INSIGHT Health zum Substitutionsausschluss

Arzneimitteltherapiesicherheit durch den G-BA

Die Therapiefreiheit ermöglicht Ärzten, ihren Patienten eine optimale Medikation zu verordnen. Im Zuge der steigenden Ökonomisierung in der Arzneimittelversorgung erfolgt im Anschluss an die ärztliche Verordnung allerdings häufig eine Substitution in der Apotheke, mit der unter anderem Rabattverträge berücksichtigt werden. Da dies in bestimmten Fällen Auswirkungen auf die Compliance der Patienten haben kann, wurde der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mit der Aufgabe betraut, kritische Wirkstoffe von der Substitution auszunehmen.

>> Bei einer Arzneimittelverordnung haben Ärzte seit jeher die Möglichkeit ihren Patienten ein bestimmtes Präparat zu verordnen. Über ein Aut-idem-Kreuz auf dem Rezept können sie den Austausch des Arzneimittels durch Apotheker im Sinne einer kostengünstigeren, wirkstoffgleichen Alternative ausschließen. Andernfalls ist die Substitution der gleichen Packungsgröße, identischer oder austauschbarer Darreichungsformen bei Zulassung für die gleiche Indikation möglich. Zudem sind Apotheker verpflichtet, bestehende Rabattverträge zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Herstellern zu berücksichtigen. Obwohl die substituierten Präparate den gleichen Wirkstoff enthalten, ist nicht grundsätzlich auszuschließen, dass ein Austausch patientenindividuelle Beeinträchtigungen zur Folge haben kann. Auch können die Fachinformationen bereits Anforderungen zur Therapiekontrolle vorsehen, aus denen sich ableiten lässt, dass das Ersetzen durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist.

Substitutionsausschlussliste: die erste Tranche

Im Jahr 2012 hat sich der Gesetzgeber dem Thema der Arzneimittelsubstitution angenommen und zunächst die Selbstverwaltungsgremien der GKV und der Apotheker beauftragt, Wirkstoffe zu bestimmen, für die der Austausch durch ein wirkstoffgleiches Präparat ausgeschlossen werden sollte. Nachdem keine Einigung stattfand, wurde 2014 der G-BA mit dieser Aufgabe betraut. Für die sogenannte Substitutionsausschlussliste sollten Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V berücksichtigt werden, bei denen bereits geringfügige Änderungen der Dosis zu klinisch relevanten Wirkungsveränderungen führen. In Konsequenz bestimmte der G-BA insgesamt 8 Wirkstoffe in spezifischen Darreichungsformen, die in einer 1. Tranche mit Beschluss vom 18. September 2014 veröffentlicht wurden (vgl. Abbildung 1). Für sie ist die Substitution auch ohne Aut-idem-Kreuz zwingend ausgeschlossen. Selbst bei einer Wirkstoffverordnung, im Apotheken-Notdienst oder bei pharmazeutischen Bedenken darf in der Apotheke nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt substituiert werden.

Schilddrüsenhormone mit höchstem Verordnungsvolumen

Mit einem Volumen von 25,26 Mio. Verordnungen in 2015 sind die Schilddrüsenhormone die größte von der 1. Tranche der Substitutionsausschlussliste betroffene Arzneimittelgruppe (Quelle: regioMA, INSIGHT Health). Die Dosierung des Wirkstoffes Levothyroxin erfolgt in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsbild und Schweregrad. Wie aus der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA hervorgeht, können bereits geringe Dosisschwankungen oder eine zu schnelle Dosissteigerung zu Beginn der Therapie aufgrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit zu Über- oder Unterdosierungserscheinungen führen. Daher wurde die Substitution im Sinne einer wirksamen und vor allem sicheren Behandlung ausgeschlossen (vgl. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 18.09.2014, G-BA). Die drei Substanzen Betaacetyldigoxin, Digitoxin und Digoxin, die zur Therapie bei Herzerkrankungen eingesetzt werden, weisen bei den Tablettenformen in 2015 ein Gesamtvolumen in Höhe von rund 1,64 Mio. Verordnungen in der GKV auf. Bei den Herzglykosiden entspricht dies einem Marktanteil von 95,4 Prozent, unter allen Herztherapeutika liegt der Verordnungsanteil noch bei 22,2 Prozent (Quelle: regioMA, INSIGHT Health). Aufgrund anderer Therapieoptionen bei Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen hat die Gruppe der Glykoside allerdings per se einen geringen Marktanteil, der durch eine streng regulierte Indikationsstellung sowie die Ausschlussliste in Zukunft noch weiter sinken dürfte.

Die beiden Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin liegen in den definierten Darreichungsformen mit knapp 620 Tsd. Verordnungen noch deutlich unter den Herzglykosiden. Tacrolimus, das oral zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen verordnet wird, weist in 2015 eine Zunahme von ca. 50 Tsd. Verordnungen auf. Der Anteil beider Wirkstoffe an allen Immunsuppressiva beträgt in 2015 dennoch lediglich 27,5 Prozent (Quelle: regioMA, INSIGHT Health).

Trotz zahlreicher Diskussionen konnte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der 1. Tranche aufgrund ungeklärter Sachverhalte und fehlender abschließender Prüfung in der Indikation

Substitutionsausschlussliste des G-BA

Indikationsgruppen	Wirkstoffe	Darreichungsform
1. Tranche - Veröffentlicht am 18.09.2014		
Epilepsie (I)	Phenytoin	Tabletten
Herzerkrankungen	Betaacetyldigoxin	Tabletten
	Digitoxin	Tabletten
	Digoxin	Tabletten
Immunsupressiva	Ciclosporin	Weichkapseln
	Tacrolimus	Hartkapseln
Schilddrüsenhormone	Levothyroxin-Natrium	Tabletten
	Levothyroxin-Natrium + Kaliumiodid (fixe Kombination)	Tabletten
2. Tranche - Veröffentlicht am 21.04.2016		
Blutgerinnungshemmer	Phenprocoumon	Tabletten
Epilepsie (II)	Carbamazepin	Retardtabletten
	Phenobarbital	Tabletten
	Primidon	Tabletten
	Valproinsäure	Retardtabletten
Opioide zur Schmerztherapie	Buprenorphin	Transdermale Pflaster
	Hydromorphon	Retardtabletten
	Oxycodon	Retardtabletten

Abb. 1: Indikationsgruppen, Wirkstoffe und Darreichungsformen der Tranchen 1 und 2 laut Substitutionsausschlussliste des G-BA (Beschlüsse zur Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist) in eigener Darstellung.

Aut-idem-Anteile bei Verordnungen von Levothyroxin & Levothyroxin/Kaliumiodid

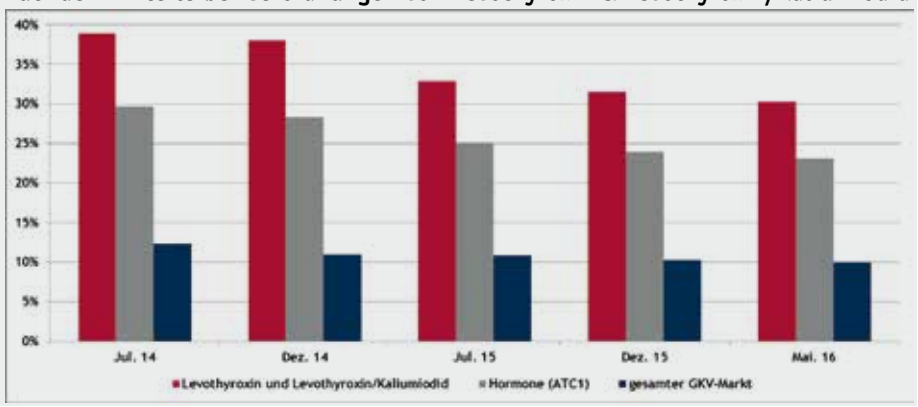


Abb. 2: Aut-idem-Anteile bei Verordnungen von Levothyroxin und Levothyroxin/Kaliumiodid in den definierten Darreichungsformen, der ATC1-Klasse Hormone sowie im gesamten GKV-Markt in den Monaten Juli und Dezember 2014 bzw. 2015 sowie Mai 2016; Quelle: NVI (INSIGHT Health).

Epilepsie ausschließlich der Wirkstoff Phenytoin aufgenommen werden. Bezüglich der Versorgungsrelevanz spielt dieser allerdings eine untergeordnete Rolle: Phenytoin hat mit ca. 112 Tsd. Verordnungen in 2015 lediglich einen Anteil von 1,0 Prozent an allen Antiepileptika. Im Sinne der Patientensicherheit wurden der Indikation Epilepsie jedoch in der 2. Tranche weitere Wirkstoffe hinzugefügt (vgl. Abbildung 1). Darunter auch Carbamazepin und Valproinsäure, die im G-BA-Beschluss klar als Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite definiert werden. Zudem gehen veränderte Serumkonzentrationen mit einem Verlust der Anfallsfreiheit einher und es können vermehrt Nebenwirkungen auftreten. Zusammen mit Phenytoin aus der 1. Tranche beträgt der Verordnungsanteil der betroffenen Substanzen im letzten Jahr 15,2 Prozent gemessen an allen verordneten Antiepileptika. Für weitere Wirkstoffe wie beispielsweise Levetiracetam, Lamotrigin, Gabapentin und Pregabalin, die sich mit einem Verordnungsanteil von 66,0 Prozent neben Carbamazepin unter den Top 5-Wirkstoffen dieser Arzneimittelklasse befinden, sieht der G-BA keine Notwendigkeit der Listung (Quelle: regioMA, INSIGHT Health). Neben einer fehlenden Studienevidenz liegen laut dem Gremium auch in den Fachinformationen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können.

11% der Rabattverordnungen betroffen

So betrifft die 1. Tranche in den entsprechenden Darreichungsformen ein Gesamtvolumen von 27,63 Mio. Verordnungen im Jahr 2015. Dies entspricht einem Anteil am GKV-Markt von 3,9 Prozent. Davon sind 3,05 Mio. Verordnungen und somit 11,1 Prozent rabattiert. Verglichen mit einer Rabattquote von 54,5 Prozent im gesamten GKV-Markt, entgeht den gesetzlichen Krankenversicherungen durch den Substitutionsausschluss also nur ein geringer Teil des Einsparpotenzials von Rabattverträgen (Quelle: NVI-KT, INSIGHT Health).

Zweite Tranche veröffentlicht

Schon im Beschluss zur 1. Tranche kündigt der G-BA an, „sich zeitnah den Therapiefeldern [zu] widmen, hinsichtlich derer im Zuge der ersten Tranche aufgrund weiterer zu klärender Sachverhalte keine abschließende Prüfung der Kriterien für die Aufnahme in die Wirkstoffliste möglich war." Hierzu zählten die Antiepileptika, Opioidanalgetika mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sowie Inhalativa zur Behandlung von Asthma bronchiale/COPD und Dermatika zur Behandlung der Psoriasis. Nachdem der G-BA bereits am 21. April 2016 die Substitutionsliste festgelegt hatte, erfolgte die Veröffentlichung des Beschlusses zur 2. Tranche erst verzögert am 01. Juli 2016. Letztlich wurden weitere Antiepileptika, Opioide in speziellen Darreichungsformen sowie der Wirkstoff Phenprocoumon auf die Liste gesetzt (vgl. Abbildung 1). Damit ergibt sich für die 2. Tranche ein Volumen von 6,15 Mio. Verordnungen in 2015, wodurch von beiden Substitutionsausschlusslisten insgesamt 4,8 Prozent der Verordnungen im GKV-Markt betroffen sind. Die Kontroverse im schriftlichen Stellungnahmeverfahren des G-BA zeigt die Herausforderung eines Konsenses bezüglich der in die 2. Tranche aufgenommenen Wirkstoffe. So befürwortete die ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände in ihrer Stellungnahme vom Juni 2015 lediglich die Aufnahme von Phenprocoumon uneingeschränkt nach den Vorgaben des G-BA. Dagegen sprachen sich zahlreiche Hersteller und Vertreter von Patientenorganisationen in der Regel für die endgültige Aufnahme der Wirkstoffe in den Beschluss aus.

Aut-idem-Quote sinkt um 7,3 Prozent

Für die gelisteten Wirkstoffe ist nun auch ohne Aut-idem-Kreuz des Arztes eine Substitution in der Apotheke ausgeschlossen. In Folge sinkt die Aut-idem-Quote bei Verordnungen von Wirkstoffen der 1. Tranche von 11,9 Prozent im 1. Quartal 2014 auf 9,6 Prozent im 1. Quartal 2016. Ein deutlicher Rückgang der Quote ist bei den seit September 2014 von der Substitution ausgeschlossenen Schilddrüsenpräparaten Levothyroxin sowie Levothyroxin/Kaliumiodid zu verzeichnen. Wie Abbildung 2 zeigt, liegt der Anteil an Aut-idem-Verordnungen in den definierten Darreichungsformen im Juli 2014 noch bei 38,9 Prozent und geht im Dezember 2015 auf 31,6 Prozent zurück. Ein vergleichbarer Rückgang ist in der Wirkstoffgruppe der Hormone zu beobachten. Im gesamten GKV-Markt nimmt die Quote im betrachteten Zeitraum zwar ebenfalls ab – allerdings nur um etwa 2 Prozent (Quelle: NVI; INSIGHT Health).

Da der Austausch der gelisteten Wirkstoffe in der Apotheke nicht ohne ärztliche Rücksprache erfolgen kann, sinkt auch die Anzahl an Verordnungen, die beispielsweise aufgrund einer Nichtverfügbarkeit oder aber wegen pharmazeutischer Bedenken vom Apotheker auf ein anderes Produkt umgestellt werden. Die sogenannten Nichterfüllungsgründe gehen für Levothyroxin und Levothyroxin/Kaliumiodid von durchschnittlich 196 Tsd. in 2014 auf nur noch 8,8 Tsd. in 2015 zurück. Dies entspricht einer Abnahme von 95,5 Prozent. Entfallen in 2014 noch durchschnittlich 92,4 Prozent aller Nichterfüllungsgründe bei den oben genannten Schilddrüsenpräparaten auf den Grund „Nichtabgabe eines rabattbegünstigten Arzneimittels aufgrund pharmazeutischer Bedenken", beträgt dieser Anteil in 2015 nur noch 23,2 Prozent (Quelle: NVI, INSIGHT Health).

Fazit

Mit der Veröffentlichung der 2. Tranche wurde der Substitutionsausschluss mit Wirkstoffen aus den Bereichen Blutgerinnungshemmung, Epilepsie und Schmerzbehandlung ergänzt. Zusammen mit der 1. Tranche wurden bisher 16 Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite vom G-BA bestimmt, wodurch viele Patienten vor Nachteilen bei einer Umstellung geschützt werden. Somit leistet die Substitutionsausschlussliste einen relevanten Beitrag zur Patientensicherheit. Da die gelisteten Wirkstoffe relativ selten Bestandteil von Rabattverträgen sind, steht der Substitutionsausschluss den Einsparbemühungen der gesetzlichen Krankenkassen nur wenig entgegen. Damit erhält in diesem Fall die Verbesserung der Versorgungsqualität im Arzneimittelbereich einen höheren Stellenwert als die Notwendigkeit der Ausgabensteuerung in der GKV. <<

Autorinnen:
Kathrin Pieloth und Jana Heiler*

* INSIGHT Health (vf@insight-health.de); Literatur bei den Verfassern