

**Kurt E. Hersberger, Tamara L. Imfeld-Isenegger und
Isabelle Arnet**

Pharmaceutical Care Research Group, Dept. Pharmazeutische Wissenschaften, Basel

Für eine bessere Lesbarkeit wird abwechslungsweise die männliche oder die weibliche Form verwendet, selbstverständlich ist das andere Geschlecht mitgemeint.

Zusammenfassung

In der Betreuung von Epilepsiepatienten ist die Kenntnis der berufsspezifischen Vorgehensweisen, Rahmenbedingungen und auch Optionen für eine intensiviertere interprofessionelle Zusammenarbeit unverzichtbar. Aus pharmazeutischer Perspektive präsentiert dieser Artikel Fakten und Überlegungen zu möglichen Beiträgen der öffentlichen Apotheke bei der medikamentösen Epilepsiebehandlung. Diese Auswahl umfasst die Themen Gewährleistung der lückenlosen Versorgung, Beachtung der weltweit akzeptierten Einschränkung der generischen Substitution bei Epilepsiepatienten sowie die nationalen Rahmenbedingungen, Sensibilisierung für die Notwendigkeit eines aktuellen und vollständigen Medikamentenplanes, die möglichen Dienstleistungen der Apotheke zur Unterstützung der Patienten bei der korrekten Ausführung der Therapie (zum Beispiel Polymedikations-Check, Richten von Wochendosiersystemen), die Schwächen der automatisierten Interaktions-Checks und letztlich einige Hinweise zur Beratung in der Apotheke bezüglich Nebenwirkungen und Adhärenz.

Epileptologie 2017; 34: 60 – 68

Schlüsselwörter: Pharmaceutical Care, öffentliche Apotheke, Generikasubstitution, interprofessionelle Zusammenarbeit, Adhärenz

Possibles contributions des pharmaciens au traitement antiépileptique médicamenteux

Lors de la prise en charge des patients atteints d'épilepsie, la connaissance des méthodologies, des conditions-cadres et des options spécifiques aux professions est indispensable pour renforcer la collaboration interdisciplinaire. Cet article présente, sous l'angle pharmaceutique, des faits et réflexions sur les possibles contributions des pharmacies publiques au traitement antiépileptique médicamenteux. Cette sélection couvre

les thèmes suivants : garantie d'un approvisionnement sans faille, prise en compte de la restriction acceptée dans le monde entier de la substitution générique chez les patients atteints d'épilepsie, ainsi que des conditions-cadres nationales, sensibilisation à la nécessité d'un plan de médicaments d'actualité et complet, services que peut proposer la pharmacie pour aider le patient à suivre correctement le traitement (entretien de polymédication, préparation de semainiers), points faibles de la vérification automatisée des interactions et enfin, quelques remarques sur le conseil en pharmacie dans le domaine des effets secondaires et de l'adhésion.

Mots clés : Pharmaceutical Care, pharmacie d'officine, substitution des génériques, collaboration interprofessionnelle, l'observance thérapeutique

Opportunities for Contributions of Community Pharmacies in the Treatment of Epilepsy

For an intensified interprofessional collaboration concerning epilepsy patients, it is essential to know and understand the approaches, the frame conditions and the options of all involved health care professionals. From a pharmacy perspective this paper compiles some facts and figures to opportunities for the contributions of community pharmacies to the treatment of epilepsy. The selected themes cover readiness to deliver antiepileptic drugs at any time, worldwide accepted restriction for generic substitution, sensitisation for the need of an always accurate medication plan, the services community pharmacies offer to support patients in their medicines' management (e.g. medication review, dose-dispensing service as an intervention to improve adherence), limitations of the automated drug-drug interaction alert systems, and information about counselling in the pharmacy related to side effects and adherence issues.

Key words: Pharmaceutical Care, community pharmacy, generic substitution, interprofessional collaboration, adherence

Einleitung

Die Pharmakotherapie ist die wichtigste Säule der Epilepsiebehandlung. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Wirkstoffe für den Einsatz bei Patienten mit Epilepsie entwickelt, die sich in Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Nebenwirkungsprofil von den so genannten alten Antiepileptika unterscheiden und insbesondere Vorteile bezüglich Interaktionspotenzial, Verträglichkeit und neuen Kombinationsmöglichkeiten zeigen. Ziele der antiepileptischen Therapie sind die Anfallsfreiheit und Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese Ziele zusammen mit dem Patienten zu erreichen, gilt gleichermassen für Neurologen, Hausärzte und die Apotheker. Für die interprofessionelle Zusammenarbeit unverzichtbar ist die Kenntnis der jeweiligen Vorgehensweisen, Rahmenbedingungen und auch Optionen für eine intensiviertere Zusammenarbeit in der Betreuung von Epilepsiepatienten. Aus pharmazeutischer Sicht erfordern die Antiepileptika, ob alte oder neue Generation, sowohl besondere Beachtung im Hinblick auf die Beratung im Praxisalltag, als auch auf den zunehmenden Druck zur generischen Substitution.

Nachstehend folgt eine kurze Übersicht zu relevanten Aspekten der „Good Pharmacy Practice“ und zu möglichen Dienstleistungen der öffentlichen Apotheke für Patienten mit Epilepsie.

Sichere Versorgung

Dieses vordergründig banale Ziel wird immer häufiger in Frage gestellt. Versorgungsengpässe entstehen immer häufiger aufgrund sehr eng kalkulierter Produktion der Wirkstoffe und konfektionierten Präparate. Dies betrifft zunehmend alte und billige Wirkstoffe, welche kurzfristig „out-of-stock“ sind. Eine laufend aktualisierte Liste der Lieferengpässe für Humanarzneimittel in Deutschland umfasste am 8.3.2017 insgesamt 24 Präparate, darunter auch das Antiepileptikum Lamictal 2 mg [1].

Für Epilepsiepatienten ist eine lückenlose Versorgung mit dem gewohnten Präparat unabdingbar. Die Apotheke kann bei solchen Lieferengpässen notfalls auch Präparate aus dem Ausland beziehen, um diese Lücken zu schliessen. Zudem kann sie bei falscher Planung des erneuten Bezugs auf ein Dauerrezept, bei Abwesenheit des Arztes oder bei einer Versorgungslücke auf einer Reise, auch wenn kein ärztliches Rezept vorliegt, die Kontinuität der Therapie gewährleisten. Für derartige Situationen wurde von der früheren Arzneimittelkommission der Schweizer Apotheker eine Leitlinie zur „Dringlichen Arzneimittelabgabe ohne Rezept“ publiziert [2]. Diese Leitlinie basiert auf Art. 24 des Heilmittelgesetzes, wonach Apothekerinnen und Apotheker verschreibungspflichtige Medikamente in begründeten Ausnahmefällen auch ohne ärztliche Verschreibung abgeben dürfen. Somit können Epilepsiepa-

tienten, welche glaubhaft einen Versorgungsengpass darlegen, gemäss dieser Leitlinie unkompliziert ihr gewohntes Präparat erhalten.

Fazit: Ob Lieferengpass oder kurzfristig fehlendes Rezept, in jedem Fall gibt es klar strukturierte Vorgehensweisen für die Apotheke, um die lückenlose Versorgung zu gewährleisten.

Generische Substitution

Trotz fehlender Evidenz aus prospektiven, doppelblinden oder randomisierten Vergleichsstudien von Originalpräparaten versus Generika oder zwischen verschiedenen Generika, zeigen Studien der Evidenzklasse III (gut angelegte, nicht experimentelle deskriptive Studien) und die Stellungnahmen von Autoritäten und Expertenausschüsse (Evidenzklasse IV) sowie kasuistische Erfahrungen deutlich, dass der unkritische Einsatz von Generika im Bereich der Epilepsiebehandlung hohe Risiken birgt. Eine kürzlich durchgeführte systematische Review gelangt in Übereinstimmung mit den wichtigsten Autoritäten und Expertenausschüssen (zum Beispiel FDA, NICE, SIGN) zum Schluss, dass bei Antiepileptika die Substitution von Original zu Generika, von Generika zum Original und insbesondere von Generikum zu Generikum problematisch ist, weil die Therapieerfolge und die Lebensqualität beeinträchtigt werden können [3].

Diese heute weltweit akzeptierte Einschränkung der generischen Substitution bei Epilepsiepatienten muss aber differenziert betrachtet werden, und es lohnt sich, zum Thema Generika einige Fakten zu kennen.

Nachahmer versus Original-Generikum

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) definiert zwei Klassen von Generika [4]:

1. Als *Generikum* gilt ein vom Institut zugelassenes Arzneimittel, das im Wesentlichen gleich ist wie ein Originalpräparat, und das mit diesem aufgrund identischer Wirkstoffe sowie seiner Darreichungsform und Dosierung austauschbar ist. Das heisst, Generika sind «Nachahmer» mit neuer Herstellung, evtl. anderen Hilfsstoffen. Beispiele: Lamotrigin Mepha®, Levetiracetam Desitin®, Gabapentin Sandoz®
2. Als *Co-Marketing-Arzneimittel* gilt ein vom Institut zugelassenes Arzneimittel, das sich von einem anderen vom Institut zugelassenen Arzneimittel (Basispräparat) mit Ausnahme der Bezeichnung und der Packung nicht unterscheidet. Das heisst, «Original-Generika» sind Kopien mit identischer Zusammensetzung und identischem Herstellungsprozess (nur die Verpackung ist anders). Beispiele: Neurontin® = Gabapentin Pfizer®; Lyrica® = Pregabalin Pfizer®; Depakine Chrono® = Valproate Chrono Zentiva®

Die Einschränkung der generischen Substitution gilt streng betrachtet nur für die erste Gruppe an Generika (Nachahmer) und nicht für Co-Marketing-Arzneimittel. Aber für die generische Substitution müssen stets zwei Perspektiven differenziert werden:

- A. *Patientenperspektive:* Das Generikum präsentiert sich als „anderes“ Präparat mit allen möglichen Risiken wie Verwechslung oder Duplikation, Verunsicherung und Angst vor reduzierter Wirkung bzw. Risiko für Anfall. Die Risikoquelle liegt im Wechsel des Präparates und gilt gleichermaßen für Nachahmer-Generika wie auch für Co-Marketing-Arzneimittel.
- B. *Pharmazeutisch-medizinische Perspektive:* Die Bioverfügbarkeit zweier Präparate kann unterschiedlich sein (minus 20 % bzw. plus 25 % im Vergleich zum Originalpräparat (siehe **Box 1**). Diese möglichen Unterschiede gelten nur für Nachahmer-Generika; die Original-Generika/Co-Marketing-Arzneimittel sind zu 100% identisch mit dem Original.

Weil meistens recherchiert werden muss (unter www.swissmedic.ch → Arzneimittel → Zugelassene Präparate → Co-Marketing-Arzneimittel oder im Einzelfall aktiv bei den Herstellern), ob es sich um ein Co-Marketing-Arzneimittel oder ein Original-Generikum handelt, und weil die Patientenperspektive besonders bei Epilepsiepatienten von grosser Relevanz ist, gilt für die Praxis die eingangs dargelegte Einschränkung für jegliche generische Substitution von Antiepileptika. Zudem haben wirtschaftliche Analysen gezeigt, dass Wechsel zu einem preiswerten Generikum wegen der Folgekosten (zum Beispiel für Krankenhausaufenthalte, Notfallversorgung) häufig nicht den erwünschten Spareffekt erzielen [5].

Zulassung und Preisbildung

Für die Zulassung von Generika gelten in der Schweiz seit 2014 neue Zuständigkeiten: Swissmedic, die gesundheitspolizeiliche Behörde, welche Arzneimittel für den Verkehr in der Schweiz zulässt (www.swissmedic.ch), differenziert nur noch zwischen a) Arzneimittel mit neuen aktiven Substanzen (NAS) oder b) Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen (BWS) mit oder ohne Innovation. Swissmedic kennt demnach seit 2014 den Status „Generikum“ nicht mehr, sondern alle früheren Zulassungsverfügungen mit dem Status „Generikum“ gelten aus heilmittelrechtlicher Sicht neu als BWS ohne Innovation.

Nur das Bundesamt für Gesundheit (BAG) kann nach heutigem Recht beurteilen, ob das in der Zulassungsdokumentation beigezogene Referenzpräparat mit dem BWS substituiert werden darf oder nicht.

Der Entscheid über den Status Generikum wird durch das BAG nach den krankenversicherungsrechtlichen Kriterien getroffen; Grundlage ist die Zulassung durch Swissmedic als BWS ohne Innovation basierend auf dem Nachweis der Bioäquivalenz zu einem Referenzpräparat.

Ein Generikum enthält dieselben Wirkstoffe und hat dieselben Indikationen wie das Originalpräparat. Die Voraussetzung, dass die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP, Grundversicherung) ein Generikum vergütet, ist, dass es weniger kostet als das Originalpräparat. Ausschlaggebend für diesen Preisabstand ist jeweils das Marktvolumen des Originals. Der Preis des Generikums wird in einem komplexen gestuften Verfahren festgelegt [6].

Generische Substitution durch die Apotheke

In der Schweiz können Apothekerinnen Originalpräparate der Spezialitätenliste durch günstigere Generika dieser Liste ersetzen, ausser wenn die Ärztin aus medizinischen Gründen ausdrücklich das Originalpräparat verordnet (KVG Art. 52a). Die Wahl des passenden Ersatzpräparats (Nachahmer oder Co-Marketing-Arznei-

Box 1: Bioäquivalenz (Definition Swissmedic)

„Zwei Arzneimittel mit der/den gleichen aktiven Substanz(en) werden nach Verabreichung der gleichen molaren Dosen als bioäquivalent angesehen, wenn die Geschwindigkeit der Absorption (C_{max} und t_{max}) und das Ausmass der systemischen Verfügbarkeit (AUC) vergleichbar sind.“

Swissmedic basiert ihre Zulassung auf der aktuellen Europäischen-Bioäquivalenz-Guideline [7], wonach Bioäquivalenz gegeben ist, wenn das 90 % Konfidenzintervall für den Quotienten aus Test- und Referenzprodukt für die Zielgrössen AUC und C_{max} innerhalb von 80 - 125 % liegt. Für Produkte, die Substanzen mit enger therapeutischer Breite enthalten (zum Beispiel Antiepileptika), werden in der Zulassung engere Akzeptanzkriterien von 90 - 111 % gefordert.

Box 2: Differenzierter Selbstbehalt

Der Selbstbehalt, den eine versicherte Person beim Bezug eines Arzneimittels bezahlen muss, beträgt grundsätzlich 10 %. Ein differenzierter Selbstbehalt von 20 % für ein Arzneimittel gilt dann, wenn es auf Basis Höchstpreis den Durchschnitt des günstigsten Drittels aller Arzneimittel mit gleicher Wirkstoffzusammensetzung auf der SL (Spezialitätenliste) um mindestens 20 % übersteigt. In anderen Worten, sofern für das Originalpräparat der Preis vom Hersteller nicht gesenkt wird, müssen Patienten für Originalpräparate den höheren Selbstbehalt von 20% bezahlen. Diese Regel gilt nicht, wenn der Arzt oder die Ärztin ausdrücklich das Originalpräparat verordnet [8].

mittel) erfolgt durch die Apotheke mit Zustimmung der Patientin. Die Freiwilligkeit der generischen Substitution ist zentral, und es ist unbestritten, dass diese liberale Regelung für die Patientensicherheit Vorteile zeigt gegenüber dem in anderen Ländern gültigen Substitutionszwang. Zudem erzeugt das Modell des differenzierten Selbstbezalts (vgl. **Box 2**) bereits ausreichenden ökonomischen Druck auf die Patienten und Apotheken. Hierbei darf angefügt werden, dass im aktuellen Tarifvertrag LOA IV die aktive Substitution durch die Apotheke tarifiert ist, mit einer Entschädigung von 40 % der Preisdifferenz zwischen dem Originalpräparat und dem Generikum bis maximal 20 TP (1 TP = 1,05 CHF). Dieser Tarif kann einmalig verrechnet werden, bei Dauertherapie ausnahmsweise zweimal (für die Erstabgabe einer Kleinpackung und die nachfolgende Grosspackung), aber nicht bei Repetitionen oder weiteren Abgaben des substituierten Medikamentes. Wenn der Arzt den Wirkstoff verschreibt oder ausdrücklich die Substitution dem Apotheker delegiert (Vermerk „aut idem“ oder „aut genericum“) kann keine Substitution verrechnet werden [9]. Der finanzielle Anreiz zur Substitution durch die Apotheke ist demnach relativ gering, insbesondere bei Dauertherapien.

Fazit: Generische Substitution von Antiepileptika ist mit Risiken verbunden. Entsprechend fordert zum Beispiel die Deutsche Epilepsievereinigung, alle Antiepileptika aus der Substitution herauszunehmen und von der automatischen Austauschpflicht auszuschliessen [10].

Aus pharmazeutischer Perspektive gilt bei Epilepsiepatienten eine generische Substitution durch die Apotheke als Fehler. Nur der behandelnde Arzt soll eine Substitution analog einem Therapiewechsel veranlassen.

Medikamentenplan

Ein übersichtlicher und stets aktualisierter Medikamentenplan ist bei Polypharmazie oder komplexen Therapieschemen unverzichtbar und ein zentrales Element der Medikationssicherheit. Leider fehlte bisher eine standardisierte Vorlage eines solchen Therapieplans, welcher auch auf die Patientenbedürfnisse abgestimmt ist. Studien zeigen, dass Medikationspläne für Patienten oft schwer verständlich sind [11]. Insbesondere Abkürzungen sind wahre Fallstricke. Eigene Untersu-

chungen [12] zeigten, dass bei fiktiven Medikamentenplänen 73 % der Patienten die Abkürzung „Mo“ korrekt als Morgen und 24 % fälschlicherweise als Montag interpretierten; „Na“ für „auf die Nacht“ war für 56 % verständlich, während 11 % der Patienten das Medikament nachmittags angewendet hätten. Abkürzungen wie „x“, „/d“, „/24h“ oder „ML“ sollten vermieden und durch „mal“, „pro Tag“, „pro 24 Stunden“ oder explizit durch Messlöffel oder Milliliter ersetzt werden.

H. E. Krüger-Brand [13] berichtete 2015 aus Deutschland, „dass bislang jeder fünfte Medikationsplan vom Patienten selbst erstellt wird, muss als Hilfeschrift nach strukturierter Information verstanden werden“. Eine andere deutsche Studie zeigte, dass nur in 6,5 % der untersuchten 500 Fälle der ärztliche Medikationsplan mit den tatsächlich eingenommenen Medikamenten übereinstimmte, und bei der Analyse aller tatsächlich eingenommenen Arzneimittel in den Studienapotheken („Brown-Bag-Analyse“) wurden durchschnittlich mehr als fünf Abweichungen pro Patient festgestellt, wobei in 78 % der Fälle verschreibungspflichtige Medikamente betroffen waren [14]. Vor diesem Hintergrund wurde in Deutschland per 1. Oktober 2016 festgelegt, dass jeder Patient Anspruch auf einen Medikationsplan hat, sofern er mindestens drei verordnete, systemisch wirkende Medikamente zur Dauertherapie einnehmen muss. Dieser Medikationsplan ist bundesweit einheitlich und enthält alle Informationen nicht nur textlich, sondern auch per 2-D-Matrixcode [15]. Die Verfügbarkeit der elektronischen Form ermöglicht, dass alle Medizinalpersonen Zugriff erhalten können und gemeinsam die Verantwortung für die stete Aktualisierung inklusive Selbstmedikation tragen.

Noch nicht verbindlich, aber als geeignete Vorlage und mit einer nationalen Kampagne unterstützt, hatte im Herbst 2016 die Stiftung für Patientensicherheit Schweiz einen Medikamentenplan als Druckvorlage publik gemacht, welcher die wichtigsten neuen Erkenntnisse zu einem für Patienten verständlichen Medikationsplan erfüllt (**Abbildung 1**).

Die Apotheke kann bereits heute über einen sogenannten *Polymedikations-Check* (vgl. **Box 3**) einen Medikamentenplan erstellen. Idealerweise wird der auf Verordnungen und Patienteninformationen basierende Plan vom Arzt periodisch validiert. Die Dienstleistung Polymedikations-Check ist auch bestens geeignet,

Mein Medikamentenplan

NAME: Frau X

DATUM: 15.03.2017

WAS? Medikament Name mit Wirkstoffe und Form	WARUM? Grund der Anwendung	WANN?				WIE OFT? Hinweise zur Häufigkeit	WIE? Anwendungshinweise	WAS SONST? Bemerkungen z.B. Behandlungsdauer, Lagerung, verordnet von
		morgens	mittags	abends	vor dem Schlafen			
Medikamente, die ich regelmässig nehme								
Lamictal 25 mg	Epilepsie	1	0	0	0		unzerkaut mit Wasser	Neurologie Uni-Spital
Lamictal 50 mg	Epilepsie	1	0	1	0		unzerkaut mit Wasser	Neurologie Uni-Spital
Keppra 500 mg	Epilepsie	1/2	0	1/2	0		mit Tablettenteiler	Neurologie Uni-Spital
Triatec comp 5/25	Bluthochdruck	1	0	0	0		unzerkaut mit Wasser	Dr. A. Müller (Hausarzt)
Yasminelle	Verhütungsmittel	0	0	0	1		unzerkaut mit Wasser	Dr. B Meier (Frauenarzt)
Medikamente, die ich nur bei Bedarf nehme (Reserve)								
Irfen dolo 200mg	Schmerzen					Bei Bedarf: 8-12mal täglich 1-2 Tabletten	unzerkaut mit Wasser	Selbstmedikation
Jarsin 300mg	Erschöpfung	1		1				Selbstmedikation



Abbildung 1. Beispiel Medikamentenplan gemäss Vorlage Stiftung Patientensicherheit [16]

um Anwendungsprobleme (zum Beispiel Halbieren, Schluckprobleme) sowie Adhärenzprobleme aufzudecken und individualisierte Unterstützung anzubieten. Diese tarifierte Dienstleistung kann jede Apotheke erbringen. Die internationale Literatur zeigt den Nutzen von solchen Apotheken-basierten Medikationsanalysen [17]. Eine RCT zum Polymedikations-Check in der Schweiz mit 450 Patienten zeigte, dass im Beratungsgespräch pro Patient 1,2 arzneimittelbezogene Probleme aufgedeckt wurden (zum Beispiel Adhärenz, Wissensdefizite). Dabei war die objektive Adhärenz auf sehr hohem Niveau (88,0 vs 87,5 %), und signifikante Effekte konnten nur in Subgruppen (zum Beispiel Thrombozytenaggregationshemmer, Protonenpumpeninhibitoren) beobachtet werden [18]. Weitere Analysen aus dieser RCT zeigten, dass auch in der Schweiz bei Patienten mit Polypharmazie (6,8 +/- 2,92 Medikamente) nur 47,4 % im Besitz eines Medikamentenplanes waren.

Fazit: Jeder Patient sollte einen stets aktuellen Me-

dikamentenplan mit sich tragen oder elektronisch abfragen können. Für Epilepsiepatienten ist diese Forderung noch imperativer zu verstehen. Mit Blick auf das elektronische Patientendossier besteht die Hoffnung, dass der dringend erforderliche nationale Medikamentenplan auch in der Schweiz flächendeckend zur Anwendung kommt, ob in elektronischer Form oder in gedrucktem Format.

Wochendosiersystem

In dieser Ausgabe (siehe Beitrag von I. Arnet) werden eingehend die Problematik der Adhärenz abgehandelt und die vielfältigen Interventionsmöglichkeiten diskutiert. Generell empfiehlt sich für chronische Patienten die Nutzung eines Wochendosiersystems, da die Adhärenz dadurch nachweislich verbessert wird [19, 20]. Dies gilt im besonderen Masse für Epilepsiepatienten-

Box 3: Polymedikations-Check

Mit Hilfe eines strukturiert geführten Gesprächs unterstützt der Apotheker die Patienten, damit sie ihre Medikamente zum richtigen Zeitpunkt und in der richtigen Dosierung einnehmen, und er interveniert bei Handhabungsproblemen sowie Wissenslücken. Diese nach LOA IV [9] tarifierte Dienstleistung der Apotheke ist auf Patienten abgestimmt, die im Rahmen ihrer Therapie mehr als vier Medikamente während mehr als drei Monaten einnehmen müssen. Die Kosten für diese auf die Medikamentenanwendung ausgerichtete Medikationsanalyse (45 TP), wie auch der Einsatz eines Wochendosiersystems für jeweils drei Monate, können mit Einverständnis des Patienten – maximal zweimal jährlich – zu Lasten der Krankenkassen abgerechnet werden.

ten. Der Arzt kann ohne weitere Spezifikation eine sog. „Medikamenten-Dosierbox“ verordnen, welche gemäss Mittel- und Gegenständeliste (MiGel) als Pflichtleistung in der Grundversicherung abgerechnet wird. In der Apotheke kann dann aus einer Vielzahl von Modellen das für den Patienten geeignete Wochendosiersystem ausgewählt werden, welches die Patienten in der Regel selbst einmal pro Woche richten. Sobald die Therapie sehr komplex wird und der Patient Unterstützung beim Richten benötigt, kann die Apotheke das Richten der Medikamente übernehmen. Für Patienten, welche mindestens drei unterschiedliche Arzneimittel-Spezialitäten gleichzeitig in einer Woche einnehmen müssen, kann gemäss Tarifvertrag LOA IV [9] die Apotheke für diese Dienstleistung 20 TP verrechnen. Der Arzt kann diese Dienstleistung verordnen mit dem Vermerk „Wochendosiersystem“.

Einige Apotheken bieten auch die individualisierte Verblisterung an, welche zum gleichen Tarif verrechnet werden kann. Diese sehr hilfreiche Unterstützung des Patienten ermöglicht die sehr hygienische Verpackung mit exakter Bezeichnung des Inhaltes inkl. Farbe, Form, Grösse und Verfalldatum und neu auch einer Abbildung für jede einzelne Arzneiform.

Eine konkrete Anwendung zeigt das Fallbeispiel der Patientin A (JG 1991). Über mehrere Wochen erfolgt eine Therapieumstellung mit sehr komplexem Therapieplan (Abbildung 2), welche für die Patientin in 2-wöchentlichem Rhythmus verblistered abgegeben wird (Abbildung 3). Die Apotheke hat in diesem Beispiel die 7 Einzeldosen in einem einfacheren und auch kostengünstigeren Therapieplan umgesetzt mit total nur noch 5 Einzeldosen pro Tag (Ersatz von 2 x 25 mg Lamotrigin durch die verfügbare Dosierung 50 mg).

Fazit: Wochendosiersysteme sind äusserst wertvolle Hilfsmittel für die Unterstützung der Adhärenz. Besonders bei Epilepsitherapien ist es wichtig, dass der Therapieplan exakt umgesetzt wird. Das Auslassen einer Dosis oder die irrtümliche doppelte Einnahme sind

20.02. – 05.03.2017:	Lamotrigin 25mg Levetiracetam 500mg	2 – 0 – 2 ½ – 0 – ½
06.03. – 19.03.2017:	Lamotrigin 25mg Levetiracetam 500mg	3 – 0 – 2 ½ – 0 – ½
20.03. – 02.04.2017:	Lamotrigin 50mg Levetiracetam 500mg	2 – 0 – 1 ½ – 0 – ½
03.04. – 16.04.2017:	Lamotrigin 50mg Levetiracetam 500mg	2 – 0 – 1½ ½ – 0 – ½
Ab 17.04.2017:	Lamotrigin 50mg Levetiracetam 500mg	2 – 0 – 2 ½ – 0 – ½

Abbildung 2. Therapieplan für Frau A (JG 1991) mit komplexer Therapieumstellung der Antiepileptika über 8 Wochen.



Abbildung 3. Blister für Woche 6.3.-12.3.17

häufige Fehler, welche einfach zu vermeiden sind. Daher sollen Wochendosiersysteme und allenfalls auch das Richten durch die Apotheke sinnvoll eingesetzt und genutzt werden.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Antiepileptika und vor allem auch zwischen Antiepileptika und anderen Medikamenten bei Polypharmazie sind sehr häufig und stellen ein relevantes Risiko für den Patienten dar. Jede Schweizer Apotheke nutzt den in die Apothekensoftware integrierten Interaktionscheck basierend auf der Datenbank der ABDATA (ein Unternehmensbereich der Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH), welche durch HCI Solutions AG für die Schweiz aufbereitet wird. Diese Datenbank teilt Wechselwirkungen 6 Schweregrade zu (vgl. Box 3) mit konkreten Anweisungen zum Management durch die Apotheke.

Einschränkend gelten für alle in Apotheken- oder Verordnungssoftware integrierte Datenbanken

- die Software prüft stets nur paarweise auf potenzielle Wechselwirkungen. Die Prüfung auf das Zusammenspiel multipler Wechselwirkungen bei Polypharmazie wird bis jetzt durch keine Software unterstützt.

- b) automatisierte Interaktions-Checks warnen vor potenziell riskanten Kombinationen bei Therapiestart und während einer Therapie. Jedoch warnt bis jetzt keine automatisierte Software, weder in der Apotheke noch beim Arzt, vor Wechselwirkungseffekten beim Absetzen einer Therapie.

Diese relevanten Einschränkungen gilt es, in der Praxis stets zu beachten. Daher gilt ein automatisierter Interaktions-Check als eventuell hilfreich, aber letztlich muss für jeden Patienten und bei jeder Medikamentenabgabe geprüft werden, ob ein Wechsel in einer bestehenden Therapie erfolgte (zum Beispiel Neubeginn oder Stopp eines Medikaments).

Um die meist nicht relevante Flut an Wechselwirkungsmeldungen und die gut dokumentierte Problematik „override and alert fatigue“ [21] zu reduzieren, können Filter bezüglich Schweregrad und Beobachtungszeitraum (meist 6 Monate) konfiguriert werden. Dies führt wiederum zu einer weiteren Schwachstelle, weil zum Beispiel eine Dauertherapie mit ½ Tablette Marcoumar® (Phenprocoumon, Packung zu 100 Stücken) pro Tag eine Reichweite von 200 Tagen ergibt, so dass dieses Medikament in den meisten automatisierten Interaktions-Checks ausserhalb des Beobachtungszeitraumes fällt. Analoges gilt für die hormonelle Kontrazeption mit Packungsgrößen von bis zu 12 Monaten, eine in der Epilepsiebehandlung sehr relevante Wechselwirkung [22].

Fazit: Potenzielle Wechselwirkungen sind unter Antiepileptika häufig, und sie können sehr relevante Auswirkungen zeigen [23]; oft werden Dosisanpassungen bzw. eine Neueinstellung der Therapie erforderlich. Dabei gilt es zu beachten, dass diese Gleichgewichte auch bei Therapiestopp wieder neu eingestellt werden müssen. Der automatisierte Interaktions-Check in der Apotheken- oder Praxissoftware bietet nur ungenügende

Sicherheit – jede Arzneimittelkombination muss individuell beurteilt werden.

Nebenwirkungen und Beratung in der Apotheke

Wie bereits zu Beginn erwähnt, sind Anfallsfreiheit, die Vermeidung von Nebenwirkungen und die Lebensqualität die wesentlichen Ziele jeder antiepileptischen Pharmakotherapie. In der ambulanten Praxis sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) ein häufiges Problem für Epilepsiepatienten. Insbesondere bei Therapiestart gilt es, die Nebenwirkungen zu Beginn der Behandlung wenn möglich zu akzeptieren, da sie sich oft nach wenigen Wochen deutlich mindern oder gar verschwinden. Umstellungen von Antiepileptika der alten Generation, wie zum Beispiel Phenytoin/Carbamazepin auf zum Beispiel Lamotrigin/Levetiracetam sollten bei gleicher Wirksamkeit die Vorteile von geringerem Interaktionspotenzial und geringerer Nebenwirkungsrate ermöglichen. Dennoch sind UAWs ein häufiges Problem und auch eine häufige Befürchtung der Patienten.

Die niederschwellig erreichbaren Apotheken wären als häufige Kontaktpunkte für Epilepsiepatienten eine mögliche Ressource, um diese Patientengruppe noch besser zu betreuen. Eine Beobachtungsstudie in Spitälern in Australien zeigte eine hohe Prävalenz von UAWs (31 %), welche in der Beratung durch klinische Pharmazeuten aufgedeckt wurden, aber durch die Patienten nur selten (5 %) gemeldet werden [24]. Die Literatur ist äusserst spärlich zu Interventionsstudien und Beobachtungsstudien mit Einbezug von Apothekerinnen in die Betreuung von Epilepsiepatientinnen. Eine systematische Review in 2016 ergab nur einige Studien bei hospitalisierten Patienten und nur eine kontrollierte Studie („before-and-after design“) aus der ambulanten Praxis aus dem UK [25]. Diese Studie mit kleiner Fallzahl zeigt

Box 4: Management Wechselwirkungen im Fallbeispiel gemäss **Abbildung 1**

Die Apothekensoftware zeigt 6 verschiedene potenzielle Wechselwirkungen, wobei 2 klinisch relevant sein können:

- Die Kombination Jarsin®-Yasminelle®: Da das Johanniskrautpräparat nicht ärztlich verordnet ist, muss die Apotheke ein Absetzen dieser Selbstmedikation anordnen, um eine Reduktion der kontrazeptiven Wirkung zu verhindern.
- Die Wechselwirkung von Lamotrigin mit Yasminelle®: Die Empfehlung gemäss Box 3 lautet auf „Überwachung/Anpassung“ mit der Empfehlung „Hier sind in jedem Fall Massnahmen erforderlich“. Hier ist die Umsetzung dieser Handlungsanweisung schwieriger. Entweder die Apothekerin a) vertraut darauf, dass der Neurologe die Verordnung des Kontrazeptivums kennt und die Dosierung von Lamotrigin® entsprechend angepasst hat, b) stützt sich auf die Information der Patientin, dass beide beteiligten Ärzte informiert sind oder c) nimmt Rücksprache mit dem Neurologen. Sehr wichtig ist in diesem Beispiel, dass bei allfälligem Absetzen von Yasminelle® oder bei Umstellung auf ein Desogestrel-Präparat die Dosierung von Lamotrigin wieder angepasst bzw. reduziert werden muss.

Tabelle 1: Klassen und Schweregrade der Wechselwirkungen in der Schweizer Apothekensoftware [26].

	Neue Klassifikation	Erläuterungen
1	Kontraindiziert	Die beiden Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewandt werden, weil schwerwiegende Folgen dokumentiert sind.
2	Vorsichtshalber kontraindiziert	Die beiden Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewandt werden, weil schwerwiegende Folgen auf theoretischer Grundlage angenommen werden müssen.
3	Überwachung/Anpassung	Hier sind in jedem Fall Massnahmen erforderlich: Alternativarzneimittel, zeitliche Trennung der Einnahme, Dosisanpassung, Dosisbegrenzung, Überwachung auf unerwünschte Wirkungen.
4	Bei Risikofaktor Überwachung/Anpassung	Hier sind Massnahmen erforderlich, wenn bestimmte Umstände vorliegen: zum Beispiel Risikofaktoren, hohe Dosierung, bestimmte Reihenfolge der Anwendung, länger dauernde Therapie.
5	Vorsichtshalber überwachen	Die Interaktion ist theoretisch möglich, aber bislang nicht dokumentiert, oder tritt nur in Einzelfällen auf, ohne dass Risikofaktoren bekannt sind, oder führt nur zu etwas verstärkten Nebenwirkungen.
6	Keine Massnahmen	<i>In der Regel keine Massnahmen erforderlich</i>

te, dass ein 30 Minuten-Beratungsgespräch mit dem Apotheker signifikante Verbesserung der Adhärenz ergab [27].

Fazit: Es bleibt unklar, wie häufig UAWs und Adhärenzprobleme in der Apotheke zur Sprache kommen, welche dem behandelnden Arzt nicht zur Kenntnis gelangen. Zudem führt die Ansprache der Adhärenz eventuell zu unterschiedlichen Antworten in der Apotheke bzw. beim Arzt. Nur eine intensiviertere interprofessionelle Zusammenarbeit und Transparenz können diese Problematik entschärfen. Anstrengungen sind von beiden Seiten erforderlich, und gemeinsame Fortbildungen oder interaktive interprofessionelle Workshops wären nötig, um Optimierungen zu erzielen.

Referenzen

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [accessed 10-03-2017]; Available from: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amlInformationen/Lieferengpaesse/LieferengpassTabelle.pdf;jsessionid=976E5CA2671ED56E33464C82>
2. Beutler M, Hersberger KE. Dringliche Arzneimittelabgabe ohne Rezept. *pharmaJournal* 2010; 16: 5-8
3. Atif M, Azeem M, Sarwar MR. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *SpringerPlus* 2016; 5: 182
4. Bundesamt für Gesundheit (BAG); Allgemeine Bestimmungen zur Spezialitätenliste [accessed 10-03-2017]; Available from: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/arzneimittel/allgemeine-bestimmungen-zur-sl.pdf.download.pdf/Allgemeine%20Bestimmungen%20zur%20Spezialit%C3%A4tenliste.pdf>
5. Duh MS, Cahill KE, Paradis PE et al. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2317-2328
6. Bundesamt für Gesundheit (BAG); Faktenblatt Generika [accessed 10-03-2017]; Available from: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/rev-preisfestsetzung-arzneimittel-einzelfall/faktenblatt-01.02.2017-generika.pdf.download.pdf/Faktenblatt%20vom%2001.02.2017%20Generika.pdf>
7. European Medicines Agency (EMA); Guideline on the investigation of bioequivalence [accessed 10-03-2017]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

8. Bundesamt für Gesundheit (BAG); Selbstbehalt bei Arzneimitteln [accessed 10-03-2017]; Available from: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/arsneimittel/rundschreiben-zum-differenzierten-selbstbehalt-umsetzung-per-01.09.2016.pdf.download.pdf/Rundschreiben%20zum%20differenzierten%20Selbstbehalt%20Umsetzung%20per%201.%20September%202016.pdf>
9. Schweizer Apothekerverband pharmasuisse, santésuisse, curafutura; Tarifstrukturvertrag LOA IV/1 [accessed 10-03-2017]; Available from: http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/de/Themen/Strukturarifvertrag%20LOA%20unterzeichnet%20mit%20Anh%C3%A4ngen_d.pdf
10. Deutsche Epilepsiegesellschaft; Stellungnahme zur Substitution [accessed 10-03-2017]; Available from: <http://www.epilepsie-vereinigung.de/wp-content/uploads/2014/07/Stellungnahme-zur-Substitution.pdf>
11. Botermann L, Monzel K, Krueger K et al. Evaluating patients' comprehensibility of a standardized medication plan. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 1229-1237
12. Brühwiler LD, Schönenberg ST, Hersberger KE, Lutters M. Verständlichkeit und Darstellung von Medikationsplänen: Wird die Patientensicht berücksichtigt? *PRAXIS* 2016; 105: 1249-1254
13. Krüger-Brand HE. Arzneimitteltherapie: Medikationsplan für mehr Sicherheit. *Dtsch Arztebl International* 2015; 112: 1410-1413
14. Waltering I, Schwalbe O, Hempel G. Discrepancies on medication plans detected in German community pharmacies. *J Eval Clin Pract* 2015; 21: 886-892
15. Deutscher Apothekerverband; Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP) [accessed 10-03-2017]; Available from: http://www.abda.de/fileadmin/assets/Medikationsmanagement/DAV_FAQ_BMP_20160629.pdf
16. Stiftung Patientensicherheit Schweiz; Medikamentenplan [accessed; Available from: http://www.patientensicherheit.ch/dms/Aktionswoche/AKW16/Produkte_MP_FL/med-plan_A4_d_download/med.plan_A4_d_download.pdf
17. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 102-115
18. Messerli M, Blozik E, Vriends N, Hersberger KE. Impact of a community pharmacist-led medication review on medicines use in patients on polypharmacy – a prospective randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2016; 16: 145
19. Boeni F, Spinatsch E, Suter K et al. Effect of drug reminder packaging on medication adherence: a systematic review revealing research gaps. *Syst Rev* 2014; 3: 29
20. Hersberger K, Boeni F, Arnet I. Dose-dispensing service as an intervention to improve adherence to polymedication. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6: 413-421
21. Nanji KC, Slight SP, Seger DL et al. Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients. *J Am Med Informatics Assoc* 2014; 21: 487-491
22. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015; 28: 66-70
23. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014; 16: 409-431
24. Manan MM, Rusli RA, Ang WC et al. Assessing the pharmaceutical care issues of antiepileptic drug therapy in hospitalised epileptic patients. *J Pharm Pract Res* 2014; 44: 83-88
25. Reis TM, Campos MS, Nagai MM, Pereira LR. Contributions of pharmacists in the treatment of epilepsy: A systematic review. *Am J Pharm* 2016; 8: e55-e60
26. e-mediati; Einführung neuer Klassifikation für Interaktionen [accessed 10-03-2017]; Available from: http://www.pharmavista.net/downloads/company/download/D1_Neue_Klassifikation_IA.pdf
27. Fogg A, Staufenberg EF, Small I, Bhattacharya D. An exploratory study of primary care pharmacist-led epilepsy consultations. *Int J Pharm Pract* 2012; 20: 294-302

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Kurt E. Hersberger
Pharmaceutical Care Research Group
Klingelbergstrasse 50
CH 4056 Basel
Tel. 0041 61 207 14 26
Fax 0041 61 207 14 28
kurt.hersberger@unibas.ch