„In-label“ in der Rheumatologie – was ist überhaupt erlaubt?

„In-label“ kann in der täglichen Praxis sowohl Zauberwort als Zugang zu mannigfachen Therapiemöglichkeiten für eine bestimmte Krankheitsentität dienen. Andererseits kann dies auch ein Bollwerk sein, um medikamentöse Optionen zuverlässig zu verhindern – oder zumindest mit erheblicher Schreib- und Genehmigungsarbeit zu versehen, bevor ein klinischer Einsatz möglich ist. Daneben ist es immer wieder überraschend, wenn angenommen wird, dass ein bestimmtes Therapeutikum bzw. ein bestimmter Wirkstoff bei allen herstellenden bzw. vertreibenden Firmen die gleiche Indikationsbreite, d. h. das gleiche „Label“ besitzt.

Dies ist mitnichten der Fall. Zum Beispiel hat das seit vielen Jahren im Einsatz befindliche Azathioprin bei einer Firma das Label „im immunsuppressiven Regimen als Zusatz zu Basisimmunsuppressiva“, was bedeutet, dass eine Monotherapie hier eigentlich nicht vorgesehen ist, sofern man die Begriffe „Immunsuppressiva“ und „Zusatz zu Basisimmunsuppressiva“ im heutigen Sinne einer Kombitherapie gebraucht. Bei einem anderen Azathioprin-Präparat steht in der Fachinformation „innerhalb immunsuppressiver Regime üblicherweise als Zusatz zur Basisimmunsuppression in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, bzw. als immunsuppressiver Antimetabolit entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen...“. De facto bedeutet dies: Beim gleichen Wirkstoff ist einmal eine Monotherapie „in-label“ möglich, im anderen Falle eine Kombinationsimmunsuppression.

Diese kleinen Unterschiede können dazu führen, dass hieraus im Grenzfall

nicht nur medizinische, sondern auch rechtliche Konsequenzen entstehen mit den nachfolgenden Problemen für alle Beteiligten. Um hier etwas Klarheit zu schaffen, selbst unter der Prämisse, dass die Off-label-Anträge möglicherweise daraufhin etwas steigen werden, haben sich mehrere Kollegen schriftstellerisch auf den Weg gemacht, Ihnen die feinen Unterschiede und die Lösungsmöglichkeiten dieser Thematik so anschaulich wie möglich vor Augen zu führen.

» Ein Therapeutikum bzw. Wirkstoff hat nicht bei allen Firmen die gleiche Indikationsbreite

Christian Kneitz und *Christoph Fiehn* haben sich hierzu den entzündlichen Gelenkerkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis, den Spondyloarthropathien sowie der Psoriasisarthritis gewidmet. Sie stellen dar, welche der Basismedikamente, seien es die seit Langem verwendeten oder die erst in jüngerer Zeit eingesetzten biologischen Wirkstoffe, sich bei den verschiedenen Krankheitsentitäten „in-label“ befinden und welche leider (noch) nicht. Ein weiteres wichtiges Problem wird ebenfalls diskutiert: Eine Anpassung der Dosis nach Erreichen des Therapieziels, dies in der Regel nach unten, ist de facto nur für einen Teil der Substanzen im Krankheitsverlauf vorgesehen, d. h. die „Volldosis“ ist „in-label“, reduziert man diese, ist man im Sinne der Patienten und Kostenträger zwar nebenwirkungs-

ärmer und günstiger unterwegs, streng ausgelegt aber leider „off-label“. Hier ist v. a. die pharmazeutische Industrie gefordert, entsprechende Erweiterungen des Labels baldmöglichst zu erreichen.

Im zweiten Beitrag haben sich *Frank Moosig* und *Julia Holle* mit den höchst variablen Indikationen für Kollagenosen und Vaskulitiden beschäftigt und werden Ihnen ebenfalls konkrete Hinweise geben, mit welchen Medikamenten Sie sich sicher „in-label“ bewegen und welche auch heutzutage noch im Graubereich bzw. Off-label-Bereich anzusiedeln sind. Im Gegensatz zu den „Blockbustern“ der entzündlichen Gelenkerkrankungen ist die Seltenheit vieler Kollagenosen und Vaskulitiden – mit der Konsequenz ohne jegliche Zulassung eines Immunsuppressivums – eine besondere Herausforderung. Wie die Autoren darstellen, gibt es aber erfreulicherweise zunehmend Bemühungen, auch für seltene Indikationen Medikamente auf den Markt zu bringen, und nicht nur größere Pharmakonzerne verfügen über eigene Abteilungen für „orphan diseases“, da durch Entwicklung gezielter Therapien für definierte seltene Erkrankungen Marktsegmente in hochpreisigen Segmenten besetzt werden.

Da sich nicht immer eine rechtliche Auseinandersetzung als Folge der In- und Off-label-Situation vermeiden lässt, hat sich Herr Richter *Seifert*, tätig am Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, als Experte und „Rechtssprechender“ Gedanken gemacht, wie er uns Rheumatologen und den Kollegen, die sich ebenfalls mit Immunsuppressiva beschäftigen, aus juristischer Sicht möglichst viele Handlungsanweisungen an die Hand ge-

ben kann. Hauptthemen seines Beitrags sind: „Wann ist ein ‚off-label use‘ in der gesetzlichen Krankenversicherung zulässig?“ und „Welche Herangehensweise empfiehlt sich für Mediziner, um einen Regress zu vermeiden?“ Die Erklärungen und Empfehlungen hierzu sollen dazu dienen, schon im Vorfeld Probleme zu erkennen, in Zusammenarbeit mit den Patienten und den Kostenträgern unsichere Situation zu vermeiden bzw. die juristischen Risiken auf ein Minimum zu reduzieren.

Sollte es doch einmal zu einer gerichtlichen Auseinandersetzung kommen, fühlt man sich als Arzt trotz bestem Wissen und Gewissen stets in einer sehr defensiven Situation. Selbst als Gutachter hat man ja häufig das Gefühl, eher Angeklagter denn zu befragender Fachexperte zu sein. *Gerd Burmester* hat, wie viele andere von uns, als Leiter eines Referenzzentrums für Rheumatologie seit vielen Jahren Erfahrung im Umgang mit Gerichten. Er zeigt in seinem sehr anschaulichen und praxisnahen Beitrag viele Dinge auf, die nützlich sein können, um möglichst stressfrei durch diese ungewohnte Situation zu kommen.

Alle bei diesem Themenheft beteiligten Kollegen wünschen den Lesern, dass durch die hier vorgestellten Informationen das tägliche Leben etwas stressfreier und von weniger unangenehmen Überraschungen begleitet sein wird.

U. Müller-Ladner

U. Müller-Ladner

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Müller-Ladner
Abteilung für Rheumatologie
und Klinische Immunologie,
Campus Kerckhoff, Justus
Liebig Universität Gießen
Benekestr. 2–8, 61231 Bad
Nauheim, Deutschland
U.Mueller-Ladner@kerckhoff-
klinik.de

Interessenkonflikt. U. Müller-Ladner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Buchbesprechung

P. Härle

Rheumalabor 2018/2019

Aus der Praxis, für die Praxis

Berlin: epubli 2018, 1. Auflage, 124 S., (ISBN: 978-3746734392), 32,00 EUR

Nach wie vor sind die labormedizinischen Untersuchungen ein essenzieller Bestandteil der Diagnose und Differentialdiagnostik systemisch

entzündlicher Erkrankungen, und somit des gesamten Spektrums der Entitäten des rheumatologischen und klinisch-immunologischen Formenkreises.

Aus diesen Gründen sind die Indikation, die technische Durchführung und die Interpretation der klinisch-immunologischen Labormethoden auch zwingender Bestandteil des Weiterbildungskataloges – nicht nur für den internistisch tätigen Rheumatologen. Auf der anderen Seite bedingt das schmale Budget des Rheumatologen einen überlegten und zielgerichteten Einsatz aller Labortests, um möglichst effizient die Diagnostik gestalten zu können. Ein „zu viel messen“ führt daher häufig zu Interpretationsschwierigkeiten, vor allem bei grenzwertigen Befunden, die mit der eigentlichen Grunderkrankung nur wenig zu tun haben.

Herr Prof. Peter Härle hat sich diesem alltäglichen Problem in einer sehr praxisorientierten Weise genähert, in dem er zusammen mit der Erfahrung von langjährigen Wegbegleitern ein handliches Buch zu dieser Thematik zusammengestellt hat.

Ausgehend vom geschichtlichen Hintergrund von Laborbestimmungen, über die Erklärung der derzeit gängigen Labortechniken, hin zu den allermeisten für den klinischen Alltag in der Rheumatologie benötigten Laborbestimmungen und deren Interpretation, beinhaltet es die notwendigen Informationen die es für eine handliche Hilfestellung im Alltag benötigt. Dies wird zusätzlich ergänzt durch zahlreiche Abbildungen, die das Buch trotz des immensen enthaltenen Wissens gut und anschaulich lesbar machen. Auch neueste Erkenntnisse, vor

allem in der Differenzialdiagnostik von neuen Antikörpern, sind bereits enthalten. Einziger Wermutstropfen sind hierbei noch die noch etwas zu häufig vorhandenen Formatierungs- und Schreibfehler.

Trotz des all gegenwärtig verfügbaren Internets kann das Buch uneingeschränkt jedem, der rheumatologische Patienten betreut, empfohlen werden, da als „Alleinstellungsmerkmal“ die Information schnell verfügbar und direkt am Patienten anwendbar ist.

Da seitens Herrn Kollegen Härle geplant ist, das Buch regelmäßig auf den neuesten Stand zu bringen, ist ein konstantes Einbringen neuester Informationen bereits vorgesehen. Herr Kollege Härle ist auch für jede Verbesserung und neue wissenschaftliche oder klinische Erkenntnisse, die ihm zugetragen werden, dankbar, um so sein Buch mit Hilfe des gesammelten rheumatologischen Kollektivwissens auf dem aktuellsten Stand zu halten. Sicher wird auch der ein oder andere Kollege bei bestimmten Punkten eine etwas andere Meinung haben, aber auch dies soll die Diskussion eher befruchten als den Wert des schönen Werkes schmälern.

Herzlichen Glückwunsch zu diesem gelungenen Buch, dem viel Erfolg beschieden sein soll.

U. Müller-Ladner (Bad Nauheim)