

**Untersuchung des Patientenbenefits bei Entlassung von Arzneimitteln
aus der Verschreibungspflicht am Beispiel von Triptanen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Andreas Michael Lippert

aus **Mannheim**

Marburg/Lahn **2016**

Erstgutachter: Prof. Dr. Hartmut Morck
Zweitgutachter: Prof. Dr. Carsten Culmsee

Eingereicht am: 04.01.2016

Mündliche Prüfung am: 17.02.2016

Hochschulkenziffer: 1180

Sprachliche Gleichstellung: Personenbezeichnungen in dieser Dissertation gelten jeweils in der männlichen und weiblichen Form.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Stand der Forschung	1
1.2 Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht	2
1.3 Krankheitsbild Migräne	4
1.3.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie	4
1.3.2 Pathophysiologie	5
1.3.3 Therapie	6
1.3.4 Triptane	8
1.4 Arzneimittelmarkt der Triptane	10
1.5 Zielsetzung	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Fragebogen	13
2.2 Apothekenrekrutierung und Umfrage	14
2.3 Patienten	15
2.4 Auswertung	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Verteilung der Fragebögen zwischen Apotheke und Auswertung	16
3.2 Personenangaben der Gesamtpatienten	16
3.3 Angaben zur bisherigen Migränetherapie bei Rx-Patienten	25
3.4 Angaben zur aktuellen Migränetherapie in Selbstmedikation	31
3.5 Zusammenfassung der Patientenergebnisse	38

4	Diskussion	40
4.1	Arzneimittelmarkt der Triptane	40
4.2	Fragebögen und Apotheken.....	41
4.3	Patientenkollektiv	43
4.4	Patientenergebnisse	44
4.4.1	<i>Bisherige Migränetherapie bei Rx-Patienten</i>	44
4.4.2	<i>Aktuelle Migränetherapie in Selbstmedikation</i>	45
4.5	Arzneimittelsicherheit der Triptane	50
4.6	Ausblick.....	52
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	57
7	Abbildungsverzeichnis	62
8	Tabellenverzeichnis	64
9	Erklärung	65
10	Danksagung	66
11	Anhang	67
11.1	Lebenslauf	67
11.2	Fragebogen	68

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGBI.....	Bundesgesetzblatt
BOB.....	Bundesoberbehörde
BMG.....	Bundesministerium für Gesundheit
CGRP.....	Calcitonin Gene-Related Peptide
CHMP.....	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP.....	Committee for Orphan Medicinal Products
CP	Centralized Procedure
CSD	Cortical Spreading Depression
CVMP.....	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
CYP2D6	Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Member 6
DCP	Decentralized Procedure
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG.....	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

EC	European Commission
EMA	European Medicines Agency
GBA.....	Gemeinsamer Bundesausschuss
HMPC.....	Committee on Herbal Medicinal Products
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-10.....	ICD - 10. Revision der Klassifikation
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LAK	Landesapothekerkammer
LAV	Landesapothekerverband
MRP	Mutual Recognition Procedure
NRW	Nordrhein-Westfalen
NSAID	Nonsteroidal Antiinflammatory Drug
ÖKSG	Österreichische Kopfschmerzgesellschaft
OTC	Over the Counter
PASS.....	Post Approval Safety Study
PDCO	Paediatric Committee
PE	Packungseinheit
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
QoL.....	Quality of Life
PNFS.....	Periphere Nervenfeldstimulation
PRAC.....	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
Rx	Recipe
SKG	Schweizerische Kopfwehgesellschaft
TSQM.....	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
WHO.....	World Health Organisation

1 Einleitung

„Ein Migränetag ist ein verlorener Tag“ - so lautet die kurze wie prägnante Antwort eines Migränepatienten. Bei 38 % aller Personen mit Kopfschmerzen liegt das Krankheitsbild Migräne vor. In Deutschland leiden fast eine Million Menschen täglich an Migräne, von denen aufgrund der Schwere 100.000 ihrem Tagesgeschäft nicht nachgehen können. Untersuchungen zufolge resultiert daraus ein volkswirtschaftlicher Schaden für Europa von rund 43 Milliarden Euro jährlich (Göbel, 2014).

Die Wirkstoffgruppe der Triptane stellt die First-line-Medikation dar, die bei akuten Migräneattacken eingesetzt wird. Mit der Entlassung von Triptanen aus der Verschreibungspflicht steht nun auch den Patienten, die den Besuch beim Arzt meiden oder ihn nicht aufsuchen können, eine adäquate Therapieoption zur Verfügung. Essentiell für die Selbstmedikation bleibt dennoch die vorangegangene Diagnose des Arztes.

Triptane sind in der klinischen Praxis sehr gut untersucht. Von ähnlich großer Bedeutung sind der Selbstmedikationsbereich bzw. *Over the Counter* (OTC)-Patienten in Apotheken. Diese sind bisher nicht oder nur ungenügend untersucht worden und werden in dieser Arbeit besser charakterisiert.

1.1 Stand der Forschung

Nachdem 2006 in Deutschland und Großbritannien Triptane aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden (Tfelt-Hansen & Steiner, 2007), wird der Frage möglicher positiver oder negativer Auswirkungen nachgegangen.

Eine in Piemont (Italien) durchgeführte Umfrage unter Apotheken beschäftigte sich mit Migränepatienten im Selbstmedikationsbereich. Mittels Migräne-Screening-Tests wurden sie in die vier Gruppen „definitiv Migräne“, „wahrscheinlich Migräne“, „unwahrscheinlich Migräne“ und „andere Kopfschmerzen“ eingeteilt. Innerhalb einer Gruppe wurden die vom jeweiligen Patienten erworbenen OTC-Arzneimittel verglichen. Es zeigte sich, dass die Gruppe „definitiv Migräne“ häufiger zu Triptanen oder Kombinationspräparaten greift als die Gruppe „wahrscheinlich Migräne“, die nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID) bevorzugt. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass ca. 30 % der Patienten bei Kopfschmerzen keine ärztliche Meinung zu Rate ziehen (Brusa et al., 2014).

Bei einer pharmakoepidemiologischen und -ökonomischen Studie in Schweden wurden die Umsatzzahlen von Triptanen aus Apotheken zwischen den Jahren 1991 bis 2011 sowie die Verschreibungen von 2007 bis 2011 des *Swedish National Prescribed Drug Register* her-

angezogen. Die Studie ergab, dass die Menge in *Defined Daily Doses* (DDD) sowohl bei den OTC- als auch den Rx-Triptanen gestiegen ist. Die Anzahl der Verschreibungen blieb jedoch konstant. Zehn Prozent der Triptananwender beziehen 50 % der Triptan-Verschreibungen (von Euler et al., 2014).

Mit dieser Thematik beschäftigte sich in Deutschland das Projekt „Arzneimittelversorgungsforschung in Apotheken: Pilotstudie zur Anwendung und Sicherheit von Arzneistoffen nach der Freistellung aus der Verschreibungspflicht“. Im Rahmen dieser Untersuchung zur Selbstmedikation wurden auch OTC-Triptane betrachtet. 32 Apotheken aus Nordrhein-Westfalen (NRW) nahmen an der Studie teil. Der eingesetzte Fragebogen bestand aus zwei Teilen: Der erste wurde mit dem Patienten vor Ort ausgefüllt, die Beantwortung des zweiten Teils sollte ungefähr 14 Tage nach Abgabe des OTC-Triptans, entweder im Rahmen eines Telefonates oder auf dem schriftlichen Wege erfolgen. 35 Patienten konnten für den ersten Teil gewonnen werden, wohingegen nur 18 Patienten den zweiten Teil absolvierten. Daneben fand eine Telefonumfrage statt um den Personenanteil zu eruieren und um nähere Informationen über die Arzneimittel zu erhalten. Zielpopulation waren 2.000 zufällig ausgewählte Personen in NRW. Zwölf Personen konnten eine Antwort zur Wirkstoffgruppe der Triptane geben. Letztendlich konnte aufgrund der geringen Patientenzahl sowohl bei der Apotheken- als auch Telefonumfrage keine Aussage zu OTC-Triptanen getroffen werden. Ziel dieser Arbeit ist es, mehr Daten aus der Anwendungspraxis von Triptanen zu gewinnen.

1.2 Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht

Arzneimittel sind Waren besonderer Art. Bevor sie in den Verkehr gebracht werden dürfen, müssen sie zugelassen sein. Bei zentralen Verfahren (CP) wird die Zulassung durch die Europäische Kommission (EC) in Brüssel auf Basis einer Empfehlung der europäischen Zulassungsagentur (EMA) erteilt. Diese Empfehlung erarbeiten verschiedene EMA-Ausschüsse wie z. B. der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), Tierarzneimittel (CVMP), pflanzliche Arzneimittel (HMPC), Pharmakovigilanz (PRAC), besondere Populationen wie Kinderarzneimittel (PDCO) oder seltene Erkrankungen (COMP). Bei Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP), dem dezentralen Verfahren (DCP) oder bei rein nationalen Verfahren entscheidet die Zulassungsbehörde des jeweiligen Landes (Kohler, 2011; Lorenz et al., 2008). In Deutschland sind für Humanarzneimittel das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen bei Frankfurt zuständig.

Wird für ein neuartiges Arzneimittel die Zulassung erteilt, gilt gemäß §48 Arzneimittelgesetz (AMG) automatisch die Verschreibungspflicht für dieses Präparat. Bei der Zulassung eines Generikums entscheidet der Verschreibungsstatus des referenzierten Arzneimittels und die vorgesehene Packungsgröße oder Darreichungsform in Bezug auf die Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) über die Verschreibungspflicht.

Ein Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht zu entlassen, ist ein langwieriger Prozess mit ungewissem Ausgang: Zunächst ist bei der zuständigen Bundesoberbehörde (BOB) ein Antrag zu stellen. *De iure* kann diesen jeder einreichen, *de facto* erfolgt die Einreichung hauptsächlich von pharmazeutischen Unternehmen. Wird der Antrag für vollständig und plausibel befunden, kommt er auf die Tagesordnung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht (§53 AMG), der zweimal im Jahr tagt. Nach abschließender Bewertung durch den Ausschuss erhält das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) eine Empfehlung. Dieser kann sich das BMG anschließen, es kann eine Modifizierung anregen oder den Antrag ablehnen. Im Falle einer Änderungsumsetzung wird ein Verordnungsentwurf zur Änderung der AMVV in den Bundesrat eingebracht. Erfolgt die Zustimmung, wird der Verordnungsentwurf im Bundesgesetzblatt (BGBl) publiziert und gemäß den genannten Fristen umgesetzt. Mit dem gleichen Prozess lässt sich ein Arzneimittel wieder für verschreibungspflichtig erklären.

Obwohl zentrale Zulassungen nicht im Hoheitsgebiet der BOB liegen, ist die generelle Einstufung, ob ein Arzneimittel verschreibungspflichtig ist, und damit auch deren Entlassung eine rein nationale Angelegenheit (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2015). Im europäischen Kontext ist eine Harmonisierung der Verschreibungspflicht in den Anfängen; die Antragstellung ist bei der EMA vorzunehmen (Stäbler, 2013).

Ein Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht zu entlassen und damit dem Selbstmedikationsbereich zu unterstellen, birgt nicht nur Chancen, sondern auch Risiken:

Die Selbstmedikation ist nachteilig, weil der Patient der ärztlichen Therapie entzogen wird und somit auch das Risiko einer fehlerhaften oder gar falschen Umsetzung einer Eigendiagnose steigt. Daneben fällt der Arzt als erste Aufklärungsinstanz bzgl. Therapieschema, Compliance, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikationen etc. weg. Als Aufklärungsinstanz ist der Patient ausschließlich auf die persönliche Beratung in Apotheken angewiesen, die mit der Möglichkeit des Internetversandhandels ausgehebelt wird. Zusätz-

lich kann der Eindruck entstehen, das Medikament sei risikofrei oder habe nur ein geringes oder vertretbares Risiko.

Vorteile in der Selbstmedikation liegen darin, dass der Patient einen schnellen und immer verfügbaren Zugang zu OTC-Präparaten ohne vorangehenden Arztbesuch erhält. Die Eigenverantwortung des Patienten wird angefragt und Mitarbeiter der Apotheke positionieren sich stärker als Heilberuf mit erhöhter Mitverantwortung im Rahmen der Arzneimitteltherapie. Sozioökonomisch betrachtet entlastet die Selbstmedikation das Gesundheitssystem, weil der Patient das OTC-Präparat selbst bezahlt und keine Erstattung seitens der Krankenkasse erfolgt (Zahn, 2014).

1.3 Krankheitsbild Migräne

1.3.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie

Die Migräne, internationaler Klassifizierungscode (ICD-10) G43.0 - G43.9 (Sigurdardóttir & Sigurdsson, 2009), äußert sich mit anfallartigen Kopfschmerzen, die wiederholt, meist hemikranisch und in den frühen Morgenstunden auftreten. Der Begriff ist aus dem Französischen abgeleitet (*migraine* = Kopfschmerzen). Ein Migräneanfall kann Stunden oder Tage dauern. Einhergehen können Symptome wie Photo- oder Phonophobie, neurologische Ausfälle, Übelkeit oder Erbrechen (Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch, 2014).

Es wird hauptsächlich zwischen einer Migräne mit und einer Migräne ohne Aura unterschieden. Als Aura wird die kortikale paroxysmale Dysfunktion bezeichnet (Pietrobon & Moskowitz, 2013), die häufig in Form von visuellen Sensationen wie Augenflimmern oder zackenförmigen Erscheinungen mit Gesichtsfeldausfällen auftreten (Dahlem et al., 2000). Sie entwickelt sich bei zehn bis 15 % aller Betroffenen und dauert meist 30 bis 60 Minuten (LampI et al., 2005).

Die Migräne tritt episodisch auf, kann aber in einen chronischen Verlauf übergehen. Die dahinterliegende Pathophysiologie ist noch unbekannt. Als mögliche Ursachen werden häufige Kopfschmerzen, Adipositas, Medikamentenmissbrauch, Depressionen, Rhonchopathie, Kopf/Hals-Traumata oder geringes Einkommen/Bildung genannt (Yamane, 2014). Diese chronische, neurovaskuläre Erkrankung kann im schlimmsten Fall den Patienten ein ganzes Leben lang begleiten (Abel, 2009).

Neben einer genetischen Veranlagung ist die Ursache eines Migräneanfalls in den auslösenden Faktoren begründet: Psychische oder körperliche Belastungen, äußere Reize, Ände-

rungen im gewöhnlichen Tagesablauf, Wetteränderungen oder hormonelle Änderungen (Sulman, 1980; Göbel, 2014). Gerade wegen hormoneller Änderungen (Menstruation, Hyperthyreose) sind Frauen häufiger betroffen als Männer.

Im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen hat die Migräne die höchste Prävalenz und verursacht vermutlich die höchsten Kosten (Andlin-Sobocki et al., 2005).

In Deutschland leiden etwa acht bis zwölf Prozent der Bevölkerung an Migräne, wobei Frauen etwa dreimal häufiger als Männer betroffen sind. Die Primärerkrankten sind zwischen 30 und 40 Jahre alt (Egle et al., 2003).

1.3.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie ist komplex und noch nicht vollständig geklärt. Eine genetische Prädisposition gepaart mit einer Dilatation der intrakranialen extrazerebralen Blutgefäße, Sensibilisierung der Nervenfasern bzw. neurogene Entzündungen gelten als Ursache. Somit handelt es sich um eine Dysfunktion zerebraler Nerven und Blutgefäße.

Eine Migräneattacke, deren Ursprung im Hypothalamus, Hirnstamm oder Kortex vermutet wird, beginnt meist mit Warnsignalen, den sogenannten Prodromen, bzw. einer Aura.

Bei einer Aura handelt es sich um eine *Cortical Spreading Depression* (CSD). Zunächst entwickelt sich eine langsame, sich wellenförmig über das Gehirn ausbreitende Entladung der Neuronen (Depolarisation); diese löst die typischen Symptome aus. Es folgt eine langanhaltende Depression der Neurone. Eine Stimulation der Area postrema führt zu Übelkeit und Erbrechen.

Die Dilatation der Trigemini-innervierten Gefäße und die verbundene Nervenstimulation führen zu einer Schmerzantwort und lösen die Freisetzung vasoaktiver Neurotransmitter wie Substanz P oder *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP) aus, welche die Vasodilatation verstärken und neurogene Entzündungen hervorrufen. Daraus resultiert eine erhöhte Aktivität der Trigemini-Neuronen, die sich in Kopfschmerzen manifestiert.

Anhand dieses trigeminovaskulären Systems lässt sich erklären, warum die Schmerzen auf den Kopf, periorbitale Bereiche und das Auge beschränkt sind. Mit steigendem intrakranialen Druck nimmt das Schmerzempfinden zu (Hargreaves & Shephard, 1999; Goadsby et al., 2002; Durham, 2004; Waeber & Moskowitz, 2005; Goadsby, 2005; Burstein et al., 2015).

1.3.3 Therapie

Bei der Therapie von Migräne wird zwischen akuten und prophylaktischen, sowie medikamentösen, chirurgisch-invasiven und allgemeinen Maßnahmen unterschieden.

Während einer akuten Migräneattacke stehen unspezifische Arzneimittel (symptombekämpfende Analgetika) und spezifische Arzneimittel, die darauf abzielen, der Migräneentwicklung entgegenzuwirken und deren Ausmaß zu lindern oder ganz zu vermeiden, zur Verfügung. Eingesetzt werden sowohl Analgetika oder NSAIDs, als auch Ergotamine und Triptane (Villalón et al., 2003). Bei den unspezifisch wirkenden Arzneimitteln werden Einzel- oder Kombinationspräparate meist mit Koffeinzusatz eingesetzt. Weitere Symptome wie Erbrechen oder Übelkeit können mit Antiemetika (z. B. Antihistaminika oder D2-Rezeptorantagonisten, die auf die Area postrema wirken) behandelt werden.

Treten die Migräneanfälle häufiger als dreimal pro Monat auf oder ist der Leidensdruck des Patienten zu hoch, weil schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten oder nur ein unzureichendes Ansprechen bei einer akuten Migräneattacke möglich ist, sollte eine prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen werden. Hierzu werden die Betablocker Metoprolol oder Propranolol, der Calciumantagonist Flunarizin (Diener et al., 1998) oder die Antikonvulsiva Valproinsäure oder Topiramat eingesetzt (Hoffmann et al., 2014).

Sekundär sind der Betablocker Bisoprolol, die NSAIDs Naproxen oder Acetylsalicylsäure (ASS), Vitamin B₂, die Pestwurz, das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin, der *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)-Hemmer Lisinoprol, das Sartan Candesartan, das Antikonvulsivum Gabapentin, Magnesium oder Coenzym Q10 anzuwenden (Evers et al., 2008).

Dennoch können weitere Migräneattacken auftreten. Die akute Therapie steht im Vordergrund (Tfelt-Hansen, 2007).

Zusätzlich kann die Anfallshäufigkeit sowie die Schwere und Dauer einer Migräneattacke reduziert werden, wenn geeignete Maßnahmen wie Biofeedback, Stressvermeidung und Life-Balance, Vermeidung auslösender Faktoren oder Entspannungstechniken (z. B. progressive Muskelentspannung nach Jakobsen) ergriffen werden. Diese Maßnahmen beugen einer erhöhten Nervenerregung vor.

Bei der Biofeedback-Therapie werden nicht unmittelbar wahrnehmbare Körperfunktionen (z. B. Pulsschlag, Muskelaktivität) dargestellt. Der Patient bekommt direkte Rückmeldun-

gen z. B. über Puls oder Muskelentspannung. Ziel der Therapie ist die Steuerung dieser sonst nicht willentlich beeinflussbaren Körperfunktionen und die Entgegenwirkung der Dysregulierung bei einer drohenden Migräneattacke (Göbel, 2014). Die Schwere und Dauer der Migräneattacke sowie migräneassoziierte Beschwerden können so deutlich reduziert werden (Odawara et al., 2015).

Ultima ratio stellen chirurgisch-invasive Verfahren dar. Bei einer Stellatumblockade wird mittels Lokalanästhetikum das Ganglion stellatum, lokalisiert zwischen der ersten Rippe und dem sechsten Halswirbel, blockiert. Die sympathischen Nervenfasern der oberen Extremitäten, Hals und Kopf werden ausgeschaltet. Es kommt zu einer Schmerzlinderung (Higa, 2001; Kretz et al., 2008).

Daneben kann bei chronischen Kopfschmerzen bzw. Migräne eine periphere Nervenfeldstimulation (PNFS) durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind vielversprechend und zeigen eine beträchtliche Schmerzlinderung. Zusätzlich konnte die Dauermedikation im Analgetika-Bereich und bei der Prophylaxe deutlich reduziert werden (Verrills et al., 2014). Die PNFS ist in diesem Zusammenhang eine Kassenleistung.

Entsprechende Therapieempfehlungen im Selbstmedikationsbereich lassen sich aus dem Leitfaden der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie länderübergreifend mit der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) und der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG) ableiten. Mittel erster Wahl bei einer akuten Migräneattacke sind Kombinationspräparate von ASS 250 - 265 mg mit Paracetamol 200 - 265 mg und Koffein 50 - 65 mg oder Paracetamol 500 mg mit Koffein 65 mg und die Monopräparate ASS 1000 mg, Diclofenac 12,5 mg und 25 mg sowie Ibuprofen 400 mg. Aufgrund fehlender confirmatorischer Studien für die typische OTC-Patientenpopulation werden Triptane nicht empfohlen. Zur Prophylaxe in Einzelfällen können Pestwurz oder Cyclandelat angewendet werden (Haag et al., 2011).

Trotz der vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten ist die Ansprechrate auf ein Arzneimittel, hier manifestiert im Erreichen einer Kopfschmerzlinderung bzw. nachhaltigen Schmerzfreiheit, unzureichend. Sie liegt bei Triptanen unter ca. 80 % und bei NSAIDs unter ca. 60 % (Tfelt-Hansen, 2007).

Die Ursache liegt hauptsächlich in der Pharmakogenetik. Intrinsische und extrinsische Faktoren spielen eine Rolle, welche die Aufnahme, Bioverfügbarkeit, Metabolisierung und

Eliminierung eines Arzneimittels beeinflussen. Intrinsische Faktoren sind bspw. Alter, Rasse, Geschlecht, Organfehlfunktion oder genetische Ausstattung wie *Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Member 6 (CYP2D6)*-Polymorphismus. Als extrinsische Faktoren spielen Umwelteinflüsse, Arzneimittelinteraktionen oder das Konsumverhalten (z. B. Alkohol, Rauchen, Diät) eine Rolle (Huang & Temple, 2008). Regulatorisch wird dies für die Arzneimittelentwicklung und -zulassung zukünftig immer mehr an Bedeutung gewinnen. Sie zielt vor allem auf die genetische Dispositionen in Bevölkerungsgruppen ab (European Medicines Agency, 2011).

1.3.4 Triptane

Strukturverwandt mit Serotonin bzw. 5-Hydroxytryptamin (5-HT) greifen Triptane agonistisch an den 5-HT_{1B} bzw. 5-HT_{1D} Rezeptoren an. Bei einem frühzeitigen Einsatz wirken sie der Vasodilatation der Gehirnarterien bzw. der entzündlichen Veränderung im Gehirn entgegen (Haag et al., 2011).

Neben „klassischen“ Kontraindikationen (Schwangerschaft, Stillzeit oder Kinder unter zwölf Jahren) darf das Arzneimittel nicht bei kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen oder bei gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidasen-Hemmern und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern eingenommen werden (Evers et al., 2008).

Obwohl Triptane bei kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen kontraindiziert sind, zeigen sie ein besseres Sicherheitsprofil als die Therapiealternativen Ergotamin, Morphin oder Pethidin (Jamieson, 2002).

Als neuartiges Medikament dieser Substanzklasse kam 1993 Sumatriptan (Abbildung 1) auf den Markt und stellte einen gravierenden Durchbruch in der akuten Migränetherapie dar (Göbel, 2010).

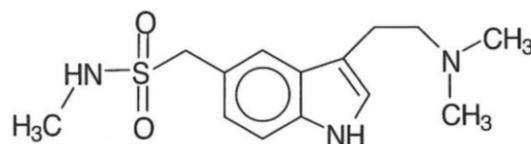


Abbildung 1: Strukturformel Sumatriptan (Mutschler et al., 2013, S. 234)

Weiterentwickelt und pharmakokinetisch verbessert (Cady & Schreiber, 2006) umfasst diese Substanzklasse heute sechs weitere Triptane: Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan und Zolmitriptan (Egle et al., 2003).

Im Unterschied zu Sumatriptan zeigen die Triptane der zweiten Generation eine höhere orale Bioverfügbarkeit und längere Plasmahalbwertszeiten (Rapoport & Tepper, 2005). Abgesehen von Rizatriptan mit einem Wirkungsmaximum von einer Stunde liegt das Wirkungsmaximum im Schnitt zwischen zwei und drei Stunden. Die Halbwertszeit beträgt bei Sumatriptan und Rizatriptan zwei Stunden, bei Zolmitriptan drei Stunden, bei Almotriptan 3,5 Stunden, bei Eletriptan fünf Stunden, bei Naratriptan sechs Stunden sowie 25 Stunden bei Frovatriptan. Die orale Bioverfügbarkeit steigt von 15 % bei Sumatriptan über 25 bis 50 % bei Frova-, Riza-, Zolmi-, Eletriptan bis hin zu 65 bis 75 % bei Naratriptan und Almotriptan (Tabelle 1).

Tabelle 1: Pharmakokinetik der Triptane (Freissmuth et al., 2012)

	Halbwertszeit [h]	Wirkungsmaximum [h]	Orale Bioverfügbarkeit [%]
Sumatriptan	2,0	2 – 3	15
Almotriptan	3,5	2 – 3	70
Eletriptan	5,0	2	50
Frovatriptan	25,0	3	25 – 30
Naratriptan	6,0	2 – 3	65 – 75
Rizatriptan	2,0	1	40
Zolmitriptan	3,0	2 – 3	40

Obwohl sich die einzelnen Triptane in der Häufigkeit des Auftretens eines wiederkehrenden Kopfschmerzes unterscheiden, werden sie als gleichwertig und als Mittel der ersten Wahl bezeichnet (Villalón et al., 2003).

Bei Nichtverfügbarkeit der verschreibungspflichtigen Triptanmedikation konnten bisher Migränapatienten nur auf im OTC-Bereich zur Verfügung stehende Analgetika zurückgreifen. Eine hochselektive und adäquate Therapie mit Triptanen im Falle einer Migräneattacke blieb ihnen verwehrt.

Einen Einschnitt stellt das Jahr 2006 dar: Mit Naratriptan wurde das erste Triptan aus der Verschreibungspflicht entlassen (Tfelt-Hansen & Steiner, 2007); fünf Jahre später folgte Almotriptan (Pues, 2011). Seitdem spielt die Selbstmedikation mit Triptanen eine wichtige

Rolle in der Migränetherapie, aber nach wie vor in Kombination mit einer Diagnose durch den Arzt.

1.4 Arzneimittelmarkt der Triptane

Daten der Firma INSIGHT Health GmbH & Co. KG im Zeitraum von 2005 bis 2014 zeigen, dass der Gesamtumsatz von Triptanen in Deutschland auf Basis des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer (ApU) von ca. 82 Millionen (Mio.) Euro auf ca. 56 Mio. Euro stark rückläufig ist (minus 32 %). Dieser Rückgang zeigt sich dramatisch in den letzten drei Jahren: Im Gesamtzeitraum brach der Umsatz von rezeptpflichtigen Triptanen um 45 % auf ca. 46 Mio. Euro ein. Der OTC-Umsatz betrug 2014 nur 18 % des Gesamtumsatzes und konsolidiert sich seit 2011 bei ca. zehn Mio. Euro (Abbildung 2).

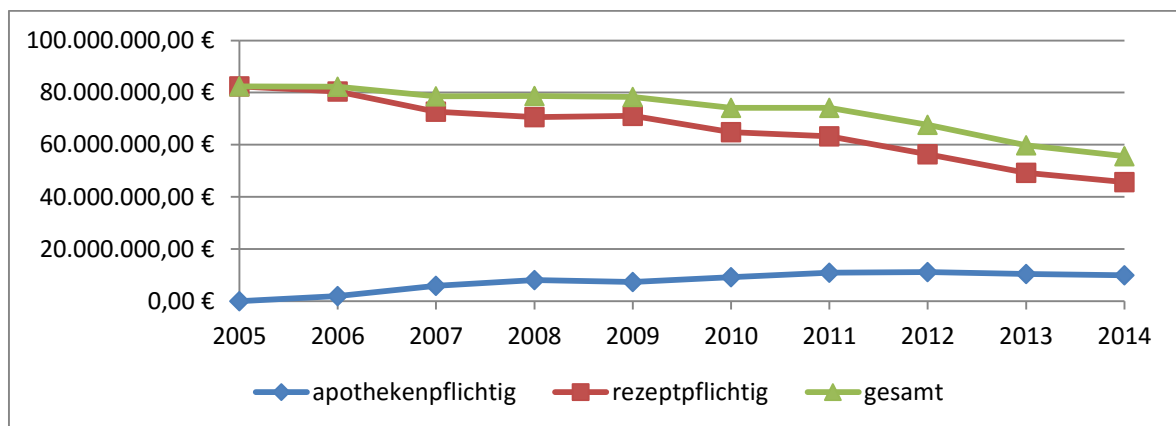


Abbildung 2: Triptanumsatz in Deutschland von 2005 bis 2014

Im Gegensatz dazu stieg die Gesamtanzahl an Triptanoriginalpackungen auf Basis der Packungseinheit (PE) um 116 % von ca. zwei Mio. im Jahr 2005 auf ca. fünf Mio. im Jahr 2014. Nach rapidem Wachstum auf 5,2 Mio. PE im Jahr 2011 ist eine leichte Konsolidierung auf 4,8 Mio. PE im Jahr 2014 zu beobachten. Das Gesamtwachstum lässt sich fast ausschließlich auf das rasante Wachstum im OTC-Segment zurückführen. Der rezeptpflichtige Anteil blieb im Zeitraum konstant zwischen zwei und drei Mio. PE. Seit 2012 herrscht eine Parität zwischen den abgegebenen PE im OTC- und im verschreibungspflichtigen Bereich. Erstmals 2013 wurden mehr OTC-Triptane als Rx-Triptane abgegeben, nämlich etwa 70.000 PE mehr (Abbildung 3).

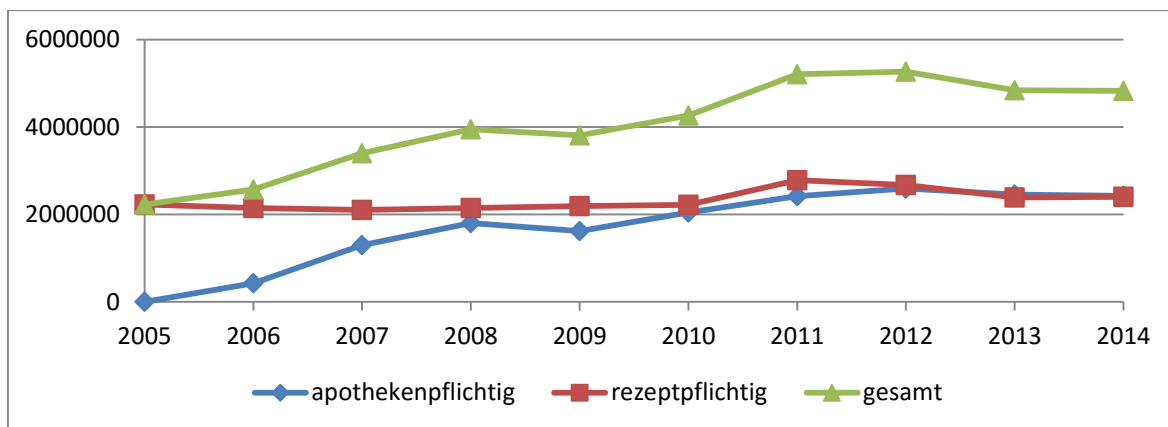


Abbildung 3: Abgegebene Triptanpackungen in Deutschland von 2005 bis 2014

Wird die durchschnittliche Tablettenanzahl pro PE herangezogen, ist, außer im Jahre 2012, eine konstante Zunahme bei rezeptpflichtigen Triptanen zu beobachten. Sie steigt von 6,3 Tabletten im Jahre 2005 auf 9,2 Tabletten im Jahre 2014, was einem Wachstum von 46 % entspricht. Aufgrund gesetzlicher Vorgaben über die Tablettenanzahl bei den apothekenpflichtigen Triptanen bleibt diese konstant bei zwei Tabletten pro PE (Abbildung 4).

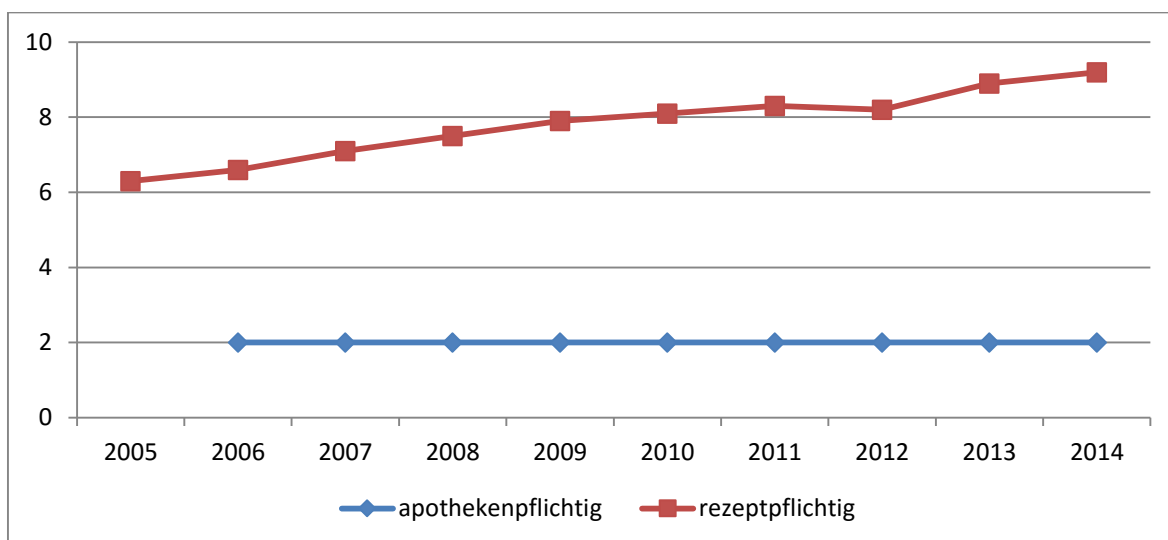


Abbildung 4: Durchschnittliche Tablettenanzahl pro Packung in Deutschland von 2005 bis 2014

Während die Anzahl der verkauften Packungen konstant bleibt und die Tablettenanzahl pro Packung, also die Tagesdosis, steigt, sinken der Gesamtumsatz und der Umsatz mit rezeptpflichtigen Triptanen. Bei den apothekenpflichtigen Triptanen blieb der Umsatz, die Anzahl der verkauften Packungen, die Tablettenanzahl pro Packung und die Tagesdosis die letzten Jahre konstant.

Auf Apotheken bezogen ist die Anzahl der abgegebenen Packungen und der daraus resultierende Patientenkontakt wichtig. Es ist essentiell den Patienten aufzuklären und zu beraten

sowie im OTC-Bereich zusätzlich das für ihn geeignetste Arzneimittel auszuwählen. Da mittlerweile genauso viele oder mehr OTC- als verschreibungspflichtige Triptane abgegeben werden, unterstreicht dies den großen Stellenwert in der Apothekenpraxis.

1.5 Zielsetzung

Aufgrund des hohen Stellenwertes von OTC-Triptanen sowohl bei der Therapie als auch in Apotheken, wird neben einer Datenerhebung zur Charakterisierung des OTC-Patienten im Rahmen der vorliegenden Arbeit geklärt, ob ein Trend bei folgenden Fragenstellungen erkennbar ist:

- Profitiert der Patient von der Selbstmedikation?
- Ist die öffentliche Apotheke in der Lage, den Patienten im Rahmen der Triptanabgabe zu beraten?
- Ist der Patient in der Lage, sich selbst zu therapieren?
- Hat die Entlassung von Arzneimitteln in die Selbstmedikation einen positiven Einfluss auf die Arzneimitteltherapiesicherheit?

Hierzu wurde eine Umfrage bei Patienten, die Triptane in der Selbstmedikation beziehen durchgeführt. Durchführungsort waren Apotheken in ganz Deutschland.

2 Material und Methoden

Im Folgenden werden das Vorgehen bei der Apothekenrekrutierung, der eingesetzte Fragebogen, die Ergebnisse der Umfrage, die Patienten sowie die Auswertung der Daten beschrieben.

2.1 Fragebogen

Die Ergebnisse dieser Untersuchung basieren auf einem Fragebogen, der aus fünf Seiten und 18 Fragen besteht (siehe Anlage, Kapitel 11.2). Die erste Seite beinhaltet allgemeine Informationen über die Untersuchung wie z. B. Ziel, Freiwilligkeit und Umfang. Im Anschluss folgen die in drei Themenblöcke gegliederten Fragen: Personenangaben, Angaben zur bisherigen Migränetherapie und Angaben zur aktuellen in Selbstmedikation durchgeführten Migränetherapie. Abschließend gibt es die Möglichkeit für Kommentare oder Anregungen. Der ausgehändigte Fragebogen folgt der TSQM Methode des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (Atkinson et al., 2005).

Im ersten Themenblock werden Personenangaben (Geschlecht und Alter) und Angaben zur Häufigkeit der Migräne, Prophylaxe sowie allgemeine Parameter abgefragt, die auf eine Kontraindikation schließen lassen und somit einen Patienten für den Selbstmedikationsbereich disqualifizieren.

Der zweite Themenblock beschäftigt sich mit der bisherigen Migränetherapie, die entweder ärztlich verordnet wurde oder im Selbstmedikationsbereich liegt. Daneben werden Fragen zur Zufriedenheit und Therapietreue gestellt, die auf einer sechsstufigen graduellen Skala, qualitativ von „sehr zufrieden“ bis „sehr unzufrieden“ und quantitativ von „gar nicht“ bis „jedes Mal“ definiert werden.

Beim letzten Themenblock wird die aktuelle Therapie im Selbstmedikationsbereich, also sowohl OTC-Triptane als auch zusätzliche OTC-Analgetika abgefragt. Analog zum vorherigen Themenblock werden Fragen zur Zufriedenheit und Therapietreue gestellt. Hinzu kommt ein Vergleich zwischen Rx-Therapie und OTC-Therapie, die auf einer graduellen, siebenstufigen Skala von „stark verbessert“ bis „stark verschlechtert“ bewertet werden.

Sämtliche Fragen zur Lebensqualität (QoL, *Quality of Life*) wurden analog zum TSQM gestellt. Parameter, die wissenschaftlichen Interessen folgen und zunächst für die Praxis nicht sonderlich relevant erscheinen, spielen für den Patienten eine geringe Rolle. Für ihn ist die Lebensqualität, die sich in seinem physischen bzw. psychischen Befinden widerspiegelt, wichtig. Dies korreliert mit der Therapietreue des Patienten ein Arzneimittel

durchgehend einzunehmen (Atkinson et al., 2005). Bereits Anfang der 1990er Jahren wird der QoL und deren Bestimmung nachgegangen (Guyatt et al., 1993).

Der Nutzen für den Patienten wird seit Einführung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) 2011 in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bzw. den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) ermittelt. Als Nutzen sind gemäß §2 (3) Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevante, therapeutische Effekte wie z. B. eine verbesserte QoL definiert.

2.2 Apothekenrekrutierung und Umfrage

Die Studie wurde im Zeitraum von September 2013 bis März 2015 durchgeführt. Insgesamt beteiligten sich 84 Apotheken aus ganz Deutschland an der Umfrage.

Mit der Bitte um Unterstützung wurde die Landesapothekerkammer (LAK) und der Landesapothekerverband (LAV) eines jeden Bundeslandes angeschrieben. Die Bereitschaft war überschaubar: Im Rahmen einer Unterstützung konnte trotz der sehr hohen Mitgliederzahl von 151 bis 3.266 Apotheken in deren Einflussgebiet (ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, 2015) insgesamt nur eine einstellige Apothekenanzahl rekrutiert werden. Darin eingeschlossen sind die Apotheken, welche über Apothekerkooperationen oder mittels direkter elektronischer Kontaktaufnahme gewonnen werden konnten.

Der größte Teil an Apotheken wurde im persönlichen Gespräch vor Ort in ganz Deutschland rekrutiert. Aufgrund der hohen Patientenanzahl pro Tag und der daraus resultierenden höheren Wahrscheinlichkeit einer OTC-Triptanabgabe wurden Apotheken in den Innenstädten größerer Städte bevorzugt ausgewählt. Daneben spielte die Rückmeldung der Apotheke eine Rolle, ob überhaupt OTC-Triptane verkauft werden. Im Durchschnitt beteiligte sich eine von vier angefragten Apotheken. Als Gründe für eine Nichtteilnahme wurden u.a. mangelndes Interesse, keine zeitlichen und personellen Kapazitäten, der schlechte Zeitpunkt oder für eine Umfrage unmotivierte Patienten genannt.

Je nach Apotheke wurden bis zu 30 Fragebögen mit frankierten Rückumschlägen sowie eine Infokarte über die Umfrage ausgehändigt. Bei Ausgabe eines OTC-Triptans sollte der Patient initial informiert und ihm ein Set bestehend aus Fragebogen und Briefumschlag mitgegeben werden.

Insgesamt wurden 989 Fragebögen an die 84 teilnehmenden Apotheken ausgegeben, davon 18 Apotheken in Bayern, elf in Baden-Württemberg, vier in Hamburg, 21 in Hessen, 20 in Nordrhein-Westfalen, zwei in Rheinland-Pfalz und acht in Schleswig-Holstein.

2.3 Patienten

Bei der Umfrage wurden insgesamt 84 Patienten erfasst. Hiervon waren 73 weiblich und elf männlich. Die Geschlechteraufteilung beträgt somit zugunsten der Frauen 87 % und liegt bei einem Verhältnis von 6,6:1 basierend auf der Anzahl an Frauen im Vergleich zu Männern.

2.4 Auswertung

Zur Auswertung der eingegangenen 105 Fragebögen wurden Ein- und Ausschlusskriterium definiert. Dadurch sank die Gesamtanzahl auf 84 effektiv auswertbare Fragebögen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die den Fragebogen abgegeben haben und ein OTC-Triptan im Selbstmedikationsbereich nannten.

Ausgeschlossen wurden jene Patienten, die bei der Therapie im Selbstmedikationsbereich ein verschreibungspflichtiges Triptan nannten oder keine Angabe zum OTC-Triptan machten. Diese Patienten entsprachen nicht der zu untersuchenden Zielgruppe oder die Auswertung war aufgrund des fehlenden OTC-Triptans nicht durchführbar.

Die Auswertung der Daten erfolgt mittels IBM® SPSS® Statistics Version 22. Die Beurteilung der Signifikanz beruht auf dem p-Wert: Ist dieser größer oder gleich 0,05 wird von einem nicht signifikanten Ergebnis gesprochen. Ist dieser kleiner 0,05 ist das Ergebnis signifikant. Daneben lässt sich die Signifikanz weiter untergliedern: Man erhält bei einem p-Wert kleiner 0,01 bzw. kleiner 0,001 ein sehr signifikantes bzw. hoch signifikantes Ergebnis.

3 Ergebnisse

3.1 Verteilung der Fragebögen zwischen Apotheke und Auswertung

84 Apotheken beteiligten sich an der Umfrage mit insgesamt 989 Fragebögen, von denen 105 Fragebögen zurückgeschickt wurden. Die Rücklaufquote liegt bei 10,6 %. Es sind 21 nicht auswertbare Fragebögen (2,1 %) abzuziehen.

Nach Beendigung der Umfrage gaben 14 Apotheken Auskunft über die bei ihnen noch vorrätigen Fragebögen. Von 230 Fragebögen wurden 126 (54,8 %) an Patienten ausgegeben. Umgerechnet auf die Gesamtzahl sind dies 542 Fragebögen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Verteilung der Fragebögen

	Anzahl [n]	Prozent [%]
Ausgabe an Apotheken	989	100
Ausgabe an Patienten	542	54,8
Rückläufer	105	10,6
Ungültige Fragebögen	21	2,1
Auswertbare Fragebögen	84	8,5

3.2 Personenangaben der Gesamtpatienten

Die Gesamtanzahl an Patienten (n) beträgt 84. Hiervon sind 73 Frauen (86,9 %) und elf Männer (13,1 %).

Bezüglich der Altersanamnese zeigt sich, dass zehn Frauen (14 % der weiblichen Teilnehmer bzw. 12 % bezogen auf die Gesamtanzahl) in die Altersspanne zwischen 18 und 29 Jahren einzugruppiert sind und 21 (28 % bzw. 25 % gesamt) in die Spanne von 30 bis 39 Jahren. Die größte Anzahl weiblicher Studienteilnehmer, nämlich 26 (36 % bzw. 31 % gesamt), befindet sich in der Spanne von 40 bis 49 Jahren. 16 Frauen (22 % bzw. 19 % gesamt) waren in der Altersspanne zwischen 50 und 65 Jahren.

Die größte Anzahl männlicher Studienteilnehmer, insgesamt acht (d.h. 73 % der männlichen Teilnehmer bzw. 9,5 % bezogen auf die Gesamtanzahl), findet sich (wie auch bei den Frauen), in der Altersspanne zwischen 40 und 49 Jahren wieder. Die verbleibenden drei

Männer (27 % bzw. 3,5 % bezogen auf die Gesamtanzahl) sind in die Spanne zwischen 50 und 65 Jahren einzugruppieren. In den anderen Altersstufen sind keine männlichen Studienteilnehmer einzustufen.

Jeder Studienteilnehmer machte eine Auskunft über die zutreffende Altersspanne. Diese reicht von 18 bis 65 Jahren, insofern sind keine Studienteilnehmer minderjährig. Die obere Altersgrenze wird mit 65 Jahren belegt und spiegelt somit auch die Grenze der Selbstmedikation wider (Abbildung 5).

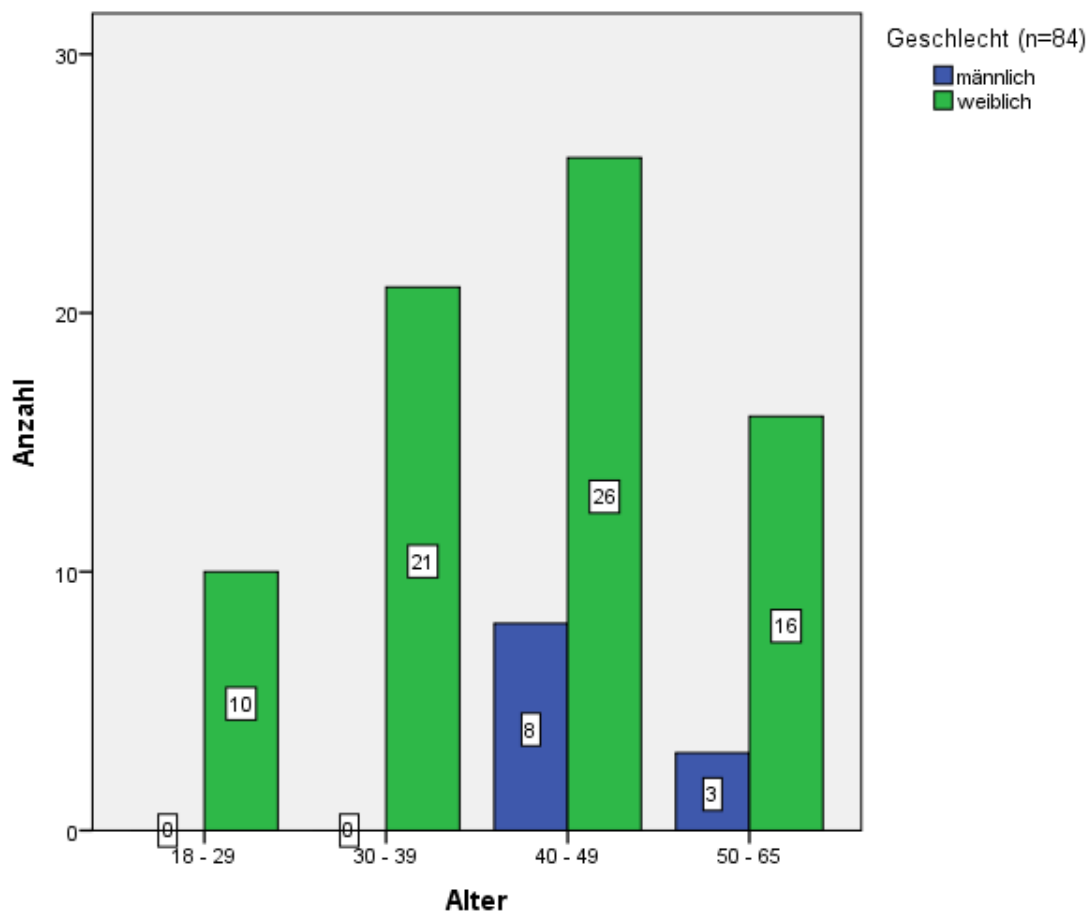


Abbildung 5: Aufteilung der Patienten differenziert nach Geschlecht und Altersspanne

Die Genussmittelanamnese verdeutlicht, dass 71 Patienten (84,5 %) nicht rauchen. Elf Patienten (13,1 %) sind Raucher und zwei Frauen (2,4 %) machten diesbezüglich keine Angaben. Beim Rauchen zeichnet sich kein geschlechterspezifischer Unterschied ab. 13,7 % der Frauen sind Raucher im Gegensatz zu 9,1 % bei den Männern (Tabelle 3).

Tabelle 3: Genussverhalten der Patienten differenziert nach Geschlecht

<i>Geschlecht</i>		<i>Sind Sie Raucher/in?</i>			
		nein	ja	k.A.	gesamt
männlich	Anzahl [n]	10	1	0	11
	Geschlecht [%]	90,9	9,1	0	100
weiblich	Anzahl [n]	61	10	2	73
	Geschlecht [%]	83,6	13,7	2,7	100
gesamt	Anzahl [n]	71	11	2	84
	Geschlecht [%]	84,5	13,1	2,4	100
	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,772$			

57 Patienten (67,9 %) gaben an, Medikamente einzunehmen. 21 Patienten (25 %) nahmen keine. Sechs weibliche Studienteilnehmer machten hierzu keine Angaben (7,1 %). Ein deutlicher Unterschied spiegelt sich in der Geschlechterverteilung wider: 45,5 % der männlichen Patienten nahmen keine Medikation ein, wohingegen bei Frauen der Anteil bei 21,9 % liegt. Fast 70 % der Frauen nehmen Arzneimittel regelmäßig ein (Tabelle 4).

Tabelle 4: Medikation der Studienteilnehmer differenziert nach Geschlecht

<i>Geschlecht</i>		<i>Nehmen Sie Medikamente ein?</i>			
		nein	ja	k.A.	gesamt
männlich	Anzahl [n]	5	6	0	11
	Geschlecht [%]	45,5	54,5	0	100
weiblich	Anzahl [n]	16	51	6	73
	Geschlecht [%]	21,9	69,9	8,2	100
gesamt	Anzahl [n]	21	57	6	84
	Geschlecht [%]	25	67,9	7,1	100
	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,187$			

Sechs Männer nehmen Medikamente ein. Hiervon sind dreimal Triptane, viermal Analgetika und dreimal Arzneimittel, die unter „Sonstige Arzneimittel“ zusammengefasst werden genannt. Bei einer Gesamtanzahl von elf Arzneimitteln beträgt der rechnerisch ermittelte Durchschnitt zwei Arzneimittel. Triptane bzw. Analgetika sind bei jeder zweiten Medikation vertreten.

51 der weiblichen Studienteilnehmer nehmen regelmäßig Medikamente ein. Triptane und Arzneimittel, die unter sonstiges zusammengefasst werden, sind mit jeweils 25-mal am häufigsten vertreten. 16-mal wurde eine Pille bzw. Hormonersatztherapie genannt, neunmal ein Analgetikum und achtmal ein Herz-Kreislaufpräparat. Auch in der weiblichen Studienpopulation beträgt der Triptananteil 50 %, der Analgetikaanteil dahingegen nur 17,6 % und ist somit mehr als die Hälfte geringer als bei den Männern. Bei Frauen beträgt bei einer Gesamtanzahl von 83 Präparaten das arithmetische Mittel 1,6 Arzneimittel (Abbildung 6).

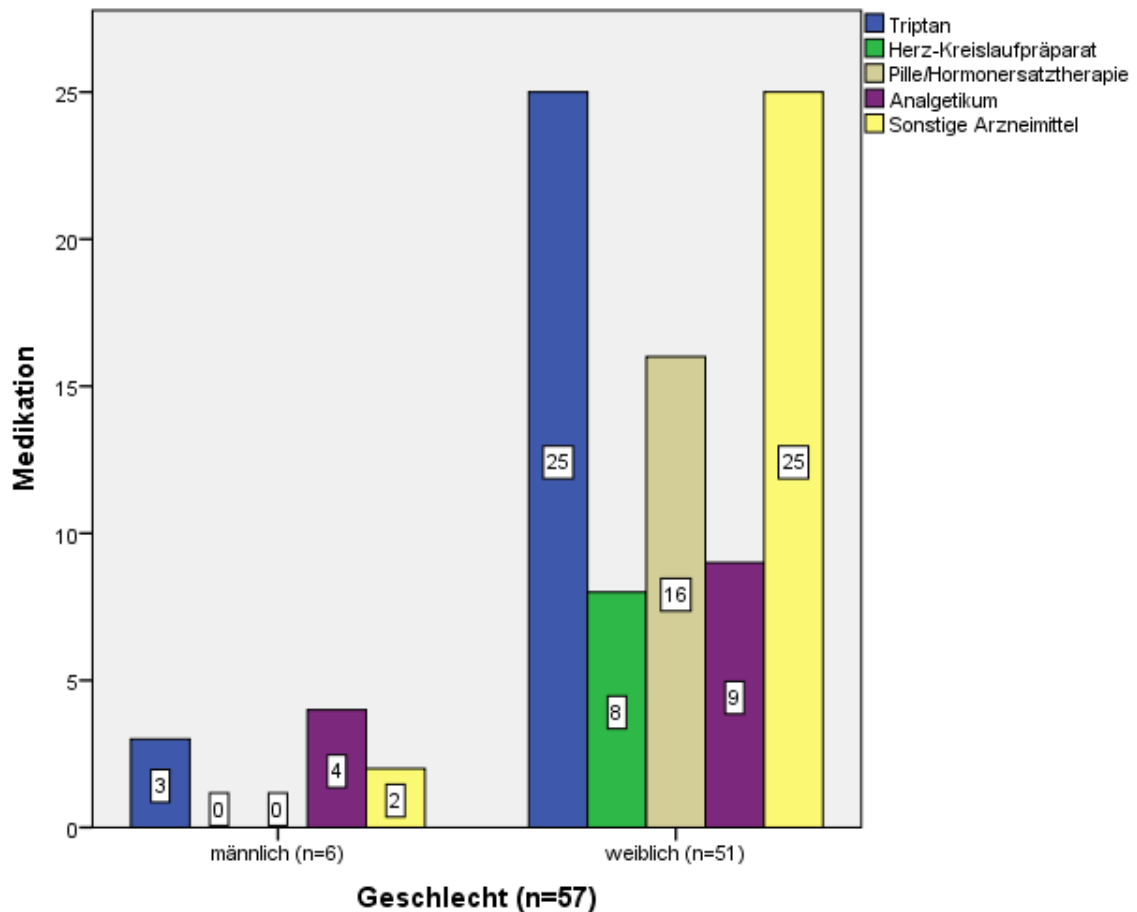


Abbildung 6: Aufteilung der Medikation differenziert nach Geschlecht

Differenziert man die Medikation nach Altersspanne zeigt sich ein Anstieg der Triptankonsumenten von zwei (18 bis 29 Jahre), über neun (30 bis 39 Jahre) bis maximal zehn Studienteilnehmer (40 bis 49 Jahre).

Herz-Kreislaufpräparate wurden nur in der Gruppe der 40- bis 49-jährigen sowie 50- bis 65-jährigen jeweils viermal genannt.

Die Pille oder eine Hormonersatztherapie ist jeweils dreimal in der jüngsten und ältesten Gruppe vertreten. In den beiden mittleren Gruppen wurden diese Präparate jeweils fünfmal genannt.

Die „Sonstige[n] Arzneimittel“ steigen konstant von anfangs vier über fünf nach sechs bis schlagartig 12 bei den 50 bis 65 Jahre alten Patienten.

Die Gesamtanzahl an Arzneimitteln steigt von 12 in der jüngsten Altersspanne, über 21 und 28 bis hin zu 31 in der ältesten Altersspanne (Abbildung 7).

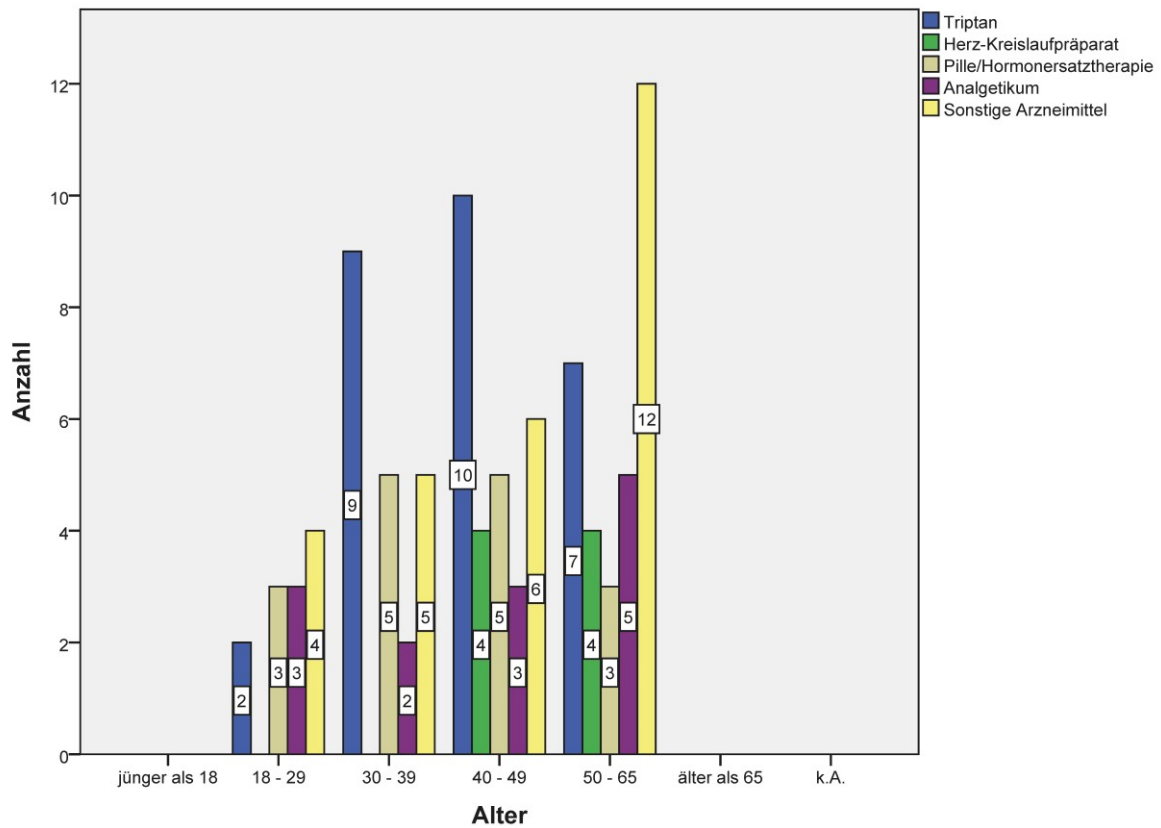


Abbildung 7: Aufteilung der Medikation differenziert nach Altersspanne

Ob die Diagnose Migräne von einem Arzt festgestellt wurde, beantworteten 64 Patienten (76 %) mit Ja, 19 Patienten (23 %) mit Nein und ein Patient (ein Prozent) machte keine Angabe. Ein geschlechterspezifischer Unterschied lässt sich nicht feststellen. Bei 73 % der männlichen und 77 % der weiblichen Patienten erfolgte die Diagnose durch den Arzt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Migränediagnose durch einen Arzt differenziert nach Geschlecht

Geschlecht		Wurde die Migräne von einem Arzt festgestellt?			
		nein	ja	k.A.	gesamt
männlich	Anzahl [n]	3	8	0	11
	Geschlecht [%]	27,3	72,7	0	100
weiblich	Anzahl [n]	16	56	1	73
	Geschlecht [%]	21,9	76,7	1,4	100
gesamt	Anzahl [n]	19	64	1	84
	Geschlecht [%]	22,6	76,2	1,2	100
	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,864$			

Bezüglich der durchschnittlichen Anzahl an Migräneanfällen pro Monat ist ein Migräneanfall die am häufigsten genannte Antwort ($n=22$ bzw. 26 %). Der Median liegt bei zwei und der Durchschnitt bei ca. 2,5 Anfällen. Mit steigender Anzahl an Anfällen nimmt die betroffene Patientenzahl ab. Frauen neigen häufiger zu Migräneanfällen als Männer. 20 Frauen (27 % aller Frauen) haben zwischen vier und fünf oder mehr Anfälle pro Monat, wohingegen nur zwei Männer (18 % aller Männer) in diesen Intervallen an Migräne leiden (Abbildung 8).

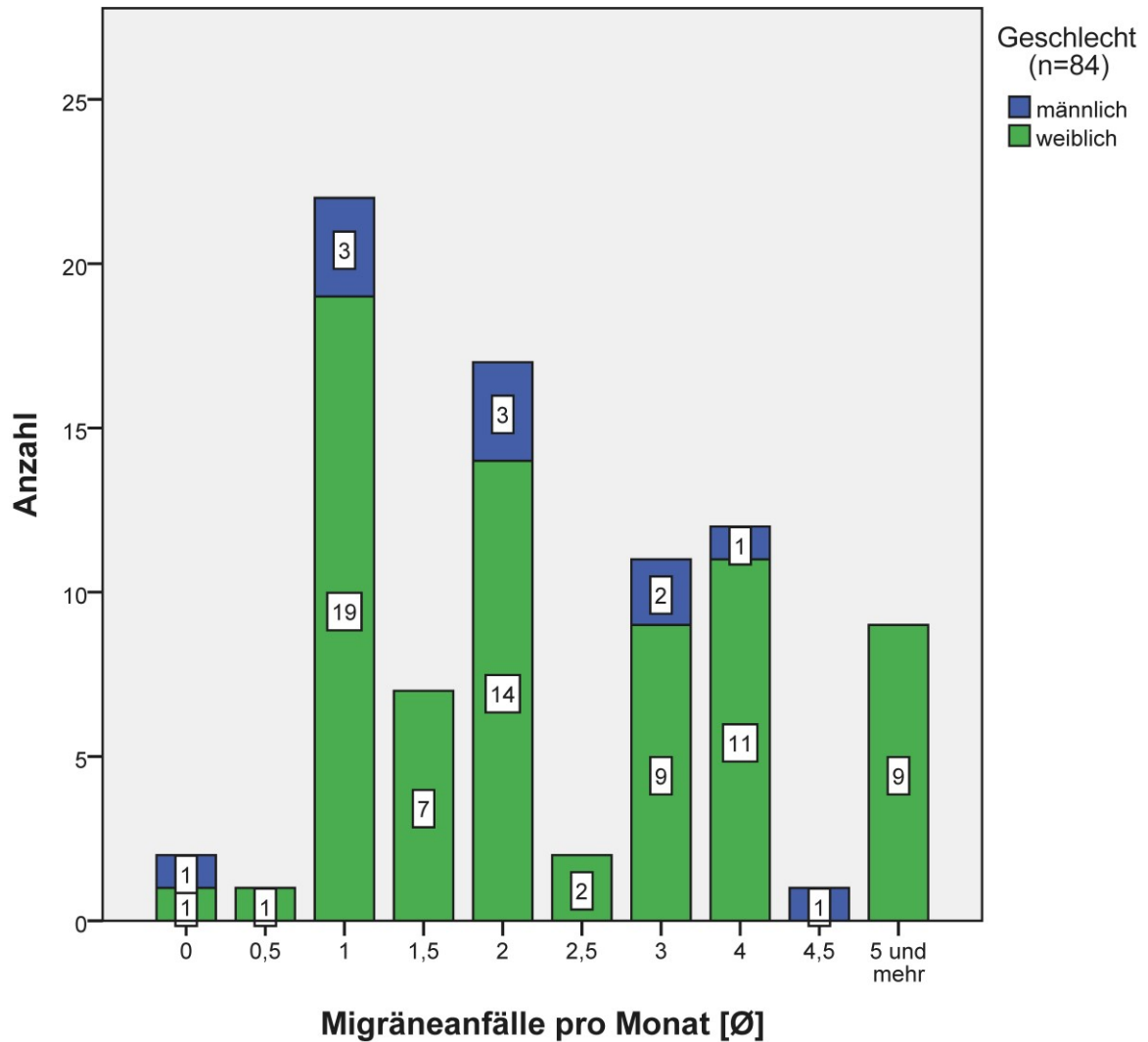


Abbildung 8: Aufteilung der Migränehäufigkeit pro Monat differenziert nach Geschlecht, $p = 0,177$

Ein Vergleich von Altersgruppen mit durchschnittlicher Intervallhäufigkeit zeigt eine Zunahme in Häufigkeit und Anzahl bis zu einem Maximum in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren. In der folgenden Altersgruppe (50 bis 65 Jahre) ist ein Rückgang zu verzeichnen. Die Wahrscheinlichkeit, in einer gewissen Altersspanne eine Migräne zu erleiden, ist sehr signifikant mit $p = 0,002$ gemäß t-Test (Abbildung 9).

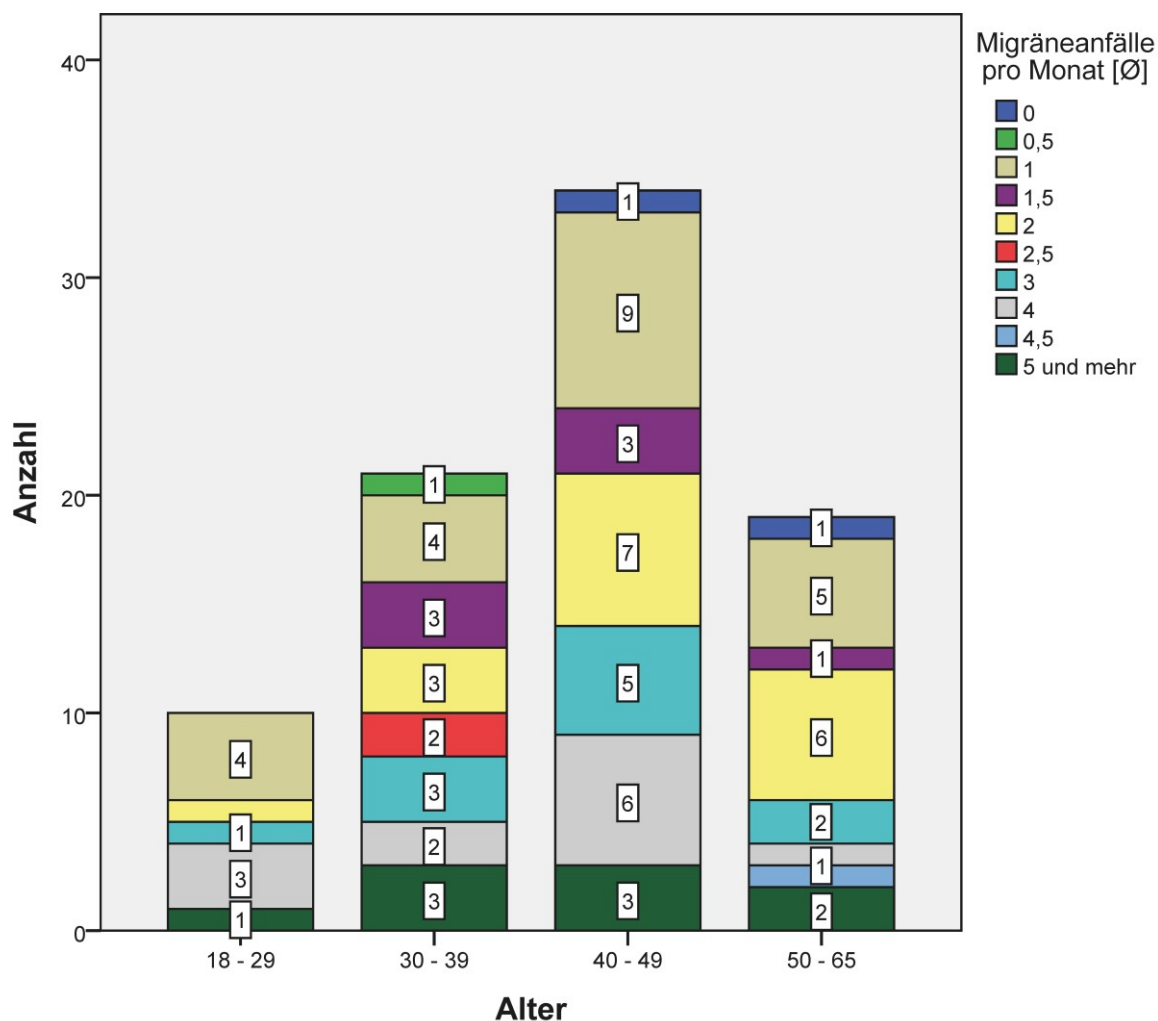


Abbildung 9: Aufteilung der Migränehäufigkeit pro Monat differenziert nach Altersspanne, $p = 0,002$ (gepaarter t -Test)

49 Patienten und damit 58 % aller Teilnehmer machen eine Prophylaxe. Hierunter fallen alle Aktivitäten, die der Patient unternimmt, um einen möglichen Migräneanfall zu vermeiden. Hierbei werden hauptsächlich sportliche Aktivitäten, die Vermeidung von Noxen, Ruhe und medikamentöse Optionen genannt. 24 Patienten (29 %) unternehmen keine Prophylaxe. Elf Patienten (13 %) gaben keine Auskunft, darunter zehn Frauen. Fast doppelt so viele Frauen (62 %) im Vergleich zu Männern (36 %) betreiben vorbeugende Maßnahmen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Prophylaxe der Patienten differenziert nach Geschlecht

Geschlecht		Ergreifen Sie Maßnahmen zur Prophylaxe (Vorbeugung) der Migräne?			
		nein	ja	k.A.	gesamt
männlich	Anzahl [n]	6	4	1	11
	Geschlecht [%]	54,5	36,4	9,1	100
weiblich	Anzahl [n]	18	45	10	73
	Geschlecht [%]	24,7	61,6	13,7	100
gesamt	Anzahl [n]	24	49	11	84
	Geschlecht [%]	28,6	58,3	13,1	100
	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,123$			

3.3 Angaben zur bisherigen Migränetherapie bei Rx-Patienten

Von den insgesamt 84 teilnehmenden Patienten haben 69 (82 %) Medikamente aufgrund einer ärztlichen Verordnung eingenommen, darunter 61 Frauen (84 % aller weiblichen Patienten) und acht Männer (73 % aller männlichen Patienten).

Verschreibt ein Arzt Triptane, so haben Migränepatienten folgende drei Wirkstoffe am häufigsten erhalten: Naratriptan (32-mal), Sumatriptan (28-mal), Rizatriptan (20-mal). Berücksichtigt ist, dass ein Patient alle Wirkstoffe angeben kann, die er im Rahmen seiner Migränemedikation erhielt. Schlusslicht der Triptane stellt Eletriptan dar, das nur von vier Patienten genannt wurde. Bei neun Patienten war ein zusätzliches, verschreibungspflichtiges Arzneimittel indiziert (Abbildung 10).

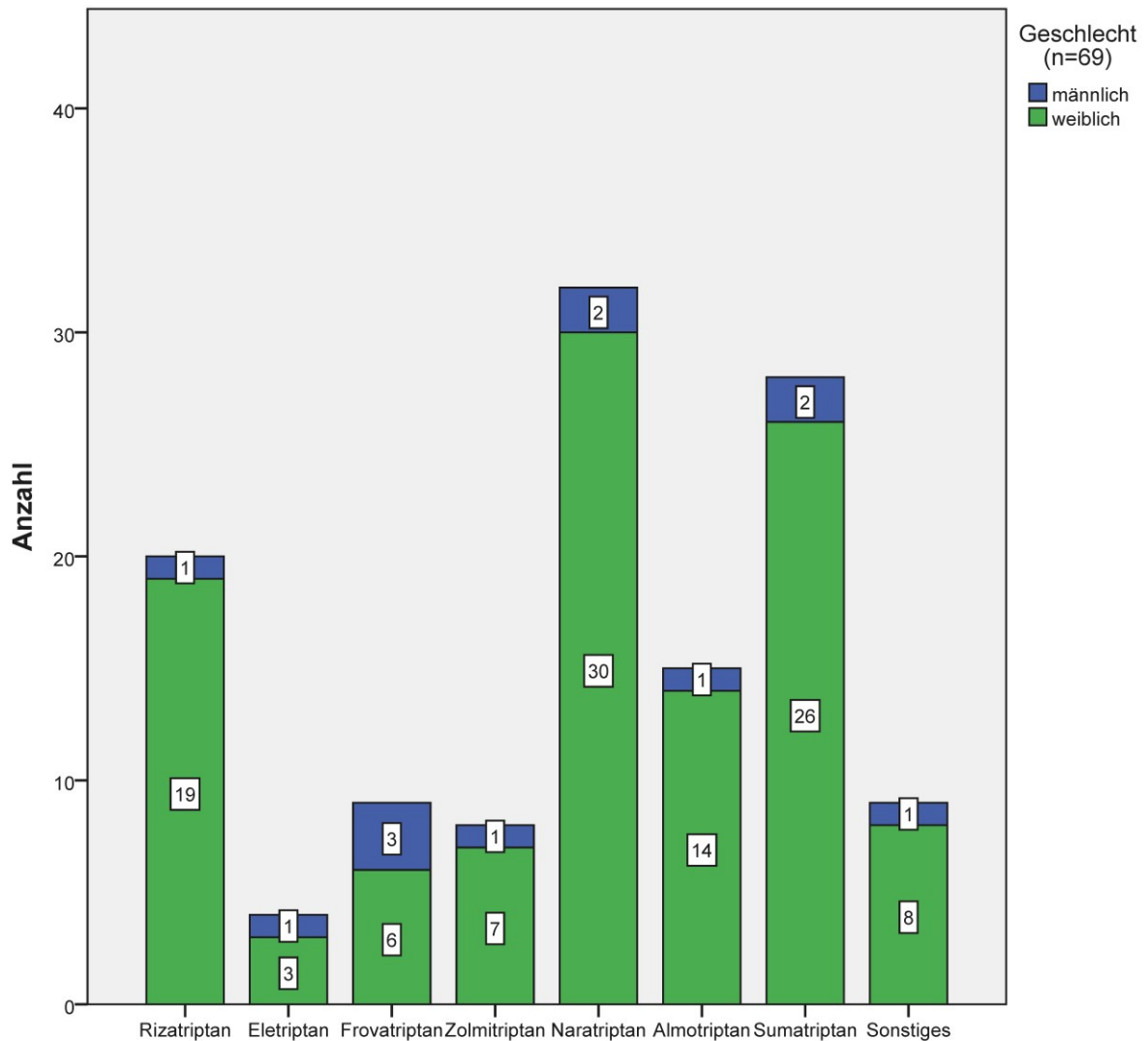


Abbildung 10: Aufteilung der Rx-Migränetherapie differenziert nach Geschlecht

Beliebtestes additives OTC-Analgetikum ist Ibuprofen. Im Rahmen einer Mehrfachnennung wird dieser Wirkstoff von 53 Patienten (47 weibliche und sechs männliche) eingesetzt. Danach folgen Paracetamol bei 26 Patienten (23 und drei) sowie ASS mit 16 Nennungen (15 Frauen und ein Mann.) Bei 20 weiblichen und drei männlichen Patienten ist ein weiteres OTC-Arzneimittel erforderlich (Abbildung 11).

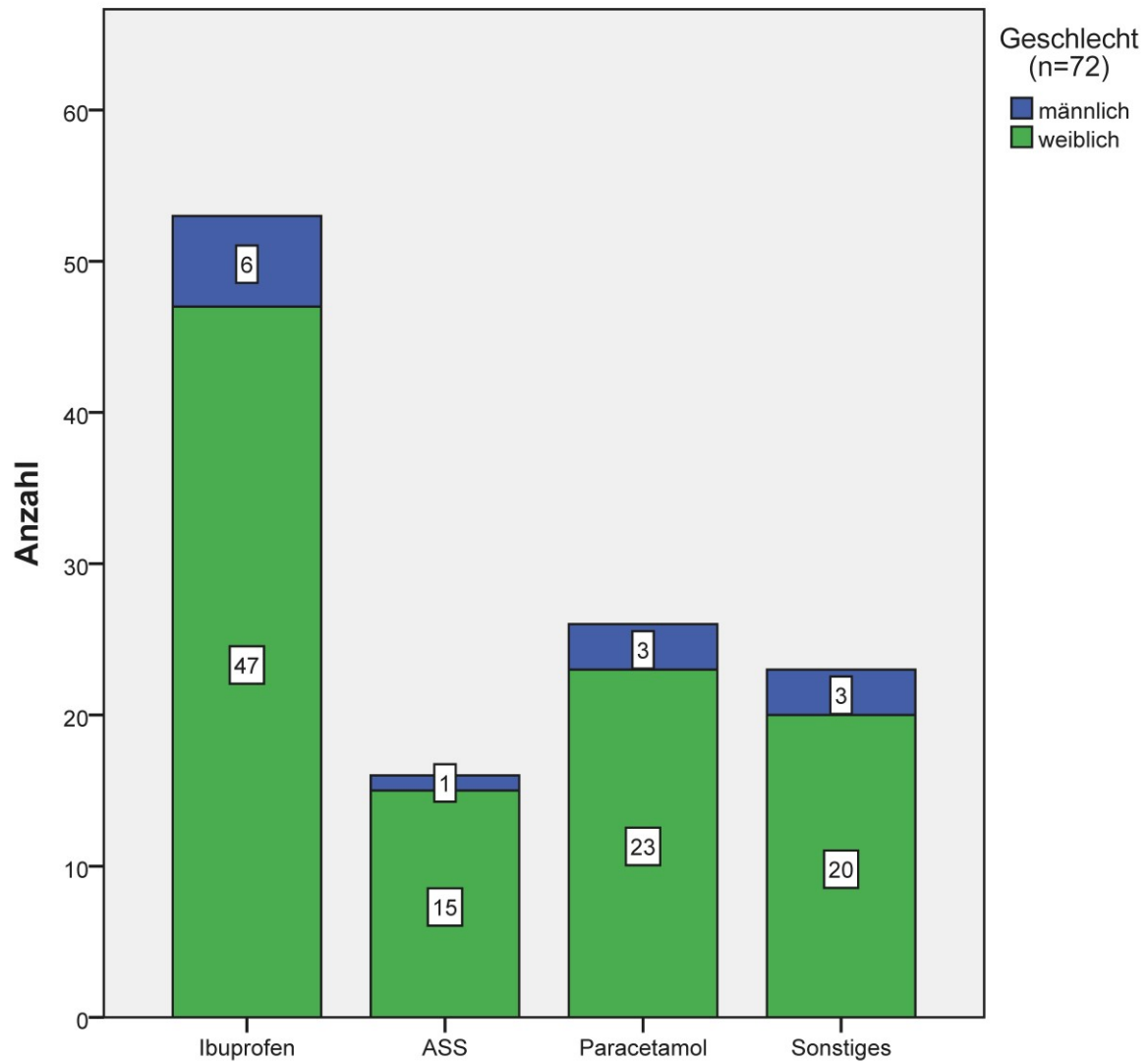


Abbildung 11: Aufteilung der zusätzlichen OTC-Arzneimittel differenziert nach Geschlecht

Die Zufriedenheit mit dem verordneten Medikament der 84 Patienten wird positiv bewertet. 21 Patienten, davon 17 Frauen und vier Männer, sind sehr zufrieden. Der Median ist in der Kategorie „ziemlich zufrieden“. Fasst man die ersten drei Kategorien („sehr zufrieden“, „ziemlich zufrieden“, „zufrieden“) zusammen, äußern sich 63 Patienten (75 %) positiv. In der geschlechterspezifischen Beurteilung sind 82 % der Männer (acht) zufriedener im Vergleich zu 74 % der Frauen (54).

In den unzufriedenen Kategorien sind elf Patienten. Neun Patienten beantworteten diese Frage nicht (Abbildung 12).

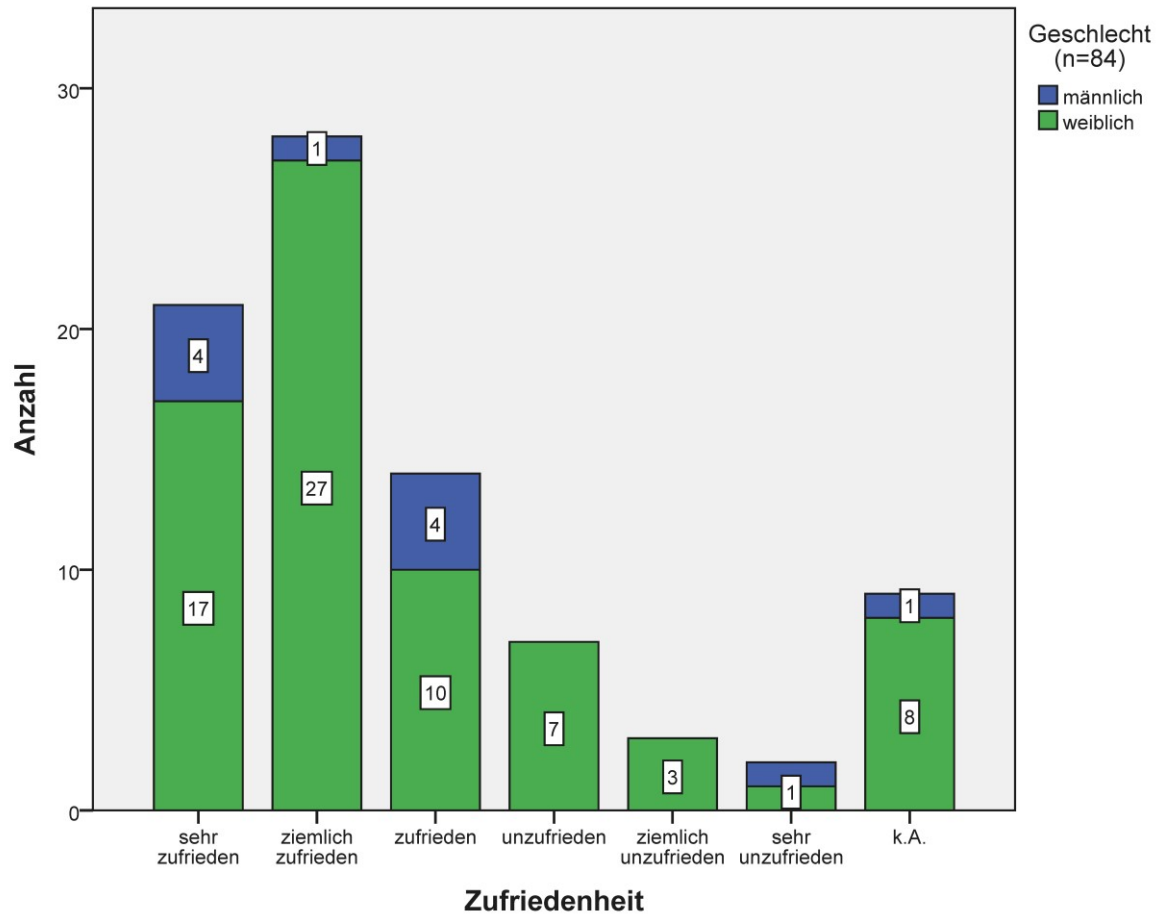


Abbildung 12: Aufteilung der Zufriedenheit mit der verordneten Medikation differenziert nach Geschlecht

Die Compliance, also die Therapietreue ein Arzneimittel nach Anweisung der Heilberufe entsprechend einzunehmen, würden 29 weibliche (40 %) und fünf männliche Patienten (40 %), also insgesamt 34 Patienten (40 %), jedes Mal befolgen. Ein geschlechterspezifischer Unterschied herrscht nicht vor. Fünf Frauen und ein Mann, insgesamt sechs Patienten, würden die Therapie ein weiteres Mal gar nicht durchführen. Zehn Patienten (12 %) treffen keine Aussage (Abbildung 13).

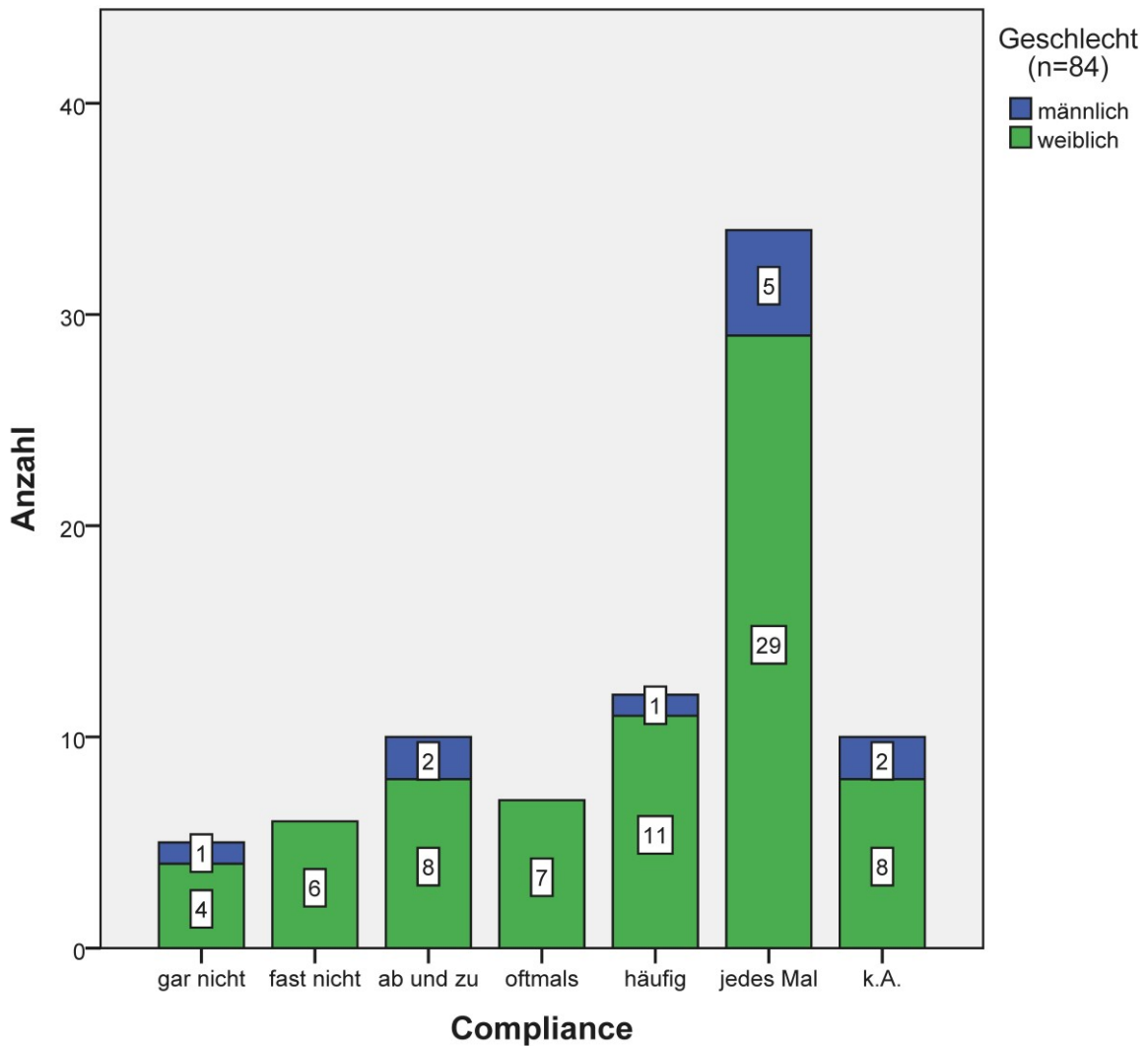


Abbildung 13: Aufteilung der Compliance bei der verordneten Medikation differenziert nach Geschlecht

Wird untersucht, inwieweit die Diagnose Migräne durch einen Arzt Einfluss auf die Zufriedenheit der 84 Patienten mit verordnetem Medikament hat, zeigt sich, dass deutlich mehr Patienten zufriedener sind. Dieser Zusammenhang ist signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 7: Zufriedenheit mit dem verordneten Medikament differenziert nach Diagnose des Arztes

Zufriedenheit		Wurde die Migräne von einem Arzt festgestellt?			
		nein	ja	k.A.	gesamt
sehr zufrieden	Anzahl [n]	4	17	0	21
	Zufriedenheit [%]	19	81	0	100
ziemlich zufrieden	Anzahl [n]	3	25	0	28
	Zufriedenheit [%]	10,7	89,3	0	100
zufrieden	Anzahl [n]	3	11	0	14
	Zufriedenheit [%]	21,4	78,6	0	100
unzufrieden	Anzahl [n]	1	6	0	7
	Zufriedenheit [%]	14,3	85,7	0	100
ziemlich unzufrieden	Anzahl [n]	2	1	0	3
	Zufriedenheit [%]	66,7	33,3	0	100
sehr unzufrieden	Anzahl [n]	2	1	0	3
	Zufriedenheit [%]	66,7	33,3	0	100
k.A.	Anzahl [n]	4	3	1	8
	Zufriedenheit [%]	50	37,5	12,5	100
gesamt	Anzahl [n]	19	64	1	84
	Zufriedenheit [%]	22,6	76,2	1,2	100
	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,026$			

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Compliance mit der verordneten Medikation von der Diagnose durch einen Arzt abhängig ist, stellt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) dar. 47 % aller Patienten mit ärztlicher Diagnose (30 Patienten) würden die Therapie jedes Mal durchführen. Bei den Patienten ohne ärztliche Diagnose sind es lediglich 21 % (vier Patienten).

Tabelle 8: Compliance mit der verordneten Medikation differenziert nach Diagnose des Arztes

Compliance		Wurde die Migräne von einem Arzt festgestellt?			
		nein	ja	k.A.	gesamt
gar nicht	Anzahl [n]	2	3	0	5
	Compliance [%]	40	60	0	100
fast nicht	Anzahl [n]	3	3	0	6
	Compliance [%]	50	50	0	100
ab und zu	Anzahl [n]	1	9	0	10
	Compliance [%]	10	90	0	100
oftmals	Anzahl [n]	0	7	0	7
	Compliance [%]	0	100	0	100
häufig	Anzahl [n]	4	8	0	12
	Compliance [%]	33,3	66,7	0	100
jedes Mal	Anzahl [n]	4	30	0	34
	Compliance [%]	11,8	88,2	0	100
k.A.	Anzahl [n]	5	4	1	10
	Compliance [%]	50	40	10	100
gesamt	Anzahl [n]	19	64	1	84
	Compliance [%]	22,6	76,2	1,2	100
	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,037$			

3.4 Angaben zur aktuellen Migränetherapie in Selbstmedikation

Mit 63 Patienten (75 %) ist Naratriptan das am häufigsten verwendete Triptan im Rahmen der Selbstmedikation bei Migräne. Männer (zehn bzw. 91 %) nehmen deutlich häufiger Naratriptan ein als Frauen (53 bzw. 72 %). 25 Patienten (30 %) entscheiden sich für Almotriptan. Reziprok überwiegt hier deutlich der Frauen- (24 bzw. 33 %) gegenüber dem

Männeranteil (einer bzw. zehn Prozent). Da insgesamt 88 Patienten eine Triptaneinnahme angeben, aber die tatsächliche Patientenanzahl bei 84 liegt, nehmen vier Patienten zwei Triptane ein. Der Anteil dieser Patientengruppe liegt bei fünf Prozent. Additiv wird bei 22 Patienten (26 %) ein weiteres OTC-Arzneimittel eingesetzt (Abbildung 14).

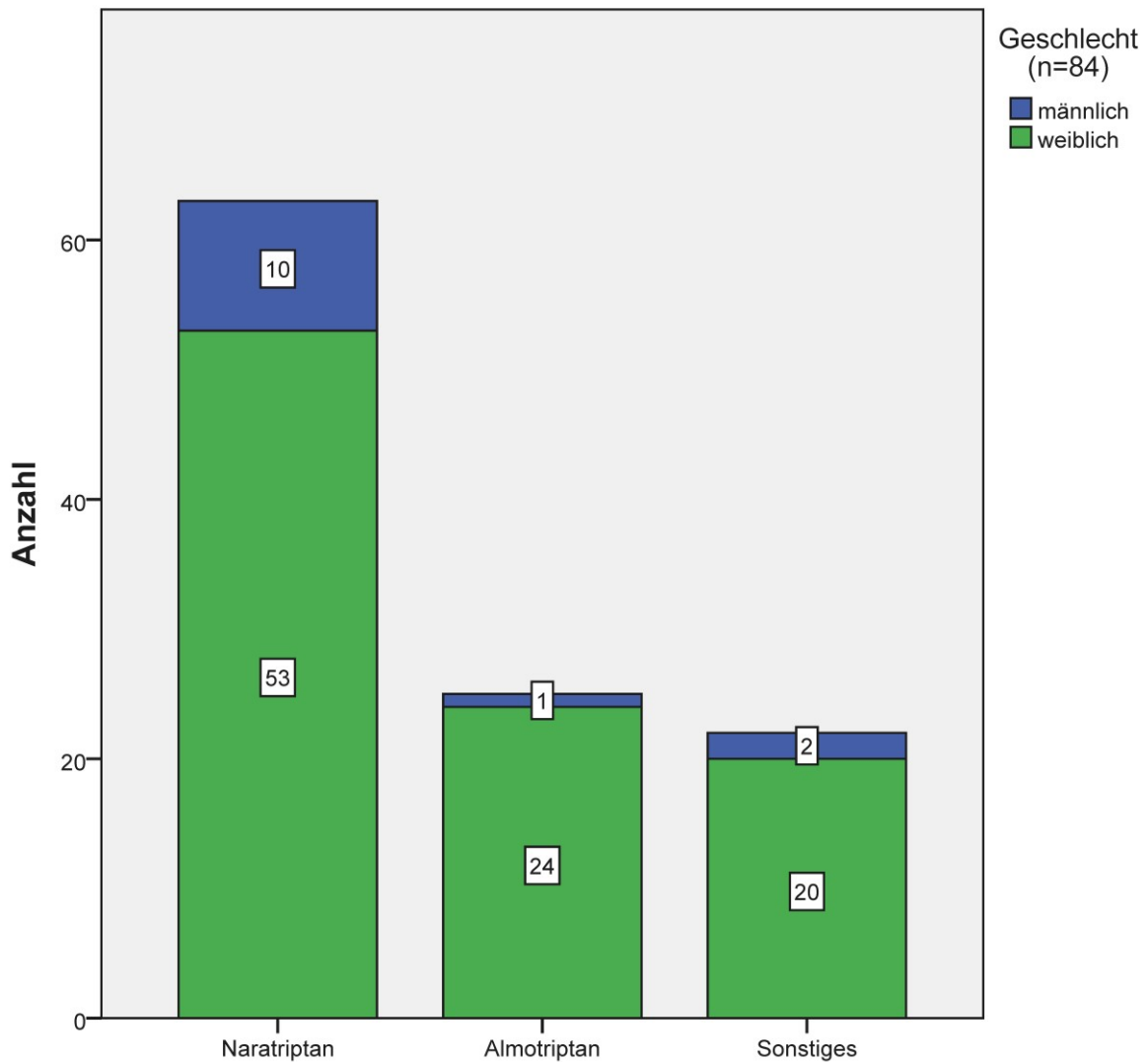


Abbildung 14: Aufteilung der OTC-Migränetherapie differenziert nach Geschlecht

Die Zufriedenheit der 84 Patienten mit OTC-Triptan wird positiv bewertet. 28 Patienten, davon 22 Frauen und sechs Männer, sind sehr zufrieden. Der Median befindet sich in der Kategorie „ziemlich zufrieden“. Werden die positiven Kategorien („sehr zufrieden“, „ziemlich zufrieden“, „zufrieden“) zusammengefasst, äußern sich insgesamt 76 Patienten (90 %) positiv. In der geschlechterspezifischen Beurteilung sind 100 % der Männer (elf) leicht zufriedener im Vergleich zu 89 % der Frauen (65).

In den unzufriedenen Kategorien sind sieben Patienten eingruppiert. Ein weiblicher Patient machte keine Angabe (Abbildung 15).

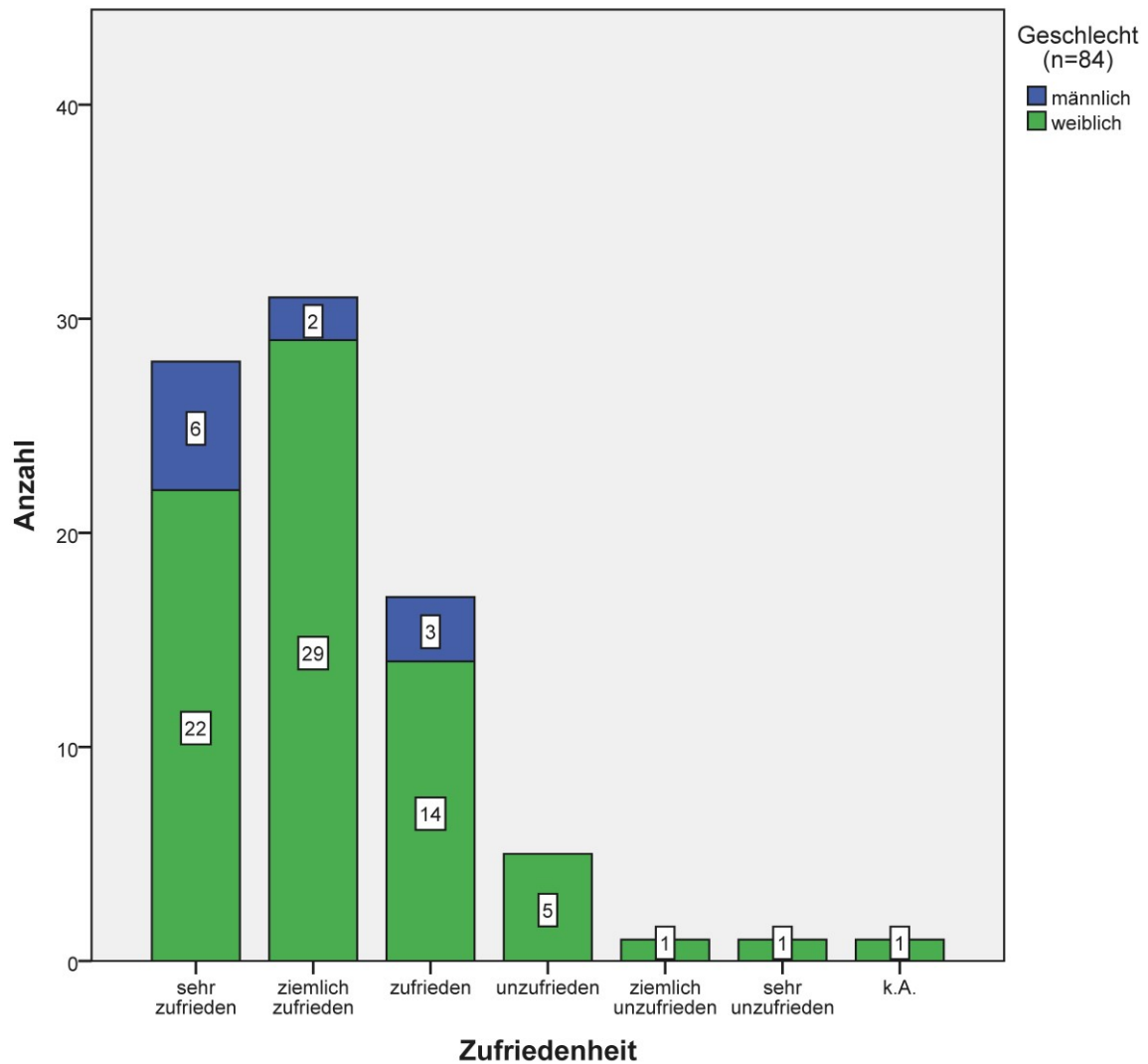


Abbildung 15: Aufteilung der Zufriedenheit mit der aktuellen Selbstmedikation differenziert nach Geschlecht

Die Therapie nach erfolgter Anweisung im OTC-Bereich würden 40 weibliche (55 %) und acht männliche Patienten (73 %), insgesamt 48 Patienten (57 %), jedes Mal genauso durchführen. Überproportional viele Männer sind therapietreu. Kein Patient würde die Therapie gar nicht mehr durchführen (Abbildung 16).

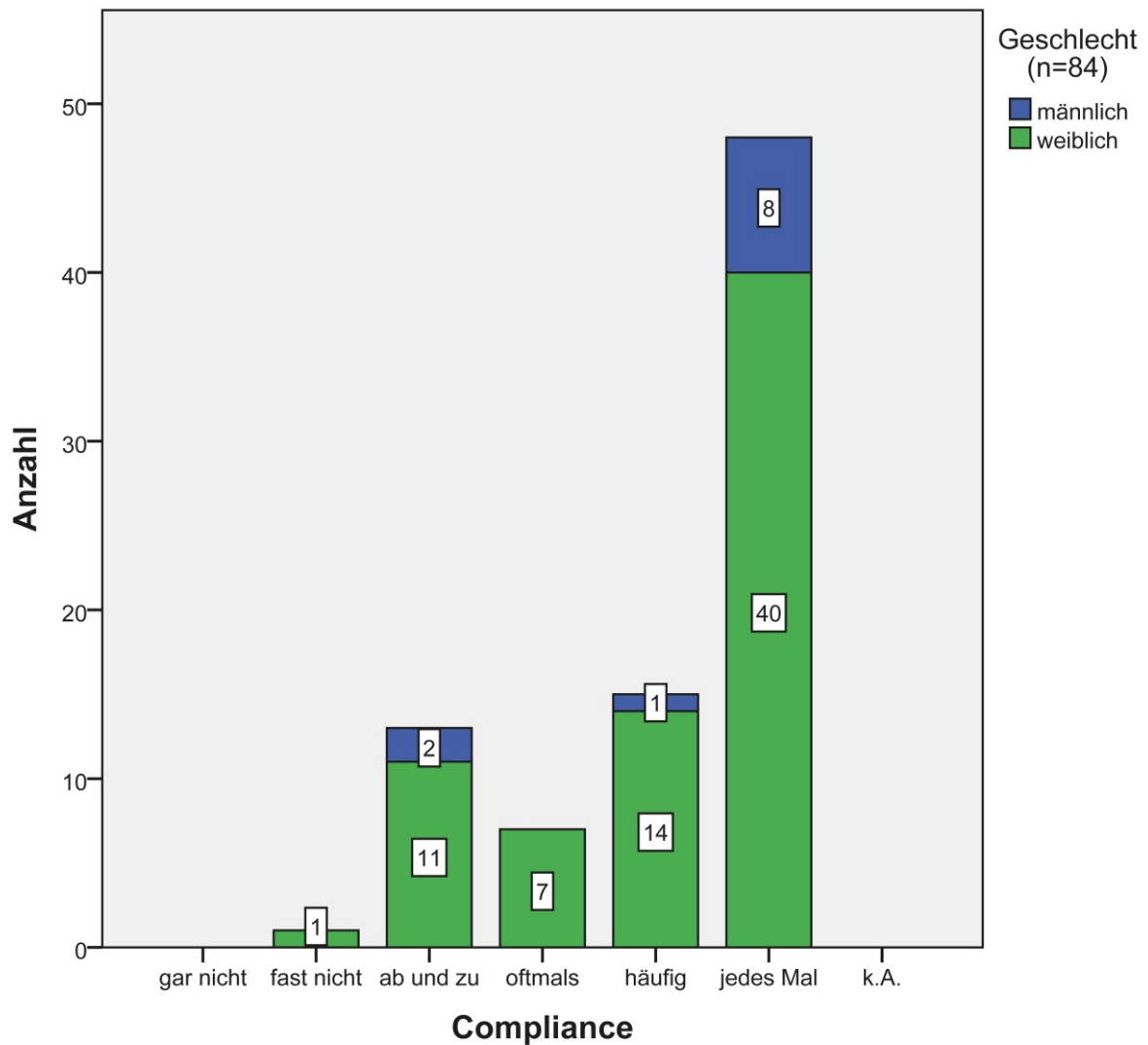


Abbildung 16: Aufteilung der Compliance bei der aktuellen Selbstmedikation differenziert nach Geschlecht

Die Lebensqualität bei der aktuellen Migränetherapie im Vergleich zur ärztlich verordneten Migränetherapie ist bei 35 Patienten (42 %) gleich geblieben. Von einer Verschlechterung berichten vier Patienten (fünf Prozent). Eine Verbesserung der Lebensqualität zeichnet sich bei 34 Patienten (40 %) ab. Elf Patienten (13 %) machen keine Aussage oder haben keine ärztlich verordnete Migränemedikation (Abbildung 17).

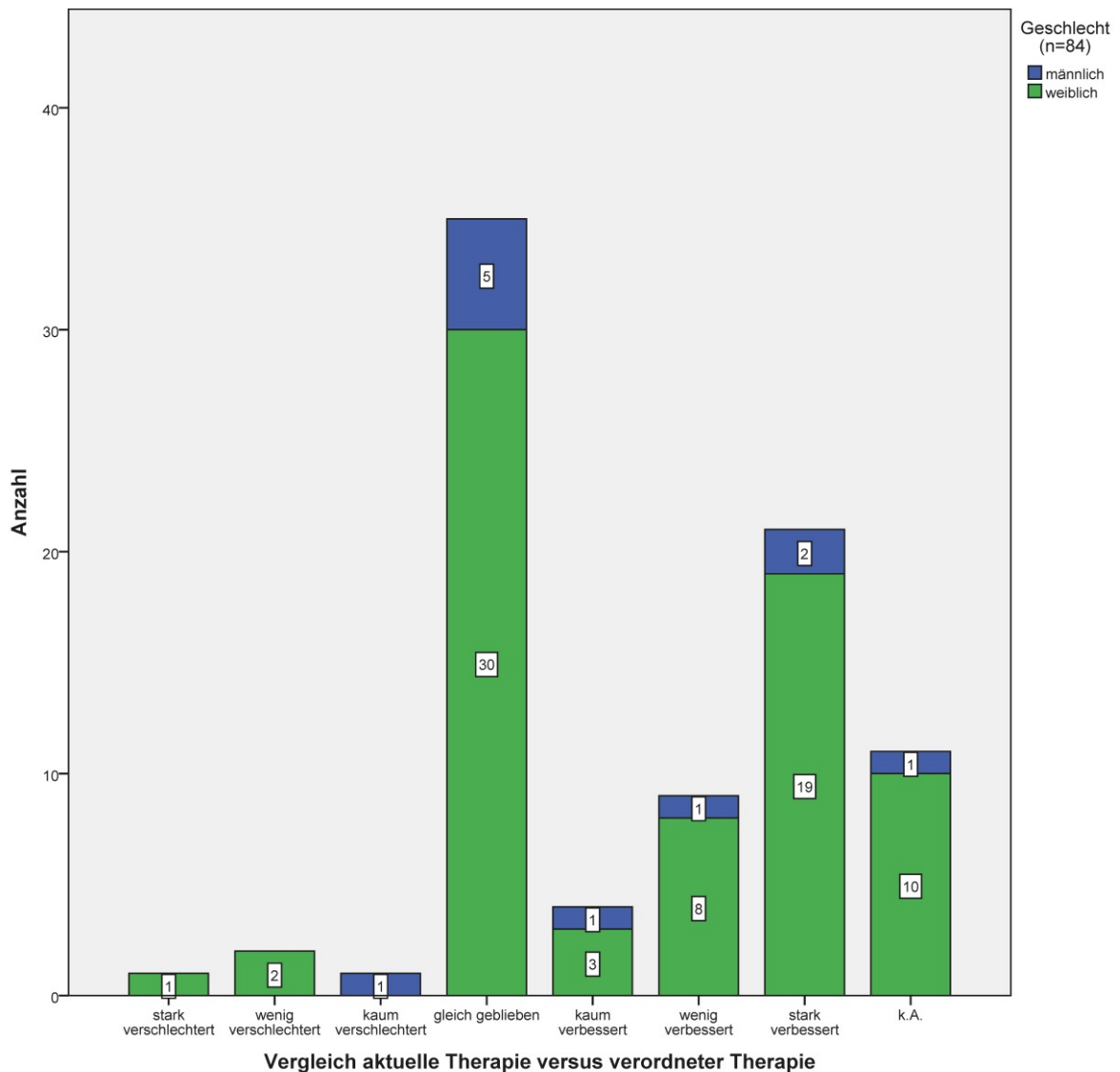


Abbildung 17: Aufteilung der Lebensqualität bei der aktuellen Migränetherapie im Vergleich zur verordneten Migränetherapie differenziert nach Geschlecht

Die Gründe für den Erwerb eines OTC-Triptans bzw. generell eines OTC-Arzneimittels können vielfältig sein; es liegen Mehrfachantworten vor. Die meisten Patienten, nämlich 33 (39 %), folgen der Empfehlung der Apotheke, 29 (35 %) verordnen sich eigenständig Triptane, 27 Studienteilnehmer (32 %) nennen den Grund, nicht zum Arzt gehen zu müssen. Bei 21 Patienten (25 %) spielen sonstige Gründe eine Rolle. 16 (19 %) erwähnen Freunde oder Bekannte, elf (13 %) einen Arzt und acht (zehn Prozent) Verwandte (Abbildung 18).

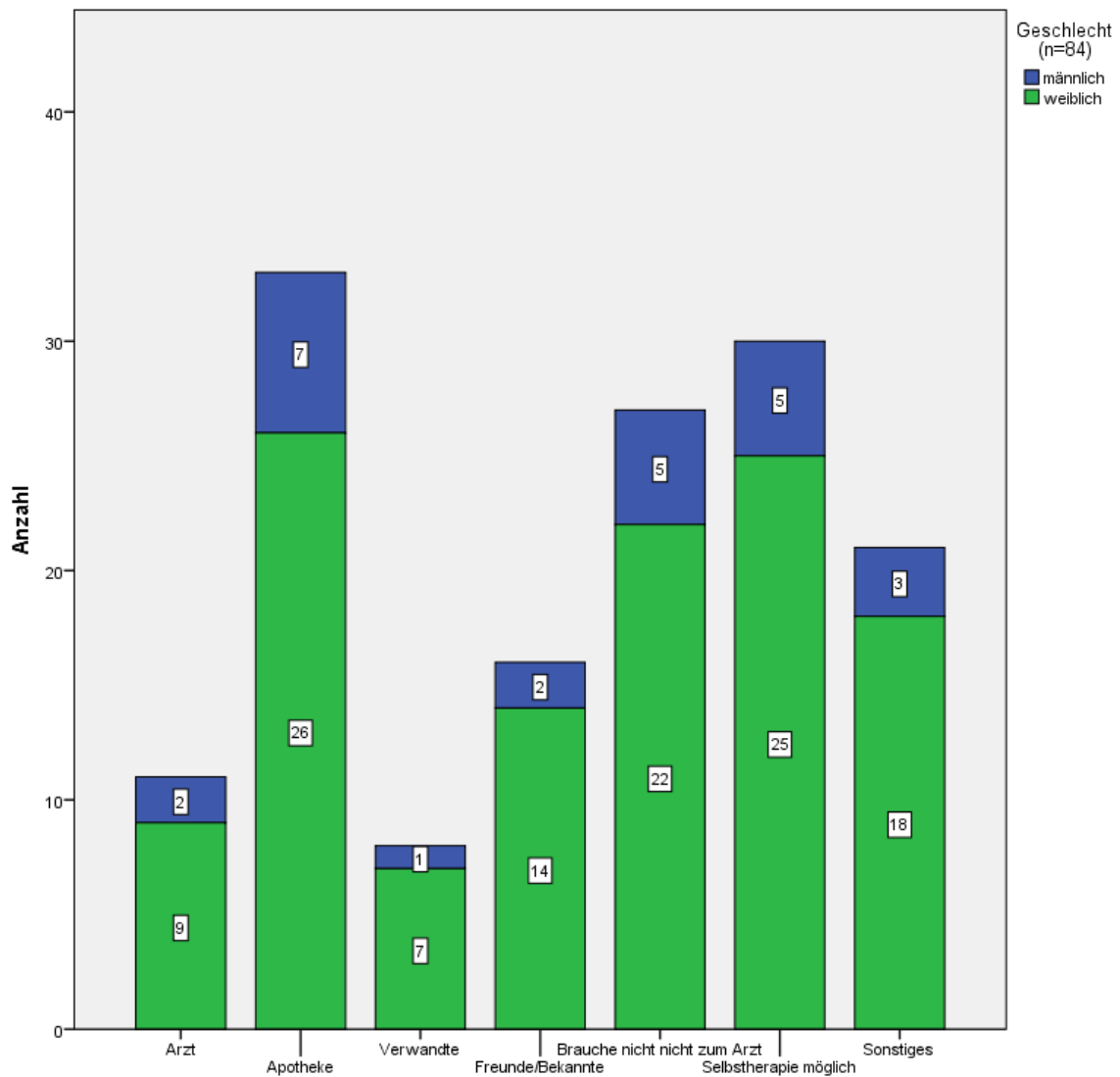


Abbildung 18: Aufteilung der Gründe für einen Triptanerwerb ohne ärztliche Verordnung differenziert nach Geschlecht

Um für einen Patienten das für ihn geeignetste Arzneimittel auszuwählen, über Art der Anwendung, Dauer, Dosis, Wechsel- oder Nebenwirkungen zu informieren und somit eine erfolgreiche Therapie zu ermöglichen, ist Aufklärung notwendig. Primär wird die Aufklärung von Heilberufen durchgeführt. Nicht in Qualität und Umfang entsprechend finden sich andere, meist zusätzliche Informationsquellen; Mehrfachantworten fließen somit ein. Die Aufklärung erfolgt bei 56 Patienten (67 %) durch die Apotheke, bei 46 (55 %) durch den Beipackzettel und bei 30 (36 %) durch einen Arzt. Neue Medien wie das Internet nutzen hierzu 13 Patienten (15 %). Eine untergeordnete Rolle spielen Verwandte (drei bzw. vier Prozent), Freunde oder Bekannte (einer bzw. ein Prozent), Zeitschriften oder Zeitungen (einer bzw. ein Prozent) und sonstige Wege (drei bzw. vier Prozent). Jedoch geben sechs Patienten (sieben Prozent) an, dass sie nicht aufgeklärt wurden (Abbildung 19).

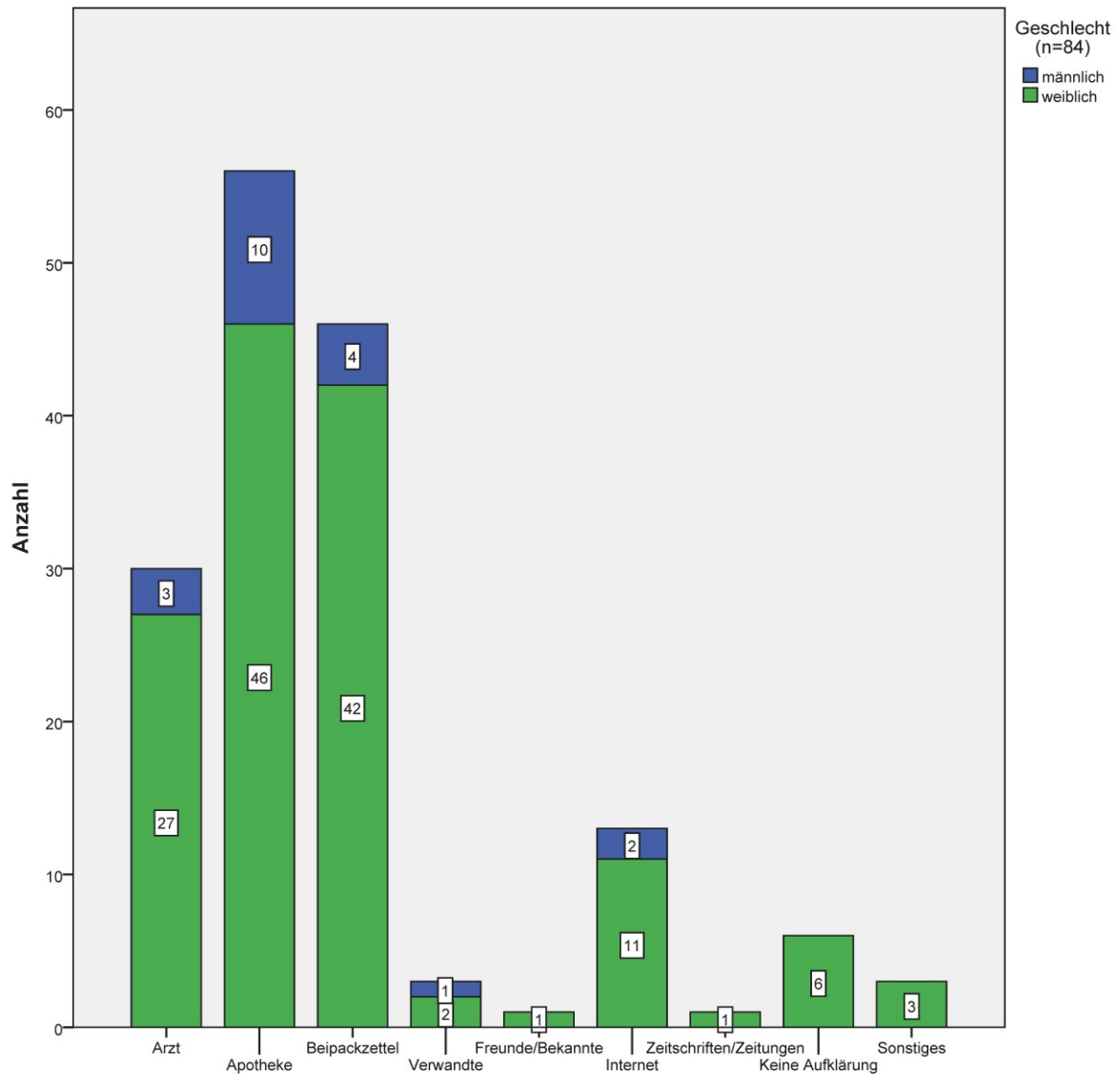


Abbildung 19: Aufteilung der Aufklärung über das Triptan differenziert nach Geschlecht

Die meisten Patienten, 31 (37%), darunter 26 Frauen (36% aller weiblichen Patienten) und fünf Männer (45% aller männlichen Patienten), beziehen durchschnittlich eine Packung OTC-Triptane pro Monat. Bei dieser Anzahl liegt auch der Median. Der Durchschnitt liegt bei 1,7 Packungen. 23% aller Frauen (17) erwerben mehr als drei Packungen. Bei den Männern sind es in diesem Bereich neun Prozent (einer). Eine weibliche Patientin (ein Prozent) gibt keine Auskunft (Abbildung 20).

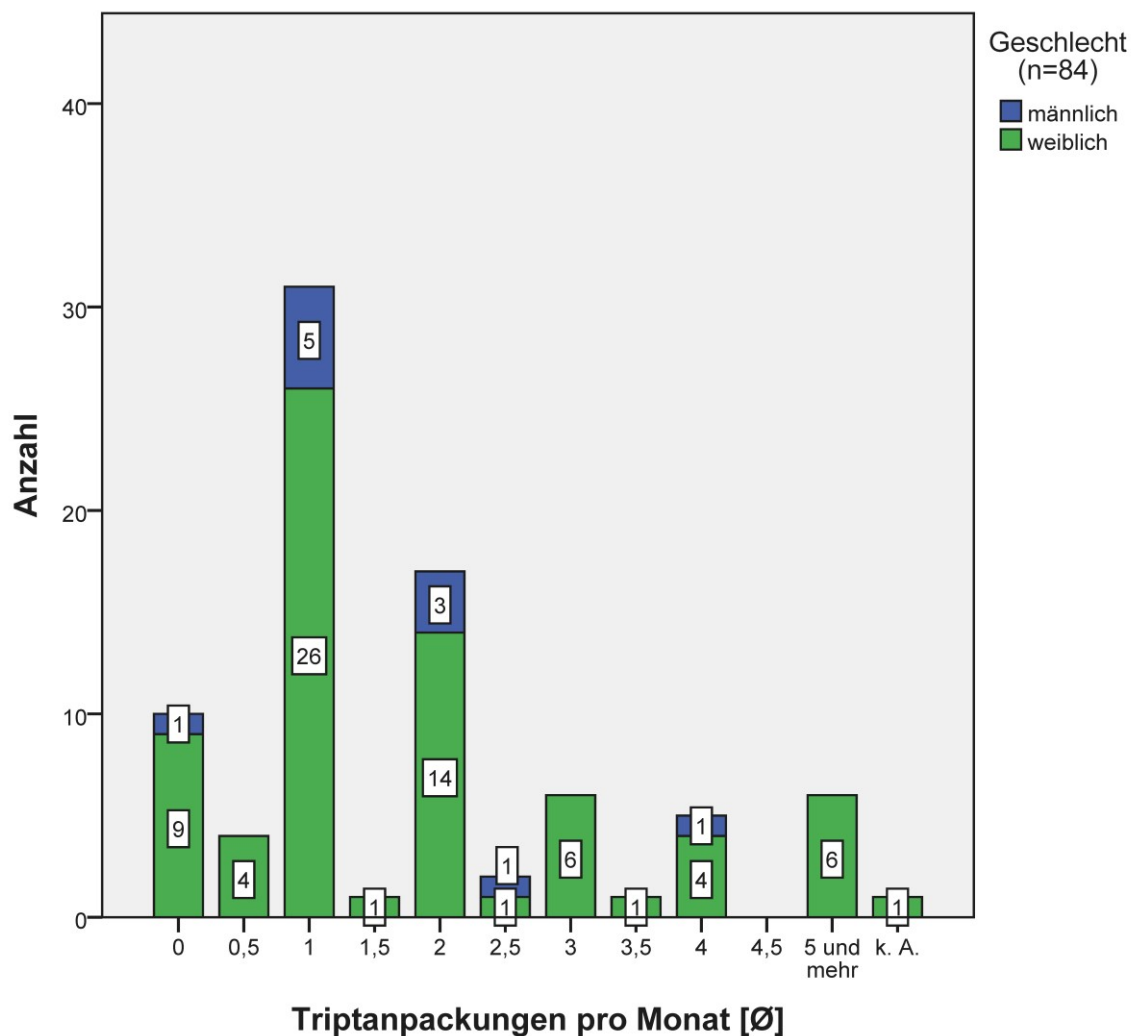


Abbildung 20: Aufteilung der Anzahl an gekauften Triptanpackungen pro Monat differenziert nach Geschlecht

Am Ende des Fragebogens nutzen 19 Patienten (23 %), 17 weibliche (23 % aller teilnehmenden Frauen) und zwei männliche (18 % aller teilnehmenden Männer), die Gelegenheit, Anregungen oder Kommentare zu hinterlassen. Diese umfassen u.a. persönliche Präferenzen mit unterschiedlichen Darreichungsformen der Triptane, monetäre Unterschiede zwischen den Verkaufspreisen, Erfahrungen mit der Therapie, Ansichten zum Fragebogen, Unzufriedenheit mit dem Gesundheitssystem bis hin zum Wunsch nach größeren Packungseinheiten, teils auch kombiniert mit einem günstigeren Preis.

3.5 Zusammenfassung der Patientenergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden 84 Patienten eingeschlossen. Aus den Ergebnissen lässt sich der typischer Migränepatient in der Selbstmedikation ableiten: Weiblich (87 %), zwischen 40 und 49 Jahre alt (40 %) und Nichtraucher (85 %). Er nimmt regelmäßig Medika-

mente (68 %) und die Diagnose Migräne wurde von einem Arzt festgestellt (76 %). Er hat einen Migräneanfall pro Monat (26 %; *Median* = zwei; *Durchschnitt* = 2,5) und betreibt eine Migräneprophylaxe (58 %).

In seiner bisherigen Therapie hat er Medikamente aufgrund einer ärztlichen Verordnung eingenommen (82 %). Am häufigsten war es Naratripan. Zusätzlich nimmt er Ibuprofen als Selbstmedikation ein. Mit der verordneten Therapie ist der Patient zufrieden (75 %) und würde die Therapie jedes Mal durchführen (40 %).

Im Rahmen der Selbstmedikation bei Migräne wird erneut auf Naratriptan zurückgegriffen (75 %). Er ist zufrieden mit dem OTC-Präparat (90 %), was sich auch in der Compliance widerspiegelt (57 %). Vergleicht der Patient die aktuelle Migränetherapie mit der ärztlich verordneten Migränetherapie, so ist diese gleich geblieben (42 %). Die Kaufentscheidung für ein Präparat erfolgt aufgrund der Empfehlung in der Apotheke (39 %), weil er sich eigenständig therapieren kann (35 %) und somit der Arztbesuch entfällt (32 %). Über Risiken klärt die Apotheke (67 %) und zusätzlich der Beipackzettel auf (55 %). Pro Monat erwirbt er eine Packung Triptane (37 %; *Median* = eins; *Durchschnitt* = 1,7).

4 Diskussion

4.1 Arzneimittelmarkt der Triptane

In Deutschland ist der Gesamtumsatz von Triptanen auf Basis des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer stark rückläufig. Dies resultiert aus einem Umsatzrückgang bei den verschreibungspflichtigen und einem konstanten Umsatz der nicht verschreibungspflichtigen Triptanen. Ein Ziel des Rx-OTC-Switches, nämlich die Kosten im angespannten Gesundheitssystem zu reduzieren, ist aufgegangen (Abbildung 2).

In Anbetracht der gesamten Tablettenanzahl, die mittels Anzahl der Packungseinheiten und der durchschnittlichen Tablettenanzahl pro Packungseinheit berechnet wird, lässt sich festhalten, dass sich die Tagesdosen im Zeitraum von 2005 bis 2014 von 14 Mio. auf 27 Mio. Tabletten fast verdoppelten. Dazu tragen maßgeblich die rezeptpflichtigen Triptane bei, die im genannten Zeitraum um 58 % stiegen. Die OTC-Triptane blieben in den letzten Jahren konstant bei fünf Mio. Tabletten. Die Tagesdosen an Triptanen mit der Entlassung aus der Verschreibungspflicht zu senken, ist nicht gelungen. Das Gegenteil ist der Fall. Als Ansatz, um die Tablettenanzahl zu reduzieren, sollte die Verschreibung durch den Arzt in den Fokus rücken (Abbildung 21).

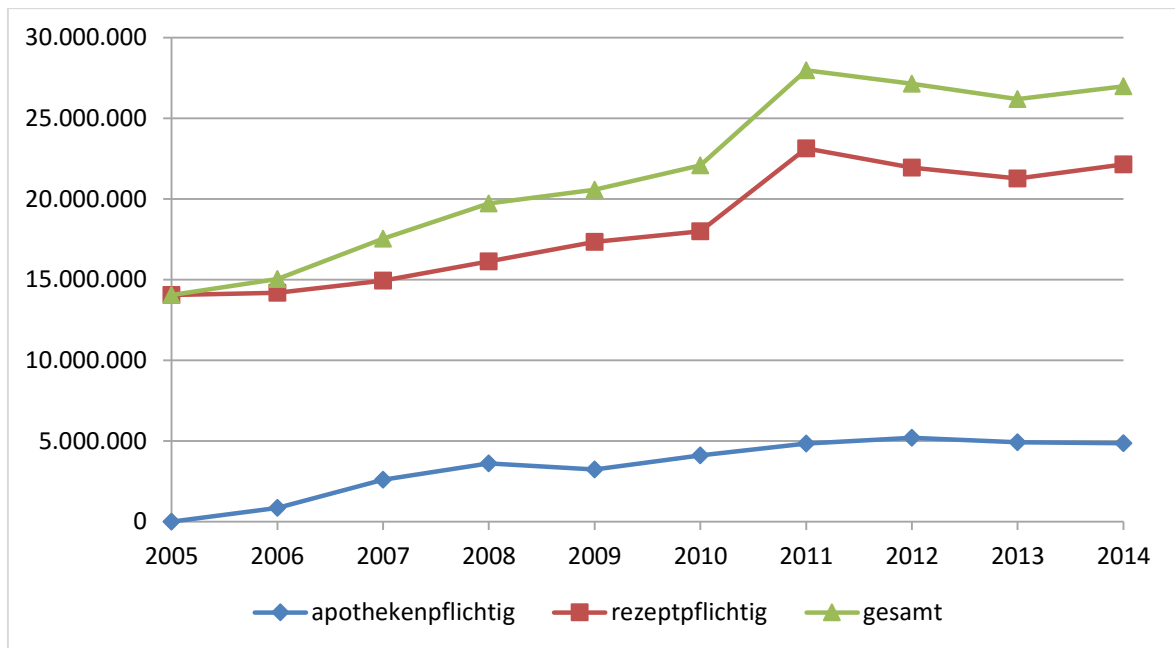


Abbildung 21: Menge an Triptan-Tabletten in Deutschland von 2005 bis 2014

4.2 Fragebögen und Apotheken

Die Rekrutierung von Apotheken gestaltete sich schwierig. Trotz Unterstützung einiger Landesapothekerkammern bzw. -verbände oder direkter Anfragen an Apotheken waren zunächst nur etwa zehn Apotheken bereit, an der Studie teilzunehmen. Letztendlich umfasste die Apothekenrekrutierung nach persönlicher Vorstellung, detaillierter Erklärung des Studiendesigns und ausführlicher Überzeugungsarbeit 84 Apotheken. 63 % befinden sich in Städten mit mehr als 100.000 Einwohnern (Tabelle 9) basierend auf den Daten der statistischen Ämter des Bundes und der Länder (Statistisches Bundesamt). Nachteilig ist, dass Patienten in ländlichen Gebieten unterrepräsentiert sind, ebenso die neuen Bundesländer. Auf der anderen Seite werden Triggerfaktoren wie Stress auch eher der Stadtbevölkerung zugeschrieben.

Tabelle 9: Aufteilung der Apotheken differenziert nach Einwohner der Stadt

Einwohner	Anzahl [n]	Prozent [%]
> 1.000.000	13	15
500.000 – 1.000.000	14	17
100.000 – 500.000	26	31
50.000 – 100.000	16	19
< 50.000	15	18

Ohne finanzielle Anreize an einer Studie teilzunehmen, scheint schwierig zu sein. Es fehlt in Städten mit weniger als 100.000 Einwohnern oft an den notwendigen Patientenzahlen für OTC-Triptankonsumenten. Einer Umfrage bei Qualitätszirkeln in Osnabrück und Bremen im Rahmen des Projektes „Arzneimittelversorgungsforschung in Apotheken: Pilotstudie zur Anwendung und Sicherheit von Arzneistoffen nach der Freistellung aus der Verschreibungspflicht“ zufolge kann mit durchschnittlich ca. zwölf bis 60 OTC-Triptanabgaben pro Apotheke und Jahr gerechnet werden. Basierend auf den Daten einer Telefonumfrage des Projektes, bei der zwölf Personen von 2.000 Teilnehmern OTC-Triptane einnahmen, beträgt die Gesamtzahl an OTC-Triptanpatienten ca. 500.000 in Deutschland. Es ist sehr schwer und nahezu unrealistisch, dieses Patientenkollektiv zu erreichen.

Auf dieser Grundlage und aus persönlichem Feedback von Kleinstadt-Apotheken wurde die Apothekenrekrutierung im Laufe der Studie auf Städte mit mehr als 100.000 Einwohner begrenzt. Die Anzahl an Fragebögen gemessen an der OTC-Triptanabgabe auszurichten, scheiterte meist am Betriebsgeheimnis der Apotheke.

Um diese Patienten zu erreichen, wurde ein Fragebogen entwickelt, obwohl eine schriftliche Befragung nicht die Qualität und Rücklaufquote einer persönlichen Befragung erwarten lassen kann. Die Rücklaufquote lag bei elf Prozent (Tabelle 2).

Der Fragebogen ist nicht validiert, folgt aber der Methode des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (Atkinson et al., 2005).

4.3 Patientenkollektiv

Frauen greifen 6,6-mal häufiger zur Selbstmedikation als Männer. Die meisten Patienten sind zwischen 40 und 49 Jahre alt. Im Vergleich zur statistischen Relevanz der Migräne, an der dreimal so viel Frauen wie Männer leiden, neigen Frauen dazu, doppelt so oft auf das Angebot der OTC-Triptane zurückzugreifen. Laut Egle et al. 2003 liegt das Häufigkeitsmaximum der Migränepatienten zwischen 30 und 40 Jahren. Im Selbstmedikationsbereich zeichnet sich für das Häufigkeitsmaximum eine Verschiebung um eine Dekade nach oben ab.

Die Anwendung der OTC-Triptane erfolgt gemäß zugelassener Fach- bzw. Gebrauchsinformation. Essentiell ist, dass die Migräne-Diagnose von einem Arzt gestellt wird. Lediglich bei 76 % der Patienten ist dies der Fall (Tabelle 5). Dieser Prozentsatz ist zu gering und dient als Ermutigung bzw. Aufforderung an die Apotheken, zwingend darauf zu achten und ggf. die Patienten einer ärztlichen Therapie zuzuführen. Hier sind die Aufmerksamkeit und das medizinische Wissen des Apothekers gefordert, wenn Patienten Triptane anfordern. Ggf. sollte die Nachfrage nach ärztlicher Betreuung gestellt werden. Ziel ist die Selbsterkenntnis der Notwendigkeit und ein folgender Arztbesuch, anstatt auf eine andere Apotheke auszuweichen.

Entgegengesetzt dazu bieten die Gebrauchsinformationen der OTC-Triptane Formigran und Dolortriptan (Formigran® 2,5 mg Filmtabletten, 2013; Dolortriptan®, 2013) Spielraum zur Interpretation: „Dieses Arzneimittel ist nur für Patienten geeignet, die wissen, dass sie eine Migräne haben. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie unter Migräne leiden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.“ Danach werden typische Symptome genannt. Ein Patient, der diese Symptome hat, kann somit schnell den Schluss ziehen, dass er Migräne habe. Das Wissen im Sinne einer Packungsbeilage sollte als Diagnose des Arztes verstanden werden. Alles andere bleibt eine vage Vermutung.

Letztendlich führt das „Wissen“ des Patienten die Apotheke in ein Dilemma oder einen Graubereich. Die Verantwortung wird an den Apotheker delegiert, der sich gegen den Patientenwunsch entscheiden kann/muss oder dessen Wunsch nachgibt. Um dies zu vermeiden wäre es wünschenswert, wenn der Gesetzgeber eine klare Position vertritt und Sätze wie folgt abändert: „Dieses Arzneimittel ist nur für Patienten geeignet, deren Migräne von einem Arzt festgestellt wurde. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie unter Migräne leiden, konsultieren Sie Ihren Arzt.“

Ein weiterer Aspekt stellt das Alter dar. Minderjährige, aufgrund fehlender Selbsteinwilligungserlaubnis, und Patienten älter als 65 aufgrund potentieller Komorbiditäten und Polypharmazie, sind von der Selbstmedikation exkludiert. Alle Studienteilnehmer liegen in der zugelassenen Altersspanne (Abbildung 5).

Daneben ist zu prüfen, ob Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorliegen sowie entsprechende Präparate eingesetzt werden. Bei zehn Prozent (acht Patienten) ist dies der Fall. Obwohl Männer häufiger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden, nennen nur Frauen eine Herz-Kreislauf-Medikation. Desweiteren dürfen keine anderen Arzneimittel wie Triptane eingesetzt werden. Bei 33 % (28 Patienten) ist dies der Fall (Abbildung 6 und Abbildung 7).

Auch wenn der Tabakkonsum keine Kontraindikation ist, werden Warnungen bzw. Vorsichtsmaßnahmen vor der Einnahme des Arzneimittels aufgeführt. In diesen Fällen ist Fachpersonal zu konsultieren. Zusätzlich fungiert Rauchen als Triggerfaktor für Migräne (Monteith et al., 2015). Der Raucheranteil in der vorliegenden Studie liegt bei 15,5 % (Tabelle 3). Darüber hinaus sind Hormonpräparate in der Gebrauchsinformation gelistet, die von 31 % aller weiblichen Studienteilnehmer (16 Patienten) eingenommen werden (Abbildung 6 und Abbildung 7). Auch hier gilt es für die Apotheke auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko hinzuweisen.

Frauen neigen häufiger zu Migräneattacken als Männer. Das könnte ein Grund sein, warum deutlich mehr Frauen (62 %) als Männer (36 %) eine Prophylaxe durchführen (Abbildung 8 und Tabelle 6).

4.4 Patientenergebnisse

4.4.1 Bisherige Migränetherapie bei Rx-Patienten

Ärzte bevorzugen bei der Verschreibung eines Triptans Sumatriptan, das 1993 als erstes Triptan auf den Markt kam (Göbel, 2010), das erste OTC-Triptan, Naratriptan (Tfelt-Hansen & Steiner, 2007), kam 2006 und besticht durch seine gute Verträglichkeit, eine längere Halbwertszeit und höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Sumatriptan. Rizatriptan erreicht am schnellsten von allen Triptanen sein Wirkungsmaximum, also die optimale Wirkung (Tabelle 1).

Beim Vergleich der Patienten, deren Diagnose vom Arzt gestellt wurde (76 % bzw. $n=64$) mit denen, die angaben, ein verschreibungspflichtiges Triptan einzunehmen (82 % bzw. $n=69$), fällt auf, dass fünf Patienten mehr verschreibungspflichtige Triptane einnehmen als

Diagnosen vom Arzt gestellt wurden. Weitere drei Patienten gaben an, nur OTC-Arzneimittel einzunehmen (Tabelle 5, Abbildung 10 und Abbildung 11). Die Gründe können darin liegen, dass Patienten Arzneimittel von Familienmitgliedern mitnutzen, ohne vorangegangene Diagnose Triptane verschrieben bekamen oder fälschlicherweise ihre bisherige OTC-Medikation als rezeptpflichtig einstufen.

Triptane wirken bei Migräne eingesetzt spezifisch und zielen darauf ab, der Migräneentwicklung entgegenzuwirken. Bei den unterschiedlichen Triptanen gibt es persönliche Präferenzen der Patienten. Das Ansprechen der Therapie spiegelt sich in einer Zufriedenheit von 75 % aller Studienteilnehmer und einer Compliance von 40 % wider (Abbildung 11 und Abbildung 12). Schätzungen der *World Health Organisation* (WHO) gehen von einer Compliance von ca. 50 % in Industrienationen bei einer Langzeittherapie aus (Sabaté, 2003).

Da für eine Kurzzeittherapie wie in der Migräne eine höhere Compliance erwartet wird, zumal die Beschwerden den Alltag enorm beeinträchtigen, ist die erzielte Compliance von 40 % gering. Zu einem geringen Teil mag dies an Patienten liegen, die ihre OTC-Migränetherapie bewerten. Wenn man diese abzieht und nur die 69 Patienten mit Rx-Triptanen als Gesamtanzahl heranzieht, erreicht die Compliance 50 %. Andererseits treten die Symptome kurzfristig und nicht immer in der gleichen Intensität auf.

Als signifikant lässt sich festhalten, dass die Diagnose Migräne eines Arztes Einfluss auf die Zufriedenheit ($p = 0,026$) und die Compliance ($p = 0,037$) hat. Patienten, deren Diagnose vom Arzt gestellt wird, sind zufriedener mit ihrer verordneten Therapie und führen sie häufiger durch als jene, deren Diagnose nicht von einem Arzt gestellt wurde. Die Monopolstellung des Hausarztes sollte gestärkt werden.

4.4.2 Aktuelle Migränetherapie in Selbstmedikation

75 % aller Studienteilnehmer haben Erfahrungen mit Naratriptan. Es war als erstes OTC-Triptan auf dem Markt verfügbar, davon fünf Jahre sogar exklusiv und wird bereits gängiger verschrieben als andere Triptane. Almotriptan nutzen nur 30 % aller Studienteilnehmer. Eine signifikante Geschlechterpräferenz für Triptane lässt sich nicht ableiten. In der Gesamtbetrachtung therapieren sich fünf Prozent mit zwei Triptanen. Hier hat die Aufklärung der Apotheke anzusetzen, damit pro Migräneattacke nur ein Triptan eingesetzt wird (Tabelle 10).

Tabelle 10: Geschlechterspezifische Präferenz differenziert nach den beiden OTC Triptanen

<i>Geschlecht</i>		Naratriptan		Almotriptan	
		nein	ja	nein	ja
männlich	Anzahl [n]	1	10	10	1
	Geschlecht [%]	9,1	90,9	90,9	9,1
weiblich	Anzahl [n]	20	53	49	24
	Geschlecht [%]	27,4	72,6	67,1	32,9
gesamt	Anzahl [n]	21	63	59	25
	Geschlecht [%]	25	75	70,2	29,8
	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,191$		$p = 0,108$	

90 % der Patienten äußern sich positiv durch die Kategorien „zufrieden“, „ziemlich zufrieden“ und „sehr zufrieden“. Differenziert man diese Äußerung nach Diagnose des Arztes (Rx-Patient) und ohne Diagnose eines Arztes (OTC-Patient) stellt sich heraus, dass sich alle Patienten, die bisher von OTC-Analgetika auf OTC-Triptane wechselten, positiv äußern. Dies unterstreicht den enormen Stellenwert der Triptane in der Migränetherapie. Patienten, die bereits ein verschreibungspflichtiges Triptan kennen und auf ein nichtverschreibungspflichtiges Triptan wechseln, d.h. einen Rx-OTC-Switch durchführen, äußern sich bei der Frage nach ihrer Zufriedenheit deutlich kritischer. Auch unzufriedene Kategorien werden bei elf Prozent dieser Patienten genannt. Der Unterschied zwischen Diagnose und Zufriedenheit ist mittels Chi-Quadrat-Test hoch signifikant mit $p < 0,001$ (Abbildung 22).

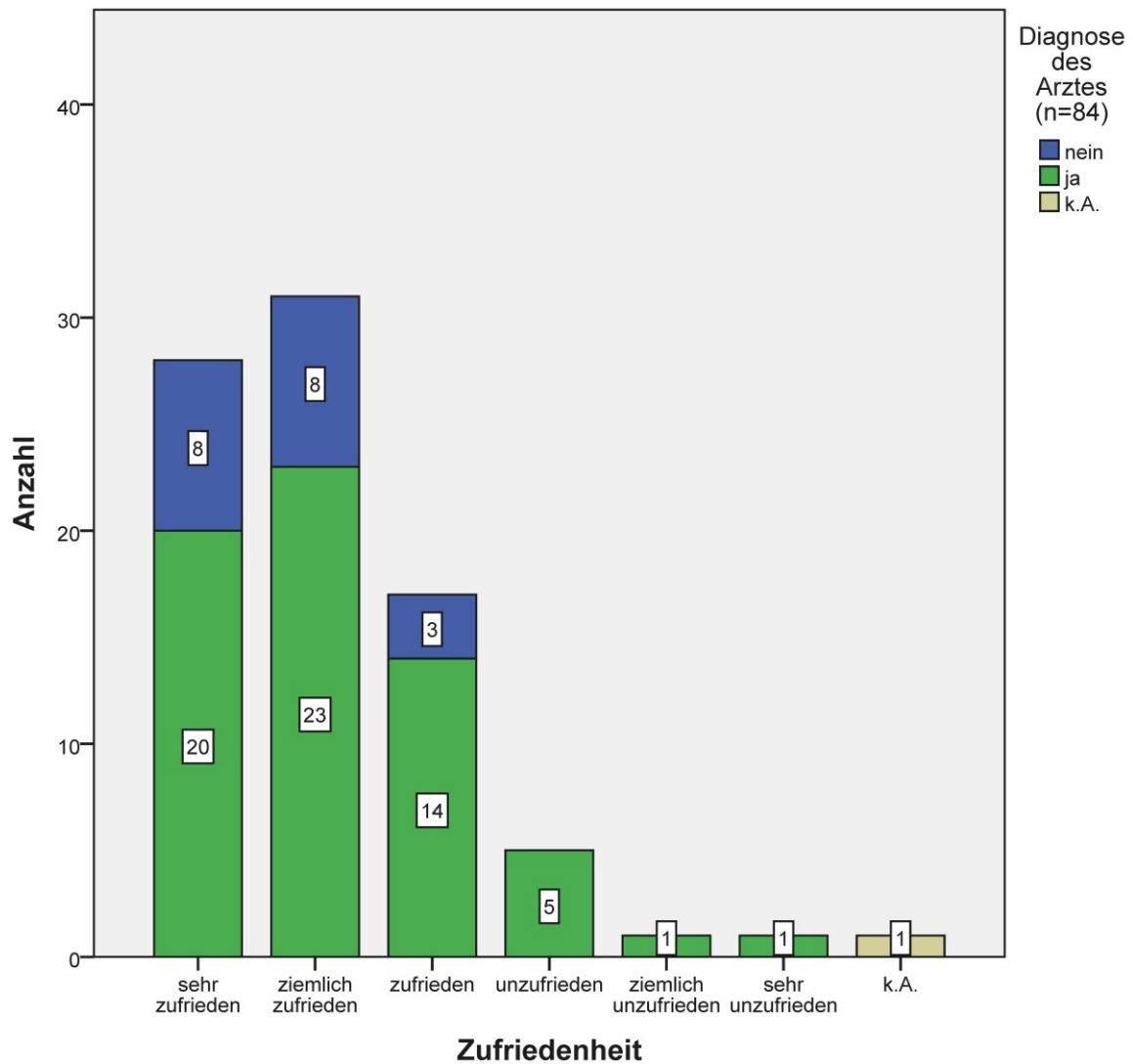


Abbildung 22: Aufteilung der Zufriedenheit mit bei der aktuellen Selbstmedikation differenziert nach Diagnose des Arztes

Die Compliance im OTC-Triptanbereich liegt bei 57 %. Zwar ist die Compliance besser als im Rx-Bereich, aber verglichen mit dem Schätzwert der WHO von 50 % bei Langzeittherapie nicht zufriedenstellend. Positiv ist, dass die therapieablehnende Haltung sich von 13 % (Rx-Bereich) auf ein Prozent dramatisch verbesserte. Bei der Untersuchung des Einflusses der Diagnose eines Arztes auf die Compliance bei OTC-Triptanen lässt sich kein Unterschied feststellen. Patienten mit Rx-OTC-Switch und reine OTC-Patienten verhalten sich ähnlich in ihrer Therapietreue. Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests ergibt $p = 0,504$, also keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 13 und Abbildung 23).

Der signifikante Unterschied beim Vergleich von Diagnose eines Arztes und Compliance mit der verordneten Medikation konnte hier nicht bestätigt werden. Grund hierfür mag sein, dass sich viele Patienten ohne Diagnose eines Arztes mit Analgetika, die wesentlich

schlechter abschneiden als ein verordnetes Triptan, eigenständig therapierten. Der Unterschied zwischen zwei Triptanen ist marginal und die Diagnose hat keinen signifikanten Einfluss auf die Compliance (Tabelle 8 und Abbildung 23).

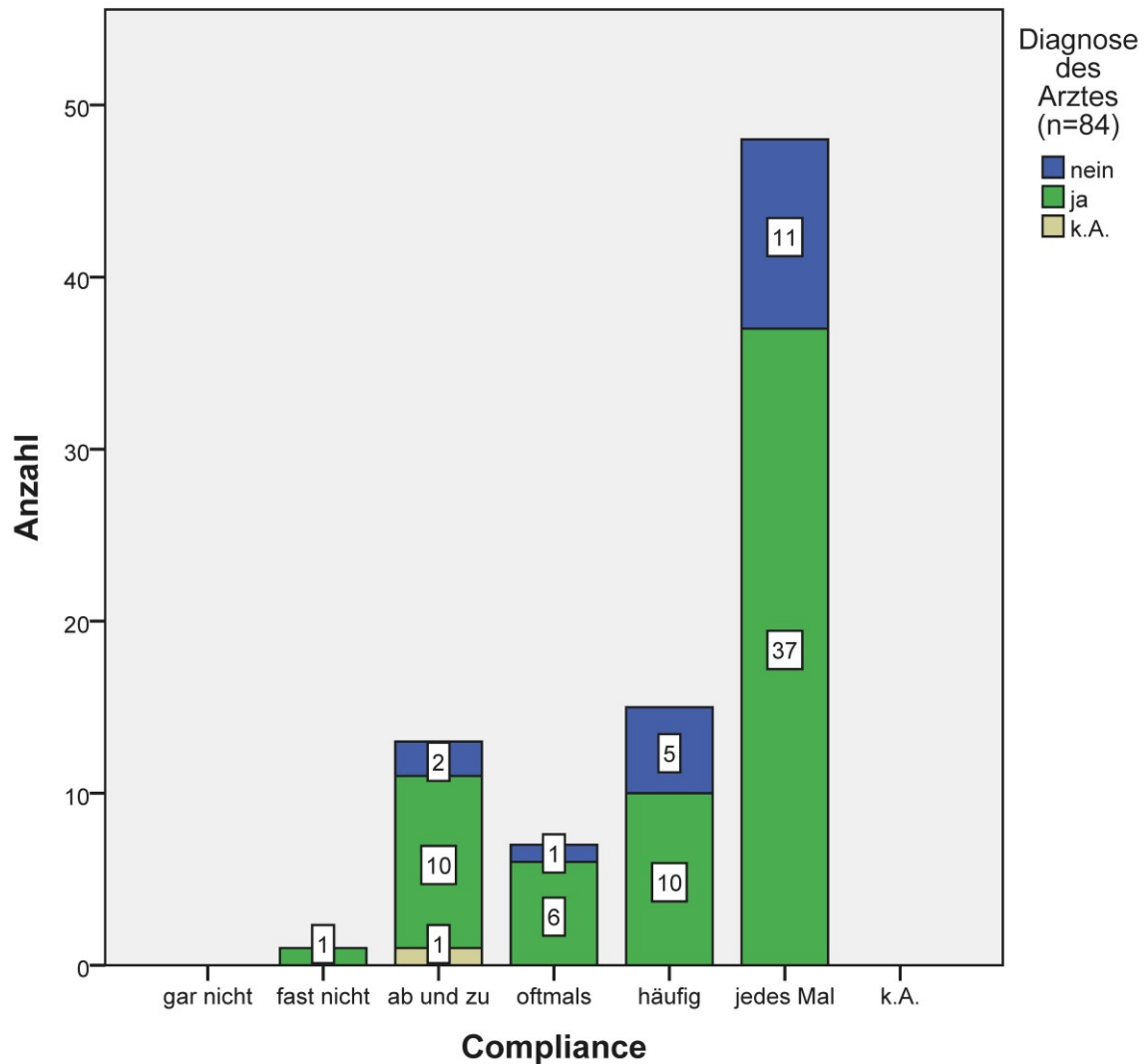


Abbildung 23: Aufteilung der Compliance bei der aktuellen Selbstmedikation differenziert nach Diagnose des Arztes

Vergleicht man die durchschnittliche Packungsanzahl pro Monat eines Patienten der bei Triptanen von Rx nach OTC wechselte (Diagnose eines Arztes) mit einem, der nur OTC-Triptane bezieht, zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Der Durchschnitt eines reinen OTC-Triptanpatienten beträgt 1,2 Packungen, der Median liegt bei einer Packung. Bei einem Rx-OTC-Switch-Patienten beträgt der Durchschnitt 1,9 und der Median 1,5 Packungen. Während das Kaufverhalten eines Patienten ohne Diagnose des Arztes im Selbstmedikationsbereich bei „nach Bedarf“ liegt und von dieser Option, womöglich auch vor dem Hintergrund einer fehlenden Diagnose, konservativ Gebrauch ge-

macht wird, wird bei Patienten mit Diagnose eines Arztes die Selbstmedikation besonders aktiv genutzt.

Dies veranschaulicht, dass selbst wenn die Apotheke ein Triptan im Selbstmedikationsbereich ohne Diagnose des Arztes abgibt, es sich um „einfache“ Fälle handelt und das Medikament nur selten angewendet wird. Von einem Abusus, also einer unkontrollierten, ausufernden Selbstmedikation dieser Patienten, kann nicht gesprochen werden. Paradox dazu wäre so manchem Patienten, der einen Rx-OTC-Switch durchführt, ein Arztbesuch anzuraten, da die Selbstmedikation nicht für eine Dauermedikation geeignet ist und ein regelmäßiger Arztbesuch von Vorteil ist.

In beiden Fällen ist dem Migränepatienten ein kontinuierlicher Besuch beim Arzt zu empfehlen und auf die Grenzen der Selbstmedikation hinzuweisen (Abbildung 24).

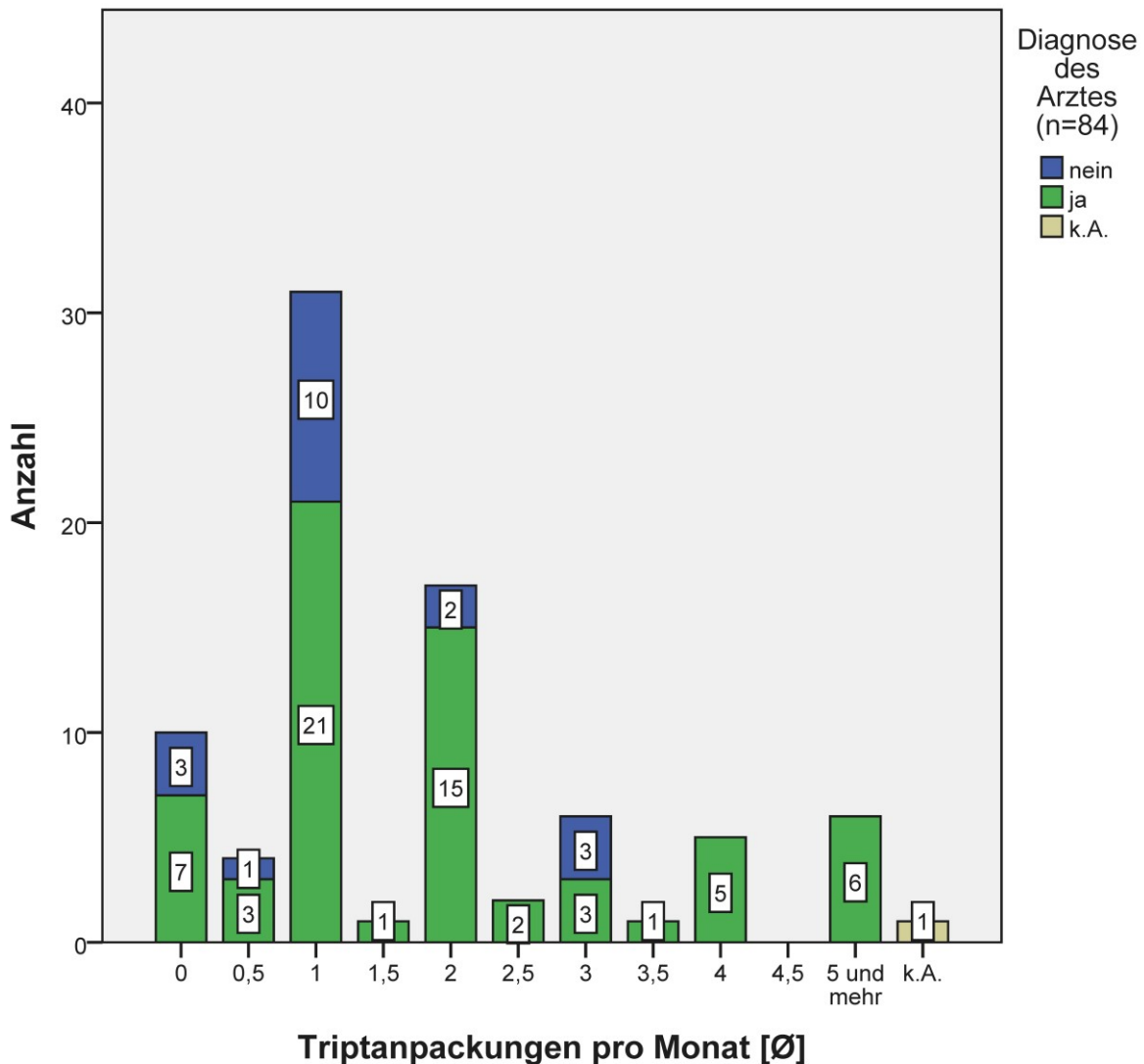


Abbildung 24: Aufteilung der Anzahl an gekauften Triptanpackungen pro Monat differenziert nach Diagnose des Arztes

4.5 Arzneimittelsicherheit der Triptane

Als Kriterium für die Arzneimittelsicherheit lassen sich auftretende Nebenwirkungen bzw. deren Verdachtsfälle heranziehen. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet diese zu erfassen und an die BOB zu melden (§63c AMG). Daneben bietet sich die Möglichkeit, dass der betroffene Patient diese an Arzt, Apotheker oder direkt an die BOB weiterleitet. Hierzu wird neuerdings in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation explizit aufgefordert, beruht aber auf freiwilliger Basis (§11 (1) Nummer 5 AMG):

„Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind

aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem [BfArM bzw. PEI] anzuzeigen“ (Bundesanzeiger, 07.08.2013)

bzw.

„Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren <Arzt> <oder> <,> <Apotheker> <oder das medizinische Fachpersonal>. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem [BfArM bzw. PEI] anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden“ (Bundesanzeiger, 07.08.2013)

Nachteil einer anonymen im Vergleich zu einer pseudoanonymisierten Meldung ist, dass Mehrfachmeldungen nicht ermittelt werden können. Dies kann zu einer falschen Potenzierung der Fälle führen. Die Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sind seit 1995 elektronisch verfügbar.

Die Verdachtsfälle pro Jahr der sieben Triptane sowie der beiden OTC-Präparate Formigran und Naratriptan sind in Abbildung 25 dargestellt. Je kleiner der Abstand zwischen der 25 %- und der 75 %-Perzentile und je kleiner die Abweichung ist, umso homogener sind die Verdachtsfälle verteilt. Der Zeitraum der Daten geht bis Oktober 2015 zurück. Es zeigt sich, dass Rizatriptan den größten Median und Eletriptan den kleinsten Median an Verdachtsfällen aufweist. Im Rahmen der Homogenität stechen Naratriptan und besonders Almotriptan sowie Eletriptan hervor. Dies bestätigt sich in den Verdachtsfällen von Nebenwirkungen der beiden OTC-Präparate Formigran und Dolortriptan. Zusätzlich überzeugen diese mit einer geringen Nebenwirkungsrate. Basierend auf diesen Daten lässt sich eine gute Arzneimittelsicherheit für den OTC-Bereich attestieren (Abbildung 25).

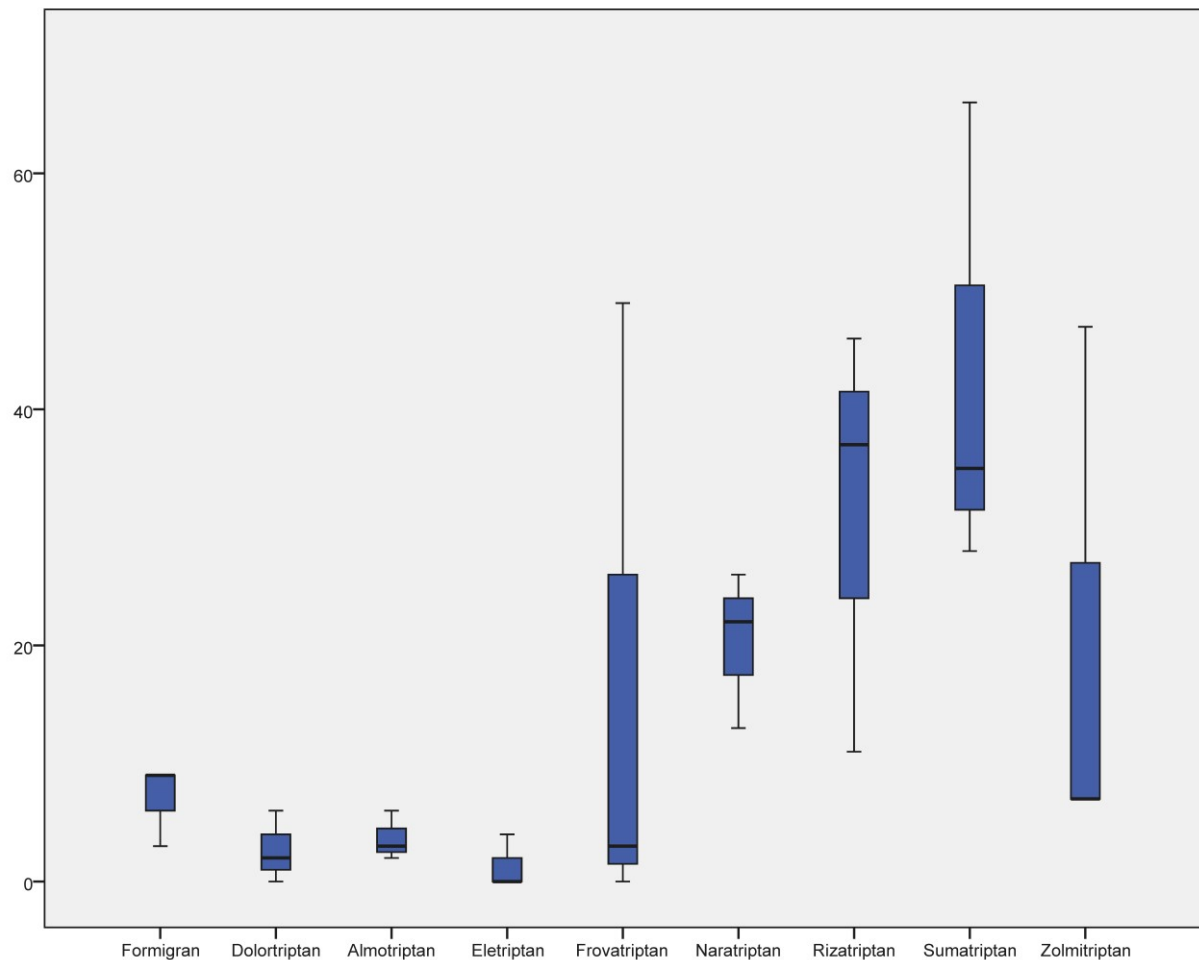


Abbildung 25: Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Jahr des Eingangs differenziert nach Triptan (Datenquelle: <http://nebenwirkung.bfarm.de>)

4.6 Ausblick

Die Studie zeigt, dass ein Patient von der Selbstmedikation profitiert. 90 % der Patienten äußern sich zufrieden über das Arzneimittel. Die Compliance von 57 % ist ausbaufähig. Nichtsdestotrotz zeichnet sich Nutzen in den Gründen für die Selbstmedikation ab. Als zweithäufigsten Grund wurde die eigenständige Therapie genannt (35 %) und als weiterer Punkt der Wegfall des Arztbesuches (32 %). Keine langen Wartezeiten beim Arzt und freier Zugang zum Arzneimittel kennzeichnen die große und beliebte Akzeptanz.

Die Apotheke ist in der Lage, den Patienten im Rahmen der Triptanabgabe zu beraten. Ob die Beratung gut ist, wird in der Umfrage nicht evaluiert. Als Kriterium kann herangezogen werden, dass 76 % der Patienten, die die Diagnose Migräne vom Arzt gestellt bekamen, als Kaufempfehlung für ein OTC-Triptan am häufigsten die Apotheke nannten (39 %), die 67 % der Patienten aufklärt. Daneben wurde darauf geachtet, dass alle Patienten in der für den OTC-Bereich geeigneten Altersklasse liegen. Die 24 % ohne ärztliche

Diagnose stellen einen Graubereich dar. Um eine gute Beratung zu gewährleisten empfiehlt sich ein Handlungskatalog zur OTC-Triptanabgabe für die Apotheke bestehend aus Kontraindikationen sowie gängigen Faktoren für Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wie z. B. Hormonpräparate, die in der Studie bei einem Drittel der Patientinnen angewandt werden, zu erarbeiten. Dieser sollte in die Leitlinie der DMKG aufgenommen werden.

Mit 84 Studienteilnehmern ist die Datenlage nicht ausreichend, mit elf Männern noch deutlich schlechter als bei 73 Frauen. Somit lassen die Ergebnisse keinen repräsentativen Schluss auf alle OTC-Patienten im Triptanbereich zu, wohl aber lassen sich Tendenzen ableiten. Diese Tendenzen stellen Pionierarbeit in einer sehr kleinen Studienpopulation in Deutschland dar. Sie zeigen, dass die Freigabe der Triptane von der Verschreibungspflicht vernünftig ist.

Es ist Aufgabe der Apothekerverbände und -kammern sich bundesweit zu organisieren, dafür Werbung zu machen und die Apotheken eindringlich zu einer Studienteilnahme zu animieren und zu unterstützen. Jede Umfrage kostet Zeit, Mühe und Arbeit. Das Feedback eines Patienten einzuholen und dieses als Chance zu sehen, sollte aber den Einsatz überwiegen. Zusätzlich kann in Erwägung gezogen werden, dass es pro Bundesland bzw. deutschlandweit einen Pool an Apotheken gibt, die bereit sind Studien durchzuführen.

Der Gesetzgeber, in diesem Fall die Zulassungsbehörde, kann entsprechende Hersteller zu einer *Post Approval Safety Study* (PASS) verpflichten, um Daten zur Sicherheit des Arzneimittels im OTC-Bereich zu generieren. Die Anordnung erteilt bei zentral zugelassenen Arzneimitteln die EMA, bei national zugelassenen Arzneimitteln die BOB.

Ziel muss es sein, statistisch signifikante Daten aus der Anwendungsbeobachtung von Triptanen im Selbstmedikationsbereich bzw. im Alltagsbereich zu gewinnen, unabhängig von denen, die im Rahmen einer klinischen Studie erhoben wurden bzw. werden.

5 Zusammenfassung

Der Leidensdruck eines Patienten, der an dem Krankheitsbild Migräne leidet, ist hoch. Fast eine Million Menschen in Deutschland leiden täglich an einem Migräneanfall. Dies entspricht rund 38 % aller Personen mit Kopfschmerzen. Davon können 100.000 Personen ihrer täglichen Arbeit nicht mehr nachgehen. Wirtschaftlich betrachtet entstehen in Europa jährlich Kosten von rund 43 Milliarden Euro (Göbel, 2014).

Die Migräne ist gekennzeichnet durch anfallartige Kopfschmerzen, die wiederholt, meist hemikranisch und schon in den frühen Morgenstunden auftreten. Die Dauer eines Migräneanfalls beträgt Stunden oder mehrere Tagen. Zusätzlich können Symptome wie Photo- oder Phonophobie, neurologische Ausfälle, Übelkeit oder Erbrechen auftreten (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch online).

Es wird im Wesentlichen zwischen einer Migräne mit und ohne Aura unterschieden (Pietrobon & Moskowitz, 2013), deren Auftreten episodisch bis hin zu chronisch sein kann (Yamane, 2014).

Seit der Einführung des Wirkstoffes Sumatriptan 1993 stellen die Triptane eine selektive Therapie dar. Mittlerweile umfasst ihre Gruppe insgesamt sieben Arzneistoffe, die sich pharmakokinetisch unterscheiden und als First-Line-Medikation bei akuten Migräneattacken eingesetzt werden.

Mit Naratriptan wurde 2006 das erste Triptan aus der Verschreibungspflicht entlassen (Tfelt-Hansen & Steiner, 2007). Mit Almotriptan folgte 2011 ein weiteres (Pues, 2011). Damit steht mittlerweile den Patienten, die den Besuch beim Arzt meiden oder ihn nicht aufsuchen können, eine adäquate Therapieoption zur Verfügung. Nach wie vor bleibt eine vorausgehende Diagnose des Arztes essentiell für die Selbstmedikation mit Triptanen.

Daten der Firma INSIGHT Health GmbH & Co. KG zeigen im Zeitraum von 2005 bis 2014, dass der Gesamtmarkt an Triptanen rückläufig ist (Abnahme des Umsatzes um 32 %) und 2014 bei ca. 56 Mio. Euro lag. Der OTC-Markt dagegen pendelt sich konstant bei ca. zehn Mio. Euro ein. Bei der Anzahl der Packungseinheiten herrscht eine Parität zwischen dem Rx- und dem OTC-Bereich (ca. 2,5 Mio. PE). Somit spielt das OTC-Segment sowohl aus ökonomischer als auch aus patientenindividueller Sicht eine wichtige Rolle.

Triptane sind in der klinischen Praxis sehr gut untersucht. Von ähnlich großer Bedeutung sind der Selbstmedikationsbereich bzw. OTC-Patienten in Apotheken, die bisher nicht oder nur unzureichend untersucht wurden. Ziel dieser Arbeit war es, diese Lücke zu schließen.

Dazu wurde eine prospektive Studie zur Charakterisierung von OTC-Triptanpatienten durchgeführt, an der sich im Zeitraum von September 2013 bis März 2015 insgesamt 84 Apotheken beteiligten. Die Apothekenrekrutierung stellte sich als schwierig heraus: Sie wurde hauptsächlich persönlich vor Ort in ganz Deutschland durchgeführt. Abgeleitet aus den Annahmen des Projektes „Arzneimittelversorgungsforschung in Apotheken: Pilotstudie zur Anwendung und Sicherheit von Arzneistoffen nach der Freistellung aus der Verschreibungspflicht“ stellt die Zielpopulation ca. 500.000 OTC-Triptanpatienten dar.

Bei Kauf eines OTC-Triptans wurden Patienten auf diese Studie angesprochen und ihnen wurde ein Fragebogen mit frankiertem Rückumschlag ausgehändigt. 105 Fragebögen (10,6 %) wurden zurückgeschickt, von denen 84 auswertbar waren. Der Fragebogen bestand aus drei Themenblöcken und beruhte auf der Methodik des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (Atkinson et al., 2005).

Bezogen auf die Gesamtanzahl an Patienten ($n=84$) beträgt der Anteil an Frauen 87 % ($n=73$) und der Männeranteil 13 % ($n=11$). Somit nutzten 6,6-mal mehr Frauen als Männer den Selbstmedikationsbereich. Bei der Inzidenz der Migräne im Allgemeinen liegt der Frauenanteil dreimal höher als bei den Männern. Das Häufigkeitsmaximum bei Migräne liegt im dritten Lebensjahrzehnt (Egle et al., 2003). Im Selbstmedikationsbereich liegt es eine Dekade später, nämlich im vierten Lebensjahrzehnt. 85 % der Patienten sind Nichtraucher ($n=71$), 68 % nehmen regelmäßig Medikamente ein ($n=57$) und bei 76 % wurde die Diagnose Migräne von einem Arzt festgestellt ($n=64$).

Die Untersuchung zeigte eine höhere Zufriedenheit (90 % vs. 75 %; $n=76$ vs. $n=63$) und Compliance (57 % vs. 40 %; $n=48$ vs. $n=34$) im Selbstmedikationsbereich als im verschreibungspflichtigen Bereich der Triptane. Die Lebensqualität bei einem Rx-OTC-Switch blieb gleich oder verbesserte sich bei 82 % ($n=69$) der Teilnehmer. Im OTC-Bereich haben 75 % der Patienten ($n=63$) Erfahrungen mit Naratriptan gesammelt.

Die Studie charakterisiert den OTC-Triptanpatienten detaillierter und zeigt eine gute Betreuung sowie Vertrauen in das pharmazeutische Personal einer Apotheke. Zur Verbesserung der Beratung sollte stets darauf geachtet werden, ob die Diagnose Migräne von einem Arzt gestellt wurde und mögliche Kontraindikationen oder Anwendungseinschränkungen

vorliegen. Zur Sicherheit des Patienten ist im Zweifel – unabhängig von einer nicht mehr vorliegenden Verschreibungspflicht – ein Arztbesuch anzuraten. Daneben besitzen die OTC-Triptane ein geringes Nebenwirkungspotential basierend auf den Verdachtsfällen. Letztendlich profitiert der Patient von der Selbstmedikation, aber zum Vergleich der Wirksamkeit sind in diesem Bereich klinische Prüfungen wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

- ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.). (2015). *Die Apotheke - Zahlen, Daten, Fakten 2015*. Berlin.
- Abel, H. (März 2009). Migraine headaches: diagnosis and management. *Optometry*.
- Andlin-Sobocki, P., Jönsson, B., Wittchen, H. U., & Olesen, J. (Juni 2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.*, 12(1), S. 1-27.
- Atkinson, M. J., Kumar, R., Cappelleri, J. C., & Hass, S. L. (November-Dezember 2005). Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health.*, 8(1), S. 9-24.
- Brusa, P., Allais, G., Bussone, G., Rolando, S., Giaccone, M., Aguggia, M., & Benedetto, C. (Mai 2014). Migraine attacks in the pharmacy: a survey in Piedmont, Italy. *Neurol Sci*, 35, S. 5-9.
- Bundesinstitut für Arzneimittel u. Medizinprodukte. (2015). Abgerufen am 7. Juli 2015 von http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/_node.html, <http://www.bfarm.de>
- Burstein, R., Nosedà, R., & Borsook, D. (29. April 2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.*, 35(17), S. 6619-6629.
- Cady, R., & Schreiber, C. (August 2006). Sumatriptan: update and review. *Expert Opin Pharmacother.*, 11, S. 1503-1514.
- Dahlem, M. A., Engelmann, R., Löwel, S., & Müller, S. C. (Februar 2000). Does the migraine aura reflect cortical organization? *Eur J Neurosci.*, 12(2), S. 767-770.
- Diener, H. C., Kaube, H., & Limmroth, V. (November 1998). A practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs.*, 56(5), S. 811-824.
- Durham, P. L. (11. März 2004). CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Med.*, 350(11), S. 1073-1075.
- Egle, U. T., Hoffmann, S. O., Lehmann, K. A., & Nix, W. A. (2003). *Handbuch chronischer Schmerz*. (U. T. Egle, S. O. Hoffmann, K. A. Lehmann, & W. A. Nix, Hrsg.) Stuttgart: Schattauer GmbH.

- European Medicines Agency. (12. Dezember 2011). Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. *EMA/CHMP/37646/2009*. London, Großbritannien.
- Evers, S., May, A., Fritsche, G., Kropp, P., Lampl, C., Limmroth, V., . . . Diener, H. C. (Oktober 2008). Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde*, 27, S. 933-949.
- Freissmuth, M., Offermanns, S., & Böhm, S. (2012). *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. (S. Offermanns, Hrsg.) Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Goadsby, P. J. (April 2005). Migraine pathophysiology. *Headache*, 45(1), S. 14-24.
- Goadsby, P. J., Lipton, R. B., & Ferrari, M. D. (24. Januar 2002). Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*, 346(4), S. 257-270.
- Göbel, H. (April 2010). Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg compared with sumatriptan 100 mg: an evidence-based analysis. *Expert Rev Neurother*, 10(4), S. 499-506.
- Göbel, H. (2014). *Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne*. Heidelberg, Berlin: SpringerMedizin.
- Guyatt, G. H., Feeny, D. H., & Patrick, D. L. (15. April 1993). Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*, 118(8), S. 622-629.
- Haag, G., Diener, H. C., May, A., Meyer, C., Morck, H., Straube, A., . . . Evers, S. (April 2011). Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft. *J Headache Pain*, 12(2), S. 201-217.
- Hargreaves, R. J., & Shephard, S. L. (November 1999). Pathophysiology of migraine--new insights. *Can J Neurol Sci*, 26(3), S. 12-19.
- Higa, S. (September 2001). Migraine and nerve block. *Nihon Rinsho*, 59(9), S. 1717-1721.

- Hoffmann, J., Akerman, S., & Goadsby, P. J. (März 2014). Efficacy and mechanism of anticonvulsant drugs in migraine. *Expert Rev Clin Pharmacol.*, 7(2), S. 191-201.
- Huang, S. M., & Temple, R. (September 2008). Is this the drug or dose for you? – impact of ethnic factors in global drug development, regulatory review and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther.*, 84(3), S. 287-294.
- Jamieson, D. (1. Februar 2002). The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. *Am J Med.*, 112(2), S. 135-140.
- Kohler, M. (März-Juni 2011). Regulatory pathways in the European Union. *MAbs.*, 3(3), S. 241-242.
- Kretz, F. J., Schäffer, J., Gleiter, C. H., Krebsbach, W., Hindley, U., & Remppis, S. (2008). *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. (F. J. Kretz, & J. Schäffer, Hrsg.) Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lampl, C., Katsarava, Z., Diener, H. C., & Limmroth, V. (Dezember 2005). Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 76(12), S. 1730-1732.
- Lorenz, A. R., Luttkopf, D., Seitz, R., & Vieths, S. (November 2008). The regulatory system in europe with special emphasis on allergen products. *Int Arch Allergy Immunol.*, 147(4), S. 263-275.
- Monteith, T. S., Gardener, H., Rundek, T., Elkind, M. S., & Sacco, R. L. (25. August 2015). Migraine and risk of stroke in older adults: Northern Manhattan Study. *Neurology.*, 85(8), S. 715-721.
- Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Menzel, S., & Ruth, P. (2013). *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie* (10. Ausg.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Odawara, M., Hashizume, M., Yoshiuchi, K., & Tsuboi, K. (11. Februar 2015). Real-Time Assessment of the Effect of Biofeedback Therapy with Migraine: A Pilot Study. *Int J Behav Med.*, S. [Epub ahead of print].
- Pietrobon, D., & Moskowitz, M. A. (Februar 2013). Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.*, 75, S. 365-391.
- Pues, M. (2011). Migräne: Almotriptan ohne Rezept. *Pharm Ztg.*, 16.

- Rapoport, A. M., & Tepper, S. J. (September 2005). Triptans are all different. *Arch Neurol.*, 58(9), S. 1479-1480.
- Sabaté, E. (2003). *Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action*. Genf: World Health Organization.
- Sigurdardóttir, A. M., & Sigurdsson, E. L. (Juni 2009). Migraine-diagnosis and treatment in family practice. *Laeknabladid.*, 95(6), S. 433-438.
- Stäbler, C. (2013). *Rx-to-OTC switch and the provision of data exclusivity in Europe specification and elaboration of eligibility criteria based on a status quo analysis*. Marburg: Philipps-Universität Marburg.
- Sulman, F. G. (1980). Migraine and headache due to weather and allied causes and its specific treatment. *Ups J Med Sci Suppl.*, 31, S. 41-44.
- Tfelt-Hansen, P. (April 2007). Acute pharmacotherapy of migraine, tension-type headache, and cluster headache. *J Headache Pain.*, 8(2), S. 127-134.
- Tfelt-Hansen, P., & Steiner, T. J. (November 2007). Over-the-counter triptans for migraine: what are the implications? *CNS Drugs*, 11, S. 877-883.
- Verrills, P., Rose, R., Mitchell, B., Vivian, D., & Barnard, A. (Januar 2014). Peripheral nerve field stimulation for chronic headache: 60 cases and long-term follow-up. *Neuromodulation.*, 17(1), S. 54-59.
- Villalón, C. M., Centurión, D., de Vries, P., Valdivia, L. F., & Saxena, P. R. (März 2003). Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol.*, 1, S. 71-84.
- von Euler, M., Keshani, S., Baatz, K., & Wettermark, B. (Dezember 2014). Utilization of triptans in Sweden; analyses of over the counter and prescription sales. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 12, S. 1288-1293.
- Waeber, C., & Moskowitz, M. A. (24. Mai 2005). Migraine as an inflammatory disorder. *64(10)*, S. 9-15.
- Yamane, K. (2014). Progression from episodic migraine to chronic migraine. *Rinsho Shinkeigaku.*, 54(12), S. 997-999.

Zahn, A. A. (2014). *Erstellung eines Bewertungssystems für OTC-Arzneimittel unter Anwendung des Analytischen Hierarchieprozesses*. Marburg: Philipps-Universität Marburg.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel Sumatriptan (Mutschler et al., 2013, S. 234).....	8
Abbildung 2: Triptanumsatz in Deutschland von 2005 bis 2014	10
Abbildung 3: Abgegebene Triptanpackungen in Deutschland von 2005 bis 2014	11
Abbildung 4: Durchschnittliche Tablettenanzahl pro Packung in Deutschland von 2005 bis 2014	11
Abbildung 5: Aufteilung der Patienten differenziert nach Geschlecht und Altersspanne...	17
Abbildung 6: Aufteilung der Medikation differenziert nach Geschlecht	20
Abbildung 7: Aufteilung der Medikation differenziert nach Altersspanne	21
Abbildung 8: Aufteilung der Migränehäufigkeit pro Monat differenziert nach Geschlecht, $p = 0,177$	23
Abbildung 9: Aufteilung der Migränehäufigkeit pro Monat differenziert nach Altersspanne, $p = 0,002$ (gepaarter t-Test)	24
Abbildung 10: Aufteilung der Rx-Migränetherapie differenziert nach Geschlecht	26
Abbildung 11: Aufteilung der zusätzlichen OTC-Arzneimittel differenziert nach Geschlecht	27
Abbildung 12: Aufteilung der Zufriedenheit mit der verordneten Medikation differenziert nach Geschlecht	28
Abbildung 13: Aufteilung der Compliance bei der verordneten Medikation differenziert nach Geschlecht	29
Abbildung 14: Aufteilung der OTC-Migränetherapie differenziert nach Geschlecht	32
Abbildung 15: Aufteilung der Zufriedenheit mit der aktuellen Selbstmedikation differenziert nach Geschlecht	33
Abbildung 16: Aufteilung der Compliance bei der aktuellen Selbstmedikation differenziert nach Geschlecht	34
Abbildung 17: Aufteilung der Lebensqualität bei der aktuellen Migränetherapie im Vergleich zur verordneten Migränetherapie differenziert nach Geschlecht	35

Abbildung 18: Aufteilung der Gründe für einen Triptanerwerb ohne ärztliche Verordnung differenziert nach Geschlecht.....	36
Abbildung 19: Aufteilung der Aufklärung über das Triptan differenziert nach Geschlecht	37
Abbildung 20: Aufteilung der Anzahl an gekauften Triptanpackungen pro Monat differenziert nach Geschlecht.....	38
Abbildung 21: Menge an Triptan-tabletten in Deutschland von 2005 bis 2014.....	41
Abbildung 22: Aufteilung der Zufriedenheit mit bei der aktuellen Selbstmedikation differenziert nach Diagnose des Arztes.....	47
Abbildung 23: Aufteilung der Compliance bei der aktuellen Selbstmedikation differenziert nach Diagnose des Arztes.....	48
Abbildung 24: Aufteilung der Anzahl an gekauften Triptanpackungen pro Monat differenziert nach Diagnose des Arztes.....	50
Abbildung 25: Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Jahr des Eingangs differenziert nach Triptan (Datenquelle: http://nebenwirkung.bfarm.de).....	52

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pharmakokinetik der Triptane (Freissmuth et al., 2012).....	9
Tabelle 2: Verteilung der Fragebögen	16
Tabelle 3: Genussverhalten der Patienten differenziert nach Geschlecht	18
Tabelle 4: Medikation der Studienteilnehmer differenziert nach Geschlecht	19
Tabelle 5: Migränediagnose durch einen Arzt differenziert nach Geschlecht	22
Tabelle 6: Prophylaxe der Patienten differenziert nach Geschlecht.....	25
Tabelle 7: Zufriedenheit mit dem verordneten Medikament differenziert nach Diagnose des Arztes	30
Tabelle 8: Compliance mit der verordneten Medikation differenziert nach Diagnose des Arztes.....	31
Tabelle 9: Aufteilung der Apotheken differenziert nach Einwohner der Stadt.....	42
Tabelle 10: Geschlechterspezifische Präferenz differenziert nach den beiden OTC Triptanen	46

9 Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Untersuchung des Patientenbenefits bei Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht am Beispiel von Triptanen“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 04.01.2015

Andreas Lippert

10 Danksagung

Zunächst gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hartmut Morck für die Übertragung dieser Arbeit. Mit seinem umfassenden Wissen und seiner Erfahrung unterstützte er mich während der Erstellung der Arbeit. Ebenso herzlichen Dank meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. Carsten Culmsee. Danke an Sie beide für das in mich gesetzte Vertrauen.

Danke an die Mitglieder der Arbeitskreise Morck und Culmsee, an alle teilnehmenden Apotheken, ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre, sowie an die Firma IN-SIGHT Health GmbH & Co. KG.

Der abschließende Dank gilt meiner Familie für die stete Unterstützung und Motivation.

11 Anhang

11.1 Lebenslauf

11.2 Fragebogen



Apothekenbasierte nicht-interventionelle Studie zur Selbstmedikation bei Triptanen

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an dieser Studie, welche der Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg durchführt, teilnehmen. Die Sammlung der Daten ist von Bedeutung, um Aufschluss über die Anwendungspraxis im Rahmen der Selbstmedikation von Triptanen zu erhalten. Durch Ihre Mitarbeit leisten Sie einen wertvollen wissenschaftlichen Beitrag zur Überprüfung der Arzneimittelsicherheit.

Die Beantwortung der Fragen dauert ca. 5 Minuten.

Sicherlich fühlen Sie sich im Moment nicht wohl und sind durch Beschwerden beeinträchtigt. Jedoch zählt für die Qualität und Aussagekraft jeder zurückgeschickte Fragebogen. Alle erhobenen Daten werden vertraulich und anonym behandelt. Ihre Mitarbeit ist freiwillig. Durch die Rückgabe des Fragebogens entstehen keine Verpflichtungen.

Bitte geben Sie den Fragebogen im verschlossenen Umschlag beim nächsten Besuch Ihrer teilnehmenden Apotheke, wenn möglich innerhalb von 14 Tage, ab oder senden Sie ihn mir portofrei zu. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

Wir wünschen Ihnen eine gute Besserung und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

Andreas Lippert
Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Pharmazie
Arbeitskreis Professor Dr. Hartmut Morck

Beantworten Sie bitte nachstehende Fragen eigenständig, indem Sie das Kästchen ankreuzen, das (am ehesten) auf Sie zutrifft. Besteht die Möglichkeit mehrere Kästchen anzukreuzen, ist dies durch: *[Mehrfachnennungen möglich]* gekennzeichnet. Bitte beachten Sie, dass es weder „richtige“ noch „falsche“ Antworten gibt.

1. Personenangaben

1.1. Geschlecht:

männlich weiblich

1.2. Alter:

jünger als 18 18 – 29 30 – 39
 40 – 49 50 – 65 älter als 65

1.3. Sind Sie Raucher/in? ja nein

1.4. Welche Medikamente nehmen Sie ein?

1.5. Wurde die Migräne von einem Arzt festgestellt?

ja nein

1.6. Wieviele Migräneanfälle haben Sie durchschnittlich pro Monat?

0 1 2
 3 4 5 und mehr

1.7. Welche Maßnahmen zur Prophylaxe (Vorbeugung) der Migräne ergreifen Sie?

2. Angaben zur bisherigen Migränetherapie

2.1. Welche Medikamente haben Sie bisher bei Migräne aufgrund einer ärztlichen Verordnung eingenommen? [Mehrfachnennung möglich]

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Maxalt®/ Rizatriptan | <input type="checkbox"/> Naramig®/ Formigran®/ Naratriptan |
| <input type="checkbox"/> Relpax®/ Eletriptan | <input type="checkbox"/> Almogran®/ Dolortriptan®/ Almotriptan |
| <input type="checkbox"/> Allegro®/ Tigreat®/ Frovatriptan | <input type="checkbox"/> Imigran®/ Imitrex®/ Sumatriptan |
| <input type="checkbox"/> Zomig®/ Ascotop®/ Zolmitriptan | <input type="checkbox"/> sonstige: _____ |

2.2. Welche Medikamente haben Sie zusätzlich ohne ärztliche Verordnung eingenommen? [Mehrfachnennung möglich]

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ibuprofen | <input type="checkbox"/> Paracetamol |
| <input type="checkbox"/> ASS/ Acetylsalicylsäure | <input type="checkbox"/> sonstige: _____ |

2.3. Wie zufrieden oder unzufrieden waren Sie mit dem verordneten Medikament:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> sehr zufrieden | <input type="checkbox"/> unzufrieden |
| <input type="checkbox"/> ziemlich zufrieden | <input type="checkbox"/> ziemlich unzufrieden |
| <input type="checkbox"/> zufrieden | <input type="checkbox"/> sehr unzufrieden |

2.4. Würden Sie diese Therapie noch einmal so durchführen?

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> gar nicht | <input type="checkbox"/> oftmals |
| <input type="checkbox"/> fast nicht | <input type="checkbox"/> häufig |
| <input type="checkbox"/> ab und zu | <input type="checkbox"/> jedes Mal |

3. Angaben zur aktuellen Migränetherapie, die Sie als Selbstmedikation durchführen

3.1. Welches Medikament nehmen Sie aktuell bei Migräne ein?
[Mehrfachnennung möglich]

Formigran®/ Naratriptan Dolortriptan®/ Almotriptan

sonstiges: _____

3.2. Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit der aktuellen Selbstmedikation?

sehr zufrieden unzufrieden

ziemlich zufrieden ziemlich unzufrieden

zufrieden sehr unzufrieden

3.3. Würden Sie diese Therapie noch einmal so durchführen?

gar nicht oftmals

fast nicht häufig

ab und zu jedes Mal

3.4. Wie hat sich nach Ihrer Einschätzung die Lebensqualität bei der aktuellen Migränetherapie im Vergleich zur ärztlich verordneten Migränetherapie geändert?

stark verschlechtert kaum verbessert

wenig verschlechtert wenig verbessert

kaum verschlechtert stark verbessert

gleich geblieben

3.5. Warum kaufen Sie dieses Triptan ohne ärztliche Verordnung:
[Mehrfachnennung möglich]

- Empfehlung des Arztes
- Empfehlung der Apotheke
- Empfehlung von Verwandten
- Empfehlung von Freunden/ Bekannte
- ich brauche nicht zum Arzt gehen
- ich kann mich eigenständig behandeln
- sonstiges: _____

3.6. Wer hat oder wie wurden Sie über die Risiken der Triptane aufgeklärt?
[Mehrfachnennung möglich]

- Arzt Freunde/ Bekannte
- Apotheke Internet
- Beipackzettel Zeitschriften/ Zeitungen
- Verwandte ich wurde nicht aufgeklärt
- sonstiges: _____

3.7. Wieviele Triptanpackungen kaufen Sie für die Selbstmedikation durchschnittlich pro Monat:

- 0 1 2
- 3 4 5 und mehr

4. Anregungen/ Kommentare: _____

Herzlichen Dank für Ihre Mithilfe und Mühe bei dieser wichtigen Umfrage.