

III.A.4 Substitutionsausschlussliste

Mit Verabschiedung der Substitutionsausschlussliste wurden verschiedene Wirkstoffe in bestimmten Darreichungsformen grundsätzlich von einer Substitution, also von einem Austausch auf ein wirkstoffgleiches Generikum, ausgeschlossen. Was dies für die Umsetzung in der Apothekenpraxis bedeutet, wird im vorliegenden Kapitel erläutert.

Grundlagen

Es gibt verschiedene Wirkstoffe bzw. Arzneimittelgruppen, bei denen ein Austausch auf ein formal wirkstoffgleiches Präparat kritisch zu hinterfragen ist. Therapieprobleme können sich bei solch einem Austausch zum Beispiel durch Wirkstoffspiegelschwankungen ergeben oder auch durch die unterschiedliche Handhabung von Devices (z. B. bei Inhalationsgeräten).

Zwar haben sowohl der Arzt durch Setzen eines Autidem-Kreuzes als auch die Apotheke durch Anwendung pharmazeutischer Bedenken die Möglichkeit, einen Austausch auf Vergleichspräparate zu vermeiden, wenn ein Wechsel potenziell zu Therapieproblemen führen könnte. Um aber bei besonders kritischen Wirkstoffen einen Austausch generell zu verbieten und somit die Therapiesicherheit zu erhöhen, gibt es seit 2014 die sogenannte Substitutionsausschlussliste. In § 129 Sozialgesetz Buch V (SGB V) ist geregelt, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dafür zuständig ist, solche Wirkstoffe auszuwählen, bei denen ein verordnetes Arzneimittel nicht durch ein wirkstoffgleiches Präparat ersetzt werden darf.

Auszug aus § 129 Abs. 1a

„Der Gemeinsame Bundesausschuss gibt in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 unverzüglich Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. Der Gemeinsame Bundesausschuss bestimmt in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 die Arzneimittel, bei denen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b ausgeschlossen ist; dabei sollen insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden.“

Ein Wirkstoff kann nach der Verfahrensordnung des G-BA für die Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste bestimmt werden, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- Schon eine kleine Änderung der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffs kann Wirkungsveränderungen nach sich ziehen (Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite).
- Ein Austausch auf ein wirkstoffgleiches Arzneimittel kann Therapieprobleme nach sich ziehen, die nicht nur durch die individuelle Situation des Patienten begründet sind.
- In der Fachinformation zum Arzneimittel ist hinterlegt, dass die Therapie unter besonderer Kontrolle ablaufen muss und daher ein Austausch ohne ärztliche Prüfung nicht möglich ist.

Die vom Austausch ausgeschlossenen Wirkstoffe sind in Teil B der Anlage VII zur Arzneimittel-Richtlinie des G-BA aufgeführt. Aktuell umfasst die Substitutionsausschlussliste die in der Tabelle dargestellten Wirkstoffe (Stand 07/2019).

Bei den Wirkstoffen der Substitutionsausschlussliste handelt es sich überwiegend um Wirkstoffe, die eine enge therapeutische Breite haben und die bei besonders kritischen Indikationen eingesetzt werden. Ein Wechsel eines verordneten Arzneimittels birgt bei diesen Stoffen immer das Risiko von Therapieproblemen, weil schon geringste Wirkstoffschwankungen negative Auswirkungen haben können.

Mit dem Substitutionsverbot wird sichergestellt, dass ein Wechsel (wenn überhaupt) nur unter ärztlicher Aufsicht, das heißt mittels eines neuen Rezepts erfolgt. Ein Austausch auf wirkstoffgleiche Generika in der Apotheke, zum Beispiel aufgrund von Rabattverträgen, ist bei Arzneimitteln, die einen Wirkstoff der Substitutionsausschlussliste in der genannten Darreichungsform enthalten, nicht erlaubt.

Praxistipp

Die Opiode der Substitutionsausschlussliste haben eine Sonderstellung, da es sich hier nicht um ein generelles Austauschverbot für diese Wirkstoffe handelt, sondern das Verbot nur für Präparate mit abweichender Applikationshäufigkeit bzw. Applikationshöchstdauer gilt. Siehe Abschnitt „Sonderfall Opiode“.

Tab. 4.1 III.A.4/1 Wirkstoffe auf der Substitutionsausschlussliste

Wirkstoff	Darreichungsformen
Betaacetyldigoxin	Tabletten
Buprenorphin	Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer (z. B. bis zu drei bzw. vier Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.
Carbamazepin	Retardtabletten
Ciclosporin	Weichkapseln + Lösung zum Einnehmen
Digitoxin	Tabletten
Digoxin	Tabletten
Hydromorphon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.
Levothyroxin-Natrium	Tabletten
Levothyroxin-Natrium + Kaliumiodid (fixe Kombination)	Tabletten
Oxycodon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.
Phenobarbital	Tabletten
Phenprocoumon	Tabletten
Phenytoin	Tabletten
Primidon	Tabletten
Tacrolimus	Hartkapseln + Hartkapseln (retardiert)
Valproinsäure (auch als Natriumvalproat und Valproinsäure in Kombination mit Natriumvalproat)	Retardtabletten

Umsetzung in der Praxis

Was muss die Apotheke nun beachten, wenn sie ein Rezept über ein Arzneimittel erhält, das einen Wirkstoff der Substitutionsausschlussliste enthält?

Wichtig ist zunächst wie bei allen Rezepten, dass genau das verordnete Präparat in die EDV eingegeben wird. Nur davon ausgehend können weitere Aussagen bezüglich der Austauschbarkeit getroffen werden. Eine reine Wirkstoffsuche, die mittels der EDV nach wie vor möglich ist, ist hier fehleranfällig, da ein konkret verordnetes Arzneimittel mit Austauschverbot nicht durch wirkstoffgleiche Generika ersetzt werden darf.

Falls der Arzt ein Präparat nicht eindeutig verordnet hat oder nur eine Wirkstoffverordnung vorliegt, so handelt es sich bei Arzneimitteln, die einem Austauschverbot unterliegen, um unklare Verordnungen. Vor der Abgabe muss dann eine Ergänzung bzw. Korrektur durch den Arzt erfolgen.

Nach Eingabe des verordneten Arzneimittels startet die EDV in der Regel automatisch einen Suchlauf nach Rabattarzneimitteln. Darf ein Arzneimittel aufgrund der Substitutionsausschlussliste nicht ausgetauscht werden, so werden auch keine rabattierten wirkstoffgleichen Generika angezeigt – oft erscheint auch eine Warnmel-

dung, dass das gewählte Präparat einem Austauschverbot unterliegt.

Da Präparate der Substitutionsausschlussliste in den dort hinterlegten Darreichungsformen grundsätzlich nicht ausgetauscht werden dürfen, sind weder ein Autidem-Kreuz des Arztes noch die Anwendung pharmazeutischer Bedenken notwendig, um die Abgabe des verordneten Präparats abzusichern.

Vergleich Original/Import

Oft gibt es den Fall, dass zu einem verordneten Präparat der Substitutionsausschlussliste zwar keine rabattierten Generika angezeigt werden, wohl aber rabattierte Importe bzw. ein rabattiertes Original. Hintergrund ist, dass es sich bei Original und beziehungsweise zugelassenem Import um identische Präparate handelt. Ein entsprechender Austausch ist keine Substitution im arzneimittelrechtlichen Sinne.

In § 9 Abs. 1 Rahmenvertrag findet sich die Grundlage für diese Regelung.

Auszug aus § 9 Abs. 1 Rahmenvertrag:

„Hat der Vertragsarzt [...] c) ein Fertigarzneimittel verordnet, das von der Substitutionsausschlussliste nach § 129 Absatz 1a Satz 2 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie

Anlage VII Teil B) erfasst ist [...], hat die Apotheke nach Maßgabe des § 11 eine Auswahl gemäß den folgenden Sätzen zu treffen (solitärer Markt):

1. Bei Verordnung eines Referenzarzneimittels umfasst der Auswahlbereich dieses Fertigarzneimittel sowie dessen Importarzneimittel.
2. Bei Verordnung eines Importarzneimittels umfasst der Auswahlbereich das Referenzarzneimittel sowie dessen Importarzneimittel.
3. Bei Verordnung eines Betäubungsmittels sind zusätzlich zum Auswahlbereich die Voraussetzungen nach Absatz 3 Buchstabe f) zu beachten.“

Damit ist mit dem Rahmenvertrag in der Fassung vom 01.01.2019 ein Passus eingefügt worden, der dies explizit regelt.

Das bedeutet für die Apotheke: Hat der Arzt ein Original verordnet, das laut Substitutionsausschlussliste nicht ausgetauscht werden darf, und gibt es zum verordneten Original rabattierte Importarzneimittel, so ist ein Austausch auf das Rabattarzneimittel erforderlich. (Ausnahme nach vdek-Arzneiversorgungsvertrag: Der Arzt hat einen solchen Austausch durch einen Zusatzvermerk eindeutig untersagt, z. B. „kein Austausch aus medizinisch-therapeutischen Gründen“.) Umgekehrt hat ein rabattiertes Original natürlich auch Vorrang vor nicht rabattierten Importen.

Nichtverfügbarkeit und Notdienst

Wie zuvor beschrieben handelt es sich bei dem Austauschverbot für Präparate der Substitutionsausschlussliste um ein generelles Verbot. Ausnahmen davon, wie es sie beispielsweise im Rahmenvertrag für die Nichtabgabe von Rabattarzneimitteln gibt (z. B. Nichtverfügbarkeit, Notdienst), sind hier bislang nicht vorgesehen.

In der Praxis muss die Apotheke also immer Rücksprache mit dem Arzt halten und eine Rezeptänderung erwirken, wenn das verordnete Präparat nicht abgegeben werden kann.

Beispiele dazu sind:

- Das verordnete Präparat ist nicht lieferbar.
- Das verordnete Präparat ist nicht vorrätig in der Apotheke, der Patient benötigt es aber dringend.
- Das verordnete Präparat soll im Notdienst abgegeben werden, ist aber nicht vorrätig bzw. kurzzeitig zu beschaffen.

Da es sich bei den Wirkstoffen der Substitutionsausschlussliste in der Regel um Arzneimittel handelt, die dauerhaft eingenommen werden, sollte man den Patienten gegebenenfalls auf diese Besonderheiten des Austauschverbots hinweisen, damit dieser sich rechtzeitig ein neues Rezept vom Arzt besorgt.

Auch ein weiteres Szenario ist denkbar: Der Patient bekommt regelmäßig ein bestimmtes Arzneimittel verordnet, bei der Folgeverordnung wird aber ein anderes Arzneimittel verschrieben. Dies kann zum Beispiel passieren, wenn der Patient einen Arzt in Vertretung aufsucht oder wenn die Folgeverordnung nicht

anhand der Patientenkartei ausgestellt wird. Auch in einem solchen Fall darf die Apotheke das verordnete Präparat nicht einfach auf das gewohnte Präparat austauschen, sondern muss zunächst eine Rezeptänderung erwirken.

Sonderfall Opioide

Seit August 2016 befinden sich drei Opioid-Wirkstoffe auf der Substitutionsausschlussliste. Die Besonderheit bei diesen Wirkstoffen ist, dass hier das Austauschverbot nicht generell gilt, sondern nur für Präparate, die sich in der Applikationshöchstdauer bzw. in den Applikationsintervallen unterscheiden.

Für **Buprenorphin** gilt: Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer (z. B. bis zu 3 bzw. bis zu 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ausgetauscht werden.

Für **Hydromorphon** gilt: Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Stunden) dürfen nicht gegeneinander ausgetauscht werden.

Für **Oxycodon** gilt: Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Stunden) dürfen nicht gegeneinander ausgetauscht werden.

Dies bedeutet, dass bei Arzneimitteln dieser Wirkstoffe durchaus ein Austausch vorgenommen werden darf, nämlich dann, wenn zwei Präparate sowohl hinsichtlich der „klassischen“ Aut-idem-Kriterien (gleicher Wirkstoff, identische Wirkstärke, identische Packungsgröße im Sinn des § 8 Rahmenvertrag, gleiche oder austauschbare Darreichungsform, Zulassung für mindestens ein gleiches Anwendungsgebiet, keine entgegenstehenden betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften) austauschbar sind, als auch die identische Anwendungshöchstdauer bzw. Anwendungshäufigkeit aufweisen.

Gibt es ausgehend vom verordneten Präparat nach den oben genannten Voraussetzungen Rabattarzneimittel, so muss bevorzugt ein Rabattarzneimittel abgegeben werden. Eine unbegründete Nichtabgabe des Rabattarzneimittels wird auch hier meistens eine (Null)Retaxation zur Folge haben.

Soll der Patient in einem solchen Fall nur das verordnete Präparat erhalten, so muss entweder der Arzt das Aut-idem-Kreuz setzen oder in der Apotheke der Austausch mittels pharmazeutischer Bedenken verhindert werden. Pharmazeutische Bedenken müssen nach § 14 Abs. 3 und 4) Rahmenvertrag auf dem Rezept wie folgt dokumentiert werden:

- Sonder-PZN 02567024 plus Faktor 8 bzw. 9,
- handschriftliche Begründung, abgezeichnet mit Datum und Kürzel.

Achtung! Auch bei Opioiden sollte nur ausgehend vom verordneten Präparat die Alternativsuche gestartet werden. Eine reine Wirkstoffsuche kann zu falschen Ergebnissen führen, da die Applikationshöchstdauer bzw. -häufigkeit dabei nicht berücksichtigt wird.

Rezeptbelieferung bei Opioiden der Substitutionsausschlussliste

Wird in der Apotheke also ein BtM-Rezept über ein Arzneimittel mit einem dieser Wirkstoffe vorgelegt, so muss auch hier zunächst geprüft werden, ob konkret ein Präparat verschrieben wurde. Eine Wirkstoffverordnung ist eine unklare Verordnung, da nicht genau ersichtlich ist, welches Präparat der Arzt meinte und muss vor der Rezeptbelieferung spezifiziert werden.

Dann wird die Aut-idem-Suche (meist automatisch) durch die EDV durchgeführt. In der Regel ist davon auszugehen, dass in der EDV die zugrunde liegende Applikationshöchstdauer bzw. Applikationshäufigkeit bei diesen Präparaten berücksichtigt wird, sodass als Ergebnis nur solche Arzneimittel angezeigt werden, die ausgetauscht werden dürfen – bzw. aufgrund von Rabattverträgen auch ausgetauscht werden müssen.

Werden aut-idem-fähige Präparate mit identischer Anwendung angezeigt, so muss geprüft werden, ob ein Austausch möglich ist oder ob anderweitige Gründe dagegen sprechen (z. B. pharmazeutische Bedenken, dringender Versorgungsbedarf, Lieferschwierigkeiten). Bei Nichtabgabe eines Rabattarzneimittels ist eine Dokumentation auf dem Rezept erforderlich!

Fällt das Präparat hingegen unter die Regelungen der Substitutionsausschlussliste, so darf nicht auf ein wirkstoffgleiches Generikum mit abweichender Applikationshäufigkeit ausgetauscht werden – unabhängig davon, ob der Arzt ein Aut-idem-Kreuz gesetzt hat oder nicht.

Quellen und rechtliche Grundlagen

- SGB V § 129
- Teil B Anlage VII der AM-RL des G-BA
- Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 15. Dezember 2019

FAQs zur Substitutionsausschlussliste

Verordnung über Prograf®

Frage: Zulasten der IKK Classic (IK 107202704) wurde Folgendes verordnet: „Prograf 1 mg HKP 100 St. N3 Eurim“. Der Wirkstoff Tacrolimus darf nicht ausgetauscht

werden, allerdings zeigt die EDV trotzdem einen Rabattartikel an. Was ist zu tun?

Antwort: Tacrolimus in der Darreichungsform Hartkapseln wird in Teil B der Anlage VII des G-BA aufgeführt und unterliegt damit einem generellen Substitutionsverbot auf wirkstoffgleiche Generika. Die angezeigten Rabattartikel (in der Abbildung am Prozentzeichen zu erkennen) sind alternative Importpräparate zum verordneten Import (Abb. III.A.4/1).

Analog zu Verordnungen mit Aut-idem-Kreuz gilt auch bei Wirkstoffen der Substitutionsausschlussliste, dass Original und bezugnehmende Importe gegeneinander austauschbar sind, da sie als identische Präparate angesehen werden. Daher werden Rabattarzneimittel angezeigt, die auf Grundlage des vorliegenden Rezepts vorrangig abzugeben sind.

Verordnung über Marcumar®

Frage: Wir kommen bei dieser Verordnung zu widersprüchlichen Ergebnissen: „Marcumar® Tabletten 98 St. N3“ (Krankenkasse: AOK Baden-Württemberg, IK 107815772). Geben wir Marcumar® ins Kassensystem ein, so übernimmt die EDV das Präparat ohne Nachfrage. In der Artikelübersicht finden wir aber verschiedene wirkstoffgleiche Rabattartikel. Müssen wir austauschen? Muss der Arzt ein Rabattarzneimittel verordnen?

Antwort: Der Wirkstoff Phenprocoumon ist Bestandteil der Substitutionsausschlussliste, das bedeutet, dass Arzneimittel mit dem Wirkstoff Phenprocoumon und der Darreichungsform Tabletten nicht gegen andere Arzneimittel ausgetauscht werden dürfen. Aus diesem Grund zeigt die EDV keinen Austausch an, sondern übernimmt das verordnete Präparat (manche EDV-Systeme zeigen diesbezüglich auch einen Hinweistext an).

Starten Sie in der Artikelübersicht der EDV eine Wirkstoffsuche, so werden zwar Rabattarzneimittel angezeigt, diese dürfen aber aufgrund des Substitutionsverbots nicht auf Grundlage des vorliegenden Rezepts abgegeben werden. Möchte der Arzt „preisgünstig“ verordnen, so kann er natürlich ein rabattiertes Präparat verordnen, er ist jedoch nicht dazu verpflichtet (Therapiehoheit). Ein Austausch darf in der Apotheke aus den genannten Gründen nicht erfolgen.

✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	AXICD	04983784	284,36	342,17	358,67	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	EMRA	08907395	284,36	342,17	358,67	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	FDPHA	11240598	284,36	342,17	358,67	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	BBFAR	02835298	286,26	344,39	361,00	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	B2BM	11236444	295,90	355,65	372,82	Rx	AV
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	+ALPH	12364196	300,00	357,53	377,84	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	ALLOE	06128764	315,63	378,68	397,00	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Kapseln	100 St.	N3	MEVIT	04779612	322,08	383,09	404,90	Rx	AV
A	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	EURIM	00000665	342,13	409,61	429,47	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	ORI	02146133	342,13	409,61	429,47	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	KOHL	00008585	347,37	415,74	435,90	Rx	
✓	✓	PROGRAF 1 mg Hartkapseln	100 St.	N3	HAEMP	11714056	347,54	415,93	436,11	Rx	

Abb. III.A.4/1 Auszug Original/Import-Vergleich Prograf®, Lauer-Taxe, Stand Juli 2019

R	IÜ	§	ARTIKELNAME	MENGE	EINH.	NG	ANBIET...	PZN	TAXE-EK	GKV
A			BUPRENORPHIN-ratiopharm 35 µg/h Matrix 20mg/Pfl.3T	10	St	N2	RATIO	07563373	80,40	fr
✓			BUPRENORPHIN AWD Matrix 35 µg/h PFT 20mg/Pfl.3T	10	St	N2	TEVA	04406986	80,40	fr
✓			BUPRENORPHIN Libra-Pharm 3 Tage 35 µg/h 20mg/Pfl.	10	St	N2	LIBRA	12650298	117,40	(fr),zz

Abb. III.A.4/2 Auszug Aut-idem-Suche zu Buprenorphin ratio, Lauer-Taxe, Stand Juli 2019

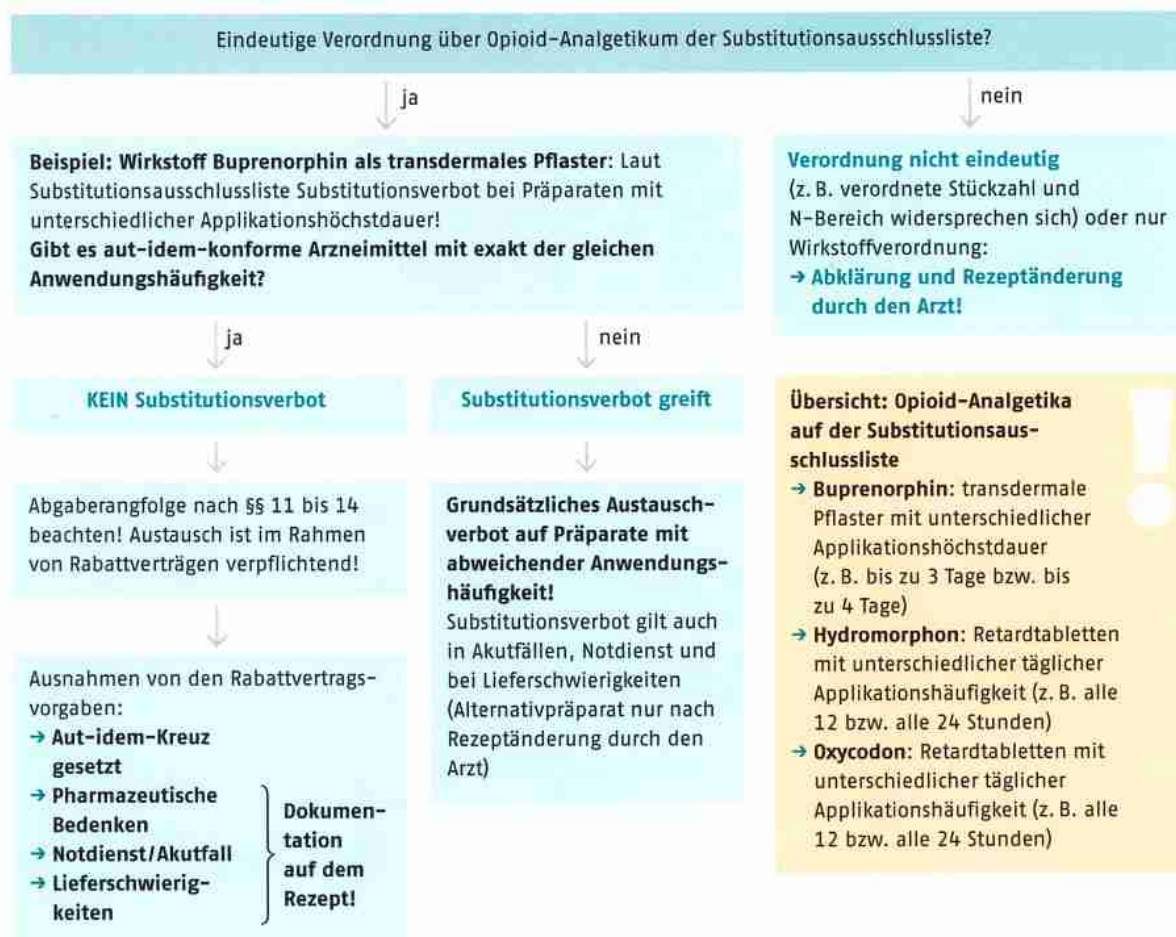


Abb. III.A.4/3 Substitutionsausschluss bei unterschiedlicher Applikationsdauer des TTS

Verordnung über Buprenorphin-Pflaster

Frage: Wie funktioniert das Austauschverbot bei „Buprenorphin-Pflastern“? Wir haben ein Rezept über „Buprenorphin ratio 35 µg/h Matrix 20 mg/Pfl. 3 Tage 10 St. N2, Dosierung gemäß schriftlicher Anweisung“. Es gibt in dieser Stärke Pflaster, die alle 3 Tage gewechselt werden, und solche, die alle 4 Tage gewechselt werden. Für die Krankenkasse (AOK Rheinland/Hamburg, IK 104212505) wäre das 3-Tages-Pflaster („BUP 3-Tagepflaster Libra-pharm“, gleiche Wirkstärke/Beladung, gleiche Packungsgröße) rabattiert. Dürfen wir es abgeben?

Antwort: Der Wirkstoff Buprenorphin steht, wie schon von Ihnen erwähnt, auf der Substitutionsausschlussliste. Es gibt also Fälle, in denen ein Austausch verboten ist.

Für Buprenorphin gilt: Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer (z. B. bis zu 3 bzw. bis zu 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ausgetauscht werden.

Das heißt, nur Präparate mit identischer Applikationshöchstdauer dürfen bzw. müssten im Rahmen von Rabattverträgen gegeneinander ausgetauscht werden.

Ausgehend von Ihrem verordneten Präparat zeigt die EDV drei gegeneinander austauschbare Arzneimittel an, eines davon ist bei der angegebenen Krankenkasse rabattiert (Abb. III.A.4/2).

Nach den Vorgaben der Substitutionsausschlussliste dürfen beim Wirkstoff Buprenorphin nur 3-Tages-Pflaster gegen 3-Tages-Pflaster bzw. 4-Tages-Pflaster gegen 4-Tages-Pflaster ausgetauscht werden. Ein Austausch zwischen 3- und 4-Tages-Pflastern ist nicht erlaubt, da dies zu Therapieproblemen durch die abweichenden Wechselintervalle führen kann.

Da in Ihrem Fall ein Rabattvertrag bei den 3-Tages-Pflastern zu beachten ist, müssen Sie das Rabattarzneimittel (auch zugelassen für die 3-Tages-Therapie) abgeben (Abb. III.A.4/3).