich der Suchbegriff „migraine“ benutzt.

Die gefundenen Artikel wurden gelesen und entsprechend der Einschlusskriterien berücksichtigt oder verworfen. Die Literaturverzeichnisse der aufgenommenen Artikel wurden auf bisher unberücksichtigte Leitlinien durchsucht. Ausgeschlossen wurden Leitlinien, die seit Veröffentlichung der ICHD-2 2004 nicht überarbeitet wurden, so zum Beispiel die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 3. Auflage 2001 bzw. die Leitlinie der Italian Society for the Study of Headaches (publiziert in *J Headache and Pain* 2001). Leitlinien, die nicht in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht wurden wie die finnische, holländische, portugiesische, rumänische oder ungarische Leitlinie wurden ebenfalls ausgeschlossen.

### *3.1.2 Suchergebnisse*

Die Medline (PubMed) Suche ergab primär 36 Treffer. Zwei der vorgeschlagenen Artikel erfüllten die Einschlusskriterien, die 34 anderen beschäftigten sich mit verwandten Themen, die nicht Gegenstand der vorliegenden Betrachtung sind (so zum Beispiel die Therapie der Migräne bei Kindern und Jugendlichen, in Schwangerschaft und Stillzeit, Leitlinien für die Durchführung klinischer Studien in der Migränetherapie) oder sind vor der ICHD-2 aus dem Jahr 2004 erschienen bzw. nicht in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht worden.

Über die Suche in den Literaturverzeichnissen wurden sechs weitere Leitlinien gefunden, die den Suchkriterien entsprechen, so dass insgesamt acht Leitlinien (siehe Tabelle 1) in dieser Arbeit berücksichtigt wurden.



| <b>Titel der Leitlinie,<br/>Publizierende Gesellschaft</b>  | <b>Publikationsjahr</b> | <b>Sprache</b> |
|---|-------------------------|----------------|
| „Therapieempfehlungen für Kopf- und Gesichtsschmerzen“,<br>Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG)[23]   | 2010                    | deutsch        |
| “EFNS guideline on the drug treatment of migraine –<br>revised report of an EFNS task force”,<br>European Federation of Neurological Societies (EFNS)[24]   | 2009                    | englisch       |
| „Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne“,<br>Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und<br>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)[25]  | 2008                    | deutsch        |
| “Diagnosis and management of headache in adults”,<br>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)[26]   | 2008                    | englisch       |
| „European principles of management of<br>common headache disorders in primary care“,<br>European Headache Federation (EHF)[27]  | 2007                    | englisch       |
| „Guidelines for All Healthcare Professionals<br>in the Diagnosis and Management of Migraine,<br>Tension- Type, Cluster and Medication- Overuse Headache“,<br>British Association for the Study of Headache (BASH)[28] | 2007                    | englisch       |
| “Evidence based guidelines for treatment of primary headaches”<br>Croatian Neurovascular Society (CNS)[29]  | 2005                    | englisch       |
| „French Guidelines for the Diagnosis and Management<br>of Migraine in Adults and Children”,<br>French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC)[30]  | 2004                    | englisch       |

Tabelle 1: Europäische Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Migräne.

### 3.1.3 Qualitätsprüfung

Hinsichtlich der Qualität von Leitlinien existiert eine große Diversität [31, 32]. Es wurde eine Vielzahl von Instrumenten entwickelt, um hochqualitative Leitlinien von solchen geringerer Qualität zu unterscheiden, die ihrerseits stetig evaluiert werden [33]. Das „Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation“ (AGREE) Instrument ist eine Checkliste zur Qualitätsbeurteilung von Leitlinien [22]. Die Leitlinien, die in dieser Arbeit berücksichtigt sind, wurden mit Hilfe des AGREE Instruments hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt. Die Entscheidung für dieses Instrument ist durch die vorhandene Validierung, Kompaktheit, einfachen Handhabbarkeit und internationale Akzeptanz begründet.

AGREE enthält 23 Kriterien für die methodische Qualität und Praktikabilität einer Leitlinie. Diese Kriterien sind 6 Domänen zugeordnet.

Jede Domäne deckt eine separate Dimension der Leitlinien-Qualität ab: Geltungsbereich und Zweck; Beteiligung von Interessengruppen; Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung; Klarheit und Gestaltung; Anwendbarkeit; Redaktionelle Unabhängigkeit. Jede Stellungnahme wird mit Hilfe einer 4-Punkte-Skala eingestuft, die von 1 = "trifft überhaupt nicht zu" bis 4 = "trifft uneingeschränkt zu" (über die mittleren Werte 3 = "trifft zu" und 2 = "trifft nicht zu"). Die Skala misst das Ausmaß, in dem ein Kriterium (Stellungnahme) erfüllt wurde. Grundlage der Bewertung sind alle öffentlich zugänglichen Informationen, auf deren Existenz im Leitlinien-Dokument hingewiesen wird und die eindeutig der zu bewertenden Leitlinie zuzuordnen sind.

Vor der Dokumentation der Begutachtung wurde jede Leitlinie und ggf. verfügbares Begleitmaterial vollständig gelesen. Für die Anwendung des AGREE Instruments wurden Excel-Tabellen erstellt und die Leitlinien gemäß der AGREE Domänen einzeln begutachtet. Der Wert jeder Domäne kann durch Addition der Werte aller Kriterien einer Domäne berechnet werden. Eine Standardisierung erfolgt durch Darstellung der erreichten Gesamtzahl als prozentualer Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne. Die Ergebnisse der methodischen Überprüfung der Leitlinien mit dem AGREE-Instrument sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die sechs Domänen-Werte sind voneinander unabhängig und werden daher nicht zu einer einzelnen „Qualitätsnote“ zusammengefasst. Die Gesamtbewertung erfolgt demnach unter Berücksichtigung jedes einzelnen Bewertungskriteriums.

Besondere Beachtung verdient nach dieser Begutachtung die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Von SIGN wurden die im Vergleich strengsten Kriterien bei der Bewertung der Evidenz und Zuweisung des entsprechenden Empfehlungsgrades angewandt. Die anderen Leitlinien weisen in den unterschiedlichen Domänen methodische Mängel auf. SIGN, SKG und EHF sind zudem ergänzt durch umfangreiches Begleitmaterial, das die Anwendbarkeit für Ärzte und Patienten unterstützen soll.

|  | SKG/<br>2010 | EFNS/<br>2009 | DGN,<br>DKMG/<br>2008 | SIGN/<br>2008 | BASH/<br>2007 | EHF/<br>2007 | CNS/<br>2005 | SFEMC/<br>2004 |
|--|--------------|---------------|-----------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|----------------|
| AGREE Domäne 1:<br>„Geltungsbereich und<br>Zweck“<br>(Kriterien 1-3)                                 | 33,33%       | 33,33%        | 66,66%                | 66,66%        | 66,66%        | 66,66%       | 66,66%       | 75,00%         |
| AGREE Domäne 2:<br>„Beteiligung von<br>Interessengruppen“<br>(Kriterien 4-7)                         | 37,50%       | 31,25%        | 43,75%                | 75,00%        | 43,75%        | 68,75%       | 37,50%       | 37,50%         |
| AGREE Domäne 3:<br>„Methodologische<br>Exaktheit der<br>Leitlinienentwicklung“<br>(Kriterien 8 - 14) | 25,00%       | 57,14%        | 50,00%                | 92,85%        | 35,17%        | 42,85%       | 35,17%       | 46,42%         |
| AGREE Domäne 4:<br>"Klarheit und<br>Gestaltung"<br>(Kriterien 15-18)                                 | 56,25%       | 68,75%        | 81,25%                | 100,00%       | 68,75%        | 87,50%       | 75,00%       | 68,75%         |
| AGREE Domäne 5:<br>"Anwendbarkeit"<br>(Kriterien 19-21)  | 25,00%       | 50,00%        | 50,00%                | 66,66%        | 66,66%        | 58,33%       | 50,00%       | 50,00%         |
| AGREE 6:<br>"Redaktionelle<br>Unabhängigkeit"<br>(Kriterien 22-23)                                   | 25,00%       | 62,50%        | 75,00%                | 100,00%       | 37,50%        | 62,50%       | 25,00%       | 50,00%         |

Tabelle 2: Ergebnis der methodischen Begutachtung der einzelnen Leitlinien unter Anwendung des AGREE Instruments; Darstellung der erreichten Gesamtzahl als prozentualer Anteil der maximal möglichen Punktzahl der jeweiligen Domäne.

### 3.1.4 Aufbereitung der Daten zur besseren Vergleichbarkeit

Nach der qualitativen Beurteilung der Leitlinien selbst wurden die Empfehlungen inhaltlich einem kommentierten, tabellarischen Vergleich unterzogen. Bei dieser Analyse der Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Leitlinien wurde der Fokus ausschließlich auf die medikamentösen Therapieempfehlungen für die Behandlung der akuten Migräne und für die Migräneprophylaxe für erwachsene Patienten ab 18 Jahren gerichtet.

Die Behandlung anderer Patientengruppen (wie z. B. Kinder und Jugendliche, Patienten in Schwangerschaft und Stillzeit) sowie nicht-medikamentöse Therapieverfahren sind nicht Gegenstand der vorliegenden Betrachtung.

Um einen systematischen inhaltlichen Vergleich der Empfehlungen zu ermöglichen, wurden zunächst die unterschiedlichen Bewertungsmaßstäbe der verschiedenen Leitlinien für die einzelnen Evidenzklassen tabellarisch erfasst und zueinander in Relation gesetzt. Einzelne Leitlinien enthalten keine explizite Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz. Im zweiten Schritt wurde der explizite Bezug der Empfehlungsstärke zur zugrunde liegenden Evidenz (soweit in der Leitlinie vorhanden) herausgearbeitet und ebenfalls in Tabellenform dargestellt.

Die Graduierung der Empfehlungsstärken (Empfehlungsstärke A entspricht z. B. einer uneingeschränkten Empfehlung, Empfehlungsstärke D einer Empfehlung mit Einschränkungen) konnte hierbei aus den Leitlinien übernommen werden, da diese Graduierung in den betreffenden Leitlinien einheitlich skaliert ist. Die Systematik in der Zuordnung von Empfehlungsstärke zur Evidenzklasse der einzelnen Leitlinien ist jedoch nicht homogen. Wenn Leitlinien generell keine Graduierung der Empfehlungen aufwiesen, wurden die ausgesprochenen Empfehlungen alle dem Empfehlungsgrad A zugeordnet.

Auf Grundlage dieser Aufbereitung der Daten ist ein systematischer inhaltlicher Vergleich der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien möglich. Zu berücksichtigen ist bei der Gegenüberstellung der Empfehlungsgrade, dass zum einen die Klassifizierung publizierter Studien entsprechend ihrer wissenschaftlichen Validität zu einzelnen Evidenzklassen (dargestellt in den Leitlinien oder den Begleitmaterialien der EFNS, der DGN/ DMKG, des SIGN und der CNS) uneinheitlich ist (siehe Tabelle 3). Darüber hinaus werden die sich aus der Evidenz ableitenden Empfehlungsgrade der Leitlinien der EFNS, DGN/ DMKG, SIGN, CNS und SFEMC nach verschiedenen Kriterien vergeben (siehe Tabelle 4). Von der SKG, BASH und EHF sind keine Informationen zur Klassifizierung der verwendeten Literatur verfügbar und keine Empfehlungsgrade angegeben. Für diese Leitlinien wurden alle Empfehlungen der Stärke A zugeordnet, wenn gar keine Differenzierung zwischen den Empfehlungen vorgenommen wurde.

Wenn im Text ausdrücklich darauf verwiesen wird, dass es sich bei der Empfehlung um ein Mittel zweiter Wahl (second-line-treatment) handelt, wurde dieses dem Empfehlungsgrad B zugeordnet.

|                                  | EFNS  | DGN   | SIGN   | CNS  |
|----------------------------------|---|---|--|--|
| <b>höchster Grad an Evidenz</b>  | <p><b>1</b><br/>eine adäquat durchgeführter RCT mit maskierter Ergebnisauswertung mit einer repräsentativen Population oder ein adäquat durchgeführtes systematisches Review eines doppelblinden RCT mit repräsentativer Population.</p> <p>Darüber hinaus werden gefordert:<br/>(a) Geheimhaltung der Randomisierung<br/>(b) das primäre outcome ist klar definiert<br/>(c) Ein- und Ausschlusskriterien sind klar definiert<br/>(d) adäquate Dokumentation von Abbrüchen und Überführungen mit hinreichend geringen Zahlen und minimalem Potential für Bias<br/>(e) relevante charakteristische Grundzüge sind repräsentiert und substanziiell äquivalent in der Behandlungsgruppe oder es gibt einen angemessenen statistischen Ausgleich für Unterschiede</p> | <p>↑↑ / ↓↓<br/>positive/ negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (randomisierte klinische Studien) durch eine oder mehrere Metaanalysen systematische Reviews.<br/>positive/ negative Aussage gut belegt.</p> | <p><b>1++</b><br/>Hochqualitative Metaanalyse, systematische Reviews von RCT's, oder RCT's mit einem sehr geringen Risiko für Bias</p> <p><b>1+</b><br/>Gut geführte Metaanalysen, systematische Reviews oder RCT's mit einem geringen Risiko für Bias</p> <p><b>1-</b><br/>Metaanalysen, systematische Reviews oder RCT's mit einem hohen Risiko für Bias</p>   | <p><b>IA</b><br/>Meta- Analyse von randomisierten und kontrollierten Studien</p> <p><b>IB</b><br/>mindestens ein RCT</p>   |
| <b>mittlerer Grad an Evidenz</b> | <p><b>2</b><br/>Prospektive matched-group Kohortenstudien in einer repräsentativen Population mit maskierter Ergebnisauswertung, auf welche die oben genannten Kriterien a – e zutreffen oder ein RCT in einer repräsentativen Population welche eine der o.g. Kriterien a – e nicht erfüllt</p>  | <p>↑<br/>Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z.B. randomisierte klinische Studie).<br/>Positive Aussage belegt.</p>   | <p><b>2++</b><br/>Hochqualitative systematische Reviews von Fall- Kontroll- Studien oder Kohortenstudien</p> <p><b>2+</b><br/>Gut geführte Fall- Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem geringen Risiko für Confounder oder Bias und einer mittleren Wahrscheinlichkeit für eine Kausalität des Zusammenhangs</p> <p><b>2-</b><br/>Fall- Kontroll- Studien oder Kohortenstudien mit einem Hohen Risiko für Confounder oder Bias und einem signifikanten Risiko das der Zusammenhang nicht kausal ist</p> | <p><b>II</b><br/>mindestens eine gut geführte Studie ohne Randomisierung</p>   |
| <b>niedriger Grad an Evidenz</b> | <p><b>3</b><br/>alle anderen kontrollierten Studien in einer repräsentativen Population, in welchen die Ergebnisbewertung unabhängig von der Therapie des Patienten ist</p> <p><b>4</b><br/>Evidenz von unkontrollierten Studien, Fallstudien, oder Expertenmeinung</p>   | <p>↔<br/>Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.</p>          | <p><b>3</b><br/>Nicht- analytische Studien, zum Beispiel Fallstudien oder Fallberichte</p> <p><b>4</b><br/>Expertenmeinung</p>   | <p><b>III</b><br/>gute geführte, nicht-experimentelle, deskriptive Studien, z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall- Kontroll- Studien</p> <p><b>IV</b><br/>Expertenmeinung oder Fallberichte</p> |

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Klassifizierung publizierter Studien entsprechend ihrer wissenschaftlichen Validität zu einzelnen Evidenzklassen, Zahlen und Symbole vor dem Text sind der jeweiligen Leitlinie entnommen.

| Leitlinie/<br>Empfehlungs-<br>grad | EFNS   | DGN  | SIGN  | CNS  | SFEMC   |
|------------------------------------|--|--|---|--|---|
| <b>A</b>                           | nachgewiesen wirksam, nicht- wirksam oder gesundheitsschädigend; erfordert zumindest eine Aussagekräftige Klasse I Studie oder zwei konsistente, aussagekräftige Klasse II Studien | starke Evidenz oder bei schwächerer Evidenz besonders hohe Versorgungsrelevanz   | mindestens eine Metaanalyse, ein systematisches Review oder ein RCT das mit 1++ bewertet wurde, oder eine Evidenz durch mehrere Studien die mit 1 <sup>+</sup> bewertet wurden, und gesamtheitlich konsistenten Ergebnissen | mindestens eine aussagekräftige Klasse I Studie oder zwei konsistente, aussagekräftige Klasse II Studien | nachgewiesene wissenschaftliche Evidenz mit dem höchsten Grad an Beweiskraft., beinhaltet RCT's mit hoher statistischer Power und ohne wesentliche Bias und/ oder Metaanalysen von RCT's                |
| <b>B</b>                           | wahrscheinlich wirksam, nicht- wirksam oder gesundheitsschädigend; erfordert zumindest eine aussagekräftige Klasse II Studie oder überwältigende Klasse III Evidenz                | mittlere Evidenz oder bei schwacher Evidenz hohe Versorgungsrelevanz oder starke Evidenz bei Einschränkungen der Versorgungsrelevanz | Evidenz durch Studien die mit 2++ bewertet wurden, und gesamtheitlich konsistenten Ergebnissen oder extrapolierter Evidenz von Studien die mit 1 <sup>++</sup> oder 1 <sup>+</sup> bewertet wurden                          | mindestens eine aussagekräftige Klasse II Studie oder mindestens drei konsistente Klasse III Studien     | wissenschaftliche Evidenz, die durch Studien mit einer mittleren Nachweisebene belegt ist, wie RCTs mit geringerer statistischer Power; gut geführte, nicht randomisierte Studien oder Kohortenstudien. |
| <b>C</b>                           | möglicherweise wirksam, nicht- wirksam, oder gesundheitsschädigend; erfordert mindestens zwei aussagekräftige Klasse III Studien   | schwächere Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz  | Evidenz durch Studien die mit 2+ bewertet wurden, mit gesamtheitlich konsistenten Ergebnissen oder extrapolierter Evidenz von Studien die mit 2 <sup>++</sup> bewertet wurden   | mindestens zwei aussagekräftige und konsistente Klasse III Studien                                       | Evidenz mit einer niedrigeren Nachweisebene, wie sie von Fall- Kontroll- Studien oder Fallstudien erbracht wird   |
| <b>D</b>                           |  |  | Evidenzlevel 3 oder 4, oder extrapolierte Evidenz von Studien die mit 2+ bewertet wurden  |  |   |
| √                                  |  |  | "Good practice points": empfohlene beste Praxis basierend auf der klinischen Erfahrung der Leitlinien- Entwicklergruppe   |  |   |

Tabelle 4: Darstellung der Relation der Empfehlungsstärken A – D zum Grad der Evidenz (leitlinienspezifisch). A = höchste Empfehlungsstärke, D = niedrigste Empfehlungsstärke, √ = good clinical practice points.

### 3.1.5 Analyse der Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Akuttherapie

Die Therapieempfehlungen der Leitlinien für die medikamentöse Behandlung akuter Migräneanfälle im Hinblick auf empfohlene Substanzklassen bzw. Medikamente spiegeln die aktuelle Studienlage wieder und sind daher im Hinblick auf die Empfehlungen der gut untersuchten Therapieverfahren ähnlich (siehe Tabelle 5).

| Gesellschaft/<br>Therapieempfehlung | SKG<br>(2010) | EFNS<br>(2009) | DGN,<br>DKMG<br>(2008) | SIGN<br>(2008) | BASH<br>(2007) | EHF<br>(2007) | CNS<br>(2005) | SFEMC<br>(2004) |
|-------------------------------------|---------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|-----------------|
| <b>NSAIDs</b>                       |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| ASS                                 | A             | A              | A                      | A              | A              | A             | A             | A               |
| Ibuprofen                           | A             | A              | A                      | A              | A              | A             | A             | A               |
| Naproxen                            | A             | A              | A                      | √              | A              | A             | B             | A               |
| Diclofenac- Natrium                 | A             | A              | A                      | √              |                | A             | B             | A               |
| Diclofenac Zäpfchen                 |               |                |                        | √              | A              |               |               |                 |
| Paracetamol                         | A             | A              | A                      | B              |                | B             | B             | C               |
| Tolfenamic acid                     |               | B              |                        | √              | A              |               |               |                 |
| Metamizol                           |               | B              |                        |                |                |               |               |                 |
| Phenazon                            |               | B              |                        |                |                |               |               |                 |
| Ketoprofen                          |               |                |                        |                |                | A             | B             | A               |
| Flurbiprofen                        |               |                |                        | √              |                |               |               |                 |
| Mefenaminsäure                      | A             |                |                        |                |                |               |               |                 |
| <b>Triptane</b>                     |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Sumatriptan                         | A             | A              | A                      | A              | A              | A             | A             | A               |
| Zolmitriptan                        | A             | A              | A                      | A              | A              | A             | A             | A               |
| Naratriptan                         | A             | A              | A                      | A              | B              | A             | A             | A               |
| Rizatriptan                         | A             | A              | A                      | A              | A              | A             | A             | A               |
| Almotriptan                         | A             | A              | A                      | A              | A              | A             | A             | A               |
| Eletriptan                          | A             | A              | A                      | A              | A              | A             | A             | A               |
| Frovatriptan                        | A             | A              | A                      | A              |                | A             | A             | A               |
| <b>Antiemetika</b>                  |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Metoclopramid                       | A             | B              | A                      | D              |                | A             | B             |                 |
| Domperidon                          | A             | B              |                        | D              | A              | A             |               |                 |
| Prochlorperazine                    |               |                |                        | D              | A              |               | B             |                 |
| Domperidon Zäpfchen                 |               |                |                        |                | A              |               |               |                 |
| Cyclicin                            | A             |                |                        |                |                |               |               |                 |
| <b>Kombinationspräparate</b>        |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| ASS + Paracetamol + Coffein         |               | A              | A                      |                |                |               | A             |                 |
| ASS + Metoclopramid                 | A             |                |                        | B              | A              |               | A             | A               |
| Paracetamol + Metoclopramid         |               |                |                        |                | A              |               |               |                 |
| <b>Mutterkornalkaloide</b>          |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Ergotamin                           |               |                | B                      |                | B              | A             | A             | B               |
| Dihydroergotamin Nasenspray         |               |                |                        |                |                |               | A             | A               |
| Dihydroergotamin Injektion          |               |                |                        |                |                |               | B             | B               |

Tabelle 5: Leitlinien-Empfehlungen für die medikamentöse Therapie des akuten Migräneanfalls. A = höchste Empfehlungsstärke, D = niedrigste Empfehlungsstärke, √ = good practice points.



Empfohlen als Mittel der ersten Wahl im akuten Migräneanfall sind in allen Leitlinien die NSAID (non steroidal anti inflammatory drugs), Acetylsalicylsäure (ASS) und Ibuprofen sowie alle oralen Triptane. Erklärende Angaben zu pharmakologischen Unterschieden zwischen den einzelnen Triptanen enthalten nur die Leitlinien der EFNS, DGN/ DMKG, SIGN und CNS. In allen Leitlinien wird auf Studien verwiesen, die belegen, dass Triptane umso besser wirken, je früher sie in einer Migräneattacke eingenommen werden [34-37]. Die frühe Einnahme wird jedoch nur empfohlen, wenn der Patient seinen Kopfschmerz eindeutig als Migräneattacke identifizieren kann und die Attacken nicht zu häufig sind (<10 Kopfschmerztage/ Monat), um einem Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch vorzubeugen. Darüber hinaus sind Triptane wahrscheinlich auch nicht wirksam, wenn sie während der Aura appliziert werden [38, 39].

Ein wesentlicher Unterschied besteht in der grundsätzlichen Konzeption der praktischen Vorgehensweise bei der medikamentösen Behandlung des akuten Migräneanfalls. Einige Leitlinien empfehlen eine schrittweise Annäherung („stepped care“) an die Behandlung der Migräne (EHF, BASH und SIGN) im Sinne eines Behandlungsstufenplans. Dieser beginnt bei der Erstkonsultation mit der sichersten, kostengünstigsten Therapie (Verschreibung von NSAID). Wenn der initiale Ansatz scheitert, wird im nächsten Schritt migränespezifische Medikation eingesetzt. Ein Therapieversuch gilt als gescheitert, wenn die Behandlung von drei Anfällen erfolglos verläuft.

Andere Leitlinien (EFNS) empfehlen eine stratifizierte Annäherung („stratified care“), die sich an der Schwere der Symptome orientiert und die Bedürfnisse des Patienten den Migränecharakteristika zuordnet (Schwere der Erkrankung, Häufigkeit, Arbeitsunfähigkeit, Symptome, time to peak). Diese Herangehensweise empfiehlt migränespezifische Medikamente wie Triptane als Mittel erster Wahl für schwere Anfälle. Einige nationale Leitlinien in Europa konkretisieren nicht, welchem Ansatz gefolgt werden sollte. Zum Beispiel werden von der DGN und DMKG detaillierte Informationen für jede pharmakologische Substanzklasse zur Verfügung gestellt, aber keine Angaben gemacht, ob der stratifizierten oder schrittweisen Versorgung der Vorzug gegeben wird.

In diesem Zusammenhang bietet die SFMEC praxisorientierte Handlungsanweisungen an: die Auswahl der am besten geeigneten therapeutischen Strategie erfolgt nach Befragung des Patienten zu seinen bisherigen Gewohnheiten in der medikamentösen Migränebehandlung. Wenn der Patient durch die Einnahme seiner gewohnten Medikation eine deutliche Schmerzlinderung innerhalb von zwei Stunden erfährt, die Medikation gut verträgt, nur eine Dosis benötigt und zwei Stunden nach der Einnahme wieder seinen gewohnten beruflichen, sozialen und familiären Aktivitäten nachgehen kann, sollte die Behandlung nicht verändert werden. Ist eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt, sollte zusätzlich zu einem NSAID ein Triptan verschrieben werden, welches jedoch nur eingenommen werden soll, wenn zwei Stunden nach Einnahme des NSAID keine deutliche Schmerzlinderung erreicht wurde. Der letztgenannte Teil der Empfehlung wird durch die Leitlinie selbst in Frage gestellt, mit Hinweis auf die medizinischen und ökonomischen Argumente für Triptane als Mittel erster Wahl und der abschließenden Bemerkung, dass hierzu bislang kein Expertenkonsens existiert.

Die Frage, welcher der Ansätze der bessere ist, scheint noch ungelöst. Lipton et al. haben eine prospektive Studie durchgeführt, in welcher gezeigt werden konnte, dass der stratifizierte Versorgungsansatz zum optimalen klinischen Ergebnis führt [40]. Eine post-hoc- Analyse legt nahe, dass die stratifizierte Versorgung weniger Kosten verursacht als andere Ansätze [41]. Darüber hinaus empfehlen Silberstein et al. in einer evidenzbasierten Leitlinie die stratifizierte Behandlung bzw. den gezielten Einsatz von Triptanen für Patienten, die unter mäßiger bis schwerer Migräne leiden oder deren milde bis mäßige Migräne nicht auf NSAID anspricht [42].

### *3.1.6 Analyse der Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Migräneprophylaxe*

Mittel erster Wahl für die Migräneprophylaxe in allen Leitlinien ist der Adrenorezeptor-Antagonist („Betablocker“) Propranolol (siehe Tabelle 6). Sechs der Leitlinien empfehlen aus derselben Substanzklasse auch Metoprolol als Mittel der ersten Wahl mit Ausnahme von SIGN und CNS. Der deutliche Unterschied in der Empfehlungsstärke von SIGN ist hier durch die strengeren Bewertungskriterien für Evidenz begründet.

Signifikante Übereinstimmung in den Leitlinien besteht darüber hinaus in den Empfehlungen für den Kalziumkanalblocker Flunarizin und das Antikonvulsivum Topiramate. Metoprolol, Propranolol, Flunarizin und Topiramate sind auch in Deutschland für die Migräneprophylaxe zugelassen.

Amitriptylin wird von drei Leitlinien (EFNS, DGN/ DMKG, SIGN) mit explizitem Bezug zu älteren und methodisch weniger guten Studien [43-47] als Mittel zweiter Wahl empfohlen. Die SFMEC empfiehlt Amitriptylin als Mittel erster Wahl, stellt aber in ihren Empfehlungen keinen konkreten Bezug zur Evidenz her. Die CNS bezieht sich in der Grad A-Empfehlung von Amitriptylin auf zwei ältere Studien ohne Einbeziehung jüngerer Studienergebnisse.

Die Mehrheit der übrigen Medikamente ist grundsätzlich für andere Indikationen zugelassen und wird daher off-label eingesetzt. Beispielhaft sei in diesem Zusammenhang auf Natrium-Valproat verwiesen, dessen Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe durch mehrere Studien nachgewiesen wurde [48-50] und daher von allen Leitlinien mit Ausnahme der BASH eine Empfehlung als Mittel erster Wahl erhält, jedoch für die Indikation der Migräneprophylaxe bisher nicht zugelassen ist (in Deutschland besteht insofern eine Sondersituation, als Valproat zwar nicht zugelassen ist, die Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen aber vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgestellt wurde).

| Gesellschaft/<br>Therapieempfehlung                         | SKG<br>(2010) | EFNS<br>(2009) | DGN,<br>DKMG<br>(2008) | SIGN<br>(2008) | BASH<br>(2007) | EHF<br>(2007) | CNS<br>(2005) | SFEMC<br>(2004) |
|---|---------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|-----------------|
| <b>Adrenorezeptor-<br/>Antagonisten<br/>„Beta- Blocker“</b> |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Propranolol   | A             | A              | A                      | A              | A              | A             | A             | A               |
| Metoprolol  | A             | A              | A                      | D              | A              | A             | B             | A               |
| Bisoprolol  | A             | B              | B                      |                |                | A             |               |                 |
| Atenolol  |               |                |                        | D              | A              | A             | A             | A               |
| Nadolol   |               |                |                        | D              |                |               | B             | A               |
| Timolol- maleat   |               |                |                        | D              |                |               |               | A               |
| <b>Calciumkanalblocker</b>                                  |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Flunarizin  | A             | A              | A                      |                |                | A             | A             | A               |
| Verapamil   | A             |                |                        |                |                |               | B             |                 |
| Nimodipin   |               |                |                        |                |                |               | B             |                 |
| <b>Antikonvulsiva</b>                                       |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Topiramat   | A             | A              | A                      | A              | B              | A             | B             | A               |
| Natrium- Valproat   | A             | A              | A                      | A              | B              | A             | A             | A               |
| Gabapentin  |               | C              |                        | C              | C              |               | A             | A               |
| Divalproat  |               |                |                        |                |                |               |               | A               |
| Lamotrigin<br>(Auraprophyllaxe)                             | A             |                | C                      |                |                |               | B             |                 |
| <b>Antidepressiva</b>                                       |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Amitriptylin 10 – 150mg                                     | A             | B              | B                      | B              | A              | A             | A             | A               |
| Imipramin   | A             |                |                        |                |                |               | C             |                 |
| Nortriptylin  | A             |                |                        |                |                |               | C             |                 |
| Venlafaxin  | A             | B              |                        | B              |                |               |               |                 |
| Duloxetin   | A             |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Mirtazapin  |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| <b>NSAID</b>  |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Naproxen  |               | B              | B                      |                |                |               |               | A               |
| ASS   |               | C              | C                      |                |                |               |               |                 |
| <b>Secale Alkaloide/<br/>Mutterkornalkaloide</b>            |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Methylsergid  |               | C              |                        | √              | C              |               |               | A               |
| Ergotamin   |               |                |                        |                |                |               | A             | B               |
| <b>Antihistaminika/<br/>Serotonin- Antagonist</b>           |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Oxetorone fumarate  |               |                |                        |                |                |               |               | A               |
| Pizotifen   |               |                |                        | √              |                |               | A             | A               |
| <b>Alpha- 1- Rezeptorblocker</b>                            |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Indoramin Hydrochlorid                                      |               |                |                        |                |                |               |               | B               |
| <b>Pflanzliche Heilmittel,<br/>Sonstige Medikamente</b>     |               |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Pestwurz (Petasites)  |               | B              | B                      |                |                |               |               |                 |
| Mutterkraut (Tanacetum<br>parthenium)                       |               | C              | B                      |                |                |               | B             |                 |
| Magnesium   | A             | C              | C                      |                |                |               | B             |                 |
| Riboflavin (Vitamin B2)                                     | A             | C              | B                      |                |                |               | B             |                 |
| Coenzym Q10   |               | C              | C                      |                |                |               |               |                 |
| Candesartan   | A             | C              |                        |                |                |               |               |                 |
| Telmisartan   | A             |                |                        |                |                |               |               |                 |
| Lisinopril  | A             | C              |                        |                |                |               |               |                 |
| Botox   | A             |                |                        |                |                |               | B             |                 |

Tabelle 6: Leitlinien-Empfehlungen für die medikamentöse Migräneprophylaxe. A = höchste Empfehlungsstärke, D = niedrigste Empfehlungsstärke, √ = good practice points.

### **3.2 Historie und Implementierung des Behandlungspfades**

Im Frühjahr 2011 erhielt die Autorin die Genehmigung, mit Nutzung der im kooperierenden Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) vorhandenen Ressourcen einen leitlinienorientierten Behandlungspfad für Migräne zu entwickeln. Das Studienzentrum ist ein ambulantes MVZ mit dem Versorgungsschwerpunkt chronische Schmerzpatienten. Im Haus versorgen 13 Fachärzte und zwei Ärzte in Weiterbildung ca. 9.000 Patienten im Quartal.

Da die inhaltliche Vorarbeit im Sinne der Pfadredaktion durch die Leitlinienanalyse zu diesem Zeitpunkt bereits erfolgt war, bestand die Arbeit im Folgenden in der Übersetzung der Inhalte in ein elektronisches Format in Kooperation mit einem Softwareentwicklungsunternehmen. Dabei wurde der Behandlungspfad so realisiert, dass eine Auswertung der erfassten patientenbezogenen medizinischen Daten in anonymisierter Form zu jedem Zeitpunkt möglich ist. Durch Einsatz einer speziellen Software, einem „Formulareditor“, wurden einzelne Programmierschritte zusammengefasst. Das Erstellen komplexer digitaler Inhalte kann so vereinfacht werden. Ziel war es, eine Eingabemaske in der Darstellung eines Frageformulars mit ja/nein-Optionen zu generieren.

Es wurde festgelegt, dass der Pfad zunächst parallel zur verwendeten Praxissoftware MEDISTAR auf dem hausinternen Server installiert wird. Die MEDISTAR-Software ist eine Verwaltungs- und Kommunikationssoftware für Arztpraxen und seit 1990 das meistinstallierte Arztinformationssystem bundesweit. Die Dokumentation von Anamnese, Untersuchung, Diagnostik- und Therapieverlauf erfolgt mit MEDISTAR im Fließtextformat.

Im Anschluss an die Fertigstellung des Pfades im Frühjahr 2012 fand zur Vorbereitung auf den Echtzeitbetrieb eine Einführung für den Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin statt, um diesen auf die Anwendung des Pfades adäquat vorzubereiten. Am 01.05.2012 wurde der Behandlungspfad Migräne offiziell im MVZ implementiert und es begann die wissenschaftliche Studie, welche die Pfadeinführung während der ersten anderthalb Jahre begleitete und evaluierte.

### 3.3 Vorstellung des Behandlungspfades

#### 3.3.1 Allgemeiner Aufbau und Funktionsweise

Der Behandlungspfad Migräne wird nun in seinen einzelnen Elementen anhand von Bildbeispielen vorgestellt. Grundsätzlich setzt sich der klinische Pfad aus einzelnen Pfadschritten für Anamnese, Diagnostik, Therapie (Akuttherapie und Prophylaxe) und Kontrolle des Therapieerfolgs zusammen. Für jeden Pfadschritt sind Frageformulare hinterlegt, die fakultativ genutzt werden können. Jeder Anamnese- und Untersuchungsschritt kann mit Hilfe eines Frageformulars standardisiert dokumentiert werden. Die Daten werden im betreffenden Frageformular erfasst, in dem der Untersucher per Mausklick zwischen den Optionen ja/nein wählt. Die Software ist so konzipiert, dass alle erfassten Daten anonymisiert zusammengefasst auf einem Server abgelegt werden. So ist eine statistische Auswertung aller Eingaben zu jedem gewünschten Zeitpunkt möglich. Das Angebot der Frageformulare erfüllt den Anspruch, alle relevanten Informationen erfassen zu können.

#### 3.3.2 Anamnese und Diagnostik

Den Pfadschritten der Subgruppe „Anamnese und Diagnostik“ (Abbildung 1) vorangestellt ist eine Übersicht (Übersicht 1), welche die Diagnostik-Optionen in der Zusammenfassung präsentiert und im Folgenden wiedergegeben wird.

| 1. IHS-Diagnose                                       | 2. Anamnese   | 3. Untersuchung                               | 4. Blutdruck                                  | 5. Neurostatus  |
|---|---|---|---|---|
| Migräne ohne Aura/ mit Aura<br><br>Chronische Migräne | A) Schmerzanamnese<br>B) Zeitmuster<br>C) Begleitsymptome<br>D) Medikamente | A) Kopf<br>B) HWS                             | Oberarm/<br>Herzhöhe                          | A) Hirnnerven<br>B) Reflexe<br>C) Motorik<br>D) Sensibilität<br>E) Koordination |
| erfüllt?  | typisch?  | unauffällig?                                  | systolisch<br><200mmHg?                       | unauffällig?  |
| wenn nicht:<br>Pfadabbruch                            | wenn nicht: Diagnostik  | wenn nicht:<br>konsiliarische<br>Untersuchung | wenn nicht:<br>konsiliarische<br>Untersuchung | wenn nicht:<br>Diagnostik   |

Übersicht 1: Zusammenfassung Diagnostik-Optionen

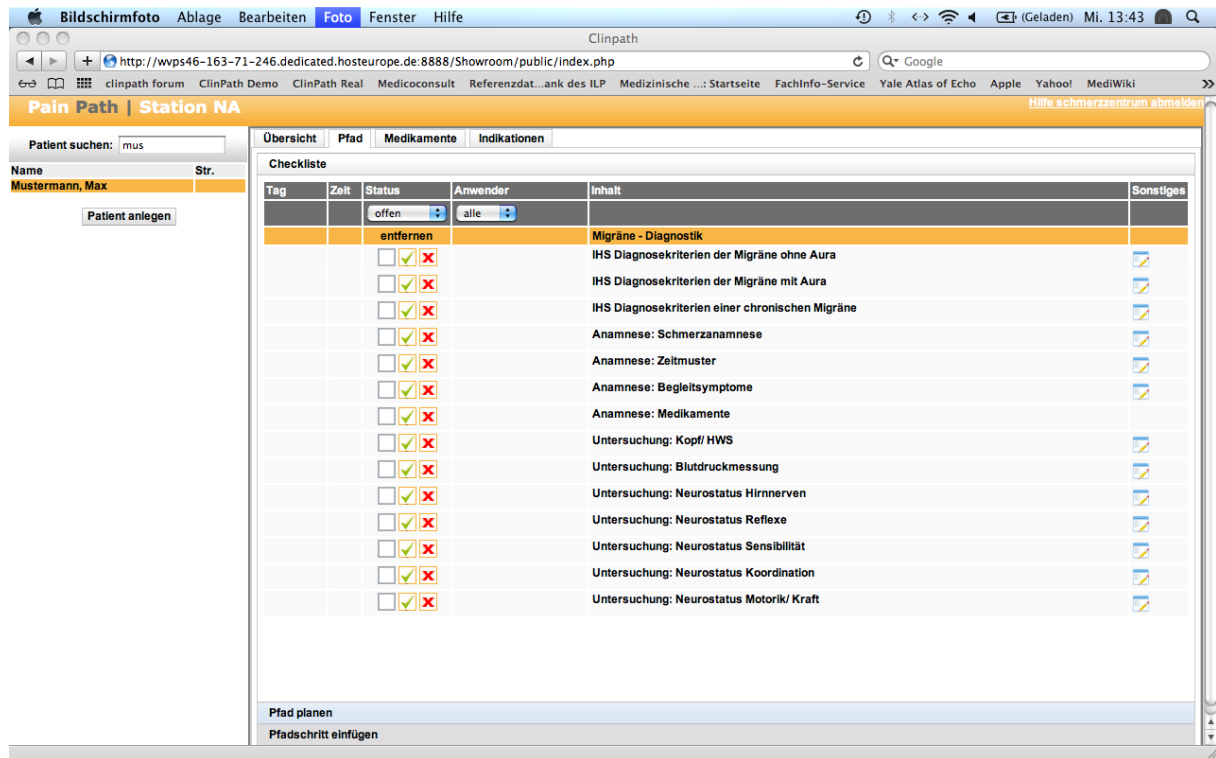


Abbildung 1: Auswahlmenü Anamnese und Diagnostik.

Ausgehend von der Verdachtsdiagnose Migräne muss diese zunächst durch die von der IHS definierten Kriterien bestätigt werden. Hier kann der Anwender zwischen den Pfadschritten „IHS Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura/mit Aura“ und „IHS Diagnosekriterien der chronischen Migräne“ wählen. Die Abbildung 2 zeigt beispielhaft das entsprechende Frageformular für die Diagnose Migräne ohne Aura, das sich nach Auswahl per Mausklick auf das Formularsymbol öffnet.

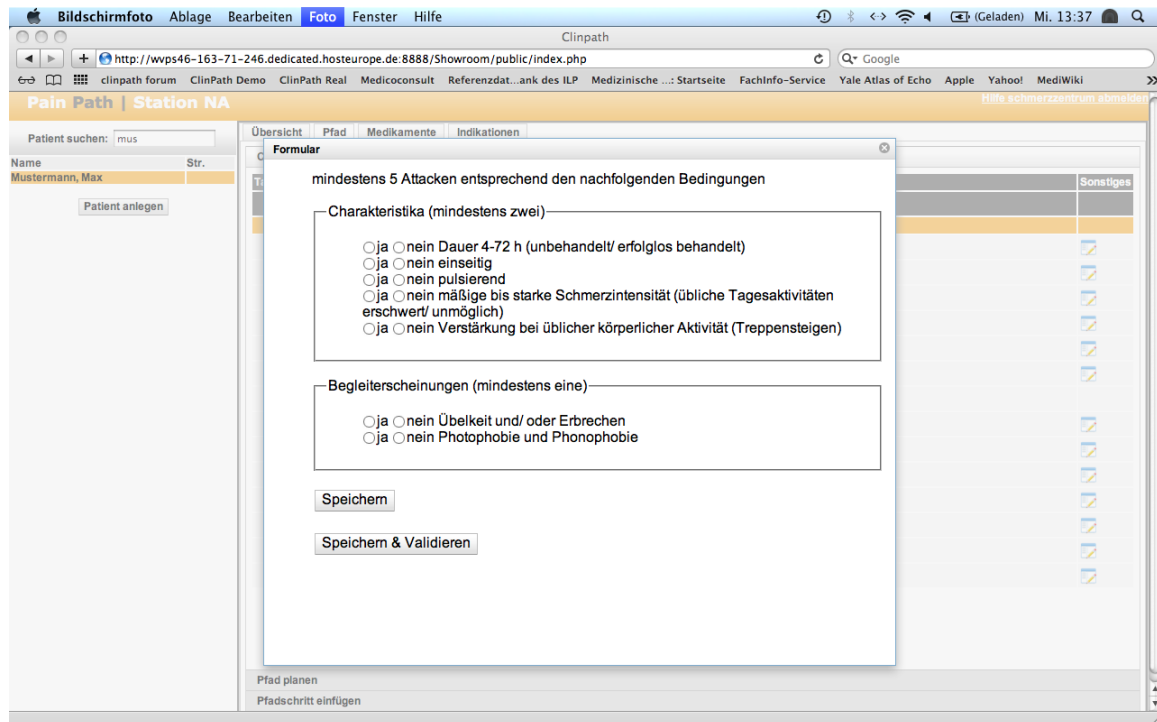


Abbildung 2: Formular IHS Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura

Nach Bestätigung der Diagnose folgt die Anamnese zu den Schmerzen (Beschreibung einer typischen Attacke mit Intensität, Lokalisation und zeitlichem Beginn der Schmerzen), zum Zeitmuster (Dauer einer unbehandelten Attacke in Stunden, Lebensalter beim Beginn der Kopfschmerzen und Anzahl der Attacken pro Monat) und zu den Begleitsymptomen. Die Angaben des Patienten werden in den entsprechenden Frageformularen durch Mausklick dokumentiert, exemplarisch für die Anamnese- Gruppe ist das Formular „Begleitsymptome“ in Abbildung 3 gezeigt.



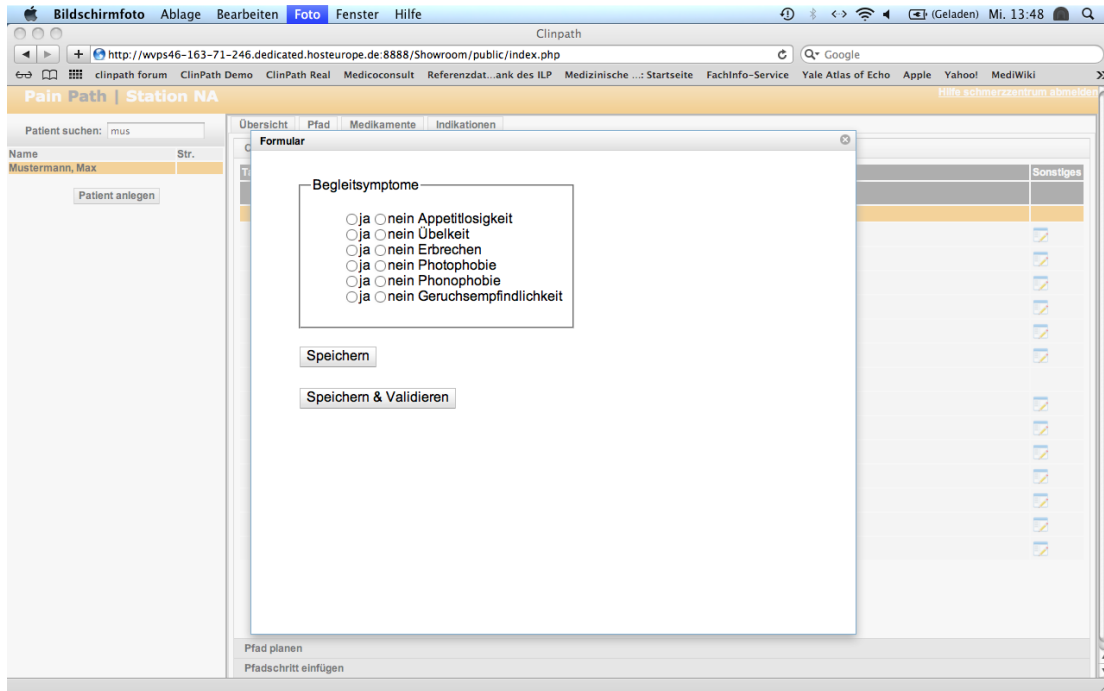


Abbildung 3: Formular Anamnese Begleitsymptome.

Der Anamnese folgen die körperliche Untersuchung von Kopf und Halswirbelsäule des Patienten, die Blutdruckmessung und die Erhebung des neurologischen Status (Überprüfung der Hirnnerven, Reflexe, Sensibilität, Koordination, Motorik und Kraft). In Abbildung 4 ist das Formular für die Überprüfung der Hirnnerven II bis VII gezeigt.

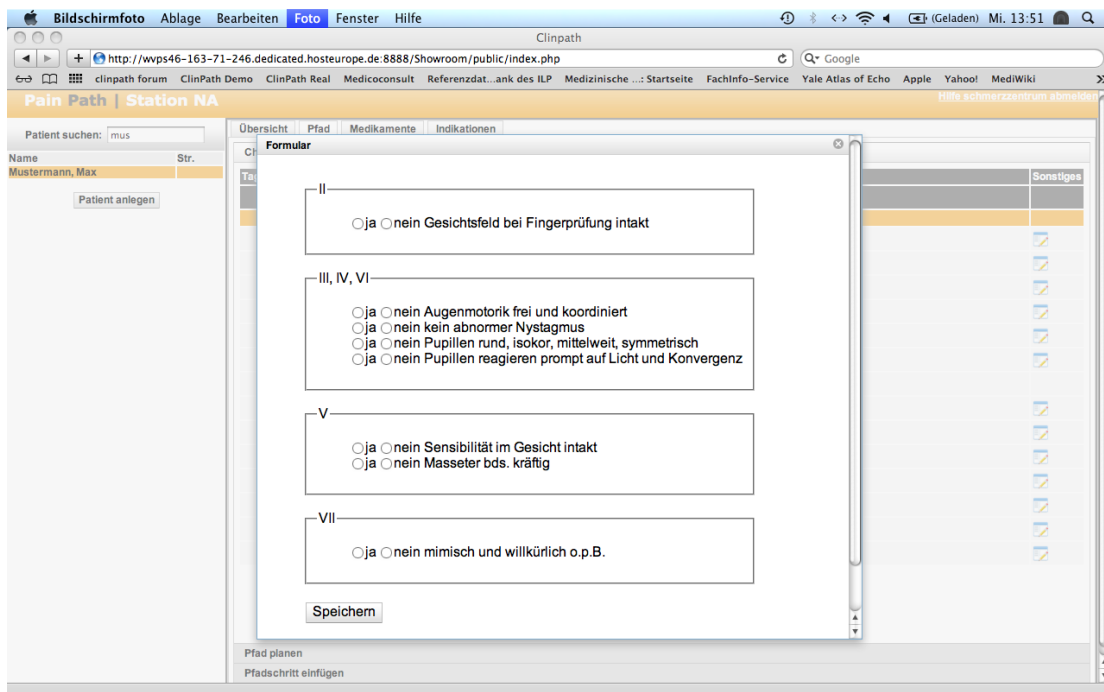


Abbildung 4: Formular Überprüfung der Hirnnerven II bis VII.

### 3.3.3 Behandlung

| 1. Aufklärung<br>Migräne ist nicht heilbar, aber behandelbar | 2. Differenzierung Schweregrad           | 3. Akuttherapie<br>Antiemetika<br><br>CAVE: Einnahme 10 min vor Einnahme anderer Akutmedikamente                 | 4. Kontrolle Therapieerfolg<br><br>Kriterien einer erfolgreichen Therapie erfüllt?                     |  |
|--|--|--|--|--|
|  | <b>leichte bis mittelgradige Migräne</b> | Mittel 1. Wahl: NSAID<br><br>CAVE: Einnahmefrequenz nicht >10-15 Tage/Monat                                      | wenn ja: Therapie fortsetzen<br><br>wenn nein: Triptan   |  |
|  | <b>schwere Migräne</b>                   | Mittel 1. Wahl: Triptane<br><br>CAVE: Einnahmezeitpunkt bei Beginn der KS. Einnahmefrequenz nicht >10 Tage/Monat | wenn ja: Therapie fortsetzen<br><br>wenn nein: Wechsel Triptan (nach 2 erfolglos behandelten Attacken) | CAVE:<br><br>Triptane wirken in geringem Maße auch peripher an den Koronararterien, so dass es bei Einnahme auch zu Verengung der Herzkranzgefäße kommen kann. |

#### Übersicht 2: Zusammenfassung Optionen Akuttherapie

Den Pfadschritten der Supgruppe „Akuttherapie der Migräne“ (siehe Abbildung 5) vorangestellt ist die Übersicht, die alle therapeutischen Optionen zusammenfasst (Übersicht 2).

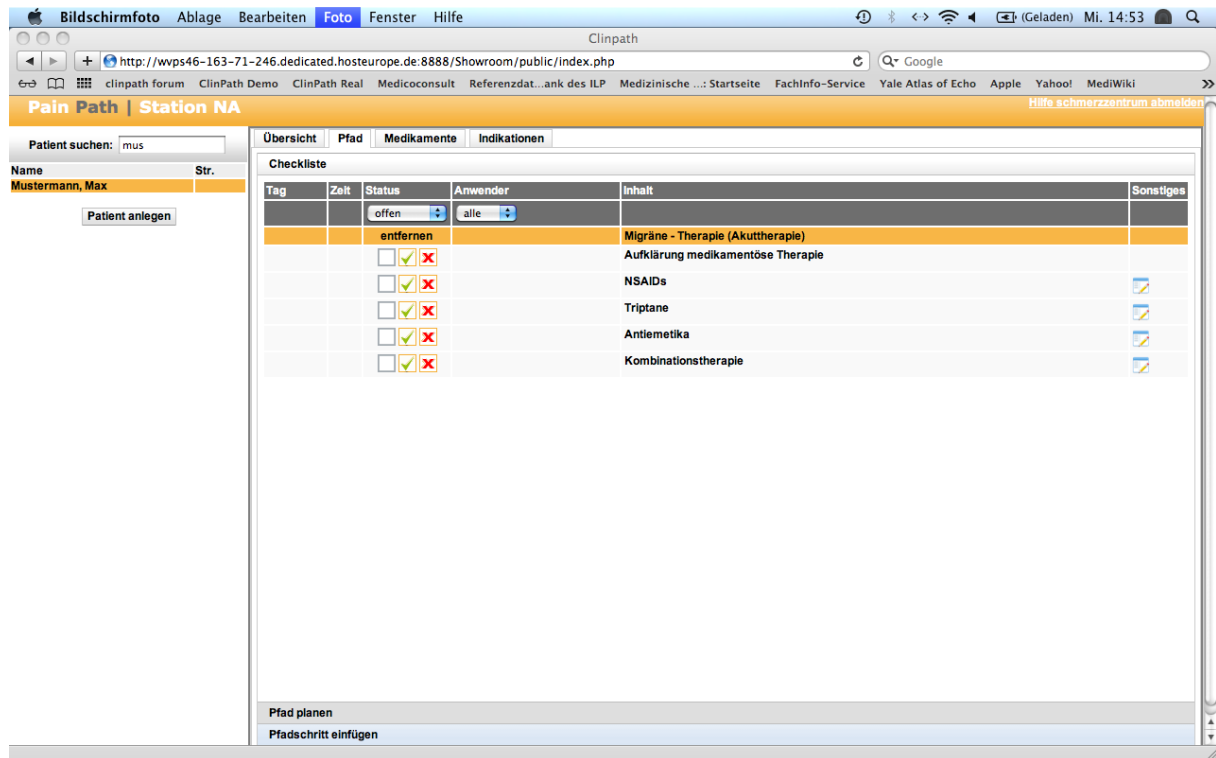


Abbildung 5: Auswahlmenü Pfadschritte Akuttherapie.

Zunächst kann der Anwender durch Auswahl des Symbols „grünes Häkchen“ per Mausklick im Menü bestätigen, dass er den Patienten über die medikamentöse Therapie aufgeklärt hat. Dann sind für alle Medikamentengruppen (NSAID, Triptane, Antiemetika und Kombinationspräparate) Frageformulare hinterlegt. Die Frageformulare für die Therapieempfehlungen entsprechen in der Struktur dem Format der Formulare für die Diagnostik. Stellvertretend für die Formulare der verschiedenen Medikamentengruppen zeigen die Abbildungen 6 und 7 die Gruppen der NSAID und der Triptane.

Bei der Erstellung wurde größter Wert auf die inhaltliche Validität der Aussagen gelegt. Der Integration einer Therapieempfehlung ist die sorgfältige Analyse der aktuellen Leitlinien für Migräne vorangestellt. Alle in den Formularen benannten Medikamente sind mit einem Empfehlungsgrad versehen. Die höchste Empfehlungsstärke „A“ erhalten dabei nur die Substanzen, die uneingeschränkt von allen acht im Behandlungspfad berücksichtigten Leitlinien (Leitlinien und publizierende Fachgesellschaften siehe Tabelle 1) die Empfehlungsstärke „A“ erhalten haben.

Diese Graduierung setzt sich konsequent fort über „A-“ (Empfehlungsstärke A von sieben Leitlinien), „B“ (Empfehlungsstärke A von sechs Leitlinien), „B-“ usw. bis „C-“ (Empfehlungsstärke A von 3 Leitlinien). Nicht berücksichtigt sind Medikamente, die nicht mindestens von drei Leitlinien mit der höchsten Empfehlungsstärke empfohlen werden. Die Legende für die Empfehlungsgrade ist im .pdf Format neben der Übersicht zu den therapeutischen Optionen hinterlegt.

The screenshot shows a web browser window with the Clinpath application. The main content area is titled 'Formular' and contains the following text:

Cave: die Buchstaben in Klammern sind als Empfehlungsgrad zu verstehen (höchste Empfehlungsstärke: A). Weitere Informationen siehe Legende Empfehlungsgrade.

NSAIDS

- ja  nein ASS 1.000 mg oral (A)
- ja  nein Ibuprofen 400-600 mg oral (A)
- ja  nein Naproxen 500-1.000 mg oral (B)
- ja  nein Diclofenac 50-100 mg (B-)
- ja  nein Paracetamol 1.000 mg oral/ rektal (C-)

Below the list are two buttons: 'Speichern' and 'Speichern & Validieren'.

Abbildung 6: Formular Akuttherapie NSAID.

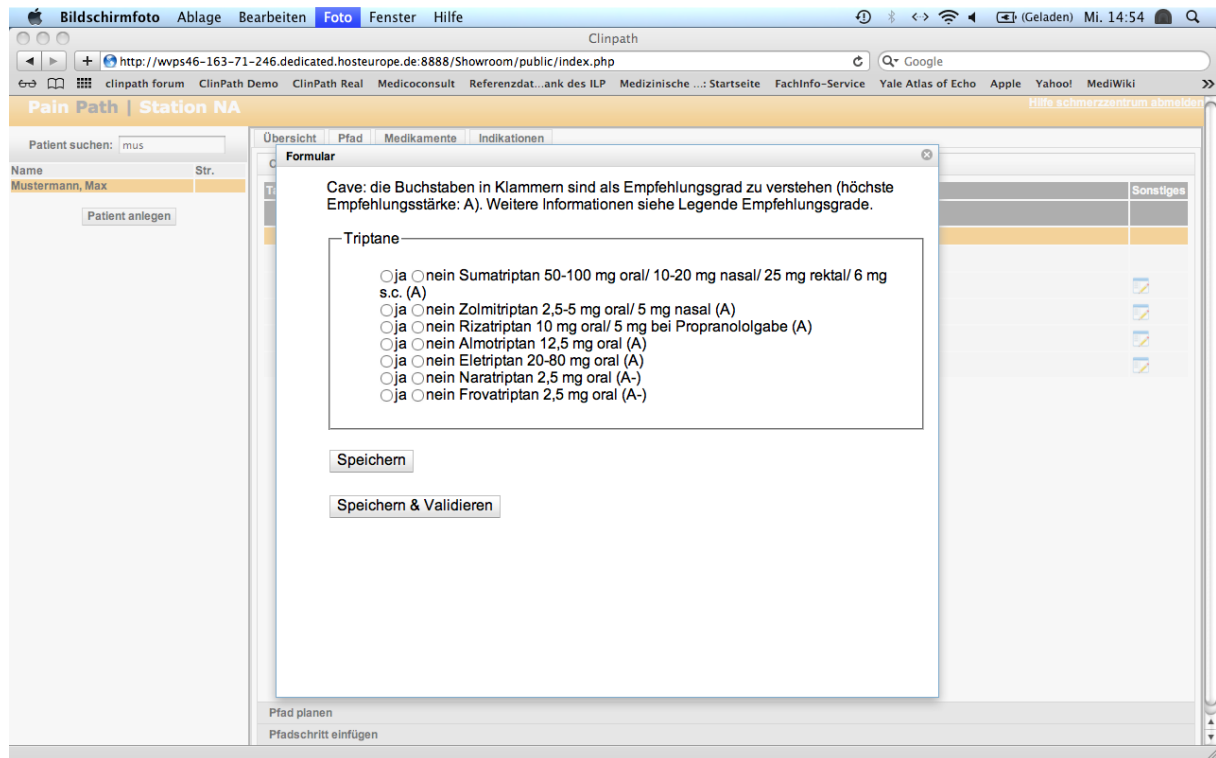


Abbildung 7: Formular Akuttherapie Triptane.

### 3.3.4 Kontrolle des Therapieerfolgs

Das Formular „Kriterien einer erfolgreichen Migränetherapie“ (siehe Abbildung 8) kann zur Kontrolle des Therapieerfolgs genutzt werden. Dieses kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten von Interesse sein. Wenn der Patient bereits im Hinblick auf seine Migräne behandelt wurde, dient es der Einschätzung der Wirksamkeit einer bestehenden Therapie bereits zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Wird das erste Mal eine migränespezifische Behandlung verordnet, wird der Erfolg derselben nach drei Monaten erfasst werden.

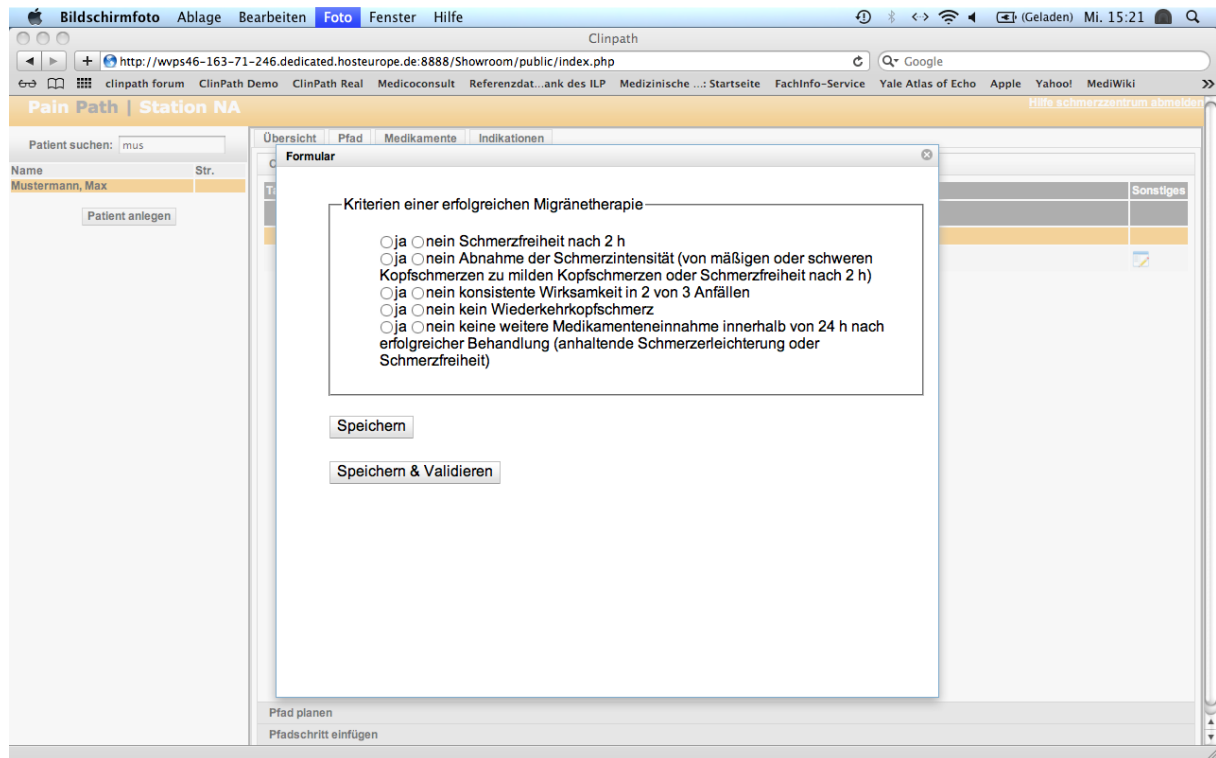


Abbildung 8: Formular Kriterien einer erfolgreichen Migränetherapie.

### 3.3.5 Migräneprophylaxe

Die Struktur der Subgruppe der Pfadschritte zur Migräneprophylaxe ist analog zur Akuttherapie der Migräne (siehe Abbildung 9). Zunächst wird der Patient über die Therapieziele der Migräneprophylaxe (Senkung der Attackenfrequenz um 50%, verringerte Intensität der Attacken, besseres Ansprechen auf die Akuttherapie, Prävention eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch) aufgeklärt. Diese Therapieziele sind in Form eines .pdf Dokuments für den Anwender nach Auswahl der Subgruppe „Migräneprophylaxe“ einsehbar.

Dann ist die Indikation zu prüfen, die durch die Leitlinienempfehlungen klar definiert ist. Wenn eines der Kriterien in dem entsprechenden Frageformular (siehe Abbildung 10) erfüllt ist, ist eine medikamentöse (siehe Abbildung 11) und/oder nicht-medikamentöse (siehe Abbildung 12) Migräneprophylaxe indiziert.

Die Dauer der Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe wird von Experten für mindestens drei Monate vorgeschlagen, dann ist eine Reevaluierung mit Hilfe eines vom Patienten geführten Kopfschmerztagebuches empfohlen.

Da diese Empfehlungen bislang auf Expertenmeinung beruhen und nicht evidenzbasiert sind, finden sie im Behandlungspfad vorerst keine Berücksichtigung.

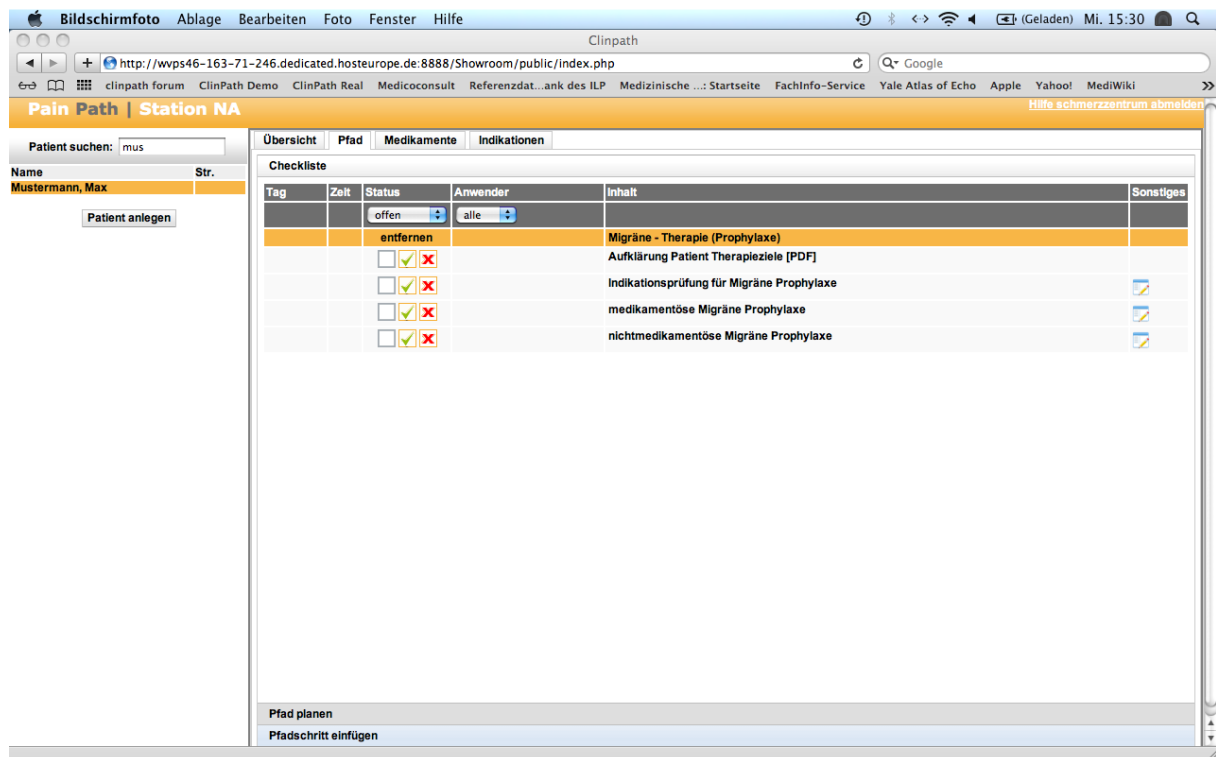


Abbildung 9: Auswahlmenü Pfadschritte Migräneprophylaxe.

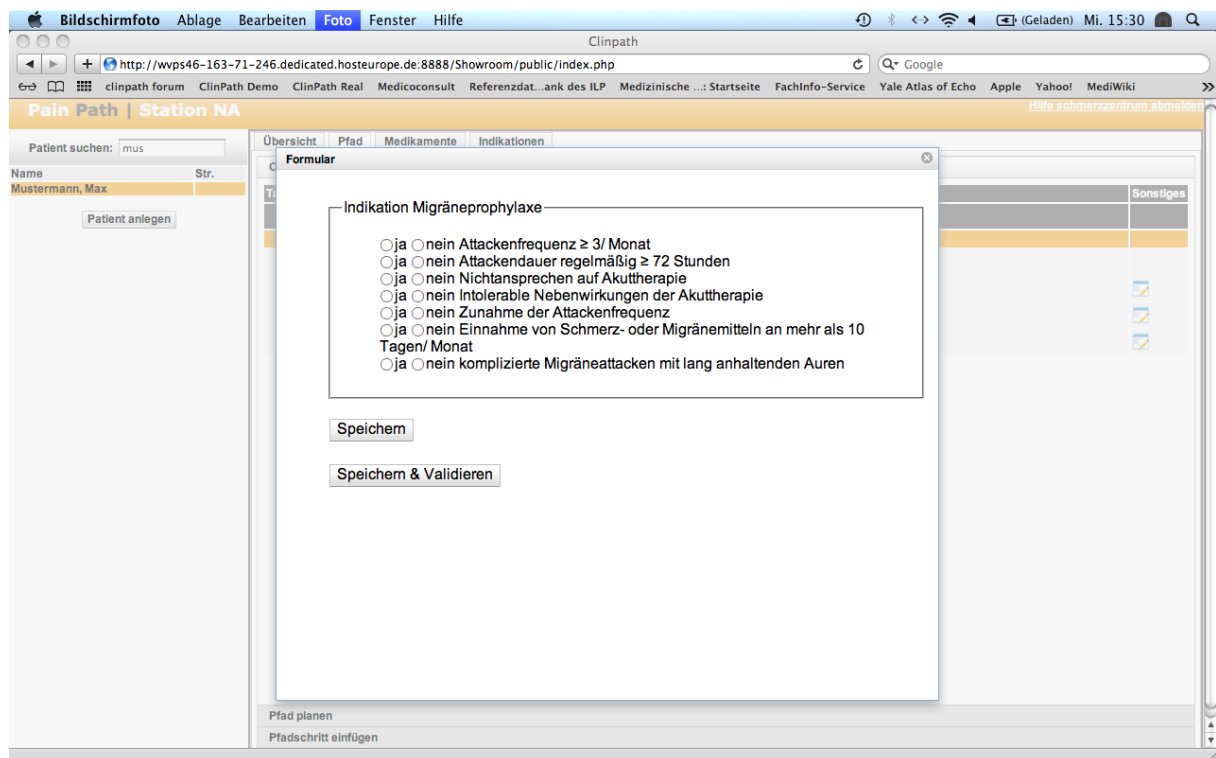


Abbildung 10: Formular Indikation Migräneprophylaxe.

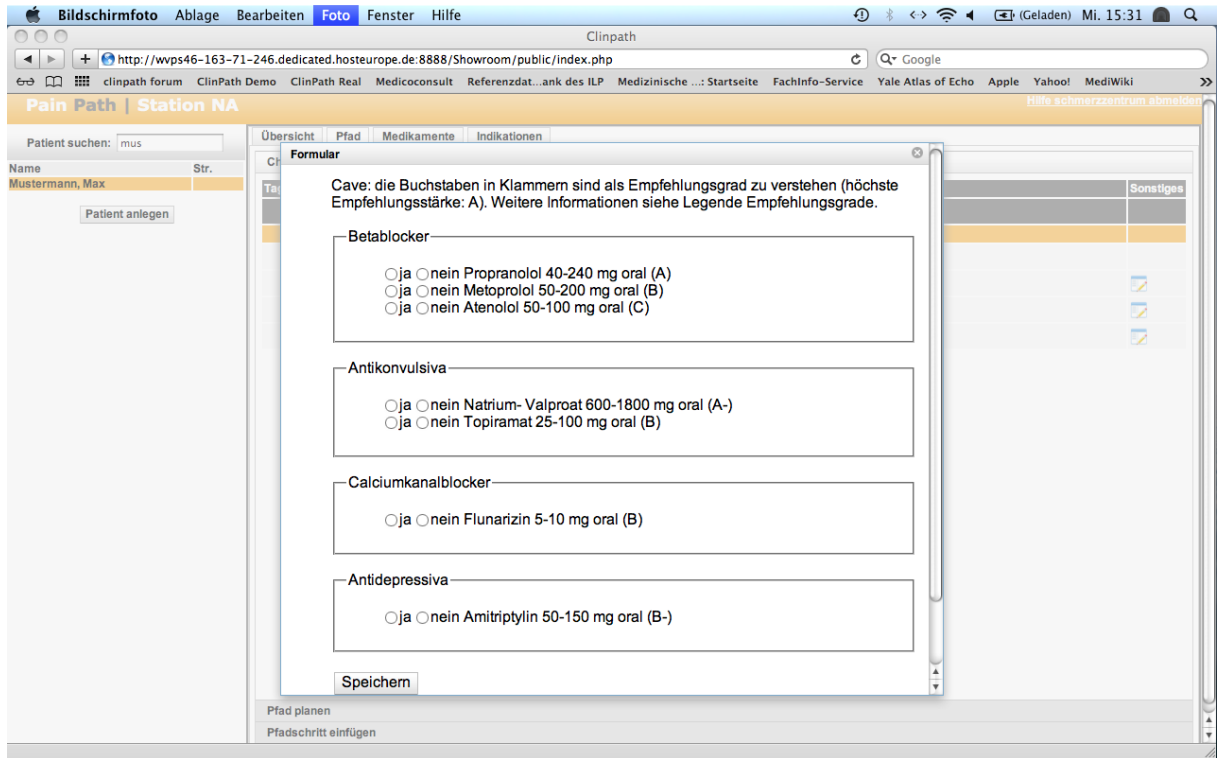


Abbildung 11: Migräneprophylaxe medikamentöse Therapieoptionen.

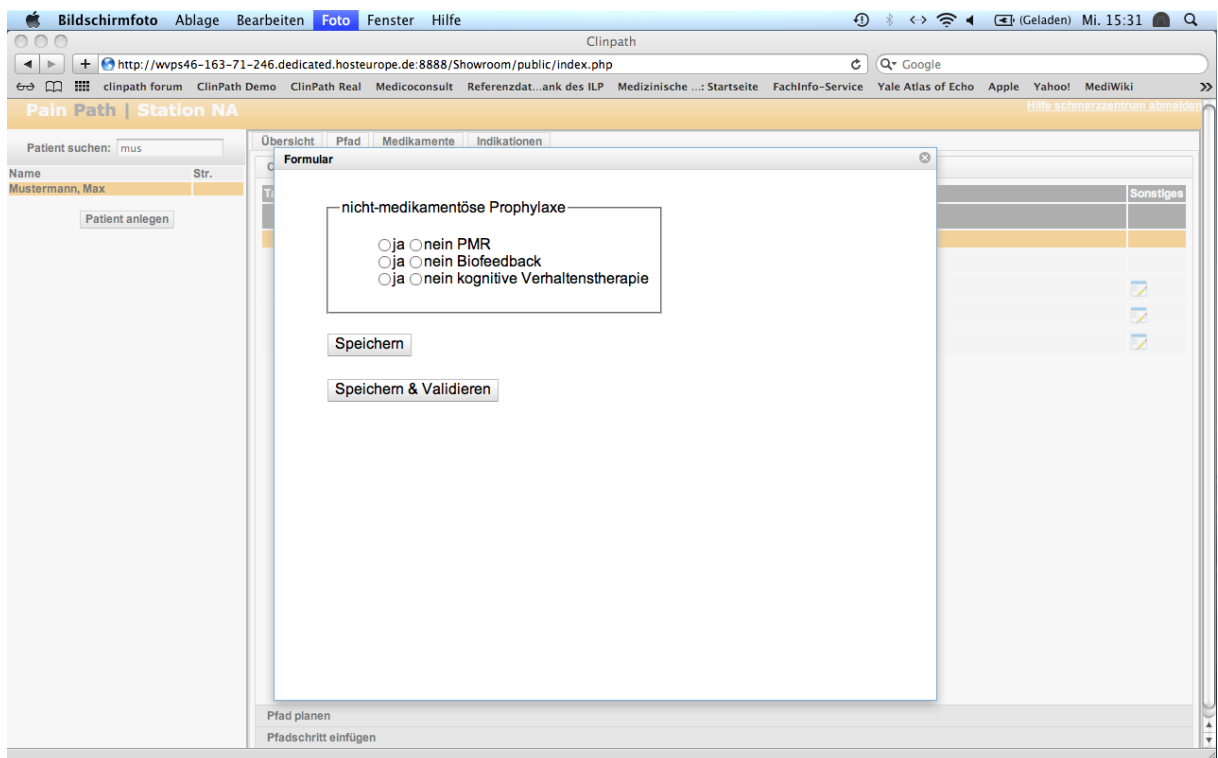


Abbildung 12: Migräneprophylaxe durch nicht-medikamentöse Therapieoptionen.



### **3.4 Evaluierung des Behandlungspfades**

#### *3.4.1 Vorstellung der Struktur des Studienzentrums*

Das Schmerzzentrum Berlin, 2005 gegründet, ist ein MVZ mit dem Versorgungsschwerpunkt chronische Schmerzpatienten. Derzeit versorgen 13 Fachärzte der Fachrichtungen Allgemeinmedizin, Anästhesiologie, Innere Medizin, Orthopädie, Neurochirurgie, Neurologie und Psychiatrie und zwei Ärzte in der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin ca. 9.000 Patienten im Quartal. Integriert in das Angebot dieses ambulanten Gesundheitszentrums ist auch die hausärztliche Versorgung der Patienten. Das Einzugsgebiet des MVZ erstreckt sich über einen Verwaltungsbezirk mit 384.367 Einwohnern per 31. Dezember 2014 und darüber hinaus.

Als Ärzte waren an der Studie beteiligt Frau Dr. med. A. C., Fachärztin für Neurologie, und Herr S. B., Assistenzarzt in Weiterbildung. Beide Ärzte sind in Vollzeit tätig.

#### *3.4.2 Studienprotokoll*

Die Studie wurde über einen Zeitraum von 18 Monaten mit einem nach geradem/ ungeraden Geburtsdatum randomisierten Patientenkollektiv durchgeführt. Weder der teilnehmende Patient wusste, welche Gruppe er zugeordnet wurde, noch hatte der behandelnde Arzt Kenntnis davon, ob der Patient an der Studie teilnahm.

Ein dritter, nicht in den eigentlichen Behandlungsprozess involvierter Prüfarzt führte die mündliche Aufklärung durch und begleitete unterstützt durch eine medizinische Fachangestellte die Ausgabe und Rücknahme der Fragebögen sowie deren Ablage an den Tagen 0 (zum Zeitpunkt der Erstvorstellung) und 90 (Zeitpunkt der Wiedervorstellung nach drei Monaten).

Minimalziel der Studie war es, 20 Behandlungsfälle pro Therapiearm zu rekrutieren. Das Idealziel war, pro Gruppe 30 Patienten einzuschließen.

Ein sich neu anmeldender Patient wurde bereits am Telefon gefragt, ob er bereit sei, an einer klinischen Studie zu leitlinienorientierten Behandlungspfaden teilzunehmen. Erklärte sich der Patient einverstanden, wurden ihm die Beschreibung des

Studiendesigns und ein Muster der Einverständniserklärung auf dem Postweg zugesandt. So erhielt der Patient die Möglichkeit, die Informationen vorab zu lesen und seine Entscheidung zu überdenken.

War der Patient nach Einsicht der schriftlichen Informationen weiterhin zur Teilnahme bereit, wurde er am Tag des vereinbarten Ersttermins eine Stunde vor Beginn des Gesprächs mit dem behandelnden Arzt einbestellt. In dieser Zeit bestand die Möglichkeit, Fragen zu klären. Die ausführliche mündliche Aufklärung des Patienten erfolgte durch einen nicht in die Behandlung einbezogenen Prüfarzt (Herrn Dr. med. K. W., Facharzt für Innere Medizin). Der Patient dokumentierte sein Einverständnis mit seiner Unterschrift auf der Einverständniserklärung. Nach Aufklärung und Einverständniserklärung erhielten alle Studienpatienten einen Kopfschmerzkalender und die Fragebögen zur Studie.

Nach der Erstvorstellung bei dem behandelnden Arzt wurde für den Patienten ein Therapiekonzept für die folgenden drei Monate entwickelt. In diesem Zeitraum war der Patient aufgefordert, einen Kopfschmerzkalender führen.

#### *3.4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien*

Alle Patienten über 18 Jahren, die sich ab dem 01.05.2012 wegen einer Migräne ohne oder mit Aura nach den Kriterien der International Headache Society erstmalig im MVZ vorstellten und sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten, wurden in diese eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die an chronischen Kopfschmerzen litten.

#### *3.4.4 Randomisierung*

Die Randomisierung der Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der Terminvergabe nach geradem/ ungeradem Geburtsdatum.

Alle Patienten mit geradem Geburtsdatum (Gruppe A, „Behandlungspfadgruppe“) wurden dem Assistenzarzt zugewiesen, dessen Diagnostik- und Therapieentscheidungen durch Anwendung des elektronischen leitlinienorientierten Behandlungspfad unterstützt wurden.

Alle Patienten mit ungeradem Geburtsdatum (Gruppe B, „Kontrollgruppe“) wurden der Fachärztin für Neurologie zugewiesen, deren Anamnese, Untersuchung und Behandlung nach dem üblichen konventionellen Diagnose- und Behandlungsschema (treatment as usual) erfolgte.

#### *3.4.5 Messinstrumente*

Nach drei Monaten wurden die Behandlungsergebnisse beider Patientengruppen in der Studie gemessen. Dazu wurden folgende Instrumente sowohl bei der Erstvorstellung zur Erfassung eines Eingangsstatus als auch zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung nach drei Monaten zur Kontrolle der Therapieerfolge eingesetzt:

- Kopfschmerzkalender der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft [51]
- Deutsche Version des „Migraine Disability Assessment Score“ (MIDAS) Fragebogen [52]
- Fragebogen zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen (FBK) [53]
- Deutsche Kurzversion des Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF12) als Selbstbeurteilungsbogen [54]

Der Kopfschmerzkalender wird vom Patienten selbst geführt. Ein Kalenderblatt bietet die Möglichkeit, an 31 Tagen Schmerzart und-ort, die Schmerzqualität, Vorboten und Begleitsymptome sowie eingenommene Medikamente und Wirksamkeit derselben einzutragen. Die Stärke der Schmerzen wird entsprechend der numerischen Analogskala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster Schmerz) erfragt. Im Rahmen der hier vorgestellten Studie führten die Patienten mindestens für die Dauer von 3 Monaten den Kalender, der zum Zeitpunkt der Erstvorstellung durch den Prüfarzt ausgehändigt und erläutert wurde.

Der MIDAS Fragebogen beinhaltet sieben Fragen, die den Einfluss der Migräne auf die Lebensbereiche Arbeit/Schule, Haushalt und Freizeit des Patienten erfassen. Der Patient ist durch den Fragebogen aufgefordert, retrospektiv für den Zeitraum der letzten drei Monate die Tage anzugeben, an denen er wegen Kopfschmerzen in den jeweiligen Lebensbereichen beeinträchtigt war. Aus der Summe der Tage ergibt sich in der Auswertung des Fragebogens eine Graduierung der Beeinträchtigung. Hierbei steht im Ergebnis der Grad I für wenig oder keine Beeinträchtigung und der höchste Grad IV für eine schwere Beeinträchtigung. Darüber hinaus werden in diesem Fragebogen die Kopfschmerztage der vergangenen drei Monate sowie die Schmerzintensität der Kopfschmerzen erhoben.

Der Fragebogen zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen (FBK) erfasst ebenfalls die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen, differenziert aber in der Analyse durch eine Subskalierung zwischen emotionaler und funktionaler Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen. Die im Fragebogen formulierten Selbstaussagen sind durch den Patienten mit „ja“, „manchmal“ oder „nein“ zu beantworten. Die Zuordnung zu den Subskalen „Emotion“ und „Funktionalität“ ist durch ein E oder F vor den Selbstaussagen gekennzeichnet. Die Antworten sind mit Punktwerten verbunden, ein hoher Punktwert korreliert in der Auswertung mit einem hohen Maß an Beeinträchtigung.

Die Deutsche Kurzversion des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF12) als Selbstbeurteilungsbogen ist krankheitsunspezifisch. Der SF12 differenziert in zwei Summenskalen zwischen körperlichen und psychischen Komponenten in der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten.

Der Fragebogen besteht aus 12 Items zur Selbsteinschätzung durch den Patienten für den festgelegten Zeitraum von vier Wochen vor der Datenerhebung. Die ermittelten Werte sind Punkte auf einer Skala von 0 bis 100, niedrige Werte bedeuten dabei schlechteres Befinden, höhere Werte besseres Befinden.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten füllten alle benannten Fragebögen selbstständig an den Tagen 0 (zum Zeitpunkt der Erstvorstellung) und 90 (zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung nach drei Monaten) aus.

### *3.4.6 Statistische Methoden*

Zunächst wurden neben den üblichen demographisch-klinischen Daten folgende Variablen definiert, die von allen Patienten durch Ausfüllen der Fragebögen MIDAS, FBK und SF12 in Papierform jeweils an den Tagen 0 und 90 erhoben wurden:

- Grad der Beeinträchtigung (MIDAS)
- Schmerzintensität (MIDAS)
- Grad der Beeinträchtigung emotional (FBK)
- Grad der Beeinträchtigung funktional (FBK)
- Lebensqualität körperlich (SF12)
- Lebensqualität psychisch (SF12)

Außerdem wurde die Anzahl der Kopfschmerztage in drei aufeinanderfolgenden Monaten in den Fragebögen MIDAS und FBK und im vom Patienten geführten Kopfschmerzkalender erfasst.

Zur Analyse der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS in der Version 21 verwendet. Die Daten werden als arithmetischer Mittelwert mit einfacher Standardabweichung oder in Prozent angegeben. Da nicht von einer Normalverteilung der Variablen ausgegangen werden konnte, wurden die Daten mit Hilfe von nicht-parametrischen Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test und Chi-Quadrat-Test) auf bivariater Ebene ausgewertet und analysiert. Mittels der Signifikanzschwelle von  $p=0,05$  wurden die Vergleiche als signifikant oder nicht bewertet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Studienkollektiv**

Vom 01.05.2012 bis 01.12.2013 wurden insgesamt 98 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 80 Datensätze ausgewertet werden konnten. Die Dropoutzahl von 18 war durch unterschiedliche Faktoren bedingt: 16 Patienten beendeten die Studienteilnahme vorzeitig auf eigenen Wunsch (wegen Schwangerschaft, nachträglicher Ablehnung des Dokumentationsaufwands oder Behandlungsabbruch) und zwei Patienten wurden falsch randomisiert und somit in

der Auswertung nicht berücksichtigt. Nach Ausschluss von 16 weiteren Patienten mit einer chronischen Migräne resultierte eine Fallzahl von 64 Patienten.

In die Behandlungspfadgruppe (im Folgenden als „Studiengruppe“ bezeichnet) konnten 31 Patienten eingeschlossen werden, in die Kontrollgruppe 34 Patienten.

#### 4.1.1 Demographische Daten der Studiengruppen im statistischen Vergleich

|                           | <b>Studiengruppe</b><br>(n=31) | <b>Kontrollgruppe</b><br>(n=34) | <b>Signifikanz</b> |
|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Alter (Jahre)             | 35,9 +/- 9,0 (24-55)           | 37,9 +/- 11,4 (22-59)           | p=0,687            |
| Geschlecht (%)            |                                |                                 |                    |
| m                         | 3%                             | 9%                              | p=0,614            |
| w                         | 97%                            | 91%                             |                    |
| Dauer der Migräne (Jahre) | 12,7+/- 8,3 (2-30)             | 15,9 +/- 11,1 (0,5-40)          | p=0,291            |

Tabelle 7: Demographische Daten der beiden Studiengruppen; statistischer Vergleich mit Mann-Whitney-U-Test und  $X^2$ -Test.

Das Durchschnittsalter der Studiengruppe lag bei 36 Jahren, davon waren 3% männliche Patienten und 97% weibliche Patienten. In der Kontrollgruppe lag das Durchschnittsalter bei 38 Jahren, der Prozentsatz der männlichen Patienten lag bei 9% und der der weiblichen bei 91%. Die Dauer der Migräne betrug im Durchschnitt 13 Jahre in der Studien- und 16 Jahre in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede in Alter, Geschlecht und Dauer der Migräne zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant.

#### 4.2 Klinische und psychometrische Daten der Studiengruppe und der Kontrollgruppe im statistischen Vergleich

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung aller erhobenen Daten der Studien- und Kontrollgruppe im Vergleich dargestellt. Zusammenfassend zeigen sich in dieser Analyse zwischen beiden Gruppen so gut wie keine signifikanten Unterschiede.

Lediglich die im SF12 erfasste psychische Komponente in der Beeinträchtigung der Lebensqualität hat in der Studiengruppe an Tag 90 einen erkennbar geringeren Punktwert als in der Kontrollgruppe zum selben Zeitpunkt, so dass sich eine im

Vergleich geringere Beeinträchtigung in der Kontrollgruppe durch diese Komponente annehmen lässt.

|                                | Studiengruppe<br>(n=31) | Kontrollgruppe<br>(n=34) | Signifikanz    |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------|
| MIDAS-Grad Tag 0               | 3,5 +/- 0,8             | 3,3 +/- 1,0              | p=0,453        |
| MIDAS-Grad Tag 90              | 3,2 +/- 0,9             | 2,8 +/- 1,0              | p=0,134        |
| MIDAS Tag 0                    |                         |                          |                |
| Grad 1                         | 1                       | 3                        | p=0,761        |
| Grad 2                         | 2                       | 3                        |                |
| Grad 3                         | 9                       | 9                        |                |
| Grad 4                         | 19                      | 18                       |                |
| MIDAS Tag 90                   |                         |                          |                |
| Grad 1                         | 1                       | 4                        | p=0,353        |
| Grad 2                         | 7                       | 8                        |                |
| Grad 3                         | 7                       | 10                       |                |
| Grad 4                         | 16                      | 11                       |                |
| Intensität (NAS 0-10) Tag 0    | 6,5 +/- 1,5             | 6,7 +/- 1,8              | p=0,422        |
| Intensität (NAS 0-10) Tag 90   | 5,7 +/- 1,3             | 6,3 +/- 2,1              | p=0,269        |
| FBK-Score (Emotion) Tag 0      | 27,6 +/- 10,4           | 26,2 +/- 11,8            | p=0,667        |
| FBK-Score (Emotion) Tag 90     | 22,8 +/- 10,0           | 22,7 +/- 11,9            | p=0,835        |
| FBK-Score (Funktion) Tag 0     | 26,0 +/- 8,5            | 25,8 +/- 10,1            | p=0,941        |
| FBK-Score (Funktion) Tag 90    | 22,9 +/- 8,5            | 24,3 +/- 11,8            | p=0,633        |
| SF12-Score Tag 0 (körperlich)  | 44,0 +/- 9,1            | 43,4 +/- 8,8             | p=0,702        |
| SF12-Score Tag 90 (körperlich) | 45,1 +/- 6,9            | 44,9 +/- 8,4             | p=0,962        |
| SF12-Score Tag 0 (psychisch)   | 45,2 +/- 9,5            | 39,7 +/- 11,2            | p=0,702        |
| SF12-Score Tag 90 (psychisch)  | 45,1 +/- 7,9            | 42,8 +/- 9,5             | <b>p=0,043</b> |
| KS-Tage im Studienzeitraum     | 21,0 +/- 8,5            | 18,2 +/- 9,3             | p=0,215        |
| Migränetage 3 Monate Tag 0     | 17,0 +/- 9,5            | 16,1 +/- 11,2            | p=0,480        |
| Migränetage 3 Monate Tag 90    | 17,4 +/- 9,3            | 17,3 +/- 11,6            | p=0,633        |
| KS-Tage/Monat laut FBK Tag 0   | 7,0 +/- 3,9             | 5,8 +/- 3,9              | p=0,152        |
| KS-Tage/Monat laut FBK Tag 90  | 7,3 +/- 3,3             | 6,6 +/- 4,1              | p=0,325        |

Tabelle 8: Klinische und psychometrische Daten der Studiengruppe und der Kontrollgruppe; statistischer Vergleich mit Mann-Whitney-U-Test und X<sup>2</sup>-Test.

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse sind der Tabelle entnommen, in Klammern hinter den aufgeführten Zahlenwerten ist jeweils die Standardabweichung angegeben.

#### *4.2.1 MIDAS: Grad der Beeinträchtigung und Schmerzintensität*

Der im MIDAS Fragebogen erfasste durchschnittliche Grad der Beeinträchtigung betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Studiengruppe 3,5 +/- 0,8 und in der Kontrollgruppe 3,3 +/- 1,0. Es findet sich also im Eingangsstatus beider Patientengruppen im Mittel ein mäßiger bis schwerer Grad der Beeinträchtigung wegen Kopfschmerzen ohne signifikanten Unterschied (Grad 1 = geringe Beeinträchtigung, Grad 4 = schwere Beeinträchtigung). An Tag 90, zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung nach drei Monaten ist der Grad der Beeinträchtigung in der Studiengruppe unwesentlich auf 3,2 +/- 0,9 reduziert, in der Kontrollgruppe auf 2,8 +/- 1,0. Die Kopfschmerzintensität, die im MIDAS Fragebogen mit Hilfe der numerischen Analogskala (0 = keine Schmerzen, 10 = stärkste Schmerzen) erfasst wurde, reduzierte sich im Beobachtungszeitraum in der Studiengruppe von 6,5 +/- 1,5 auf 5,7 +/- 1,3 und in der Kontrollgruppe von 6,7 +/- 1,8 auf 6,3 +/- 2,1.

#### *4.2.2 FBK: Grad der emotionalen und funktionalen Beeinträchtigung der Lebensqualität*

Der durch den FBK erfasste Grad der emotionalen Beeinträchtigung ist in der Studiengruppe an Tag 0 mit 27,6 +/- 10,4 beziffert, der Grad der funktionalen Beeinträchtigung zum selben Zeitpunkt mit 26,0 +/- 8,5. An Tag 90 ist in dieser Patientengruppe der emotionale um 5 Punktwerte auf 22,8 +/- 10,0 und der funktionale Grad der Beeinträchtigung um 3 Punktwerte auf 22,9 +/- 8,5 reduziert. Im selben Fragebogen ist in der Kontrollgruppe der emotionale mit 26,2 +/- 11,8 und der funktionale Grad der Beeinträchtigung mit 25,8 +/- 10,1 im Eingangsstatus erfasst. Zum Zeitpunkt der Kontrolle der Behandlungsergebnisse ist in der Kontrollgruppe der emotionale Grad der Beeinträchtigung auf einen Punktwert von 22,7 +/- 11,9 und der funktionale Grad der Beeinträchtigung auf einen Wert von 24,3 +/- 11,8 gesunken. Der maximal erreichbare Wert für die Subskala „Emotion“ beträgt 52 Punkte und für



die Subskala „Funktion“ 48 Punkte. Je größer die Summe der Punkte der jeweiligen Subskala ist, desto stärker kann die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen angenommen werden.

#### *4.2.3 SF12: körperliche und psychische Beeinträchtigung der Lebensqualität*

Die körperliche Beeinträchtigung der Lebensqualität im Eingangsstatus der Studiengruppe wurde im SF12 mit 44,0 +/- 9,1 und in der Kontrollgruppe mit 43,4 +/- 8,8 erfasst. Nach drei Monaten ist der Punktwert in der Studiengruppe um einen Punkt auf 45,1 +/- 6,9 angestiegen und in der Kontrollgruppe um ebenfalls einen Punkt auf 44,9 +/- 8,4. In diesem krankheitsunspezifischen Fragebogen korrelieren niedrigere Werte mit schlechterem und höhere Werte mit besserem Befinden. Die psychische Komponente in der Beeinträchtigung der Lebensqualität war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Studiengruppe mit einem Wert von 45,2 +/- 9,5 erfasst worden und an Tag 90 nahezu gleichbleibend mit 45,1 +/- 7,9 gemessen. In der Kontrollgruppe war der Ausgangswert im Eingangsstatus 39,7 +/- 11,2 und nach 90 Tagen 42,8 +/- 9,5. Im Vergleich dieses Items der Behandlungsergebnisse beider Gruppen zeigt sich eine Verbesserung in der psychischen Komponente der Beeinträchtigung der Lebensqualität in der Kontrollgruppe mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,043$ .

#### *4.2.4 Kopfschmerztage (erfasst im Kopfschmerzkalender, MIDAS und FBK)*

Die im über den Studienzeitraum von drei Monaten geführten Kopfschmerzkalender der Patienten der Studiengruppe ergaben eine durchschnittliche Anzahl von 21,0 +/- 8,5 Kopfschmerztagen in drei Monaten. In der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche Anzahl bei 18,2 +/- 9,3 Kopfschmerztagen in drei Monaten. In der Befragung im MIDAS für die retrospektive Angabe der Kopfschmerztage in den letzten drei Monaten waren den Patienten der Studiengruppe 17,0 +/- 9,5 und den Patienten der Kontrollgruppe 16,1 +/- 11,2 Tage mit Kopfschmerzen erinnerlich.

Im FBK wird der Patient gebeten, die Kopfschmerztage pro Monat anzugeben. Die Patienten der Studiengruppe gaben im Eingangsstatus 7,0 +/- 3,9 Kopfschmerztage im Monat an und an Tag 90 pro Monat 7,3 +/- 3,3 Tage mit Kopfschmerzen. In der Kontrollgruppe wurden von den Patienten 5,8 +/- 3,9 Kopfschmerztage pro Monat

und an Tag 90 zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung 6,6 +/- 4,1 Tage mit Kopfschmerzen im Monat. Im Mittel leiden somit die Patienten beider Gruppen an 6 bis 7 Tagen im Monat unter Kopfschmerzen.

#### 4.3 Auswertung der Behandlungsergebnisse in der Studiengruppe

|                         | Tag 0         | Tag 90        | Signifikanz    |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------|
| MIDAS-Grad              | 3,5 +/- 0,8   | 3,2 +/- 0,9   | p=0,110        |
| Intensität (NAS 0-10)   | 6,5 +/- 1,5   | 5,7 +/- 1,3   | <b>p=0,017</b> |
| FBK-Score (Emotion)     | 27,6 +/- 10,4 | 22,8 +/- 10,0 | <b>p=0,002</b> |
| FBK-Score (Funktion)    | 26,0 +/- 8,5  | 22,9 +/- 8,5  | <b>p=0,044</b> |
| SF12-Score (körperlich) | 44,0 +/- 9,1  | 45,1 +/- 6,9  | p=0,652        |
| SF12-Score (psychisch)  | 45,2 +/- 9,5  | 45,1 +/- 7,9  | p=0,938        |
| Migränetage 3 Monate    | 17,0 +/- 9,5  | 17,4 +/- 9,3  | p=0,632        |
| KS-Tage/Monat laut FBK  | 7,0 +/- 3,9   | 7,3 +/- 3,3   | p=0,094        |

Tabelle 9a: Daten der Studiengruppe an Tag 0 und Tag 90; statistischer Vergleich mit Wilcoxon-Test.

Die Auswertung der in der Studiengruppe an Tag 0 und an Tag 90 erhobenen Daten zeigt im statistischen Vergleich eine signifikante Verbesserung in beiden Subskalen („Emotion“ und Funktion“) des Fragebogen zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen.

In der emotionalen Domäne verminderte sich der an Tag 0 mit 27,6 +/- 10,4 bezifferte Grad der Beeinträchtigung um 4,8 Punkte auf 22,8 +/- 10,0. Der funktionale Grad der Beeinträchtigung reduzierte sich im beobachteten Zeitraum um 3,1 Punkte von 26,0 +/- 8,5 auf 22,9 +/- 8,5. Eine geringere Punktzahl spiegelt einen geringeren Grad an Beeinträchtigung, somit korreliert die nach drei Monaten erfasste kleinere Punktzahl mit einer höheren Lebensqualität.

Zudem reduzierte sich die im MIDAS erfasste Intensität der Kopfschmerzen signifikant um 0,8 von 6,5 +/- 1,5 auf 5,7 +/- 1,3. Stärkste Schmerzen werden auf der numerischen Analogskala mit 10 angegeben, 0 bedeutet Schmerzfreiheit.

Die Patienten der Studiengruppe gaben also nach drei Monaten in der Kontrolle der Behandlungsergebnisse eine Verminderung der Schmerzintensität an.

#### 4.4 Auswertung der Behandlungsergebnisse in der Kontrollgruppe

|                         | Tag 0         | Tag 90        | Signifikanz    |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------|
| MIDAS-Grad              | 3,3 +/- 1,0   | 2,8 +/- 1,0   | <b>p=0,033</b> |
| Intensität (VAS 0-10)   | 6,7 +/- 1,8   | 6,3 +/- 2,1   | p=0,074        |
| FBK-Score (Emotion)     | 26,2 +/- 11,8 | 22,7 +/- 11,9 | <b>p=0,017</b> |
| FBK-Score (Funktion)    | 25,8 +/- 10,1 | 24,3 +/- 11,8 | p=0,307        |
| SF12-Score (körperlich) | 43,4 +/- 8,8  | 44,9 +/- 8,4  | p=0,191        |
| SF12-Score (psychisch)  | 39,7 +/- 11,2 | 42,8 +/- 9,5  | p=0,145        |
| Migränetage 3 Monate    | 16,1 +/- 11,2 | 17,3 +/- 11,6 | p=0,132        |
| KS-Tage/Monat laut FBK  | 5,8 +/- 3,9   | 6,6 +/- 4,1   | p=0,373        |

Tabelle 9b: Daten der Kontrollgruppe an Tag 0 und Tag 90; statistischer Vergleich mit Wilcoxon-Test.

Die Auswertung der in der Kontrollgruppe an Tag 0 und an Tag 90 erhobenen Daten zeigt im statistischen Vergleich eine signifikante Verbesserung des im MIDAS Fragebogen erfassten Grad der Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dieser wurde von den Patienten in der Kontrollgruppe in der Erfassung des Eingangsstatus mit 3,3 +/- 1,0 beziffert und reduzierte sich in der Selbsteinschätzung zum Zeitpunkt der Kontrolle der Behandlungsergebnisse um einen Punktwert von 0,5 auf 2,8 +/- 1,0.

Zudem zeigte sich auch in der Studiengruppe eine signifikante Verbesserung in der Subskala „Emotion“ des Fragebogens zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen. Der an Tag 0 mit 26,2 +/- 11,8 bezifferte Grad der Beeinträchtigung reduzierte sich im beobachteten Zeitraum um 3,5 Punkte auf 22,7 +/- 11,9. Auch die Interpretation dieses Ergebnisses lässt die Schlussfolgerung zu, dass diese Dimension der Lebensqualität von den Patienten in der Kontrolle nach drei Monaten als weniger beeinträchtigt wahrgenommen wurde als zum Studienbeginn.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Einordnung der Ergebnisse**

Die vorliegende Arbeit evaluiert den Einfluss auf die Behandlungsergebnisse durch die Einführung eines IT-gestützten, leitlinienorientierten Behandlungspfades in der ambulanten Versorgung von Patienten mit Migräne.

Die Studie untersuchte die Fragestellung, ob sich die Behandlungsergebnisse einer Patientengruppe mit Migräne, die durch einen Arzt in Weiterbildung ohne fachspezifische Qualifikation mit Hilfe eines klinischen Behandlungspfades behandelt wird, von den Therapieerfolgen einer Patientengruppe behandelt durch einen Facharzt für Neurologie unterscheiden.

Die Ergebnisse zeigten so gut wie keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsergebnisse beider Gruppen. Lediglich in der Subdimension der psychischen Komponente der Beeinträchtigung der Lebensqualität konnte in der Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität gemessen werden. Die Studiengruppe erzielte eine signifikante Verbesserung in beiden Subskalen („Emotion“ und Funktion“) des Fragebogen zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen. Zudem reduzierte sich in dieser Patientengruppe die Kopfschmerzintensität im Verlauf signifikant.

In der Kontrollgruppe findet sich lediglich in der Subskala „Emotion“ des FBK eine erkennbare Verbesserung. Darüber hinaus reduzierte sich in dieser Gruppe im Beobachtungszeitraum der im MIDAS Fragebogen erfassten Grad der Beeinträchtigung der Lebensqualität signifikant.

Die Interpretation dieser Ergebnisse - unter Berücksichtigung des Umstands, dass die Behandlung der Patienten in der Studiengruppe durch einen Assistenzarzt ohne fachspezifische Qualifikation erfolgte - lässt auf einen positiven Effekt durch die Anwendung des leitlinienorientierten, EDV- basierten Behandlungspfad schließen.

Dieser Rückschluss ist begründet in der Annahme, dass eine abgeschlossene fachärztliche Ausbildung mit einem Vorsprung an Wissen und Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit fachspezifischen Erkrankungen korreliert. Allerdings muss aus statistischer Sicht berücksichtigt werden, dass die Power der Studie nicht geeignet ist, um eine Äquivalenz beider Behandlungsverfahren nachzuweisen.

Es kann davon ausgegangen werden, dass auch andere ambulante Medizinische Versorgungszentren von der Einführung dieses Behandlungspfades profitieren können. Dies wäre vor allem dann zutreffend, wenn die diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen in der Behandlung eines Migränepatienten auch von Ärzten gefällt werden, die nicht über eine spezielle fachliche Weiterbildung oder besondere Erfahrung im Umgang mit dieser Erkrankung verfügen.

## **5.2 Limitationen und Schwächen der Arbeit**

### *5.2.1 Zeitliche und strukturelle Ressourcen*

In der vorliegenden Arbeit wurden weder der Aufwand für die Entwicklung noch die Kosten für die Implementierung des klinischen Behandlungspfades analysiert. Da die Analyse der im europäischen Raum veröffentlichten deutsch- und englischsprachigen Leitlinien für Migräne bereits im zweiten Quartal des Jahres 2010 erfolgte, sind seitdem publizierte Aktualisierungen der Leitlinien und neuere Empfehlungen in dem im Frühjahr 2012 erstmals vorgestellten klinischen Behandlungspfad nicht berücksichtigt. Um das Prädikat „leitlinienorientiert“ auch zukünftig zu rechtfertigen, bedürfte es einer standardisierten Systematik in der Pflege der inhaltlichen Aktualität des Behandlungspfades.

Um die Aussagekraft und Bedeutung dieser Ergebnisse beurteilen zu können, bedarf es einer kritischen Betrachtung des Studiendesigns. Im Sinne einer Methodenkritik ist auf den Studienzeitraum von 18 Monaten hinzuweisen, der durch die Bindung an die vorhandenen personellen Ressourcen bedingt ist. Die Analyse der Daten eines größeren Patientenkollektivs über einen längeren Beobachtungszeitraum würde noch repräsentativere Ergebnisse erzielen.

Darüber hinaus fordert die Beurteilung der Leitlinienqualität unter Anwendung des AGREE Instruments die Begutachtung durch mindestens zwei, besser vier Gutachter; da so die Zuverlässigkeit der Begutachtung gesteigert wird. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Begutachtung einzig durch die Autorin selbst, wodurch die Reliabilität der Qualitätsbewertung in Frage gestellt werden muss. Die Offenlegung der Qualitätsunterschiede in der Leitlinienmethodik begründete jedoch lediglich die Entscheidung, mehrere Leitlinien in die inhaltliche Analyse einzubeziehen und bewirkte keine inhaltliche Gewichtung der Empfehlungen selbst.

### *5.2.2 Zusammensetzung der Studienpopulation*

Die epidemiologischen Daten des Patientenkollektivs zeigten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Alter und Geschlecht zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

Auch wenn die sich in dem beteiligten MVZ (mit der Schwerpunktversorgung chronische Schmerzpatienten) vorstellenden Neupatienten ggf. langwierigere Krankheitsverläufe aufweisen als die allgemeine Patientenpopulation, kann man eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse annehmen.

### *5.2.3 Auswahl der Untersuchungs- und Analysemethoden*

Das Instrumentarium der zur Anwendung gebrachten Fragebögen ergibt sich aus den zur Verfügung stehenden validierten Selbstbeurteilungen bzw. Dokumentationshilfen für Patienten mit Migräne. Der Einsatz der Fragebögen in Papierform steht im Gegensatz zum eigentlichen Ansatz dieser Arbeit, die Vorteile der Transparenz und Nachvollziehbarkeit durch die elektronische Datendokumentation zu nutzen. Elektronische Versionen validierter Fragebögen werden beispielsweise durch Initiativprojekte von Fachgesellschaften mit Industriepartnern angeboten, wie „painDetect“ vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS). Hier ist auch der MIDAS Fragebogen hinterlegt. Durch die Nutzung von elektronischen Fragebögen würde die elektronische Datendokumentation konsequent fortgeführt. Dies würde nicht nur den Zugriff zu einem späteren Zeitpunkt erleichtern, sondern auch die Einbindung dieser epidemiologischen Daten in andere Forschungsarbeiten ermöglichen.

#### *5.2.4 Einschränkungen der Arbeit*

In der Literatur wird immer wieder betont, eine wichtige Voraussetzung für die Akzeptanz eines klinischen Behandlungspfades sei die Einbeziehung der Vertreter des Behandlungsteams im Sinne einer multiprofessionellen Entwicklergruppe in dessen Entwicklung [15, 16, 55]. Die gemeinsame Erarbeitung der Inhalte selbst führe schon zu einer gesteigerten Achtsamkeit und einem wesentlichen Informationszuwachs im Hinblick auf die wissenschaftlichen Empfehlungen von Leitlinien. Diese Voraussetzung ist in der vorliegenden Arbeit nicht erfüllt und kann als systematischer Fehler die Relevanz der Ergebnisse beeinträchtigen

### **5.3 Konsequenzen der Arbeit**

Es stellt sich die grundsätzliche Frage, ob das Konzept der Integration klinischer Behandlungspfade in den ambulanten Versorgungsalltag tatsächlich zu einer Verbesserung der klinischen Versorgung führt [56]. Auch wenn man dies als die wesentliche Chance der Leitlinienimplementierung begreift, muss ferner untersucht werden, ob sich die praktische Umsetzung von Leitlinien mittels Behandlungspfaden günstig auswirkt auf die Transparenz im Gesundheitswesen, auf strukturelle Probleme (insbesondere der Schnittstellenproblematik) und die Wirtschaftlichkeit der Versorgung [57].

Ollenschläger et al. benennen in ihrer Übersichtsarbeit von 2002 in einer Reihe von Verbesserungsvorschlägen für die Nutzbarmachung von Leitlinien in der täglichen klinischen Praxis unter anderem die Entwicklung praktikabler Technologien für die Verknüpfung von Routinedokumentation und Leitlinien-Empfehlungen in Computerprogrammen für Klinik und Praxis. Die vorliegende Arbeit versteht sich als Erfahrungsbericht der Entwicklung einer solchen Technologie und kann somit als Grundlage für weitere Forschungsprojekte auf diesem Gebiet dienen.

Ein Nebeneffekt, dessen Relevanz durch weitere Studien untersucht werden müsste, ist die Standardisierung der Dokumentation der medizinischen Daten des individuellen Diagnostik- und Therapieverlaufs eines einzelnen Patienten. Diese Standardisierung könnte die Transparenz und Nachvollziehbarkeit einzelner Schritte

fördern und damit einen Beitrag zur Organisation des Qualitätsmanagements in der ambulanten Versorgung leisten.

Darüber hinaus ermöglicht diese Art und Weise der Datenerfassung und -verwaltung eine statistische Auswertung zu verschiedenen Fragestellungen zu beliebigen Zeitpunkten. Diese Auswertung im Sinne einer Versorgungsforschung mit zur Verfügung stehenden Patientendaten aus der täglichen klinischen Praxis (sog. „real life“ Daten) könnte eine objektivere, weil interessenungebundene Innovation in der klinischen Studienlandschaft bedeuten.

Es sei abschließend jedoch hervorgehoben, dass die Komplexität und Variabilität der individuellen Erkrankung eines Menschen in jedem Behandlungsfall die Entscheidung für oder gegen diagnostische und therapeutische Schritte zu einer Einzelfallentscheidung macht. Diese kann sich an wissenschaftlichen und empirischen Erkenntnissen orientieren, muss diese aber auch immer wieder in Frage stellen.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11: 289-299.
3. Goadsby PJ, Charbit AR et al. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 2009; 161: 327-341.
4. Olesen J, Burstein R et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 679-690.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2001; 95 (Suppl I): 4-84.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Von Absolute Risikoreduktion bis Zuverlässigkeit von Leitlinien. Leitlinien-Glossar. Begrifflichkeiten und Kommentare zum Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Berlin: ÄZQ 2007.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dtsch Arztebl* 1997; 94: A-2154-2155.
8. Europarat, Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2002;96:3-60.
9. Woolf SH et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527-530.
10. Lipton RB, Bigal ME, Rush S et al. Migraine practice patterns among neurologists. *Neurology* 2004; 62: 1926-1931.
11. Ollenschlager G, Kirchner H, Fiene M. Practice guidelines in medicine-validity for clinical application? *Internist (Berl.)* 2001; 42: 473-474, 477-483.

12. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362: 1225-1230.
13. Gagliardi AR, Brouwers MC. Do guidelines offer implementation advice to target users? A systematic review of guideline applicability. *BMJ Open* 2015; 5: e007074.
14. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 728-730.
15. Lelgemann M, Ollenschlager G. Evidence based guidelines and clinical pathways: complementation or contradiction? *Internist (Berl.)* 2006; 47: 690-698.
16. Roeder N, Kuttner T. Clinical pathways in view of cost effects in the DRG system. *Internist (Berl.)* 2006; 47: 684,686-689.
17. Chang PL, Wang TM, Huang ST et al. Improvement of health outcomes after continued implementation of a clinical pathway for radical nephrectomy. *World Journal Urology* 2000; 6: 417-421.
18. Kwan-Gett TS, Lozano P, Mullin K. One-year experience with an inpatient asthma clinical pathway. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2008; 13: 233-241.
19. Board N, Brennan N, Caplan G. Use of pathology services in re-engineered clinical pathways. *J Qual Clin Pract* 2000; 20: 24-29.
20. Fridlin C. Using severity-adjusted data to impact clinical pathways. *Healthc Inf Manage* 1996; 10: 23-30.
21. Rotter T, Kinsman L, James E et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of clinical pathways on length of stay, hospital costs and patient outcomes. *BMC Healthcare Services Research* 2008; 8: 265.
22. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care* 2003; 12: 18–23.
23. Therapiekommision der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft. Therapieempfehlungen für Kopf- und Gesichtsschmerzen. 5. revidierte Auflage 2006. <http://www.headache.ch/Therapieempfehlungen>. Accessed 10 May 2010.
24. Evers S, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968-981.
25. Evers S, May A, Fritsche G, Kropp P, Lampl C, Limmroth V, Malzacher V, Sandor P, Straube A, Diener HC. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne.

- Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 933–949.
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). The diagnosis and management of headache in adults. (Guideline No 107). SIGN, Edinburgh, 2008. Available via <http://www.sign.ac.uk>. Accessed 10 May 2010.
  27. Steiner TJ, Paemeleire K, et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007; 8 Suppl 1: 3-21.
  28. British Association for the Study of Headache. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication-overuse headache. 3rd edn. 2007. Available via [http://216.25.88.43/upload/NS\\_BASH/BASH\\_guidelines\\_2007.pdf](http://216.25.88.43/upload/NS_BASH/BASH_guidelines_2007.pdf). Accessed 10 May 2010.
  29. Demarin V, Vukovic V, Lovrencic-Huzjan A, Lusic I, Janculjak D, Wilhelm K, Zurak N, et al. Evidence based guidelines for the treatment of primary headaches. *Acta Med Croatica* 2008; 62: 99-136.
  30. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clinical Therapy* 2004; 26: 1305-1318.
  31. Grilli R, Magrini N, Penna A et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355: 103-106.
  32. Shaneyfelt T, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281: 1900-1905.
  33. Siering U, Eikermann M, Hausner E et al. Appraisal tools for clinical practice guidelines: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e892915.
  34. Burstein R, Jakubowski M, Collins B. Defeating migraine pain with triptans: A race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2004; 55: 19-26.
  35. Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM, et al. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache* 2004; 44: 318-322.

36. Scholpp J, Schellenberg R, Moeckesch B, Banik N. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. *Cephalalgia* 2004; 24: 925-933.
37. Goadsby PJ. The 'Act when Mild' (AwM) Study: a step forward in our understanding of early treatment in acute migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 36-41.
38. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. . Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group *Neurology* 1994; 44: 1587-1592.
39. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004; 11: 671-677.
40. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 2599-2605.
41. Sculpher M, Millson D, Meddis D et al. Cost -effectiveness analysis of stratified versus stepped care strategies for acute treatment of migraine: The Disability in Strategies for Care (DISC) Study. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 91-100.
42. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754-762.
43. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 684-90.
44. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology* 1976; 26: 121-127.
45. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*. 1979; 36: 695-699.
46. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44: 486-489.

47. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. Arch Neurol 1993; 50: 825-830.
48. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3): CD003226.
49. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. Clin Neuropharmacol 2005; 28: 277-279.
50. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. Headache 2006; 46: 642-648.
51. [http://www.dmkg.de/dmkg/sites/default/files/ks\\_kal.pdf](http://www.dmkg.de/dmkg/sites/default/files/ks_kal.pdf) (zuletzt abgerufen am 30.03.2015).
52. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. Neurology 2001; 56 (Suppl 1): S20-28.
53. Bauer B, Evers S, Gralow I, Husstedt IW. Lebensqualität bei chronischen Kopfschmerzen: Evaluation des Fragebogens zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen (FBK). Schmerz 1998; 12 S1: 59-60.
54. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 1996; 34: 220-233.
55. Roeder N. Klinische Behandlungspfade: Erfolgreich durch Standardisierung. führen und wirtschaften 2002; 5: 462-464.
56. Rotter T, Kinsman L, James E, et al. The effects of clinical pathways on professional practice, patient outcomes, length of stay, and hospital costs: Cochrane systematic review and metaanalysis. Eval Health Prof 2012; 35: 3-27.
57. Ollenschläger G, Kirchner H, Berenbeck C, Thole H, Weingart O, Sonntag D, Fiene M, Thomeczek C. Aktuelle Initiativen zur Realisierung nationaler Leitlinien in Deutschland - eine Übersicht. Gesundheitswesen 2002; 64: 513-520.



## **8. Danksagung**

Mein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers: vielen Dank für die engagierte Betreuung dieser Arbeit, die umfängliche und sehr geduldige Unterstützung und das Vertrauen.

Frau Dr. med. Anne Chrenko, Frau Nicole Schade, Herrn Selcuk Bas und Herrn Dr. med. Kai Wermann danke ich für die selbstlose Hilfe in der Vorbereitung und Durchführung der klinischen Studie.

Ich danke von Herzen meiner Familie: meinen wunderbaren Eltern und meinem lieben Mann für die liebevolle Unterstützung, Nachsicht und den bedingungslosen Rückhalt.