



Off-Label-Use – Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsblenden

Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden. Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt.

Eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist ein Off-Label-Use jedoch nur in Ausnahmefällen. Denn grundsätzlich kann ein Medikament in Deutschland nur dann zulasten der GKV verordnet werden, wenn es zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt wird, für die ein pharmazeutisches Unternehmen die arzneimittelrechtliche Zulassung bei der zuständigen Behörde erwirkt hat. Der Gesetzgeber hat jedoch einen Weg eröffnet, in engen Grenzen einen Off-Label-Use als GKV-Leistung zu ermöglichen. Zur fachlich-wissenschaftlichen Beurteilung dieser Thematik wird vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) eine Expertengruppe eingesetzt, die ihren Sitz beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat.

Der G-BA beauftragt die Expertengruppe mit der Bewertung des Wissensstandes zum Off-Label-Use einzelner Wirkstoffe bzw. Arzneimittel. Die Expertengruppe leitet dem G-BA die jeweils erarbeiteten Empfehlungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Off-Label-Use dieser Arzneimittel zu. Mit einem entsprechenden Beschluss nimmt der G-BA den Wirkstoff dann in die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie auf. Je nach Ergebnis der Empfehlungen der Expertengruppe wird der Wirkstoff hier als im Off-Label-Use „verordnungsfähig“ (Teil A der Anlage) oder als „nicht ordnungsfähig“ (Teil B) eingestuft.

In Teil A finden sich zu jedem dort gelisteten Wirkstoff detaillierte Angaben, für welche Patientengruppen bei welcher Indikation und in welcher Dosierung und Anwendungsdauer der Off-Label-Use verordnungsfähig ist und welches pharmazeutische Unternehmen dem Off-Label-Einsatz seines Arzneimittels zugestimmt und eine entsprechende Haftungsübernahme nach § 84 AMG abgegeben hat.

Hintergrund: Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland

Seit 1976 können Arzneimittel in Deutschland nur auf den Markt gebracht werden, wenn sie ein Zulassungsverfahren beim BfArM, beim Paul-Ehrlich-Institut für Sera und Impfstoffe (PEI) oder bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchlaufen haben. Auf der Grundlage der vom antragstellenden pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Daten werden dann mit der Zulassung unter anderem die Anwendungsgebiete sowie die Anwendungsart und Dosierung des Arzneimittels festgelegt.

Ein solches Zulassungsverfahren ist aufwändig und kostenintensiv. Daher werden Zulassungen durch die pharmazeutische Industrie vor allem für solche Arzneimittel erwirkt, die bei häufig vorkommenden Erkrankungen eingesetzt werden können und dadurch einen großen Absatzmarkt erwarten lassen.

Richtlinie

Arzneimittel



Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Thema Off-Label-Use

Warum werden Arzneimittel im Off-Label-Use eingesetzt?

Ein möglicher Grund für den Off-Label-Use, also die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, für die es nicht vorgesehen ist, liegt darin, dass sich medizinische Erkenntnisse über Krankheiten und deren medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten in hoher Geschwindigkeit entwickeln. In solchen Fällen kann die Anwendung eines bestimmten Arzneimittels außerhalb des eigentlichen Zulassungsbereiches vor einer Überprüfung durch die zuständige Zulassungsbehörde medizinisch sinnvoll sein, beispielsweise bei der Behandlung von Krebspatientinnen und -patienten.

Eine entsprechende Erweiterung der Zulassung für ein Arzneimittel ist durch das pharmazeutische Unternehmen zu beantragen. Hierfür sind den Zulassungsbehörden zusätzliche Erkenntnisse aus klinischen Prüfungen für die weitergehende Nutzen-Risiko-Abwägung vorzulegen. Allein das pharmazeutische Unternehmen kann die Zulassung seiner Arzneimittel beziehungsweise deren Erweiterung oder Änderung betreiben. Dementsprechend ist es auch möglich, dass ein pharmazeutisches Unternehmen aus wirtschaftlichen Gründen keine Erweiterung der Zulassung für sein Medikament beantragt.

Für die Zulassung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen oder mit geringen Marktchancen gibt es im europäischen Arzneimittelrecht inzwischen Erleichterungen und Anreize: So sind beschleunigte Verfahren (fast track), auflagengebundene Zulassungen (conditional approval) oder auch eine Verlängerung des Patentschutzes möglich.

Welche Risiken bringt der Off-Label-Use für Patientinnen und Patienten und Ärztinnen und Ärzte mit sich?

Für die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete gibt es häufig nur wenige oder keine Wirksamkeitsbelege. Eine behördliche Überprüfung des Nutzens und der Risiken der Anwendung des Arzneimittels in einer nicht zugelassenen Indikation hat meist nicht stattgefunden. Mit dem berechtigten Wunsch der Patientinnen und Patienten nach einer wirksamen Behandlung ihrer Krankheit geht die potenzielle Gefährdung durch hierfür ungeprüfte beziehungsweise nicht ausreichend geprüfte Arzneimittel einher.

Die Verschreibung eines in Deutschland zugelassenen Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikationen ist arzneimittelrechtlich möglich, liegt dann aber ggf. in der alleinigen (haftungsrechtlichen) Verantwortung der Vertragsärztin oder des Vertragsarztes. Eine Gefährdungshaftung durch das pharmazeutische Unternehmen ist grundsätzlich nur beim zulassungs- bzw. bestimmungsgemäßen Einsatz eines Arzneimittels gegeben. Hat ein pharmazeutisches Unternehmen allerdings durch sein Verhalten (Vertrieb/Beratung/Duldung eines standardgemäßen Off-Label-Use) den Einsatz seines Arzneimittels für neue, nicht zugelassene Indikationen als „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ anerkannt, kann die Gefährdungshaftung auch für einen von ihm akzeptierten Off-Label-Use eintreten.

Eine umfassende gründliche Aufklärung der Patientinnen und Patienten zum möglichen Nutzen und möglichen Risiken des Off-Label-Use, deren Zustimmung zum Einsatz des Medikamentes und eine lückenlose Behandlungsdokumentation durch die Ärztin oder den Arzt sind in jedem Fall unerlässlich.

Wann ist ein Off-Label-Use eine Krankenkassenleistung?

Der Off-Label-Use ist eine Leistung der GKV, wenn

1. das Medikament in Teil A der Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI aufgeführt ist und im dort festgelegten Rahmen (Patientengruppe, Indikation, Dosierung, Behandlungsdauer) verordnet wird.
2. es im Rahmen einer vom G-BA nicht widersprochenen klinischen Studie nach § 35c Abs. 2 SGB V eingesetzt wird.
3. damit eine schwerwiegende lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung behandelt wird, für die keine andere Therapie verfügbar ist und bei der aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungser-

folg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. (Bundessozialgericht, Urteil vom 19. März 2002, AZ.: B 1 KR 37/00 R).

Dopaminmangel (Parkinson) und Oxytocin

Wenn der weltweit anerkannte Professor für Neurologie Günther Deuschl schreibt: „Die D2- stimulierenden Dopaminergika führen zu einer Freisetzung von Oxytocin aus dem paraventriculären Nucleus des Hypothalamus. **Dopaminmangel führt zu Oxytocinmangel!**“ und Walter Last, international anerkannter Biochemiker unabhängig schreibt: „Dopamin ist in der Sexualität und an allen Süchten beteiligt. Nach dem sexuellen Höhepunkt sinkt der Dopamin Pegel. Es treten Verhaltensveränderungen wie Reizbarkeit, Unzufriedenheit, Ängstlichkeit und Depressivität auf, die bis zu zwei Wochen anhalten. Während dieser Zeit wirkt Oxytocin um diese Phase zu überwinden. Fehlt Oxytocin wird zu Genussmitteln und anderen Drogen gegriffen, um den Dopamin Pegel (Mangel) aus zu gleichen.“ Kurzgefasst **fehlt es an Dopamin, fehlt es an Oxytocin, frage ich mich, wie lange diese Tatsache in der Parkinsontherapie noch ignoriert wird.**

Weitere Beispiele:

- Oxytocin wirkt nachgewiesen positiv gegen dyskinetische Parkinsonsymptome
- Oxytocin regeneriert die Muskulatur
- Oxytocin wirkt nachgewiesen positiv gegen Sucht-, Angst- und Schmerzsymptome
- Wenn ein Oxytocin-Rezeptor-Agonist verabreicht wird, zeigt sich eine anschließende Abnahme der dopaminergen Freisetzung im Nucleus accumbens, was auf die Bedeutung von Oxytocin bei der mesokortikolimbischen Übertragung von Dopamin hindeutet. Kurzgefasst: **ohne Oxytocin, kein Dopamin**

Einige das Oxytocin produzierenden Zellen im Hypothalamus verstärken die Wirkung dieses Hormons als Neurotransmitter, indem sie ihn in andere Bereiche transportieren, beispielsweise:

- zum Hippokampus, wo Erinnerungen gespeichert werden und wo das Stresssystem reguliert wird;
- zur Substantia Nigra, dem wichtigsten Zentrum für die Produktion von Dopamin, das die Fähigkeit, zu fokussieren, Belohnungen zu spüren und emotional zu reagieren, beeinflusst.
- zu den Raphe-Kernen, den wichtigsten Zentren der Serotoninproduktion, einem Stoff, der hauptsächlich die Grundgestimmtheit des Menschen beeinflusst.

Quellen:

Günther Deuschl, Hermann Ackermann: Gerontoneurologie, Georg Thieme Verlag, 25.01.2006

Walter Last: Sexuelle Energie für Gesundheit und Heilung Teil 1. Immenstadt, Deutschland : Nexus Magazin, 2012.

Astrid Borg: Smärta vid Parkinsons Sjukdom. Sollentuna, Schweden : Orion Pharma A/B

Michael J.Fox Foundation: Oxytocin Effects on Levodopa-induced Dyskinesiae. [Online] 2013.

Lisbeth Marcher: Handbuch für Körperpsychotherapie. Deutschland : Schattauer, 2007.

Christian Elabd: Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. [Online] Nature.com, 2014.

Skogar, Örjan: On the effects of Tactile Touch in Parkinson's Disease patients. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden : THE DEPARTMENT OF NEUROBIOLOGY, CARE SCIENCES AND SOCIETY (NCS) , 2013. 978-91-7457-993-2 .

Melis, M.R. und T., Melis: Oxytocin injected into the ventral tegmental area induces penile erection and increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats. Eur. J. Neurosci. . 2007, 26, 1026-10.