

# Off-Label-Use bei Seltenen Erkrankungen (SE): Myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenisches Syndrom und kongenitale myasthenische Syndrome

## Off-Label Use in Rare Diseases: Myasthenia gravis, Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Congenital Myasthenic Syndromes

### Autor

Rudolf W. C. Janzen

### Institut

Ehem. Chefarzt, Neurologische Klinik am Krankenhaus  
Nordwest, Frankfurt Main

### Schlüsselwörter

Off-Label-Use, Lambert-Eaton-Myasthenisches-Syndrom,  
kongenitale myasthenische Syndrome, therapierefraktäre  
Myasthenia gravis

### Keywords

off-label use, Lambert-Eaton myasthenic syndrome,  
congenital myasthenic syndrome, refractory myasthenia  
gravis

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-100360>

Akt Neurol 2018; 45: 305–311

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0302-4350

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Rudolf W. C. Janzen,  
Landwehrweg 12 C, 61350 Bad Homburg  
[info@rwcjanzen.de](mailto:info@rwcjanzen.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz von Substanzen im Off-Label-Use ist weit verbreitet und mit einem erhöhten Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verbunden, zumal wenn die zugrunde liegende Evidenz gering ist. Dies gilt auch für die Behandlung seltener (<5/10 000) Erkrankungen mit ver-

schiedenen myasthenen Syndromen. Die fachlichen Vorgaben für die Indikation eines Off-Label-Use sind in den spezifischen Leitlinien maßgeblich dargelegt, dabei sind die Regulationen des deutschen Gesundheitssystems zu beachten. Basis einer medikamentösen Langzeittherapie ist eine optimierte Standardtherapie, die auf dem Einsatz von Substanzen beruht, die in die Arzneimittel-Richtlinien aufgenommen sind. Die aktuellen Kriterien für die Indikation und die Überwachung eines Off-Label-Einsatzes werden dargestellt. Die Bewertung von besonderen Konstellationen, insbesondere die Therapieresistenz wird analysiert und praktische Hinweise für eine regulatorische Handhabung aufgezeigt. Derzeit führt eine Eskalation der medikamentösen Therapie immer zu einem Off-Label-Use, der als individueller Heilversuch der Begründung und eines persönlichen kontinuierlichen Monitorings bedarf.

### ABSTRACT

The off-label use of licensed drugs is widespread and the risk of adverse events is high, especially if the scientific evidence in support of its use is low. The treatment of rare diseases (<5/10,000) therefore may increase the risk of an off-label use. The optimized standard treatment is based on the regulatory decisions of the Federal Joint Committee. The valid guidelines and the regulations of the German health system are discussed. The criteria for indication and monitoring off-label use are shown, especially focusing on the problem of refractory myasthenia gravis. Escalation of treatment results regularly in an off-label use that needs to be justified and monitored continuously. Some new aspects of the European regulations are discussed.

## Hintergrund

### Off-Label-Use

Ein Off-Label-Use liegt dann vor, wenn die Anwendung einer zugelassenen Substanz außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs erfolgt. Der bestimmungsgemäße Gebrauch ist in der amtlichen Fachinformation dokumentiert und basiert auf der

zugehörigen Monografie des BfArM [1]. Nach einer EU-Studie aus 2017 liegt die generelle Verschreibung einer Substanz im Off-Label-Use bei Erwachsenen zwischen 7–95 % im stationären Bereich, in der Ambulanz zwischen 6–75 % [2]. In zahlreichen Leitlinien der AWMF werden Substanzen im Off-Label-Use mit ihrem Evidenzniveau und einer Bewertung dargelegt. Ein Off-Label-Einsatz kann dann für den Arzt geboten sein, wenn

diese Leitlinien die Bedingungen für die medikamentöse Behandlung klar formuliert haben und der Off-Label-Use den Anforderungen der verschiedenen Urteile des Bundessozialgerichts bzw. einschlägiger Urteile des Bundesverfassungsgerichts erfüllt [3–6] oder für die Erkrankung keine On-Label-Therapie vorhanden ist [7]. Eine Kostenübernahme durch die GKV kann grundsätzlich nur erfolgen, wenn vor Therapiebeginn ein begründender Antrag durch den behandelnden Neurologen gestellt wird sowie ein positives Votum des MDK und/oder eine Zustimmung der GKV vorhanden sind. Das Ausmaß des so antragsgemäß zustande gekommenen Off-Label-Use bzw. der außerhalb dieses Verfahrens stattfindende Off-Label-Use („tolerierter“ Off-Label-Use) sind in Deutschland nicht systematisch erforscht. Bezüglich einer Haftung ist darauf hinzuweisen, dass der Hersteller, der von einem verbreiteten Off-Label-Use eines Produkts Kenntnis hat, gemäß § 84 AMG in der Haftung gesehen werden muss [3].

Ein Off-Label-Use ist grundsätzlich mit einem erhöhten Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verbunden, wie die kürzlich vorgelegten Ergebnisse einer kanadischen Kohortenstudie zeigen [7]. Danach lag die durchschnittliche Rate der UAWs bei allgemeinmedizinischen Patienten unter On-Label-Use bei 12,5/10000 Patientenmonaten gegenüber 19,1/10000 Patientenmonaten in einer Patientengruppe mit Off-Label-Use [7]. Solche Ergebnisse waren zusammen mit der aktuellen EU-Studie [2] die Grundlage für die Initiative „Good Off-Label Use Practices“ des Braincouncil [8]. Kern ist die Forderung einer deutlich verbesserten Pharmakovigilanz. Dies wird von der European Myasthenia Gravis Association (EuMGA) unterstützt.

### Seltene Erkrankungen: Beispiel Myasthenia gravis

Seit 2000 sind in der EU Erkrankungen mit einer Prävalenz von <5 von 10000 Personen als „rare disease“ (Seltene Erkrankung (SE)) definiert. Dies trifft nach Aussage von Orphanet auf die Myasthenia gravis (MG) in Europa zu [9], Prävalenz: 1–9/100000. Die epidemiologische Untersuchung von Boldingh et al. [10] ergab für die AChR-positive MG eine Prävalenz zwischen 11,1 bis 14,3/100000. In Kanada zeigte sich eine geringe Zunahme der Prävalenz von 16,3/100000 (1996) zu 26,3/100000 (2013), die z. T. auf die verbesserten Therapiemöglichkeiten und Diagnostik bezogen wird [11]. Dagegen scheinen jährliche Neuerkrankungen an MG, dort zwischen 2,3 und 2,7/100000 angegeben, eher stabil zu sein [11].

### Zugelassene Substanzen und vom G-BA in die Arzneimittelrichtlinien (AM-RL) aufgenommene Substanzen

In Deutschland sind durch das BfArM für das „Anwendungsgebiet“ Myasthenia gravis einige Substanzen zugelassen (► **Abb. 1**). Es handelt sich meist um Altsubstanzen. Diese wurden aber nur zum Teil in den Aufbereitungskommissionen (hier: Aufbereitungskommission B3 des Bundesgesundheitsamtes) behandelt. Deren Arbeit wurde im Jahre 1986 eingestellt [12]. Azathioprin wurde 2004 im Nachzulassungsverfahren für das Anwendungsgebiet „Myasthenia gravis“ zugelassen. Für Ambenoniumchlorid, das bis Ende 1991 noch fiktiv in Deutschland

zugelassen war, wurde kein Nachzulassungsantrag gestellt. Eine Anwendung von Ambenoniumchlorid ist zwar in Deutschland möglich, allerdings ist ein Import (gemäß AMG § 73 Abs.3) aus einem der EU-Mitgliedsländer (Frankreich, Polen, Ungarn) erforderlich, der Gebrauch wie ein Off-Label-Use zu behandeln.

Seit Einführung der Expertengruppen Off-Label 2006 am BfArM konnte für einige Substanzen gemäß § 35 c SGB V eine Regelung durch Beschlüsse des G-BA gefunden werden [13]: Mycophenolat Mofetil (MMF; 3.12.2013) und intravenöses Immunglobulin G (IVIg; 10.9.2013). Diese dürfen im Off-Label-Use gemäß AM-RL Anlage VI Teil A ohne vorlaufenden Antrag durch den behandelnden Arzt eingesetzt werden. So wurde die Basistherapie erweitert, sodass sie als „optimierte Standardtherapie“ zu bezeichnen wäre (vgl. ► **Abb. 1**). Die Kosten werden von der GKV übernommen und führen nicht zu einem Regress [4].

### Anwendungspraxis

Die in Deutschland für das Anwendungsgebiet Myasthenia gravis zugelassenen Substanzen werden in den aktuellen Leitlinien der DGN (AWMF-Registernummer: 030/087) als Basistherapie behandelt [14]. Nicht alle zugelassenen Substanzen werden auch tatsächlich zur Behandlung der Myasthenia gravis eingesetzt.

Eine Untersuchung in Norwegen [15] analysierte das gesamte Spektrum verordneter Substanzen bei 850 MG-Patienten. Von 527 MG-Patienten unter Immunsuppressiva (IS) betrug das Verhältnis Azathioprin vs. Steroid 32:60%, in einer Umfrage in Deutschland 77:14% [16; s. ► **Tab. 1**]. Für die Langzeittherapie ergab sich in einer Umfrage der Deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG) ein Verteilungsverhältnis der Substanzgruppen wie in ► **Abb. 2** dargestellt.

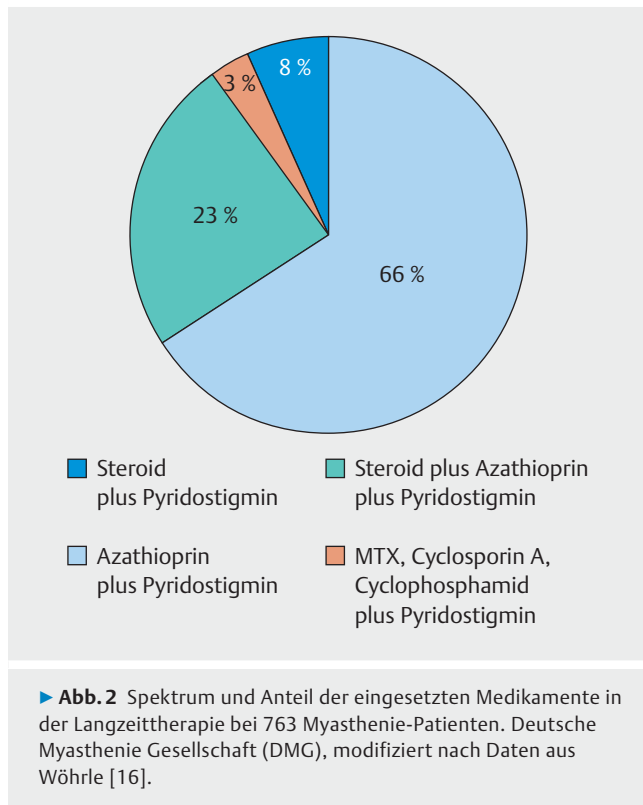
Der Nachweis neuer Autoantikörper bei MG hat neue Varianten identifiziert (z. B. MuSK-pos-MG [17]), die eine deutlich differenziertere Dosierung und Therapieplanung erfordern als die AChR-AK-positive Myasthenie [18, 19].

► **Tab. 1** Einsatz von Kortikoiden und Immunsuppressiva zur Behandlung von Myasthenia gravis. Norwegen in der Periode 2004–2010: Von 830 MG Patienten unter Pyridostigmin verwenden 636 ein Immunsuppressivum (Daten aus [15]). In Deutschland nahmen in der DMG-Umfrage 2007 von 899 befragten MG-Patienten 744 ein Immunsuppressivum (unveröffentlichte Daten).

Immunsuppressivum	Norwegen 2004–2010		Deutschland 2007	
	N = 636	%	N = 744	%
Azathioprin	201	32	570	77
Kortikosteroid	387	61	107	14
Mycophenolat Mofetil	23	4	42	6
Ciclosporin	15	2	15	2
Methotrexat	10	2	8	1
Cyclophosphamid	0	0	2	<1

Off-Label	On-Label	Orphan drug	LL	Maßnahme
				Thym(om)ektomie
				<b>Steroide</b>
				<b>Azathioprin</b>
SozG				Methotrexat
<b>AM-RL +</b>				<b>Mycophenolat Mofetil***</b>
SozG	<b>Japan</b>			Tacrolimus
SozG				Cyclosporin A
SozG				Cyclophosphamid
<b>AM-RL +</b>				<b>high-dose IVIg***</b>
SozG				Intervallgabe IVIg
				Immunadsorption IAD
SozG				intermittierende IAD
				Plasmaaustausch
SozG				Rituximab
		<b>EMA</b>		<b>Eculizumab</b>
SozG				andere monoklonale AK
				Antisense-Therapie
				Etanercept
				therapeutische Vaccination
				<b>Pyridostigminbromid</b>
SozG	<b>Frankreich</b>			Ambenoniumchlorid*
				Edrophoniumchlorid**
	NRF Nr. 22.3	<b>EMA</b>		<b>3,4-Diaminopyridin (DAP)</b>

► **Abb. 1** Überblick und Zulassungsstatus der Behandlungsverfahren bei Myasthenia gravis (Pharmakotherapie, Interventionen und Operationen) in Anlehnung an die Leitlinie (LL) der DGN (graue Spalte). Orphan-Drug-Status und On-Label-Use sind mit Angabe der Region gekennzeichnet (grün). Substanzen im On-Label-Use und im Off-Label-Use als zugelassene Substanz nach AM-RL (AM-RL+) sind fett gedruckt. Der sonstige Off-Label-Use erfordert den Antragsweg, evtl. Klageweg (SozG) bei Nicht-Zustimmung der GKV. \* ausschließlich für Myasthenia gravis zugelassen in Frankreich, Polen, Ungarn; \*\* nur in Spanien für einen pharmakologischen Test zugelassen; \*\*\* durch Beschluss des G-BA in die AM-RL Anlage VI Teil A aufgenommen, erstattungsfähig und ordnungsfähig im Off-Label-Use ohne Antrag.



► **Tab. 2** Empfehlungen für die Indikation und das Monitoring eines geplanten Heilversuchs [3].

1. umfassende Dokumentation Therapieresistenz
2. umfassende Aufklärung
3. Sicherungsaufklärung
4. Selbstbestimmungsaufklärung
5. schriftliche Einverständniserklärung
6. umfassende Dokumentation des Verlaufs (exakt, engmaschig, persönlich)

## Regulationskonzept zum Off-Label-Use

### Rare disease (orphan) designation

Die Voraussetzungen für eine Verbesserung der Evidenz der Zulassung neuer Substanzen für die SE waren bislang aufwendig, für einen pharmazeutischen Hersteller vermutlich wenig attraktiv, um klassische RCT-Studien, z. B. zur Erweiterung der bisherigen Zulassung, aufzunehmen. Das IQWiG hat in seinem „Rapid Report“ darauf hingewiesen, dass das methodische Vorgehen bei SE wie bei Nicht-SE nahezu gleich gesetzt werden kann [3]. Allerdings gibt es auch innerhalb der SE die „singulären Fälle“ [10] oder „Einzelfälle“, die auch als „ultra rare diseases“ (Prävalenz: < 1:10000) zusammengefasst werden. Hierunter fällt z. B. die MuSK-pos-MG (Prävalenz 0,05–0,65/100000 [10] oder CMS [20]). Daher haben Vrinten et al. [21] für solche ultra-rare-diseases das Studienkonzept n-of-1-Trial (sog. single case trial) am Beispiel Ephedrin als Add-on-Therapie bei MG in die Diskussion eingebracht. Arzneimittelrechtlich wurde für SE

und ihre seltenen Konstellationen das Konzept der „rare disease (orphan) designation“ (früher: orphan drug designation) durch der EMA eingeführt. Dies hat z. B. bewirkt, dass die seit über 40 Jahren bekannte und angewandte Substanz 3,4-Diaminopyridin, die nach NRF (Neues Rezept Formularium; Nr. 22.3) in Deutschland vom Apotheker zubereitet werden kann und auch zur Behandlung des LEMS als leitliniengerechte Therapie gilt, von der EMA nach dem erfolgreichen Zulassungsverfahren als orphan drug (Amifampridin) zugelassen wurde. Die erhöhten Kosten durch dieses Verfahren, aber auch das Verfahren selbst, wurden sehr kritisch diskutiert [22].

Von den derzeit in klinischen Studien untersuchten monoklonalen Antikörpern hat Eculizumab eine rare disease (orphan) designation für Myasthenia gravis erhalten (EMA: 29.7.2014), d. h. der EMA lagen vonseiten des Herstellers Belege für einen „significant benefit“ (Abs. 3 der EU-Richtlinie Nr. 141/2000) vor [23, 24]. Inzwischen ist Eculizumab für die Behandlung einer „therapierefraktären generalisierten MG mit nachgewiesenen Antikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein“ zugelassen (14.8.2017) [25]. Nach Zulassung als orphan drug durch die EMA ist in Deutschland das AMNOG-Verfahren zur Bewertung eines Zusatznutzens nur dann erforderlich, wenn der Umsatz eine festgelegte Summe (derzeit 50 Mio Euro) überschreitet. Eculizumab unterliegt als Altsubstanz keinem AMNOG-Verfahren.

### Aufgabe der Expertengruppe (Neurologie/Psychiatrie) am BfArM

In Deutschland wird derzeit zur Regulierung des Off-Label-Use gemäß SGB V der Ansatz verfolgt, dass die 2006 gegründeten Expertengruppen Off-Label (Neurologie/Psychiatrie) am BfArM mit einer Bewertung von Substanzen vom G-BA beauftragt wird. Diese Bewertung setzt einen Antrag der GKV, KBV oder Selbsthilfegruppen beim G-BA voraus, der die Voraussetzungen für das Verfahren prüft. Die Bewertung wird durch einen von der zuständigen Expertengruppe benannten externen Experten vorbereitet. Die dann erfolgende Bewertung durch die Expertengruppe wird nach einem abgestimmten Methoden-Papier erstellt und als konsentierter Bewertungsvorschlag dem G-BA übermittelt, der dann nach einem Stellungnahmeverfahren einen Beschluss fasst. Entweder wird die Substanz damit im Teil A der AM-RL VI (positiv) oder im Teil B (keine Off-Label-Anwendung möglich) aufgenommen. Substanzen im Teil A können ohne vorherige Anfrage bei der GKV direkt verordnet und zu Lasten der GKV eingesetzt werden, wenn die im Beschluss des G-BA genannten Vorgaben eingehalten werden, die quasi eine Erweiterung der Fachinformation sind. Die so ordnungsfähige und von der GKV übernommene Behandlung mit MMF und IVIG ist ein positives Ergebnis dieses Verfahrens, erfordert aber eine besondere Aufklärung und Monitoring ([3, 4]; ► **Tab. 2**).

Verlangt der klinische Verlauf im Einzelfall eine Erweiterung der Behandlung mit Substanzen im Off-Label-Use, wie sie z. B. mit Second-Line-Substanzen nach der aktuellen Leitlinie angezeigt ist, die aber bislang nicht von der Expertengruppe bewertet wurden, muss ein vorlaufender, qualifiziert begründeter Antrag bei der zuständigen Krankenkasse gestellt werden. In dem

► **Tab. 3** Kriterien für eine therapierefraktäre Myasthenia gravis [30, 31].

1. schwere, generalisierte MG mit unzureichendem Ansprechen auf eine adäquate Dosierung und Dauer einer Immunsuppression
2. häufige myasthene Krisen und/oder schwere Exazerbationen
3. wiederholte Interventionen (IVIG oder IAD oder Plasmaaustausch)
4. Gefahr der intermittierenden Heimbeatmung
5. gravierende UAWs unter der optimierten Standardtherapie
6. erhöhte individuelle Risiken (z. B. Komorbiditäten)
7. Kontraindikationen gegen die leitliniengerechte Behandlung

Antrag muss das wissenschaftliche Erkenntnismaterial, z. B. nach Stand der Leitlinie, und der Stand der klinischen Expertise im Hinblick auf eine fallindividuelle Analyse aufgearbeitet werden [1, 13, 14]. Der Antrag wird in der Regel vom MDK geprüft und dann, wenn die Kriterien des BSG-Urteils vom 19.3.2002 (sog. Sandoglobin-Urteil) bzw. die Kriterien des sog. Nikolaus-Urteils (6.12.2006) erfüllt sind [4–6], meist genehmigt. Leider wird nicht immer die Erfahrung des behandelnden Arztes und/oder Myasthenie-Experten ausreichend berücksichtigt. Ein ablehnender Bescheid kann bedeuten, dass – in dringlichen Fällen – sogar der Weg der einstweiligen Verfügung beschritten werden muss.

Langfristig ist nach den EU-Richtlinien die Einrichtung von krankheitsspezifischen „Centers of Expertise“ (CoE) für solche Aufgaben vorgesehen, wie sie in Deutschland von der „Nationalen Allianz für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“ (NAMSE) auf den Weg gebracht wurde. Derzeit sollten die zertifizierten integrierten Myasthenie-Zentren (iMZ; [26]) oder spezialisierten Myasthenie-Ambulanzen angefragt werden.

## Myasthenia gravis

### Optimierte Standardtherapie

Die **optimierte Standardtherapie** ist eine erweiterte Basistherapie, die neben einer symptomatischen, bedarfsweisen Gabe von Pyridostigminbromid [27] in der Regel eine antiinflammatorische Behandlung mit Steroiden (Therapieziel: Induktion einer Remission) umfasst, dann eine additive Langzeitimmunsuppression mit Azathioprin, die steroidsparend wirkt und die Aufrechterhaltung und Besserung der erreichten Remission (Therapieziel: Remissionserhaltung) bewirken soll. Bei einer Azathioprin-Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit bei angemessener Dosierung und Anwendungsdauer (oder auch bei nicht möglicher Reduktion von Steroiden unter die Cushing-Schwelle) kann Azathioprin durch Mycophenolat Mophetil ersetzt werden. Bei einer myasthenen Exazerbation kann IVIG, auch ambulant, als Add-on-Therapie zur Stabilisierung eingesetzt werden [28, 29].

### Non-Responder

Etwa 14.8% aller Myasthenia gravis-Patienten können von einer optimierten Standardtherapie nicht hinreichend profitieren [14, 30, 31]. Diese MG-Patienten sind z. B. oft Steroidresponder, d. h. unter einer Steroiddosis, die allerdings meist deutlich über der Cushing-Schwelle liegt, sind sie gebessert und stabil, oder

sie benötigen Interventionen mit IVIG oder Plasmaaustausch. Dennoch sind sie als Non-Responder unter optimierter Standardtherapie zu betrachten, da die zu befürchtenden UAWs einer meist erforderlichen Langzeittherapie mit Steroiden nicht akzeptiert werden dürfen [14, 28, 32–34]. In diesen Fällen wird eine immunsuppressive Therapie im Off-Label-Use eingesetzt (second line; z. B. Methotrexat, Ciclosporin A, Tacrolimus), d. h. (s. ► **Abb. 1**). Diese Therapie entspricht einem individuellen Heilversuch, der eine umfassende Aufklärung und Dokumentation erfordert (► **Tab. 2**; [3, 4, 14]). Die Situation in der Therapie bei juveniler MG ist eher noch komplexer [35].

### Therapierefraktäre Myasthenia gravis

Es gibt wenige Patienten, wahrscheinlich deutlich unter 15% mit generalisierter MG, die sich durch eine erweiterte optimierte Standardtherapie, d. h. auch nach Einsatz von Second-Line-Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat oder Ciclosporin A) nicht ausreichend bessern. Diese Konstellation im Verlauf einer generalisierten, oft fluktuierenden generalisierten MG wird als therapierefraktäre MG bezeichnet werden. Die Kriterien einer therapierefraktären generalisierten MG (TRgMG) sind im Einzelnen nicht konsentiert (vgl. ► **Tab. 3** [30, 31, 34, 39]). Daher sollte bei Prüfung der Evidenz und des Nutzen-Risiko-Profiles bei einem beabsichtigten Therapieschritt der Einzelfall, d. h. „singulärer Fall“ (z. B. MuSK-positive Myasthenia gravis) zugrunde gelegt werden. Dies ist bei der MG schon wegen der sehr unterschiedlichen individuellen Verteilung der Muskelschwäche und Krisenanfälligkeit sinnvoll. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung ist dabei, nicht zuletzt für die partizipative Patientenscheidung ein zusätzliches sehr wesentliches Entscheidungskriterium [14, 19, 28, 32].

Eine erweiterte Eskalationstherapie kann dann bedeuten, dass zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie entweder die Indikation für eine stabilisierende Langzeittherapie mittels intermittierender IVIG-Gabe oder – selten – intermittierender Langzeit-IAD [36] bzw. Langzeit-Plasmaaustausch als sog. Add-on-Therapie zu erwägen ist. Auch der Versuch einer Remissionsinduktion mittels Einsatz von monoklonalen Antikörpern, z. B. Rituximab im Off-Label-Use, hat sich bewährt [14, 17, 19, 37–39]. Die Anwendung von Rituximab, insbesondere bei MuSK-positiver Myasthenia gravis, ist seit über 10 Jahren eine favorisierte, erfolgreiche Strategie [39]. Die Wirksamkeit und die Nutzen-Risiko-Bewertung werden überwiegend positiv gesehen. Von den in den Leitlinien genannten weiteren monoklonalen Antikörpern ist Eculizumab von der EMA zugelassen und fungiert als Add-on-Therapie zur laufenden Behandlung bei TRgMG mit nachgewiesenen AChR-Antikörpern. Als Altsubstanz unterliegt Eculizumab nicht dem AMNOG-Verfahren. Die differenzierte Indikationsfindung innerhalb der deutschen Behandlungspraxis, die auf einer Expertise von mit deutlich über 10 Jahren fußt („well established use“), hat gerade begonnen. Daher sind viele Fragen noch unbeantwortbar, die Anwendung wird sich auf besondere Fälle mit generalisierter MG begrenzen.

Es gibt sehr seltene Konstellationen von definitiv nicht ausreichend behandelbarer MG, deren Entstehung nicht immer verstanden wird (sog. ausgebrannte Myasthenie, areaktive MG). Ob diese Verläufe mit den modernen Therapiemöglichkeiten

ten zukünftig vermieden werden können, wird sich erweisen. Die schwerste Beeinträchtigung ist die Atemlähmung. Die Indikation für eine Heimbeatmung in diesen Fällen muss in der Zusammenarbeit von Neurologen und Pulmologen erarbeitet werden [41].

## Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)

Die immunsuppressive Behandlung des idiopathischen und paraneoplastischen LEMS (Prävalenz: 0,1–0,9/100 000 [9]) mit Steroiden und/oder Azathioprin wird analog wie bei MG-Patienten angewandt [29, 42], wengleich nur im Rahmen des Off-Label-Use, da eine explizite Zulassung für dieses Anwendungsgebiet aufgrund fehlender Studiendaten nicht vorliegt. Diese Therapie ist aber leitliniengerecht. Die symptomatische Therapie erfolgt mit 3,4-Diaminopyridin (Amifampridin). Dieses steht sowohl als Rezeptur nach Neues Rezept Formularium [NRF 22.3. 5 mg bzw. 10 mg] als auch als Originalpräparat zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte durch die EMA im Jahre 2010. Die Preisgestaltung hat z. B. in Großbritannien dazu geführt, dass der bisherige Rahmen (ca. 600 £ pro Jahr pro Patient) auf 60.000 £ angestiegen ist, ähnlich sieht es in Deutschland, neuerdings auch in den USA [22], aus.

## Angeborene myasthenische Syndrome (CMS)

Die angeborenen myasthenischen Syndrome (congenital myasthenic syndrome) sind genetisch determiniert, sämtlich ultra rare diseases (Prävalenz: 1–2/500 000 [9]), ihr Spektrum wird zunehmend größer [20]. Es stehen außer der zugelassenen Therapie mit Pyridostigminbromid keine weiteren Medikamente zur Verfügung, die explizit für eine dieser CMS-Erkrankungen zugelassen sind. Pyridostigminbromid ist aber nur für einige wenige CMS sinnvoll. Die Gabe von 3,4-Diaminopyridin (Amifampridin), das bei einzelnen CMS aufgrund der bekannten Pathophysiologie wirksam ist, muss über Antrag bei der Kasse als Off-Label-Use verordnet werden. Andere teilweise nur über die internationale Apotheke beziehbare Substanzen (z. B. Ephedrin [32, 43]) stellen Arzt und Patienten vor die gleichen Anforderungen wie ein Off-Label-Use. Eine solche Dauertherapie nach differenzierter Untersuchung, z. B. in einem neuropädiatrischen iMZ oder einer geeigneten spezialisierten Muskelambulanz, ist in jedem Fall erforderlich [44].

## Pragmatisches Vorgehen beim Einsatz von Substanzen im Off-Label-Use bei Myasthenia gravis, LEMS und CMS

1. Die Immunsuppressiva Methorexat und Ciclosporin A sind für den Einsatz bei Myasthenia gravis oder LEMS stets ein Off-Label-Use, außer in Fällen mit einer rheumatischen Zweiterkrankung. Da sie in der Rheumatherapie anerkannte

Medikamente mit breitem Einsatz sind, allerdings auch hier z. T. Off-Label, und die Kenntnis und das Verständnis des MDK somit vorhanden sind, entstehen nur ausnahmsweise Probleme bei der Kostenübernahme.

2. Eine intermittierende Therapie mit IVIG als Langzeit-Therapie ist eine seltene Indikation als Add-on-Therapie in Krankheitsphasen, in denen eine stabilisierende Intervention erforderlich ist. Da dies bislang ein Off-Label-Use ist, muss der Einzelfall differenziert dargelegt werden. Mit einer Ablehnung durch den MDK ist leider zurechnen.
3. Der Einsatz von Rituximab (Off-Label-Use) ist der Versuch einer Remissionsinduktion bei therapierefraktärer Myasthenia gravis. Diese bedeutsame Eskalationstherapie im „ultra rare disease“-Bereich ist im Vorfeld einer ambulanten Langzeittherapie unbedingt zu beantragen. Hier ist die Reputation eines spezialisierten Zentrums anzuraten.
4. Die Indikation von Eculizumab als Add-on-Therapie bei therapierefraktärer generalisierter Myasthenia gravis ist auf Patienten mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-Nachweis begrenzt.
5. Die Indikationsfindung für eine Add-on-Therapie mit Eculizumab sollte über ausgewiesene Myasthenie-Zentren erfolgen.
6. 3,4-Diaminopyridin (Amifampridin) kann derzeit bei LEMS weiterhin nach dem Neuen Rezept Formularium (NRF-Ziffer 22.3.) durch Apotheken angefertigt werden. Die ambulante Verordnung des Originalpräparats bedarf einer entsprechenden Bemühung für einen Sonderstatus der Praxis (sog. kostenintensiver Patient).

### Interessenkonflikt

Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Mitglied der Expertengruppe Off-Label (Neurologie/Psychiatrie) am BfArM.

### Englische Version

Dieser Beitrag wurde auf Englisch publiziert in *Neurology International Open* 2018; 2: E118–E123.

### Literatur

- [1] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)
- [2] Erhebung des Off-Label-Use in der EU. 2017: [www.https://ec.europa.eu/...2017\\_2\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use.pdf](https://ec.europa.eu/...2017_2_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf)
- [3] Janzen RWC, Ludwig WD. Off-Label-Therapie: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Z Rheumatol* 2012; 71: 108–118
- [4] Clemens T. Zulässigkeit von Arzneiverordnungen und Kostenregresse gegen Ärzte – Off-Label-Use und Unlicensed Use. *GesR* 07 2011: 397–409
- [5] Bundessozialgericht (B 1 KR 1/16 R). 13.12. 2016

- [6] Bundesverfassungsgericht (1 BvR 452/17). 11.04. 2017
- [7] Janzen RWC. Off-Label-Use im Behandlungsalltag. *Arzneiverordnungen in der Praxis*. 43(2016)127-132
- [8] European Federation of Neurological Associations (EFNA) board Declaration: Good Off-Label Use Practices (GOLUP). 2017: [www.braincouncil.eu/activities/golup](http://www.braincouncil.eu/activities/golup)
- [9] Orphanet. [www.orpha.net/national/DE-DE/index/startseite](http://www.orpha.net/national/DE-DE/index/startseite)
- [10] Bolding MI, Maniaol AH, Brunborg C et al. Geographical distribution of myasthenia gravis in Northern Europe – Results from a population-based study from two countries. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 221–231
- [11] Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Dis* 2016; 26: 41–46
- [12] Müller-Oerlinghausen B, Schulz M. Abruptes Ende der systematischen Aufbereitung des Altarzneimittelmarkts im Bereich Psychiatrie, Neurologie und Anästhesie. *Nervenarzt* 1996; 67: 1040–1045
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)
- [14] (DGN). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 01.04. 2017: [www.dgn.org](http://www.dgn.org)
- [15] Andersen JB, Owe JF, Engeland A et al. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2014; 21: 948–955
- [16] Wöhrle G. Untersuchungen zu Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland. Dissertation, TU Darmstadt: 2000
- [17] Iorio R, Damato V, Albioni PE et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic reviews and meta-analysis. *J Neurol* 2015; 262: 1115–1119
- [18] Gilhus NE, Verschuur JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023–1036
- [19] Dalakas MC. Novel future therapeutic options in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 936–941
- [20] Engel AG, Shen XM, Selcen D et al. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015; 14: 420–434
- [21] Vrinten C, Lipka AF, van Zwet EW et al. Ephedrine as add-on therapy for patients with myasthenia gravis: protocol for a series of randomised, placebo-controlled n-of-1 trials. *BMJ Open* 2015; 5: e007863 doi:10.1136/bmjopen-2015-007863
- [22] Burns TM, Smith GA, Allen JA et al. Editorial by concerned physicians: Unintended effect of the Orphan Drug Act on the potential cost of 3,4-diaminopyridine. *Muscle Nerve* 2016; 53: 165–168
- [23] Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; 48: 76–84
- [24] Howard JF Jr., Freimer M, O'Brien F et al. QMG and MG-ADL correlations: Study of eculizumab treatment of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; 56: 328–330
- [25] 30.07. 2017: [www.ema.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/summary\\_of\\_opinion/000791/WC500229915.pdf](http://www.ema.eu/docs/en_GB/document_library/summary_of_opinion/000791/WC500229915.pdf)
- [26] Bungard S, Rohn H, Döbler K. Zertifizierung von Myastheniezentren: Entwicklung und Implementierung eines Zertifizierungsprozesses für Selbsthilfeorganisationen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2011; 105: 49–53
- [27] Pohanka M. Acetylcholinesterase inhibitors: a patent review (2008-present). *Exp Opin Ther Pat* 2012; 22: 871–886
- [28] Henze T, Janzen RWC, Schumm F et al. Immuntherapie bei Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom. Teil 1: Medikamentöse Immunsuppression. *Akt Neurol* 2010; 37: 505–517
- [29] Urban P, Jacobi C, Jander S. Therapiestandards und individualisierte Therapie bei der Myasthenia gravis. *Akt Neurol* 2018; 45: 253–262
- [30] Silvestri NJ, Palace JA. *Recognizing refractory myasthenia gravis*. Fast Facts. Oxford: Health Press Limited; 2017
- [31] Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med* 2013; 86: 255–260
- [32] Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 408–418
- [33] Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; 72: 1548–1554
- [34] Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014; 15: 167–178
- [35] Della Marina A, Tripp H, Lutz S et al. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics* 2014; 45: 75–83
- [36] Wagner S, Janzen RWC, Mohs C et al. Langzeitbehandlung der therapierefraktären Myasthenia gravis mittels Immunadsorption. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2377–2382
- [37] Robeson KR, Kumar A, Keung B et al. Durability of the rituximab response in acetylcholine receptor autoantibody-positive myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 60–66
- [38] Tandan R, Hehir MK, Waheed W et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017; 56: 185–196
- [39] Hoffmann S, Meisel A. Therapierefraktäre Verläufe und Eskalationsstrategien in der Behandlung der Myasthenia gravis. *Akt Neurol* 2018; 45: 294–297
- [40] Rodríguez Cruz PM, Palace J, Ramjattan H et al. Salbutamol and ephedrine in the treatment of severe AChR deficiency syndromes. *Neurology* 2015; 85: 1043–1047
- [41] Fernandes Oliveira E, Nacif AH et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 2013–2018
- [42] Kohler S, Meisel A. Das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom: ein Überblick. *Akt Neurol* 2018; 45: 298–304
- [43] Vrinten C, van der Zwaag AM, Weinreich SS et al. Ephedrine for myasthenia gravis, neonatal myasthenia and the congenital myasthenic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD010028 doi:10.1002/14651858.CD010028.pub2
- [44] Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics* 2012; 43: 184–193