

RdM

[Recht der Medizin]

mit Beilage
Ökonomie & Gesundheit

- | | |
|--|--|
| Beiträge | 4 Betreuer pflegt (nicht)
Martina Pruckner |
| | 11 Forschung an einwilligungsunfähigen Patienten
Verena Stühlinger, Holger Baumgartner und Roland Staudinger |
| | 17 GewebesicherheitsG – wesentliche Inhalte
Andreas Joklik und Thomas Zivny |
| Gesetzgebung
und Verwaltung | 22 Apothekengesetz und ApothekerkammerG 2001 |
| Rechtsprechung | 25 Medizinische Universität:
Abberufung des Leiters einer
Organisationseinheit |
| | 28 Solidarfonds nicht verfassungswidrig |

Februar 2008

01

MANZ 

Redaktion

Gerhard Aigner
Erwin Bernat
Michael Kopetz
Christian Kopetzki
Karlheinz Kux
Wolfgang Mazal
Eckhard Pitzl
Helmut Schwamberger
Johannes Wolfgang Steiner
Felix Wallner
Johannes Zahrl

Schriftleitung

Wolfgang Mazal

ISSN 1022-9434

„Off-Label-Use“ von Arzneimitteln

Medizinischer Alltag und juristische Konsequenzen wie Haftung und Kostenerstattung

Der Zulassungsprozess eines Arzneimittels ist kostenintensiv und nimmt Zeit in Anspruch. Daher hinkt oftmals im Bereich der Onkologie der Zulassungsstatus hinter dem medizinischen Wissen hinterher. In bestimmten Altersgruppen fehlen für eine Zulassung medizinische Studien, wie zB für die Anwendung bei Kindern oder bei Arzneimitteln, die schon lange am Markt verfügbar sind. Die nachstehende Untersuchung prüft die juristischen Folgen einer Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikation für Patienten, Ärzte, Krankenanstalten sowie Kostenträger auch anhand von Praxisbeispielen.

Von Gerald Bachinger und Maria-Luise Plank

RdM-Ö&G 2008/5

Inhaltsübersicht:

- A. Off-Label-Use
 1. Compassionate Use nach VO 726/2004
 2. Arzneimittelgesetz
- B. Haftungsfragen
 1. Haftung des Arzneimittelherstellers
 2. Haftung des Verordners (Arzt)
- C. Erhöhte Aufklärungspflichten des Arztes
- D. Kosten/Nutzen-Abwägungen
- E. Schutzzweck AMG und ASVG – nicht deckungsgleich
- F. Kostenübernahmepflicht der sozialen Krankenversicherung
- G. Beispiele aus der Praxis
 1. Off-Label-Use bei Kindern
 2. Off-Label-Use in der Onkologie
 3. „Off-Label-Use“ in der Ophthalmologie
- H. Zusammenfassung

A. Off-Label-Use

Dem österreichischen Recht ist der Begriff „Off-Label-Use“ als Rechtsbegriff fremd. Die Möglichkeit der Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikation wird aber vom europäischen Gesetzgeber – Compassionate Use – sowie in § 8 Abs 1 des österreichischen Arzneimittelgesetzes (AMG)¹⁾ geregelt.

1. Compassionate Use nach VO 726/2004

Der europäische Gesetzgeber geht von der Möglichkeit einer Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung aus und hat in Art 83 der VO 726/2004²⁾ zum zentralen Zulassungsverfahren eine Ausnahmeregelung vorgesehen. Es handelt sich dabei um den sog „**Compassionate Use**“: Ein Arzneimittel darf dann ohne Zulassung an Patienten verabreicht werden, wenn bereits eine Zulassung beantragt wurde oder eine klinische Prüfung zum Zweck der Zulassung noch nicht abgeschlossen ist. In diesem Fall können Patienten, die an

einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder deren Krankheit lebensbedrohlich ist und eine Behandlung mit bereits zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend verlaufen ist, ein Arzneimittel auch im „Off-Label-Use“ erhalten. Der Hersteller hat aber dabei die Pflicht, den Arzt und den Kostenträger (Sozialversicherung) nach § 8 AMG als auch nach Art 83 der VO 726/2004 mit einer ausreichenden Information über das Arzneimittel zu versorgen.

2. Arzneimittelgesetz

Im österreichischen Recht ist der Einsatz von Arzneimitteln „off label“ nicht grundsätzlich verboten. Folgende gesetzliche Rahmenbedingungen regeln den „Off-Label-Use“:

Gem § 8 Abs 1 AMG bedürfen Arzneyspezialitäten keiner Zulassung, wenn „(. . .) 2. ein zur selbstständigen Berufsausübung im Inland berechtigter Arzt, Zahnarzt oder Tierarzt bescheinigt, dass die Arzneyspezialität zur Abwehr einer Lebensbedrohung oder schweren gesundheitlichen Schädigung dringend benötigt wird und dieser Erfolg mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneyspezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erzielt werden kann, oder (. . .).“

Nach dem AMG sind daher drei rechtliche Voraussetzungen zu beachten:

- Die Bescheinigung eines Arztes (zumindest) mit ius practicandi;
- der therapeutische Erfolg kann mit einer zugelassenen Arzneyspezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erreicht werden und
- das Arzneimittel muss verfügbar sein. →

1) BG vom 2. 3. 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) BGBl 1983/185 idF BGBl I 2005/153.

2) VO (EG) 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. 3. 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, AB L 136 vom 30. 4. 2004 S 1.

Vom Off-Label-Use zu unterscheiden ist die Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln in **klinischen Studien**. § 8 Abs 1 Z 1 AMG sieht vor, dass Arzneyspezialitäten keiner Zulassung bedürfen, wenn diese zur Durchführung eines nicht klinischen oder klinischen Versuchs bestimmt sind.

B. Haftungsfragen

1. Haftung des Arzneimittelherstellers

Der Arzneimittelhersteller haftet dem Patienten nach dem Produkthaftungsgesetz („PHG“)³⁾ für eine Mangelhaftigkeit seines Produkts für Nebenwirkungen und Wechselwirkungen. Für ein Ansprechen bzw die Wirksamkeit des Arzneimittels ist nicht einzustehen. Die Haftung des Arzneimittelherstellers umfasst nach herrschender Lehre und Judikatur den bestimmungsgemäßen Verbrauch im Rahmen der Zweckwidmung des Arzneimittels. Bei Arzneimitteln ist für jeden Anwender (auch Patienten als Verbraucher) einsichtig, dass eine zweckwidrige Verwendung gefährlich ist.⁴⁾

Die Zweckwidrigkeit einer Anwendung wird dann anzunehmen sein, wenn überhaupt keine Daten vorliegen, die die Wirksamkeit eines Arzneimittels in einem bestimmten Indikationsgebiet belegen. In diesem Fall kann der Arzneimittelhersteller nicht zur Haftung herangezogen werden. Ebenso wird die Haftung des Herstellers auszuschließen sein, wenn er einer Anwendung seines Produkts in einer Off-Label-Indikation öffentlich widerspricht oder vor dieser in der Gebrauchsinformation warnt. Anders ist der Fall zu beurteilen, wenn der Hersteller in einer noch nicht zugelassenen Indikation Studien durchgeführt hat, die zur Zulassung in dieser Indikation führen sollen. In diesem Fall ist die Haftung des Herstellers nicht von vornherein auszuschließen. Es wird zu prüfen sein, ob er die Anwendung in der noch nicht zugelassenen Indikation auf irgendeine Art gefördert oder zumindest gebilligt hat. Dabei ist va die Informationsaufbereitung an die Fachkreise und verordnenden Ärzte durch den Hersteller beachtlich.

2. Haftung des Verordners (Arzt)

Der Behandler, Verordner, Arzt haftet dem Patienten aus dem Behandlungsvertrag sowie aus einer Verletzung von Schutzgesetzen. So schuldet der Arzt dem Patienten nach § 49 Ärztegesetz („ÄrzteG“)⁵⁾ eine Behandlung „nach Maßgabe der ärztlichen Wissenschaft und Erfahrung“. Kommt ein Patient durch die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikation zu Schaden, wird zu prüfen sein, ob weniger risikoreiche Alternativen zur Verfügung gestanden wären und damit der Arzt den Patienten fahrlässig (schuldhaft) einem vermeidbaren Risiko ausgesetzt hat.

Eine Off-Label-Therapie ist dann legitim, wenn es sich um **einen Heilversuch** mit Zustimmung des Patienten handelt: Der individuelle Heilversuch steht im Gegensatz zur Heilbehandlung am Ende der medizinischen Hilfsmöglichkeiten für Patienten, wobei der Begriff des Versuchs nicht als Gegensatz zum Erfolg oder Garantie, sondern als Gegensatz zum Standard zu verstehen ist.⁶⁾ Der Heilversuch wird dann zulässig sein, wenn keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder eine Standardtherapie medizinisch aussichtslos er-

scheint oder bereits erfolglos angewendet wurde. Als Standardtherapie ist hier zB ein zugelassenes Arzneimittel zu verstehen.

Wenn zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen, ist primär den zugelassenen Therapien der Vorzug zu geben. Dies ergibt sich auch aus der Pflicht zur bestimmungsgemäßen Anwendung von Produkten nach dem PHG. Empfiehlt der Arzt bei Verfügbarkeit von gleichwertigen alternativen Arzneimitteln die Anwendung eines nicht zugelassenen Produkts, wird er im Fall eines Patientenschadens zu beweisen haben, warum – aus einer ex ante Perspektive betrachtet – die zugelassenen Alternativen für den Patienten therapeutisch nicht vertretbar waren. Dies wird in den meisten Fällen zu einer unüberwindbaren Beweisnot des Arztes führen.

Wenn die Therapie mit einem Arzneimittel in einer Off-Label-Indikation aufgrund der Studienlage einen signifikant besseren Behandlungserfolg erwarten lässt als die Anwendung der bisher verfügbaren Standardtherapie, ist uU dem Patienten aufgrund des medizinischen Fortschritts die Standardtherapie nicht mehr zumutbar. Dies wird va dann gelten, wenn es sich um lebensverlängernde Therapien handelt.

C. Erhöhte Aufklärungspflichten des Arztes

Jede medizinische Behandlung bedarf der Zustimmung des einsichts- und urteilsfähigen Patienten.⁷⁾ Ob und welche Therapie anzuwenden ist, entscheiden Patient und Arzt gemeinsam, wobei der Arzt als fachlicher Berater dem Patienten zur Seite steht.⁸⁾ Die Aufklärung (Selbstbestimmungsaufklärung) ist Voraussetzung dafür, dass der Patient rechtswirksam einwilligen kann. Die Zustimmung des Patienten ist nur dann wirksam, wenn ihr eine hinreichende Aufklärung über die Bedeutung des Eingriffes und über die möglichen Folgen vorgegangen ist.

Im Fall einer Anwendung eines Arzneimittels in einer nicht zugelassenen Indikation besteht eine erhöhte Aufklärungspflicht des Arztes, mit der ein erhöhter Informationsbedarf des Patienten korrespondiert. Der Patient ist über sämtliche mögliche therapeutische Alternativen und deren Vor- und Nachteile – insb Risiken – zu informieren. Einen besonderen Schwerpunkt muss eine patientengerechte Information über die bisherigen Erfahrungen und die Datenlage über die Wirksamkeit sowie das Risiko des Arzneimittels in der nicht zugelassenen Indikation bilden. Ebenso ist der Patient darüber zu informieren, dass der Hersteller uU im Fall eines Schadens keine Haftung übernehmen wird. Auch eine mögliche Kostenerstattungspflicht durch die soziale Krankenversicherung sowie die administrativen Modalitäten sind im Fall des Off-Label-Use von der Aufklärungspflicht umfasst.

Eine besonders genaue und detaillierte Aufklärung und die ausdrückliche Zustimmung des Patienten

3) BG vom 21. 1. 1988 über die Haftung für ein fehlerhaftes Produkt (Produkthaftungsgesetz) BGBl 1988/99 idF BGBl I 2001/98.

4) Fitz/Grau, Produkthaftung (2004) § 5 Rz 77 f.

5) Ärztegesetz 1998 BGBl 1988/169 idF BGBl I 2006/122.

6) Deutsch/Spickhoff, Medizinrecht⁶, RN 527.

7) Dies ergibt sich aus § 110 StGB, dem Verbot einer eigenmächtigen Heilbehandlung.

8) Vgl dazu Aigner/Kletečka/Kletečka-Pulker/Memmer, Handbuch Medizinrecht 4. ErgLfg II.1.9.

zum „Off-Label-Use“ eines Arzneimittels vermögen allerdings die rechtswidrige Anwendung eines Arzneimittels (außerhalb der im AMG gezogenen rechtlichen Grenzen) nicht zu sanieren. Va dann, wenn ein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist und keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten – die die Überlegenheit in der „Off-Label-Indikation“ belegen – vorhanden sind, ist es unzulässig, das nicht zugelassene Arzneimittel (auch mit ausdrücklicher Zustimmung des Patienten) anzuwenden.

Im Fall eines Off-Label-Use von Arzneimitteln innerhalb der erlaubten Grenzen des AMG sollte der behandelnde Arzt besonders genau und detailliert die Aufklärung und Zustimmung des Patienten (schriftlich) dokumentieren.

D. Kosten/Nutzen-Abwägungen

In jüngster Zeit wurden Überlegungen publiziert, die versuchen, den Einsatz von „Off-Label-Use Arzneimitteln“ damit zu rechtfertigen, dass dies kostengünstiger als die Anwendung der zugelassenen Arzneimittel ist.⁹⁾ Diese Argumentation basiert auf einem „erweiterten Verständnis“ des Begriffs „nicht verfügbar“. Damit wird der Begriff „verfügbar“ von dem im üblichen Wortsinn enthaltenen „tatsächlichen Vorhandensein“ des Arzneimittels auf eine Dimension des „wirtschaftlich nicht Zumutbaren“, weil mit „extrem hohen Kosten verbunden“, ausgeweitet. Mit dieser „Interpretationsmethode“, die die grundlegenden juristischen Interpretationsregeln missachtet und ignoriert (und für die auch keine Belege in der Wissenschaft und der österreichischen Rsp zu finden sind), sollen offenbar Einsparungspotenziale im Gesundheitswesen erschlossen werden.

Die Interpretation von rechtlichen Bestimmungen hat allerdings nach bestimmten Gesichtspunkten¹⁰⁾ zu erfolgen. Im Vordergrund steht vorneweg die grammatikalische Interpretation (auch Wortlaut-, Wortsinn- oder Verbalinterpretation), die für die vorliegende Frage klare Ergebnisse bringt. Unter dem Begriff „nicht verfügbar“ ist die tatsächliche Unmöglichkeit zu sehen, das Arzneimittel zu bekommen. Das kann etwa ein Lieferengpass sein oder die Einstellung der Produktion durch den Hersteller. Eine Ausweitung dieses Begriffes auf Umstände, die sich ein Zahler (zB Krankenhaus oder Sozialversicherungsanstalt) wirtschaftlich leisten will (also über den äußerst möglichen Wortsinn hinaus), kann wohl nicht gemeint sein und würde den Schutzzweck des AMG vollkommen aushöhlen.

Viele Fragen bleiben offen, was bedeutet zB:

- Wie hoch sind „extrem hohe Kosten“? „Extrem hohe Kosten“ für wen?
- Wer entscheidet, wann „extrem hohe Kosten“ vorliegen?
- Perspektive: betriebswirtschaftliche oder volkswirtschaftlicher Sicht?
- Wer übernimmt die Haftung der dargelegten Rechtsschutzprobleme, wenn der Patient ein Arzneimittel, das genau für diese Indikation zugelassen ist, nicht bekommt?

In Zusammenhang mit der Frage nach dem Vorliegen von „extrem hohen Kosten“ wird völlig außer Acht gelassen, dass Arzneimittelpreise generell der Kontrolle

der Preiskommission nach §§ 9 ff Preisgesetz 1992 unterliegen. Der Markteintritt von Arzneimitteln, die keinen volkswirtschaftlich gerechtfertigten Preis haben, wird daher in Österreich bereits durch die Preiskommission beim Gesundheitsministerium verhindert.

Die oben aufgeworfenen Fragen sind daher nicht zu beantworten, weil das „erweiterte Verständnis“ von „nicht verfügbar“ in Zusammenhang mit einer Kostenbewertung bereits aufgrund der Wortinterpretation schlicht juristisch unzulässig ist. Das AMG ist ein Schutzgesetz, das genau darauf zielt, die Patienten vor willkürlichen Vorgangsweisen und va wissenschaftlich nicht gesicherten Therapien zu schützen. Der Schutzzweck des Arzneimittelgesetzes liegt darin die Sicherheit der Arzneien zu gewährleisten. Dem liegt die Überlegung zugrunde, dass die Zulassung den Mindestanforderungen einer wirtschaftlichen Verordnung entspricht und die Sicherheit sowie die therapeutische Wirkung eines Arzneimittels ausreichend nachgewiesen sein müssen.¹¹⁾

E. Schutzzweck AMG und ASVG – nicht deckungsgleich

Gem § 1 AMG sind „Arzneimittel“ „Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die nach der allgemeinen Verkehrsauffassung dazu dienen oder nach Art und Form des Inverkehrbringens dazu bestimmt sind, bei Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen“. Es handelt sich dabei um Produkte, deren Anwendung mit Risiken behaftet ist. Daher wird der Vertrieb und Einsatz nach § 3 AMG erst nach einer behördlichen Zulassung gestattet. Diese Schranke in der Verkehrsfreiheit soll die Sicherheit der Arzneien gewährleisten und die Allgemeinheit vor Schäden durch gefährliche Arzneimittel bewahren.

Der Schutzzweck der Sozialversicherungsgesetze (ASVG) dagegen besteht ua darin, den Versicherten eine „ausreichende, zweckmäßige und das Maß des Notwendigen nicht übersteigende“ Leistung zu gewähren. Daraus folgt, dass die sozialversicherungsrechtliche Leistungsgewährung von Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgrund besonderer Umstände gerechtfertigt sein kann, obwohl die Erfordernisse des Arzneimittelgesetzes vorerst nicht erfüllt sind. Ein nicht zugelassenes Produkt ist nicht zwangsläufig unwirksam oder schädlich. Eine Nichtzulassung kann auch bedeuten, dass seine Wirksamkeit bzw seine Unbedenklichkeit (noch) nicht in einem für die Zulassung ausreichenden Ausmaß nachgewiesen wurde, oder der Zulassungsprozess noch nicht abgeschlossen wurde.¹²⁾ →

9) Pateter, Diskussionsgrundlage zur Frage: Ist die Behandlung der AMD mit Avastin rechtlich zulässig? Niederschrift des Vortrages vom 16. 10. 2007, LBI für Health Technology Assessment.

10) Kreuzbauer, Juristische Interpretationsmethodik und Lückenfüllung, unter: http://kronos.grf.sbg.ac.at/RI/jat/skriptum/microsoft%20word%20-%20juristische_interpretationsmethodik_kreuzbauer.pdf, am 20. 12. 2007.

11) Vgl Thaler/Plank, Heilmittel und Komplementärmedizin in der Krankenversicherung 74 ff.

12) Thaler/Plank, Heilmittel und Komplementärmedizin in der Krankenversicherung 75.

F. Kostenübernahmepflicht der sozialen Krankenversicherung

Nach § 133 Abs 1 Allgemeines Sozialversicherungsrecht (ASVG)¹³⁾ umfasst die Krankenbehandlung (i) ärztliche Hilfe, (ii) Heilmittel und (iii) Heilbehelfe. Die Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein, sie darf jedoch das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Gem § 136 Abs 1 ASVG sind Heilmittel notwendige Arzneien und sonstige Mittel, die zur Beseitigung oder Linderung der Krankheit oder zur Sicherung des Heilerfolges dienen.

Wie bereits der VwGH¹⁴⁾ ausgesprochen hat, sind „nicht konventionelle Therapien nicht gänzlich von der Kostenerstattungspflicht der sozialen Krankenversicherung ausgenommen. Maßgebend im Rahmen der Krankenbehandlung iS von § 136 ASVG ist vielmehr, ob dieses Medikament zur Beseitigung oder Linderung der Krankheit oder zur Sicherung des Heilerfolges notwendig ist. Die medizinisch begründete Notwendigkeit ist jedenfalls dann zu bejahen, wenn frühere Behandlungen mit im Spezialitätenverzeichnis (Warenverzeichnis) enthaltenen Medikamenten zu keinem entsprechenden Erfolg geführt haben und in Österreich kein tatsächlich gleichwertiges Präparat zugelassen ist.“¹⁵⁾

Der Erstattungskodex schränkt das Recht des Patienten auf die für die ausreichende und zweckmäßige Krankenbehandlung notwendigen Heilmittel ebenfalls nicht ein; Patienten der österreichischen Sozialversicherung können vielmehr alle erhältlichen Medikamente verordnet werden, wenn dies im einzelnen Behandlungsfall den gesetzlich festgelegten Kriterien einer ausreichenden, zweckmäßigen und das Maß des Notwendigen nicht überschreitenden Krankenbehandlung dient.¹⁶⁾

Im Zusammenhang mit nicht zugelassenen bzw. behördlich untersagten Heilmitteln vertrat der OGH¹⁷⁾ die Ansicht, dass – wenn schulmedizinische Methoden zu unerwünschten (erheblichen) Nebenwirkungen führen und durch alternative Behandlungsmethoden der gleiche Erfolg (ohne solche Nebenwirkungen) erzielt werden kann – auch eine Kostenübernahme für alternative Heilmethoden durch den gesetzlichen Krankenversicherungsträger in Betracht kommt. Zweckmäßigkeit der Therapie bedeutet, dass unter mehreren Verfahren dasjenige auszuwählen ist, dessen Einsatz einen Erfolg mit den geringsten nachteiligen Nebenwirkungen für den Patienten verspricht. Die Krankenversicherung soll zwar nicht die Kosten für medizinische Experimente (Wirksamkeit objektiv nicht nachweisbar) tragen, dem Patienten muss jedoch der Beweis offenstehen, dass im Einzelfall eine wissenschaftlich noch nicht allgemein gesicherte Methode erforderlich ist und zweckmäßig war.

Der OGH¹⁸⁾ erkannte auch zu Recht, dass die Erstattung der Kosten einer erfolgreichen Therapie nicht mit der bloßen Begründung abgelehnt werden kann, dass die angewandte Arzneimittelspezialität in Österreich nicht zugelassen ist bzw die Verwendung im Inland untersagt ist. Entscheidend ist vielmehr, ob eine gleich teure oder sogar teurere, aber wissenschaftlich anerkannte sonstige zumutbare Behandlung mit schulmedizinisch anerkannten Methoden versucht wurde oder diese nicht erfolversprechend gewesen wäre. Kann nämlich schon mit schulmedizinischen Methoden das

Auslangen gefunden werden, dann kommt der Ersatz der Kosten einer Außenseitermethode nicht in Betracht.

In § 6 Abs 1 der RL über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln 2005 („RöV“)¹⁹⁾ wird die Rsp und Lehre zur Kostenerstattung von nicht zugelassenen Arzneimitteln wie folgt umgesetzt:²⁰⁾ Bei Verschreibung von in Österreich nicht zugelassenen Heilmitteln ist dann eine chef- und kontrollärztliche Bewilligung möglich, wenn eine zumutbare, erfolgversprechende Behandlung nach wissenschaftlich anerkannten Regeln der ärztlichen Kunst mit in Österreich zugelassenen Heilmitteln nicht zur Verfügung steht oder erfolglos blieb, und die Behandlung mit dem nicht zugelassenen Heilmittel erfolgreich war oder von der Behandlung nach den Ergebnissen einer für die Bildung des Erfahrungssatzes ausreichenden Zahl von Fällen ein Erfolg erwartet werden konnte.

G. Beispiele aus der Praxis

1. Off-Label-Use bei Kindern

Viele Arzneimittel sind nicht für Kinder zugelassen. Viele Ärzte wenden diese Arzneimittel auch bei Kindern an und begeben sich daher in das Risiko eines „Off-Label-Use“. Die derzeitige Situation ist aus der geschichtlichen Entwicklung der gesellschaftlichen Einstellung zur medizinischen Forschung an Einwilligungsunfähigen zu erklären. Es herrschte sehr lange das moralische Gebot des Schutzes von Kindern vor dem ungezügelten Zugriff einer Forschung.²¹⁾ Da die Arzneimittel aufgrund dieser Einstellung nicht an Kindern getestet wurden, konnten sie auch nicht für Kinder zugelassen werden. Zudem musste bei Arzneimitteln kenntlich gemacht werden, ob diese an Kindern getestet wurden oder nicht. Das führte zur massenhaften Verwendung (Ende der 70er Jahre 80%) von sog. „disclaimer clauses“ in den Fachinformationen und den Etiketten. Diese Klauseln hielten fest, dass eine therapeutische Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden kann, weil diese nicht ausreichend geprüft worden waren.

Dieses Phänomen des „therapeutic orphanism“ schuf für die Praxis der Pädiatrie und der Pränatalmedizin ein Dilemma.²²⁾ Entweder man unterließ den Einsatz bestimmter therapeutischer Verfahren, die zwar prinzipiell verfügbar, deren Wirkung und va Ne-

13) Allgemeines Sozialversicherungsgesetz BGBl 1955/189 idF BGBl I 2007/76.

14) VwGH 22. 4. 1991, ZfVB 1992/3/1040.

15) Vgl auch ZfVB 1992/3/1040, OGH 6. 6. 1989, 10 ObS 62/89 = ZAS 1990, 170.

16) Vgl Mazal, Krankheitsbegriff und Risikobegrenzung 228f und zuletzt OGH 7. 3. 2006, 10 ObS 22/06t.

17) OGH 26. 3. 1996, 10 ObS 52/96, und OGH 31. 8. 1999, 10 ObS 150/99b; OGH 24. 10. 2000, 10 ObS 294/00h; OGH 29. 4. 2003, 10 ObS 409/102y.

18) OGH 26. 11. 1996, 10 ObS 2374/96g.

19) Richtlinien des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln und Heilbehelfen gem § 31 Abs 5 Z 13 ASVG vom 1. 1. 1996 („RöV“) idF 1. Änderung, amtliche Verlautbarung 98/2004 im Internet <http://www.avsv.at>

20) Zuletzt OGH 29. 4. 2003, 10 ObS 409/02y.

21) Merkel, Nichttherapeutische klinische Studie an Einwilligungsunfähigen in Bernat/Kröll, Recht und Ethik der Arzneimittelforschung (2003) 177.

22) Shirkey, Editorial comment: Therapeutic orphans, Journal of Pediatrics 72 (1968) 119f.

benwirkungen jedoch nur an Erwachsenen, nicht aber an Kleinkindern erprobt waren, oder man brachte solche Verfahren trotz dieses Sicherheitsmangels und also außerhalb ihres deklarierten Anwendungsbereichs zum Einsatz („Off-Label-Use“). Jede dieser beiden Strategien birgt ein Risiko in sich. Dies va auch deshalb, weil Kleinkinder im Hinblick auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die Verteilung der Wirkstoffe im Körper und damit das Auftreten von erwünschten und va unerwünschten Effekten nicht einfach kleinere (leichtere) Erwachsene sind.²³⁾ Die Medizinethikerin *Holder* hat dieses Dilemma drastisch ausgedrückt: „Constraints on research – Protecting children to death.“²⁴⁾ Diesem Problem soll durch die Regelung von Studien an Minderjährigen mit einem besonders hohen Schutzniveau begegnet werden. Dabei soll besonders auf die physiologische Situation und die Tatsache, dass Minderjährige bei einer klinischen Prüfung häufig nicht in der Lage sind wirksam einzuwilligen, Rücksicht genommen werden.²⁵⁾ In Österreich wurde die RL in § 42 AMG umgesetzt.

Bis in Zukunft aber ausreichend für Kinder zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen, steht der Arzt vor dem Problem des „Off-Label-Use“ bei Minderjährigen. Steht unter mehreren Therapiealternativen ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, ist dies – wenn keine medizinischen Gründe wie zB Kontraindikationen mit anderen Arzneimitteln oder vorhersehbare Unverträglichkeiten oder sonstige Risiken dagegen sprechen – das Mittel der Wahl.

Stehen für eine Indikation keine für Minderjährige zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung, steht der Arzt vor der Wahl eine für Erwachsene zugelassene Therapie „Off-Label“ anzuwenden, oder mangels zugelassener Alternative keine Therapie durchzuführen. Eine „Nichtbehandlung“ ist uE aus ethischen Gründen nicht haltbar und muss in einem Haftungsprozess als Verletzung der Sorgfaltspflicht bewertet werden. Denn auch Neugeborene, Kleinkinder und Minderjährige sollen an der allgemeinen medizinischen Entwicklung teilhaben, denn es wird anzunehmen sein, dass die bei Erwachsenen erwiesene Wirkung auch im Körper eines Minderjährigen erzielt werden kann. Offen bleibt die Frage der Dosierung für Minderjährige, weil aufgrund mangelnder Dosisfindungsstudien für Minderjährige bei der Zulassung keine Daten über die notwendige Menge des Arzneimittels zur Verfügung stehen. Der Arzt kann sich daher beim Einsatz dieser Arzneimittel nur auf publizierte Empfehlungen von Fachexperten oder seine Erfahrung verlassen. Handelt der Arzt gemäß den Empfehlungen von Experten oder hat er aufgrund medizinisch nachvollziehbarer Kriterien eine bestimmte Dosierung angewendet, kann ihm im Fall eines Schadens eines Minderjährigen durch den „Off-Label-Use“ keine Sorgfaltsverletzung vorgeworfen werden.

Aus leistungsrechtlicher Sicht ist die soziale Krankenversicherung nach § 6 Abs 1 RÖV für den „Off-Label-Use“ von Arzneimitteln bei Kindern leistungspflichtig. Aufgrund der für Erwachsenen vorliegenden Studien kann in fast jedem Fall von der Wirksamkeit auch für Kinder ausgegangen werden, so dass generell von einer Leistungsverpflichtung, nach Einholung einer chef- und kontrollärztlichen Genehmigung, gesprochen werden kann. Die soziale Krankenversicherung scheint

die Problematik um den „Off-Label-Use“ bei Arzneimitteln für Kinder ähnlich zu bewerten. Denn in der Praxis zeigen sich kaum Probleme für die Kostenübernahme von Arzneimitteln für Kinder, die im „Off-Label-Use“ eingesetzt werden.

2. Off-Label-Use in der Onkologie

In jüngster Zeit wurden Arzneimittel mit neuen Wirkmechanismen (Tyrosinkinase-Hemmer) zur Behandlung von Krebs (Leukämie, Bekämpfung von Tumoren in fortgeschrittenem Stadium) in Europa zugelassen. Ein besonderer Vorteil, neben der signifikant verbesserten Wirksamkeit gegenüber bisheriger Therapien, sind die geringen Nebenwirkungen dieser neuen Arzneimittel sowie die orale Applikationsform. Bei der konventionellen Therapie mussten die Patienten häufig stationär im Krankenhaus aufgenommen werden und unter Aufsicht in der Intensivstation betreut werden. Die neuen Arzneimittel ermöglichen, dass die Patienten die Therapie zu Hause in ihrer gewohnten Umgebung durchführen können. Für manche Patienten wird die Therapie möglicherweise sogar neben ihrem gewöhnlichen Alltag (zB Berufsleben) möglich sein.²⁶⁾

Diese Arzneimittel sind derzeit va in Indikationen zugelassen, in denen bislang noch keine ausreichend wirksame Therapie zur Verfügung stand (zB Nierenzellkarzinom oder Gastrointestinaler Stromal Tumor). Studien zeigen aber bereits jetzt, dass diese Arzneimittel auch in anderen Indikationen (zB Magen-, Darm-, Brustkrebs ua) eine den bisherigen Therapien überlegene Wirkung aufweisen. Es ist daher zu hinterfragen, ob, aufgrund dieser öffentlich zugänglichen Daten, den Patienten die weniger wirksame und mit häufigeren Nebenwirkungen belastete konventionelle Therapie überhaupt noch zuzumuten ist. Dies va deshalb, weil es sich hier um lebensverlängernde Maßnahmen handelt.

Bei Indikationen, für die noch kein gesicherter Beweis der Wirksamkeit vorliegt (keine zugänglichen Studien verfügbar), kann eine Kostenübernahme durch die soziale Krankenversicherung nur dann erfolgen, wenn – wie sich aus der OGH Judikatur und § 6 Abs 1 RÖV ergibt – der Nachweis der Wirksamkeit der Therapie für den einzelnen Patienten erbracht wurde. Jene Patienten, bei denen das Arzneimittel nicht angesprochen hat, haben keinen Anspruch auf Kostenerstattung. Diese unbefriedigende Situation ergibt sich aus dem Grundsatz, dass die soziale Krankenversicherung nicht für Forschung bzw medizinische Experimente leistungspflichtig sein soll. Aus humanitärer Sicht betrachtet ist diese Situation für die betroffenen Patienten sehr problema-

23) *Walter-Sack/Haefeli*, Qualitätssicherung der pädiatrischen Arzneimitteltherapie durch klinische Studien, MedR 2000, 454.

24) *Holder*, Constraints on research – Protecting children to death, Yale Law and Policy Review 1988, 137f.

25) RL 2001/20/EG vom 4. 4. 2001 „Zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln“ ABI EG 2001 L 121 S 34.

26) Vgl dazu *Hohenberger*, Gastrointestinal stromal tumors, Schweiz Rundsch Med Prax. 2007 Jan 10;96(1–2):29–33; *Murray et al*, Treatment of wild-type gastrointestinal stromal tumor (WT-GIST) with imatinib and sunitinib, *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Aug 29; *Cameron*, Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive advanced breast cancer, *Clin Adv Hematol Oncol*. 2007 Jun;5(6):456–8.

tisch, denn sie sind nicht nur mit einem (nicht vorhersehbaren) „Nicht-Ansprechen“ der Therapie und den dramatischen Folgen für ihre Gesundheit und ihr Leben, sondern auch mit einer Kostenbelastung, die erfahrungsgemäß ein Durchschnittseinkommen weit übersteigt, konfrontiert.

3. „Off-Label-Use“ in der Ophthalmologie

In den letzten beiden Jahren wurden neue Arzneimittel (VEGF-Hemmer) zur Behandlung der feuchten Form der altersbezogenen Makuladegeneration („AMD“) zugelassen. Bei der feuchten Form der AMD wachsen krankhafte minimal kleine Blutgefäße unter die Makula (Gelber Fleck – die Stelle auf der Netzhaut, die das Scharfsehen ermöglicht), die durch Vernarbung zu einem Visusverlust (Erblindenden) führen. Die VEGF-Hemmer werden in das Auge injiziert. Es ist daher ein erhöhter Hygienestandard in der Behandlungsumgebung erforderlich.

In der medizinischen Praxis werden aus Kostengründen diese neuen zugelassenen Arzneimittel aber zurückhaltend oder überhaupt nicht eingesetzt. Oft wird ein Arzneimittel (Bevacizumab) im „Off-Label-Use“ statt dieser zugelassenen VEGF-Hemmer eingesetzt, das zur Behandlung von metastasierten kolorektalen Karzinomen zugelassen ist. Nach Meinung von einigen Experten ist dieses Produkt ähnlich wirksam. Der Vorteil dieses Produkts aus Sicht der Zahler ist der Preis. Denn das Onkologie-Produkt kostet nur einen Bruchteil im Vergleich zu den zugelassenen Präparaten. Aus Kostengründen werden daher Ärzte von Kostenträgern angehalten, das günstige Präparat „Off-Label“ anzuwenden. Zu all dem kommt, dass sich im konkreten Fall das pharmazeutische Unternehmen, das das kostengünstige Onkologie-Präparat vertreibt, gegen die Anwendung im Bereich AMD ausgesprochen hat.

Für den Fall, dass zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen, gibt es eine eindeutige Judikatur: Kann nämlich mit schulmedizinischen (zugelassenen) Methoden das Auslangen gefunden werden, dann kommt der Ersatz der Kosten einer Außenseitermethode nicht in Betracht, dies gilt auch für den Fall, dass die zugelassene Methode kostenintensiver ist als der „Off-Label-Use“.²⁷⁾

Für Krankenanstaltenträger und Ärzte bedeutet dies, dass bei der Behandlung der feuchten AMD die zugelassenen Präparate, nämlich die zugelassenen VEGF-Hemmer, Mittel erster Wahl sind. Aus haftungsrechtlicher Sicht ist in diesem Fall besonders darauf zu achten, dass der Hersteller des „Off-Label-Produkts“ der Verwendung seines Produkts in der Indikation AMD widersprochen hat. Der Patient hat daher, im Fall eines Schadens durch die Anwendung im „Off-Label-Bereich“, keine Haftungsansprüche gegen das pharmazeutische Unternehmen. Im Fall eines Schadens durch die Anwendung des nicht zugelassenen Produkts wird eine Sorgfaltswidrigkeit sowohl des anweisenden Krankenanstaltenträgers als auch des behandelnden Arztes anzunehmen sein. Denn beide müssen sich den Vorwurf gefallen lassen, dass ein in dieser Indikation zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung gestanden wäre und zum verursachten Schaden auch der Haftungspool dem Patienten gegenüber in unzulässiger Weise beschränkt wurde. Der

Rechtfertigungsgrund der Einwilligung des Patienten kann hier nicht greifen, weil Ausnahmeregelungen sehr eng auszulegen sind und der Patient hauptsächlich dann in einen Eingriff in seine körperliche Integrität oder ein Risiko einwilligen kann, wenn er prospektiv betrachtet einen gesundheitlichen Vorteil erwartet (vgl dazu auch §§ 30f AMG). Ein ökonomischer Vorteil für Dritte (Krankenanstalten und Sozialversicherung) kann daher nicht durch die Einwilligung des Patienten gerechtfertigt werden.

Anders würde sich die rechtliche Lage darstellen, wenn nachvollziehbare und schlüssige wissenschaftliche Hinweise vorliegen, dass die Behandlung mit Bevacizumab als eine **erfolgsversprechendere bzw wirksamere Behandlung** anzusehen wäre, als die Behandlung mit den zugelassenen VEGF-Hemmern. Dafür gibt es aber keinerlei wissenschaftliche Hinweise. Im Gegenteil wird in einer jüngsten Untersuchung des Instituts für HTA²⁸⁾ („Avastin® bei altersbedingter Makuladegeneration“) klar und deutlich ausgeführt, dass keine wissenschaftlich-nachvollziehbaren Studien vorliegen, die für einen Einsatz von Bevacizumab sprechen. In einer solchen Situation ist aufgrund der eindeutigen, oben ausgeführten Bestimmungen des AMG, keine Kosten/Nutzen-Analyse mehr zulässig.

H. Zusammenfassung

„Off-Label-Use“ bezeichnet die Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels oder eines Arzneimittels in einer nicht zugelassenen Indikation. Der „Off-Label-Use“ ist, obwohl das Arzneimittelgesetz ein Schutzgesetz darstellt, das diese Fälle vermeiden will, nicht generell verboten. Nach VO 726/2004 können Patienten, die an einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder deren Krankheit lebensbedrohlich ist und eine Behandlung mit bereits zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend verlaufen ist, ein Arzneimittel auch im „Off-Label-Use“ erhalten. Nach § 8 Abs 2 AMG ist der „Off-Label-Use“ dann erlaubt, wenn der therapeutische Erfolg mit einer zugelassenen Arzneispezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erreicht werden kann. Dem zugelassenen Arzneimittel ist der Vorzug zu geben, auch wenn dies aus Kosten/Nutzen-Überlegungen für Zahler eine Kostenbelastung darstellt.

§ 6 Abs 1 der RÖV sieht – korrespondierend zu § 8 Abs 2> AMG – eine Kostenübernahmemöglichkeit für Arzneimittel im „Off-Label-Use“ vor. Diese Regelung entspricht der st Rsp, nach der dann die Kosten für eine „Außenseitermethode“ zu übernehmen sind, wenn keine in Österreich zugelassenen Therapien zur Verfügung stehen oder erfolglos blieben und Daten auf einen Erfolg der Therapie schließen lassen oder die Therapie tatsächlich erfolgreich war.

27) OGH 26. 11. 1996, 10 ObS 2374/96g.

28) Siehe: http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/Rapid_Assessment_002.pdf, am 9. 12. 2007, S 40: „Die hier durchgeführte Analyse der Studien zur Sicherheit von Bevacizumab bei AMD lässt keine gesicherten Rückschlüsse, weder zugunsten noch gegen Avastin® zu. Die vorliegenden Studien sind schlichtweg (dafür) nicht ausreichend. Die beiden vorliegenden RCTs treffen widersprüchliche Aussagen. Die intravitreale Therapie mit Bevacizumab bei AMD kann daher nicht als wissenschaftlich abgesichert gelten, solange keine randomisierte Vergleichsstudie gegen Ranibizumab vorliegt.“

In der Praxis ist „Off-Label-Use“ bei der Therapie von Kindern üblich, weil viele Arzneimittel nicht an Kindern untersucht wurden und daher auch für diese Altersgruppe nicht zugelassen wurden. In diesen Fällen hat der Arzt oft nur die Wahl zwischen „Nicht-Therapie“ oder „Off-Label-Use“. Da allerdings eine Wirkung auch bei Kindern anzunehmen ist, würde eine Nichtbehandlung wegen mangelnder zugelassener Therapie zu einer Haftung des Arztes führen.

Bei lebensbedrohlichen oder chronischen Erkrankungen kann – wenn bereits ausreichend Daten für

die Überlegenheit einer neuen (noch) nicht zugelassenen Therapie vorliegen – die Standardtherapie unter Umständen dem Patienten nach § 133 Abs 2 ASVG sowie aus haftungsrechtlichen Überlegungen nicht mehr zuzumuten sein.

Stehen eine zugelassene sowie eine nicht zugelassene Therapie zur Verfügung, deren Daten eine annähernd gleiche Wirkung zeigen, ist der zugelassenen Therapie jedenfalls der Vorzug zu geben. Dies ergibt sich aus der Schutzgesetzwirkung des AMG sowie haftungsrechtlichen Erwägungen.

→ In Kürze

Stehen eine zugelassene sowie eine nicht zugelassene Therapie zur Verfügung, deren Daten eine annähernd gleiche Wirkung zeigen, ist der zugelassenen Therapie jedenfalls der Vorzug zu geben.

→ Zum Thema

Über die Autoren:

Dr. Gerald Bachinger ist NÖ Patienten- und Pflegeanwalt; Mitautor von *Aigner/Kletečka/Kletečka-Pulker/Memmer*, Handbuch Medizinrecht.

Kontaktadresse: Rennbahnstraße 29, 3109 St. Pölten.
el: (02742) 90 05-155 75, Internet: www.patientenanwalt.com

Dr. Maria-Luise Plank ist RAA in der Rechtsanwaltskanzlei Dr. Maritzcak; Autorin von Fachbeiträgen zum Sozialversicherungsrecht und Medizinrecht sowie Mitautorin von *Thaler/Plank*, Heilmittel und Komplementärmedizin in der sozialen Krankenversicherung (2006).

Kontaktadresse: Laudongasse 60, 1080 Wien,
Tel: (01) 715 20 09, E-Mail: mlp@maritzcak.at
Internet: www.maritzcak.at