

„Off-label“ und Arzneimittelzulassung: eine (un)mögliche Kombination

Thomas Ach
Mit einem Geleitwort von
Andreas Otte und Tristan Nguyen

**„Off-label“ und Arzneimittelzulassung:
eine (un)mögliche Kombination**

Thomas Ach
Mit einem Geleitwort von
Andreas Otte und Tristan Nguyen

Schriften der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

Herausgeber: Prof. Dr. Alexander Fliaster
Prof. Dr. Max Götsche
Prof. Dr. Tristan Nguyen
Prof. Dr. Andreas Otte
Prof. Dr. Martin Reckenfelderbäumer
Prof. Dr. Bernd Remmele
Prof. Dr. Stephan Schöning

ISBN: 978-3-86692-176-4

© Copyright 2010 WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr
Hohbergweg 15-17
77933 Lahr
info@whl-lahr.de
www.whl-lahr.de

Alle Rechte vorbehalten

„Off-label“ und Arzneimittelzulassung: eine (un)mögliche Kombination

Thomas Ach

Mit einem Geleitwort

von Prof. Dr. Andreas Otte und Prof. Dr. Tristan Nguyen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1. Geleitwort.....	3
2. Abbildungsverzeichnis.....	5
3. Tabellenverzeichnis.....	6
4. Einleitung.....	7
5. Arzneimittelzulassung.....	9
5.1 Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland, Europa und den USA.....	9
5.2 Phasen der Arzneimittelzulassung.....	12
5.3 Arzneimittelsicherheit.....	14
6. Off-label“-Arzneimittel.....	16
6.1 Der Begriff „off-label“.....	16
6.2 Einsatz von „off-label“-Arzneimitteln.....	17
6.3 Entstehungsweise des „off-label“-Einsatzes.....	17
6.4 Interessengruppen am „off-label“-Gebrauch.....	20

6.4.1	Patienten	20
6.4.2	Ärzte	21
6.4.3	Arzneimittelhersteller	22
6.4.4	Versicherer	23
6.5	Rechtliche Besonderheiten des „off-label“-Gebrauchs	25
6.6	Ethische Überlegungen zum „off-label“-Gebrauch	28
7.	Compassionate Use.....	33
8.	Evidenz in der Medizin	34
9.	„Off-label“-Gebrauch am Beispiel von Gabapentin	36
10.	Lösungsvorschläge und Diskussion	39
11.	Zusammenfassung.....	53
	Literaturverzeichnis.....	55

1. Geleitwort

zur WHL Schrift von Thomas Ach – „Off-label“ und Arzneimittelzulassung: eine (un)mögliche Kombination

Arzneimittel werden bereits seit Jahrtausenden eingesetzt. Dabei wurden viele Wirkungen aus Nebenwirkungen heraus entdeckt und dann zu Wirkungen erklärt. Bis 1906 mussten Hersteller von Arzneimitteln, Elixieren, Salben, Tropfen u.a. Arzneiformen noch nicht einmal kennzeichnen, aus welchen Inhaltsstoffen ihr Medikament bestand. Erst der Pure Food and Drugs Act im Jahre 1906 brachte aus den USA eine Wendung in dieser Hinsicht. Und viele Jahrzehnte später sollte es noch dauern, bis ein Medikament für das vorgesehene Einsatzgebiet einem standardisierten Zulassungsprozess unterworfen wurde.

Auch heute – und durch die rasante Entwicklung immer neuerer Substanzen gerade heute umso mehr – können Arzneimittel über die zugelassene Indikation hinaus auch in anderen Indikationsgebieten geeignet sein. Die Anwendung solcher Arzneimittel auch in anderer Indikation nennt man „off label use“. Der „off label use“ unterscheidet sich in einigen Dingen vom „on label use“, der auf dem klassischen Weg der Arzneimittelzulassung beruht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Unterschiede, die Gefahren, aber auch die Gemeinsamkeiten von „off label“ versus „on label“ herauszuarbeiten und Möglichkeiten aufzuzeigen, wie sich „on label“- und „off label“-Gebrauch von Arzneimitteln ergänzen. Dabei werden arzneimittelsicherheitstechnische, rechtliche, versicherungs-technische, ethische sowie ökonomische Aspekte betrachtet und ausführlich diskutiert.

Die vorliegende Schrift stellt im Wesentlichen eine von uns betreute und begutachtete Masterarbeit dar, die heraussticht und – wie wir meinen – ein besonders auch für die Allgemeinheit wichtiges Thema bearbeitet. Darüber hinaus ist das Thema für die Praxis der klinischen Forschung hoch relevant. Die Ausführungen und Erläuterungen sind verständlich und können durchwegs überzeugen. Der „off-label“-Gebrauch von Arzneimitteln wurde anhand des Beispiels von Gabapentin schön anschaulich gemacht. Was die Lösungsansätze betrifft, zeugt die Arbeit von einem hohen Sachverstand und ist deshalb sehr lesenswert.

Diese Masterarbeit entstand im Rahmen des Masterstudiengangs Clinical Research Management, einem Studiengang der WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr und der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

Der modular aufgebaute Studiengang vermittelt fundierte Kenntnisse der klinischen Forschung und der betriebswirtschaftlichen bzw. gesundheitsökonomischen Zusammenhänge sowie Managementtechniken. Wir wünschen der Schrift die ihr gebührende Aufmerksamkeit sowohl in der Fachwelt als auch in der interessierten Leserschaft.

Prof. Dr. Andreas Otte und Prof. Dr. Tristan Nguyen
Studiengangsleiter des Masterstudiengangs Clinical Research Management

Lahr, im September 2010

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Dr. Isaac Thompson´s Eye Water	10
Abbildung 2:	Entstehung von good clinical practice (GCP) und International Conference on Harmonisation (ICH) in Europa/Japan und USA	11
Abbildung 3:	Definition und Gebrauch von Arzneimitteln vor, während und nach der Zulassung	16
Abbildung 4:	Zeitlicher Verlauf der Verordnungen eines zugelassenen Arzneimittels („on-label“) und eines Arzneimittels im „off-label“-Gebrauch	19
Abbildung 5:	Verschiedene Interessengruppen am „off-label“-Gebrauch	20
Abbildung 6:	Leistungsentscheidungsprozess der Gesetzlichen Krankenkasse im „off-label“-Gebrauch	24
Abbildung 7:	Paracelsus. Begründer der modernen Arzneimitteltherapie	39
Abbildung 8:	Anpassung der „off-label“-Verordnungskurve	42
Abbildung 9:	Meldung an ein zentrales „off-label“-Melderegister	43
Abbildung 10:	Möglichkeiten eines „off-label“-Gebrauchs	47
Abbildung 11:	Von der Zulassung über „off-label“ zur erweiterten Zulassung	49
Abbildung 12:	Zeitpunkt der Intervention	51

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Studienphasen	12
Tabelle 2:	Evidenzstufen in der Bewertung von Studien	34
Tabelle 3:	Vergleich verschiedener „off-label“-Medikamente zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes	37

4. Einleitung

Mit der Zulassung eines Medikaments sind dessen Indikation, Dosis und therapeutische Zielgruppe eindeutig festgelegt. Eine Verordnung des Medikaments nach diesen Kriterien geschieht damit „on-label“.

Nach dem Zulassungsprozess kann die klinische und experimentelle Anwendung eines Medikaments aber zeigen, dass das Medikament über die Zulassungsindikation hinaus auch für andere Indikationen geeignet zu sein scheint. Eine Anwendung außerhalb des Zulassungsgebiets wird als „off-label“ bezeichnet.

Im Jahr 2001 wurden allein in den USA über 150 Millionen „off-label“-Verordnungen getätigt.¹ Dieser hohen Zahl an Verordnungen steht aber eine äußerst geringe Anzahl von Patienten gegenüber, die über ihre Verordnungen auch Auskunft geben können. In einer kürzlich veröffentlichten Studie haben Wissenschaftler aufgezeigt, dass nur 4 % von aus einem Krankenhaus entlassenen Patienten ihre empfohlene Medikation korrekt angeben konnten.² Ähnlicher Mangel an Aufklärung herrscht bei Patienten auch über die Verordnungsmöglichkeiten eines Arztes. Die Hälfte der Patienten glaubte, dass Ärzte nur Medikamente für die zugelassene Indikation verschreiben dürfen; 48 % der Befragten wünschen sogar, dass es Ärzten verboten sein sollte, ein zugelassenes Medikament außerhalb des Indikationsgebietes, also „off-label“, zu verwenden.³

Damit eröffnet sich eine deutliche Kluft zwischen tatsächlicher Anwendung von „off-label“-Arzneimitteln und dessen Verständnis in der Bevölkerung – und damit bei den Menschen, denen diese Arzneimittel letztlich verabreicht werden.

So wurde beispielsweise Neurontin (Wirkstoff: Gabapentin) 1993 in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zur adjunktiven Therapie der Epilepsie bei Patienten älter als 12 Jahren zugelassen. Nur wenige Jahre später wurde Gabapentin bereits für mehr als ein Dutzend anderer Erkrankungen, wie z.B. neuropathischer Schmerz, Restless-leg-Syndrom und mehrere psychische Erkrankungen, „off-label“ verordnet. In einer retrospektiven Studie berichteten Hamer et al., dass bis zu 95 % der Gabapentin-Verordnungen auf „off-label“-Anwendungen zurück zu führen seien.⁴

Es darf nicht verwundern, dass die Verwendung im „off-label“ einige rechtliche, sicherheitstechnische, ethische und ökonomische Aspekte bzw. Risiken mit sich bringt.

Warum kommt es zum Einsatz von Arzneimitteln im „off-label“, von wem und wer hat dazu welche Anreize? Warum tragen nicht alle Arzneimittel ein „label“ und könnten mit weniger Bedenken eingesetzt werden?

In der vorliegenden Arbeit sollen neben den Eigenschaften von Arzneimittelzulassung und „off-label“ sowohl deren Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten untersucht werden. Die Hauptaufgabe wird darin bestehen, Möglichkeiten aufzuzeigen, wie sich Arzneimittelzulassung und „off-label“-Gebrauch von Arzneimitteln sinnvoll ergänzen könnten.

Eingebettet in den rechtlichen Rahmen, wird dieses Modell ausführlich diskutiert werden.

5. Arzneimittelzulassung

5.1 Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland, Europa und den USA

Für die Zulassung eines Arzneimittels sind in Deutschland das Paul Ehrlich Institut (für Seren, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmark- und Gewebezubereitungen, Allergene, Testseren, Testantigene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische und xenogene Zelltherapeutika und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile) sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (für alle anderen Arzneimittelstoffe) zuständig. Auf europäischer Ebene ist bei zentralen Zulassungsanträgen die European Medicines Agency (gegründet: 1995), in den USA die Food and Drug Administration (FDA; gegründet 1930) verantwortlich.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden in Europa, den USA und Japan Anstrengungen unternommen, einheitliche Gesetze und Bestimmungen im Umgang mit Arzneimitteln, Arzneimittelzulassung und Good Clinical Practice (GCP) aufzustellen. Ursache waren meist Arzneimittelskandale, die den Ruf nach einer strengen Überwachung des Arzneimittelmarktes laut werden ließen.

In den USA waren zu Beginn des 20. Jahrhunderts zum Teil unwirksame, zum Teil aber vor allem für Kinder gefährliche, giftige und auch zum Tode führende Arzneimittel der Anlass, verstärkt auf eine Kontrolle von Arzneimitteln zu achten. Bereits 1906 wurde mit einem ersten Gesetz (Pure Food and Drug Act) darauf reagiert. Seitdem mussten erstmals die Inhaltsstoffe der verkauften Arzneimittel mit angegeben werden.

Nach der Gründung der FDA als oberste Aufsichtsbehörde im Jahr 1930 folgten mehrere Gesetze und Auflagen für Arzneimittel. Ein weiterer Meilenstein in der Etablierung von Arzneimittelsicherheit wurde in den USA mit den Kefauver–Harris Dokumenten (1962) erreicht, eine Reaktion auf die verheerenden Folgen des Thalidomid-Skandals.⁵

Wie sich die immer strengeren Auflagen zum Arzneimittelhandel möglicherweise auf einzelne Arzneimittel ausgewirkt haben, sein an einem Beispiel erläutert.

Im Jahr 1795 hat Dr. Isaac Thompson begonnen, ein „Augenwasser“ zur Behandlung von leichten extraokularen Entzündungen herzustellen. Sowohl er zu seinen Lebzeiten, als auch seine Nachfolger, hatten damit einen großen Erfolg. In den Jahren 1863 bis 1883 verkauften sich in den USA mehr als 2,9 Millionen Fläschchen dieses Wassers; mit einem jährlichen Umsatz von beinahe 37000 US Dollar. Hilfreich waren hierfür auch enorme Werbemaßnahmen (Abbildung 1), die vor allem die vermeintlichen Vorteile des Arzneimittels anpriesen.

Mit Inkrafttreten des Pure Food and Drug Acts 1906 musste die Herstellerfirma dann zum ersten Mal die Inhaltsstoffe dieses Wasser auf der Etiketle mit angeben: Opium 1½ grains, alcohol 10 %, zinc sulphate, rose water. Mit den jedoch in den Folgejahrzehnten immer stärkeren Anforderungen an Arzneimittel und den gehäuft zur Verfügung stehenden, effektiveren Medikamenten für äußere Augenerkrankungen, verlor das Augenwasser immer mehr an Absatzmarkt. Das endgültige Aus kam im Jahr 1955, also 160 Jahre nach seiner Markteinführung.⁶

Heute ist bekannt, dass Zinksulfat einen adstringierenden Effekt auf die Bindehautgefäße des Auges hat, was schließlich ein „rotes Auge“ wieder „weiß“ und gesund erscheinen lässt. Dennoch ist dieses Medikament potenteren Arzneimitteln wie Kortikosteroiden und Antibiotika deutlich unterlegen.

Auf den Werbetafeln von 1870 (Abbildung 1) war zu lesen, dass es sich um ein „efficient remedy“, also ein effektives Medikament handelt, obwohl dieses Arzneimittel niemals Gegenstand einer kontrollierten Studie war und ein Zulassungsverfahren durchlaufen hat. Den hohen Absatzzahlen standen aber Unsicherheiten zu möglichen Gefahren und fraglichen Wirksamkeiten gegenüber, nicht nur bei diesem Arzneimittel – mit einer der Gründe für die strengen Gesetze in der Arzneimittelzulassung und Überwachung durch die FDA.

Abbildung 1: Dr. Isaac Thompson's Eye Water. Werbetafel aus dem Jahr 1880.⁷

In Europa kam es nach dem Zweiten Weltkrieg im „Nürnberger Code“ zu einer ersten Fixierung von Anforderungen zum Schutz von Menschen in der Arzneimittelforschung und klinischen Prüfung. Notwendig wurde dies durch die menschenverachtenden, zum Teil grausamen und unter Zwang stattfindenden Arzneimitteltests an Menschen während des Krieges. Mit der Verabschiedung der „Deklaration

von Helsinki“ durch den Weltärzteverband 1964 wurde in Europa auch auf den Thalidomid-Skandal reagiert. Diese Deklaration gibt Empfehlungen zur Durchführung von Studien und Studien mit Menschen.

Seit Anfang der 1980er Jahre wurde verstärkt auf eine Vereinheitlichung der Gesetze Wert gelegt. Im Zuge der voranschreitenden Internationalisierung des Arzneimittelmarktes wurden zudem Bestrebungen unternommen, auch international geltende Richtlinien festzulegen. Für Europa, Japan und die USA wurde im Jahr 1990 die International Conference on Harmonisation (ICH) abgehalten, die fortan die Zulassung in den genannten Gebieten zu vereinheitlichen versucht.⁸

Ziel all dieser Bestrebungen seit nun mehr als 100 Jahren ist, eine bestmögliche Sicherheit für Patienten und Teilnehmer an klinischen Studien zu ermöglichen. Der Studienteilnehmer soll durch die Teilnahme an einer klinischen Prüfung keine Nachteile erleiden, keinen unnötigen Risiken ausgesetzt sein und die Prüfung muss unter Achtung der Menschenrechte erfolgen.

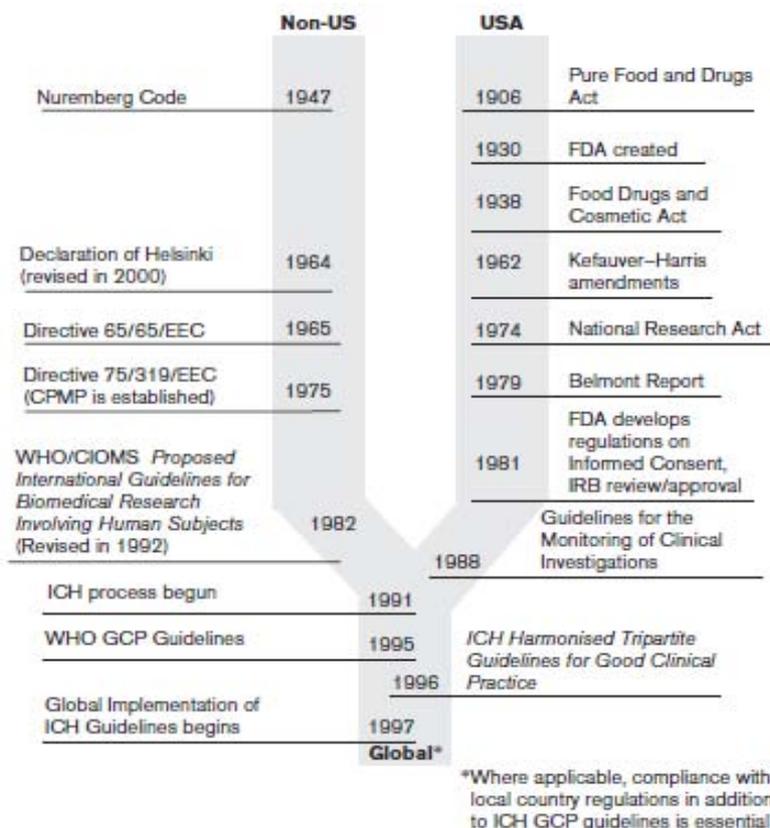


Abbildung 2: Entstehung von good clinical practice (GCP) und International Conference on Harmonisation (ICH) in Europa/Japan und USA.

Während in den USA bereits seit 1906 mehrere Gesetze zur Arzneimittelzulassung und -sicherheit erlassen wurden, gab es in Europa erst nach dem Zweiten Weltkrieg entsprechende Regelungen. [aus: Otte A et al.⁹]

5.2 Phasen der Arzneimittelzulassung

Mit Inkrafttreten der Europäischen Richtlinie 2001¹⁰ und der Umsetzung in deutsches Recht im Jahr 2004 durch die 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes¹¹, besteht nun für alle Arzneimittelzulassungen die Notwendigkeit einer vorhergehenden positiven Bewertung durch eine Ethikkommission und der jeweiligen zuständigen Bundesoberbehörde. Aktuell gelten in Deutschland die Bestimmungen der 15. AMG-Novelle, die im letzten Jahr vom Deutschen Bundestag verabschiedet und vom Bundesrat genehmigt wurde.¹²

Pro Jahr werden in Deutschland beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) etwa 1200 Anträge auf klinische Prüfungen gestellt.¹³ Die klinische Prüfung ist definiert als „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und / oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und / oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und / oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und / oder Wirksamkeit zu überzeugen“.¹⁰

Es werden dabei eine präklinische, drei klinische und eine Phase 4 unterschieden.

Tabelle 1: Klinische Studienphasen.

	Phase	Dauer	Eigenschaften
präklinische Studien		Wochen bis Monate	Labor- und Tierversuche
klinische Studien	I	Wochen	„first-in-man“
	IIa	Wochen bis Monate	proof of concept
	IIb		Dosisfindung
	IIIa	Monate bis Jahre	Wirksamkeitsnachweis
	IIIb		vor Marktzulassung
nach Zulassung	IV	Jahre	Langzeitsicherheit

Die Genehmigung einer Arzneimittelstudie setzt eine oder mehrere erfolgreiche Durchführungen in der vorausgehenden Studienphase voraus.

Vor der erstmaligen Anwendung am Menschen gehen den klinischen Arzneimittelstudien bereits langjährige Entwicklungsphasen im Labor voraus.

Hier werden mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen auch in mehreren Tierversuchen getestet.

In der klinischen Phase I sollen die Arzneimittel zum ersten Mal am Menschen angewendet werden („first-in-man“). Meist sind dies wenige, gesunde männliche freiwillige Probanden, denen unter strengen Auflagen und Überwachungsvorkehrungen diese neuen Arzneimittel verabreicht werden.

Diese Studien verfolgen primär nicht-therapeutische Ziele, wobei hauptsächlich Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit, sowie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik erhoben werden.

Verlaufen diese Tests erfolgreich, können in folgenden Phase II-Studien weitere Daten zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gewonnen werden. Dabei werden die zu testenden Arzneimitteln nun auch an einer größeren Anzahl von Patienten angewendet, womit auch das Therapiekonzept (Phase IIa) überprüft werden kann. In mehreren Studien wird zudem nach der optimalen Dosierung des neuen Arzneimittels gesucht (Phase IIb).

Am aufwändigsten gestalten sich die klinischen Studien in Phase III. In dieser Phase werden meist hunderte bis tausende Patienten unter standardisierten Bedingungen mit dem Arzneimittel behandelt, um den Wirksamkeitsnachweis zu erbringen (Phase IIIa).

Auf diese Phase IIIa folgend, kann für das Arzneimittel die Marktzulassung beantragt werden. Vor der Marktzulassung werden auch Phase 3b Studien durchgeführt. Diese Studien sind während der Phase 3 (also bereits noch vor der Marktzulassung) durchgeführte Studien, die vom Marketing durchgeführt werden können, um das Arzneimittel nach der Zulassung auf dem Markt weiter zu fördern. Damit dienen diese Studien bereits dazu, weitere Informationen zu Wirkungen und / oder Nebenwirkungen zu sammeln. Arzneimittelhersteller sind nämlich auch nach der Marktzulassung zu weiteren Studien und Datenerhebung verpflichtet (Phase IV). Dies soll vor allem weitere, seltene Nebenwirkungen aufzeigen und Daten zur Langzeitsicherheit geben. Studien der Phase IV sind meist über mehrere Jahre hinweg angelegt und dienen auch Marketingzwecken der Arzneimittelhersteller.

Abzugrenzen von diesen Phase IV Studien sind Anwendungsbeobachtungen. Die Behandlung mit dem Arzneimittel erfolgt hier, im Gegensatz zu den klinischen Studien, nicht nach einem streng festgelegten Prüfplan und ohne Randomisierung. Anwendungsbeobachtungen finden unter Alltagsbedingungen statt, sind bei den Bundesoberbehörden nicht genehmigungspflichtig, müssen aber gemeldet sein. Ziel der Anwendungsbeobachtungen ist z.B. ein Erkenntnisgewinn mit Bezug auf Verschreibungs- und Ordnungsverhalten unter Alltagsbedingungen.

Ebenfalls nach der Zulassung besteht, sowohl für die Pharmaunternehmung als auch für unabhängige Prüfärzte als Sponsor, die Möglichkeit, in sog. Clinical Characterization Trials, Arzneimittel für anderweitige klinische Prüfungen zu testen.

Sind diese Tests erfolgreich, kann in der getesteten Indikation eine Nachzulassung von Seiten des Arzneimittelherstellers beantragt werden (supplementary New Drug Application, sNDA).

Eine „fast track Zulassung“ bietet für innovative und äußerst effektive Arzneimittel die Möglichkeit, eine Zulassung schon in frühen klinischen Studienphasen zu bekommen.¹⁴ Durch die frühzeitige Zulassung besteht dann eine längere Umsatzperiode bis zum Ablauf des Patentschutzes. Damit wird für Pharmaunternehmungen ein Anreiz auch zur Entwicklung innovativer Produkte gegeben.

Meist kommt es aber nur in den seltensten Fällen tatsächlich bis zur Marktzulassung. Nicht einmal 10 % der getesteten Arzneimittel erlangen Marktreife.¹⁵ Oftmals scheitern die Arzneimittel wegen mangelnder Wirksamkeit in den klinischen Studien.

Mit dem Entwicklungsprozess und der Marktzulassung sind für die forschenden Pharmaunternehmungen Ausgaben von mehreren hundert Millionen Euro verbunden.

5.3 Arzneimittelsicherheit

Die Angaben, die der Literatur zur Arzneimittelsicherheit und „off-label“ zu entnehmen sind, schwanken stark. Cuzzolin et al. geben in ihrem Review 23 bis 60 % mit „off-label“-Gebrauch in Verbindung zu bringende adverse drug reactions ADR (= Arzneimittelnebenwirkung) an¹⁶, wohingegen Neubert et al. keine signifikanten Unterschiede in den ADR von „on-label“- oder „off-label“-Verwendung sehen konnten.¹⁷

Damit ein Arzneimittel verkehrsfähig wird und auch bleibt, muss dieses seine „Unbedenklichkeit“ nachgewiesen haben. Der Unbedenklichkeits-Begriff ist im AMG (§§ 1 und 5) zentral verankert. Unbedenklichkeit liegt dann vor, wenn sich ein Arzneimittel in einer Nutzen-Risiko-Abwägung als positiv erweist, der Nutzen dem Risiko überwiegt.

„Bedenklich sind Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen“ (§ 5, Abs. 2 AMG).

Es lässt sich ferner zwischen absoluter und relativer Unbedenklichkeit unterscheiden. Die absolute Unbedenklichkeit beschränkt sich allein auf die Bewertung von Nutzen und Risiken bei einem Arzneimittel und vergleicht Nutzen und Risiken dieses Arzneimittels zueinander, sowie Nutzen und Risiko in Beziehung zur Indikation. Außerdem findet eine Risiko/Risiko-Bewertung (Risiko der Erkrankung vs. Risiko des Arzneimittels) statt. Die absolute Unbedenklichkeit ist aber nur dann wirklich als absolut anzusehen, wenn das neue Arzneimittel gegen Placebo verglichen wird. In allen anderen Fällen wird vom neuen Arzneimittel primär gefordert, dass es so gut ist, wie ein zum Zeitpunkt der Prüfung vorhandener Standard.¹⁸ Es liegt also zum Teil auch eine relative Komponente mit vor.

Bei der relativen Unbedenklichkeit wird ein Vergleich mit anderen vorhandenen Arzneimittelbehandlungen im identischen Indikationsbereich vollzogen. Dabei gilt nun: „Mindestens so gut wie der Standard auf dem Markt bzw. ihm nicht unterlegen.“¹⁸

Hart hat in seiner Arbeit an dieser Stelle bereits auf die Probleme und Schwierigkeiten bei der Beurteilung nach diesen Unbedenklichkeitsrichtlinien hingewiesen. Sowohl auf der Nutzen- (z.B. unterschiedliche Wirkungs- und Wirksamkeitsgrade, unterschiedliche Verlaufskurven) als auch Risikoseite (unterschiedliche Schwere, Intensität, Dauer, Beherrschbarkeit, Reversibilität) bestehen viele mögliche Ausprägungsgrade, die eine einheitliche Nutzen/Risiko-Beurteilung für ein Arzneimittel sehr schwierig machen. Dies kann zu einer Ablehnung der Unbedenklichkeit führen. Die absolute und die relative Unbedenklichkeit können demnach „als die beiden aufeinander folgenden Stufen eines auf die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im Prozess der Nachmarktkontrolle angelegten Prinzips“ betrachtet werden.¹⁸

Die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln erfolgt nach § 35b SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Diese geschieht nach der Zulassung des Arzneimittels. Außerdem ist der Arzneimittelhersteller selbst zu einer Datenerhebung verpflichtet (dies schon aufgrund seiner Meldepflicht in Bezug auf Bekanntwerden unerwünschter Wirkungen).

6. Off-label“-Arzneimittel

6.1 Der Begriff „off-label“

Durch ein „label“ wird ein Medikament äußerlich gekennzeichnet. Darauf enthalten sind Informationen zu Anwendungsgebiet, Darreichungsweise, -form und -menge (Dosis). Für diese Informationen hat das Medikament ein Zulassungsverfahren (siehe unter 5.1) durchlaufen. Arzneimittel, die außerhalb dieser Zulassungskriterien eingesetzt werden, werden „off-label“ verwendet. Streng genommen ist damit jede Verwendung eines Arzneimittels unter Abweichung von diesen Angaben unter den Begriff des „off-label“-Gebrauchs zu rechnen. Hierzu zählt die Verwendung eines Arzneimittels in einer anderen:

1. Indikation,
2. Patientenpopulation (z.B. Altersgruppe),
3. Dosis und
4. Applikationsart

als ursprünglich von den Zulassungsbehörden genehmigt, wobei bereits die Abweichung in nur einem Punkt einen „off-label“-Gebrauch darstellt.

„Off-label“ kann nach diesen Definitionen nur bei Arzneimitteln auftreten, die bereits eine Zulassung erhalten haben (siehe im Vergleich hierzu: „Compassionate use“ unter 7.).

Vor allem in pädiatrischen Indikationsgebieten führen am häufigsten Dosisabweichungen zum „off-label“-Einsatz.¹⁹

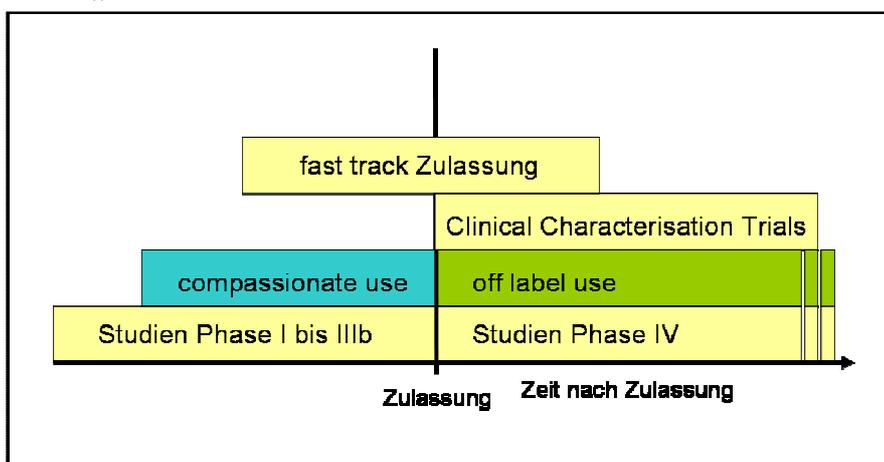


Abbildung 3: Definition und Gebrauch von Arzneimitteln vor, während und nach der Zulassung.

6.2 Einsatz von „off-label“-Arzneimitteln

In der Einführung wurde bereits darauf hingewiesen, dass bei Patienten mangelnde Aufklärung über den „off-label“-Einsatz von Arzneimitteln herrscht. Diesem fehlenden Bewusstsein, welche Art von Medikament man für welche Erkrankung erhält, steht im Gegensatz zu der hohen Anzahl verabreichter Medikamente im „off-label“-Gebrauch. Im Jahr 2001 wurden vermutlich allein in den USA über 150 Millionen „off-label“-Verordnungen getätigt.¹

Für Untersuchungen an pädiatrischen Verordnungen schwankt die Anzahl der im „off-label“ verordneten bzw. nicht zugelassenen Arzneimittel an der Gesamtverordnungszahl je nach Studie zwischen 13,2 und 60 %.^{20,16,21} Sha et al. geben sogar noch höhere Zahlen an. Beinahe 79 % von unter 18-jährigen Patienten haben während eines stationären Aufenthalts mindestens einmal ein Arzneimittel im „off-label“-Gebrauch erhalten.²²

Genaue Zahlen fehlen jedoch, da zum einen „off-label“-Verschreibungen von Ärzten, bei Krankenkassen oder anderen zentralen Stellen nicht gesondert registriert werden. Zum anderen sind Pharmaunternehmen nicht dazu verpflichtet, genaue Angaben zu ihren Produktabsätzen zu geben. Trotzdem unterstützt diese hohe Zahl die Vermutung, dass „off-label“-Verordnungen keine Einzelfälle darstellen, sondern tagtäglich praktiziert werden.

Problematisch dabei ist, dass diesen Verordnungen keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz (siehe unter 8.) zugrunde liegt; nahezu 75 % der Studien zu „off-label“-Medikamenten weisen nur eine mangelnde wissenschaftliche Erkenntnis auf, davon sind 30 % ohne größere wissenschaftliche Evidenz und beruhen auf Fallberichten (case reports) und Beobachtungsstudien.¹ Damit sind das Ergebnis und die Auswirkungen eines „off-label“-Gebrauchs nicht eindeutig statistisch vorhersagbar. Es fehlen nämlich Angaben aus kontrollierten klinischen Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels im jeweiligen Indikationsgebiet. Für den Patienten besteht damit sowohl das Risiko eines möglichen (nicht vorhersehbaren) Schadens als auch die Verabreichung eines wirkungslosen Arzneimittels.²³ Und somit kann der „off-label“-Gebrauch von Erfolg gekrönt sein, aber auch verheerend für den Patienten enden.

6.3 Entstehungsweise des „off-label“-Einsatzes

Nach der Marktzulassung eines Arzneimittels kann es zu folgendem, typischen Entstehungsmuster eines „off-label“-Einsatzes kommen: am Anfang sind es erste, mutige Versuche einzelner Wissenschaftler oder Ärzte, die darüber berichten.

Daraus entstehen Publikationen und kleinere Fallserien, klinische Reporte und erste Berichte auf Kongressen. Diese kleinen Fallserien werden dann von anderen Wissenschaftlern als „evident“ angenommen und dienen als „Legitimation“ für den weiteren und viel ausgeprägteren „off-label“-Gebrauch von Arzneimitteln. Aus diesen Berichten können auch Standardempfehlungen entstehen, die randomisierte, klinische Studien überflüssig und unangebracht erscheinen lassen.

Eine kritische Menge an „off-label“-Verwendung entsteht somit meist durch „leading opinions“; diese verwenden in mutiger Weise die Arzneimittel in bis dahin nicht getesteten Indikationsgebieten, veröffentlichen ihre Ergebnisse und geben so Anlass zur Nachahmung. Aber nur einem Experten mit genug Einblick und Weitsicht kann man eigentlich einen „off-label“-Gebrauch zumuten, alles andere geht mit einer Patientengefährdung einher. Er muss sich letztlich über alle möglichen Risiken im Klaren sein. Der Anwender muss sich an dieser Stelle bewusst sein, dass eine negative Arzneimittelreaktion mitunter auch katastrophale Folgen für sich selbst (Schadensersatz- und Regressansprüche), und nicht nur für den Patienten, haben kann.

Russel et al. haben in ihrer Arbeit aufgezeigt, wie sich die Verordnungen nach der Zulassung eines Arzneimittels sowohl im Indikationsgebiet als auch im „off-label“-Bereich entwickeln.²⁴ Dieses Modell soll hier, in einer modifizierten Weise, erläutert werden und dann als Basis für später folgende Überlegungen dienen.

Grundlage, und in allen Abbildungen identisch, ist die Verordnungskurve des Arzneimittels in seinem Indikationsgebiet (Abbildung 4). Nach der Zulassung werden die Verordnungen deutlich ansteigen. Ein Faktor, der diese Latenzphase bis zum Anstieg maßgeblich mit beeinflusst, sind Erfahrungen der Ärzte mit diesem Medikament, Berichte über Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie das Marketing des neuen Produkts.

Die Plateauphase und ein Rückgang der Verordnungen sind meist dann erreicht, wenn der Markt gesättigt ist. Gründe hierfür können sowohl das Auftreten von Alternativpräparaten als auch günstigeren oder wirksameren Präparaten sein. Zum steilen Abfall der Verordnungskurve wird es kommen, wenn beispielhaft der Patentschutz eines Arzneimittels ausläuft und günstigere Generikaproducte auf den Markt gelangen. Außerdem können negative Erfahrungen mit dem Produkt zu einem Rückgang in der Verordnungshäufigkeit führen (z.B. auftretende, bisher nicht bekannte Nebenwirkungen in Postmarketing-Studien).

Die „off-label“-Verordnungskurve beginnt definitionsgemäß mit oder erst nach der Zulassung des Arzneimittels. Auch sie kann nach einer gewissen Latenzphase einen steilen Anstieg erfahren. Hieran maßgeblich beteiligt können Erfahrungen und Meinungen von angesehenen „key opinion leaders“ sein, publizierte und damit zugängliche Berichte in Form von Fallberichten, kleineren Fall-Kontroll-Studien und

das Streben einzelner, wissenschaftlich tätigen Ärzten. Auch dem Marketing der Pharmaunternehmen, obwohl offiziell verboten, kann eine entscheidende Rolle zukommen (über Auswirkungen eines unlauteren Marketings: siehe unter 9.). „Off-label“-Anwendungen können auch aus gezielten, Forschungsaktivitäten oder aus der Anwendung im alltäglichen Gebrauch entstehen, aus dem sich neue Anwendungsgebiete ergeben.²⁵

Ähnlich den Verordnungen im Indikationsgebiet wird auch die „off-label“-Kurve ein Plateau erreichen. Gründe können Eingriffe von einer regulativen Behörde, Vorhandensein von Alternativpräparaten oder die Zulassung eines Arzneimittels für das Indikationsgebiet sein.

Die auf die Plateauphase folgende abfallende Verordnungshäufigkeit erreicht in der Originalversion von Russel et al. nach einer gewissen Zeit wieder den Ausgangspunkt, nämlich keine Verordnung mehr. Dies kann tatsächlich dann eintreten, wenn es das Arzneimittel nicht mehr gibt, wenn es also z.B. nicht mehr produziert wird, weil es keinen Absatzmarkt gibt oder ein Vertrieb, sowohl im Indikationsgebiet als auch im „off-label“-Einsatz, verboten wird.

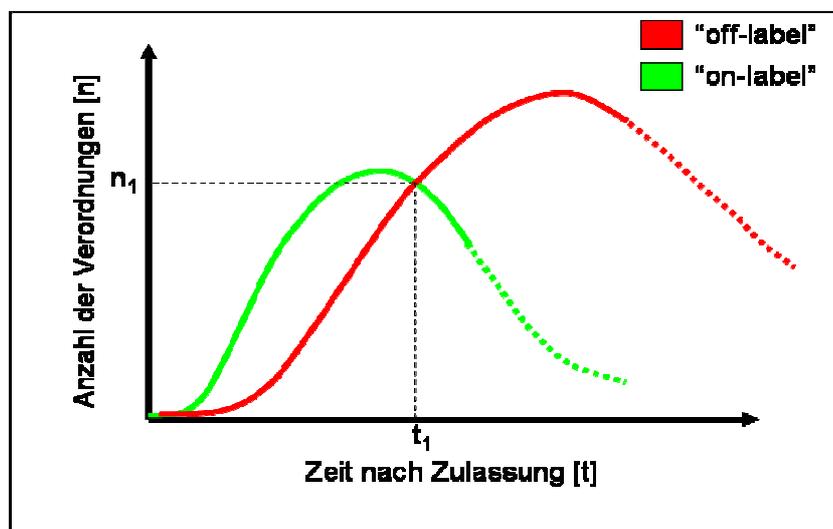


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Verordnungen eines zugelassenen Arzneimittels („on-label“) und eines Arzneimittels im „off-label“-Gebrauch (modifizierte Grafik nach ²⁴)

Weitaus häufiger werden die Kurven aber nicht auf den Nullpunkt der x-Achse fallen. In der hier präsentierten modifizierten Form wird wegen der Ungewissheit des weiteren Verlaufs die Entwicklung der Kurve offen gelassen (schraffierter Kurvenverlauf).

6.4 Interessengruppen am „off-label“-Gebrauch

Um Arzneimittel außerhalb ihres Bestimmungsfeldes zu verwenden, müssen für alle Beteiligten Anreize vorliegen, sich gegen bestehende Regulierungen zu setzen und einem „off-label“ Gebrauch zuzustimmen.

Durch eine „off-label“ Verwendung werden die Interessen mehrerer Gruppen berührt, u.a. von Patienten, Ärzten, Arzneimittelherstellern und Versicherern (Abbildung 5).

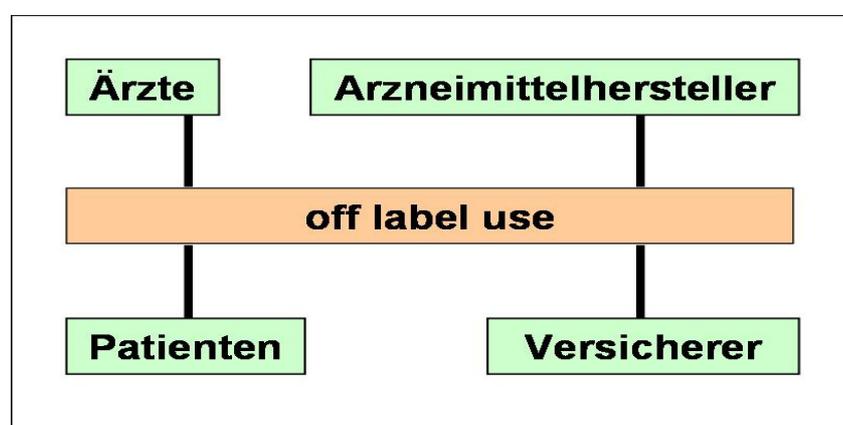


Abbildung 5: Verschiedene Interessengruppen am „off-label“-Gebrauch.

6.4.1 Patienten

Patienten haben normalerweise keinen direkten Zugang zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. Sie sind auf eine Verordnung durch Ärzte angewiesen. Aufgrund der meist durch das „label“ eingeschränkten Einsatzgebiete wird es für bestimmte Patientengruppen bei fast allen Arzneimitteln zu „off-label“-Anwendungen kommen. Dies betrifft vor allem Kinder, Schwangere und onkologische Patienten, da für diese Patientengruppen meist keine gezielten klinischen Studien durchgeführt werden.

Aber auch diese Patientengruppen haben das Bedürfnis und den Anspruch, eine ihrer Erkrankung notwendige, adäquate Arzneimittelbehandlung zu bekommen, notfalls auch „off-label“. Gerade durch Erfahrungsaustausch über Medien und Beteiligung in entsprechenden Internetforen können meist ohne größere Schwierigkeiten Informationen, Anwendungsberichte u.ä. unter Betroffenen ausgetauscht werden.

6.4.2 Ärzte

Erst durch die Verordnung ermöglichen Ärzte einen Einsatz eines Arzneimittels in einer „off-label“-Anwendung. Ärzte fungieren somit durch die Verschreibung von Arzneimitteln als Bindeglied zwischen Patient und Arzneimittelhersteller.

Das Arzneimittelrecht enthält kein ausdrückliches Verbot der Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seiner zugelassenen Indikationen. Damit ist der Arzt selbst rechtlich nicht gehindert, ein auf dem Markt verfügbares Arzneimittel für eine Therapie einzusetzen, für die es nicht zugelassen ist. Allerdings handelt der Arzt hier auf eigene Verantwortung.

Die ärztlichen Interessen an einer „off-label“-Verwendung können ganz unterschiedlicher Natur sein. Wie bereits erwähnt, können wissenschaftliche Interessen im Vordergrund stehen. Zum anderen kann aber auch das Wissen um die Möglichkeit einer Therapie und dem damit verbundenen Nutzen für den Patienten ausschlaggebend sein.

Die Verantwortung des verschreibenden Arztes liegt dabei in einer genauen Abwägung, ob ausreichende, den „off-label“-Einsatz rechtfertigende Evidenz, vorliegt. Falls dies nicht der Fall ist, sollte er weitergehende Informationen fordern und den Patienten über die Unsicherheiten und die möglichen Risiken (gesundheitliche Risiken, mögliche Kostenübernahme etc.) ausreichend informieren.²⁶ Der behandelnde Arzt sollte zudem bei der Anwendung eines Medikamentes, welches für die beabsichtigte Therapie arzneimittelrechtlich nicht zugelassen ist, eine umfassende Aufklärung durchführen. Der „off-label“-Gebrauch entspricht dabei einem Heilversuch, der eine spezielle Aufklärung zum Versuchscharakter, sowie Informationen zum Nutzen-/Risikoverhältnis aufzeigen muss.

Ein Anreiz für die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb des Indikationsgebietes ist sicher auch dann gegeben, wenn für verschiedene Indikationen zwar verschiedene Arzneimittel aber mit gleichem Wirkstoff zugelassen werden. Hier hat der Arzt einen Anreiz, auch das nicht für die entsprechende Erkrankung zugelassene Präparat für die Behandlung einzusetzen.

Ohne Genehmigung durch die Versicherer zur Kostenübernahme besteht bei Verordnungen außerhalb der zugelassenen Indikation grundsätzlich die Gefahr eines Regressantrages der entsprechenden Krankenkasse. Allerdings kann die Verordnung eines Arzneimittels im „off-label“-Gebrauch nicht vorab von Krankenkassen genehmigt werden (§ 29, Abs. 1 Bundesmantelvertrag). Es kann zwar ein Antrag auf Kostenübernahme gestellt werden, der gleichzeitig vorsieht, dass die Krankenkasse im Nachhinein keinen Antrag auf „Feststellung eines sonstigen Schadens“ beim gemeinsamen Prüfungsausschuss stellt. Damit verhindert der Arzt einen möglichen nachträglichen Regress. Bei einem negativen Bescheid der Krankenkasse hat der Arzt die Möglichkeit, das Arzneimittel aufgrund seiner Therapiefreiheit trotz-

dem zu verordnen. Um sich selbst vor einem Regress zu schützen, kann er das Arzneimittel auf Privatrezept verordnen, wobei der Patient damit in Vorleistung treten muss und die Kosten nachträglich bei der Kasse einfordern kann. Der Patient hat aber auch die Möglichkeit eine entsprechende Klage beim Bundessozialgericht anzustreben und um Anerkennung der Leistung als Gegenstand des Leistungsumfanges der Gesetzlichen Krankenversicherung zu erreichen.²⁷

Der Arzt kann am Besten darüber entscheiden, ob bei dem betroffenen Patienten eine schwerwiegende Erkrankung vorliegt und ob es eventuell Therapiealternativen zur Behandlung gibt. Selbst bei Vorliegen einer therapeutischen Alternative kann, z.B. bei bekannter Unverträglichkeit, dann auf einen „off-label“-Gebrauch eines anderen Arzneimittels ausgewichen werden. Für die Beantwortung der Frage nach der wissenschaftlichen Evidenz der „off-label“-Verwendung hat der Arzt mehrere Möglichkeiten an die benötigten Informationen zu gelangen: Empfehlungen der „off-label“-Expertengruppe (siehe unter Punkt 6.5) und Empfehlungen und Positionierungen von Fachgesellschaften.

Auf die Folgen eines, mit den Empfehlungen einhergehenden, möglicherweise gehäuft „off-label“-Gebrauchs, wurde bereits eingegangen.

6.4.3 Arzneimittelhersteller

Von etwa 5000 isolierten chemischen Substanzen durchläuft nur eine einzige Substanz erfolgreich die Phasen der klinischen Studien und erlangt Marktreife.¹⁵ Damit stellt die Zulassung eines Arzneimittels für eine Pharmaunternehmung einen enormen zeitlichen (oft bis zu 10 und mehr Jahre) und finanziellen Aufwand dar (mehr als 500 Millionen Euro bis zur Zulassung). Zudem ist jede Entwicklung von neuen Präparaten mit hohen Risiken für die Unternehmungen verbunden.

Die Ausgaben der Pharmaunternehmungen stiegen von 1988 bis 2001 von 10 Milliarden auf 40 Milliarden US Dollar. Allerdings fiel im gleichen Zeitraum die Anzahl der neu zugelassenen Substanzen um mehr als die Hälfte (von 60 im Jahr 1988 auf 25 im Jahr 2001).¹⁵

Die Bestrebungen der Unternehmungen werden demnach, ohne adäquate Reize, darauf abzielen, Zulassungen für Medikamente anzustreben, die Absätze auf großen, sicheren Märkten ermöglichen. Dies können z.B. Märkte mit großen Patientenpopulationen sein. Nur so lassen sich auch die hohen Investitionen amortisieren. Damit werden aber Entwicklungen und Marktzulassungen für weniger häufiger auftretende Erkrankungen oft nur eingeschränkt vorangetrieben.

Einfacher für die Pharmaunternehmungen ist es, ein Arzneimittel für eine Indikation zuzulassen und anschließend den „off-label“-Gebrauch für andere Indikationsgebiete und Patientengruppen zu fördern. Es kann auch sein, dass der Umsatz durch einen „off-label“-Einsatz die Firma gar nicht dazu bewegt, eine teure Studie für

eine Zulassung in Auftrag zu geben. Explizite Werbung für den Gebrauch von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung ist den Arzneimittelherstellern aber verboten.

Gegen die Zulassung in allen möglichen Indikationen sprechen die aufwendigen, langwierigen und teuren klinischen Zulassungsstudien, kleine oder zu geringe Absatzmärkte, eine Überschwemmung des Marktes mit Re-Importen und die begrenzte Patentlaufzeit. Dies scheint insbesondere für pädiatrische Arzneimittel zu gelten. Wichtige Gründe hierfür sind das geringe Marktpotenzial pädiatrischer Indikationen, sowie die hohen Anforderungen an Planung und Durchführung klinischer Studien an Minderjährigen.

Noch von Bedeutung für die Arzneimittelhersteller ist, dass sie bei einem „on-label“-Einsatz eines Medikaments vor Haftungsansprüchen geschützt sind. Dies ändert sich beim „off-label“-Einsatz dann, wenn dem Arzneimittelhersteller bekannt wird, dass sein Medikament „off-label“ verwendet wird. Nach AMG ist der Hersteller dann dazu aufgefordert, Stellung zu beziehen. Entweder der Hersteller beantragt darauf hin eine Zulassungserweiterung oder beschreibt den „off-label“-Gebrauch als Kontraindikation.

Der Arzneimittelhersteller kann aber nicht zu einer Indikationserweiterung gezwungen werden, auch wenn es externe, andere Meinungen, Ansichten oder hohe Evidenz hierzu gibt. Diese Freiheit wird dem Hersteller auch insofern eingeräumt, weil er als Hersteller das Haftungsrisiko trägt und abdecken muss. Im schlimmsten Fall kann der Hersteller sogar zum Rückruf des Produktes verpflichtet werden, selbst dann, wenn dies auf einen Fehlgebrauch des Arzneimittels durch Ärzte zurückzuführen ist.

6.4.4 Versicherer

Im Sozialgesetzbuch V (SGB V) ist die Leistungspflicht der Gesetzlichen Krankenkassen rechtlich geregelt. In Bezug auf Arzneimittel heißt es, „Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.“ Leistungen, die nicht wirksam und wirtschaftlich sind, dürfen von den Gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen werden (§ 12 Abs. 1 SGB V). In Deutschland genießt der Versicherte eine Sachleistungspflicht der Gesetzlichen Krankenkasse, d.h. er bekommt eine Leistung ohne dafür in Vorleistung treten zu müssen. Dies trifft aber nur für die oben erwähnten Leistungen zu (A in Abbildung 6). „Off-label“-Anwendungen sind grundsätzlich von der Erstattungspflicht ausgenommen.

Arzneimittel außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung dürfen nur zu Kas-senlasten verordnet werden, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind:

1. Vorliegen einer schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Erkrankung mit nach-haltiger Beeinträchtigung der Lebensqualität,
2. keine andere Therapie verfügbar,
3. begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg (z.B. belegt durch Ergebnisse aus klinischen Studien oder gleichwertigen Erkenntnissen).

Für Arzneimittel und Leistungen außerhalb dieser Vorgaben hat der Versicherte die Möglichkeit, diese selber zu bezahlen oder einen Antrag auf Kostenübernahme bei seiner Krankenkasse zu stellen. Die „off-label“-Leistungen und „off-label“-Arzneimittel bedürfen dann der Entscheidung im Einzelfall durch die Krankenkasse (B in Abbildung 6). In diesen Einzelfallentscheidungen muss die Krankenkasse festlegen, ob das Arzneimittel im „off-label“-Gebrauch dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse oder medizinischen Fortschritt entspricht.

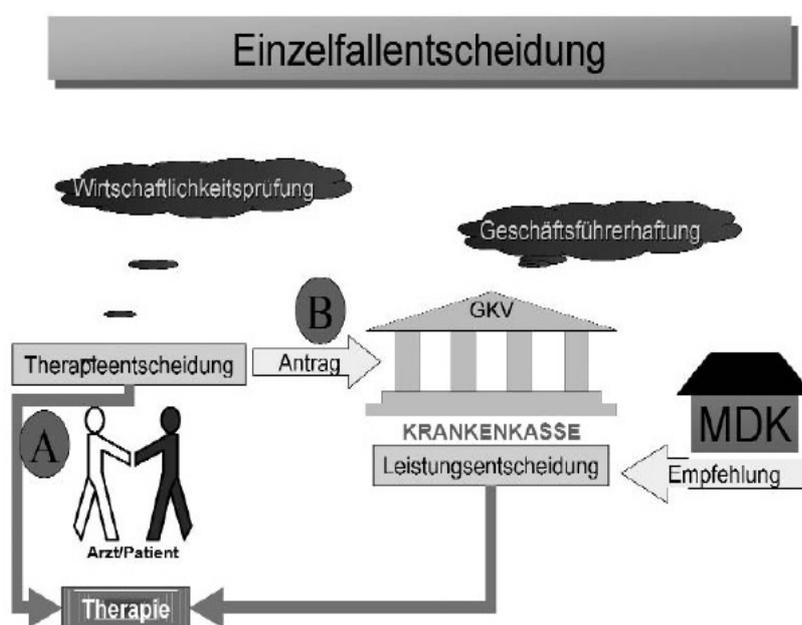


Abbildung 6: Leistungsentscheidungsprozess der Gesetzlichen Krankenkasse im „off-label“-Gebrauch. (Abbildung aus ²⁸).

Empfehlungen in der Entscheidung im „off-label“-Gebrauch erhält die Krankenkasse vom Medizinischen Dienst der Krankenkasse (MDK).

Bei diesen Entscheidungsprozessen besteht sowohl für den Arzt (siehe unter 6.4.2) als auch für die Krankenkasse (siehe unter 6.4.3) die Gefahr eines Regresses. Stellt

sich im Nachhinein heraus, dass die Kostenübernahme nicht gerechtfertigt war, haftet im Falle der GKV der Geschäftsführer der Krankenkasse.

Die Frage, die die Krankenkasse in Einzelfallentscheidungen zu klären hat, muss letztlich Antworten auf die Ausnahmeregelungen finden. Schwierig ist dabei, welche Evidenz diesen Entscheidungen zu Grunde liegen soll. Weiter ist es für den Sachbearbeiter in der Kasse nicht nachzuvollziehen, wie sich der Sachverhalt genau darstellt. Dies ist meist dem behandelnden Arzt besser geläufig. Dieser kennt den Patienten, die Erkrankung, das Umfeld. Nur mit diesem gesamten Wissen ließe sich eventuell eine adäquate Entscheidung treffen. Dieser Prozess würde sich aber in der Realität als viel zu lange und nicht praktikabel erweisen. Der behandelnde Arzt hätte damit Entscheidungen zu treffen, die nichts mit der ärztlichen Aufgabe zu tun haben.

6.5 Rechtliche Besonderheiten des „off-label“-Gebrauchs

Dem herstellenden Arzneimittelunternehmen obliegt für das von ihm produzierte und in Verkehr gebrachte Arzneimittel eine Gefährdungshaftung. Wird das Arzneimittel allerdings im „off-label“-Gebrauch verwendet, entfällt diese Gefährdungshaftung. Sollte es in einer „off-label“-Anwendung zu gesundheitlichen Schäden beim Patienten kommen, haftet der verschreibende Arzt.

Der Arzt hat das Recht, Arzneimittel auch außerhalb des Zulassungsbereichs einzusetzen. Rechtlich sollte er sich über mögliche Regressansprüche zur Refinanzierung der Arzneimittelkosten, sowie von Schadensersatzansprüchen von Seiten des Patienten absichern.

Nicht ganz klar ist beim Einsatz von „off-label“-Medikamenten die Aufklärungspflicht des Arztes. Er muss nicht über den Status eines Medikamentes Auskunft geben, nur in Bereichen der Forschung ist dies notwendig. Für den Einsatz am Menschen gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Während es Einige nicht für nötig halten, Patienten explizit über den „off-label“-Gebrauch aufzuklären, empfehlen Andere, dies doch jedem Patienten deutlich zu erklären.²⁹ In klinischen Studien hat der Patient ein Recht auf Aufklärung zu potentiellen Risiken und Nebenwirkungen des eingesetzten Prüfmedikamentes. Für den Einsatz von Medikamenten im „off-label“-Bereich trifft dies nicht zu. Hier kann es sein, dass der Patient gar nicht weiß, dass er ein Medikament erhält, welches keine Zulassung für die Behandlung seiner Erkrankung besitzt.

Das Risiko eines Schadensersatzanspruches durch den Patienten kann durch eine optimale Aufklärung vermieden werden. Eine schriftliche, von beiden Seiten unterzeichnete Aufklärung, sollte dabei folgende Punkte berücksichtigen (nach ³⁰ und selbst ergänzt):

1. Behandlung erfolgt außerhalb der zugelassenen Indikation
2. Angaben zum nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG)
3. zugrunde liegende Evidenz der Therapieentscheidung
4. Therapiealternativen mit ihren Vor- und Nachteilen
5. Risiken für den Patienten
6. Haftung liegt beim Arzt und nicht beim Hersteller.

Für die Verwendung von Arzneimitteln im „off-label“ hat das Bundessozialgericht festgelegt, dass folgende Voraussetzungen gleichzeitig gegeben sein müssen:³¹

1. schwerwiegende Erkrankung,
2. keine therapeutische Alternative und
3. Wirksamkeitsnachweis bzw. Erfolgsaussicht, mit dem Präparat einen Behandlungserfolg zu erzielen.

Eine schwerwiegende Erkrankung liegt dann vor, wenn es sich um eine lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung handelt.

Der Behandlungserfolg, unabhängig ob kurativ oder palliativ, muss mit dem „off-label“-Arzneimittel erreichbar sein. Erfolg kann nach Ansicht des Bundessozialgerichtes erwartet werden, wenn Forschungsergebnisse vorliegen, die eine Zulassung in der Indikation für das betreffende Arzneimittel erwarten lassen. Dies ist dann der Fall, wenn entweder Ergebnisse einer klinischen Studie Phase III zum signifikanten Wirksamkeitsnachweis vorliegen oder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist. Aber auch außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene und veröffentlichte Erkenntnisse über Qualität und Wirksamkeit eines „off-label“-Arzneimittels im entsprechenden Anwendungsgebiet können zuverlässige und wissenschaftlich evidente Aussagen zulassen. Über den Nutzen muss, z.B. in den medizinischen Fachkreisen, Einigung bestehen.

Bei der Finanzierung der „off-label“-Behandlungen besteht Unklarheit. Schon mehrfach hatten sich deutsche Gerichte mit der Frage beschäftigt, ob die Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) die Kosten für den "off-label"-Einsatz von Medikamenten erstatten müssen. Das Bundessozialgericht (BSG) hat in einer Entscheidung aus dem Jahre 2002 den "off-label" Einsatz von Medikamenten zu Lasten der GKV zunächst nur in sehr engen Grenzen zugelassen (siehe oben). In einer neueren Entscheidung aus dem Jahre 2006 hat das BSG - ausgehend von einem Beschluss des Bundesverfassungsgerichts aus dem Jahre 2005 - die Vorgaben konkretisiert und zugleich liberalisiert.

Demnach müssen nun insgesamt sieben Kriterien für einen erstattungsfähigen Einsatz von "off-label"-Medikamenten erfüllt sein:

1. Lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung
2. Fehlen einer anerkannten entsprechenden Therapiealternative
3. Sonstige Kriterien der GKV-Leistungspflicht sind erfüllt
4. Kein Verstoß gegen das Arzneimittelgesetz
5. Positive Nutzen-Risiko-Analyse
6. Durchführung der Behandlung durch einen qualifizierten Arzt
7. Selbstbestimmungsrecht des Patienten beachten.

Im Zuge der Umsetzung des Urteils aus dem Jahr 2002 (SGB V) wurde außerdem eine Expertengruppe "Anwendung von Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs" ("Expertengruppe Off label") am BfArM eingerichtet. Deren Aufgabe ist es, „Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche abzugeben, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind“ (§ 35b Abs. 3). Die Expertengruppen sollen dabei feststellen, in welchen Fällen Arzneimittel „off-label“ eingesetzt werden dürfen. Die Bewertungen sind dabei wie folgt aufgeteilt:

1. Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind. Die Bewertungen sind in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen und erforderlichenfalls an die Weiterentwicklung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen.
2. Auskunftserteilung gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu Fragen des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind.

Primär beschäftigte sich diese Gruppe mit dem „off-label“-Gebrauch im Bereich der Onkologie. Mittlerweile wurden mehrere Expertengruppen auch für andere Fachbereiche eingerichtet. Aktuell gibt es Expertengruppen für die Fachbereiche Onkologie, Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS, Neurologie/Psychiatrie und für den gesamten Bereich der Kinderheilkunde.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragt die eingerichteten Expertengruppen mit der Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnis zum „off-label“-Gebrauch einzelner Arzneimittel und einer Empfehlung zur Umsetzung in einer Arzneimittelrichtlinie. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird in dieser Arzneimittelrichtlinie

anschließend festlegen, welche der bewerteten Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten, unter Berücksichtigung ökonomischer Gesichtspunkten und medizinischer Notwendigkeiten, verordnungsfähig sind.

Dieses Verfahren führt letztlich zu einer Bewertung der Daten zum „off-label“-Gebrauch eines Arzneimittels in einer nicht-zugelassenen Indikation.

Eine positive Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses kann dann, bei gleichzeitiger Anerkennung des „off-label“-Gebrauchs als bestimmungsgemäßen Gebrauch durch den Arzneimittelhersteller, zu einer Verordnungsfähigkeit dieses Arzneimittels zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung führen.

6.6 Ethische Überlegungen zum „off-label“-Gebrauch

Es öffnet sich eine Kluft zwischen schnellem medizinischem Fortschritt und evidenzbasierter Medizin. Viele Anstrengungen wurden unternommen, die auf die Sicherheit für Patienten in klinischen Studien abzielen. Aber, in der täglichen Praxis und in Notfallbehandlungen wird der Patient nicht auf die Unsicherheit bei der Anwendung eines „off-label“-Arzneimittels hingewiesen; in klinischen Studien wird er explizit darüber aufgeklärt.

Klinische Studien benötigen klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenaufklärung, Studienbedingungen, die die Klärung einer Hypothese ermöglichen, Votum einer Ethikkommission, messbare Ziele der Studie, unabhängiges Datensicherheitsmanagement, Versicherungen und einige Auflagen zur Patientensicherheit. Im „off-label“-Gebrauch sind keine dieser fundamentalen Sicherheitsregelungen für den Patienten erforderlich. Zudem existiert keine Dokumentationspflicht über eventuell auftretende unerwünschte Nebenwirkungen.³²

Ethisch kann der Einsatz eines „off-label“-Arzneimittels damit begründet sein, dass es die beste Therapie für den einzelnen Patienten darstellt. Dies steht aber im Gegensatz zu der ethischen Rechtfertigung der Durchführung klinischer Studien, die ja gerade deshalb durchgeführt werden, um neue Therapien zu entwickeln oder den besten Gebrauch von bereits bestehenden Therapien für zukünftige Patienten zu untersuchen (Belmont report).

Zwei ethische Erwägungen sind bei der „off-label“-Verwendung notwendig:

1. Es muss der Grad der Evidenz für eine „off-label“-Anwendung festgestellt werden und 2. in den Fällen nach weiteren Informationen gesucht oder Forschung veranlasst werden, in denen keine ausreichende Evidenz vorliegt.²⁶

Es kann natürlich von der Öffentlichkeit, z.B. aus ökonomischen Gründen, gefordert werden, dass „off-label“-Behandlungen zugelassen werden. Aber ist dies zu

rechtfertigen? Gibt es neben den ökonomischen auch ethische Gesichtspunkte, die gegen eine Zulassung von „off-label“-Verschreibungen sprechen?

Es ist dabei nicht erlaubt zu sagen, dass den Patienten die „gute“ Therapie der „off-label“-Arzneimittel vorenthalten wird, da deren Evidenz in keiner kontrollierten Studie, z.B. gegen Scheinmedikation, getestet wurde.

Es herrschen verschiedene Ansprüche ethischer Rechtfertigungen in unterschiedlichen Situationen. Zu berücksichtigen ist das Alter des Patienten, die Dringlichkeit der Therapie und die bestehenden Alternativangebote.²⁶

Kölch et al. haben in ihrer Arbeit eindringlich auf die bestehenden ethischen Probleme in der Arzneimittelbehandlung von Kindern in der Psychiatrie hingewiesen.³³ Ethisch wäre es kaum zu vertreten, sich auf den Zulassungsstatus bei der Verordnung von Psychopharmaka im Kindesalter zurückzuziehen. Am Zulassungsstatus orientiert wären bei schizophrenen Psychosen von Minderjährigen vornehmlich klassische Neuroleptika einzusetzen, mit den bekannten Risiken in Hinsicht auf das Auftreten von Nebenwirkungen, etwa der Spätdyskinesien. Dies wäre gerade bei einem frühen Erkrankungsbeginn, etwa in der Pubertät und bei langfristiger Behandlungsnotwendigkeit, und bei Vorliegen nebenwirkungsärmerer Alternativen ethisch kaum vertretbar. Für die Antidepressiva hat sich seit der Zulassung von Fluoxetin für Kinder ab 8 Jahren die Situation etwas entschärft. Allerdings sind neben diesem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer nur Johanniskraut (für das auch kein hinreichender Wirknachweis vorliegt) und tri- und tetrazyklische Antidepressiva für den Einsatz bei Depressionen bei Minderjährigen zugelassen. Letztere besitzen, da die erhöhte Gefahr von suizidalen Impulsen bei Jugendlichen unter antidepressiver Medikation belegt ist, auch ein erhöhtes Letalitätsrisiko.

Die Bundesministerin für Gesundheit hat im Jahr 2002 die oben beschriebene Expertengruppe „off-label“ beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eingerichtet.

Diese Expertengruppe wird auf Antrag hin Aussagen zur Evidenzlage und der allgemeinen Behandlungsalternativen in konkreten Fällen geben. Dies kann somit dem Arzt in seiner Entscheidung der Therapie als auch der Krankenkasse in der Entscheidung bei der Leistungsübernahme hilfreich sein. Fraglich bleibt aber, auf welche Evidenz der zugrunde gelegten Studien man sich hierbei stützen möchte. Schwierig wird es sein, aussagekräftige Studien der Phasen III zu finden. Vielfach wird man auf Studien früherer Phasen zurückgreifen müssen.

Durch das Öffentlichmachen der Entscheidungen der Expertengruppe entsteht auch Druck auf die Arzneimittelhersteller. Sie müssen, bei der Entscheidung eines nicht angemessenen Gebrauchs, Stellung nehmen und entweder eine Nachzulassung beantragen oder einen „off-label“-Gebrauch klar als Kontraindikation einstufen.

Damit würde sich die Unternehmung aber teilweise dem Absatz über die „off-label“ Schiene berauben.

Bruns und Herz erhoffen sich von den Entscheidungen der Expertengruppe aber auch richtungsweisende Aussagen, „in welchen Bereichen und in welcher Form zur Behebung spezifischer Erkenntnismängel Studien durchzuführen wären.“²⁸

Durch die großzügige Verwendung von Arzneimitteln im “off-label” in der Pädiatrie besteht eine große Gefahr für die jungen Patienten. Für Schweim und Behles bedeutet „dies im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit für die betroffenen Patienten einen Rückfall in die Zeit vor der Neuordnung des AMG 1976.“³⁰ Schweims bemängelt vor allem die „routinemäßige“ angewandte „off-label“-Praxis.

Für den Arzneimittelhersteller ist ohne entsprechende Eingriffe bereits im Vorfeld gut kalkulierbar, inwieweit eine Entwicklung in entsprechenden Nischengebieten Erfolg bringen wird oder nicht. Nur wenn mit großer Wahrscheinlichkeit absehbar ist, dass die zu erwartenden Umsätze und daraus entstehenden Gewinne größer sein werden als die Entwicklungskosten, wird sich das Unternehmen dieser Entwicklung annehmen.

Aus ethischer Sicht könnte eine Argumentation könnte auch lauten, dass es in der Geschichte immer wieder zu Arzneimittelführungen kam, die nach heutigen Standards eine Zulassung nicht mehr erhalten würden. Meistens basierten die Evidenzdaten auf Beobachtungsstudien und nicht auf kontrollierten, randomisierten klinischen Studien. Beispielhaft sei hier Aspirin, das Antibiotikum Penicillin oder Insulin angeführt. Diese Arzneimittel haben zu damaligen Zeiten eine dramatische Revolution in der Arzneimitteltherapie bedeutet.

Diese hochsignifikanten Entwicklungen fehlen aber Heutzutage.

Wenn bekannt ist, dass ein Medikament zu signifikanten Verbesserungen führt, ist es auf den ersten Blick kaum vertretbar, in einer randomisierten Studie Patienten dieses Arzneimittel vorzuenthalten. Aber, ohne Randomisierung kann eine Fehlinterpretation entstehen, die dem „off-label“-Arzneimittel einen Wirksamkeitsnachweis zuspricht, der aber eventuell gar nicht vorliegt.

Ein Patient hat keinen Anspruch auf unbegrenzten Zugang zu medizinischen Leistungen oder Arzneimitteln, vollkommen losgelöst von jeglichen zugrunde liegenden Kosten. Die Europäische Union sagt keinem seiner Mitglieder eine generelle kostenlose gesundheitliche Behandlung zu. In einem Sozialstaat ist es aber zwingend notwendig, Regeln zur Leistungsanspruchnahme und zur Kostenerstattung abzugeben. Kosten sollten in der Entscheidung des Arztes, was die beste Behandlung oder das beste Arzneimittel für den Patienten ist, nicht das ausschlaggebende Kriterium sein. Es sollte das für den Patienten geeignete und die beste Wirkung versprechende Arzneimittel gewählt werden. Patienten haben das Recht, umfassend über die Alternativen und Möglichkeiten aufgeklärt zu werden.

Könnte die Verwendung eines „off-label“-Medikamentes in klinischen Studien ethisch vertretbar sein? Ähnliche Fragen stellen sich beim Gebrauch von Placebos in randomisierten Studien.

Die ICH Guidelines erläutern hierzu, dass ein Arzneimittel, welches in einer Indikation getestet wird, für das es bisher keine effektive Therapie gibt, ohne ethische Bedenken gegen ein Placebo getestet werden kann. Schwierig wird die Verwendung eines Placebos, wenn eine wirksame Therapie als Vergleichsalternative vorhanden ist. In den Fällen, in denen bekannt ist, dass ein verfügbares (auch nicht zugelassen) Arzneimittel vorhanden ist, welches schwere Schäden oder sogar Tod vom Patienten abwendet, ist es nicht angebracht, Placebos zu verwenden.³⁴

Solange keine wirksame und sichere Therapiealternative vorhanden ist, spricht normalerweise nichts gegen die Verwendung eines Placebos in klinischen Studien. Was passiert aber, wenn aufgrund von zunehmenden wissenschaftlichen Daten die Evidenz zunimmt, dass ein Medikament in einer Indikation wirksam sein könnte. Ist es dann immer noch ethisch vertretbar, dass gegen Placebo verglichen wird? Daugherty et al. argumentieren, dass dies gerechtfertigt sei. Vor allem deshalb, weil in Phase II Studien erstmal die Wirksamkeit eines Medikamentes nachgewiesen werden müsste. Alleiniges Entscheidungskriterium sollte dies aber nicht sein.³⁵ Für einige onkologische Arzneimittel stellte sich im Vergleich zur Placebothherapie eine Tumorrogression von nur 4 bzw. 9 % heraus.

Ein Ergebnis, das wegen mangelnder Relevanz nicht zu einer Zulassung geführt hätte. Gleichzeitig führte die Verabreichung dieser Arzneimittel zu einer beachtenswerten Zunahme der Überlebenszeit, was deren Zulassung damit rechtfertigte.

Alternativen in der Aufstellung von Behandlungsarmen in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es aber, die auch, z.B. von der FDA als lohnenswert bewertet, erfolgreich eingesetzt werden.³⁶

Für die medizinische Forschung in Verbindung mit der medizinischen Behandlung legt die WHO fest, dass „Nutzen, Risiken, Belastungen und die Wirksamkeit einer neuen Maßnahme mit denjenigen der gegenwärtig besten erwiesenen Maßnahme verglichen werden muss, außer unter folgenden Umständen:

Die Verwendung eines Placebos oder die Nichtbehandlung ist bei Studien akzeptabel, wenn keine gegenwärtig erwiesene Maßnahme existiert, oder

wenn die Verwendung eines Placebos aus zwingenden und wissenschaftlich fundierten methodischen Gründen notwendig ist, um die Wirksamkeit oder Sicherheit einer Maßnahme festzustellen, und wenn die Patienten, die ein Placebo oder keine Behandlung erhalten, keinem Risiko eines ernsten oder irreversiblen Schadens ausgesetzt werden. Mit großer Sorgfalt muss ein Missbrauch dieser Option vermieden werden.“³⁷

Unklar bleibt, was unter „gegenwärtig beste erwiesene Maßnahme“ zu verstehen ist.

Zwar überprüfen die Studien sowohl Sicherheit und Wirksamkeit, eine ausreichende Auskunft über Sicherheit kann aber nicht gegeben werden. Oftmals werden Daten zur Sicherheit erst aus Postmarketingstudien gewonnen, denen eine längere Beobachtungszeit unter Nicht-Standardbedingungen zu Grunde liegt. Bei den Postmarketingstudien handelt es sich aber meist nicht mehr um randomisierte, kontrollierte Studien, sondern eher um Kohortenanalysen und Fall-Kontroll-Studien.

Gazarian meint, dass für ernsthaft Kranke, Arzneimittel im „off-label“ ethisch gerechtfertigt seien, für nicht so Kranke nicht und hier stärkerer Überwachung bedürfen.³⁸ Kritisch wird es beim Einsatz von Medikamenten, die nur den Lifestyle unterstützen.

7. Compassionate Use

Abzugrenzen vom „off-label“ Gebrauch ist der „Compassionate use“. Dieser steht auf der Zeitachse vor dem „off-label“ Gebrauch und endet mit der Zulassung des Arzneimittels (Abbildung 3). Zwar werden beim „Compassionate use“ auch nicht-zugelassene Arzneimittel verwendet, aber im Vergleich zum „off-label“ Gebrauch gibt es für diese Arzneimittel auch in anderen Indikationsgebieten noch keine Zulassung. Allerdings beschränkt sich die Genehmigung des Arzneimittels auf die Anwendung bei „Patienten [...], die an einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt und die mit einem genehmigten Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können. Das betreffende Arzneimittel muss entweder Gegenstand eines Antrags auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen [...] oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sein.“³⁹

In Deutschland ist die Umsetzung dieser europäischen Vorgabe mit der Verabschiedung der 14. Novelle des AMG vollzogen worden. In der aktuellen 15. AMG Novelle wird nun vorgeschrieben, dass Arzneimittel für den „compassionate use“ vom Hersteller kostenlos abgegeben werden müssen.¹²

Obwohl in der EMEA Richtlinie angedacht⁴⁰, hat jedoch bis dato keine Bundesoberbehörde die explizite Aufgabe der Überwachung von „compassionate use“-Programmen bzw. der Anwender eines „compassionate uses“ die Verpflichtung zur Meldung.

Besonderes Augenmerk beim Einsatz von Arzneimitteln im „compassionate use“ sollte auf die Erfüllung der Voraussetzungen gelegt werden (Schwere der Erkrankung, keine Therapiealternative, Nachweis eines Antrags auf Zulassung).⁴¹

8. Evidenz in der Medizin

Heutzutage werden viele Behandlungen, vor allem in der Pädiatrie, Gynäkologie, Onkologie und Geriatrie, „off-label“ durchgeführt. Ursächlich hierfür ist, dass diese Patientengruppen meist aus kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen werden und somit nicht in das zugelassene Indikationsgebiet fallen. Es fehlen damit für die erwähnten Zielgruppen evidenzbasierte Erkenntnisse.

Der gegenwärtigen Literatur zur Evidenzbewertung liegt in vielen Fällen noch das vierstufige Bewertungsschema von klinischen Studien der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) von 1992 zugrunde (Tabelle 2). Die höchste Evidenz, und damit höchste wissenschaftliche Erkenntnis, genießt demnach eine Evidenz auf Stufe I, gewonnen aus Meta-Analysen randomisierter klinischer Studien. Danach erfolgt eine Abstufung hinsichtlich der Randomisierung und der Kontrolle in den klinischen Studien. Evidenzstufe IV ist schließlich durch ein Fehlen von randomisierten, kontrollierten Studien gekennzeichnet. Studien dieser Klasse beruhen meist auf Einzelfallberichten (case reports), Expertenmeinungen, Konsensberichten von Fachgesellschaften oder Grundsätzen und Vergleichen, jedoch alles nicht valide durch Studienwissen belegt.

Berichte zu „off-label“-Verwendungen von Arzneimitteln sind in vielen Fällen auf die Evidenzstufen III und IV beschränkt. In weniger häufigen Fällen gibt es Studien oder Übersichtsarbeiten mit hoher oder höchster Evidenz.^{42,43}

Tabelle 2: Evidenzstufen in der Bewertung von Studien^{44,8}

Stufe	Evidenz
Ia	Aufgrund von Meta-Analysen, systematischer Reviews oder Overviews mehrerer methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	wenigstens eine randomisierte kontrollierte Studie
IIa	wenigstens eine hochwertige, kontrollierte Studie <u>ohne</u> Randomisierung
IIb	wenigstens eine gut angelegte Studie eines anderen Typs, quasi-experimentelle Studien
III	mehrere methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studien, z.B. Fall-Kontroll-Studien
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

In den letzten Jahren gibt es das Bestreben, weitere wichtige Eckpunkte von Studien (klinische Relevanz, praktische Durchführbarkeit, Konsistenz der Ergebnisse, Güte der Studiendurchführung) zu deren Evidenzbewertung in Betracht zu ziehen.⁴⁵ In Grundzügen bleibt das oben angefügt Schema aber erhalten.

9. „Off-label“-Gebrauch am Beispiel von Gabapentin

Im ersten Quartal 2010 wurden von den Gesetzlichen Krankenkassen 7,06 Milliarden Euro für Medikamente und Impfstoffe ausgegeben. Dies entspricht im Vergleich zum Vorjahr einem Plus von 4,63 %.⁴⁶ Kostentreiber sind nach Ansicht vieler die teuren Medikamentenpreise.

In einer kürzlich ausgestrahlten Sendung des ZDF wurde in einem Beitrag nochmals auf dieses Problem eingegangen.⁴⁷ Ein Mitschuldiger dieser Miesere war schnell gefunden: die Pharmaindustrie mit ihrem Preismonopol für patentierte Medikamente. In diesem Bericht wurden auch Diskussionen zum „off-label“-Gebrauch geführt. Vor allem wenn Arzneimittel verfügbar sind, die deutlich günstiger sind, als die für diese Indikation zugelassenen „on-label“-Arzneimittel, wird trotz fehlender Zulassungsstudien der Gebrauch von „off-label“-Arzneimittel gefordert. Begründet wird dies dann mit Kosteneinsparungen, fast ungeachtet der Unsicherheiten beim „off-label“-Gebrauch. Nachfolgendes Beispiel soll die Schwierigkeiten von „off-label“ und Arzneimittelzulassung ausführlich aufzeigen.

Im Jahr 1992 wurde Gabapentin (Neurontin) in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) als adjunktive Therapie in der Anfallsbehandlung der Epilepsie (teilweise oder generalisierte Anfälle) bei Patienten älter als 12 Jahren zugelassen. Weitere Zulassungen durch die FDA für die Verwendung dieses Medikaments erfolgten 2000 (partielle Anfälle bei Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren) und 2002 (postherpetischer neuralgischer Schmerz).

Gabapentin besteht aus einer Aminosäurenstruktur, die Ähnlichkeit zum inhibitorischen Neurotransmitter GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) zeigt.

Hamer et al. hatten im Jahr 2003 in einer retrospektiven Datenanalyse berichtet, dass 95 % der Patienten, die Gabapentin einnehmen, dies nicht in den zugelassenen Indikationsbereichen, sondern „off-label“ einnehmen.⁴ Dieser hohe „off-label“-Gebrauch wurde im Fall Gabapentin noch zusätzlich durch nicht zulässige Marketingstrategien des Herstellers für andere Indikationen unterstützt: bipolare Störungen, neuropathische Schmerzen, diabetische Neuropathie, Aufmerksamkeitsdefizite, komplexe Schmerzsyndrome, Restless-leg-Syndrom, Trigeminusschmerzen, Schlafstörungen, Migräne, Alkohol- und Drogenentzugssyndrome.⁴⁸ Dies zeigt eine deutliche „inoffizielle“ Ausweitung des ursprünglichen Zulassungsbereichs.

Mack hat in ihrer Arbeit einen kritischen Überblick zu Studien über den „off-label“-Gebrauch von Gabapentin und dessen wissenschaftliche Evidenz gegeben.⁴⁸ Gabapentin wurde dabei für den Einsatz bei bipolaren Störungen, komplexen Schmerzsyndromen, Aufmerksamkeitsdefiziten, Restless-leg-Syndrom oder Migräne nicht oder nur eingeschränkt empfohlen.

Auch wenn es in der Behandlung der diabetischen Neuropathie erfolgreich zu sein schien, beinahe zehnfach höhere Behandlungskosten im Vergleich zu anderen Medikamenten zur Behandlung der diabetischen Neuropathie dürften die „off-label“-Verwendung nicht rechtfertigen.

Tabelle 3: Vergleich verschiedener „off-label“-Medikamente zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes. Angegeben sind die durchschnittlichen monatlichen Therapiekosten bei der minimalen empfohlenen täglichen Dosis aus dem Jahr 2003.
[nach Mack⁴⁸]

Medikament	Wirkgruppe	Monatliche Kosten [\$]
Gabapentin	GABA Inhibitor	221,98
Amytryptilin	trizyklisches Antidepressivum	54,00
Nortryptyliln	trizyklisches Antidepressivum	25,20

Mack hat in ihrer Arbeit bereits darauf hingewiesen, dass es sich, trotz positiver oder negativer Berichte über den Einsatz von Gabapentin, in den meisten Fällen nur um offene Studien mit oftmals kleinen Fallzahlen oder auch nur um Einzelfallberichte handelt. Damit ist die wissenschaftliche Evidenz dieser Berichte als eher gering einzustufen. Eine Zulassung für die Therapie des neuropathischen Schmerzes erfolgte erst Jahre später mit dem Folgeprodukt, nämlich Pregabalin.⁴⁹

Im Jahr 2003 wurden Machenschaften unlauter Marketingstrategien des Herstellers öffentlich. Im Zuge der Ermittlungen konnte aufgezeigt werden, dass der Hersteller in eigens produzierten Broschüren die Wirksamkeit und Sicherheit von Gabapentin in anderen als der zugelassenen Indikation angepriesen hat. Für diese Behauptungen gab es aber nicht die dafür geforderte wissenschaftliche Evidenz. Die Erkenntnisse basierten vielmehr auf fehlerhaft angelegten Studiendesigns. Zudem wurden gezielt Wissenschaftler und key-opinion leaders als Autoren für Veröffentlichungen von vom Hersteller vorbereiteten Studien gefunden.

Mehrere dieser key-opinion leaders wurden äußerst großzügig finanziell unterstützt, wenn entsprechende „positive“ Ergebnisse auf Kongressen berichtet wurden. Ferner wurden Mediziner sogar für die Teilnahme an Meetings bezahlt, in denen vermeintlich positive Ergebnisse des „off-label“-Gebrauchs berichtet wurden. Der Hersteller Warner-Lambert behauptete die Wirksamkeit selbst dann noch, als es bereits Hinweise auf die mögliche Unwirksamkeit des Medikaments in einzelnen Verwendungsgebieten gab.

In den USA ist es den Arzneimittelherstellern per Gesetz verboten, für den „off-label“-Gebrauch von Medikamenten zu werben. Durch dieses aggressive, unlautere Marketing konnte der Umsatz von Neurontin von 97,5 Millionen US Dollar in 1995 auf beinahe 2,7 Milliarden US Dollar in 2003 gesteigert werden, und erreichte damit „blockbuster“-Qualitäten (ein „blockbuster“ in der Pharmazie ist durch einen jährlichen Umsatz von mehr 1 Milliarde US Dollar gekennzeichnet). Diese Marketingstrategien wurden von der Entscheidung von Warner-Lambert begleitet, keinen Antrag für eine erweiterte Zulassung bei der FDA zu stellen. Grund hierfür war die Befürchtung, dass Generika-Hersteller den bevorstehenden auslaufenden Patentschutz dazu nutzen könnten, in einen Wettbewerb mit einem anderen Produkt von Warner-Lambert zu treten.

Für die unrechtmäßigen Marketingstrategien wurde Warner-Lambert zu einer Strafe von 425 Millionen US Dollar verurteilt, die aber noch keine persönlichen Schadensersatzansprüche von durch den „off-label“-Gebrauch von Gabapentin geschädigten Patienten beinhaltete. Damit kann die tatsächliche Strafe weitaus höher liegen.⁵⁰

Trotz dieser finanziellen Auflage muss berücksichtigt bleiben, dass ein Vielfaches der Strafe vorher bereits von der Pharmafirma umgesetzt wurde.

Vor Kurzem wurde in einer Studie von Vedula et al. aufgezeigt, dass firmengesponserte Studien über den „off-label“-Einsatz von Gabapentin manipuliert worden seien.⁵¹ Die Autoren vermuten, dass von Seiten des Herstellers gezielt Einfluss auf die Darstellung der Ergebnisse genommen wurde. So wurden einige primäre Endpunkte verändert, einige erst nachträglich eingeführt und einige später als sekundäre Endpunkte gewertet.

Pfizer wies den Vorwurf der bewussten Manipulation zurück.

10. Lösungsvorschläge und Diskussion

Bereits Paracelsus, einer der Begründer der modernen Arzneimitteltherapie, hatte vor mehr als 450 Jahren die Feststellung vertreten, dass „alle Dinge Gift seien und nichts ohne Gift sei“ (Abbildung 7). Dies hatte er vor allem auf die Anwendung von Arzneimitteln bezogen.

Bei der Verwendung von Arzneimitteln sind deshalb sowohl Wirkungen als auch Nebenwirkungen zu erwarten. Grundsätzliches Ziel muss es sein, den Patienten soweit wie möglich von diesen unerwünschten Wirkungen zu schützen. In den USA bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts in Ansatzpunkten umgesetzt, wurde in Deutschland erst mit dem Thalidomid(Contergan)-skandal 1976 ein Gesetz zum Verkehr mit Arzneimitteln verabschiedet. Mittlerweile gibt es, auch durch weiterhin gewonnene Erkenntnisse und durch den medizinischen Fortschritt, mehrere Änderungen und Überarbeitungen der Gesetzgebung bezüglich des Arzneimittelverkehrs. Es existieren Arzneimittelprüfrichtlinien sowie Vorgaben zur klinischen Prüfung, zur pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit.³⁰



Abbildung 7: Paracelsus. Begründer der modernen Arzneimitteltherapie.⁵²

Dieses Streben nach optimaler Therapie- bzw. Arzneimittelsicherheit wird im Bereich der klinischen Forschung auch vom Anspruch an möglichst valide Aussagen in Bezug auf Arzneimittelempfehlungen begleitet.

So haben sich in den letzten Jahrzehnten randomisierte, kontrollierte klinische Studien (Evidenzlevel 1b) als der Goldstandard im Bereich der Arzneimittelzulassung etabliert. Für die Arzneimittelzulassung ist es aber nicht notwendig, mehrere kontrollierte, randomisierte Studien durchzuführen. Es würde streng genommen eine Studie genügen. Trotzdem werden von Seiten der Arzneimittelhersteller oftmals mehrere randomisierte Studien angelegt, mit meist etwas unterschiedlichen Fragestellungen und Studiendesigns. Dies hat den Vorteil, dass mehr Informationen über das neue Produkt gewonnen werden können, die sowohl für die Zulassung als auch für Marketingzwecke nach der Zulassung verwendet werden können.

Für die Arzneimittelzulassung heißt dies nun, dass man sich mit der zweitbesten Evidenzstufe zufrieden gibt. Es sollte bedacht werden, dass die Durchführung von Phase 3-Studien, zeit- und sehr kostenaufwendig sein können. Dies könnte Pharmaunternehmen auch an der Durchführung solcher Studien hindern. Arzneimittelzulassungen würden sich unnötig verzögern.

Aber selbst wenn der höchste Evidenzlevel angestrebt wird, es können sich bei der Auswertung einer Meta-Analyse Probleme ergeben. Ergebnisse verschiedener Studiendesigns lassen sich nicht problemlos miteinander vergleichen. Unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien, unterschiedliche Interventions- und Behandlungsstrategien aus mehreren Studien erlauben nur in den seltensten Fällen eine allgemein gültige Aussage. Somit ist auch das erstrebenswerte Ziel der höchsten Evidenzstufe kritisch zu betrachten.

Trotzdem muss berücksichtigt werden, dass durch eine möglichst hohe Evidenzstufe, wissenschaftliche Aussagen verlässlicher getroffen werden können. Für die Arzneimittelzulassung bedeutet dies, dass unwirksame Therapien mit einer höheren Wahrscheinlichkeit aufgedeckt werden. Dies trägt dann damit auch wieder zum Schutz für den Patienten bei.

In der Idealvorstellung würde somit jedes Arzneimittel vor der Zulassung eine, oder besser noch, mehrere randomisierte, kontrollierte klinische Studien durchlaufen. Hier würde sich dessen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der Therapie in einer bestimmten Indikation zeigen.

Der rechtliche Rahmen erlaubt, dass Arzneimittel aber auch außerhalb ihres Zulassungsbereichs im „off-label“-Gebrauch eingesetzt werden können. Durch die Therapiefreiheit des Arztes und gestützt durch mehrere Urteile des Bundessozialgerichts steht einem „off-label“-Einsatz eigentlich nichts entgegen. Mehr als 150 Millionen „off-label“-Verordnungen in den USA innerhalb eines Jahres zeigen, dass der Gebrauch von Arzneimitteln ohne die für die Zulassung notwendigen Studien keine Seltenheit darstellt.¹

In beinahe allen Fällen von „off-label“-Arzneimitteln fehlen aber Studien auf hohem Evidenzlevel, und stehen damit im Gegensatz zu den hohen Ansprüchen an

Arzneimittelsicherheit für den Patienten und Anforderungen bei der Arzneimittelzulassung. Daraus leitet sich dann auch der Vorwurf ab, dass „off-label“-Verwendung mehr zur Gefährdung von Patienten beiträgt, als zur Heilung.

Der Dachverband Achse (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen) fordert, den „off-label“-Gebrauch als „erweiterte Zulassung“ zu unterbinden, gleichzeitig soll er aber dort ermöglicht werden, wo er medizinisch geboten ist.⁵³ Offen bleibt, wie bestimmt werden kann, was medizinisch geboten ist.

Dzik schlägt vor, dass „off-label“-Arzneimittel nach Genehmigung durch die Ethikkommission für kontrollierte Studien verwendet werden dürfen; aber Geld wird dann hierzu nicht von den Arzneimittelherstellern genommen, sondern von den Gesundheitssystemen oder letztlich Steuerzahlern, die diese Studien mitfinanzieren.³² Die radikale Trennung zwischen Hersteller und Studienmarkt erscheint nicht sinnvoll. Gerade dem Hersteller sollte es erlaubt sein, seine eigenen Produkte zu testen.

Im Umkehrschluss würde dies bedeuten, dass alle Studien entweder vom Gesundheitssystem selbst finanziert werden müssten oder von privaten Geldgebern und Stakeholdern. Aber welche Interessen vertreten diese?

Adam Smith hat hierzu bereits vor 250 Jahren treffend festgehalten: „Nicht von dem Wohlwollen des Metzgers, Brauers und Bäckers erwarten wir das, was wir zum Essen brauchen, sondern davon, dass sie ihre eigenen Interessen wahrnehmen. Wir wenden uns nicht an ihre Menschen- sondern an ihre Eigenliebe, und wir erwähnen nicht die eigenen Bedürfnisse, sondern sprechen von ihrem Vorteil.“ Genauso verhält es sich mit der Herstellung von Arzneimitteln.

Es stellt sich nun die Frage, ob Arzneimittelzulassung und „off-label“-Gebrauch sich nicht doch miteinander vereinbaren lassen, vielleicht sogar gegenseitig positiv beeinflussen können, oder ob eine strenge Trennung von „on-label“ und „off-label“ sinnvoller ist. Die Aufgabe dieser Arbeit bildet die Suche nach Wegen, dass die beiden Möglichkeiten der Arzneimittelverwendung nicht als Konkurrenten angesehen werden. Nicht „entweder / oder“, sondern wie können sie sich gegenseitig ergänzen – und damit zum Vorteil Aller werden.

Aus den unter Punkt 5 beschriebenen Gesichtspunkten sollte es das Bestreben aller am Arzneimittelmarkt Beteiligten sein, Arzneimittel ihrer Zulassung nach zu verwenden. Nur hier kann, mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit, von einer sicheren Verwendung ausgegangen werden. Ziel sollte es deshalb sein, die Kurve der „off-label“-Verordnungen so gering wie möglich zu halten (Abbildung 8).

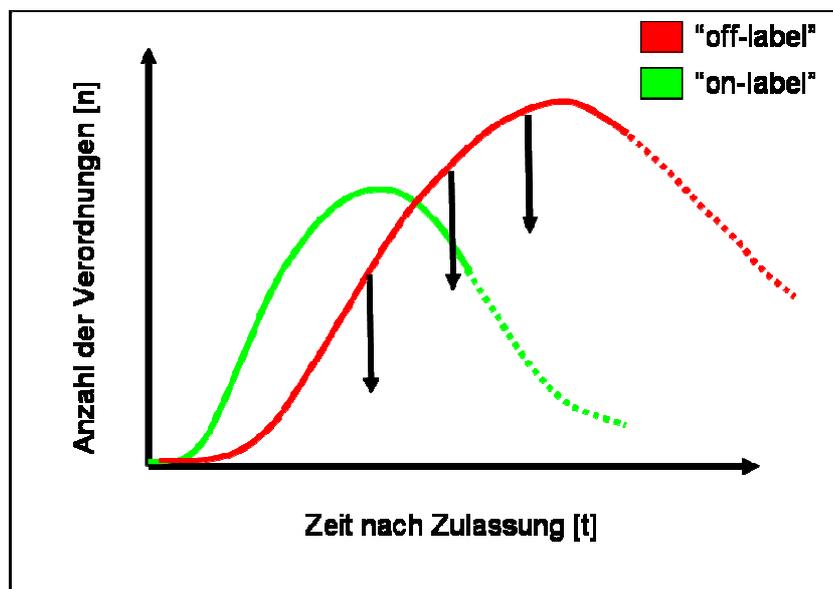


Abbildung 8: Anpassung der „off-label“-Verordnungskurve.

Um diese Graphen abbilden zu können, ist eine Voraussetzung nötig: die Anzahl der tatsächlichen Verordnungen mit ihren jeweiligen Indikationen muss bekannt sein.

Deshalb lautet die erste Forderung: Transparenz im „off-label“-Markt schaffen.

Transparenz schaffen

Vom Gesetzgeber beauftragte unabhängige Stellen oder die Regulierungsbehörden selbst müssten beauftragt werden, Daten zum „off-label“-Gebrauch zu sammeln, zu bewerten und, wenn nötig, Entscheidungen zur Intervention zu treffen. Bevor keine ausreichende Evidenz gegeben ist, sollten sich Entscheidungsträger und offizielle Stellen bezüglich einer Aussage oder Empfehlung zum „off-label“-Einsatz aber zurückhalten.

Es sollte erkennbar sein, wie viel nach der Zulassung eines Arzneimittels tatsächlich im Zulassungsgebiet eingesetzt wird. Als Informationsquellen bieten sich verschiedene Stellen an. Zum einen die Hersteller der Arzneimittel. Diese könnten Angaben zu der absoluten Zahl abgesetzter Arzneimittel geben. Informationen zu den tatsächlichen Verordnungen und den zugrunde liegenden Krankheiten könnten von den Krankenkassen eingeholt werden. Zusätzlich könnten durch ein zentrales Melderegister auch von den verschreibenden Ärzten bereits Informationen über den „off-label“-Gebrauch gesammelt werden.

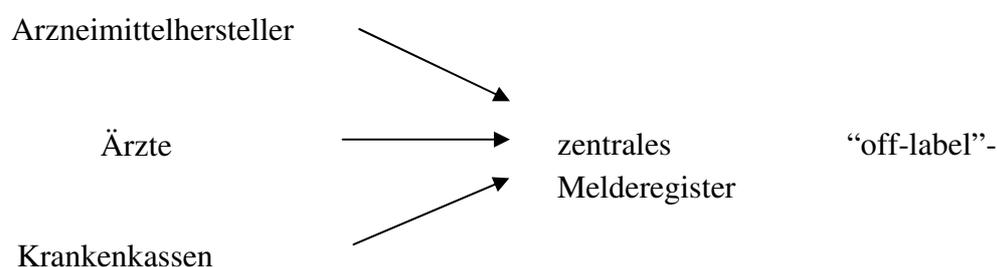


Abbildung 9: Meldung an ein zentrales „off-label“-Melderegister.

Absatzzahlen zu einzelnen Arzneimittel könnten von den Herstellern angefordert werden. Bei Informationen zu Arzneimitteln müssen allerdings Eigentums- oder Patentansprüchen gewahrt bleiben.

Von Seiten der Krankenkassen wären sicherlich datenschutzrechtliche Fragen vorab zu klären. Unklar ist, ob Daten in Bezug auf Arzneimittelverordnungen überhaupt in dieser Art und Weise weiter verarbeitet werden dürften. Denkbar wäre, Arzneimittelverordnungen zentral (bei der Krankenkasse) als auch auf einer persönlichen „Gesundheitskarte“ des Patienten zu speichern.

Damit können sowohl Daten zu Arzneimittelverordnungen ausgewertet werden, aber auch mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten könnten sich so deutlicher und eher erfassen lassen. Aus der Meldung von Diagnoseschlüssel und Arzneimittel bei den Krankenkassen müsste damit auch eine genauere Auflistung von tatsächlichen „off-label“-Verordnungen möglich sein.

Als dritte Quelle für Informationen zu „off-label“-Verordnungen können Ärzte dienen. Eigene Erfahrungen der Ärzte mit „off-label“-Medikamenten sollten berichtet werden. Durch Vordrucke in Magazinen (ähnlich den Meldevordrucken zu Arzneimittelnebenwirkungen im Deutschen Ärzteblatt) oder online könnten Informationen weitergegeben werden. Fraglich ist hierbei aber, wie bereitwillig Ärzte, Beobachtungen melden werden. Die Gefahr vor Regressansprüchen durch die Krankenkassen und rechtlichen Klagen von Patienten auf Behandlungsfehler, mangelnder Aufklärung oder fehlenden Hinweisen auf „off-label“ kann sich auch für den behandelnden Arzt negativ auswirken. Zudem ist die Berichterstattung für den einzelnen Arzt mit zusätzlichem bürokratischem Aufwand verbunden, was einer ordentlichen Meldung zum „off-label“-Gebrauch entgegenstehen würde.

Der verordnende Arzt hat zur Meldung des „off-label“-Einsatzes zwei mögliche Zeitpunkte. Entweder er zeigt ihn vor oder nach der eigentlichen Verwendung an. Bei Unklarheiten sollten Ärzte, die eine „off-label“-Verschreibung in Erwägung ziehen, die zuständige Ethikkommission oder Expertengruppen nach Risiken und möglichen Nebenwirkungen um Rat fragen. In dieser Anfrage kann eventuell auch

geklärt werden, ob die angedachte „off-label“-Therapie im besten Sinne für den Patienten ist.⁵⁴

Die Forderung nach Transparenz würde zu den oben genannten Punkten auch beinhalten, dass alle Daten zu „off-label“-Verwendungen aus klinischen Studien zur Auswertung herangezogen werden. So muss es die Pflicht für alle Wissenschaftler sein, alle gewonnenen Erkenntnisse aus Studien zu publizieren.⁵⁵ Jedoch hat das alleinige Appellieren oftmals keinen Effekt und wird ignoriert. Mayer-Brezis et al. schlagen eine radikale Trennung zwischen Arzneimittelhersteller und medizinischer Ausbildung vor. Sie sehen den Arzneimittelhersteller als Hersteller und nicht als denjenigen, der seine Produkte evaluiert. Weiter fordern sie einen Vergleich mit existierenden Arzneimitteln und nicht Placebos. Die Unabhängigkeit der regulatorischen Behörden sollte vorangetrieben werden, gleichzeitig der Patentschutz verringert werden. Das System hat für die Industrie mehr Anreize, Sicherheitsbedenken zu verheimlichen als die öffentliche Gesundheit zu schützen.

Sobald es zwischen der Politik und der Pharmaindustrie Verbindungen gibt, ist die Unabhängigkeit von Zulassungsbehörden gefährdet.⁵⁶ In von der Industrie gesponserten Studien werden 2 bis 5 mal mehr die betreffenden Produkte empfohlen als in non-profit-Studien.⁵⁷ Lösung kann deshalb nur die strikte Trennung sein, oder die Veröffentlichung aller Daten und Ergebnisse, egal ob positiv oder negativ. Auch die zentrale Registrierung der Studien (siehe unten) und eine Veröffentlichungspflicht könnten hierzu positiv beitragen (allerdings sollte bereits bei Studienplanung ein hohes Evidenzniveau angestrebt werden).

Mangelnde Berichterstattung zu klinisch durchgeführten Studien ist ein wissenschaftlicher und ethischer Missstand. Eine Möglichkeit zur Reduktion dieses Missstands ist die Registrierung der Studien vor Initiierung. Hierzu gibt es verschiedene Möglichkeiten: z.B. in den USA durch die FDA initiiert, in Europa z.B. durch das British Medical Research Council oder aber auch das International Standard Randomized Controlled Trials Numbers (ISRCTNs).

Aber diese Registrierungen werden beinahe nur von nicht-profitorientierten Sponsoren gemeldet; die Industrie hält sich hier vornehm zurück. Ethikkommissionen sollten dies bei ihren Entscheidungen mitberücksichtigen, ob die zu begutachtende Studie auch registriert wurde.⁵⁸

Der Patient nimmt an Studien teil, um das Wissen zu vermehren. Und er hat damit auch das Recht auf Information zu den Studienerkenntnissen. Untersuchungen zeigen, dass drei Jahre nach Beendigung von Studien, nur etwa 30 % der Ergebnisse auch tatsächlich veröffentlicht worden sind.⁵⁹

Auch wenn der „off-label“-Einsatz nicht beworben werden darf, haben Arzneimittelhersteller Einflussmöglichkeiten auf die Gestaltung der Studien, Unterstützung

von „off-label“-Präsentationen oder die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen.⁶⁰

Schließlich muss für eine zentrale Bewertung des „off-label“-Einsatzes auch gewährleistet sein, dass sowohl die Entscheidungsträger bekannt sind, als auch mögliche Verbindungen von den Entscheidungsträgern und eventuellen Interessengruppen am „off-label“-Gebrauch offen gelegt werden. Verbindungen, z.B. zur Pharmaindustrie, sollen nicht grundlegend verboten sein, müssen aber offen gelegt werden. Gesundheitswesen ist ein Allgemeingut und bedarf dem besonderen Schutz und Anspruch an die Moral des Einzelnen.⁶¹

Sicherheit erhöhen

Auch wenn ein Produkt für eine Indikation als sicher und effizient bewertet wurde, kann es für ein anderes Gebiet deutliche Sicherheitsmängel aufweisen oder ineffizient sein. Die Gefährlichkeit beim Verlassen auf Daten aus Phase I oder II Studien besteht darin, dass der (signifikante) Wirksamkeitsnachweis in einer großen Patientenpopulation eventuell ausbleibt. Für eine Arzneimittelzulassungsstudie bedeutet das normalerweise das Aus, nicht so für „off-label“-Arzneimittel. Deshalb müssen Daten aus frühen klinischen Studienphasen kritisch gesehen werden. Ähnlich verhält es sich bei „fast-track“ Indikationserweiterungen in der Onkologie für echte Innovationen. Die Möglichkeit von „fast track Zulassungen“ bietet zwar auf der einen Seite die verfrühte Zulassung. Dies kann für eine Vielzahl von Patienten auch hilfreich sein. Aufgrund mangelnder Erkenntnisse im Hinblick auf Nebenwirkungen kann sich diese Euphorie auch wieder zum Nachteil für Pharmaunternehmen mit Schadensersatzforderungen entwickeln.^{14,62}

Es muss vermieden werden, wissenschaftlich nicht bewiesene Theorien über Therapieeffekte von Arzneimitteln ungeprüft in die tägliche Praxis zu übernehmen. Beispiele aus der Geschichte zeigen bis in die jüngste Vergangenheit die Auswirkungen einer auf Vermutungen und Meinungen basierenden Arzneimittelverabreichung. Chalmers fordert hierfür die Anwendung von „fairen Tests“. Er versteht hierunter Prüfungen, die brauchbare Informationen über Therapieeffekte liefern, gleichzeitig aber systemische Fehler minimieren.⁶³ Glasziou und Mitarbeiter unterscheiden verschiedene Zustände der Krankheitserscheinungen: daran ausgerichtet legen sie die Notwendigkeit von benötigten Studien fest. So unterscheiden sie: Stable - z.B. Fremdkörper; Progressiv - Katarakt; Spontaneously remitting - virale Erkältung; Fluctuating - Rheumatoide Arthritis; Episodic - Migräne, Asthma und Probabilistic - Schlaganfall.⁶⁴ Je offensichtlicher ein Zustand überwunden werden kann, desto offensichtlicher ist ein Erfolg. Außerdem ist die Zeit zu berücksichtigen, in der eine Veränderung stattfindet. Je langsamer sich etwas verändern wird, umso notwendiger können randomisierte, kontrollierte Studien sein; je schneller

aber ein Ereignis stattfindet (z.B. wird beim Pneumothorax niemand über die Methode der Punktion nachdenken), umso unwahrscheinlicher wird eine randomisierte, kontrollierte Studie und umso eher wird ein „off-label“-Gebrauch vorgenommen werden.

Gazarian hat in ihrer Arbeit vorgeschlagen, je weniger dringend die klinische Notwendigkeit eines „off-label“-Arzneimittels ist, desto höher muss der Grad der Evidenz sein, um den „off-label“-Einsatz zu rechtfertigen. Weiter gibt sie drei Möglichkeiten zum „off-label“-Gebrauch vor:

1. „off-label“-Gebrauch durch einen hohen Evidenzgrad gesichert
2. „off-label“-Gebrauch im Rahmen einer wissenschaftlichen Fragestellung (z.B. in einer klinischen Studie)
3. Ausnahmeverwendung (siehe Abbildung 10).³⁸

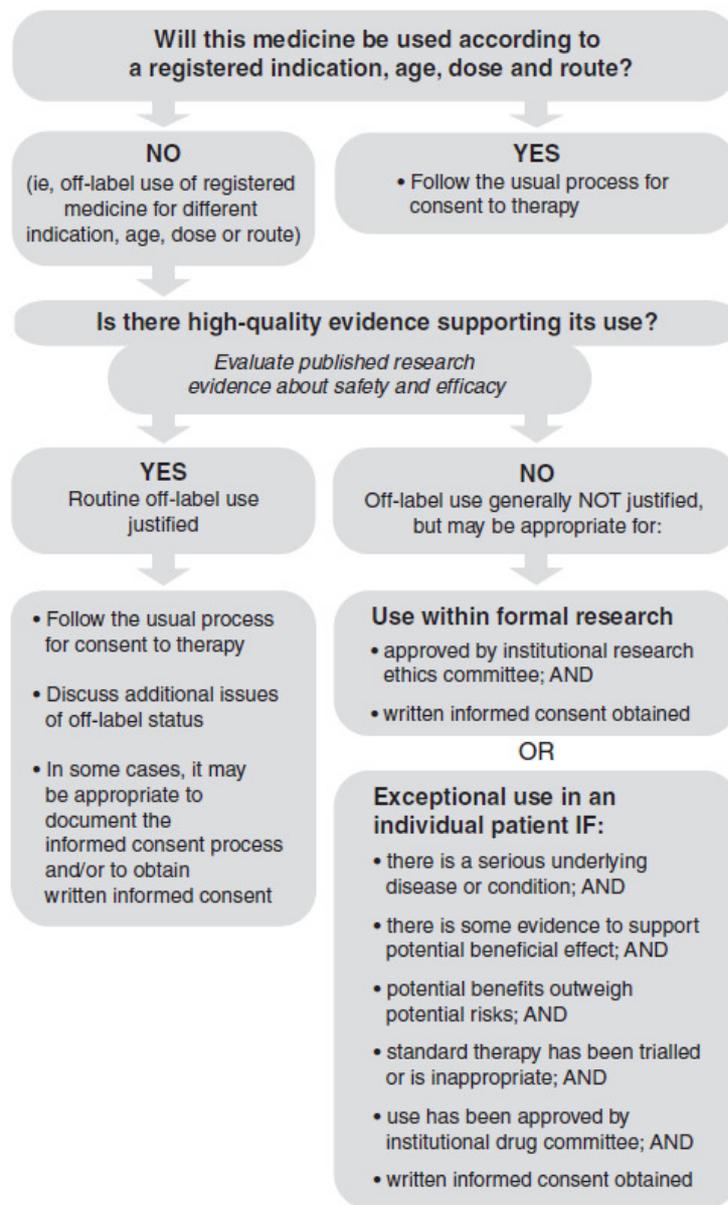


Abbildung 10: Möglichkeiten eines “off-label”-Gebrauchs (nach³⁸)

In der Ausnahmeverwendung sollen alle angesprochenen Voraussetzungen erfüllt sein. Dieses, von ihr beschriebene System, hat mehrere Vorteile. Zum einen erlaubt es, genau zwischen evidenter und nicht evidenter Datenlage zu unterscheiden und hilft die Verwendung von hochevidenten „off-label“-Arzneimitteln zu verbessern.

Weiter schränkt die Limitierung von „off-label“-Arzneimitteln auf vordefinierte Anwendungen den unsachgemäßen Gebrauch ein. Durch das Verwenden dieses Schemas lassen sich Lücken in der Forschung systematisch aufdecken. Dies kann dann auch zu zukünftigen Forschungsansätzen führen. Kritisch muss aber angemerkt werden, dass sie Evidenz aus Vergleichsstudien fordert, die einen Vorteil in der Wirksamkeit, Sicherheit und / oder Kosten / Effektivität über die existierende Alternative zeigen. Gerade dieser Vorteil erfordert aber, bei nur kleinen messbaren Unterschieden, eine hohe Patientenzahl. Damit besteht auch das Risiko, dass eine große Patientengruppe einem unnötigem Risiko ausgesetzt sein kann. Unbeantwortet bleibt von ihr auch, wie hoch das Evidenzniveau der zugrunde liegenden Studien sein sollte.

Zu der von Gazarian gemachten Forderung der Ausnahmeverwendung passt ein Vorschlag vom Weltärztebund bei der Behandlung mit nicht erwiesenen Maßnahmen: „Bei der Behandlung eines Patienten, für den es keine erwiesene Maßnahmen gibt oder wenn diese unwirksam waren, kann der Arzt nach Einholung eines Rat-schlags eines Experten mit informierter Einwilligung des Patienten oder eines gesetzlich ermächtigten Vertreters eine nicht erwiesene Maßnahme anwenden, wenn sie nach dem Urteil des Arztes hoffen lässt, das Leben zu retten, die Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu lindern. Wenn möglich sollte diese Maßnahme Gegenstand von Forschung werden, die so konzipiert ist, dass ihre Sicherheit und Wirksamkeit bewertet werden kann. In allen Fällen sollten neue Informationen aufgezeichnet und, sofern angemessen, öffentlich verfügbar gemacht werden.“³⁷

Das Verfügbarmachen von Informationen aus dem „off-label“-Gebrauch wurde bereits diskutiert. Hinzu kommt nun die Forderung nach Forschung im „off-label“-Gebiet. Denkbar wäre das aus den Erkenntnissen des „off-label“-Gebrauchs.

Eine bis jetzt nicht angesprochene Möglichkeit, ist die Nachzulassung des Arzneimittels für die im „off-label“ eingesetzte Indikation. Abbildung 11 stellt einen möglichen Verlauf von der Zulassung eines Arzneimittels über den „off-label“-Gebrauch hinzu eine erweiterten Zulassung dar: nach der Zulassung kommt es im täglichen Gebrauch immer wieder auch zu „off-label“-Anwendungen eines Arzneimittels. Würden nun die Ergebnisse und Erkenntnisse des „off-label“-Einsatzes, wie im vorangehenden Abschnitt gefordert, aufgezeichnet und systematisch ausgewertet, könnten hieraus Informationen gewonnen werden, die eine Indikationserweiterung rechtfertigen würden.

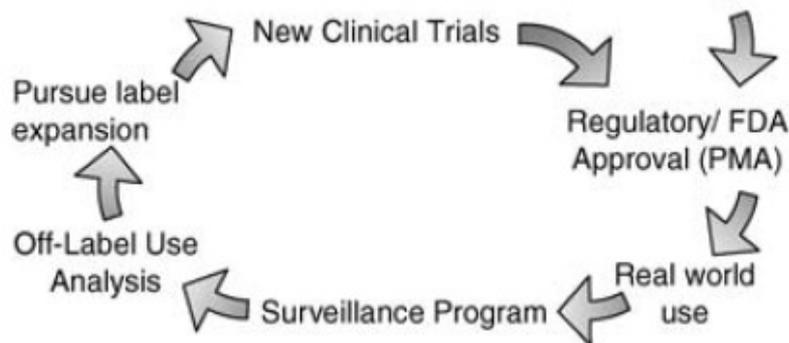


Abbildung 11: Von der Zulassung über „off-label“ zur erweiterten Zulassung (aus²⁴)

Dieser Zyklus kann theoretisch unzählige Male wiederholt werden und an die Anforderungen der neuen Indikationen angepasst werden. Einschränkungen in diesem Zyklus kann es durch kurze Produktlebensdauern, durch hohe Kosten klinischer Studien oder mangelndem Marktinteresse am Produkt geben (z.B. wegen Alternativpräparaten). Auf Märkten, die einem schnellen Wandel unterliegen oder die Indikationserweiterung nur eine geringe Nachfrage erwarten lässt, wird dieser Erweiterungszyklus wegen der benötigten Zeit und den zu geringen Erlöserwartungen aus unternehmerischer Sicht nicht durchgeführt werden. Deutlich heben Russel et al. hervor, dass dieser Indikationserweiterungszyklus ebenfalls mit enormen Anstrengungen verbunden sein kann, sei es durch Ressourcenverbrauch an Personal, Zeit oder finanziellen Mitteln. Und damit einer kompletten Initialzulassung in nichts nachsteht. So können für die nachträgliche Zulassung eines Medikaments in den USA bis zu 4 Jahre vergehen, bis die endgültige Zustimmung der FDA vorliegt.²⁴ Die Anstrengungen, die vom Sponsor bis zu diesem Zeitpunkt aufgebracht werden, müssen dabei berücksichtigt werden.

Es muss an dieser Stelle hinzugefügt werden, dass die erweiterte Zulassung vom Arzneimittelhersteller beantragt werden muss. Er kann aber zu dieser Entscheidung nicht gezwungen werden.

Für eine eventuelle Zulassungserweiterung können Daten, neben den Erkenntnissen aus den „off-label“-Anwendungen, auch aus anderen Anwendungen gewonnen werden.

Phase 4 Studien (Postmarketing Studien) können einen wichtigen Anhaltspunkt für erweiterte Zulassungen bieten. Zudem sind sie beinahe unabdingbar in der Sicherheitsüberwachung im klinischen Alltag, sind multizentrisch, beinhalten sämtliche demographischen Patientendaten, sind aber meist nicht standardisiert. Die größere Menge an Patienten kann auch seltene, ernste Nebenwirkungen zu Tage bringen.

Auch Daten aus dem „compassionate use“ (siehe unter Punkt 4) könnten herangezogen werden. Bis jetzt ist unklar, ab welchem Stadium der Entwicklung eines Arzneimittels diese auch für den „compassionate use“ verwendet werden dürfen. „Auch wenn nicht explizit gesetzlich gefordert, sollten – wie auch in klinischen Prüfungen – Compassionate-Use-Programme nur dann zur Anwendung kommen, wenn von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Zielpopulation ausgegangen werden kann.“⁴¹ Zugang zu diesen Arzneimitteln hat eigentlich nur der Arzneimittelhersteller. Eine Verwendung von nicht-zugelassenen, sich in der klinischen Forschung befindlichen Medikamenten, widerspricht den GCP-Guidelines.¹¹

Aus ökonomischen Gesichtspunkten wird die Pharmaunternehmung aber kein Interesse an teuren Nachzulassungen haben. Im Gegenteil, das Interesse wird sein, durch Indikationsausweitungen und ohne ein Zulassungsverfahren, Umsatz und Gewinn zu steigern. Deshalb müssen hier Anreize geschaffen werden, die sowohl eine Forschung als auch Nachzulassungen für Pharmaunternehmungen attraktiv machen. Dies kann durch finanzielle Unterstützung von Forschungsprojekten erfolgen, spezielle Förderprogramme für Forschung in Nischenbereichen und orphan drugs, verlängerte Schutzfristen, verlängerte Patente für das gesamte Produkt oder auch Produktpalette. Als „orphan drugs“ werden Medikamente für Krankheiten bezeichnet, die laut Europäischem Parlament⁶⁵ bei nicht mehr als 5 von 10 000 Personen auftreten bzw. nach FDA bei weniger als 200 000 Personen in den USA.⁶⁶

Sollten genug evidente Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen, müssen dann auch Möglichkeiten geschaffen werden, Nachzulassungen zeitnah zu bearbeiten um eine zügige Zulassung zu ermöglichen.

Theoretisch würde es dann nach einer Arzneimittelzulassung auch immer wieder zu Nachzulassungen kommen. Dies ist aber in der Praxis eher die Ausnahme.

Der Gesetzgeber hat die Möglichkeit, die Rahmenbedingungen für die Arzneimittelverwendung und -zulassung zu ändern. Dies sollte aber immer mit Bedacht geschehen, da Entscheidungen auch mit Signalwirkungen verbunden sein können, die von zukünftigen Investitionen eher abschrecken, als zu ermuntern.

Zu Beginn der Diskussion wurde gefordert, dass die Kurve der „off-label“-Verordnungen klein gehalten werden sollte. Das Beispiel Gabapentin (unter Punkt 9 ausführlich erläutert) hat gezeigt, dass der „off-label“-Gebrauch die Verordnungen im Indikationsgebiet um ein Vielfaches übersteigen kann. Wann sollte hier eine Intervention erfolgen?

Als Zeitpunkt, an dem spätestens eine Intervention erfolgen sollte, stellt der Schnittpunkt der beiden Verordnungskurven in der Modellgrafik dar (Abbildung 12).

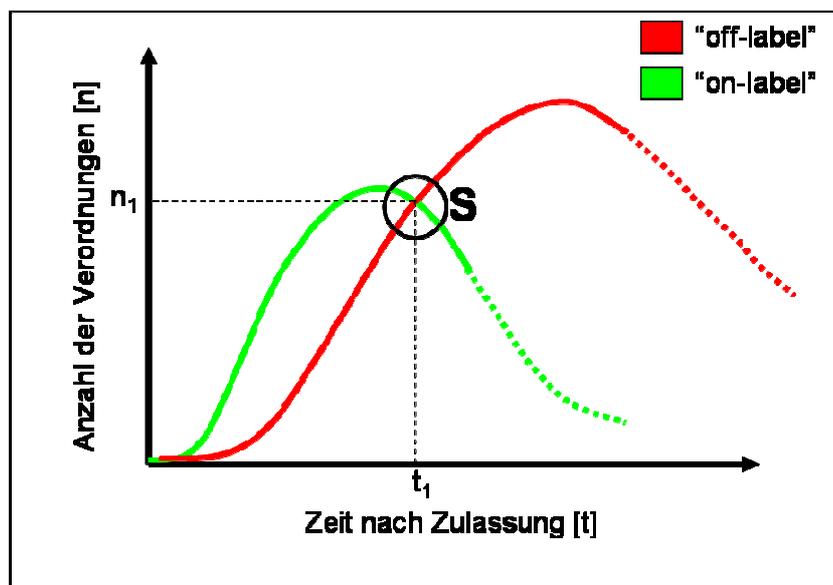


Abbildung 12: Zeitpunkt der Intervention. S stellt den Schnittpunkt der „on-label“ und „off-label“-Verordnungskurven dar. Spätestens ab diesem Zeitpunkt sollte interveniert werden.

Dieser Schnittpunkt $S(t_1; n_1)$ spiegelt den Moment wider, in dem genauso viel des Arzneimittels im Indikationsgebiet verordnet wird, wie im „off-label“. Ab diesem Moment kann es sogar geschehen, dass mehr des Arzneimittels „off-label“ verschrieben werden, als für den zugelassenen Indikationsbereich.

Spätestens ab diesem Zeitpunkt sollten die Ursachen ergründet werden. Es muss klar werden, warum und in welchen Indikationen so viel verordnet wird. Und die Frage beantwortet werden, ob durch geeignete Studien eine Nachzulassung erreicht werden kann.

Diese Studien müssten dann entweder vom Hersteller selbst oder von anderen Institutionen initiiert und durchgeführt werden. Im Vorfeld muss vom Gesetzgeber aber bereits geklärt sein, welche Konsequenzen aus diesen Studienergebnissen gezogen werden. Falls sich zeigt, dass das „off-label“-Arzneimittel auch in einer anderen Indikation wirksam und sicher ist, sollte eine Nachzulassung angestrebt werden. Andernfalls sollten strenge Auflagen den „off-label“-Gebrauch überwachen um eine Gefährdung des Patienten zu minimieren.

Deutliche Wirkung auf die „off-label“-Verordnungen hätte auch eine Einflussnahme auf die Finanzierung von „off-label“-Verschreibungen (klare Ausgliederung aus dem Erstattungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen). Damit würden Arzneimittel mehr im bestimmungsgemäßen Gebrauch eingesetzt werden.

Klar hervorgehoben werden muss, dass eine Reduzierung der „off-label“-Kurve nicht darauf abzielen sollte, den gesamten „off-label“-Einsatz zu reduzieren. Es wird immer Patienten geben, denen eine „off-label“-Behandlung Heilung bzw. Minderung ihres Leidens bieten wird.

Es sollte vielmehr das Bestreben sein, soviel wie möglich „off-label“-Verordnungen zu „on-label“-Verordnungen zu machen. Dies würde zu einer Erhöhung der Sicherheit im Arzneimittelgebrauch führen und vielen Arzneimittelverordnungen eine hoch-evidente Basis bieten.

11. Zusammenfassung

Arzneimittel unterliegen einem strengen Zulassungsverfahren. Nach der Zulassung darf das Arzneimittel nur in einer bestimmten Indikation, Darreichungsform, Zielgruppe und Dosierung angewendet werden. Abweichende Verwendungen bezeichnet man als „off-label“-Anwendungen.

Arzneimittelzulassungen sind Modellzulassungen, die sich an Mittelwerten und Standarderfahrungen ausrichten und durch wissenschaftliche, hoch evidente Studien belegt werden. Demgegenüber gibt es für den „off-label“-Gebrauch meist keine evidenten Daten; die Erfahrungen beruhen auf Erkenntnissen aus Erfahrungsberichten und weniger evidenten Studiendaten.

Mit dem „off-label“-Gebrauch verbunden ist das Risiko einer Qualitätsminderung der Arzneimittel durch eine nicht so hochwertige evidence based medicine sowie einer verminderten Forschungsaktivität der Pharmaunternehmung. Letzteres vor allem dadurch bedingt, da durch den „off-label“-Absatz der Weg über teure Zulassungsstudien umgangen werden kann.

Die Nachteile einer „off-label“-Behandlung aufgrund des Fehlens von evidenten Studiendaten und systematischen Prüfungen des Gebrauchs (Wirksamkeit, Bioverfügbarkeit) können für den Patienten mit Risiken, mit Über- oder Unterdosierungen oder auch mit dem Vorenthalten alternativer Therapien einhergehen.

Um Informationen zu „off-label“-Verwendungen gezielter auswerten zu können, sollten Erkenntnissen aus dem „off-label“-Gebrauch zentral aufgezeichnet werden. Aus diesen Daten ließen sich dann Aussagen mit einem höheren Evidenzniveau treffen.

Aufbauend auf diese Erkenntnisse können dann Empfehlungen zum „off-label“-Gebrauch eines Arzneimittels ausgesprochen werden, sei es durch Warnungen oder Empfehlung zur Nachzulassung. Bei einer positiven Empfehlung sollte der rechtliche Rahmen so gestaltet sein, dass eine Nachzulassung beantragt wird. Im besten Fall macht dies der Arzneimittelhersteller von sich aus.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Besonderheiten der Arzneimittelzulassung und des „off-label“-Gebrauchs ausführlich erläutert. Der „off-label“-Gebrauch setzt ein zugelassenes Arzneimittel voraus. Aus dem „off-label“-Gebrauch heraus kann eine Arzneimittel-Nach-Zulassung entstehen.

Deshalb scheint eine Kombination dieser beiden, zum Teil sehr gegensätzlichen Anwendungen denkbar.

Man hat viele Jahre dafür gebraucht, den hohen Standard in der Zulassung und Anwendung für Arzneimittel aufzubauen. Dies muss auch bei der Anwendung von

Arzneimitteln im „off-label“ bedacht werden. In der Medizin und der medizinischen Forschung sollte immer die beste wissenschaftliche Erkenntnis als Basis von Entscheidungen dienen. Gleichzeitig gilt: Bewahrung des Guten und Vorzug des Besseren.¹⁸

Literaturverzeichnis

1. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166:1021-1026.
2. Cumbler E, Wald H, Kutner J. Lack of patient knowledge regarding hospital medications. *J Hosp Med* 2010;5:83-86.
3. Harris Interactive, "U.S. Adults Ambivalent about the Risks and Benefits of Off-label Prescription Drug Use," December 7, 2006, abrufbar unter: <http://www.harrisinteractive.com/news/printerfriendly/index.asp?NewsID=1126> (abgerufen am 25.02.2010).
4. Hamer AM, Haxby DG, McFarland BH, et al. Gabapentin use in a managed medicaid population. *J Manag Care Pharm* 2002;8:266-271.
5. Barsch M und Otte A. The legal standards for the radioactive or non radioactive drugs research and approval in the European Community and in Germany after the thalidomide catastrophe. *Hell J Nucl Med* 2010;13:45-51.
6. Ferry A und Ferry M. Dr. Isaac Thompson and His Celebrated Eye Water. *Ophthalmology* 1984;91:528-537.
7. Ophthalmological Ephemera. *Arch Ophthalmol* 2010;128:627-627.
8. Schumacher M und Schulgen G. *Methodik klinischer Studien*. 2008; 3. Auflage; Springer Verlag Berlin.
9. Otte A, Maier-Lenz H, Dierckx RA. Good clinical practice: historical background and key aspects. *Nucl Med Commun* 2005;26:563-574.
10. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. 2001.
11. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V) vom 9. August 2004. zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006; Bundesgesetzblatt I S. 2523). 2006; abrufbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html#BJNR208100004BJNG000100000-> (abgerufen am 05.04.2010).

12. Deutscher Bundestag 16.Wahlperiode. Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). Drucksache 16/13428 2009.
13. Schriever J, Schwarz G, Steffen C, et al. Das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen von Arzneimitteln bei den Bundesoberbehörden. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2009;52:377-386.
14. Dyer O. FDA announces fast track approval of new drug for lung cancer. BMJ 2003;326:1004.
15. Tolle A und Meyer-Sabellek W. Off-label use. 2003; Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46:504-507.
16. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. Expert Opin Drug Saf 2006;5:703-718.
17. Neubert A, Dormann H, Weiss J, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf 2004;27:1059-1067.
18. Hart D. [Risk-benefit evaluation of medicinal products. An element of Health Technology Assessment]. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2005;48:204-214.
19. Pandolfini C and Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr 2005;164:552-558.
20. Bucheler R, Meisner C, Kalchthaler B, et al. ["Off-label" prescribing of drugs in the ambulatory care of children and adolescents]. Dtsch Med Wochenschr 2002;127:2551-2557.
21. Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, et al. Off-label drug use in children. Indian J Pediatr 2008;75:1133-1136.
22. Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:282-290.
23. European Medicines Agency (EMA). Evidence of harm from off label or unlicensed medicines in children. (EMA/11207/04) 2004; abrufbar unter: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/1120704en.pdf> (abgerufen am 29.05.2010).
24. Russell ME, Friedman MI, Mascioli SR, et al. Off-label use: an industry perspective on expanding use beyond approved indications. J Interv Cardiol 2006;19:432-438.
25. Demonaco HJ, Ali A, Hippel E. The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. Pharmacotherapy 2006;26:323-332.

26. Dresser R und Frader J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics* 2009;37:476-86, 396.
27. Dierks C. Rechtliche Aspekte der Off-label Verordnung in der Praxis. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2003;46:458-461.
28. Bruns J und Herz E. Off-label-use aus Sicht der gesetzlichen Krankenkassen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2003; 46:477-482.
29. Eichler HG, Abadie E, Raine JM, et al. Safe drugs and the cost of good intentions. *N Engl J Med* 2009;360:1378-1380.
30. Schweim H and Behles C. Off-Label-Use oder von der Notwendigkeit der Arzneimittelzulassung. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2003;46:499-503.
31. BUNDESSOZIALGERICHT Urteil vom 4.4.2006, B 1 KR 7/05 R, abrufbar unter: <http://juris.bundessozialgericht.de> (abgerufen am 14.02.2010).
32. Dzik WH. Off-label reports of new biologics: exciting new therapy or dubious research? Examples from recombinant activated factor VII. *J Intensive Care Med* 2006;21:54-59.
33. Kolch M, Allroggen M, Fegert JM. [Off-label use in child and adolescent psychiatry. An ongoing ethical, medical and legal problem]. *Nervenarzt* 2009;80:789-796.
34. International Conference on Harmonization. International Conference on Harmonization: Guidance for industry: Choice of Control and Related Issues in Clinical Trials. 2000;documet E10.
35. Daugherty CK, Ratain MJ, Emanuel EJ, et al. Ethical, scientific, and regulatory perspectives regarding the use of placebos in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:1371-1378.
36. Rosner GL, Stadler W, Ratain MJ. Randomized discontinuation design: application to cytostatic antineoplastic agents. *J Clin Oncol* 2002;20:4478-4484.
37. Weltärztebund (WMA). DEKLARATION VON HELSINKI - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 2008; abrufbar unter: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/handbuchwma.pdf> (abgerufen am 06.05.2010).
38. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust* 2006;185:544-548.

39. Artikel 83. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004. 2004; Amtsblatt der Europäischen Union:L136/1-33.
40. European Medicines Agency (EMA). Guideline on compassionate use in the European Community pursuant to Article 83 and the Annex of Regulation (EC) No 726/2004. 2007; abrufbar unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/2717006enfin.pdf>.
41. Sudhop T. [Compassionate use of non-approved medicinal products. Legal basis and guidelines]. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 2009;52:439-443.
42. Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. Curr Opin Ophthalmol 2010;21:218-226.
43. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, et al. Off-label use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence? Drugs Aging 2009;26:295-320.
44. Agency for Healthcare Research and Quality (AHCPR). AHCPR Publication. 1992;92-0032:100-107.
45. Kunz R, Burnand B, Schunemann HJ. [The GRADE System. An international approach to standardize the graduation of evidence and recommendations in guidelines]. Internist (Berl) 2008;49:673-680.
46. AOK - Die Gesundheitskasse. Informationen zur Entwicklung der Arzneimittelausgaben.2010; abrufbar unter: <http://www.aok-gesundheitspartner.de/bundesverband/arzneimittel/ausgaben/index.html> (abgerufen am 01.07.2010).
47. ZDF Reporter vom 27.05.2010. Preistreiber Medikamente. abrufbar unter:<http://www.zdf.de/ZDFmediathek/beitrag/video/1053988/Preistreiber-Medikamente-#/beitrag/video/1053988/Preistreiber-Medikamente> (abgerufen am 10.07.2010).
48. Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. J Manag Care Pharm 2003;9:559-568.
49. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006;67:1792-1800.
50. Lozano M. Pfizer Settles Neurontin Off-Label Marketing Lawsuit for \$427M. abrufbar unter: <http://www.legalnewswatch.com/361/pfizer-settles->

- neurontin-off-label-marketing-lawsuit-for-427m2004 (abgerufen am 24.05.2010).
51. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1963-1971.
 52. Schweizerische Gesellschaft für Toxikologie. Ziele und Aufgaben. abrufbar unter: <http://www.swisstox.ch> (abgerufen am 18.06.2010).
 53. Rieser S. Off-Label Use: Sorge vor Einschränkung. *Dtsch Arztebl* 2005;102:A-3298.
 54. American College of Physicians EaHRC. Ethics Manual. *Annals of Internal Medicine* 2005;7:560-582.
 55. Chalmers I. From optimism to disillusion about commitment to transparency in the medico-industrial complex. *J R Soc Med* 2006;99:373-341.
 56. Brezis M. Big pharma and health care: unsolvable conflict of interests between private enterprise and public health. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45:83-89.
 57. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence b(i)ased medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-1173.
 58. Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 2002;360:406-408.
 59. Antes G and Chalmers I. Under-reporting of clinical trials is unethical. *Lancet* 2003;361:978-979.
 60. Falit B. Pharma's commitment to maintaining a clinical trial register: increased transparency or contrived public appeasement? *J Law Med Ethics* 2005;33:391-396.
 61. Hardin G. The Tragedy of the Commons. *Science* 1968;162:1243-1248.
 62. Sipp D. 'Fast-track' drug approvals hit speed bumps in Japan. *Nat Med* 2004;10:883.
 63. Chalmers I. Why fair tests are needed: a brief history. *EBM* 2006; 11:67-68; abrufbar unter: <http://www.evidence-basedmedicine.com>. (abgerufen am 05.06.2010).
 64. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-351.
 65. Europäisches Parlament und der Rat. Verordnung über Arzneimittel für seltene Krankheiten (EG) Nr. 141/2000. 2000; abrufbar unter:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_de.pdf.

66. US Food and Drug Administration (FDA). Orphan Drug Act. 1983; abrufbar unter: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/Overview/ucm119477.htm> (abgerufen am 30.05.2010).

Bisher erschienen:

- Heft 1:** Günther Seeber, Helmut Keller
Kooperatives Marketing in Bildungsträgernetzwerken
Januar 2003, 37 Seiten, ISBN 3-937727-00-0
- Heft 2:** Martin Reckenfelderbäumer, Michael Welling
Fußball als Gegenstand der Betriebswirtschaftslehre.
Leistungstheoretische und qualitätspolitische Grundlagen
März 2003, 87 Seiten, ISBN 3-937727-01-9
- Heft 3:** Sabine Boerner, Diether Gebert, Ralf Lanwehr, Joachim G. Ulrich
Belastung und Beanspruchung von Selbständigen und Angestellten
August 2003, 19 Seiten, ISBN 3-937727-02-7
- Heft 4:** Dirk Sauerland, Sabine Boerner, Günther Seeber
Sozialkapital als Voraussetzung von Lernen und Innovation
Dezember 2003, 64 Seiten, ISBN 3-937727-03-5
- Heft 5:** Helmut Keller, Peter Beinborn, Sabine Boerner, Günther Seeber
Selbstgesteuertes Lernen im Fernstudium.
Ergebnisse einer Studie an den AKAD Privathochschulen
September 2004, 61 Seiten, ISBN 3-937727-04-3
- Heft 6:** Günther Seeber u. a.
Betriebliche Weiterbildung in Rheinland-Pfalz.
Eine Analyse der Daten des IAB-Panels für 2001
September 2005, 44 Seiten, ISBN 3-937727-68-X
- Heft 7:** Seon-Su Kim, Martina Schmette, Dirk Sauerland
Studium im Wandel?! Die Erwartungen der Studierenden an betriebswirtschaftliche Erst- und Weiterbildungsstudiengänge.
Teil I: Die Wahl von Hochschultyp und Studienabschluss beim Erststudium: Motive, Erwartungen und Einschätzungen der Studierenden
Dezember 2005, 85 Seiten, ISBN 3-937727-69-8
-

Schriften der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

- Heft 8:** Martina Schmette, Seon-Su Kim, Dirk Sauerland
Studium im Wandel?! Die Erwartungen der Studierenden an betriebswirtschaftliche Erst- und Weiterbildungsstudiengänge.
Teil II: Zur Notwendigkeit wissenschaftlicher Weiterbildung: Die Nachfrage nach Weiterbildungsstudiengängen und ihre Determinanten
Dezember 2005, 87 Seiten, ISBN 3-937727-70-1
- Heft 9:** Tristan Nguyen, Robert D. Molinari
Versicherungsaufsicht in Deutschland –
Zur Notwendigkeit der Versicherungsregulierung
in der Marktwirtschaft
Januar 2009, 74 Seiten, ISBN 978-3-86692-014-9
- Heft 10:** Robert D. Molinari, Tristan Nguyen
Risikotheoretische Aspekte bei der Solvabilitätsregulierung von
Versicherungsunternehmen
Januar 2009, 74 Seiten, ISBN 978-3-86692-015-6
- Heft 11:** Tristan Nguyen, Robert D. Molinari
Analyse unterschiedlicher Konzeptionen zur
Solvabilitätsregulierung
Februar 2009, 83 Seiten, ISBN 978-3-86692-016-3.
- Heft 12:** Tristan Nguyen
Rechtliche Analyse der Forderungsabtretung im grenzüberschreitenden Verkehr
Februar 2009, 73 Seiten, ISBN 978-3-86692-017-0
- Heft 13:** Tristan Nguyen, Philipp Molinari
Jahresabschluss von Versicherungsunternehmen nach internationalen Rechnungslegungsstandards
März 2009, 119 Seiten, ISBN 978-3-86692-018-7
- Heft 14:** Björn Reitzenstein
Marktrisikoprämie und Inflation
Juni 2009, 94 Seiten, ISBN 978-3-86692-019-4
- Heft 15:** Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.) / mit Beiträgen von
Sonja Gerber, Stephan Richter und Karina Schuck
Nuklearmedizinische Ansätze in der klinischen Forschung
November 2009, 80 Seiten, ISBN 978-3-86692-114-6
-

Schriften der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

- Heft 16:** Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.) / mit Beiträgen von Maria Siskou, Diana Lieber, Michael Barsch, Abdo Konur und Oliver Matzke
Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln
Dezember 2009, ISBN 978-3-86692-115-3
- Heft 17:** Andreas Otte
Die Fourier-Transformation und ihre Bedeutung für die biomedizinische Systemtechnik
Januar 2010, ISBN 978-3-86692-116-0
- Heft 18:** Stephan Schöning / Jan Christian Rutsch
Theoretische Analyse der Krise auf den Verbriefungsmärkten und Ableitung von Maßnahmen zur Revitalisierung des Marktes für True Sale-Transaktionen in Deutschland
März 2010, 978-3-86692-020-0
- Heft 19:** Christian Arnold
Der Prozess der Risikobewertung durch die Entscheidungsträger während der Anbahnung von Vertriebskooperationen
April 2010, ISBN 978-3-86692-021-7
- Heft 20:** Tristan Nguyen und Jan Kern
Bilanzierung von Pensionsverpflichtungen nach IFRS und BilMoG
Juni 2010, ISBN 978-3-86692-147-4
- Heft 21:** Patrick Siegfried
Angewandtes Service Engineering für KMU
Juli 2010, ISBN 978-3-86692-157-7
- Heft 22:** Thomas Ach
Mit einem Geleitwort von Andreas Otte und Tristan Nguyen
„Off-label“ und Arzneimittelzulassung: eine (un)mögliche Kombination
September 2010, ISBN 978-3-86692-176-4

Die Hefte stehen zum Teil auch kostenlos als pdf-Dateien zum Download zur Verfügung unter: <http://www.akad.de/WHL-Schriftenreihe.192.0.html>.

