

Off-Label-Use: Der Fall Methylphenidat

Jürgen Fritze & Max Schmauß
für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie,
Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

Die Probleme der Ablehnung des Off-Label-Use von Neuro-
Psychopharmaka durch die
Krankenkassen vor dem Hinter-
grund des Urteils des Bundessozial-
gerichts wurden inzwischen mehr-
fach diskutiert (Nervenarzt 2002;
73: 796-799 und 1125-1127). Die
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie,
Psychotherapie und Naturheil-
kunde (DGPPN) hat einen Katalog
von Indikationen, in denen Off-La-
bel-Use von Psychopharmaka als
dem Stand der Wissenschaft ent-
sprechend anzusehen ist (in Psycho
2002; 28: 431-439 und bei www.
dgppn.de), präsentiert.

Der Einsatz des Raucher-Ent-
wöhnungsmittels Bupropion und

des Antikonvulsivums Lamotrigin
bei affektiven Störungen wurde als
exemplarisches Grundsatzproblem
dargelegt. Ein weiteres solches Bei-
spiel ist der Einsatz von Methyl-
phenidat (Ritalin®, Equasym®, Medi-
kinet®) bei der residualen Aufmerk-
samkeitsstörung (ADS/ADHS) im
Erwachsenenalter.

Auch vor dem Hintergrund einer
Verdreißigfachung des Verord-
nungsvolumens zu Lasten der GKV
in den letzten zehn Jahren (Abb. 1)
und in Sorge vor einer missbräuch-
lichen Anwendung von Methyl-
phenidat hat das Bundesministe-
rium für Gesundheit und Soziale
Sicherung (BMGS) inzwischen zwei
multidisziplinäre Konsensuskonfe-

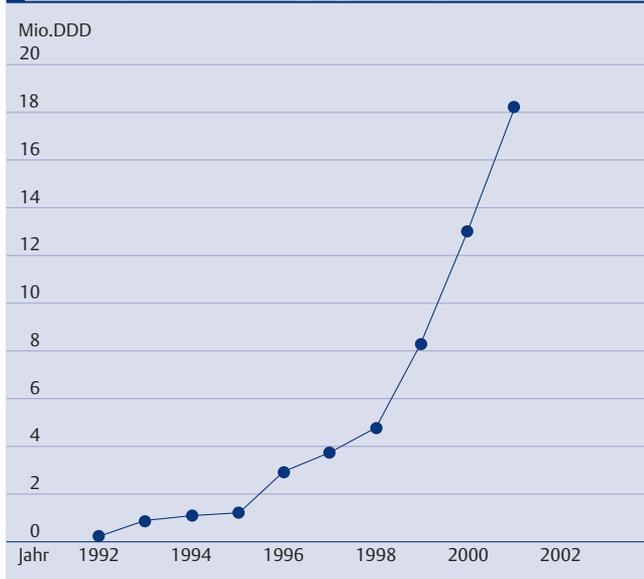
renzen unter Beteiligung auch von
Angehörigenverbänden initiiert. Im-
plizites Ziel dieser Initiative ist, die
Verordnung von Methylphenidat an
bestimmte Voraussetzungen zur
Strukturqualität aufseiten der Ver-
ordner zu binden.

Laut Fachinformation „hat Methyl-
phenidat bei nicht bestimm-
ungsgemäßem Gebrauch ein stark
ausgeprägtes psychisches Abhänge-
igkeitspotenzial. Bei bestimmungs-
gemäßem Gebrauch in den zugelas-
senen Anwendungsgebieten ist die
Abhängigkeitsgefahr gering bzw.
praktisch nicht vorhanden. Miss-
brauch und Abhängigkeit scheinen
auch bei Jugendlichen und Erwach-
senen, die als Kinder Methyl-
phenidat zur Therapie hyperkineti-
scher Verhaltensstörungen erhalten
haben, nicht vorzukommen. Auch
bei Erwachsenen mit Narkolepsie
spielt das Abhängigkeitsrisiko prak-
tisch keine Rolle.“

Die Verordnung ist mit einem
vertretbaren Nutzen-Risiko-Verhält-
nis also nur dann vertretbar, wenn
die Indikation zutrifft. Deshalb
macht die Initiative des BMGS
grundsätzlich Sinn. Allerdings stellt
sich die Frage, ob die Bindung an
Voraussetzungen zur Strukturqua-
lität oder nicht eher Maßnahmen
zur Sicherung der Ergebnisqualität
sachgerecht sind. Wird Methyl-
phenidat außerhalb dieser Indika-
tionen (d.h. auch außerhalb eines
therapeutischen Gesamtkonzeptes)
verordnet, also „off-label“, so kann
man sich eines vertretbaren Nutzen-
Risiko-Verhältnisses nicht mehr si-
cher sein.

Methylphenidat ist zugelassen
zur Anwendung bei „hyperkineti-
schen Verhaltensstörungen bei Kin-
dern im Rahmen einer therapeuti-
schen Gesamtstrategie“ und bei
„zwanghaften Schlafanfällen
während des Tages (Narkolepsie) im
Rahmen einer therapeutischen Ge-
samtstrategie“. In der Vorschlags-
liste verordnungsfähiger Arzneimit-
tel (sog. Positivliste) des Institutes
für die Arzneimittelverordnung in
der gesetzlichen Krankenversiche-
rung (GKV) des BMGS ist die Indika-
tion bei Verordnung zu Lasten der
GKV eingeschränkt: „nur zur Be-
handlung des hyperkinetischen Syn-

**Verordnung (Mio. DDD) von Methylphenidat zu Lasten
der GKV (Arzneiverordnungsreport 2002)**



droms“. In jedem Fall handelt es sich bei Verordnung an Erwachsene (jenseits des 18. Lebensjahres) zum Zweck der Behandlung einer Aufmerksamkeitsstörung (ADS/ADHS) um Off-Label-Use, da sich der Indikationsanspruch auf das Kindesalter beschränkt.

Mit ausdrücklichem Hinweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom März 2002 erwarten zumindest einzelne Medizinische Dienste der Krankenkassen (MDK) bei Verordnung an Erwachsene zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsstörung detaillierte Darlegungen zu folgenden Punkten:

„Anamnestische Angaben zu Beginn und Dauer der Erkrankung; aktueller psychopathologischer Befund, aus dem sich die Schwere der Erkrankung im Einzelfall ableiten lässt; Angaben zu Dauer der Symptomatik und Ausprägungsgrad in den letzten zwei bis drei Jahren; konkrete Einzelfall-bezogene Angaben zu den Auswirkungen der Erkrankung auf Befinden, Partnerbeziehung, Beruf und soziales Umfeld als Gradmesser der Auswirkungen der Störung und zur Abschätzung der Beeinträchtigung der Lebensqualität; Prognose hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufes und seiner körperlichen und/oder psychosozialen Auswirkungen; Darlegung der bisherigen medikamentösen Therapien nach Dosis, Applikationsdauer, therapeutischen und unerwünschten Wirkungen; Darlegung der bisherigen Psychotherapien nach Art, Dauer, therapeutischen und unerwünschten Wirkungen; Mitteilung, ob die medikamentöse Behandlung mit der beantragten Wirksubstanz in ein multimodales Konzept eingebunden werden soll und worin dieses gegebenenfalls besteht.“

Es gehe darum, „die nachhaltige Beeinträchtigung der Lebensqualität auf Dauer für den Einzelfall zu belegen und für den Einzelfall nachzuweisen, dass andere Therapiemöglichkeiten (wie z.B. kognitive und Verhaltenstherapie) nicht ausreichend geholfen haben oder nicht ohne gleichzeitige Pharmakotherapie eingesetzt werden können.“

Der MDK fordert also ein aus-

föhrliches Gutachten in jedem Einzelfall, seltsamerweise aber ohne dabei auf die dritte vom BSG formulierte Bedingung einzugehen, inwiefern „auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) zu erzielen ist.“ Zumindest dieser MDK scheint also davon auszugehen, dass die Wirksamkeit von Methylphenidat bei der residualen Aufmerksamkeitsstörung (ADS/ADHS) des Erwachsenen hinreichend belegt ist. Damit räumt dieser MDK aber ein, dass es sich eigentlich nicht um Off-Label-Use handelt. Mit seinen Forderungen setzt der MDK nur die vom BMGS mit seiner o.g. Initiative erwarteten Qualitätsanforderungen um, dies allerdings im Vorgriff auf den vom BMGS angestrebten Konsens.

Welche Auswirkungen die Forderung eines ausführlichen, d.h. mit erheblichem Aufwand verbundenen Gutachtens in jedem Einzelfall auf die ohnehin bei Erwachsenen mit ADS/ADHS bestehende Unterversorgung haben wird, soll der Fantasie des Lesers überlassen bleiben. Dasselbe gilt für den im Vergleich zur o.g. Initiative „vorausseilenden Gehorsam“ dieses MDK. Von Interesse ist aber zu prüfen, inwiefern die Forderungen im Sinne von Off-Label-Use sachgerecht sind.

Die Zulassung eines Indikationsanspruchs durch die Behörde (hier Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) setzt den Beleg von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Unbedenklichkeit in der betroffenen Population – unter Würdigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses – voraus. Die Zulassung von Methylphenidat beschränkt sich auf ADS/ADHS im Kindesalter bzw. ohne Altersbindung die Narkolepsie, jeweils im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts. Dabei kann eine Zulassung nur für jenen Indikationsanspruch ausgesprochen werden, der vom Hersteller beantragt wurde.

Die Altersbindung für die Indikation ADS/ADHS ergibt sich daraus, dass zurzeit ihrer Beantragung die ADS/ADHS des Erwachsenen weitgehend unerkannt war und entsprechend keine Studien bei Erwachse-

nen vorliegen konnten. Hieran hat sich wenig geändert. Die Übersicht von Krause & Ryffel-Rawak (2) konnte nur fünf randomisierte Studien auflisten, die alle an methodischen Mängeln (u.a. geringe Fallzahlen, Crossover-Design) leiden. Seither sind drei weitere Studien, ebenfalls mit methodischen Mängeln, publiziert worden. Die Studie von Schubiner et al. (4) untersuchte 48 kokainabhängige ADS/ADHS-Fälle und ist damit kaum generalisierbar. Die Studie von Dorrego et al. (1) verglich Methylphenidat mit Lithium im Crossover-Design (und fand vergleichbare Wirkungen). Die Studie von Kuperman et al. (3) verglich Methylphenidat mit Bupropion und Placebo bei 30 Patienten und fand nur einen Trend ($p=0,14$) zu Gunsten der aktiven Behandlungen; dieses Scheitern ist möglicherweise der zu geringen Fallzahl zuzuschreiben.

Trotz dieser Mängel hat der o.g. MDK recht, an der Wirksamkeit von Methylphenidat bei der ADS/ADHS des Erwachsenen nicht zu zweifeln: Grundsätzlich wird zulassungsrechtlich davon ausgegangen, dass bei Kindern und Erwachsenen bei identischer Indikation Wirksamkeit gegeben ist. Altersgruppen-spezifischer Wirksamkeitsnachweis ist zu verlangen, wenn es sich um Indikationen handelt, die nur altersgebunden vorkommen. In jedem Fall sind aber die altersgebundenen Spezifika der Pharmakokinetik und damit zusammenhängend der Dosierung gezielt zu untersuchen. Wenn also – was unzweifelhaft ist – die Wirksamkeit von Methylphenidat bei Kindern mit ADS/ADHS belegt ist, so darf die Wirksamkeit bei Erwachsenen mit ADS/ADHS angenommen werden, zumindest vor dem Hintergrund der auch für Erwachsene vorliegenden Wirksamkeitsstudien.

Dies gilt nicht notwendigerweise für Verträglichkeit und Unbedenklichkeit. Es ist nicht auszuschließen, dass sich insbesondere das Abhängigkeitsrisiko bei Erwachsenen anders als bei Kindern darstellen könnte. Hier wäre aber nicht plausibel zu erwarten, dass sich das Risiko einer Abhängigkeit zwischen den Indikationen ADS/ADHS des Erwachsenen und Narkolepsie des

Erwachsenen unterscheidet. Ausdrücklich ist Methylphenidat für die Anwendung bei der Narkolepsie des Erwachsenen zugelassen, d.h. im Analogieschluss darf das (laut mit der Zulassungsbehörde abgestimmter Fachinformation bei bestimmungsgemäßen Gebrauch vernachlässigbare) Abhängigkeitsrisiko auch bei Anwendung in der Indikation ADS/ADHS des Erwachsenen als vertretbar angesehen werden.

Zum bestimmungsgemäßen (zugelassenen) Gebrauch gehören nicht nur Indikation, Alters- und ggf. Geschlechtsspezifika, sondern Dosis und Behandlungsdauer. Bleibt also, dass formelle, methodisch adäquate Dosisfindungsstudien für Methylphenidat im Erwachsenenalter und Daten zur Behandlungsdauer fehlen. Dies gilt – aus historischen Gründen – für das Kindesalter gleichermaßen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass (laut Fachinformation) „die Dosis den Erfordernissen des Einzelfalls angepasst werden muss. Die Therapie mit Methylphenidat sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen und in kleinen Stufen bis zum Erreichen einer verträglichen und genügend wirksamen Dosis gesteigert werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so klein wie möglich zu halten.“ Die Notwendigkeit von Dosisfindungsstudien relativiert sich also angesichts der Notwendigkeit individueller Dosierung. Also kann das Fehlen von Dosisfindungsstudien nicht als Indikator angesehen werden, die Anwendung von Methylphenidat bei ADS/ADHS des Erwachsenen stelle Off-Label-Use dar.

Folglich erfüllt die Anwendung von Methylphenidat bei ADS/ADHS des Erwachsenen nicht das Merkmal, mit dem das BSG eine Leistungspflicht der Krankenkasse bei Off-Label-Gebrauch ausschließt, nämlich „weil für das neue Anwendungsgebiet weder die Wirksamkeit noch etwaige Risiken des Arzneimittels in dem nach dem Arzneimittelgesetz vorgeschriebenen Zulassungsverfahren geprüft worden sind“. Folglich kann der MDK keine umfangreichen Gutachten in jedem Einzelfall fordern – es sei denn, die vom BMGS initiierte Konsensuskonferenz würde solche Forderungen erheben.

Literatur

1. Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabe L, Starkstein SE. A randomized, double blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: Preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 289–295
2. Krause J, Ryffel Rawak D. Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Psycho* 2000; 26: 209–223
3. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13: 129–134
4. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johnson C E, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E. Double blind placebo controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacology* 2002; 10: 286–294
5. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children, 1997

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. J. Fritze
Asterweg 65
50259 Pulheim

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (07 11) 89 31-0
Telefax (07 11) 89 31-3 22

Verantwortliche Schriftleitung:

Markus Gastpar, Essen
Jürgen Fritze, Pulheim
Erweiterte Schriftleitung:
Günther Faust, Mainz
Manfred Fichter, Prien am Chiemsee
Andreas Hufnagel, Essen
Joachim Morgner, Dresden
Götz-Erik Trott, Aschaffenburg

Wissenschaftlicher Beirat:

Thomas Becker, Leipzig; Horst Berzewski, Berlin; Lothar Blaha, Deggendorf; Hans-Dieter Brenner, Bern; Pasquale Calabrese, Bochum; Klemens Dieckhöfer, Bonn; Tilman Elliger, Köln; Volker Faust, Ravensburg; Franz Joseph Freisleder, München; Michael Geyer, Leipzig; Iver Hand, Hamburg; Gerhard Harter, Salzburg, Kurt Heinrich, Düsseldorf; Paul Hoff, Aachen; Siegfried Kaumeier, Merzig; Roger Kirchner, Cottbus; Gerd Laux, Wasserburg/München; Helmut Lechner, Graz; Walter E. Müller, Frankfurt am Main; Dieter Naber, Hamburg; Hartmut Radebold, Kassel; Helmut Remschmidt, Marburg; Peter Riederer, Würzburg; Eckardt Rüther, Göttingen; Jörn Peter Sieb, München; Wolfgang Weig, Osnabrück; Wolfgang Werner, Merzig; Roland Wörz, Bad Schönborn; Manfred Wolfersdorf, Bayreuth

Bestellungen: Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag

Bezugsbedingungen:

Einzelheft € 9,- + Porto,
Jahresabonnement € 69,-
inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten
gegen Nachweis und Bankeinzug
€ 45,- inkl. MwSt. und Porto.
Ausland zuzüglich Versandkosten
(cash with order) € 15,80 (Europa)
bzw. € 44,90 (Airflit).

Der Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresende eine Abbestellung beim Verlag vorliegt.

Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskämpfe (Streik, Aussperrung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Verlag und Copyright:

© 2003 by Georg Thieme Verlag,
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart.

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in den Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlages. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für Inhalt, Vorschau und Titelseite werden Abbildungen aus den beschriebenen Arbeiten verwendet; anderenfalls ist die Herkunft ebenfalls im Inhaltsverzeichnis deklariert.

Hinweis für Autoren:

Zur Veröffentlichung in der Zeitschrift angenommen werden unverfälschte Originalarbeiten, übersichtsarbeiten und Kasuistiken, die nicht auch gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Richtlinien zur Abfassung des Manuskriptes können bei der Redaktion angefordert werden.

Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt/Brennpunkt- und Übersicht/Originalarbeit werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Redaktionsleitung:

Günther Buck
Telefon (07 11) 89 31-4 40

Chefredaktion:

Katrin Wolf
Telefon (07 11) 89 31-179
Katrin.Wolf@thieme.de

Redaktionsassistent:

Sabine Bischoff
Telefon (07 11) 89 31-5 51
Telefax (07 11) 89 31-3 22

Internet-Adresse:

<http://www.thieme.de>

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:

Greta Weller
Telefon (07 11) 89 31-304
Greta.Weller@pharmedia.de

Zur Zeit gilt Anzeigenpreisliste 1.10.2002

Zeitschriftenvertrieb:

Telefon (07 11) 89 31-3 21

Herstellung:

Karl-Heinz Zobel
Telefon (07 11) 89 31-4 41

Satz, Grafik, Layout:

Wolfgang Eckl, Andrea Stiller,
Karl-Heinz Zobel

Druck und Verarbeitng:

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co
70329 Stuttgart

Bankverbindung:

Deutsche Bank Stuttgart
Konto-Nr. 1420 017, BLZ 600 700 70
Landesbank Baden-Württemberg
Konto-Nr. 2 055 723, BLZ 600 501 01
Post giro Stuttgart
Konto-Nr. 45 000-705, BLZ 600 700 70

Erscheinungsweise: monatlich

Regularly listed in EMBASE

Hinweise:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.