

Off-Label-Use in der Palliativversorgung: Fluch, Segen oder ein bisschen was von beidem?

Kompetenzzentrum Palliativpharmazie

an der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin, LMU Klinikum München
am Welttag der Patientensicherheit

Dr. Aleksandra Dukic-Ott MSc (Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin
am LMU Klinikum München)

Dr. Christina Gerlach MSc (Klinik für Palliativmedizin am
Universitätsklinikum Heidelberg)

Dr. Constanze Rémi MSc (Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am
LMU Klinikum München)

17.09.2022



MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Fallvignette

Herr Schmidt, 76 Jahre, mit neurodegenerativer Erkrankung unklarer Genese, Erstdiagnose wenige Monate zuvor.

Kognitive und körperlicher Defizite sind seit Diagnosestellung rasch progredient.

Es erfolgt die Aufnahme auf die Palliativstation mit dem Ziel der Symptomlinderung und Sterbebegleitung bei ausgeprägter und (mutmaßlich) schmerzhafter Spastik.

Herr Schmidt hat eine Dysphagie.



Fallvignette

Medikation: Hydromorphon , Metamizol, steigende Midazolam-Dosierungen
Eine orale Versorgung ist nicht mehr möglich, eine Sonde wird abgelehnt.
Die Medikation wird subkutan appliziert.

Da mit der bisherigen Medikation keine ausreichende Symptomkontrolle erzielt werden kann, wird diskutiert, welche weitere Therapieoptionen in Frage kommen

- Baclofen i.th.?
- Dantrolen i.v.?
- Baclofen rektal?



Fallvignette

Medikation: Hydromorphon , Metamizol, steigende Midazolam-Dosierungen
Eine orale Versorgung ist nicht mehr möglich, eine Sonde wird abgelehnt.
Die Medikation wird subkutan appliziert.

Da mit der bisherigen Medikation keine ausreichende Symptomkontrolle erzielt werden kann, wird diskutiert, welche weitere Therapieoptionen in Frage kommen

- ~~Baclofen i.th.?~~
- ~~Dantrolen i.v.?~~
- Baclofen rektal?



Fallvignette

Baclofen rektal?

- Keine Zulassung
- **...kann es trotzdem angewendet werden?**



Agenda

- Hintergründe
- Off-Label-Use (OLU) in der Palliativversorgung
 - Risiken & Chancen des OLU
 - Nutzen-Risiko Abwägung
- Orientierungshilfe für die Praxis
- Zentralstelle Off-Label-Use
 - Arbeitshilfen
 - Projekt: „Konsentierung der Therapieempfehlungen bei OLU von Arzneimitteln in der Palliativmedizin und OLU PALL Datenbank“
- Fazit
- Weiterführende Quellen



MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Hintergrund

Was ist Off-Label-Use (OLU)?

Definition Off-Label-Use:

Anwendung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen). [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM]

Dies bezieht sich auf ALLE Abweichungen von der Zulassung!



MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Hintergrund

Was ist Off-Label-Use (OLU)?

Definition Off-Label-Use:

Anwendung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen). [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM]

Dies bezieht sich auf ALLE Abweichungen von der Zulassung!

Beispiele:

- **Indikation:** Butylscopolamin s.c. bei Prophylaxe der Rasselatmung
- **Dosierung:** Metamizol 3x2g/d (zugelassen 4–5g/d)
- **Applikationsweg:** Haloperidol s.c. Applikation
- **Behandlungsdauer:** MCP 40mg/d über 14d (zugelassen 30mg/d über 5d)
- **Altersgruppe:** Midazolam orale Lösung bei Erwachsenen (zugelassen nur < 18 J.)



Hintergrund

Weitere wichtige Begriffe

Compassionate Use:

Kostenlose (vom pharm. Unternehmer zur Verfügung gestellt) Versorgung der Behandelten mit Arzneimitteln, die noch nicht zugelassen sind (im Rahmen eines Härtefallprogrammes, meldepflichtig). Voraussetzung ist eine schwere oder Lebensbedrohliche Erkrankung, die mit Zugelassenen Arzneimitteln nicht ausreichend behandelt werden kann.

Unlicenced Use:

Verwendung eines (noch) nicht oder nicht mehr zugelassener Arzneimittel (auch Einzelimporte nach §73 Abs.3 AMG).

Individueller Heilversuch:

Anwendung (im Einzelfall) eines noch nicht zugelassener Arzneimittel (keine Meldepflicht).

Rezepturarzneimitteln:

Nicht zulassungspflichtig. Hinsichtlich der Kostenerstattungsmöglichkeiten durch GKV ähnlich wie OLU behandelt.



MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Hintergrund

Warum Arzneimittelzulassung?



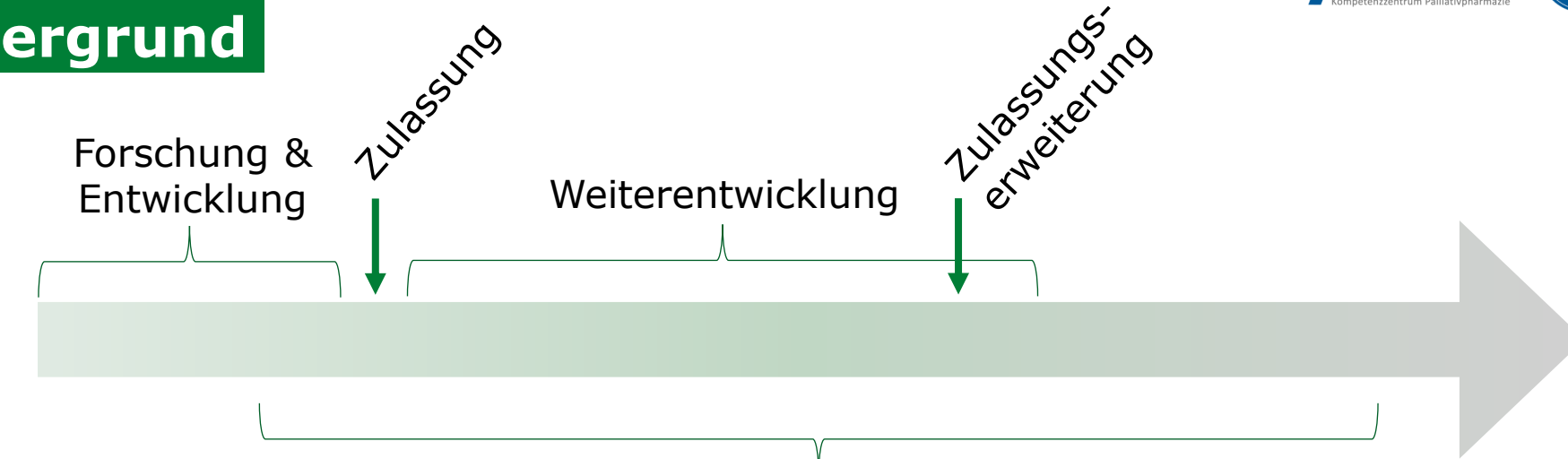
- ✓ In Verkehr bringen von Arzneimitteln nur mit behördlicher Zulassung
- ✓ Zulassungsantrag belegt
 - Gesundheitlichen Nutzen
 - Wirksamkeit
 - Unbedenklichkeit
 - pharmazeutische Qualität

www.zeit.de
jcx1.wordpress.com



MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Hintergrund



Levetiracetam (Keppra®)

1988:
Patentierung

2000:
Zulassung

Status epilepticus

s.c.-Gabe

rektale Gabe

2010:
Zulassungs-
erweiterung

Neuropathische
Schmerzen

Praktische
Erfahrungen

*Zusatzbehandlung von
partiellen Anfällen mit oder
ohne sekundäre
Generalisierung ab 16 Jahre*

*Für Säuglinge &
Kleinkinder*



Hintergrund

Gründe für Off-Label-Use ...

- Vulnerable Patientengruppen:
 - selten in Zulassungsstudien eingeschlossen
 - Marktzulassung nicht immer finanziell attraktiv
- Entwicklung der med. Versorgungsmöglichkeiten → patientenindividuelle Therapieentscheidungen
- Praktische Erfahrungen:
 - Arzneistoffen aus gleicher Wirkstoffklasse
 - in bestimmter Population zugelassene Arzneistoffe
- (Nachträgliche) Erweiterung der Zulassungsdaten mit erheblichen Kosten verbunden → oft für (Generika)Hersteller nicht interessant

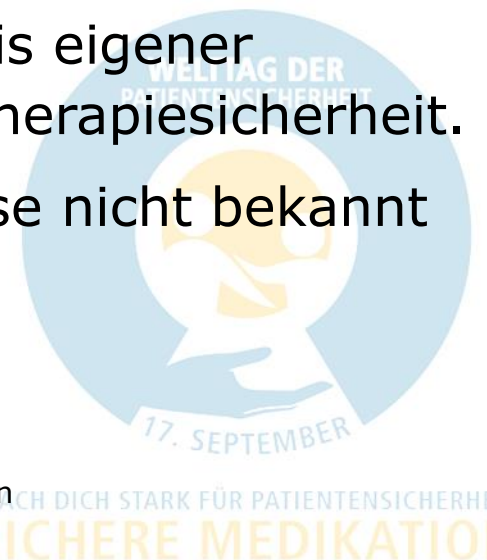


MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Off-Label-Use in der Palliativversorgung

- Bis zu 50 % der zugelassenen Arzneimittel, die in der Palliativmedizin verschrieben werden, werden für nicht zugelassene Indikationen und/oder durch eine nicht zugelassene Art angewendet.
- Im Alltag fehlt es in der Regel an Zeit und Ressourcen, sich die notwendigen Informationen zum zulassungsüberschreitenden Einsatz der Medikamente zu beschaffen und/oder nach verfügbarer Evidenz zu suchen.
- Therapieentscheidungen zum Off-Label-Use werden v.a. auf Basis eigener Erfahrungen getroffen. Dies birgt ein Risiko für die Arzneimitteltherapiesicherheit.
- Gleichzeitig werden mögliche Therapieoptionen verpasst, da diese nicht bekannt oder systematisch erfasst sind.

Rémi C, Bausewein C. Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin



Off-Label-Use in der Palliativversorgung

Chancen und Risiken

Risiko „off label use“	Chance „off label use“
• Erstattungsfähigkeit • Haftungsrechtliche Aspekte • Unzureichend belegte Wirksamkeit und Verträglichkeit • mögliches Risiko für die behandelte Person • Störanfälligkeit der Therapie durch unzureichende Kommunikation mit an der Versorgung beteiligten Personen	• Erweitertes Therapiespektrum • Erkenntnisgewinn • Kompetenzzuwachs

Rémi C, Bausewein C. Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Off-Label-Use in der Palliativversorgung

Der Off-Label-Use ist nur gerechtfertigt, wenn:

1. zugelassene Behandlungsoptionen bei noch unzureichender Symptomkontrolle ausgeschöpft sind **oder**
2. diese aufgrund von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, oder sonstigen, die Therapie gefährdenden Aspekten nicht in Frage kommen **oder**
3. das außerhalb der Zulassung einzusetzende Medikament die (wissenschaftlich) belegbar bessere Therapieoption darstellt **und**
4. die begründbare Aussicht auf den gewünschten Therapieeffekt besteht.



ZUM UMGANG MIT OFF-LABEL-USE
IN DER PALLIATIVMEDIZIN



Rémi C, Bausewein C. Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

CH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Fallvignette

Medikation: Hydromorphon , Metamizol, steigende Midazolam-Dosierungen
Eine orale Versorgung ist nicht mehr möglich, eine Sonde wird abgelehnt.
Die Medikation wird subkutan appliziert.

Da mit der bisherigen Medikation keine ausreichende Symptomkontrolle erzielt werden kann, wird diskutiert, welche weitere Therapieoptionen in Frage kommen

- ~~Baclofen i.th.?~~
- ~~Dantrolen i.v.?~~
- Baclofen rektal?



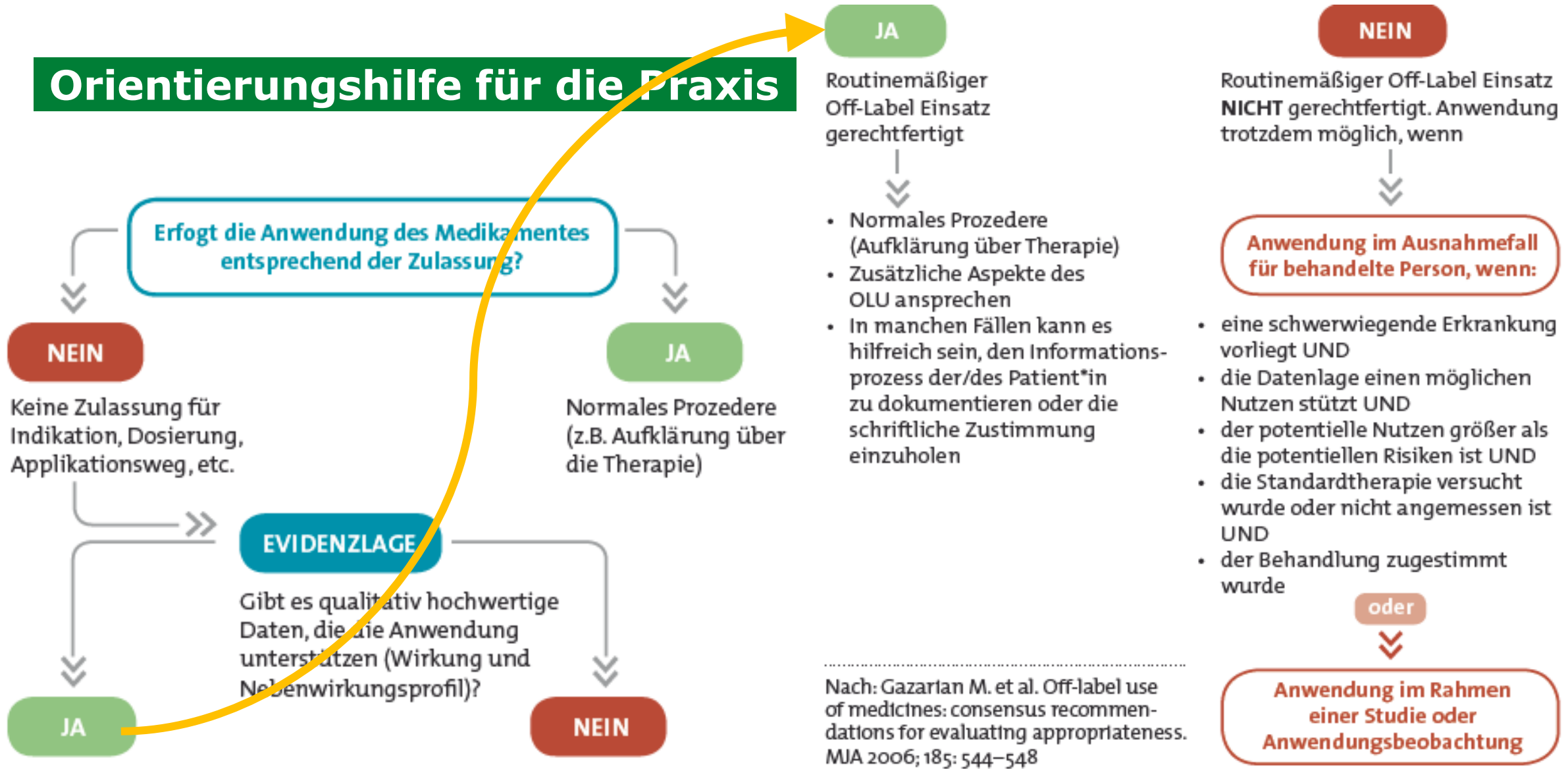
Fallvignette

Baclofen rektal?

- Keine Zulassung
- Keine Alternativen (?)
- Kaum Erfahrung



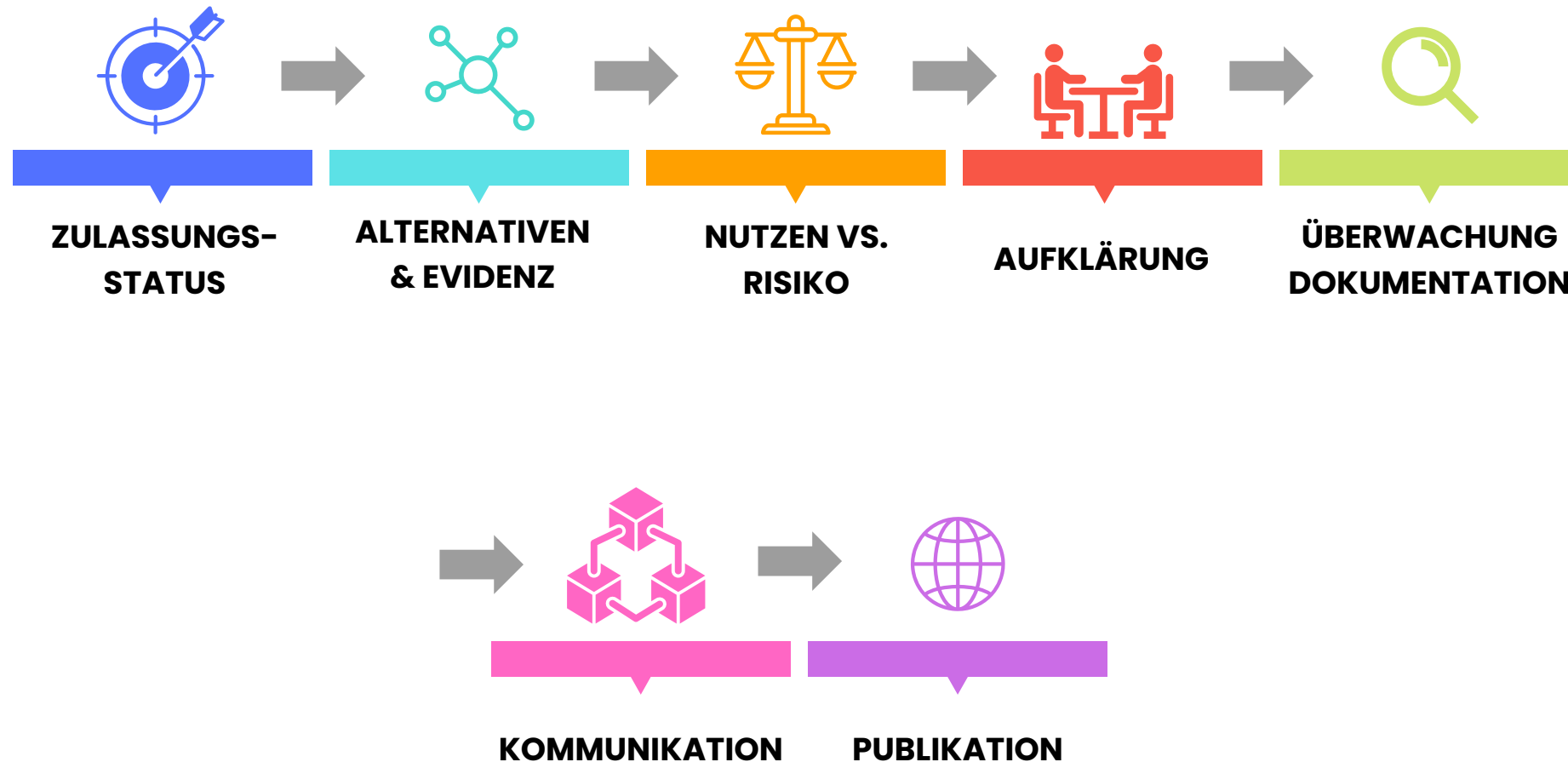
Orientierungshilfe für die Praxis



Rémi C, Bausewein C. Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin; 2020

Orientierungshilfe für die Praxis

Ausnahmefälle





ZULASSUNGS- STATUS

Nicht zugelassen



ALTERNATIVEN & EVIDENZ

- Ausgereizt oder nicht anwendbar
- Fallserie an gesunden Probanden (n=6); keine messbaren Blutspiegel nach rektaler Gabe.¹



NUTZEN VS. RISIKO

- Nutzen: Linderung der Spastik als mutmaßlich belastendstem Symptom
- Risiken: möglicherweise rektale Reizung, systemische Baclofen Nebenwirkungen; ausbleibende Wirkung



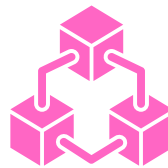
AUFKLÄRUNG

Bevollmächtigte



ÜBERWACHUNG DOKUMENTATION

- Besserung der Spastik
- Anzeichen rektaler Unverträglichkeit (z.B. Blutung, Ausfluss, allg. Unruhe)
- Zeitlicher Verlauf Spastik
- Dosisschema Baclofen
- Änderungen am Therapieregime
- Besonderheiten (z.B. neue Symptome) im zeitlichen Verlauf
- Blutspiegelkontrolle Baclofen



KOMMUNIKATION

Im Team



PUBLIKATION

Selge C et al. J Pain Symptom Manage. 2018 Nov;56(5):e1-e3.

¹Kriel, et al., *Failure of absorption of baclofen after rectal administration.* Pediatr Neurol, 1997. **16**(4): p. 351-2.

Zentralstelle Off-Label-Use

Arbeitshilfen



Weiterführende Materialien zum Download

- Broschüre Off-Label-Use
- Broschüre Off-Label-Use engl. Version
- Aufklärungsbogen Off-Label-Use
- Information Form Off-Label-Use engl. Version
- Dokumentation Off-Label-Use
- Documentation Off-Label-Use engl. Version
- Formular: Dokumentation Off-Label-Use allgemein
- Formular: Dokumentation Off-Label-Use nasale Anwendung
- Formular: Dokumentation Off-Label-Use Perfusormischungen
- Formular: Dokumentation Off-Label-Use rektale Anwendung
- Formular: Dokumentation Off-Label-Use subkutane Anwendung
- Formular: Dokumentation Off-Label-Use topische Anwendung

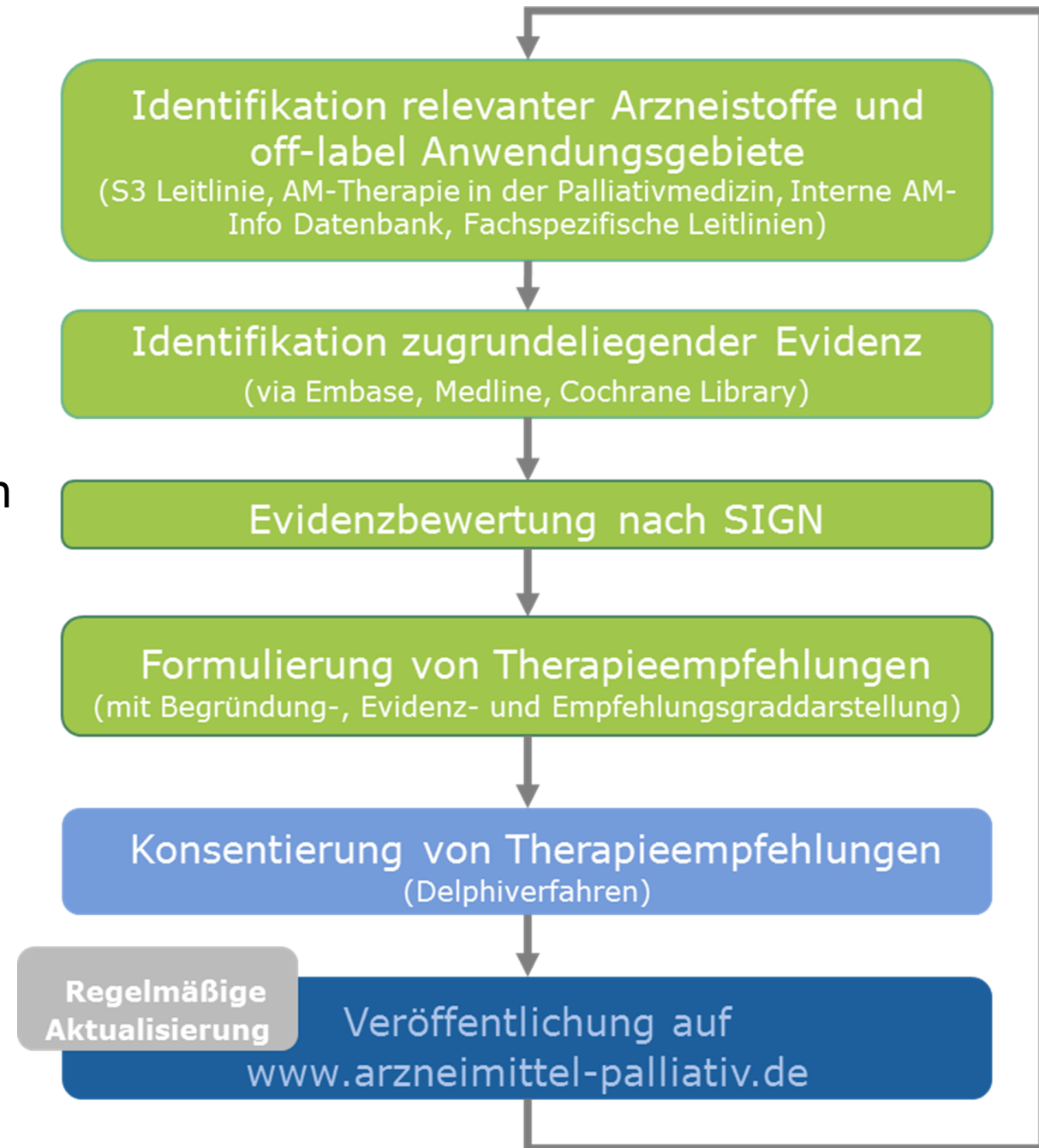


MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Zentralstelle Off-Label-Use



Projekt:
„Konsentierung der Therapieempfehlungen
für OLU von Arzneimitteln in der
Palliativmedizin und Entwicklung einer
OLU PALL Datenbank“





Start



Anwendungen anzeigen



Wirkstoffe anzeigen



Zusatzinformationen und
Nutzungshinweise



Änderungsverzeichnis

Suchbegriff (Wirkstoff oder Anwendung)



ANWENDUNGEN
ANZEIGEN



WIRKSTOFFE
ANZEIGEN



ZUSATZINFORMATIONEN UND
NUTZUNGSHINWEISE

Butylscopolaminbromid



OLU

ATC-Code A03BB01

Substanzklasse Anticholinergika

Stoffgruppe Quartäre Ammoniumverbindungen

Handelsnamen Buscopan®, div. Generika

ZUGELASSENE INDIKATIONEN

ANWENDUNGSHINWEISE

DOSIERUNG

ANWENDUNGSDAUER

NEBENWIRKUNGEN

KONTRAINDIKATIONEN

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

ÜBERDOSIERUNG

PRÄPARATE IM HANDEL

REFERENZEN

ÄNDERUNGSVERZEICHNIS

OFF-LABEL-USE



Start



Anwendungen anzeigen



Wirkstoffe anzeigen



Zusatzinformationen und
Nutzungshinweise



Änderungsverzeichnis

PRÄPARATE IM HANDEL

REFERENZEN

ÄNDERUNGSVERZEICHNIS

OFF-LABEL-USE

MALIGNE INTESTINALE OBSTRUKTION (MIO)

RASSELATMUNG

BESCHREIBUNG

EMPFEHLUNG

ANWENDUNG

THERAPIEÜBERWACHUNG

ALTERNATIVEN

EXPERTENKONSENS

Evidenz n. SIGN / Empfehlung

Therapieempfehlung

1+ / B

Wenn belastende Rasselatmung bei Sterbenden erwartet wird und die nicht-mele als nicht ausreichend oder nicht anwendbar eingeschätzt werden, **SOLLTE** Buty aufgrund seiner anticholinergen Wirkung prophylaktisch zur Reduktion der Ras: werden.

Zwei systematische Übersichtsarbeiten [6] [7], darunter ein Cochrane-Review ohne Metaanalyse, die auf sechs Stu
ausreichende Evidenz für den Einsatz von Anticholinergika zur Symptomkontrolle der Rasselatmung ergeben. Dak

Fazit

- Bewusster Umgang beim Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung
- Die Arzneimitteltherapiesicherheit steht (wie bei allen Therapien) im Fokus
- OLU ist kein Ersatz für klinische Studien und kein freies Experiment
- Eine gute Dokumentation und Kommunikation (Aufklärung) sind sehr wichtig, um Fehler und Missverständnisse in der Behandlung zu vermeiden
- Eine Festlegung der Therapieziele und die Therapieüberwachung sind essentiell
- Der OLU kann das Therapiespektrum erweitern und eine Chance für eine weitere Behandlungsoption sein



MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

WAS HABEN EIGENTLICH

SKIFAHREN & OFF-LABEL- USE

MITEINANDER ZU TUN?

SEPTEMBER 17, 2022

6:00-7:00 PM

ZOOM



MACH DICH STARK FÜR PATIENTENSICHERHEIT
SICHERE MEDIKATION

Weiterführende Quellen

Rémi C, Bausewein C. Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin; 2020

Aronson, J.K., Ferner, R.E., Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. Br J Clin Pharmacol, 2017. 83(12): p. 2615-2625.

Rémi, C., Bausewein, C., Wilcock, A., et al., eds. Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. 4 ed. 2022, Elsevier Urban & Fischer.

Rémi, C., Gerlach, C., „Off label use“ in der Palliativmedizin. Der Onkologe, 2021.

Hagemann, V., Bausewein, C., Remi, C., Drug use beyond the licence in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. Palliat Med, 2019. 33(6): p. 650-662.

Hagemann, V., Bausewein, C., Remi, C., Off-label use in adult palliative care – more common than expected. A retrospective chart review. European Journal of Hospital Pharmacy, 2021: p. ejhpharm-2020-0.

Hagemann, V., Bausewein, C., Rémi, C., Off-label-prescriptions in daily clinical practice – a cross-sectional national survey of palliative medicine physicians. Progress in Palliative Care, 2019. 27(4): p. 154-159.

