



Krebsgesellschaft Mecklenburg-Vorpommern e.V.

Mitglied der Deutschen Krebsgesellschaft

„VERORDNUNG AUßERHALB DER INDIKATION“ DIE DEBATTE MUß VOM KOPF AUF DIE FÜßE GESTELLT WERDEN.

Prof. Dr. Mathias Freund

Vorsitzender der Krebsgesellschaft Mecklenburg-Vorpommern e.V.
und Sekretär der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
25.2.2002

Die aktuelle Debatte um die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln wird auf sehr unterschiedlichem Niveau geführt. Als Beispiel dafür waren kürzlich in Mecklenburg-Vorpommern die Stellungnahmen Justitiare der Kassenärztlichen Vereinigung und der Ärztekammer zu lesen (1), (2).

Die Tumorthherapie ist ein Gebiet, in dem sich in vielerlei Hinsicht Probleme konzentrieren: Die Behandlung von Krebs steht wegen des lebensbedrohlichen Charakters der Erkrankung im Zentrum eines intensiven Interesses der Öffentlichkeit. Fortschritte wurden auf diesem Gebiet in den letzten Jahren vor allem durch die Einführung von neuen Methoden der Diagnostik und durch die Entwicklung zahlreicher neuer und zum Teil hochwirksamer Medikamente erzielt. Die Folge ist eine erhebliche Zunahme der Kosten. Wie sollen wir mit dieser Entwicklung umgehen? Weitgehend unbemerkt von der Öffentlichkeit steht der bisherige gesellschaftliche Konsens in Frage. Als Ärzte haben wir die Pflicht, uns in dieser Situation zu engagieren und Position zu beziehen.

Mandat und Pflicht zur Hilfe

Im Eid des Hippokrates (um 460 bis 377? vor Chr.) heißt es „Ich will meine Ratschläge und Verordnungen zum Heil der Kranken nach bestem Wissen und Können geben. Meine Patienten werde ich dabei schützen vor allem was ihnen schaden könnte oder Unrecht täte.“

Es ist dieser Satz, der den bisherigen gesellschaftlichen Grundkonsens medizinischen Handelns bildet. Die Patienten erwarten in einer Situation der Krankheit und der Bedrohung Hilfe nach bestem Wissen und Können der Medizin. Dieses Mandat an den Arzt ist prioritär und vom Anspruch her in Deutschland nicht in Frage gestellt. Nicht zuletzt die Politik betont immer wieder den Anspruch der optimalen Versorgung. So betont Gesundheitsministerin Schmidt: „Alle unsere Maßnahmen dienen den Patientinnen und Patienten. Sie sollen eine optimale gesundheitliche Versorgung erhalten und am medizinischen Fortschritt teilhaben.“ (3).

Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Direktor der Abt. Hämatologie und Onkologie
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6, 18055 Rostock
Tel. 0381-494-7420, -7421, Fax 0381-494-7422
e-mail: mathias.freund@med.uni-rostock.de

Geschäftsführer:

Dr. med. Roland Mett
Oberarzt der Klinik für Chirurgie,
Klinikum Schwerin,
Wismarsche Str. 397, 19049
Schwerin
Tel. 0385 520 -0, -2061
Fax 0385 520 3520

Schatzmeister:

Wolfgang Schröder
Dresdner Bank AG
Werderstr. 74d, 19055 Schwerin
Tel. 0385 5305 100, Fax 0385 5305 305
e-mail: wolfgang.schroeder@dresdner-
bank.com

Internet: <http://www.krebsgesellschaft-mv.de>

- Spendenkonto: Dresdner Bank Schwerin • BLZ 140 800 00 • Kto. 2567441 •
Eingetragen im Vereinsregister Schwerin Nr. 355

Die Ausübung des Mandats und der Verpflichtung zur Hilfe ist im gesellschaftlichen Kontext nicht immer unproblematisch. So stellt eine Operation im juristischen Sinne eine Körperverletzung dar. Dieser Straftatbestand wird nur durch die Einwilligung des Patienten vermieden. Ist ein Patient bewußtlos, ist der Arzt dennoch zur rettenden Operation (und damit zur Körperverletzung) verpflichtet, da er vom Wunsch des Patienten auf Hilfe ausgehen muß. Das Beispiel zeigt, wie hoch der Anspruch des Patienten auf Hilfe in der Hierarchie der Werte angesiedelt ist, steht er in diesem Falle doch über dem Recht auf die körperliche Unversehrtheit.

Eine ganz ähnlicher schwerwiegender Rechtskonflikt ergibt sich beim Import eines in Deutschland nicht zugelassenen Medikaments. Als Beispiel kann Thalidomid dienen. Der Wirkstoff, auch als Contergan in den 60er Jahren bekannt, verlor nach den katastrophalen Nebenwirkungen in der Schwangerschaft seine Zulassung in Deutschland. Jetzt wurde entdeckt, das fortgeschrittene multiple Myelome auf diesen Wirkstoff ansprechen (4). Grundsätzlich stellt die Anwendung des Wirkstoffes, der von der Firma Grünenthal unentgeltlich abgegeben wird, einen Strafbestand dar (Verstoß gegen das Arzneimittelgesetz). Das Mandat des Arztes dem Patienten zu helfen erlaubt dennoch die Anwendung, ohne daß Strafe befürchten müßte.

Die Beispiele zeigen, wie hoch im gesellschaftlichen Kontext der Anspruch des Patienten auf Hilfe und die Pflicht des Arztes zur Hilfe angesiedelt sind. In dieser Stellung besteht ein grundlegender gesellschaftlicher Konsens.

Die Problematik der Medikamentenzulassung.

Bei der Zulassung von Medikamenten zur Tumorbehandlung ist eine große Diskrepanz zur praktischen medizinischen Entwicklung festzustellen. Schätzungsweise 60% der medikamentösen Krebsbehandlungen auf der Versorgungsebene sind nicht durch die Originalzulassung der Medikamente abgedeckt. Im Bereich der Pädiatrie wird der Anteil sogar auf 90% geschätzt. Wohlgermerkt, es handelt sich dabei durchweg um den Einsatz der Medikamente nach dem besten Stand des medizinischen Wissens.

Warum hinkt die Registrierung von Indikationen durch die Zulassungsbehörden dem medizinischen Stand so weit hinterher? Die Gründe sind vielfältig:

- Durch die Fortschritte in der Tumordiagnostik entstehen aus bisher einheitlichen Krankheitsbildern unterschiedliche biologische Entitäten und Risikogruppen. Man denke an das Beispiel der Lymphomklassifikation. Darüber hinaus können die Behandlungen in vielfältigen Situationen vorgenommen werden: adjuvant, neoadjuvant, erst-Linie, Rezidivtherapie, Palliation und Zytoreduktion bei multipler Vorbehandlung, Monotherapie, Kombinationstherapie, unterschiedliche Dosen und Anwendungsschemata.
- Gleichzeitig bestehen die Zulassungsbehörden in Europa aus Sicherheitsgründen auf großen vergleichenden Phase III Studien mit homogenen Krankheitsbildern und homogener Behandlungssituation.
- Die Folge ist, daß die zugelassenen Anwendungsindikationen moderner Medikamente immer schmaler werden.

Einige Beispiele sollen diese Entwicklung illustrieren:

Ifosfamid (HoloXan®) ist ein bereits seit langer Zeit zugelassenes Medikament. Die Zulassung laut Rote Liste 1998 lautete: „inoperable maligne Ifosfamidempfindliche Tumoren, z.B. Bronchial-, Ovarialkarzinom, Hodentumoren, Weichteilsarkome, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom, Hypernephrom, Endometriumkarzinom, maligne Lymphome“. Es handelt sich um eine typische breit formulierte Alt-Zulassung, die viele Möglichkeiten der Anwendung beinhaltet. Die Zulassung wurde mittlerweile verschmälert, ist aber immer noch recht breit

(laut Rote Liste 2002): Bronchial-, Ovarialkarzinom, Hodentumoren, Weichteilsarkome, Ewing-Sarkom, Zervixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom, maligne Lymphome. Da Ifosfamid keinen Patentschutz mehr genießt, ist der Preis des Medikaments mäßig. Von einem Streit um die Erstattung von Ifosfamid ist uns nicht bekannt.

Gemcitabin (Gemzar®) hat laut Rote Liste 2002 die Zulassung für: „Fortgeschrittenes Adeno- od. Cystadenokarzinom des exokrinen Pankreas bei Pat. mit gutem Allgemeinzustand u. ausreichender Knochenmarkreserve. Lokal fortgeschrittenes od. metastasiertes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom in Komb. mit and. zytostatischen AM“. Über diese Indikationen hinaus hat die Substanz jedoch ein breites Wirksamkeitsspektrum bei einer Reihe von Tumoren wie Ovarialkarzinom, Gallenblasen- und Gallenwegskarzinom, Mammakarzinom, Urothelkarzinom, malignen Lymphomen (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13). Bei etlichen Patienten zumindest in vorbehandelter Situation kommt die Substanz für die Therapie in Frage, in vielen Situationen ohne sinnvolle Alternative.

Rituximab (Mabthera®). Zulassung laut Rote Liste 2002: „Pat. m. follikulärem Lymphom i. Stad. III-IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind od. nach einer solchen einen zweiten od. neuerlichen Rückfall haben“. Rituximab ist ein weiterer typischer Kandidat für einen Einsatz außerhalb der Indikation. Die Zulassung ist sehr eng formuliert. Die Wirksamkeit bei weiteren Lymphomen außerhalb der Gruppe der follikulären Lymphome und außerhalb des Rezidivs wurde in zahlreichen Studien gezeigt (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25). Darüber hinaus lassen sich mit dem Medikament auch bei äußerst problematischen Autoimmunhämolyse und Immunthrombozytopenien, so wie anderen B-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen Erfolge erzielen (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35).

Die Beispiele der beiden neuen Medikamente (beide „hochpreisig“) zeigen, wie sich die Zulassungsindikation von der durch medizinisches Fachwissen belegten Wirksamkeit der Substanzen unterscheidet. Die Frage stellt sich ganz konkret und klar: darf einem Patienten z.B. mit Gallenwegskarzinom oder rezidiviertem Blasenkarzinom eine Therapie mit Gemcitabin verweigert werden? Muß die Hämolyse eines Patienten oder sein rezidiviertes lymphoplasmazytoides Immunozytom ohne die Behandlung mit der hervorragend wirksamen und nebenwirkungsarmen Substanz Rituximab bleiben?

Der Streit um die Finanzierung von Krebsmedikamenten

In letzter Zeit haben einige Krankenkassen begonnen, die Finanzierung von Krebsmedikamenten außerhalb der Indikation zu verweigern, bzw. die behandelnden Ärzte nach erfolgter Behandlung mit Regressverfahren zu überziehen. Bundesweit haben sich vor allem die Berliner Krankenkasse und die AOK Niedersachsen in diesem Sinne hervorgetan. Damit wurde ein stillschweigendes Einvernehmen verletzt, das in den Jahren zuvor die geschilderten Diskrepanzen zwischen Zulassung und Praxis der Therapie in nicht wirksam werden lassen. Es sei ausdrücklich betont, daß es negative Erfahrungen wie in Berlin und Niedersachsen in Mecklenburg-Vorpommern bisher nicht gibt.

Der Hintergrund ist klar und eindeutig. Es sind finanzielle Schwierigkeiten und die steigenden Kosten des Gesundheitswesens.

Wie ist diese Situation juristisch zu beurteilen? In einer ausführlichen Stellungnahme wurde kürzlich aufgezeigt, daß sich die betreffenden Krankenkassen juristisch auf hauchdünnem Eis bewegen: Das Sozialgesetzbuch V beschränkt das Recht des Patienten auf Behandlung nicht auf die für die spezielle Indikation zugelassenen Medikamente (36). Mehr noch: Ein Arzt der mit Hinweis auf Regresse oder fehlende Erstattungsfähigkeit eine Therapie verweigern würde, die in der medizinischen Fachliteratur als wirksam beschrieben ist, setzt sich u.U. einer strafrechtlichen Problematik wegen unterlassener Hilfeleistung aus. (Nebenbei bemerkt: Es ist nach einem Rechtsgutachten auch nicht zutreffend, daß im Fall

des Zulassungsüberschreitenden Einsatzes von Medikamenten die Produkthaftung auf den Arzt übergeht).

Soll vor einer zulassungsüberschreitenden Behandlung eine Kostenzusage durch die Krankenkasse eingefordert werden? Meiner Meinung ist dies wenig hilfreich für alle Beteiligten. Erfahrungen zeigen, daß letztlich eine Kostenzusage nicht vor einer späteren Wirtschaftlichkeitsprüfung schützt. Die Verweigerung der Kostenübernahme schützt vor allem aber auch nicht vor eventuellen Ansprüchen an den Arzt wegen unterlassener Behandlung.

Derzeit bemüht sich die Deutsche Krebsgesellschaft zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und dem Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen um eine Lösung zusammen mit Ministerium und Krankenkassen. Ob dies erfolgreich sein wird, bleibt abzuwarten. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie hat sich in dieser Frage in einer Resolution eindeutig positioniert (<http://www.dgho.de/aktuell/erkl021001a.htm>) International existieren durchaus Modelle, die der deutschen Unfähigkeit zur pragmatischen Regelung krass entgegenstehen: In den USA befaßt sich ein gut ausgestattetes nationales Institut mit einer fortlaufend aktualisierten Datensammlung zu nicht zugelassenen, aber medizinisch anerkannten Indikationen: die U.S. Pharmacopeia (<http://www.usp.org>). Wer einen Eindruck von der Sorgfalt der Dokumentation bekommen möchte, kann die Probe eines Datenblatts unter der folgenden Internet-Adresse einsehen: <http://www.micromedex.com/products/uspdi/samples/>.

Die Diskussion vom Kopf auf die Füße stellen.

Der eigentliche Punkt in der heutigen Situation jedoch ist, daß die Diskussion um diese Grundfragen des ärztlichen Handelns nicht auf eine zweit- und drittklassige juristische Ebene und den Streit um das Geld verlagert werden darf. Dies sind wir unseren Patienten und – diese großen Worte seien mir gestattet – unserem ärztlichen Ethos schuldig. Leider sind das Ärzteblatt und das Kassenarztjournal Mecklenburg-Vorpommern in diesem Punkt mit den anfangs erwähnten Stellungnahmen nicht als Vorbild vorangegangen.

Literatur

- (1) Moritz. Rechtsverbindlichkeit von Fachinformationen zu Arzneimitteln. Ärzteblatt Mecklenburg-Vorpommern 2002; 11(11):391.
- (2) Schmidt Th. Unzulässige Verordnungen vermeiden. Sonstiger Schaden durch Einsatz außerhalb der zugelassenen Indikationsgebiete oder Applikationsform. Journal KVMV 2002; 2002(1):7.
- (3) Germis C, Koepfer I. Kranksein ist keine Privatsache. Interview mit Gesundheitsministerin Schmidt. Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung [8], 37. 24-2-2002.
- (4) Singhal S, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999; 341:1565-1571.
- (5) Harries M, Kaye SB. Recent advances in the treatment of epithelial ovarian cancer. Expert Opin Investig Drugs 2001; 10(9):1715-1724.
- (6) Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yanez M, Gamargo C et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. Ann Oncol 2001; 12(10):1403-1406.

- (7) Conte PF, Gennari A, Donati S, Salvadori B, Baldini E, Bengala C et al. Gemcitabine plus epirubicin plus taxol (GET) in advanced breast cancer: a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68(2):171-179.
- (8) Danova M, Porta C, Ferrari S, Riccardi A. Strategies of medical treatment for metastatic breast cancer (Review). *Int J Oncol* 2001; 19(4):733-739.
- (9) Frasci G, D'Aiuto G, Comella P, Thomas R, Capasso I, Botti G et al. Gemcitabine/cyclophosphamide/5-fluorouracil/folinic acid triplet combination in anthracycline- and taxane-refractory breast cancer patients: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase I/II study. *Semin Oncol* 2001; 28(3 Suppl 10):50-56.
- (10) Carles J, Nogue M. Gemcitabine/carboplatin in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(3 Suppl 10):19-24.
- (11) Bellmunt J, Albiol S. New chemotherapy combinations for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2001; 11(5):517-522.
- (12) Dumontet C, Morschhauser F, Solal-Celigny P, Bouafia F, Bourgeois E, Thieblemont C et al. Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 113(3):772-778.
- (13) Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol* 2001; 113(1):185-187.
- (14) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4):235-242.
- (15) Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2836-2840.
- (16) Hagberg H, Lundholm L. Rituximab, a chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 115(3):609-611.
- (17) Corbellino M, Bestetti G, Scalamogna C, Calattini S, Galazzi M, Meroni L et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castlemans disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001; 98(12):3473-3475.
- (18) Clavio M, Quintino S, Venturino C, Ballerini F, Varaldo R, Gatto S et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma: towards a disease-targeted treatment? *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20(3):351-358.
- (19) Lauria F, Lenoci M, Annino L, Raspadori D, Marotta G, Bocchia M et al. Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. *Haematologica* 2001; 86(10):1046-1050.
- (20) Solal-Celigny P. Rituximab as first-line monotherapy in low-grade follicular lymphoma with a low tumor burden. *Anticancer Drugs* 2001; 12 Suppl 2:S11-S14.
- (21) De Paoli P, Vaccher E, Tedeschi R, Caffau C, Zanussi S, Bortolin MT et al. Lymphocyte subsets and viral load in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma treated with anti-CD20 monoclonal antibody and chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50(3):157-162.

- (22) Aboulafia DM. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the legs: a distinct clinical pathologic entity treated with CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Am J Clin Oncol* 2001; 24(3):237-240.
- (23) Treon SP, Agus TB, Link B, Rodrigues G, Molina A, Lacy MQ et al. CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Immunother* 2001; 24(3):272-279.
- (24) Skoda-Smith S, Douglas VK, Mehta P, Graham-Pole J, Wingard JR. Treatment of post-transplant lymphoproliferative disease with induction chemotherapy followed by haploidentical peripheral blood stem cell transplantation and Rituximab. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(3):329-332.
- (25) Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97(1):101-106.
- (26) Zaja F, Iacona I, Masolini P, Russo D, Sperotto A, Prosdocimo S et al. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica* 2002; 87(2):189-195.
- (27) Abdel-Raheem MM, Potti A, Kobrinsky N. Severe Evans's syndrome secondary to interleukin-2 therapy: treatment with chimeric monoclonal anti-CD20 antibody. *Ann Hematol* 2001; 80(9):543-545.
- (28) Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98(4):952-957.
- (29) Saleh MN, Gutheil J, Moore M, Bunch PW, Butler J, Kunkel L et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 2000; 27(6 Suppl 12):99-103.
- (30) Petschner F, Walker UA, Schmitt-Graff A, Uhl M, Peter HH. ["Catastrophic systemic lupus erythematosus" with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(37):998-1001.
- (31) Seipelt G, Bohme A, Koschmieder S, Hoelzer D. Effective treatment with rituximab in a patient with refractory prolymphocytoid transformed B-chronic lymphocytic leukemia and Evans syndrome. *Ann Hematol* 2001; 80(3):170-173.
- (32) Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001; 358(9292):1511-1513.
- (33) Faurschou M, Hasselbalch HC, Nielsen OJ. Sustained remission of platelet counts following monoclonal anti-CD20 antibody therapy in two cases of idiopathic autoimmune thrombocytopenia and neutropenia. *Eur J Haematol* 2001; 66(6):408-411.
- (34) Shvidel L, Klepfish A, Berrebi A. Successful treatment with Rituximab for relapsing immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2001; 67(3):213-214.

- (35) Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood* 2001; 97(12):3995-3997.
- (36) Kozianka W, Millarg I. Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen. *Pharma Recht* 2001; 23(8):236-244.