

DGPPN-Kongreß 22.-25.11.2006 Berlin

Symposium S-126 am 24.11.2006

OFF-LABEL-USE (OLU) in Psychopharmaka

Vorsitz: E. Rüter Göttingen

Definitionen und Konsequenzen:

a.) on-label ist die :

- **Verordnung** gemäß zugelassener **Diagnose, Dosis, Therapiedauer**, d.h., die Verordnung gemäß der Packungsbeilage/Produktinformation.

b.) off-label ist :

- jede Abweichung hiervon zu **Diagnose, Dosis, Therapiedauer**.

c.) off-label ist deshalb:

- rechtlich nicht abgesicherte Behandlung mit nicht absehbaren Folgen (Haftrecht, Regreßforderungen der Krankenkassen etc.).

d.) off-label bedarf deshalb im Behandlungs-Alltag immer des Rekurses auf:

- fundierte Erfahrung wissenschaftlich anerkannter Spezialisten,
- dokumentierte Empfehlung wissenschaftlich anerkannter Institutionen (möglichst ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT, DGPPN, LEITLINIEN/EXPERTENKONSENSUS)

e.) off-label bedarf deshalb im Behandlungsalltag zuvor immer:

- generell der dokumentierten Begründung warum **on-label** nicht im Sinne von Patienten-Gesundheit, Patienten-Wohl der Therapie-Effekt erzielbar war.

f.) off-label-Begründung, die Punkte d.) und e.) weitergebend, ist deshalb :

- **notwendiger Bestandteil der Entlassungsinformation als Basis jeder off-label-Weiterbehandlung, welche rechtlich bei Fehlen entsprechender Begründung wieder on-label erfolgen, d.h. umgestellt werden, müßte.**

aktuelle Urteile zum OFF-LABEL-USE

Das Bundessozialgericht bejaht in seiner Rechtsprechung
off-label-use
bei lebensbedrohlicher Erkrankung
(**BSG, 04.04.06 –B 1 KR 7/05 R**),

Ein erstes Sozialgericht bejaht in einem noch nicht rechtskräftigen Urteil
off-label-use
bei Erkrankung mit gravierenden Folgen bei weiterem Fortschreiten.
(**SG Frankfurt/M. , 22.08.06- S 21 KR 444/06 ER**)

„ OFF-LABEL „-Begründungen Demenz-

Delirien, Psychosen, Aggressivität:

a.) hochpotente Neuroleptica:

- Risperidon ist einzig **on-label** und wird von Fachgesellschaften/Leitlinien empfohlen *
- Olanzapin und andere Atypica sind **off-label** *
- Haloperidol ist **off-label** und soll laut Cochrane-Collaboration „ In Anbetracht seiner Nebenwirkungen nur individuell und nicht routinemäßig eingesetzt werden „ *

b.) niederpotente Neuroleptica:

- Melperon und Pipamperon sind **off-label**, preisgünstig, und haben sich „ klinisch bewährt „ *

* ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN
ÄRZTESCHAFT 3. Auflage 2004
EMPFEHLUNGEN ZUR THERAPIE DER DEMENZ

„ OFF-LABEL „-Begründungen Depression

Besondere Erkrankungsform Wahnhafte Depression:

Neuroleptica sind in der Depressions-Behandlung **off-label**.
„ Bei Wahnhafte Depressionen wird oft die Kombination von Antidepressiva mit einem Neurolepticum angewandt. Diese Empfehlung ist auf die allgemeinen klinischen Erfahrungen und weniger auf stringente klinische Studien begründet. Bei Patienten mit wahnhafter Depression ist eine fachärztliche Mitbehandlung nötig „ *

* ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN
ÄRZTESCHAFT 2. Auflage 2006
EMPFEHLUNGEN ZUR THERAPIE DER DEPRESSION

„OFF-LABEL“-Begründungen Persönlichkeitsstörungen-

a.) Benzodiazepine sind **off-label**, für Notfälle aber anerkannt *

b.) Antidepressiva sind **off-label**, Studien existieren für:

- Fluoxetin * **
- Paroxetin * **
- Imipramin * **
- MAO-Hemmer * **

c.) Anticonvulsiva sind **off-label**, als Therapie-Ansatz wird beschrieben:

- Carbamazepin * **

* THERAPIETABELLEN, Schmauß und Messer, Augsburg
Stand Januar 2004

** ebenda: „Für die Therapie-Dauer kann keine generelle Empfehlung gegeben werden. Die pharmakologische Therapie kann nur in einem psychiatrisch-psychotherapeutischen Gesamtkontexte für den einzelnen Patienten individuell integriert werden. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist die Psychotherapie dieser Patientengruppe als erste Wahl anzusehen „

d.) Neuroleptica sind **off-label**,

in Studien zeigte Quetiapin die besten Erfolge, wobei von klassischen Neuroleptica wegen der Nebenwirkungen generell abgeraten wird *

* PERSÖNLICHKEITSSTÖRUNGEN 2003; 7 ; 253 – 62
B. Dulz und A. Welge

Anmerkung: Empfehlungen von Fachgesellschaften oder Leitlinien als Expertenkonsensus zur Pharmako-Therapie existieren in Deutschland u. a. nicht für die Behandlung von Persönlichkeitsstörungen.

„ OFF-LABEL „-Begründungen ADS Erwachsener

- a.) **off-label** sind Psychostimulantien wie Methylphenidat, die aber bei den gegebenen Optionen **leitliniengerecht** sind und als Expertenkonsensus empfohlen werden als medikamentöse Therapie 1. Wahl (Evidenzstufe 1 B, Empfehlungsgrad A) *
- b.) **off-label** sind tricyclische Antidepressiva mit ausgeprägtem noradrenergen Wirkungsmechanismus, Lithium, andere Antidepressiva (Atomoxetin, Bupropion), Phenylalanin , Nikotin-Pflaster und Nikotin-Rezeptor-Agonisten. Diese Substanzen weisen zwar randomisierte und/oder placebo-kontrollierte doppelblinde Studien mit Wirksamkeitsnachweisen auf, sind nach Expertenkonsens aber wegen unzureichender Datenlage in der klinischen Praxis 2. Wahl oder nicht empfehlenswert (Evidenzstufe IV, Empfehlungsgrad D) *

* ADHS im Erwachsenenalter-
Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus
mit Unterstützung der DGPPN
DER NERVENARZT; 2003; 10 ; 939-946
D.Ebert, J.Krause, C.Roth-Sackenheim

Die folgende Datei zu den endogenen Psychosen wurde dankenswerterweise von Professor M. Bauer, CHARITE in Berlin, zur Verfügung gestellt, wo sie zur Information der Nachbehandler verwendet werde.
Sie könnte idealiter Modellcharakter für uns erhalten.

„ OFF-LABEL „-Begründungen endogene Psychosen

1.) Kurze Anleitung und Hinweise zum „OFF-LABLE USE“ von Medikamenten bei der ambulanten Behandlung von Patienten mit Störungen aus dem schizophrenen und affektiven Bereich

Schizophrenie: verwendete Medikation und off-label-use

- a) Antipsychotika/Neuroleptika: kein off-label-use
- b) Sedativa/Benzodiazepine: bei bestehenden Schlaf- und Unruhezuständen als Zusatzdiagnose **kein off-label-use**
- c) **Mood-Stabilizer:**
schizoaffektiver Störungen:
 - Li. ist zugelassen: kein off-label-use
 - Carbamazepin ist zugelassen bei fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit von Li: kein off-label-use
 - Valproat und andere Mood-Stabilizer (Lamotrigin) nicht zugelassen. Anwendung aber auch eher unwahrscheinlich. Bei Notwendigkeit Diagnose diskutieren, auf Unverträglichkeiten der anderen Mood-Stabilizer verweisen und auf die prinzipielle empfohlene Anwendung von Mood Stabilizern bei therapieresistenten schizophrenen Psychosen mit affektiven Symptomen der **DGPPN** hinweisen.

Bei therapieresistenten Schizophrenien:

- alle Mood-Stabilizer haben keine Zulassung:
- a) Hinweis auf ein begleitendes schweres affektives Syndrom
- b) Hinweis auf die empfohlene Anwendung von Mood-Stabilizern bei therapieresistenten schizophrenen Psychosen mit affektiven Symptomen der **DGPPN** Leitlinien für Schizophreniebehandlung

- d) **Antidepressiva:** alle wesentlichen im Handel befindlichen Antidepressiva sind zugelassen für die Behandlung depressiver Syndrome unabhängig von ihrer Grundkrankheit !

Folgerung:

- 1) Bei additiver Behandlung mit Antidepressiva handelt es sich formal nicht um einen off-label-use, wenn die Zusatzdiagnose eines depressiven Syndromes/depressive Episode gestellt wird
- 2) Zusätzlich kann auf die Leitlinien zur Behandlung der Schizophrenie der **DGPPN** verwiesen werden

Bipolare Störungen: verwendete Medikation und off-label-use

Akute Manie:

- zugelassen sind Lithium, klassische Neuroleptika und atypische Neuroleptika: Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, Ziprasidon
- für den Zeitraum der stationären Behandlung spielt jedoch der „off-label-use“ quasi keine Rolle, sodass alle Atypika und andere Mood-Stabilizer verwendet werden können

Phasenprophylaxe:

- zugelassen sind Lithium und Carbamazepin (wenn Lithium nicht gegeben werden kann), Valproat und Lamotrigin
- bei Verwendung von Atypika (Ausnahme: Olanzapin) für den ambulanten Gebrauch handelt es sich um einen „off-label-use“

Folgende Textbausteine sollen in die Entlassungsbriefe an die niedergelassenen Kollegen eingebaut werden, wenn es sich bei der bestehenden Entlassungsmedikation um Medikamente außerhalb der Zulassungsindikationen („off-label-use“) handelt. Die nicht verwendeten Medikamente sind aus den Textbausteinen in den entsprechenden Arztbriefen zu löschen

Textbausteine Schizophrenie bei off-label use:

A) Schizophrene Störungen

Mood-Stabilizer allgemein:

.....Der Patient leidet unter einer schwer therapierbaren schizophrenen Störung mit auf Neuroleptika und Antidepressiva bisher therapieresistenten affektiven Begleitsymptomen. Es bestand daher die Notwendigkeit zu einer zusätzlichen Therapie mit einem stimmungsstabilisierenden Medikament. Da es sich um eine schwere bei Nichtbehandlung bedrohliche und auf die Dauer die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung handelt, für die keine zugelassenen Behandlungsalternativen bestehen (siehe Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002), wurde daher als Heilversuch bei ausreichend gesicherter Datenlage und gemäß der Behandlungsleitlinien der DGPPN (Goebel, Falkai [Hrsg] Steinkopff Verlag Darmstadt, 1998 oder unter www.dgppn.de) eine Therapie mit **Lithium oder Carbamazepin oder Valproat oder Lamotrigin** zur Stimmungsstabilisierung eingeleitet.

B) Schizoaffective Störungen

- 1) Verwendung von Carbamazepin bei schizoaffectiven Störungen (nur off-label wenn Lithium nicht vorher versucht wurde):

.....Die Behandlung des Pat. erfolgte mit Carbamazepin bei fehlender Wirksamkeit bzw. Unverträglichkeit gegen Lithium.

2) Verwendung von Valproat oder Lamotrigin:

...Der Patient leidet unter einer schwer therapierbaren schizoaffektiven Störung (bipolarer Typ). Es bestand daher die Notwendigkeit zu einer zusätzlichen Therapie mit einem stimmungsstabilisierenden Medikament. Eine Therapie mit den für diese Indikation zugelassenen Medikamenten Lithium und Carbamazepin war nicht möglich aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. Unverträglichkeitsreaktionen. Da es sich um eine schwere bei Nichtbehandlung bedrohliche und auf die Dauer die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung handelt, für die keine zugelassenen Behandlungsalternativen bestehen (siehe Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002), wurde daher als Heilversuch bei ausreichend gesicherter Datenlage und gemäß der Behandlungsleitlinien der DGPPN (Goebel, Falkai [Hrsg] Steinkopff Verlag Darmstadt, 1998 oder unter www.dgppn.de) eine Therapie mit **Valproat oder Lamotrigin** zur Stimmungsstabilisierung eingeleitet.

