

§ Substitutionsausschlussliste

In der Substitutionsausschlussliste des G-BA finden sich Wirkstoffe mit den zugehörigen Darreichungsformen, für die in der Apotheke kein Austausch auf ein wirkstoffgleiches preisgünstigeres oder rabattiertes Arzneimittel vorgenommen werden darf. Was das für den Arzt bedeutet, erläutert der folgende Text.

Der untersagte Austausch betrifft unter anderem Darreichungsformen wie transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer oder Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit, vor allem aber Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite. Ausschlaggebend für die Entscheidung des G-BA, welche Wirkstoffe für eine Substitution ungeeignet sind, ist eine enge therapeutische Breite der Wirkstoffe. Hier können geringfügige Änderungen der Dosis zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen.

Diese Festlegungen dienen der Verbesserung der Therapiesicherheit für Patienten und bedeuten, dass das verordnete Präparat unabhängig von der Kennzeichnung des Aut-idem-Feldes in der Apotheke abgegeben werden muss.

Ärzten wird grundsätzlich empfohlen, Präparate, deren Wirkstoffe in der Substitutionsausschlussliste stehen, nicht als Wirkstoff, sondern konkret unter dem Handelsnamen des Fertigarzneimittels zu verordnen. So können Rückfragen vermieden werden. Im Falle einer Erstverordnung soll der Arzt ein möglichst wirtschaftliches Arzneimittel auswählen – wenn möglich ein Präparat mit Rabattvertrag bei der entsprechenden Krankenkasse [2, 3].

Die Substitutionsausschlussliste als Teil B der Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist seit dem 10. Dezember 2014 gültig, wobei die letzte Ergänzung um acht Wirkstoffe zum 1. August 2016 in Kraft getreten ist [1].

Tabelle 1: Substitutionsausschlussliste [1]

Wirkstoff	Applikationsform
Betaacetyldigoxin	Tabletten
Buprenorphin	Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer (z. B. bis zu 3 bzw. bis zu 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Carbamazepin	Retardtabletten
Ciclosporin	Lösung zum Einnehmen, Weichkapseln
Digitoxin	Tabletten
Digoxin	Tabletten
Hydromorphon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Stunden) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Levothyroxin-Natrium	Tabletten
Levothyroxin-Natrium und Kaliumjodid (fixe Kombination)	Tabletten
Oxycodon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Stunden) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Phenobarbital	Tabletten
Phenprocoumon	Tabletten
Phenytoin	Tabletten
Primidon	Tabletten
Tacrolimus	Hartkapseln
Valproinsäure	Retardtabletten

Substitutionsausschluss am Beispiel Levothyroxin

Eine enge therapeutische Breite ist beispielsweise bei dem Schilddrüsenhormon Levothyroxin gegeben. Levothyroxin wird immer individuell dosiert, da die benötigte Dosis von Indikation, Alter, Körpergewicht und Begleiterkrankungen abhängt. Der Wirkungseintritt ist nach drei bis fünf Tagen festzustellen, die pharmakologische Halbwertszeit liegt bei etwa sieben Tagen. Bei einem Wechsel auf ein Präparat eines anderen Herstellers kann es zu Änderungen des TSH-Spiegels und zu unerwünschten Wirkungen kommen. Die Notwendigkeit einer solchen Dosisanpassung kann durch eine engmaschige Überwachung des klinischen Ansprechens des Patienten und zusätzliche Kontrollen der Laborwerte, insbesondere des TSH-Spiegels, festgestellt werden. Um diese zusätzlichen Kontrollen zu vermeiden, wird daher ein Austausch dieser Präparate in der Apotheke unter allen Umständen vermieden und ausgeschlossen [5].

Neben- und Wechselwirkungen

Unerwünschte Wirkungen der Levothyroxin-Therapie können am Herz-Kreislauf-System und am Skelett auftreten (als Folge einer Hyperthyreose bei Überdosierung) oder sich als Gewichtszunahme und Obstipation manifestieren (als Folge einer Hypothyreose bei Unterdosierung). Zu den Wechselwirkungen zählen eine Wirkungsverstärkung von Cumarinen sowie die Wirkungsverminderung von oralen Antidiabetika; andererseits können Colestyramin, Rifampicin, aluminium- und eisenhaltige Präparate sowie Calciumcarbonat die Levothyroxin-Wirkung verringern [5].

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Juli 2018 die geplante Einführung einer geänderten Zusammensetzung des Levothyroxin-haltigen Arzneimittels der Firma Merck befürwortet. Die neue Zusammensetzung mit anderen Hilfsstoffen soll die Stabilität des Wirkstoffs verbessern, sodass der deklarierte Arzneistoffgehalt über den gesamten Haltbarkeitszeitraum des Arznei-

mittels eingehalten werden kann. Diese Änderung ist nach Information des BfArM im 2. Quartal 2019 geplant [6].

Obwohl es sich nach Änderung der Zusammensetzung formal um das gleiche Arzneimittel handeln wird, sind auch hier die oben genannten Kriterien für Kontrollen wie bei der Umstellung auf ein anderes Präparat zu beachten. Eine zusätzliche Information wird in Form eines Rote-Hand-Briefes zur Einführung des geänderten Präparates erfolgen [7]. Da in Deutschland eine große Auswahl an wirkstoffgleichen Präparaten vorhanden ist, werden nur wenige Patienten betroffen sein.

Fazit

- Ärzten wird grundsätzlich empfohlen, Wirkstoffe der Substitutionsausschlussliste unter Angabe des Handelsnamens zu verordnen.
- Die Substitutionsausschlussliste enthält vorwiegend Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite, die in der Apotheke auch ohne Aut-idem-Kreuz nicht ausgetauscht werden dürfen.

Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss: Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VII: Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem). <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/11/>
- [2] Die Substitutionsausschlussliste. *Verordnungsforum* 2015; 33: 14–5
- [3] Neue Liste: Substitutionsausschluss. *Verordnungsforum* 2016; 39: 24–5
- [4] Reiners C: Vorsicht beim Austausch von Levothyroxin. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 2008; 14: 65. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-14-2008/vorsicht-beim-austausch-von-levothyroxin>
- [5] Fachinformation Euthyrox® Tabletten, Stand: Juni 2018. <https://www.fachinfo.de/pdf/000811>
- [6] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: E-Mail vom 8. November 2018
- [7] Paesler J, Frizler M, Grüger T: Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2018; 3: 4–10. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2018/3-2018.pdf?__blob=publicationFile&v=12