



Christine Petersen-Benz, Ilka Schalwat, Martin Holder

Die Rechtsprechung zum stationären Off-Label-Use ist reformbedürftig

Ein mutiges Landessozialgerichtsurteil setzt Zeichen

Der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb ihrer zugelassenen Indikation (Off-Label-Use, OLU) erfolgt im stationären Bereich vorwiegend bei seltenen und schwerwiegenden Erkrankungen.¹⁾ Für viele dieser Erkrankungen stehen keine zugelassenen Therapien zur Verfügung. Auch sind OLU-Anwendungen erforderlich, wenn etablierte Therapie-Optionen versagen oder aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils im Einzelfall ungeeignet sind. Von einigen Krankenkassen wird die Erstattung der Kosten für Off-Label-Use-Behandlungen systematisch strittig gestellt. Die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum stationären Off-Label-Use hat sich verschärft. Ein aktuelles Urteil des Landessozialgerichts Hamburg ist aus medizinischer Sicht ein erster Schritt in Richtung auf eine Rechtsprechung, die der komplexen Behandlungsrealität gerecht wird.

Für die Zulässigkeit des OLU ist entscheidend, ob die angestrebte Behandlung dem allgemein anerkannten medizinischen Stand entspricht. Dies kann bestätigt werden, wenn sich die Indikationsstellung an Leitlinien-Empfehlungen von hoher Evidenzklasse orientiert. Bei seltenen Erkrankungen ist die verfügbare Evidenz jedoch limitiert, weshalb – sofern vorhanden – konsensbasierte Empfehlungen geringerer Evidenzklasse als Orientierungshilfe dienen. Insbesondere Universitätskliniken setzen sich zum Ziel, eine qualitativ hochwertige medizinische Versorgung von Patienten mit seltenen und komplexen Erkrankungen sicherzustellen. Obwohl diese Bemühungen den Zielen des „Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“ entsprechen, wird die Erstattung der Kosten für Off-Label-Use-Behandlungen selbst bei schwerwiegenden Erkrankungen von einigen Krankenkassen systematisch strittig gestellt.

Der Grund hierfür besteht in der Verschärfung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum stationären Off-Label-Use. In der Praxis hat diese Verschärfung dazu geführt, dass ärztliche Therapie-Entscheidungen für medizinisch notwendige OLU-Behandlungen derzeit nur noch als unstrittig gelten können, wenn sie im Zusammenhang mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen Erkrankungssituation getroffen werden. Die Tatsache, dass auch potenziell lebensbedrohliche Komplikationen den Tatbestand einer unmittelbar lebensbedrohlichen Situation erfüllen können, wurde in einem aktuellen Landessozialgerichtsurteil bestätigt.

Entwicklung der Rechtsprechung zum OLU

Für den OLU im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung hat die BSG-Rechtsprechung die arzneimittelrechtliche Zulassung als Voraussetzung für eine zweckmäßige Arzneimittelversorgung definiert. Im Gegensatz zum ärztlichen Berufs- und Haftungsrecht wirkt die arzneimittelrechtliche Zulassung deshalb für diesen Bereich verordnungsfähigkeitsbeschränkend.

Beruhend auf der Erkenntnis, dass der OLU dennoch in gewissen Grenzen erforderlich ist, wurden 2002 sozialrechtliche Vorgaben für den OLU im ambulanten Bereich definiert.²⁾ Diese Kriterien beinhalten das Vorliegen einer schwerwiegenden Erkrankung, das Fehlen therapeutischer Alternativen und das Vorhandensein verlässlicher wissenschaftlicher Erkenntnisse, die die Aussicht auf einen Erfolg begründen. Das letztgenannte Kriterium wurde in weiteren BSG-Urteilen an das Vorliegen eines hochgradigen Wirksamkeitsbelegs auf dem Niveau von Phase III-Studien geknüpft.³⁾

Eine Einschränkung dieser hohen Evidenzanforderung kann gemäß der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts bei lebensbedrohlichen bzw. hiermit wertungsgleichen Erkrankungen erfolgen.⁴⁾ Dieser Rechtsgrundsatz gilt inzwischen jedoch nur noch in eingeschränkter Form, da die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts das Kriterium einer „notstandsähnlichen Extremsituation“ eingeführt hat. Dies bedeutet, dass nunmehr das Vorliegen einer unmittelbar lebensbedrohlichen Situation als Voraussetzung für eine Absenkung der Evidenzhürde gilt.⁵⁾

Im Gegensatz zum ambulanten Bereich konnte für den stationären Bereich bis 2016 geltend gemacht werden, dass viele OLU-Behandlungen neue Behandlungsmethoden darstellen. Neue Behandlungsmethoden durften im Krankenhaus gemäß §137c SGB V angewandt werden, sofern sie potenziell wirksam und im Einzelfall medizinisch erforderlich waren (Erlaubnisprinzip). In Bezug auf das Qualitätsgebot wurde gefordert, dass es sich bei einer neuen Behandlungsmethode nicht um eine Außenseitermethode handeln durfte und es musste ein Konsens unter Fachspezialisten existieren.⁶⁾ War die Notwendigkeit einer stationären Behandlung im Zusammenhang mit einer OLU-Behandlung unstrittig, so war es – im Gegensatz zum ambulanten Sektor – nicht erforderlich, einen Evidenznachweis der höchsten Stufe zu erbringen.⁷⁾

Was hat sich in der Rechtsprechung seit Ende 2016 in Bezug auf den stationären OLU geändert?

Die sozialrechtlichen Rahmenbedingungen haben sich infolge eines Ende 2016 gesprochenen BSG-Urteils nachhaltig geändert.⁸⁾ In diesem Urteil wurde höchstrichterlich festgeschrieben, dass die über die BSG-Kriterien definierten engen Grenzen des Anspruchs auf eine Versorgung mit Arzneimitteln im OLU zukünftig auch für den stationären Bereich anzuwenden sind. Für die Praxis ergibt sich hieraus, dass die Forderung eines hochgradigen Evidenznachweises nun auch für alle stationären Off-Label-

Therapien zur Messlatte wird. Diese kann bei seltenen und therapierefraktären Erkrankungen in der Regel nicht übersprungen werden. Als juristische Begründung für die Übertragung der BSG-Kriterien auf den stationären Bereich wird das im SGB V verankerte Qualitätsgebot angeführt, das die Beschränkung auf zugelassene Arzneimittel zum Schutz des Versicherten durch das materielle Arzneimittelrecht einschließt.

Im Folgenden soll erläutert werden, wie diese erneute Verschärfung der sozialrechtlichen Vorgaben vom Bundessozialgericht⁸⁾ begründet wurde:

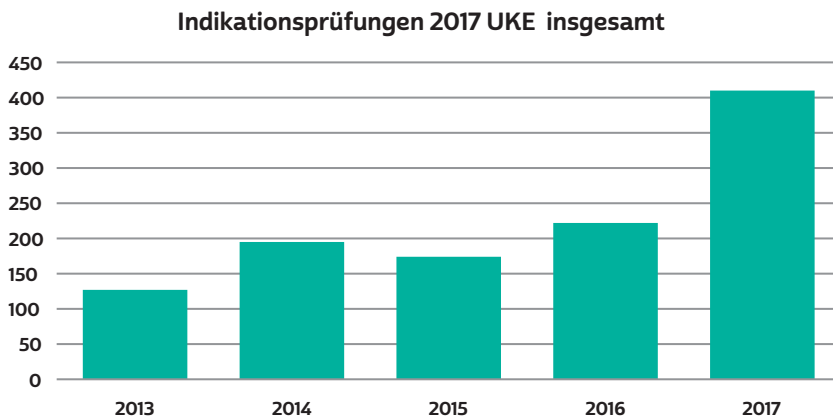
1. Die Verabreichung eines Fertigarzneimittels in einem nicht von der Zulassung umfassten Indikationsgebiet sei keine neue Behandlungsmethode.

Bei der OLU-Anwendung eines Fertigarzneimittels durch eine intravenöse Injektion handele es sich nicht um eine neue Behandlungsmethode, weil sie im Kern lediglich den zulassungsfremden Einsatz eines Arzneimittels darstelle und weil die intravenöse Injektion als wissenschaftliches Konzept schon lange bekannt sei.

2. Ein OLU sei auch bei potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen nicht durch die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts gestützt.

Hinsichtlich der Frage nach dem Vorliegen einer lebensbedrohlichen Erkrankung war in diesem Urteil eine Erkrankungskonstellation zu bewerten, bei der es infolge einer Urtikariavaskulitis zu rezidivierenden Zungenschwellungen mit hierdurch bedingter Erstickungsgefahr kam. Da diese Exazerbationen bisher durch die Applikation eines Notfallsets gut behandelt werden konnten, wurde zwar festgestellt, dass es sich um potenziell lebensgefährliche Komplikationen handele, diese seien jedoch nicht als wertungsmäßig mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung vergleichbar. Als Begründung wurde angeführt, dass die Erkrankung nicht mit großer Wahrscheinlichkeit innerhalb eines kürzeren, überschaubaren Zeitraums zum Tode führe.

Abbildung 1: Indikationsprüfungen insgesamt 2017 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



3. Die systematische wissenschaftliche Erforschbarkeit sei auch bei seltenen Erkrankungen zu bejahen, sofern ähnliche Erkrankungen erforschbar seien

In Bezug auf die Frage der Anerkennung der hier vorliegenden seltenen Erkrankungskonstellation als Seltenheitsfall im juristischen Sinne wurde höchstrichterlich festgelegt, dass allein geringe Patientenzahlen einer wissenschaftlichen Erforschung nicht entgegenstünden, wenn die Ähnlichkeit zu weit verbreiteten Erkrankungen eine wissenschaftliche Erforschung ermögliche.

Folgen der Rechtsprechung

Als Folge dieser Rechtsprechung sind die meisten stationären OLU-Behandlungen bei schweren chronisch verlaufenden Erkrankungen sozialrechtlich nicht mehr abgedeckt. Dies hat dazu geführt, dass sich das Prüfverhalten einiger Krankenkassen in Bezug auf stationäre OLU-Behandlungen nachhaltig verändert hat.

Wie hier auf der Basis einer Auswertung der Prüffälle des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gezeigt wird, lässt sich für 2017 ein deutlicher Anstieg der Indikationsprüfungen feststellen (siehe ► **Abbildung 1**). Besonders eindrücklich zeigt sich dieser Anstieg bei kostenintensiven Medikamenten, bei deren Abrechnung aufgrund der kodierten Diagnosen ein OLU vermutet werden kann (siehe ► **Abbildung 2a, 2b**).

Als Folge dieser Prüfpraxis müssen die Krankenhäuser mit dem Risiko einer hohen Quote negativer oder uneindeutiger Beurteilungen durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) rechnen. Letzteres resultiert aus der derzeit häufig geübten Begutachtungspraxis, die den Einsatz von OLU-Anwendungen bei schweren Erkrankungen zwar einerseits als medizinisch nachvollziehbar, aber andererseits als nicht eindeutig durch die BSG-Rechtsprechung gestützt, einstuft. In der Regel führen diese Gutachten letztlich zu einer abschlägigen leistungsrechtlichen Entscheidung.

Beispielhaft sei hier der Fall eines Patienten mit einem akut exazerbierten Schleimhautpemphigoid dargestellt, bei dem

Abbildung 2a: Indikationsprüfungen Rituximab 2017 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

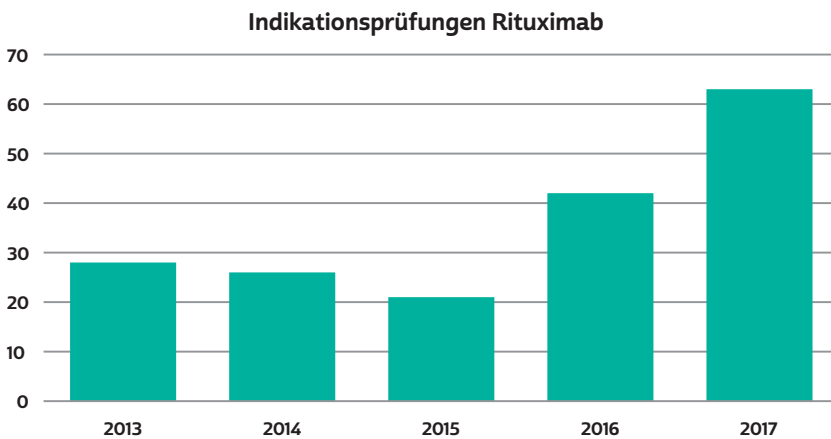
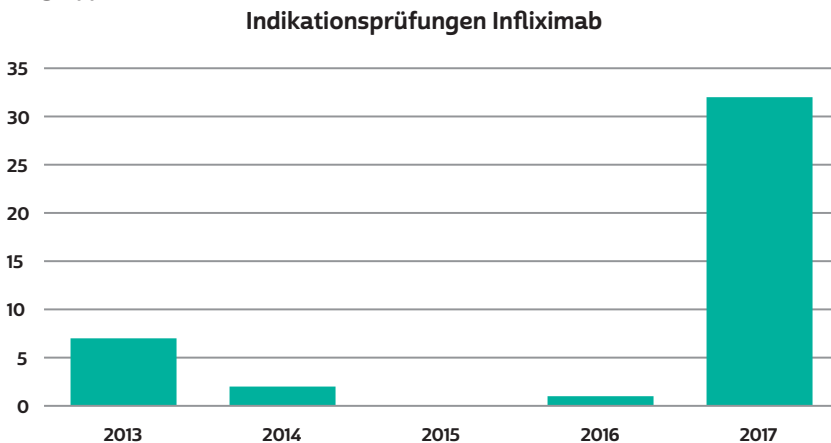


Abbildung 2b: Indikationsprüfungen Infliximab 2017 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



1. Die Therapie mit Rituximab sei nicht „alternativlos“ gewesen.

Das Argument des Fehlens zugelassener Therapie-Alternativen wurde mit der Begründung abgelehnt, dass das Pemphigoid als „ein Mitglied des bullösen Pemphigods“ zu klassifizieren sei, für welches etablierte Optionen wie Immunglobuline zur Verfügung gestanden hätten. Hierfür hätte auch die Existenz einer Therapie-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Pemphigus vulgaris und bullösem Pemphigoid gesprochen. Es sei unerheblich, dass die eine Behandlungsalternative darstellenden Medikamente für die Erkrankung des Klägers formal nicht zugelassen seien.

2. Das therapierefraktäre Schleimhautpemphigoid sei kein Seltenheitsfall.

Die „Mitgliedschaft“ des Schleimhautpemphigoids in der Familie der bullösen Pemphigoide wurde als Gegenargument für das Vorliegen eines Seltenheitsfalles angeführt. Allein geringe Patientenzahlen stünden einer wissenschaftlichen Erforschung nicht entgegen, wenn etwa die Ähnlichkeit zu weit verbreiteten Erkrankungen eine wissenschaftliche Erforschung ermögliche. Dies gälte erst recht, wenn – trotz der Seltenheit der Erkrankung – die Krankheitsursache oder die Wirkmechanismen der bei ihr

hochdosierte Steroidtherapien in Kombination mit Dapson bzw. Azathioprin nicht zu einer ausreichenden Kontrolle der Erkrankung geführt hatten. Nach mehrfachen stationären Vorbehandlungen erfolgte die stationäre Aufnahme aufgrund eines erneuten schweren Schubes mit großflächigem Hautbefall. In dieser Situation wurde in Zusammenarbeit mit einem Referenzzentrum für autoimmune bullöse Dermatosen die Entscheidung für eine Therapie mit Rituximab gefällt. Die Kostenerstattung für diese Behandlung wurde vonseiten der Krankenkasse auf der Basis eines MDK-Gutachtens abgelehnt. Da diese Ablehnung aus medizinischer Sicht nicht gerechtfertigt war, wurde Klage erhoben. Die Argumentation der Klageschrift zur Rechtfertigung der OLU-Therapie mit Rituximab beruhte im Wesentlichen auf dem Vorliegen einer unmittelbar lebensbedrohlichen, extrem seltenen Erkrankung bei gleichzeitigem Fehlen zugelassener Therapie-Alternativen.

Auf der Grundlage der „neuen Rechtsprechung“ des Bundessozialgerichts wurde die Klage vom Sozialgericht Hamburg abgewiesen. Das Urteil⁹⁾ enthielt zur Begründung folgende Punkte:

auf tretenden Symptomatik wissenschaftlich klärungsfähig seien.

3. Das therapierefraktäre Schleimhautpemphigoid sei nicht unmittelbar lebensbedrohlich.

Das Vorliegen einer mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung gleichwertig einzustufenden Erkrankung wurde nicht bestätigt, da die im Behandlungsfall drohenden septischen Komplikationen zwar als potenziell lebensbedrohliche Komplikationen zu werten seien, aber dennoch nicht für die Annahme einer notstandsähnlichen Situation genügen.

Da diese Urteilsbegründungen aus medizinischer Sicht nicht nachvollziehbar waren, wurde gegen das Urteil Revision eingelegt. Im anschließenden Verfahren vor dem Landessozialgericht Hamburg wurde am 3. Mai 2018 die erstinstanzliche Entscheidung aufgehoben.¹⁰⁾ Die Leistungspflicht der Krankenkasse wurde mit dem Ergebnis einer sorgfältigen Güterabwägung begründet. Hierbei wurde berücksichtigt, dass der Verlust der Barrierefunktion der Haut dem Verlust einer herausgehobenen Körperfunktion entspricht. Als Folge des Verlusts dieser Schutz-

funktion habe ein unmittelbares Risiko für dramatisch verlaufende Infektionen bestanden, sodass die vorliegende Erkrankungssituation wertungsmäßig mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung vergleichbar sei. Darüber hinaus fand in der Urteilsbegründung Berücksichtigung, dass keine Standardtherapie zur Verfügung stand. Explizit wurde festgestellt, dass Off-Label-Use-Medikamente solange gleichberechtigt nebeneinanderstehen, wie nicht eine dieser Therapien nach anerkanntem medizinischen Standard und breitem Fachkonsens als „Goldstandard“ gewertet wird.

Was sollte sich zukünftig ändern?

Das aktuelle Landessozialgerichtsurteil ist aus medizinischer Sicht ein erster Schritt in Richtung auf eine Rechtsprechung, die der komplexen Behandlungsrealität gerecht wird. Auch in weiteren Punkten gibt es Reformbedarf in Bezug auf OLU-Behandlungen:

- Die derzeitige Interpretation des Qualitätsgebots in der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ist einseitig darauf ausgerichtet, potenzielle Risiken des OLU zu vermeiden. Keinerlei Berücksichtigung finden hingegen die bei unzureichender Behandlung zu erwartenden und durch eine OLU-Behandlung möglicherweise zu verhindernden körperlichen Funktionsverluste. Diese können sowohl durch die Erkrankung selbst (primäre Manifestationen) als auch durch bei der jeweiligen Erkrankung drohende Komplikationen (Sekundärkomplikationen) bedingt sein. Aus medizinischer Sicht ist deshalb neben der unmittelbaren Lebensbedrohlichkeit auch die nachhaltige Beeinträchtigung der Lebensqualität durch primäre und sekundäre Krankheitskomplikationen von entscheidender Bedeutung.
- Die normative Abkehr von der Anerkennung des OLU in neuen Indikationsgebieten als neue Behandlungsmethoden lässt unberücksichtigt, dass es sich bei vielen OLU-Anwendungen um neue Therapiemethoden in dem Sinne handelt, dass ein spezifisches Management zum Beispiel durch Kombination mit weiteren Arzneimitteln oder spezielle Überwachungsmaßnahmen erforderlich ist. Um den Einsatz vielversprechender, neuer Behandlungsmethoden zumindest in Situationen zu ermöglichen, in denen keine ausreichend wirksame Therapie zur Verfügung steht, muss diese Ausschlussdefinition rückgängig gemacht werden.
- In Bezug auf neuere OLU-Optionen sollte beim Vergleich mit historisch „etablierten“ Therapien berücksichtigt werden, dass für viele OLU-Indikationen aus anderen zugelassenen Indikationsgebieten bereits verlässliche Informationen zu den Nebenwirkungsrisiken vorliegen. Sind diese geringer als bei Anwendung „etablierter“ Therapien, so ist dies aus medizinischer Sicht in die Nutzen-Risiko-Abwägung einzu beziehen. Der ärztliche Grundsatz, potenziell schädliche Therapiefolgen möglichst zu vermeiden, muss sozialrechtlich Berücksichtigung finden.
- Die aktuelle juristische Definition eines Seltenheitsfalles muss endlich durch eine Definition der Grenzen der syste-

matischen Erforschbarkeit ersetzt werden, die auf wissenschaftlich fundierten, epidemiologischen Erkenntnissen basiert. Denkt man die derzeitige juristische Definition der systematischen Erforschbarkeit zu Ende, so müssten OLU-Behandlungen leistungrechtlich anerkannt werden, sofern die behandelten Erkrankungen „Ähnlichkeit“ mit zugelassenen Indikationsgebieten aufweisen.

Die genannten Punkte verdeutlichen den Reformbedarf des Sozialrechts in Bezug auf die Bewertung von OLU-Indikationen. Um trotz der aktuellen sozialrechtlichen Problemlage eine für die Leistungserbringer umsetzbare Lösung zu finden, sind außergerichtliche Strategien erforderlich. Für elektive Behandlungsfälle können die seit 2013 geltenden Möglichkeiten des Patientenrechtenschutzgesetzes gemäß §13 SGB V genutzt werden, indem im Vorfeld von geplanten OLU-Behandlungen Einzelfallanträge gestellt werden. Die Bearbeitung dieser Anträge durch die Kostenträger muss innerhalb von drei bis maximal fünf Wochen erfolgen. Inwiefern diese Einzelfallanträge bewilligt werden, ist von der Begutachtung durch den MDK und vom jeweiligen Kostenträger abhängig.

Da dieser zeitliche Verzug bei unmittelbar erforderlichen stationären OLU-Behandlungen nicht in Kauf genommen werden kann, können die mit einer negativen leistungrechtlichen ex-post-Bewertung verbundenen Risiken auf Seiten der Leistungserbringer nicht eliminiert werden. Um eine angemessene Beurteilung dieser Fälle zu ermöglichen, sollten deshalb folgende Kriterien Eingang in die leistungrechtliche Entscheidung finden:

- Orientierung an evidenz- und konsensbasierten Leitlinien-Empfehlungen (Anforderung an die Evidenzklasse unter Berücksichtigung der Krankheits-Prävalenz)
- Zusammenarbeit mit einem Referenzzentrum
- Aufnahme in eine klinische Studie (Investigator Initiated Trial/Registerstudie)
- Vorhandensein von Erfahrungen mit der neuen Behandlungsmethode in anderen Indikationsgebieten (Nebenwirkungen, Interaktionen)
- Einholung eines einzelfallbezogenen Ethikvotums bei Fallkonstellationen, für die sich die bisherigen Erfahrungen auf dem Niveau von Einzelfallberichten bewegen

Eine differenzierte Bewertung von OLU-Behandlungsfällen anhand dieser Kriterien wäre aus Krankenhaussicht zukunftsweisend. Da das „Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“ von vielen Krankenkassen unterstützt wird, wäre es konsequent, wenn sich die Kostenträger für neue Wege im Umgang mit medizinisch notwendigen stationären OLU-Behandlungen öffnen würden.

Anmerkungen

- 1) Petersen-Benz C, Cremaschi L, Holder M: Stationärer Off-Label-Use bei Seltenen Erkrankungen. Das Krankenhaus, 2015;6:1-4
- 2) Urteil B 1 KR 37/00 R vom 19. März 2002
- 3) Urteil B 1 KR 19/10 R vom 8. November 2011
- 4) Urteil I BvR 347/98 vom 6. Dezember 2005
- 5) Urteil B 1 KR 12/06 R vom 14. Dezember 2006



- 6) Urteil B 1 KR 5/08 R vom 28. Juli 2008
- 7) Urteil L 9 KR 280/08 vom 18. März 2010
- 8) Urteil B 1 KR 1/16 R vom 13. Dezember 2016
- 9) Urteil S 48 KR 2308/13 vom 14. Januar 2016
- 10) Urteil L 1 KR 19/16 vom 3. Mai 2018

Anschrift der Verfasser

PD Dr. Christine Petersen-Benz/Dr. Ilka Schalwat/Dr. Martin Holder, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Martinistr. 52, 20246 Hamburg ■