

J. Wollenhaupt

Therapie mit noch nicht zugelassenen Pharmaka oder in noch nicht zugelassenen Indikationen

Use of not yet approved drugs in daily practice

■ **Zusammenfassung** Die Therapie mit noch nicht zugelassenen Arzneimitteln oder in nicht zugelassenen Indikationen bietet eine

Behandlungsmöglichkeit nach Ausschöpfen der medizinischen Standardtherapie bzw. in besonders gelagerten Einzelfällen. Dieser als individueller Heilversuch zu bezeichnende Therapieansatz stellt den Versuch dar, dem Patienten mit einem noch nicht zugelassenen, aber verfügbaren Mittel außerhalb einer klinischen Prüfung bzw. Studie zu helfen.

Auch wenn ein derartiger Therapieansatz erfolgversprechend und medizinisch gerechtfertigt ist, besteht für den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen grundsätzlich keine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen. Diese kön-

nen entsprechende individuelle Heilversuche jedoch unter bestimmten Umständen genehmigen. Aus der Sicht der Arzthaftung bestehen im Rahmen der Therapiefreiheit bei Beachtung einiger Grundsätze keine Einwände gegenüber diesen Therapieansätzen.

■ **Schlüsselwörter** Arthritis – Heilversuch – klinische Prüfung – Arzneimittelprüfung

■ **Key words** Pharmacotherapy – drugs – arthritis – inofficial use – approval

Priv.-Doz. Dr. med. J. Wollenhaupt (✉)
Abt. Rheumatologie
und klin. Immunologie
Allg. Krankenhaus Eilbek
Friedrichsberger Str. 60
22081 Hamburg, Germany
Tel.: +49-40-20 92 13 51
Fax: +49-40-20 92 13 50
E-Mail: juergen.wollenhaupt@hamburg.de

Therapiefreiheit

Die Ausübung der Heilkunde hat sich an den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft sowie den geltenden rechtlichen und ethischen Grundsätzen zu orientieren. Ein wichtiges Prinzip ärztlichen Handelns ist dabei die Therapiefreiheit, die dem Arzt die Auswahl der ihm im individuellen Behandlungsfall geboten erscheinenden Heilmittel zugesteht, solange ihr Einsatz durch den Stand des medizinischen Wissens grundsätzlich begründbar ist und durch die Wahl der Methode kein Behandlungsfehler (sog. Kunstfehler) begangen wird.

Die Therapiefreiheit umfasst auch die Möglichkeit zum Einsatz von Pharmaka, die in der Bundesrepublik generell oder für die im Behandlungsfall zutreffende Indikation nicht zugelassen sind, solange ihr

Einsatz rational begründbar ist. Mögliche Begründungen sind der Hinweis auf ermutigende Studienergebnisse, eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung im Vergleich zur Standardtherapie, eine ansonsten fehlende therapeutische Alternative oder die Nutzung eines therapeutischen Fortschrittes durch ein andernorts, aber nicht in der Bundesrepublik zugelassenes Arzneimittel.

Inhaltlich und rechtlich stellt somit der rational begründbare und verantwortungsbewusste Einsatz von noch nicht zugelassenen Pharmaka oder von Pharmaka außerhalb ihrer zugelassenen Indikationen kein Problem dar.

Im beruflichen Alltag stößt die Therapiefreiheit jedoch schnell an faktische Grenzen, die durch Arzthauptpflichtregelungen und Fragen der Kostenträgerschaft für derartige Therapien aufgeworfen werden.

Arzthaftpflichtgrundsätze

Der Einsatz eines Arzneimittels innerhalb der zugelassenen Indikationen setzt der Haftpflicht des einzelnen Arztes für Schäden, die durch die Behandlung auftreten, enge Grenzen. Da das Nebenwirkungsspektrum bekannt ist, werden Gesundheitsrisiken durch den Medikamenteneinsatz in gewissen Grenzen als immanentes Therapierisiko betrachtet. Demgegenüber begründet der Einsatz eines Arzneimittels außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauches eine individuelle Arzthaftpflicht. Dies macht es erforderlich, dass der Arzt für den Einzelfall nachweisen kann, dass er geplant und in Kenntnis der Sondersituation aufgrund einer sachlich nachvollziehbaren Abwägung in der Therapieentscheidung gehandelt hat und den Patienten über sein Vorgehen ausreichend informiert und dessen Einverständnis eingeholt hat. Bei Einsatz von Pharmaka außerhalb der zugelassenen Indikation empfiehlt sich daher eine entsprechende Dokumentation der eigenen Therapieentscheidung und der Aufklärung einschl. Patienteneinwilligung.

Einsatz von Pharmaka außerhalb zugelassener Indikationen

In der Mehrzahl der Behandlungsfälle werden Pharmaka innerhalb ihrer zugelassenen Indikationen eingesetzt. Hierbei handelt es sich um die Umsetzung eines therapeutischen Standards, bei dem ein Therapieverfahren sich in wissenschaftlichen Studien als wirksam erwiesen und in klinischen Prüfungen (Zulassungsstudien) bezüglich des Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils als positiv erwiesen hat, sodass eine Zulassung für die entsprechende Indikation ausgesprochen wurde.

Außerhalb dieser Standardsituation sind jedoch weitere Behandlungsfälle denkbar, in denen Arzneimittel eingesetzt werden sollen, die generell oder in der entsprechenden Indikation noch nicht zugelassen sind.

Es kann sich um allgemein verfügbare Medikamente handeln, die in verwandten Indikationen nicht zugelassen sind, aber in klinischen Studien ihre Wirksamkeit nachgewiesen haben. Zu dieser Fallgruppe zählen viele rheumatologische Behandlungsfälle, etwa zur Zeit der Einsatz von Rofecoxib bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen oder von TNF-Antagonisten bei Psoriasisarthritis.

Alternativ kann es sich auch um neue Therapieverfahren handeln, die für die geplante Anwendung noch nicht hinreichend erprobt sind. Hier sind vor allem Fälle denkbar, in denen etablierte bzw. erprob-

te Therapieverfahren erfolglos ausgeschöpft wurden und die geplante Anwendung eine hinreichende Erfolgsaussicht bieten würde.

Schließlich zählt der sog. experimentelle therapeutische Versuch hierzu, wenn in einer sog. Notfallindikation ein Behandlungsverfahren als verzweifelter Therapieversuch eingesetzt wird.

Individueller Heilversuch

In den genannten Fällen kann von einem Therapieversuch oder individuellen Heilversuch gesprochen werden. Dabei handelt es sich um den Versuch des Arztes, dem Patienten mit einem Mittel zu helfen, dessen Einsatz erfolgversprechend aber noch nicht nachgewiesen und das nicht für die geplante Indikation zugelassen ist.

Als individueller Heilversuch wird hier somit der Einsatz eines Arzneimittels definiert, das nach Ausschöpfen der individuell verfügbaren klassischen Therapieverfahren und individueller Nutzen-Risikoabwägung aufgrund verfügbarer Daten einen plausiblen Behandlungsansatz darstellt und das nach umfassender Aufklärung und mit Einverständnis des Patienten angewendet wird (Tab. 1).

Der individuelle Therapieversuch ereignet sich somit innerhalb des durch die Therapiefreiheit ermöglichten Rahmens, begründet aber die individuelle Arzthaftung und wirft die Frage nach der Kostenträgerschaft der Therapie auf.

Mögliche Kostenträger des Individuellen Therapieversuches

Grundsätzlich kommen als Kostenträger einer Therapie die Patienten selbst, ihre Krankenversicherung und die pharmazeutische Industrie in Frage. Meist wird der Patient die Kosten einer entsprechenden schul-

Tab. 1 Charakteristika des individuellen Heilversuches mit nicht in der Bundesrepublik zugelassenen Arzneimitteln bzw. in nicht zugelassenen Indikationen

- Individuell verfügbare klassische Therapieverfahren erfolglos ausgeschöpft
- Keine weiteren zugelassenen Arzneimittel verfügbar
- Plausibler Behandlungsansatz aufgrund verfügbarer Daten (Pathophysiologischer Ansatz, erste positive Erfahrungsberichte, vor allem positive Studienergebnisse)
- Positive Nutzen-Risiko-Abwägung
- Schwerwiegende, den Therapieversuch rechtfertigende Erkrankung
- Keine Möglichkeit zur Einbeziehung in eine laufende klinische Prüfung
- evtl. bereits in Richtlinien empfohlene Behandlungsalternative nach Ausschöpfen zugelassener Arzneimittel

medizinischen Therapie nicht selbst tragen wollen, auch wenn für wenig rationale alternative Heilversuche oft hohe Eigenmittel aufgebracht werden. Die pharmazeutische Industrie wird die Behandlungskosten im Rahmen von Arzneimittelstudien tragen, zu denen die klinische Prüfung zur Arzneimittelzulassung ebenso wie investigator-initiated trials oder Einzelfallbehandlungen im Sinne von Fallstudien zählen können.

Im Zentrum des Interesses zur Kostenträgerschaft stehen aber naturgemäß die Krankenversicherungen.

Die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) übernimmt die Kosten einer medizinisch indizierten, im Einzelfall rechtmäßigen, notwendigen und allgemein anerkannten Behandlung unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes. Die Versicherten haben dabei Anspruch auf Versorgung mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln, soweit sie in der vertragsärztlichen Versorgung verordnungsfähig sind. Verordnungsfähig sind wiederum zugelassene Medikamente in der zugelassenen Indikation.

Außerhalb der zugelassenen Indikation eingesetzte Arzneimittel und Arzneimittel, die in der Bundesrepublik nicht zugelassen sind, sondern nur als Einzelimport bezogen und verkehrsfähig sind, erfüllen diesen Anspruch der Versicherten auf Kostenübernahme durch die GKV nicht. Sie können lediglich auf Antrag von der Krankenkasse im Rahmen eines individuellen Therapieversuches übernommen werden.

Abgrenzung zu klinischen Prüfungen

Eine Abgrenzung des beschriebenen individuellen Therapieversuches von systematischen Therapieversuchen, d.h. Studien und klinischen Prüfungen ist unbedingt vorzunehmen, da den Krankenkassen eine Leistung für klinische Prüfungen nach § 40, 41 des Arzneimittelgesetzes (sog. Zulassungsstudien) ausdrücklich untersagt ist.

Eine Kostenträgerschaft der Krankenversicherung für Arzneimittelerprobungen im Rahmen klinischer Prüfungen oder systematischer klinischer Studien kommt daher nicht in Frage. Der individuelle Heilversuch ist daher strikt von derartigen Anstrengungen zu trennen, um eine Kostenübernahme überhaupt zu ermöglichen.

Individueller Heilversuch zulasten der GKV

Grundsätzlich ist eine Kostenübernahme für eine Therapie mit Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation durch die GKV möglich. Dies setzt im ambulanten Bereich voraus, dass der betroffene Versicherte einen Antrag auf Kostenübernahme gestellt und dieser positiv beschieden wurde. In der Regel wird die GKV den Medizinischen Dienst der Krankenkassen mit einer Begutachtung beauftragen. Im Ablehnungsfall steht dem Patienten der Klageweg gegen seine Versicherung offen.

Im stationären Bereich sind die Kosten für Pharmaka Bestandteil des Pflegesatzes bzw. einer Fallpauschale. Damit bestehen zwar grundsätzlich die gleichen engen Grenzen einer Leistungspflicht der GKV, allerdings tritt die Bedeutung der Arzneimittelkosten des einzelnen Behandlungsfalles vor der Gesamtberechnung in den Hintergrund und wird kaum je relevante Interessenkollisionen wecken.

In der Rheumatologie ist es nicht selten, dass der Einsatz bestimmter Pharmaka zum therapeutischen Standard zählt, ohne dass diese Arzneimittel für die entsprechende Indikation zugelassen sind und ohne dass eine entsprechende Zulassung angestrebt wird. In dieser Situation werden die Pharmaka häufig zu Lasten der GKV verordnet. Dies dient der Patientenversorgung und ermöglicht eine fachlich qualifizierte, dem therapeutischen Fortschritt entsprechende Behandlung. Allerdings könnte eine Leistungspflicht von der GKV verneint werden.

Je kostenintensiver die Pharmakotherapie ist, desto kritischer wird die Frage der Leistungspflicht der GKV und desto sinnvoller ist es für den Arzt, die Kostenübernahmefrage vor Verordnung zulasten der GKV auf dem Antragsweg zu klären. Leider ist in jüngster Zeit die Tendenz zu beobachten, dass die Krankenkassen sich zunehmend auf ihre Leistungspflichten zurückziehen und eine Kostenübernahme für den individuellen Heilversuch auch in inhaltlich gut begründbaren Situationen ablehnen. Da nach wie vor höchstrichterliche Entscheidungen zu dem beschriebenen Problemkreis fehlen, bewegen sich Ärzte und Patienten bei einem Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen auf unsicherem Terrain, insbesondere bezüglich der Kostenträgerschaft dieser Therapie.