Aus der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin
Klinik der Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc

Anwendungspraxis von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung in deutschen Einrichtungen der spezialisierten palliativmedizinischen Versorgung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Vera Charlotte Hagemann

aus
Hildesheim

Jahr
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc
Mitberichterstatterin:	Prof. Dr. med. Monika Führer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. phil. Fuat Oduncu MA, EMB, MBA
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. rer. biol. hum. Constanze Rémi MSc
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	14. März 2022

„Man sieht die Sonne langsam untergehen
Und erschrickt doch, wenn es plötzlich dunkel ist.“

Franz Kafka

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Einleitung **2**
1.1 Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln 2
1.2 Definition von Off-Label-Use 2
1.3 Rechtliche Rahmenbedingungen: Off-Label-Use in Deutschland 2
1.3.1 Arzneimittelgesetz 3
1.3.2 Sozialversicherungsrechtliche Aspekte 3
1.3.3 Haftungsrechtliche Aspekte 6
1.4 Off-Label-Use in der Palliativmedizin 9
1.5 Auswirkungen auf den palliativmedizinischen Alltag 12
1.5.1 Arzneimitteltherapiesicherheit 12
1.5.2 Dokumentation und Patientenzustimmung 14
1.5.3 Kostenübernahme durch die Krankenkasse 15
1.6 Zielsetzung der Dissertation 16

2 Material und Methoden **17**
2.1 Systematische Literaturübersicht 17
2.1.1 Kriterien der Literatursuche 18
2.1.2 Informationsquellen und Suchstrategie 19
2.1.3 Datenselektion 19
2.1.4 Datensynthese und -analyse 20
2.1.5 Qualitätsanalyse 20
2.2 Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner 20
2.2.1 Entwicklung und Pre-Test 21
2.2.2 Teilnehmerrekrutierung 22
2.2.3 Administration der Onlinebefragung 22
2.2.4 Datenauswertung 23
2.3 Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation 24
2.3.1 Studiendesign 24
2.3.2 Studiensetting 24
2.3.3 Datenerhebung 24
2.3.4 Bewertungsgrundlage der Daten 25
2.3.5 Datenauswertung 27

3 Ergebnisse **28**
3.1 Systematische Literaturübersicht 28
3.1.1 Studienauswahl 28
3.1.2 Studiencharakteristiken 28
3.1.3 Studiensetting 30
3.1.4 Off-Label-Use einzelner Palliativstationen: Datensynthese 31

3.1.5 Off-Label-Use auf nationaler Ebene: Datensynthese 33
3.2 Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner 36
3.2.1 Antworten der Palliativmediziner in leitender Funktion 37
3.2.2 Antworten der angestellten Palliativmediziner 38
3.3 Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation 40
3.3.1 Anwendung von Off-Label-Use in therapeutischen Gruppen 42
3.3.2 Off-Label-Use in relevanten Arzneimittelgruppen 44

4 Diskussion 46
4.1 Systematische Literaturübersicht 46
4.1.1 Zentrale Feststellungen 46
4.1.2 Ergebnisse im praktischen Kontext 48
4.1.3 Limitationen und Bias der eingeschlossenen Studien 49
4.1.4 Limitation der Übersichtsarbeit 50
4.2 Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner 50
4.2.1 Therapieentscheidungen 50
4.2.2 Standards und Richtlinien 51
4.2.3 Dokumentation und Patienteninformation 52
4.2.4 Evidenz und Quantität 53
4.2.5 Limitationen der Studie 53
4.3 Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation 54
4.3.1 Quantität von Off-Label-Use 55
4.3.2 Off-Label-Use in relevanten Arzneimittelgruppen 56
4.3.3 Einordnung der Ergebnisse 57
4.3.4 Limitationen der Studie 58

5 Conclusio 59
5.1 Zielerreichung der Dissertation 59
5.2 Handlungsoptionen 61
5.2.1 Gestaltungsmöglichkeiten der medizinischen Expertise 61
5.2.2 Handlungsoptionen der politischen und juristischen Institutionen sowie des Gesundheitswesens 62
5.2.3 Beitrag der Dissertation zum Forschungsgebiet und Ausblick 63

6 Eigenanteil 66
6.1 Systematische Literaturübersicht 66
6.2 Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner 66
6.3 Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation 66

7 Literatur 68

A Publikation: Systematische Literaturübersicht 77

B Publikation: Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner 92

C Material: Fragebögen der Onlinebefragung 100

D Publikation: Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation 110

Danksagung 119

Eidesstattliche Versicherung 120

Publikationsliste 121

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, wobei beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGH	Bundesgerichtshof
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMV-Ä	Bundesmantelvertrag Ärzte
BSG	Bundessozialgericht
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
OLG	Oberlandesgericht
PICO	Population-Interventions-Comparators-Outcomes Schema
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SGB V	Sozialgesetzbuch V

Abbildungsverzeichnis

1 Auszug aus der Auswertungstabelle nach Wirkstoffen und Einteilung nach pharmazeutischer Relevanz . . . 27
2 PRISMA Flussdiagramm . . . 29
3 Übersicht Umfrageablauf . . . 36
4 Absolute Anzahl der Nennungen zur Nutzung von Off-Label-Use mit keiner oder wenig Evidenz . . . 39
5 Prozentuale Nennung der Off-Label-Anwendungsgebiete mit keiner oder wenig Evidenz . . . 40
6 Off-Label-Applikationstage nach absoluter Häufigkeit der verschiedenen Off-Label-Use-Typen . . . 41
7 Applikationstage von Wirkstoffen die ausschließlich Off-Label sowie immer in der Kategorie Indikation genutzt wurden . . . 45

Tabellenverzeichnis

1 Erläuterung der Off-Label-Use-Typen mit Beispielen aus der Palliativmedizin 26
2 Verkürzte Übersicht der eingeschlossenen Umfragestudien 30
3 Verkürzte Übersicht der eingeschlossenen Querschnittsstudien 31
4 Kategorisierung nach Ferner 33
5 Therapeutische Gruppen in absteigender Reihenfolge der Off-Label-Use-Frequenz 43

Abstract

Hintergrund Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln (Off-Label-Use) ist fester Bestandteil der palliativmedizinischen Praxis; er birgt jedoch Herausforderungen, wie die Abwägung zwischen Evidenz und Erfahrung sowie Therapiefreiheit und rechtlichen Grauzonen. Ein Drittel aller Arzneimittelanwendungen in der Palliativmedizin sind zulassungsüberschreitend. Bisher liegen nicht zuletzt in Deutschland, jedoch keine evidenten Erkenntnisse über Quantität und Qualität des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes in der Palliativmedizin vor.

Zielsetzung Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung und Bewertung des aktuellen Forschungsstandes im Hinblick auf Off-Label-Use-Anwendungen in der Palliativmedizin. Weiterhin sollten Anwendungsqualität und -quantität des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes im palliativen Kontext eruiert werden.

Methoden Im Rahmen einer bundesweiten, anonymen Online-Befragung unter Palliativmedizinern wurden vor allem die Hintergründe einer Off-Label-Verordnung ermittelt. Die Umfrage enthielt unter anderem Fragen hinsichtlich der Dokumentation sowie zu rechtlichen und praktischen Aspekten des Off-Label-Use. Zudem wurde eine retrospektive Auswertung von Patientendatenblättern durchgeführt. Die Off-Label-Anwendungen wurden extrahiert und nach Art und zugrunde liegenden Empfehlungen in der Fachliteratur klassifiziert.

Ergebnisse Anhand der Resultate wurde deutlich, dass Off-Label-Verordnungen im In- und Ausland zur täglichen Praxis gehören. So nannten 30 von 37 angestellten Palliativmedizinern Erfahrungen als Entscheidungsgrundlage für einen Off-Label-Use. 24 Befragte (75 %) nutzten demnach regelmäßig Off-Label-Therapien ohne oder mit wenig Evidenz. Unsicherheiten bestehen vor allem hinsichtlich der Therapieauswahl sowie bezüglich juristischer Fragen und Regressen. Die Auswertung der Verordnungsdaten ergab 2352 Applikationstage und 93 Arzneimittel für 28 Patienten. Dabei wurden 47 (51 %) Arzneimittel mindestens einmal zulassungsüberschreitend eingesetzt. Die meisten Off-Label-Anwendungen wurden aufgrund der Indikation (57 %) identifiziert.

Diskussion Insgesamt zeichnete sich sowohl international als auch national ein äußerst heterogenes Bild bezüglich des Wissens und des Umgangs mit Off-Label-Use ab. Erhebliche Unklarheiten existierten hinsichtlich der therapeutischen Sicherheit für Patienten

und der juristischen Sicherheit für Ärzte. In der Praxis besteht Bedarf an klaren, praxistauglichen Regelungen sowie an einem deutlichen Zuwachs von Bewusstsein und Evidenz für Arzneimittelanwendungen außerhalb der Zulassung. Mit Hilfe der Verordnungsdaten der Palliativstation konnte die hohe und vielseitige Nutzung von Off-Label-Use bestätigt werden. Die präsentierten Daten erlaubten eine präzisere Charakterisierung der verschiedenen Off-Label-Use-Arten und legten damit den Grundstein für zukünftige, aussagekräftige Studien.

1 Einleitung

1.1 Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln

Der zulassungsüberschreitende Arzneimitteleinsatz (Off-Label-Use) gehört zum Alltag der Palliativmedizin. Dennoch ist die Ausgangslage der palliativen Arzneimitteltherapie in Deutschland bisher kaum beschrieben worden. Die vorliegende Dissertation widmet sich der Erfassung und Darstellung der Anwendungspraxis von Off-Label-Use in deutschen Einrichtungen der spezialisierten Palliativversorgung.

In der Einleitung sollen zunächst die rechtlichen und therapeutischen Rahmenbedingungen eines Off-Label-Use in Deutschland beleuchtet werden. Hieraus werden Regulierungslücken und gar Konflikte für den Umgang mit Off-Label-Use ersichtlich, speziell in der palliativmedizinischen Praxis. Darauf aufbauend formuliert diese Arbeit Forschungsziele, die in drei Teilprojekten bearbeitet werden sollen.

1.2 Definition von Off-Label-Use

Für Off-Label-Use gibt es keine einheitliche Definition. Vielmehr existieren unterschiedliche, insbesondere landesspezifische Auffassungen:
Im § 35c Abs. 1 SGB V wird Off-Label-Use vom deutschen Gesetzgeber als „die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind“, definiert.
Im Rahmen dieser Arbeit werden unter Off-Label-Use alle Anwendungen verstanden, die von der Zulassung des Arzneimittels abweichen, beispielsweise bezüglich der Indikation, aber auch der Dosierung, der Behandlungsdauer und des Applikationsweges. Dies entspricht der Definition der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) (Stafford, 2008; Wittich et al., 2012; FDA, 2019).

1.3 Rechtliche Rahmenbedingungen: Off-Label-Use in Deutschland

Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln ist nicht explizit in einem deutschen Gesetzestext geregelt. Off-Label-Use ist vielmehr ein rechtlicher Querschnittsgegenstand und tangiert das Arzneimittel-, Sozial-, Haftungs- und Berufsrecht. Die wesentlichen Punkte und Konflikte sollen im Folgenden dargestellt werden.

1.3.1 Arzneimittelgesetz

Im Allgemeinen dient das Arzneimittelgesetz (AMG) der Sicherstellung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Arzneimittelverkehr (§ 1 AMG). Ein wesentlicher Baustein dieser Absicherung ist die seit 1976 geltende Zulassungspflicht für Arzneimittel. Fertigarzneimittel unterliegen gemäß § 21 Abs. 1 AMG einem Zulassungsverfahren. Mit der Zulassung geht die Genehmigung für das Inverkehrbringen einher und erstreckt sich dabei ausschließlich auf die darin definierten Parameter. Insbesondere Darreichungsform, Anwendungsgebiete, Kontraindikationen, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sind dargelegt. Diese Parameter ergeben sich aus den in § 22 Abs. 1 AMG geforderten Zulassungsunterlagen. Mit Off-Label-Use wird demnach ein zulassungsüberschreitender Arzneimitteleinsatz beschrieben. Ausnahmen von der Zulassungspflicht sind in § 21 Abs. 2 geregelt, zum Beispiel Individualrezepturen und Homöopathika. Für die in Absatz 2 genannten Ausnahmen kann ein Off-Label-Use per definitionem somit nicht vorliegen.

1.3.2 Sozialversicherungsrechtliche Aspekte

Im fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) werden im Allgemeinen die Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bestimmt. In § 12 Abs. 1 SGB V wurde festgelegt, dass die Therapie „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ sein muss. Welche Therapie konkret diese Kriterien erfüllt, wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definiert und ist für die Krankenkassen verbindlich (§ 91 Abs. 6 SGB V). Die Leistungspflicht der GKV für ein Arzneimittel ist demnach an die gültigen Zulassungskriterien des Arzneimittels gemäß AMG gebunden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a), da sonst das Kriterium der Zweckmäßigkeit als nicht erfüllt gilt (Ehlers and Wenke, 2011). Die drei in § 12 Abs. 1 definierten Kriterien gelten als untrennbar. Dies bedeutet, dass wenn die Therapie nicht zweckmäßig ist, sie zugleich auch nicht ausreichend und unwirtschaftlich sein kann. Es gibt drei gesetzlich geregelte Konstellationen, in denen Off-Label-Use von der Leistungspflicht der GKV umfasst wird.

1. Das ‚Sandoglobulin-Urteil‘ des Bundessozialgerichtes

Der Grundstein für einen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln zulasten der GKV wurde bereits am 19. März 2002 durch eine Grundsatzentscheidung (‚Sandoglobulin-Urteil‘) des Bundessozialgerichtes (BSG) (BSGE 89, 184) gelegt. Im Rahmen dieses Urteils wurde festgestellt, dass das AMG seinem Auftrag gemäß § 1 AMG nicht gerecht wird, da die „ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung“ durch den zulassungsüberschreitenden Einsatz

und dessen Notwendigkeit in einigen Fachgebieten nicht allumfassend reguliert ist.
Der im AMG geregelten Zulassung von Arzneimitteln wurde Priorität eingeräumt, sodass eine Erweiterung der Indikationsgebiete zwingend ein neues Zulassungsverfahren voraussetzt.

Stattdessen definierte das Urteil Kriterien, unter denen eine Off-Label-Therapie im Einzelfall in die Leistungspflicht der GKV fällt:

a. Es liegt eine schwerwiegende, das heißt lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung vor.

b. Es ist keine andere zugelassene Therapie verfügbar.

c. Aufgrund der Datenlage besteht die begründete Aussicht auf einen kurativen oder palliativen Behandlungserfolg. Dies gilt als erfüllt, wenn:

   - die Zulassungserweiterung beantragt und eine Phase-III-Studie veröffentlicht wurde, die relevante Wirksamkeit bei vertretbaren Risiken belegt wurde, oder
   - Erkenntnisse veröffentlicht sind, welche die Wirksamkeit wissenschaftlich nachprüfbar belegen und aufgrund dessen Konsenses in Fachkreisen über den Nutzen besteht.

Eng gefasst wurde das Kriterium des Nachweises von Wirksamkeit und Nutzen-/Risikoprofil der angestrebten zulassungsüberschreitenden Anwendung eines Arzneimittels.
Für die Therapie seltener, nicht systematisch erforschbarer Krankheiten wurde deshalb eine Herabsetzung des Wirksamkeitsnachweises vom BSG nachträglich eingeräumt, da diese nicht systematisch vom Leistungsumfang der GKV ausgeschlossen werden dürfen (BSGE 93, 236).

2. Der ‚Nikolaus-Beschluss' des Bundesverfassungsgerichtes

Eine weitere Rechtsgrundlage für den Off-Label-Use bietet der ‚Nikolaus-Beschluss' des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG) vom 6. Dezember 2005 (BVerfGE 115, 25). Die Vorgaben der bundesverfassungsgerichtlichen Rechtsprechung wurden sieben Jahre später vom Gesetzgeber mit dem zum 1. Januar 2012 in Kraft getretenen § 2 Abs. 1a SGB V umgesetzt und somit gesetzlich verankert. Die im ‚Nikolaus-Beschluss' und in § 2 Abs. 1a SGB V gefassten Voraussetzungen sind jedoch nicht exklusiv für den Tatbestand Off-Label-Use gültig, sondern auf alle Behandlungsmethoden ausgelegt.

Die Kostenübernahme durch die GKV darf danach nicht verweigert werden, wenn:

a. Eine lebensbedrohliche, regelmäßig tödliche Erkrankung oder wertungsmäßig vergleichbare Erkrankung vorliegt,

b. keine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung zur Verfügung steht und

c. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

Das Urteil bezieht sich unter anderem auf das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit nach Artikel 2 Abs. 2 des Grundgesetzes. Das BVerfG hat seine Nikolaus-Rechtsprechung am 17. April 2017 (BVerfG, NJW 2017, 2096) dahingehend konkretisiert, dass die Leistungspflicht der GKV wohl bei lebensbedrohlichen, regelmäßig tödlichen Krankheiten, nicht aber bei wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankungen besteht. Sowohl der Gesetzgeber im Erlass des § 2 Abs. 1a SGB V als auch das BSG in seiner ständigen Rechtsprechung hatten dies fehlinterpretiert.
Für alle drei Kriterien gilt, dass es sich dabei nicht um feststehende Rechtsbegriffe handelt. Somit unterliegen die Kriterien der Auslegungen durch die jeweilige Instanz.

Maßgebliche Unterschiede zwischen dem ‚Sandoglobulin-Urteil' und dem im § 2 Abs. 1a SGB V festgehaltenen ‚Nikolaus-Beschluss' finden sich in den Erfordernissen des Schweregrades der vorliegenden Erkrankung und der erforderlichen Evidenz. In Bezug auf den Schweregrad ist die Definition nach dem ‚Sandoglobulin-Urteil' weiter gefasst, während der Evidenzanspruch deutlich enger ausgelegt wurde. Insofern ist es für den Behandler durchaus relevant, über welche Rechtsprechung oder gesetzliche Grundlage der geplante Off-Label-Use-Einsatz gegenüber dem Kostenträger argumentiert wird.
Für beide Urteile gilt, dass alle Kriterien kumulativ erfüllt sein müssen. Soll die Abrechnung der Off-Label-Therapie über die GKV erfolgen, kann gemäß § 2 Abs. 1a SGB V vor Behandlungsbeginn ein Antrag bei der betreffenden Krankenkasse gestellt werden. Dieser wird unter den genannten Gesichtspunkten begutachtet. Bei Erfüllung der Kriterien wird eine Kostenübernahmeerklärung ausgestellt. Die Entscheidung, ob und wann ein Antrag eingereicht wird, liegt beim behandelnden Arzt und seinem Patienten.
Bis 2016 galt die Regulation des Off-Label-Use im stationären Bereich als weniger restriktiv. Es wurde angenommen, dass eine Leistung nur dann aus der GKV ausgeschlossen sei, wenn

der G-BA diese negativ bewertet hat. Ansonsten wurde von der Gültigkeit des § 137c SGB V ausgegangen: *Neuartige Behandlungsverfahren im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bedürfen keiner besonderen Zulassung.*
Im Dezember 2016 entschied das BSG jedoch, dass die Grundsätze der ambulanten Versorgung auch in der stationären Versorgung gelten und einzuhalten sind, damit die Ansprüche auf Kostenübernahme begründet sind (BSGE 122, 170). Die Richter argumentierten in ihrer Entscheidung mit der gleichen Schutzbedürftigkeit von stationären und ambulanten Patienten.

3. Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI
Gleichzeitig mit der Fassung der ‚Nikolaus-Kriterien' im § 2 Abs. 1a SGB V im Januar 2012 trat auch der § 35c Abs. 1 SGB V zur zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung in Kraft.
Demnach setzt das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) eine Expertengruppe Off-Label-Use beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein. Die Experten bewerten im Auftrag des G-BA den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung zugelassener Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung. Fällt die Bewertung eines Arzneimitteleinsatzes im Off-Label-Use positiv aus und erfolgt die Aufnahme in Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), wird diese Off-Label-Anwendung vom Leistungskatalog der GKV umfasst.
Das pharmazeutische Unternehmen muss der Aufnahme seines Arzneimittels in Anlage VI ausdrücklich zustimmen, da dadurch auch die Haftung für den zulassungsüberschreitenden Einsatz nach § 84 AMG an das Unternehmen übergeht. In Teil B der Anlage VI sind die Off-Label-Anwendungen aufgeführt, die durch negative Bewertung oder Ablehnung des pharmazeutischen Unternehmens von der Leistung der GKV ausgeschlossen sind.

1.3.3 Haftungsrechtliche Aspekte

Die Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use ist Ärzten weder arzneimittelrechtlich noch berufsrechtlich untersagt – aber auch nicht explizit erlaubt. Bei der Darstellung der Grundzüge der haftungsrechtlichen Situation sind diverse Rechtsnormen und -instanzen berührt. Ebenso sind neben den Ärzten auch die pharmazeutischen Unternehmen und die gesetzlichen Krankenkassen involviert.

Therapiehoheit des Arztes

Nach Auffassung des BSG bleibt die Therapiefreiheit des Arztes grundsätzlich auch im Falle eines Off-Label-Use unberührt (BSGE 89, 184). Es gilt jedoch immer die Einhaltung des „allgemein anerkannten fachlichen Standard[s]“ nach § 630a Abs. 2 SGB V. Außerdem betrifft die unmittelbare Anwendung am Patienten per definitionem nicht das Inverkehrbringen nach § 4 Nr. 17 AMG. Somit bringt der Behandler bei einem Off-Label-Use kein Arzneimittel unerlaubt in Verkehr.

Bereits am 30. Mai 1990 erklärte das Oberlandesgericht (OLG) Köln (OLG Köln, NJW-RR 1991, 800), dass der „Facharztstandard“ auch für etablierte Off-Label-Therapien gilt. Sofern die Off-Label-Anwendung dem aktuellen, anerkannten fachlichen Standard entspricht, kann das Unterlassen einer Arzneimitteltherapie im Off-Label-Use einen Behandlungsfehler darstellen.

Insofern erscheint es für den Behandler sinnvoll, immer zwischen einem etablierten und einem nicht-etablierten Off-Label-Use zu unterscheiden, da dies rechtliche Implikationen mit sich bringt. Als etabliert gilt ein Off-Label-Use nach derzeitiger Auffassung dann, wenn dieser beispielsweise in die Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaft aufgenommen wurde (Walter, 2012).

Aufklärungs- und Dokumentationspflichten

Der Bundesgerichtshof (BGH) urteilte im März 2007 (BGHZ 171, 358), dass bei einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung ein erhöhter Sorgfaltsmaßstab besteht. Dieser schließt eine erweiterte Aufklärungspflicht des Arztes mit ein. Außerdem müssen eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabwägung gegenüber dem medizinischen Standard und eine regelmäßige, erneute Evaluation der Maßnahme erfolgen. Der Nachweis der erhöhten Sorgfaltspflicht und dessen Umfang sind nicht festgelegt. Es bestehen die allgemeinen Dokumentationspflichten nach § 630e, f BGB.

Bei einem Off-Label-Use wird immer die Patienteneinwilligung vor Therapiebeginn im Rahmen der Selbstbestimmungsaufklärung gemäß § 630e BGB vorausgesetzt. Der Arzt muss auf die fehlende Zulassung und das damit verbundene erhöhte Risiko der Therapie hinweisen. Nutzen und Risiken müssen dem Patienten eingehend und verständlich vermittelt werden. Die Aufklärung muss mündlich erfolgen und kann durch einen Text ergänzt werden. Jedoch ist die textgestützte Aufklärung nur dann wirksam, wenn der Patient diesen ausgehändigt bekommt. Darüber hinaus ist dem Patienten vor der therapeutischen Intervention eine ausreichende Bedenkzeit einzuräumen.

Zu beachten ist, dass bei der rechtlichen Betrachtung der Aufklärungs- und Dokumentationspflichten bisher keine Unterscheidung, analog zur Therapiefreiheit, in etablierten und nicht-etablierten Off-Label-Use, getroffen wurde. Somit ist von einer gleichwertigen Behandlung auszugehen.

Wirtschaftlichkeitsgebot
Off-Label-Therapien erfüllen nach § 12 SGB V (siehe dazu 1.3.2) nicht den Anspruch des Wirtschaftlichkeitsgebotes der GKV, da sie aufgrund ihrer fehlenden Zulassung per definitionem nicht das Kriterium der Zweckmäßigkeit erfüllen. Somit kann bei fehlender Kostenübernahmeerklärung ein Regress gegen den Arzt vollzogen werden (§ 106b SGB V). Da eine Arzneimittelverordnung jedoch nach Bundesmantelvertrag Ärzte (BMV-Ä) § 29 grundsätzlich nicht genehmigungspflichtig und die Genehmigung sogar unzulässig ist, steht es dem Arzt und Patienten demnach frei, einen Kostenübernahmeantrag bei der GKV zu stellen. Wird auf einen Antrag verzichtet, wird entweder eine Regressforderung gegen den Arzt billigend in Kauf genommen oder die Verordnung erfolgt zulasten des Patienten.
Letzterer muss im Vorfeld entsprechend über die Möglichkeiten der Kostenübernahme durch die Krankenkasse und/oder zu eigenen Lasten aufgeklärt werden. Aus wirtschaftlicher Sicht des Arztes steht einer Verordnung und Behandlung auf private Rechnung nichts entgegen, sofern die medizinische Nutzen-/Risikoabwägung positiv ausfällt.

Abgrenzung der Haftung von Arzt und pharmazeutischen Unternehmen
Auch mit erfolgter Kostenübernahmeerklärung der Krankenkasse tragen der Arzt und/oder das pharmazeutische Unternehmen das Haftungsrisiko für den zulassungsüberschreitenden Einsatz des Arzneimittels. Mit § 84 AMG wird die Haftung der pharmazeutischen Unternehmer für den bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Arzneimittel geregelt. Dieser orientiert sich an den zugelassenen Parametern. Die Zulassungsparameter werden beim Off-Label-Use durch den verordnenden Arzt, ob bewusst oder unbewusst, überschritten. Somit haftet ausschließlich der Arzt als Entscheidungsträger für etwaige Folgen und Schäden, die aus dem Off-Label-Use entstehen.

Es gibt jedoch Ausnahmen:

a. Pharmazeutische Unternehmen sind verpflichtet, auch nach Zulassung und Inverkehrbringen ihre Arzneimittel zu überwachen (§ 63a Abs. 1). Dieses Pharmakovigilanzsystem dient unter anderem der Detektion eines bestimmungswidrigen Arzneimittelge-

brauchs. Schließt das pharmazeutische Unternehmen die Anwendung trotz Kenntnis nicht explizit durch zum Beispiel Rote-Hand-Briefe aus, erstreckt sich seine Haftung ebenfalls auf den bestimmungswidrigen Gebrauch, also auch auf den Off-Label-Use (Wegner, 2013).

b. Das pharmazeutische Unternehmen hat der Bewertung ihres Arzneimittels durch die Expertengruppe des G-BA zugestimmt und wird in Anlage VI Teil A der AM-RL aufgenommen.

Unklar ist bisher, ob diese Ausnahmen die alleinige Haftung oder lediglich eine Mithaftung des pharmazeutischen Unternehmens, neben dem Arzt, auslösen.

1.4 Off-Label-Use in der Palliativmedizin

Die Arzneimitteltherapie stellt ein zentrales Element der palliativmedizinischen Versorgung dar, daher widmet sich diese Arbeit in den weiteren Ausführungen speziell dem Off-Label-Use in der Palliativmedizin. Die Behandlung und Kontrolle belastender körperlicher und psychischer Symptome kann erheblich zum Befinden schwerkranker und sterbender Menschen beitragen. Eine durchdachte Medikation mit entsprechendem Wissen über Indikation, Dosierung, Interaktionen und Anwendung ist Ausgangspunkt für eine optimierte Arzneimitteltherapie, die eine zufriedenstellende Symptomlinderung herbeiführen kann. Dafür ist es häufig erforderlich, Arzneimittel außerhalb ihrer zugelassenen Parameter, wie Indikation und Applikationsweg, zu verwenden (Rémi et al., 2018a).

Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln spielt nicht nur in der Palliativmedizin eine entscheidende Rolle. Off-Label-Use begleitet die behandelnden Ärzte in vielen Fachgebieten durch ihren klinischen Alltag, beispielsweise in der Onkologie (Galuschka et al., 2013; Saiyed et al., 2017; Lerose et al., 2012) und der Pädiatrie (Bücheler et al., 2002; Conroy et al., 2000; Hart and Mühlbauer, 2008).
Laut aktueller Studienlage, finden ein Drittel (Kwon et al., 2017; Hagemann et al., 2019a) aller Arzneimittelanwendungen als Off-Label-Use statt. Zudem weisen 70 % dieser Anwendungen eine unklare Evidenz auf (Radley et al., 2006; Largent et al., 2009; Walton et al., 2008). Eine große Diskrepanz zwischen Zulassungslage und Erfordernissen der Praxis zeigt sich auch in der Palliativmedizin (Kwon et al., 2017; Hagemann et al., 2019b; To et al., 2013; Phillips, 2015). Insgesamt ist die mangelnde Anzahl an zugelassenen Arzneimitteln für typische, palliativmedizinische Anwendungen jedoch multifaktoriell bedingt.

Arzneimittel- und Zulassungsstudien

In der Palliativmedizin ist das Spektrum der klinischen Forschung im Vergleich zu anderen medizinischen Fachrichtungen äußerst begrenzt (Kaasa and Radbruch, 2008).
Die palliativmedizinische Patientenpopulation ist für die methodische Durchführung von klinischen Studien eine große Herausforderung (Bouça-Machado et al., 2017; Van Spall et al., 2007). In der Palliativmedizin sind besonders vulnerable und nicht selten multimorbide Patienten anzutreffen, deren verbleibende Lebenszeit stark limitiert ist. Effekt und Kausalität der vorgenommenen Intervention festzustellen, ist denkbar komplex. Zudem ist die verbleibende Lebenserwartung nicht immer ausreichend, um aussagekräftige Studienergebnisse zu generieren. Entsprechend hoch ist die Abbruchrate (Jordhøy et al., 1999). Damit erfüllen Palliativpatienten häufig nicht die geforderten Einschlusskriterien einer klinischen Studie (Bouça-Machado et al., 2017; Van Spall et al., 2007).

Neben der praktischen Problematik sind forschungsethische Aspekte relevant: Das Leitbild in der Palliativmedizin ist durch Mitgefühl, Fürsorge und Empathie geprägt. Vor allem vom nicht ärztlichen Personal können Forschungsprojekte misstrauisch beobachtet und die rationale Betrachtung eher als nachrangig oder negativ bewertet werden (Bennett et al., 2010; Pautex et al., 2005).
In der ohnehin prekären Situation kommt außerdem eine vielschichtige Entscheidungsfrage auf die potenziellen Studienteilnehmer zu. Wenn neben den körperlichen auch geistige Einschränkungen eintreten, kann dadurch eine rechtskräftige Willenserklärung zur Teilnahme an einer Studie behindert oder gar verhindert werden.

Ökonomische Aspekte der Zulassungserweiterung

Ein weiterer Faktor für fehlende (Nach)Zulassungen palliativmedizinischer Indikationen sind die unzureichenden Ertragsaussichten aus Perspektive der pharmazeutischen Unternehmer.
Dem Zulassungsinhaber ist nach § 21 Abs. 3 AMG die Antragstellung auf Zulassungserweiterung vorbehalten. Je nach Indikation können die Anzahl an potenziellen Patienten und auch die Umsätze stark begrenzt sein. Die palliativmedizinischen Indikationen stellen einen verhältnismäßig kleinen Markt dar. Schätzungen zufolge bekämen bei optimalen Versorgungsstrukturen ca. 90 % der Sterbenden eine Palliativversorgung in Deutschland (Deutscher- und Palliativverband e.V., 2019). Im Jahr 2019 wären dies maximal ca. 840 000 potenzielle Patienten gewesen (Statistisches Bundesamt, 2020). Jedoch erhielten noch im Jahr 2014 nur ca. 30 % der Sterbenden eine Palliativversorgung, was die potenzielle

Patientenklientel auf derzeit ca. 280 000 schrumpfen lässt (Bertelsmann Stiftung, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, 2015).

Zudem ist die Therapiedauer spezieller Palliativmedikationen durch die verbleibende Lebenserwartung eines Palliativpatienten und/oder durch den Therapiezweck zeitlich meist stark begrenzt. Zum Beispiel ist die Off-Label-Anwendung von Butylscopolaminiumbromid aufgrund des Einsatzes bei terminaler Rasselatmung auf einige wenige Gaben beschränkt. Aufgrund der genannten Faktoren werden in Summe die Gewinnerwartungen der pharmazeutischen Industrie erheblich reduziert. Von großem wirtschaftlichen Interesse sind daher die Forschung und Zulassung von Präparaten zur Behandlung chronischer, weitverbreiteter Erkrankungen oder kostenintensiver Kurz- und Einmaltherapien. Beispielsweise weist die arterielle Hypertonie nicht nur einen großen Absatzmarkt (20 – 30 Millionen Patienten in Deutschland)(Neuhauser et al., 2015; Robert Koch Institut, 2015), sondern auch eine lange Therapiedauer auf. Neue, vielversprechende Therapieoptionen aus dem Bereich der Onkologika und Gentherapien bieten ebenfalls einen großen Absatzmarkt (500 000 Krebsneuerkrankungen pro Jahr in Deutschland)(Deutsches Krebsforschungszentrum, 2017) und/oder können aufgrund ihres Innovationscharakters hohe Verkaufspreise erzielen (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V., 2018).

Zulassungsverfahren

Einen zusätzlichen Treiber dieser Entwicklung stellen dabei die hohen formalen Anforderungen und Kosten der Zulassung dar, die selbst bei Vorhandensein eines breiten medizinischen Konsens und publizierter Evidenz nicht vereinfacht werden können (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019b). Die medizinisch gewonnenen Erkenntnisse entwickeln sich zudem häufig schneller, als eine mögliche angestrebte Zulassungserweiterung ihre Gültigkeit erlangt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019b).

Die Erweiterung einer Zulassung erfordert, bis auf Studien der Phase-I, den gleichen Umfang einer Neuzulassung. Das Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) dauert, bei Vorhandensein aller notwendigen Unterlagen, im Schnitt 383 Tage (Downing et al., 2017). Die im Vorfeld erforderlichen Phase-II/-III Studien nehmen meist einen Zeitraum von mehreren Jahren in Anspruch (Breitenbach and Fischer, 2013). Zu den Entwicklungskosten eines Arzneimittels gibt es äußerst unterschiedliche Angaben. Diese bewegen sich zwischen 0,6 (Prasad and Mailankody, 2017) und 2,7 Milliarden (DiMasi et al., 2016) US-Dollar, wobei die Phase-II- und Phase-III-Studien ca. 35 % der gesamten Entwicklungskosten

verursachen sollen (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2016). Zudem sind es häufig jahrelang beobachtete Nebenwirkungen sowie pharmakologische Wirkmechanismen der Wirkstoffe, wie beispielsweise Anticholinergika bei Sialorrhoe, die im palliativmedizinischen Off-Label-Use gezielt Anwendung finden (Paine 2nd and Snider 3rd, 2020). Für die Symptomkontrolle von Menschen mit nicht-heilbaren Erkrankungen finden sich daher vergleichsweise viele generische Wirkstoffe als Off-Label-Use in den Literaturempfehlungen wieder (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Heinrichs et al., 2017; Rémi et al., 2018a). Durch die Vielzahl der angewendeten und austauschbaren Generika sinkt somit zusätzlich der wirtschaftliche Anreiz für die Hersteller, das teure und langwierige Prozedere einer Zulassung neuer Indikationen und Einsatzparameter für das eigene Präparat zu veranlassen (Müller-Bischoff, 2009).

Aus den vorgenannten Faktoren resultieren die Knappheit zugelassener Arzneimittel, die bislang mangelnde Evidenz der medikamentösen Therapie in der palliativmedizinischen Praxis und somit der große Anteil an Off-Label-Use (Finn and Malhotra, 2019; Gärtner et al., 2018).

1.5 Auswirkungen auf den palliativmedizinischen Alltag

In der Palliativmedizin stehen die Symptomlinderung und die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität, unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, im Fokus. Steht dafür keine zugelassene und wirksame Therapie zur Verfügung, finden sich Palliativmediziner in mehreren diffizilen Entscheidungssituationen wieder. Diese sollen im Folgenden dargestellt werden.

1.5.1 Arzneimitteltherapiesicherheit

Bei jedem Off-Label-Use sollten der individuelle Patientennutzen und die Arzneimitteltherapiesicherheit an erster Stelle stehen. Durch den zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz besteht potenziell eine nur eingeschränkt abzuschätzende Gefährdung für den Patienten. Im Vergleich zu einer zugelassenen Therapie kann ein Off-Label-Use in der Regel keine umfassende Evidenz aus Zulassungsstudien vorweisen. Der Nutzen und die Risiken müssen sorgsam gegeneinander abgewogen werden (Gazarian et al., 2006). In der Palliativmedizin werden besonders vulnerable Patienten behandelt, die häufig komplexe Symptome aufweisen. Insbesondere bei einem Therapieversuch im Rahmen eines Off-Label-Use sollte der

ganzheitliche Ansatz der palliativmedizinischen Behandlung Beachtung finden: körperliche, psychische, soziale und spirituelle Faktoren sind unabdingbar und in eine strukturierte Therapieplanung einzubeziehen.
Der Erfolg einer medikamentösen Therapie hängt nicht nur maßgeblich von der korrekten Auswahl des Arzneimittels, sondern auch von den entsprechenden Rahmenbedingungen ab. Beispielsweise sollten andere Behandler und Pflegende über den Off-Label-Therapieversuch informiert werden, um Missverständnisse und Unstimmigkeiten zu vermeiden.
Ein Off-Label-Use sollte aus medizinischer und sozialversicherungsrechtlicher Perspektive immer erst dann zum Einsatz kommen, wenn zugelassene Alternativen ausgeschöpft sind oder nicht zum Einsatz kommen können, zum Beispiel aufgrund von Kontraindikationen. Der in der jeweiligen Patientensituation zu erwartende Behandlungserfolg, kurativ oder palliativ, muss durch die vorliegende Datenlage begründbar sein (siehe Kapitel 1.2.2 sozialversicherungsrechtliche Aspekte). Die Beurteilung der Zweckmäßigkeit und Notwendigkeit eines zulassungsüberschreitenden Einsatzes wird außerdem durch zahlreiche patientenindividuelle Variablen beeinflusst, wie das Alter, bisherige Therapien, den Allgemeinzustand und Komorbiditäten.
Die Entscheidungsfindung für oder gegen einen Off-Label-Use kann äußerst komplex sein und muss immer individuell und für den aktuellen Zeitpunkt durchgeführt werden. Palliativmedizinisch betreute Patienten können große Schwankungen in ihrer Symptomatik aufweisen (Koppitz et al., 2015; Meriggi, 2018). Deshalb ist eine regelmäßige und engmaschige Überprüfung der Therapieentscheidung unabdingbar. Im Sinne der Patienten darf der Off-Label-Use keinesfalls zu einer unstrukturierten Erprobung entarten. Aufgrund der kaum verfügbaren Daten für verlässliche Therapieempfehlungen lassen sich Nutzen und Risiko der Intervention häufig nur schwer prognostizieren. Umso bedeutsamer sind die Festlegung eines klaren Therapiezieles und die sorgfältige Dokumentation zum medizinischen Erkenntnisgewinn und zur Absicherung gegen etwaige sozialversicherungs- oder zivilrechtliche Ansprüche.

Neben der ohnehin schon diffizilen medizinischen Entscheidung müssen zusätzlich die haftungs- und sozialrechtlichen Fragestellungen in die Beurteilung mit einbezogen werden. Die unter Kapitel 1.2 ausführlich dargestellten rechtlichen Rahmenbedingungen des Off-Label-Use und die damit verbundenen Fragen sind kaum abschließend für jeden Off-Label-Use im Vorfeld zu beantworten. Für die Zukunft erscheint es umso sinnvoller, einen verbindlichen Rahmen für Off-Label-Use zu schaffen (Dooms and Killick, 2017). Aufgrund der komplexen Abwägung gibt es bereits erste Hilfestellungen, um zu einer strukturierten

Entscheidung zu gelangen (Gazarian et al., 2006; Bausewein and Rémi, 2016) sowie Projekte zur Konsentierung eines Off-Label-Use-Leitfadens für die palliativmedizinische Praxis (Rémi et al., 2020).

1.5.2 Dokumentation und Patientenzustimmung

Fällt die Therapieentscheidung für einen Off-Label-Use, so können einige rechtliche Vorgaben zu einer Herausforderung in der palliativmedizinischen Praxis werden. Durch das potenziell erhöhte Risiko für den Patienten ist auch ein erhöhter Sorgfaltsmaßstab hinsichtlich der Aufklärung und der informierten Patientenzustimmung vor der Off-Label-Anwendung verpflichtend (siehe Kapitel 1.3.3) (Meschke and Ruppel, 2016).

Dokumentation

Für die Dokumentation der erhöhten Sorgfalt gibt es hinsichtlich Umfang und Art nach § 630f BGB keine Vorgaben. So bleiben Form und Umfang beweiskräftiger Dokumentation, die den Arzt juristisch absichert, offen. Ob die mündliche Aufklärung und Zustimmung genügen oder spezielle Formulare über Abwägung, Aufklärung und Zustimmung Anwendung finden müssen, ist nicht beschrieben. Aus haftungs- und sozialrechtlicher Sicht wird in jedem Fall eine schriftliche Dokumentation empfohlen (Meschke and Ruppel, 2016).

Eine ausführliche Dokumentation ist zudem immer ein Zeitfaktor und Zeit ein knappes Gut im klinischen Alltag. Da der Off-Label-Use in der Palliativmedizin nahezu Routine ist, sind viele Arzneimittel mit den entsprechenden Off-Label-Anwendungen, beispielsweise in der ‚Erweiterten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung‘ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019) aufgeführt und gehören damit zum Behandlungsstandard (sogenannter etablierter Off-Label-Use). Formal müssen für eine solche leitliniengerechte Off-Label-Behandlung die gleiche Aufklärungstiefe und Dokumentation geleistet werden wie für einen nicht evidenten, seltenen oder gar neuen Off-Label-Use. In den derzeitigen Bestimmungen findet sich keinerlei Zusammenhang zwischen Evidenz des Off-Label-Use und den damit verbundenen Pflichten des Arztes.

Patientenzustimmung

Auch die Patientenzustimmung stellt in der Palliativmedizin nicht selten ein Problem dar: Palliativmedizinisch betreute Patienten sind häufig körperlich und kognitiv stark eingeschränkt oder befinden sich gar in einer Notfallsituation, die eine Information und

Zustimmung zum geplanten Prozedere schlicht unmöglich macht (Janzen et al., 2012). Butylscopolaminiumbromid wird als Off-Label-Use in der Terminalphase zur Linderung der Rasselatmung verabreicht und von der S3-Leitlinie Palliativmedizin empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Hierbei handelt es sich um eine von vielen Beispielsituationen, in denen sich nicht nur die Untauglichkeit dieser Regelung offenbart. Des Weiteren wird auch die Sinnhaftigkeit der Aufklärung und Patientenzustimmung, insbesondere in der Terminalphase und von evidenzbasierten Off-Label-Anwendungen, in Frage gestellt.

Zu bedenken ist, dass eine ausführliche Information zu Nutzen und Risiken immer auch die Gefahr birgt, Angst und damit Non-Compliance bei einem Patienten auszulösen (Devine et al., 2018). Da die Entscheidungsfindung für den Mediziner selbst mitunter schwierig ist, kann von einer reellen Einordnung und dementsprechend informierten Zustimmung oder Ablehnung des Patienten nur bedingt ausgegangen werden. Das Selbstbestimmungsrecht des Patienten ist jedoch ein besonders schützenswertes Gut, über das sich keinesfalls leichtfertig hinweggesetzt werden darf.

1.5.3 Kostenübernahme durch die Krankenkasse

Zusätzlich steht die Frage der Kostenübernahme durch die Krankenkasse im Raum, da der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln keine Regelleistung der gesetzlichen Krankenkasse darstellt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a).
Möchte der behandelnde Arzt die Übernahme der Kosten zugesichert bekommen, muss ein umfangreicher Antrag mit der hinreichenden Darstellung der unter Kapitel 1.3.2 dargestellten Kriterien bei der Krankenkasse gestellt werden. Neben der benötigten Zeit der behandelnden Ärzte für die Antragserstellung kommen bei Hinzunahme des MDK (Medizinischer Dienst der Krankenversicherung) auf Veranlassung der Krankenkasse bis zu fünf Wochen für eine fristgerechte Beantwortung hinzu (§ 13 Abs. 3a SGB V). Erfolgt keine fristgerechte Benachrichtigung über die Bewertung des Antrages, so tritt die Genehmigungsfiktion, also die Bewilligung der Kostenübernahme des Off-Label-Use, automatisch in Kraft. In der palliativmedizinischen Praxis steht jedoch kaum ausreichend Zeit zur Verfügung, um die Bewertung der Krankenkasse bis zu fünf Wochen abzuwarten, bevor mit der Off-Label-Use-Therapie begonnen werden kann (Seidenschnur et al., 2017). Im Gesetz (§ 2 Abs. 1a SGB V) ist jedoch ausdrücklich keine Antragsstellung und Bescheidung vor Inanspruchnahme der Leistung gefordert, lediglich die Möglichkeit eines Antrages wird eingeräumt.

Auch das Genehmigungsverfahren hat hinsichtlich Bewilligung und Therapiebeginn einen Einfluss auf die Gleichbehandlung aller Kassenpatienten. Durch die Varianz zwischen den Krankenkassen und der dortigen Bearbeitungspraxis ist das Verfahren durchaus differenziert zu hinterfragen. In kritischen Patientensituationen bleibt dem Arzt nur das Abwarten auf den Bescheid der Krankenkasse und damit die Verzögerung oder Unterlassung einer nötigen Behandlung oder aber die Gefahr eines Regresses in Kauf zu nehmen.
Auch bei der Beantragung eines Off-Label-Use zur Kostenübernahme durch die GKV findet sich ebenfalls keinerlei Proportionalität zwischen Evidenz und Antragspflicht, -art, und -umfang.

1.6 Zielsetzung der Dissertation

Die dargelegten Rahmenbedingungen eines Off-Label-Use in Deutschland stellen praktizierende Mediziner insbesondere in der Palliativmedizin vor erkennbare Herausforderungen und Spannungsfelder: Speziell die komplexe Abwägung der Arzneimitteltherapiesicherheit sowie die Unklarheiten hinsichtlich haftungsrechtlicher Aspekte und Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen sollen hier beispielhaft genannt sein.

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beschreibung und Bewertung von Off-Label-Use in der spezialisierten Palliativversorgung. Für die detailliertere Ausgestaltung der übergeordneten Zielsetzung ergeben sich folgende sekundäre Ziele der Dissertation:

1. Die Ermittlung und Beurteilung des aktuellen wissenschaftlichen Standes im Hinblick auf die Anwendungsquantität und -qualität von Arzneimitteln im Off-Label-Use in der internationalen Palliativmedizin.

2. Die Beschreibung des praktischen Umgangs mit Off-Label-Use an deutschen Einrichtungen der spezialisierten Palliativversorgung.

3. Die Quantifizierung des Off-Label-Use auf einer Palliativstation.

Abschließend sollen mögliche Handlungsoptionen dargestellt werden, die Herausforderungen und Kontroversen im Umgang mit Off-Label-Use, im Besonderen in der Palliativmedizin abbauen könnten.

2 Material und Methoden

Um die zuvor genannten Zielsetzung dieser Dissertation anzunähern, wurden verschiedene Methoden zur Bearbeitung ausgewählt:

1. Recherche und Aggregation der aktuell vorhandenen Datenlage zu Häufigkeit, Handhabung und Wissen hinsichtlich des Off-Label-Use in der internationalen Palliativmedizin: *Systematische Literaturübersicht Off-Label-Use in der Palliativmedizin*

2. Eruierung des Umganges mit Off-Label-Use in der deutschen palliativmedizinischen Praxis: *Querschnittsstudie realisiert als Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner*

3. Analyse des Off-Label-Einsatzes von Arzneimitteln in der deutschen Palliativmedizin: *Retrospektive Querschnittsstudie konzipiert als Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation*

Die einzelnen Methoden werden im Folgenden dargestellt.

2.1 Systematische Literaturübersicht

Mittels einer systematischen Literaturübersicht sollten insbesondere die Prävalenz sowie die Handhabung des Off-Label-Use in der Palliativmedizin bestimmt werden. Zusätzlich sollten das Bewusstsein und der Kenntnisstand der in den Gesundheitsberufen tätigen Personen in Bezug auf den zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz eruiert werden. Ein weiterer zentraler Aspekt der Forschung lag darin, übliche Strategien im Umgang mit Off-Label-Use ausfindig zu machen und zu beschreiben. Dazu wurde nach publizierten Daten in diversen Datenbanken, einschlägigen Fachbüchern und Fachzeitschriften sowie in grauer Literatur recherchiert.

Die systematische Literaturübersicht wurde nach den Vorgaben des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York (University of York, 2009) sowie des PRISMA-Statements (Moher et al., 2009) erstellt. Im Jahr 2019 wurde die systematische Literaturübersicht im Volltext in der Zeitschrift *Palliative Medicine* veröffentlicht (Hagemann et al., 2019a). Die vollständige Publikation ist als Anhang A beigefügt.

2.1.1 Kriterien der Literatursuche

Die Kriterien für die Literatursuche wurden nach dem Schema Population – Intervention – Comparators – Outcome, kurz PICO (Data, 2009; Moher et al., 2009) definiert.

Einschlusskriterien
Gesucht wurde nach Studien, in denen der Off-Label-Use in der Palliativmedizin beschrieben wird. In die Suche wurden randomisierte Kontrollstudien, Kontrollstudien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien, Umfragen, Fallserien, Fallstudien sowie qualitative Studien eingeschlossen.

Einschlusskriterien gemäß dem PICO-Schema waren:

Population

1. Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung in jeglicher Betreuung einer palliativen Einrichtung (stationär, ambulant, Palliativstation, Hospiz, spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV))
2. Angehörige der Gesundheitsberufe

Interventions

Off-Label-Anwendungen von Arzneimitteln

Comparators

In-Label-Anwendungen von Arzneimitteln

Outcomes

1. Quote/Frequenz von Off-Label-Use
2. Bewusstsein in Bezug auf Off-Label-Use von Angehörigen der Gesundheitsberufe
3. Kenntnisse und Haltung von Angehörigen der Gesundheitsberufe hinsichtlich Off-Label-Use
4. Managementstrategien für Off-Label-Use

Ausschlusskriterien
Ausgeschlossen wurden Studien, in denen der Off-Label-Gebrauch einzelner Arzneimittel sowie die Anwendung in anderen medizinischen Fachgebieten beschrieben wurden. Durch die Einbeziehung von Publikationen über einzelne Arzneimittel wäre der Fokus auf die therapeutischen Wirkungen (Nutzen und Risiko) verlagert worden. Diese fielen somit nicht in die Zielsetzung dieser Literaturübersicht.
Zudem wurden Studien ausgeschlossen, die nicht im Volltext zugänglich waren, da allein die Zusammenfassungen nicht die aufgeführten Einschlusskriterien in der erforderlichen Tiefe abbilden konnten. Untersuchungen, die nicht in englischer oder deutscher Sprache abgefasst wurden, konnten aufgrund fehlender anderer Sprachkenntnisse ebenfalls nicht in die Übersichtsarbeit einfließen.

2.1.2 Informationsquellen und Suchstrategie

Es wurden folgende Datenbanken herangezogen:

- Medline via Ovid (1946 - Juli 2018)
- Embase via Ovid (1988 - Juli 2018)
- Web of Science via ISI Web of Knowledge (1900 - Juli 2018)
- Current Contents Connect via ISI Web of Knowledge (1998 - Juli 2018)

Die Suchstrategie enthielt unter anderem folgende Begriffe: off-label-use, palliative care und hospice care.
Ergänzend wurden die Referenzen der identifizierten Studien nach weiteren zutreffenden Veröffentlichungen durchsucht. Zudem wurden relevante Fachzeitschriften (Palliative Medicine, Journal of Pain and Symptom Management, Journal of Palliative Medicine, British Medical Journal Supportive and Palliative Care, Pain Practice, British Medical Journal Quality & Safety) einer händischen Suche unterzogen. Die detaillierte Suchstrategie, inklusiver aller Suchbegriffe, Suchoperatoren und der Anzahl der Ergebnisse, ist in Anhang A (Appendix 1) abgebildet.

2.1.3 Datenselektion

Von den durch die Suchstrategie ermittelten Publikationen wurden zunächst Titel und Zusammenfassungen verwendet, um relevante Artikel für die Übersichtsarbeit zu identifizieren. Für diese Artikel wurde versucht, den Volltext der jeweiligen Studie zugänglich

zu machen, da dies für den Einschluss in diese Übersichtsarbeit unabdingbar war. Die Volltexte der möglicherweise relevanten Artikel wurden anschließend auf das Zutreffen der Einschlusskriterien untersucht.

2.1.4 Datensynthese und -analyse

Damit eine strukturierte Auswertung und ein Vergleich der in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien durchgeführt werden konnte, wurde zunächst ein Datenextraktionsblatt entworfen, der in Anhang A (Appendix 2) aufgeführt wird. Das Extraktionsblatt enthielt die folgenden Felder: Titel, Autoren, Land, Ziel, Studiendesign, Setting (einschließlich Institution und Teilnehmer), Methoden und Ergebnisse. Es wurde zunächst an einer Veröffentlichung (Atkinson and Kirkham, 1999) pilotiert und daraufhin angepasst. Aufgrund des vielfältigen Studienaufbaus und der varianten Studiensettings war keine Metaanalyse möglich, stattdessen wurde eine narrative Synthese der Daten durchgeführt.

2.1.5 Qualitätsanalyse

Die Qualitätsbeurteilung der integrierten Studien diente dazu, die Vergleichbarkeit, Limitationen und eine eventuelle Befangenheit der Autoren zu identifizieren. Untersuchungen wurden weder aufgrund ihrer Güte ausgeschlossen noch wurden sie in der Analyse unterschiedlich gewichtet. Die Qualitätsanalyse wurde basierend auf dem Study Quality Assessment Tool für Beobachtungskohorten- und Querschnittsstudien vom National Heart, Lung and Blood Institute (National Heart Lung and Blood Institute, 2017) durchgeführt.

2.2 Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner

Um eine erste wissenschaftliche Grundlage über das Off-Label-Verordnungsverhalten in der deutschen Palliativmedizin zu erhalten, wurde eine Onlinebefragung unter Palliativmedizinern durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, das Bewusstsein der deutschen Palliativmediziner für Off-Label-Verordnungen sowie deren Entscheidungsgrundlage zu evaluieren. Zudem sollten die Existenz von Vorgaben für Off-Label-Verordnungen ermittelt und damit einhergehende Probleme in der klinischen Praxis beschrieben werden. Die Studie wurde als geschlossene, webbasierte Onlinebefragung konzipiert und im Jahr 2019 publiziert (Hagemann et al., 2019b). Das Ethikkomitee der Ludwig-Maximilians-Universität München hat der Durchführung dieser Studie im Vorfeld zugestimmt (17-645UE). Die Veröffentlichung ist dieser Arbeit in voller Länge als Anhang B beigefügt.

Bei der weiteren Erläuterung der hier angewendeten Methodik wird sich an den CHERRIES-Kriterien für die wissenschaftliche Berichterstattung von Internetbefragungen orientiert (Eysenbach, 2004).

2.2.1 Entwicklung und Pre-Test

Für die Befragung wurden zwei verschiedene Fragebögen entworfen:

1. Eine Version für die medizinische Leitung palliativmedizinischer Einrichtungen sowie
2. eine Version für in solchen Einrichtungen angestellte Ärzte.

Diese Unterscheidung wurde nach einer Diskussion mit Betroffenen beider Gruppen vorgenommen. Daraus ergab sich die Entscheidung, dass sich die unterschiedlichen Aufgabenschwerpunkte in der täglichen Arbeit besser in zwei getrennten Fragebögen abbilden ließen. Folglich ergaben sich differente Schwerpunkte in der jeweiligen Befragung. Der Fokus im Fragebogen für die medizinischen Kräfte in leitender Funktion lag auf organisatorischen Themen, während sich jener für die angestellten Ärzte auf klinische Aspekte konzentrierte. Die kompletten Fragebögen sind in Anhang C einzusehen.

Beide Fragebögen enthielten Fragen aus den Bereichen Teilnehmerdemographie, Dokumentation, Patientenaufklärung, rechtliche Faktoren sowie praktische Aspekte der Off-Label-Verordnungen in der Palliativmedizin.
Insgesamt umfasste der Fragebogen für die medizinische Leitung palliativmedizinischer Einrichtungen 17 gesetzte sowie elf adaptive Fragen, die nur bei definierten Vorantworten gestellt wurden. Zusätzlich wurden Fragen aus den Bereichen Vorhandensein von Standards im Umgang mit Off-Label-Use und Richtlinien für die Verordnung von Off-Label-Use angeführt.
Der Fragebogen für angestellte Ärzte enthielt 23 gesetzte und sechs adaptive Fragen. Ergänzend zu den sich überschneidenden Themen wurde die Entscheidungsgrundlage der Ärzte in Bezug auf die Off-Label-Verordnung abgefragt.

Die Entwicklung der Fragebögen basierte auf der zuvor durchgeführten systematischen Literaturübersicht (Hagemann et al., 2019a). In dieser Arbeit konnten vier auf nationaler Ebene realisierte Umfragen identifiziert werden, in denen Angehörige der Heilberufe zum Off-Label-Use in der Palliativmedizin befragt wurden. Angelehnt an diese Studienresultate

wurden Fragen zu den verschiedenen genannten Aspekten entwickelt, wie beispielsweise die Patientenaufklärung und Dokumentation bei einem Off-Label-Use. Nach derzeitigem Kenntnisstand existierten im deutschsprachigen Raum weder zum damaligen noch zum jetzigen Zeitpunkt (Mai 2021) weitere Umfragen zu diesem Themenkomplex.

Die Pilotierung der Umfrage erfolgte mit sieben Palliativmedizinern, die unterschiedlichen palliativmedizinischen Institutionen aus dem deutschen Bundesgebiet angehörten. Die Fragebögen wurden von den Testern auf ihre inhaltliche und technische Funktionalität hin geprüft und entsprechend dem erhaltenen Feedback angepasst.

2.2.2 Teilnehmerrekrutierung

Im Januar 2018 wurde per E-Mail eine Einladung zur Teilnahme an der Onlineumfrage versendet. Bei den Empfängern handelte es sich um in deutschen spezialisierten Palliativeinrichtungen tätige Personen, die im nationalen, öffentlich zugänglichen Register „Wegweiser Hospiz und Palliativmedizin“ (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, 2017) gelistet waren. Berücksichtigt wurden stationäre und ambulante spezialisierte Palliativeinrichtungen. Ausgeschlossen wurden pädiatrische Palliativangebote, da der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung in der Pädiatrie – unabhängig von einer palliativen Situation – ein häufiges Phänomen ist (Corny et al., 2015). Jeweils zwei und vier Wochen nach Versand der ersten Einladung zur Teilnahme an der Befragung wurde eine Erinnerung an alle Personen versendet, die noch nicht teilgenommen hatten. Die E-Mails enthielten jeweils einen Link, der direkt auf die Startseite der Onlinebefragung führte. Die Plattform und technische Umsetzung für die Umfrage bot die Onlineumfrage-Applikation LimeSurvey (LimeSurvey, 2019).

2.2.3 Administration der Onlinebefragung

Die Applikation LimeSurvey wurde sowohl für die Erstellung und Bereitstellung als auch die Durchführung der Onlineumfrage genutzt. Die Teilnahme war freiwillig, zudem wurden keinerlei Belohnungen oder anderweitige Anreize für die Mitwirkung an der Befragung in Aussicht gestellt. Die Unterscheidung in die beiden unterschiedlichen Teilnehmergruppen (leitende Ärzte / angestellte Ärzte) erfolgte mit Beantwortung der ersten Frage selbstständig durch die Studienteilnehmer.
In Abhängigkeit der genannten Antwort auf die Unterscheidungsfrage wurden dem Teilnehmer die entsprechenden Fragen seiner Teilnehmergruppe präsentiert. Beide Versionen

der Onlinebefragung erstreckten sich über fünf Webscreens. Die Mehrfachteilnahme einer Person wurde durch die Verwendung von einmalig gültige Zugangscodes verhindert.

2.2.4 Datenauswertung

Für die Aus- und Bewertung der Befragung wurden die Standarddefinitionen für Antwort-, Kooperations- und Abbruchraten der American Association for Public Opinion Research (AAPOR) (American Association for Public Opinion Research, 2015) verwendet. Die Freitextfelder wurden manuell ausgewertet, indem nach Stichworten gesucht und diese entsprechend gruppiert wurden.

AAPOR Definitionen

Antwortrate (Response Rate):

$$RR := \frac{I}{I + P + R + NC + O} \tag{1}$$

Kooperationsrate (Cooperation Rate):

$$COOP := \frac{I}{(I + P) + R} \tag{2}$$

Abbruchrate (Refusal Rate):

$$REF := \frac{R}{(I + P) + (R + NC + O)} \tag{3}$$

I = komplette Befragung
P = partielle Befragung
R = Ablehnung oder Abbruch
NC = kein Kontakt
O = Andere

Um die eingegebenen Daten der Teilnehmer auswerten zu können, wurden diese aus der Online-Applikation LimeSurvey exportiert. Die weitere Bearbeitung der Daten erfolgte mittels des Programms Microsoft Excel 2016 MSO (16.0.10827.20118) 64-bit (Microsoft Corporation, 2019). Bei der Datenanalyse wurden sowohl vollständige als auch unvollständige Fragebögen berücksichtigt. Die Antworten aus den vorzeitig abgebrochenen Fragebögen

wurden bis zum Zeitpunkt des Abbruchs als gültige Antworten gezählt. Die deskriptiven Statistiken und Häufigkeitsverteilungen wurden ebenfalls mit dem Programm Excel angefertigt. Eine statistische Korrektur oder Gewichtung der Umfrageelemente wurde dabei nicht vorgenommen.

2.3 Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation

Neben der qualitativen Eruierung des Verordnungsverhaltens anhand der erläuterten Onlinebefragung erfolgte zusätzlich eine exemplarische Quantifizierung des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes an einer deutschen Palliativstation. Die Erörterung der hierfür angewendeten Methoden orientiert sich an den STROBE-Kriterien für Querschnittsstudien (Von Elm et al., 2007). Das Ethikkomitee der Ludwig-Maximilians-Universität München stimmte der Durchführung dieser Studie im Vorfeld zu (19-445). Sie wurde im Jahr 2021 in voller Länge publiziert (Hagemann et al., 2021) und ist dieser Arbeit als Anhang D beigefügt.

2.3.1 Studiendesign

Für die Studie wurden die Patientendatenblätter der Palliativstation der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am LMU Klinikum retrospektiv im Zeitraum vom 1. bis zum 31. Oktober 2017 ausgewertet.

2.3.2 Studiensetting

Die Palliativstation am LMU Klinikum bietet eine palliativmedizinische Versorgung für Patienten mit fortgeschrittenen, nicht-heilbaren Erkrankungen an. Jährlich werden dort etwa 300 Patienten behandelt (286 Patienten im Jahr 2017), von denen circa 40 % wieder nach Hause entlassen werden. Die dort behandelten Patienten leiden überwiegend an bösartigen Erkrankungen (75 %).

2.3.3 Datenerhebung

Es wurden die Verordnungsdaten aus dem Monat Oktober 2017 aller verabreichten Arzneimittel der Palliativstation erhoben. Dies geschah mithilfe eines digitalen Datenextraktionsblattes. Der ausgewertete Monat wurde zufällig aus dem Jahr 2017 ausgewählt und repräsentierte eine leicht überdurchschnittliche Patientenanzahl von 28.

Datenextraktion
Das Datenextraktionsblatt durchlief eine Pilotierung durch zwei Mitarbeiter der Klinik und wurde entsprechend deren Anmerkungen angepasst. Die Datenextraktion selbst wurde von zwei Pharmaziestudenten durchgeführt. Anschließend fand eine Stichprobenüberprüfung zur Evaluierung der Korrektheit und Qualität der Datenerhebung durch zwei Pharmazeuten statt.

Die Datenextraktion umfasste folgende Variablen:

- Wirkstoff
- Handelsname
- Indikation
- Dosierung
- Dosierintervall
- Applikationsweg
- Applikationsform
- Therapiedauer
- Dosistitration

Eine Arzneimittelgabe wurde jeweils in Applikationstagen gezählt, was bedeutet, dass jeder Tag, an dem ein Arzneimittel an einen Patienten verabreicht wurde, gezählt hat und nicht jede einzelne Dosis. Diese Zählweise wurde verwendet, da eine Verzerrung durch kurze oder lange Dosierintervalle vermieden werden sollte. Die Einordnung unklarer Verschreibungsdaten wurde von zwei Pharmazeuten diskutiert, beispielsweise wenn mehrere oder uneindeutige Indikationen für eine Verordnung vorlagen.
Zusätzlich wurden anonym Patientendaten zum Alter, Geschlecht und zur Erkrankung (bösartig/nicht-bösartig) erfasst.

2.3.4 Bewertungsgrundlage der Daten

Die erhobenen Daten wurden anschließend mit den Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels verglichen. Ein Applikationstag wurde dann als Off-Label-Applikationstag gewertet, wenn das Arzneimittel für einen nicht in der Fachinformation aufgeführten Aspekt hinsichtlich Indikation, Dosierung, Dosierintervall, Applikationsweg, Applikationsform oder Therapiedauer angewendet wurde, beispielsweise, wenn Morphin für eine zugelassene

Off-Label-Use-Typen	Erläuterung	Beispiel
Indikation	Anwendung in nicht zugelassene Indikation	Morphin bei Dyspnoe
Dosierung	Anwendung höhere / niedrigere Dosierung	Citalopram 40 mg/Tag; >65 Jahre
Dosierintervall	längere / kürzere Dosierintervalle	1 x tägl. neues Fentanyl-Pflaster
Applikationsweg	nicht zugelassener Applikationsweg	subkutane Applikation Midazolam
Applikationsform	Abweichung von zugelassener Applikationsform	Dauerinfusion Levetiracetam
Therapiedauer	längere / kürzere Therapie	Metoclopramid >10 Tage
Dosistitration	abweichendes Dosistitrationsschema von Zulassung	Dosis Pregabalin jeden Tag erhöhen

Abbildung mit Genehmigung der BMJ Publishing Group LTD.

Tabelle 1: Erläuterung der Off-Label-Use-Typen mit Beispielen aus der Palliativmedizin

Indikation (Schmerzen) eingesetzt, aber mit anderen Arzneimitteln zur Infusion gemischt wurde. Weitere Beispiele für verschiedene Typen des Off-Label-Use finden sich in Tabelle 1 wider. Als Bewertungsgrundlage bezüglich der Frage, ob ein Off-Label-Use vorlag, diente in der Studie die Definition der FDA (Stafford, 2008; FDA, 2019). Näheres hierzu wurde in Kapitel 1.2 beschrieben.

Vergleich mit Therapieempfehlungen

Anschließend wurden die identifizierten Off-Label-Anwendungen mit den Therapieempfehlungen der deutschen ‚S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung' (Leitlinienprogramm Onkologie, 2015) und dem Standardwerk für Arzneimitteltherapien in der Palliativmedizin (Rémi et al., 2018a) verglichen. Ziel war es, zu identifizieren, ob es sich bei den zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendungen um eine offizielle und/oder akzeptierte Therapieempfehlung gehandelt hat.

Einteilung der Arzneimittel nach palliativmedizinischer Relevanz

Eine Gruppe, bestehend aus zwei Pharmazeuten und einem Arzt, teilte die aufgezeichneten Arzneimittel in drei Kategorien ein. Dabei basierte die Zuordnung eines Arzneimittels auf der Einschätzung der Gruppe bezüglich seiner Relevanz in der palliativmedizinischen Symptomkontrolle. Die Kategorien gliederten sich in: 1. hohe Relevanz, 2. mittlere Relevanz und 3. geringe Relevanz. Die Einstufung je nach Relevanz beruht auf publizierten palliativmedizinischen Daten sowie persönlichen Erfahrungen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2015; World Health Organization, 2013).

Die erste Gruppe *‚hohe Relevanz'* vereinte unter sich die regelhaft verwendeten Arzneimittel in der palliativmedizinischen Symptomkontrolle, wie beispielsweise Opioide, nicht-opioide

Analgetika, Antiemetika, Antipsychotika, Benzodiazepine, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Laxantien, Anticholinergika und Ketamin.
Gruppe zwei *‚mittlere Relevanz‘* beinhaltete Arzneimittel, die zur Prävention drohender Komplikationen dienten, wie zum Beispiel Antikoagulantien und Levothyroxin, aber keinen nennenswerten Einsatz bei belastenden Symptomen fanden. Außerdem befanden sich in dieser Gruppe weniger häufig genutzte Medikamente wie Bisphosphonate. Auch Arzneimittel mit einer fraglichen Indikation im palliativen Kontext (Protonenpumpeninhibitoren, Hypnotika) sind einer mittleren Relevanz zugeordnet worden.
Die dritte Gruppe, Arzneimittel mit einer *‚geringen Relevanz‘*, bestand primär aus Arzneimitteln, die für Komorbiditäten eingesetzt wurden und bisher keinen oder kaum Effekte auf belastende Symptome vorweisen konnten, wie beispielsweise Antihypertensiva und Antidiabetika.

2.3.5 Datenauswertung

Die Datenextraktion wurde mit dem Programm Microsoft Excel 2016 MSO (16.0.10827.20118) 64-bit digital erfasst (Microsoft Corporation, 2019). Die weitere Bearbeitung und Auswertung der Daten erfolgten ebenfalls mithilfe des Programms. Unter anderem wurden die Wirkstoffe gruppiert und tabellarisch entsprechend aufbereitet, so dass eine Summierung und Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Off-Label-Typen möglich waren. Gleichermaßen wurden die Gruppierung und Auswertung nach pharmazeutischer Relevanz vollzogen. Ein Auszug aus der Auswertungstabelle ist in Abbildung 1 zu sehen.

Wirkstoff	Applikations-tage	Tage In-Label-Use	Tage Off-Label-Use	Anteil Off-Label-Use
Ambroxol	33	9	24	72,73%
Amlodipin	22	22	0	0,00%
Amphomoronal	2	0	2	100,00%
Apixaban	14	14	0	0,00%
Bicalutamid	13	13	0	0,00%
Bicanorm	4	4	0	0,00%
Bisoprolol	10	0	10	100,00%
Bricanyl	4	1	3	75,00%
Buprenorphin	4	4	0	0,00%
Buscopan	28	1	27	96,43%

grün = Gruppe 1: hohe Relevanz; blau = Gruppe 2: mittlere Relevanz; rot = Gruppe 3: geringe Relevanz

Abbildung 1: Auszug aus der Auswertungstabelle nach Wirkstoffen und Einteilung nach pharmazeutischer Relevanz

3 Ergebnisse

Im Folgenden soll der Erkenntnisgewinn der verschiedenen Untersuchungen dargestellt werden. Zum Teil bauen die Projekte respektive die daraus resultierenden Ergebnisse aufeinander auf. Die Vorstellung dieser orientiert sich weiterhin an der im Kapiel 1.6 und im methodischen Kapitel 2 eingeführten Reihenfolge:

1. Systematische Literaturübersicht
2. Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner
3. Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation

3.1 Systematische Literaturübersicht

Die Ergebnisse der systematischen Literaturübersicht wurden gemäß den in Kapitel 2.1 genannten Methoden (University of York, 2009; Moher et al., 2009) zusammengetragen und sollen auch im Weiteren nach diesen vorgestellt werden. Im Jahr 2019 wurden die Ergebnisse bereits publiziert (Hagemann et al., 2019a). Die Übersichtsarbeit ist dem Anhang A zu entnehmen.

3.1.1 Studienauswahl

Insgesamt konnten bei der Literaturrecherche für die zuvor definierten Kriterien 2785 Suchergebnisse identifiziert werden. Nach Ausschluss von Doppelungen und Sichtung der Titel sowie der Zusammenfassungen ergab die Suche 13 passende Treffer, deren Volltexte eingesehen wurden. Anschließend konnten acht in die Literaturübersicht eingeschlossen werden. Fünf Treffer wurden aufgrund der im Vorfeld festgelegten PICO-Kriterien aus der Studie ausgeschlossen. Der schematische Ablauf der Studienauswahl ist im PRISMA-Flussdiagramm (siehe Abb. 2) dargestellt.

3.1.2 Studiencharakteristiken

Die eingeschlossenen Studien wurden innerhalb einer Zeitspanne von 18 Jahren (1999 – 2017) publiziert. Vier der acht Studien basierten auf Umfragen, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich ist (Toscani et al., 2009; Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001; To et al., 2013). Bei den anderen vier handelte es sich um Querschnittsstudien, wie ebenfalls der

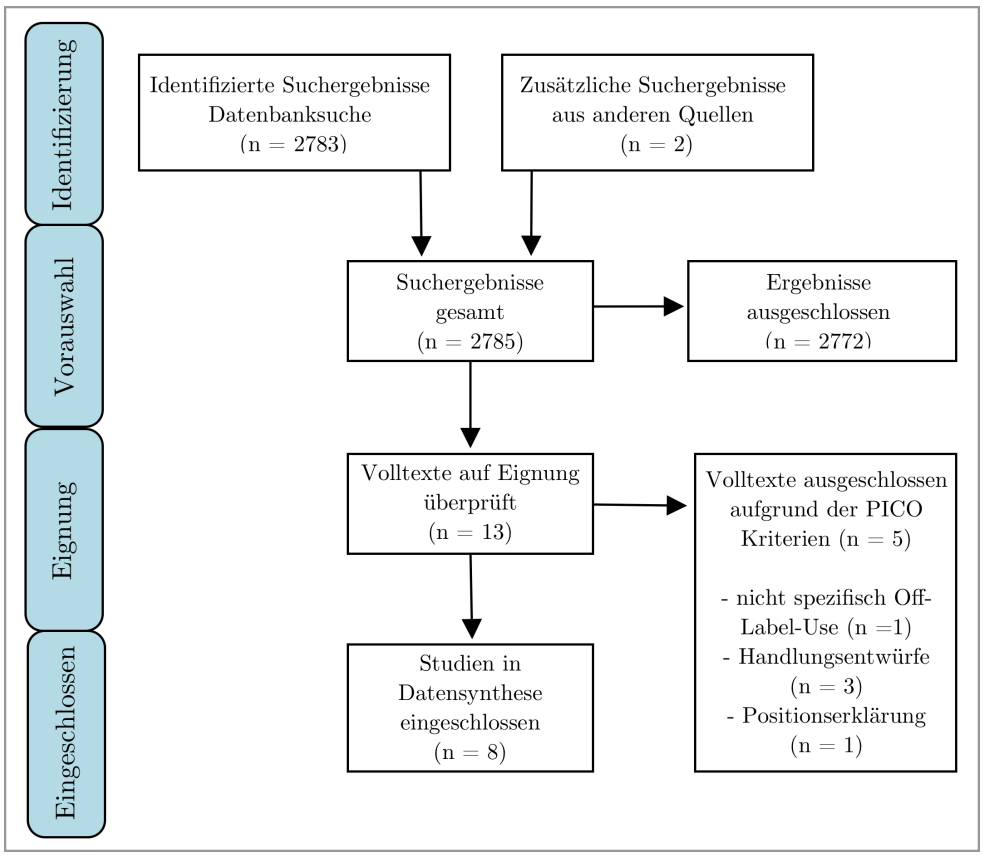


Abbildung mit Genehmigung der SAGE Publications Inc

Abbildung 2: PRISMA Flussdiagramm

Tabelle 3 zu entnehmen ist (Atkinson and Kirkham, 1999; Kwon et al., 2017; Todd and Davies, 1999; Ramírez et al., 2015).

Die Publikationen beschrieben die Praxis, das Bewusstsein, sowie den Wissensstand in Bezug auf Off-Label-Use in fünf verschiedenen Ländern. Die Studien stammten aus dem Vereinigten Königreich (n = 4) (Atkinson and Kirkham, 1999; Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001; Todd and Davies, 1999), Italien (n = 1) (Toscani et al., 2009), der USA (n = 1) (Kwon et al., 2017), Spanien (n = 1) (Ramírez et al., 2015), Australien (n = 1) und Neuseeland (n = 1) (To et al., 2013). Die beiden letzteren Länder wurden in einer Studie zusammengefasst.

Entsprechend der durchgeführten Qualitätsanalyse wurde die Güte für drei Studien als „gut“ (Kwon et al., 2017; Toscani et al., 2009; To et al., 2013) oder „gering“ (Pavis and Wilcock, 2001; Ramírez et al., 2015; Todd and Davies, 1999) kategorisiert. Zwei Studien wurden als „angemessen“ (Culshaw et al., 2013; Atkinson and Kirkham, 1999) eingeschätzt.

Titel der Publikation	**Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: Survey of specialists in the UK**	**Off-label prescribing in palliative care: A survey of independent prescribers**	**Off-label prescriptions in Italian hospices: A national survey**	**Off-label prescribing in palliative care - A cross-sectional national survey of Australian palliative medicine doctors**
Autor	Pavis & Wilcock	Culshaw et al.	Toscani et al.	To et al.
Jahr	2001	2013	2009	2013
Land	Vereinigtes Königreich	Vereinigtes Königreich	Italien	Australien / Neuseeland
Design	Umfrage	Umfrage	Umfrage	Umfrage
Setting	182 palliativmedizinische Einrichtungen	ausgewählte Mitglieder von palliativedrugs.com	gelistete Palliativstationen in der Italian Society for Palliative Care	alle Mitglieder in der Australia and New Zealand Society of Palliative Medicine
Evaluation	Umfragethemen: Patientenzustimmung, Dokumentation, Information anderer Professionen	Umfragethemen: Dokumentation, Patienteninformation und -zustimmung	gemeldete Verordnungen geprüft gegen Zulassung; Evidenz überprüft; Klassifikation nach Ferner	Umfragethemen: Ziel Palliativmedizin, Erfahrungsschatz, meistgenutzter Off-Label-Use; Klassifikation
Ergebnisse	64 % Antwortrate; < 5 % immer Patientenzustimmung verbal, Information anderer Professionen. Unpraktisch Patientenzustimmung einzuholen - Angst	9 % Antwortrate; 15 % Richtlinien für Off-Label-Use; 22 % niemals Patientenzustimmung, wenig Evidenz für Off-Label-Use	80 % Antwortrate, 3555 Verordnungen, 4.5 % Off-Label-Use für 128 Patienten, 64.8 % Off-Label wegen subkutan	49 % Antwortrate. 89 % keine Richtlinien Off-Label-Use, 20 % nie Patientenzustimmung oder Dokumentation
Qualität	gering	angemessen	gut	gut

Abbildung mit Genehmigung der SAGE Publications Inc

Tabelle 2: Verkürzte Übersicht der eingeschlossenen Umfragestudien

Eine ausführliche Aufbereitung der Qualitätsanalyse und der entsprechend bewerteten Parameter findet sich in Anhang A (Appendix 3). Eine Metaanalyse konnte aufgrund der Heterogenität der Methoden und Ergebnisdarstellungen nicht durchgeführt werden.

3.1.3 Studiensetting

Die ausgewählten Studien konnten für die narrative Datensynthese in zwei Gruppen aufgeteilt werden: Vier wurden auf einzelnen Palliativstationen durchgeführt (Atkinson and

Titel der Publikation	Unlicensed use for medication in a palliative care unit	Use of unlicensed medication in palliative medicine	Off-label prescriptions in palliative care patients at home care unit	Off-label medication use in the inpatient palliative care unit
Autor	Atkinson & Kirkham	Todd & Davies	Oliete Ramiréz et al.	Kwon et al.
Jahr	1999	1999	2015	2017
Land	Vereinigtes Königreich	Vereinigtes Königreich	Spanien	USA
Design	Querschnittsstudie	Querschnittsstudie	Querschnittsstudie	Querschnittsstudie
Setting	Palliativstation (10 Betten)	Palliativstation	SAPV	Palliativstation
Evaluation	Indikationen gegen Zulassung geprüft, Kategorisierung nach Ferner; Applikationsweg dokumentiert	Zulassung, Klinische Studie/ärztliche Ausnahmeregelung	Zulassung	FDA Zulassungen, Kategorisierung nach Ferner
Ergebnisse	32 % Off-Label-Use, 17 % Off-Label-Use durch andere klinische Situation, 15 % Off-Label-Use nicht zugelassen, aber evident	14.5 % Off-Label-Use zugelassen in anderer klinischen Situation, 11.5 % nicht zugelassener Applikationsweg	15.9 % Off-Label-Use, bei 77 % der Patienten	35 % Off-Label-Use, davon 70 % stark evident, 19 % moderat/schwach, 4 % keine, 11 % kontraindiziert
Qualität	angemessen	gering	gering	gut

Abbildung mit Genehmigung der SAGE Publications Inc

Tabelle 3: Verkürzte Übersicht der eingeschlossenen Querschnittsstudien

Kirkham, 1999; Kwon et al., 2017; Ramírez et al., 2015; Todd and Davies, 1999), während die anderen vier vielfältige Aspekte des Off-Label-Use auf nationaler Ebene beschrieben (Toscani et al., 2009; Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001; To et al., 2013).

3.1.4 Off-Label-Use einzelner Palliativstationen: Datensynthese

Vier der acht Studien wurden auf einzelnen Palliativstationen durchgeführt. Ziel dabei war es, die Quantität von Off-Label-Use in der Palliativmedizin zu identifizieren. Dazu wurden in den Studien alle Verschreibungen über einen bestimmten Zeitraum ausgewertet. Während die Daten in zwei Arbeiten über vier Monate analysiert wurden (Kwon et al., 2017; Todd and Davies, 1999), waren es bei den anderen beiden eine Auswertung über sechs Monate (Atkinson and Kirkham, 1999; Ramírez et al., 2015).

In drei Studien wurden Verordnungen über den gesamten stationären Aufenthalt der Patienten hinweg ausgewertet (Kwon et al., 2017; Atkinson and Kirkham, 1999; Todd and Davies, 1999), während eine Studie (Ramírez et al., 2015) lediglich die Medikation vor Aufnahme in eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung betrachtete.

Die Methoden zur Aufzeichnung der Verordnungsdaten wurden nicht in allen Arbeiten eindeutig erläutert, beispielsweise blieb unklar, ob jede Gabe eines Arzneimittels oder nur der Verabreichungstag gezählt wurde. Eine spezifische Besonderheit in den Studien von Atkinson and Kirkham, 1999 sowie Kwon et al., 2017 lag darin, dass ausschließlich Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen in die Studien inkludiert wurden. Zudem wurden in beiden Studien alle regelmäßigen sowie bedarfsorientierten Verordnungen betrachtet. Dabei wurden verschiedene Applikationswege und Verordnungen des gleichen Wirkstoffes für unterschiedliche Indikationen als separates Verordnungsereignis gewertet.
Off-Label-Use wurde in allen Studien anhand vielfältiger Quellen identifiziert, beispielsweise mit der *Micromedex Datenbank*© (Kwon et al., 2017), dem Datenblattkompendium der Association of the British Pharmaceutical Industry (Atkinson and Kirkham, 1999) und den Summary of Product Characteristics (Ramírez et al., 2015).

Kategorisierung von Off-Label-Use
Zur Kategorisierung der Erkenntnisse wurden verschiedene Strategien ausgewählt: Atkinson and Kirkham, 1999 nutzten eine Kategorisierung nach Ferner, 1996, eine vergleichbare Zuordnung wurde von Kwon et al., 2017 verwendet. Im Rahmen der Kategorisierungen wurden neben der zugelassenen Indikation auch die vorhandene Evidenz des jeweiligen Off-Label-Use betrachtet. In Tabelle 4 ist die Kategorisierungssystematik nach Ferner dargestellt, an der sich die genannten Studien orientierten. Allein die Studie von Kwon et al., 2017 spezifizierte zusätzlich, mit welcher Methodik die zugrunde liegende Evidenz für einen Off-Label-Use gemessen wurde.
Die absolute Anzahl der ausgewerteten Verordnungen über den jeweiligen Studienzeitraum reichte von 678 (Ramírez et al., 2015) bis 6276 (Kwon et al., 2017). Die Häufigkeit von Off-Label-Verordnungen variierte dabei zwischen 14.5 % (Todd and Davies, 1999) und 35 % (Ramírez et al., 2015). In zwei Studien (Ramírez et al., 2015; Atkinson and Kirkham, 1999) wurden die meisten Arzneimittel zwar für die in der Zulassung aufgeführte Indikation verordnet, jedoch in einer abweichenden klinischen Situation angewendet. Ein Beispiel hierfür ist Midazolam, das nur für den Einsatz in der Intensivmedizin oder präoperativ

Kategorisierung nach Ferner	
A	Von der FDA für die angewendete Indikation zugelassen
B	Von der FDA für die angewendete Indikation zugelassen, jedoch für eine andere klinische Situation
C	Nicht von der FDA zugelassen für die angewendete Indikation, jedoch große Evidenz vorhanden
D	Nicht von der FDA zugelassen für die angewendete Indikation, jedoch moderate Evidenz vorhanden
E	Nicht von der FDA zugelassen für die angewendete Indikation, jedoch geringe Evidenz vorhanden
F	Nicht von der FDA zugelassen für die angewendete Indikation, keine Evidenz vorhanden
G	Kontraindikation

Abbildung mit Genehmigung der SAGE Publications Inc

Tabelle 4: Kategorisierung nach Ferner

zugelassen ist. Bei einer weiteren häufigen Konstellation wurden die Arzneimittel entgegen der zugelassenen Applikationsart subkutan verabreicht.

In den meisten Fällen wurde der Off-Label-Use durch Literaturnachweise gestützt, allerdings war in zwei Studien nicht klar, welche Literatur von welcher Qualität für die Bewertung herangezogen wurde (Ramírez et al., 2015; Todd and Davies, 1999). Kwon et al., 2017 gaben an, dass 70 % der Off-Label-Verordnungen eine große zugrunde liegende Evidenz aufwiesen. Atkinson and Kirkham, 1999 fanden 97 % der Off-Label-Verordnungen in der Literatur, gaben jedoch keine weitere Spezifikation der Evidenz an.

Anwendungsgebiete von Off-Label-Use

In den eingeschlossenen Studien bildeten die häufigsten Indikationen für die Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use Agitation, Sedierung und Delir (Atkinson and Kirkham, 1999; Kwon et al., 2017). Weitere mehrfach genannte klinische Symptome als Auslöser eines Off-Label-Use waren Dyspnoe, Hypersalivation, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen und Angst (Atkinson and Kirkham, 1999; Kwon et al., 2017).
Häufig außerhalb der Zulassung angewendete Wirkstoffe waren außerdem Haloperidol, Chlorpromazin, Dexamethason, Glycopyrrolat, Hydromorphon und Morphin (Kwon et al., 2017).

3.1.5 Off-Label-Use auf nationaler Ebene: Datensynthese

In der zweiten Gruppe wurden die national ausgelegten Studien betrachtet. Von vier Umfragestudien fokussierten sich drei auf den aktuellen praktischen Umgang mit Off-Label-Use hinsichtlich existierender Richtlinien, das Einholen von Patientenzustimmungen

und der Dokumentation (Toscani et al., 2009; Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001). To et al., 2013 untersuchten zusätzlich Arzneimittel/Indikation- Kombinationen und klassifizierten diese als ‚nicht-zugelassen', ‚Off-Label-Use' oder ‚In-Label-Use'. Lediglich eine der Studien zielte außerdem darauf ab, das Ausmaß von Off-Label-Use Verschreibungen zu quantifizieren. Dazu meldeten die Ärzte eine Woche lang alle Verordnungen an die Studienautoren (Toscani et al., 2009).
Bei drei Arbeiten wurden die Teilnehmer auf das ärztliche Personal beschränkt (Toscani et al., 2009; Pavis and Wilcock, 2001; To et al., 2013). Culshaw et al., 2013 schlossen zudem das in der Palliativmedizin tätige Pflegepersonal und Pharmazeuten mit ein.
Toscani et al., 2009 inkludierten in ihre Studie die Daten aus 53 italienischen Hospizen von 507 Patienten. Die meisten dieser Patienten hatten eine Tumordiagnose als Primärdiagnose. 159 (4.5 %) von 3555 Verordnungen wurden für Indikationen ausgestellt, die nicht in der Marktzulassung aufgeführt waren. Zudem erhielten 185 Patienten im Durchschnitt 2.2 subkutane Injektionen pro Tag. Davon waren 64.8 % der subkutanen Injektionen ein Off-Label-Use im Sinne eines Verstoßes gegen die von der Marktzulassung abgedeckten Parameter (Toscani et al., 2009).
Eine interne Richtlinie für Off-Label-Use existierte in 15 der 53 Hospize. Das Hauptaugenmerk dieser Vorschriften lag zumeist darauf, nach erfolgter Aufklärung der Patienten deren Einverständnis einzuholen. Etabliert wurden die Richtlinien in neun Fällen individuell vom Hospiz-Team, in den anderen sechs von einem Krankenhaus oder dem medizinischen Belegteam.

Die Verfügbarkeit solcher Richtlinien differierte zwischen den einzelnen Ländern. Im Vereinigten Königreich gaben 15 % (Culshaw et al., 2013) der palliativmedizinischen Institutionen an, Richtlinien hinsichtlich Off-Label-Use zu besitzen, in Australien 11 % (To et al., 2013) und in Italien 28 % (Toscani et al., 2009). Culshaw et al., 2013 erklärten die niedrige Rate damit, dass den Studienteilnehmern möglicherweise die Existenz derartiger Richtlinien nicht bewusst war.

Dokumentation und Patientenzustimmung

Einen beachtenswerten Unterschied gab es ebenfalls hinsichtlich der Zurverfügungstellung von Informationen an Patienten und/oder das Pflegepersonal sowie der Dokumentation von Off-Label-Use.

Pavis and Wilcock, 2001 beschrieben in ihrer Studie, dass 50 % der Verordner keine Aktennotizen machten, 93 % zu keinem Zeitpunkt eine schriftliche und 38 % niemals eine verbale Patientenzustimmung einholten. In der Studie von Culshaw et al., 2013, die ebenfalls im Vereinigten Königreich angefertigt wurde, gaben bereits 65 % der Verordner an, Off-Label-Use zu dokumentieren. 21 % der Teilnehmer teilten mit, den betroffenen Patienten immer die Gründe für einen Off-Label-Use darzulegen (Culshaw et al., 2013). Die Teilnehmer beider Studien erklärten, dass sie im Hinblick auf das Einholen der Patientenzustimmung grundsätzlich keinen Unterschied zwischen der Anwendung von Arzneimitteln innerhalb und außerhalb der Zulassung machten.

Ebenso stellten Toscani et al., 2009 fest, dass die meisten Richtlinien in italienischen Krankenhäusern das Einholen der Patientenzustimmung abdeckten. Im Vergleich dazu berichteten To et al., 2013, dass eine Dokumentation des Off-Label-Use bei 20 % der Fälle in Australien/Neuseeland überhaupt nicht stattfand und die Umfrageteilnehmer zudem weder schriftlich noch verbal die Zustimmung der Patienten einholten.
Die Teilnehmer der Studie von Pavis and Wilcock, 2001, die angaben, dass weder eine Dokumentation erfolgte noch Patientenzustimmungen eingeholt wurden, begründeten dies damit, dass die Umstände unpraktikabel gewesen seien, die Informationen potenziell Angst bei Patienten hätten auslösen können und für etablierte Off-Label-Anwendungen keine Notwendigkeit gesehen wurde.

Weitere Feststellungen

Die in den Studien genannten zulassungsüberschreitend angewendeten Wirkstoffe Ketamin, Octreotid und Clonazepam waren sowohl im Vereinigten Königreich als auch in Australien/Neuseeland vertreten (Culshaw et al., 2013; To et al., 2013). In drei Arbeiten führten die Teilnehmer außerdem Gabapentin als Beispiel für Off-Label-Use an, obwohl es für genannte Indikationen wie als Co-Analgetikum bei Tumorschmerzen seit einigen Jahren zugelassen ist.
Mit Blick der in der Palliativmedizin Beschäftigten auf die Anforderungen eines Off-Label-Use wurden die Impraktikabilität der routinemäßigen Einholung der schriftlichen Patientenzustimmung sowie das Auslösen von Angst durch Erörterung des Off-Label-Einsatzes genannt (Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001). Off-Label-Use wurde von einigen Teilnehmern generell als eine Herausforderung in der klinischen Praxis angesehen.

3.2 Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner

Die Darstellung der Resultate der Onlinebefragung von Palliativmediziner orientiert sich, wie auch schon die Ausführungen im Methodenteil, an den CHERRIES-Kriterien (Eysenbach, 2004). Im Jahr 2019 wurden die Studienergebnisse veröffentlicht (Hagemann et al., 2019b).

Kenngrößen der Umfrage

Von 605 versendeten E-Mails wurden 578 (96 %) erfolgreich zugestellt. Es konnten 27 E-Mails nicht erfolgreich zugestellt werden. Dem Link zur Umfrage folgten 211 Personen, insgesamt erhielten wir 149 Antworten. Eine Übersicht des Umfrageablaufes bietet Abbildung 3.

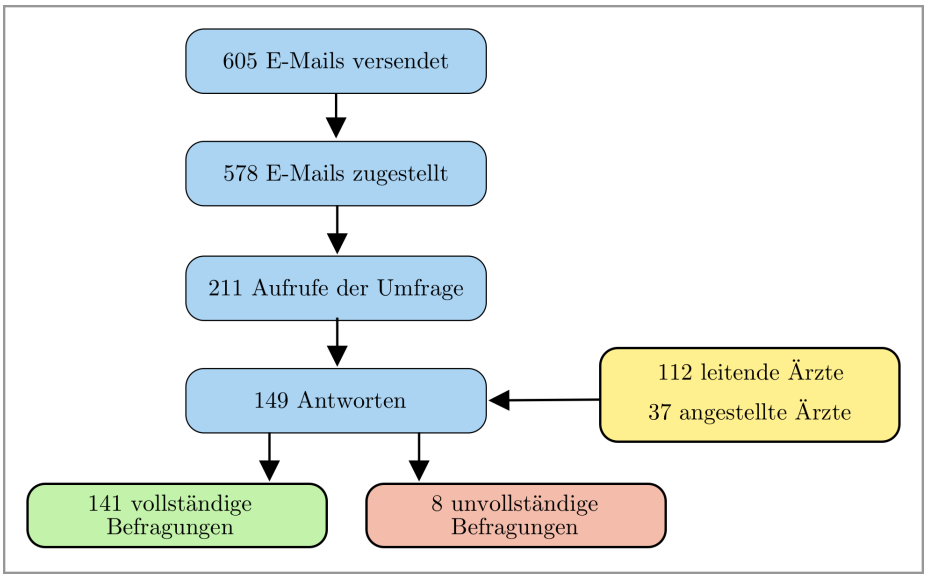


Abbildung 3: Übersicht Umfrageablauf

Vollständig beantwortet wurden 141 Fragebögen, acht wurden teilweise abgeschlossen. Gemäß den AAPOR-Definitionen (American Association for Public Opinion Research, 2015) errechneten wir verschiedene Kenngrößen. Die zugrundeliegenden Formeln sind im Kapitel 2.2.4 dargestellt. Demnach betrug die Antwortrate (1) 23.3 % (141/605), die Kooperationsrate (2) 66.8 % (141/211) und die Abbruchrate (3) 10.2 % (62/605).

Teilnehmerstruktur

Die demographischen Daten waren in dieser Umfrage wie folgt verteilt: Die männlichen Teilnehmer überwogen mit 57 % (n = 85). Die meisten Mitwirkenden waren älter als 50 Jahre (n = 102; 68 %) und praktizierten seit mehr als 20 Jahren als Mediziner (n = 103; 69 %).

Die Palliativmediziner in leitender Funktion stellten die klare Mehrheit der Teilnehmer dar (n = 112; 75 %), während sich nur 37 angestellte Palliativmediziner (25 %) an der Befragung beteiligten. Drei leitende und fünf angestellte Palliativmediziner beendeten die Umfrage nicht.
Der Großteil der Ärzte praktizierte in der Palliativmedizin bereits seit mehr als fünf Jahren (n = 117; 79 %). Die am häufigsten genannten Tätigkeitsfelder waren die SAPV (n = 71; 48 %) und die Palliativstation (n = 63; 43 %). Die Mehrzahl der Befragten (n = 136; 91 %) begleiteten mehr als 100 Patienten pro Jahr.

3.2.1 Antworten der Palliativmediziner in leitender Funktion

Insgesamt nahmen 112 leitende Ärzte einer palliativmedizinischen Einrichtung an der Umfrage teil. Davon leiteten 55 (49 %) eine Palliativstation und 45 (40 %) ein SAPV-Team.
In den meisten Einrichtungen (n = 95; 85 %) waren keine Richtlinien oder eine andere Art von Empfehlung für den zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz implementiert. Eine ähnlich hohe Anzahl der Befragten teilte mit, dass es in ihren Institutionen kein einheitliches Vorgehen gab, um die Patienten über einen Off-Label-Use zu informieren (n = 89; 79 %) oder die Patientenzustimmung einzuholen (n = 92; 82 %). Keine der palliativmedizinischen Einrichtungen sammelte und/oder evaluierte Daten hinsichtlich des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes.
Die Mehrheit der leitenden Palliativmediziner (n = 95; 85 %) gab zudem an, dass keine spezifischen Bedingungen an einen Off-Label-Use geknüpft waren, beispielsweise das Vorliegen einer akuten Exazerbation. Nur fünf (4 %) Palliativstationen und zehn (9 %) SAPV-Teams hatten solche Rahmenbedingungen für Off-Label-Anwendungen erlassen. Dabei hatten 14 dieser 15 Einrichtungen mit selbst auferlegten Richtlinien weitere besondere Vorgaben bezüglich der Verschreibung eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung. Einige Institutionen verlangten zum Beispiel das Vieraugenprinzip bei Ausstellung von Off-Label-Verordnungen. In elf der 15 Einrichtungen existierten zwei oder mehr dieser zusätzlichen Regularien im Zusammenhang mit einer Off-Label-Verordnung. Diese bezogen sich unter anderem auch auf die Dokumentation oder das Einholen einer Patientenzustimmung. Die Verordnung zulassungsüberschreitender Therapien war laut 37 Teilnehmern (33 %) nur bestimmten Teammitgliedern ihrer Einrichtung gestattet. Dies waren in 28 von 37 Fällen (76 %) Ärzte mit der Zusatzqualifikation Palliativmedizin.

Die Frage, ob Regeln in Bezug auf die Dokumentation von Off-Label-Use existierten, konnten nur wenige Teilnehmer bejahen. Lediglich sechs Palliativstationen (5 %) und zehn SAPV-Teams (9 %) hatten diesbezüglich Vorgaben erlassen. Weiterhin schien die Begutachtungsbeauftragung von Krankenkassen zwecks Kostenübernahme der Off-Label-Therapien in der alltäglichen Praxis eine untergeordnete Rolle zu spielen und nicht regelhaft zum Prozess zu gehören (Palliativstationen: n = 4; 4 %; SAPV: n = 8; 7 %). Vorgaben hinsichtlich des Einholens einer Patientenzustimmung zu einem Off-Label-Use existierten in 19 der 112 Einrichtungen (17 %). Dabei gab es zwischen Palliativstationen (n = 11/55; 20 %) und SAPV-Teams (n = 8/45; 18 %) keinen Unterschied.
Von den 112 teilnehmenden Palliativmedizinern in leitender Funktion hinterließen 62 (55 %) bei den offen gestellten Fragen oder im Kommentarfeld zum Off-Label-Use und den dazugehörigen Herausforderungen im klinischen Alltag ergänzende Kommentare. Eine Vielzahl der Anmerkungen bezog sich auf die Unkenntnis als Verordner im Hinblick auf Off-Label-Use, im Sinne eines regelhaften zulassungsüberschreitenden Einsatzes von Arzneimitteln ohne das Bewusstsein, dass es sich dabei um einen Off-Label-Use handelt (n = 11/62; 18 %). Außerdem spielten Unsicherheiten hinsichtlich der Fortführung von Off-Label-Therapien außerhalb der palliativmedizinischen Betreuung eine Rolle, beispielsweise der Einsatz von Opioiden für Dyspnoe (n = 10/62; 16 %). Gewisse Arzneimittelanwendungen sind in der Palliativmedizin durchaus etabliert, jedoch in anderen Fachrichtungen weniger präsent und unterliegen somit der Gefahr, missinterpretiert zu werden. Weitere Schwachstellen, die seitens der Teilnehmer benannt wurden, waren der Mangel an Richtlinien und Informationen über Off-Label-Use (n = 9/62; 15 %). Andererseits gab es auch 22 Stimmen leitender Palliativmediziner, die keinerlei Herausforderung in der Bewältigung des klinischen Alltags mit Off-Label-Use sahen.

3.2.2 Antworten der angestellten Palliativmediziner

Insgesamt nahmen 37 angestellte Palliativmediziner an der Umfrage teil. Die befragten Mediziner nannten als Entscheidungsgrundlage für oder gegen einen Off-Label-Use am häufigsten ihren Erfahrungsschatz (n = 30; 81 %). Weiterhin wurden der Austausch mit Kollegen (n = 27; 73 %) und die Recherche in der Fachliteratur (n = 21; 57 %) angeführt.

Hinsichtlich der Häufigkeit und Evidenz von Off-Label-Verordnungen gaben sieben (19 %) Ärzte an, mehrere Male pro Monat Arzneimittel mit nur geringer oder keiner zugrunde liegenden Evidenz zulassungsüberschreitend zu verordnen. Weitere 17 (46 %) teilten mit,

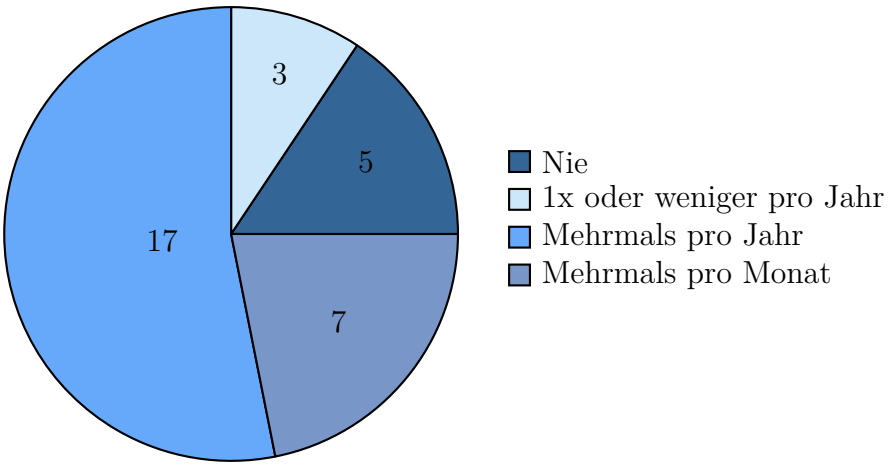


Abbildung mit Genehmigung von Taylor & Francis

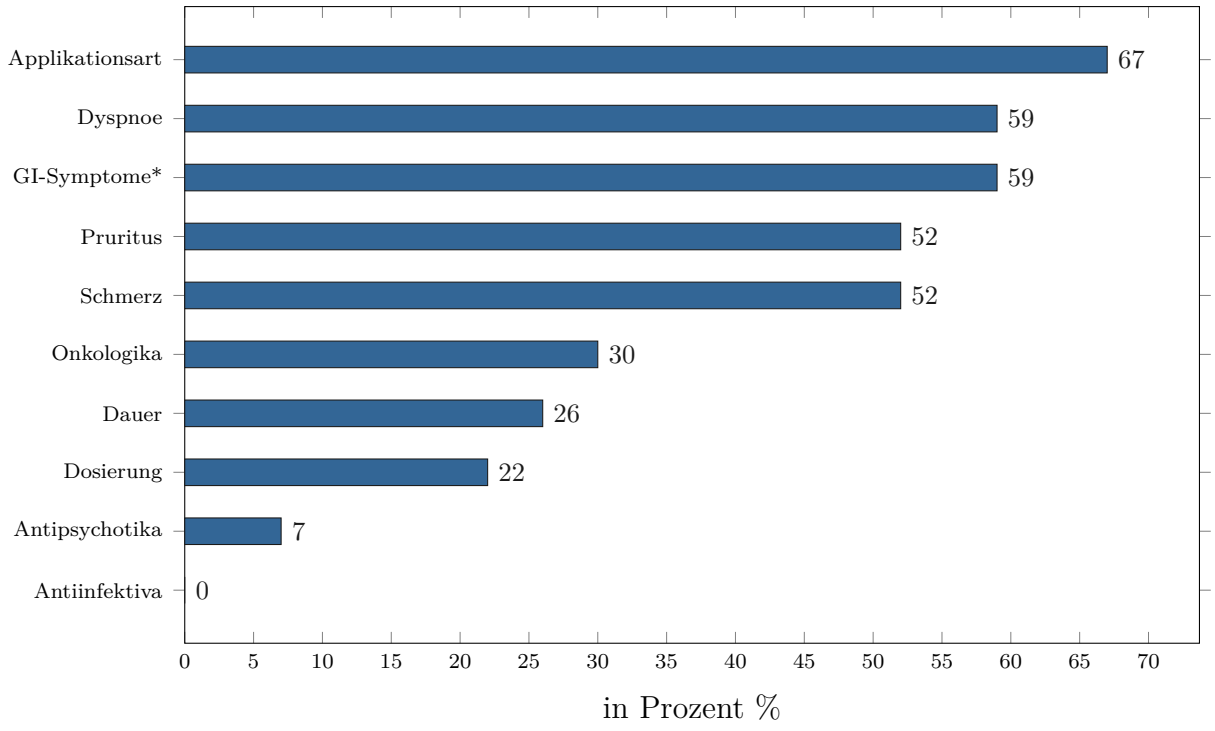
Abbildung 4: Absolute Anzahl der Nennungen zur Nutzung von Off-Label-Use mit keiner oder wenig Evidenz

Off-Label-Use dieser Art mehrere Male pro Jahr zu nutzen. Die Antworten zu dieser Fragestellung sind Abbildung 4 zu entnehmen.

Die Form, in der Off-Label-Use am häufigsten auftrat, war den Studienteilnehmern zufolge die Applikationsart (n = 18; 49 %). Zudem erfolgte die Symptomkontrolle mit Off-Label-Verordnungen, insbesondere bei folgenden Indikationen: Dyspnoe (n = 16; 43 %), bei gastrointestinalen Symptomen (n = 16; 43 %), Pruritus (n = 14; 38 %) und bei Schmerzen (n = 14; 38 %). Diese und weitere Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

Von den 37 Teilnehmenden gaben 15 (41 %) Ärzte an, dass sie manchmal negative Konsequenzen ihres Tuns im Zusammenhang mit Off-Label-Use fürchteten. 14 (38 %) Teilnehmer hingegen sorgten sich niemals darum. Keiner der Teilnehmer bemühte sich zum Zeitpunkt der Befragung um die Veröffentlichung von Erkenntnissen im Umgang mit Off-Label-Use im palliativmedizinischen Kontext.

Im Hinblick auf die Dokumentation zulassungsüberschreitender Arzneimittelanwendungen gaben 18 (49 %) Ärzte an, diese ‚immer‘ zu dokumentieren, während elf (30 %) Ärzte antworteten Off-Label-Use ‚manchmal‘ zu dokumentieren. Weitere drei (8 %) wählten die Antwortmöglichkeit ‚nie‘. Die Patientenzustimmung holten 24 (65 %) Teilnehmer ‚immer‘ ein. In den meisten Fällen wurde die Zustimmung mündlich (n = 23; 62 %) eingeholt, jedoch



*GI = gastrointestinale Symptome; Abbildung mit Genehmigung von Taylor & Francis

Abbildung 5: Prozentuale Nennung der Off-Label-Anwendungsgebiete mit keiner oder wenig Evidenz

wurde diese größtenteils nicht in einer standardisierten Form festgehalten (n = 21; 57 %). Die in den Freitextfeldern angegebenen Gründe, weshalb vom Einholen der Patientenzustimmung und/oder einer Dokumentation abgesehen wurde, waren die unbewusste Verwendung von Off-Label-Use und fehlende Zeit. Ärzte, die angaben, standardisiert und schriftlich zu dokumentieren, nannten als Gründe hierfür die rechtliche Absicherung sowie die bessere Symptomüberwachung.

3.3 Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation

Die Ergebnisse der Studie zur qualitativen Eruierung des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes werden im Folgenden nach den STROBE-Kriterien (Van Spall et al., 2007) dargestellt. Wie die beiden Studien zuvor, wurden auch diese bereits vollständig in einem internationalen Fachjournal publiziert (Hagemann et al., 2021).

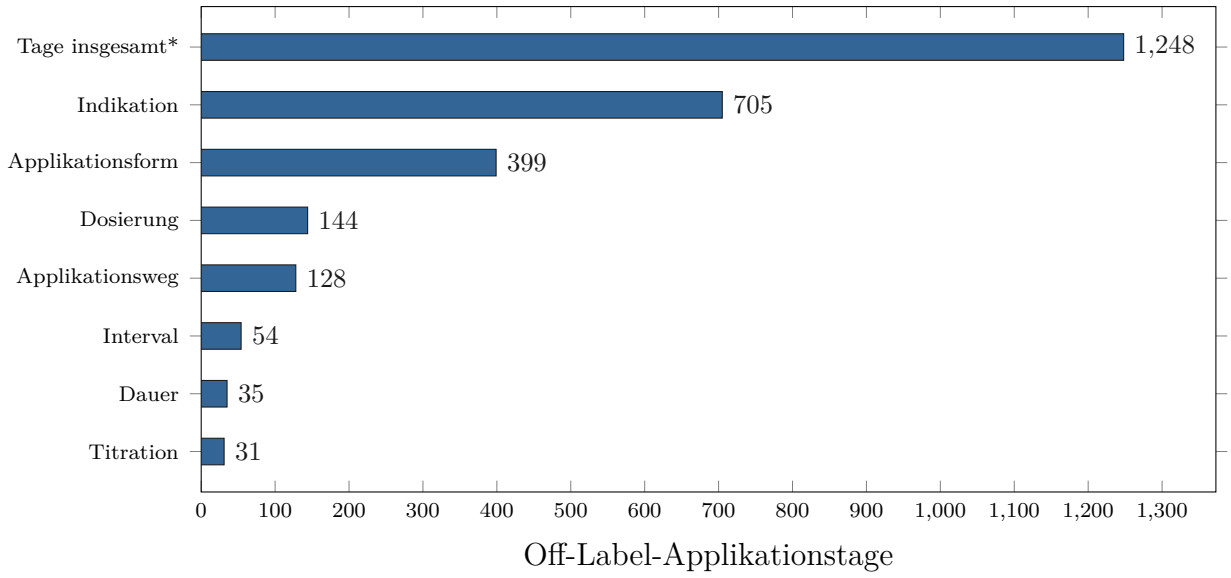


Abbildung mit Genehmigung der BMJ Publishing Group LTD.

Abbildung 6: Off-Label-Applikationstage nach absoluter Häufigkeit der verschiedenen Off-Label-Use-Typen

*Mehrfachnennung eines Applikationstages in mehreren Kategorien resultiert in einer höheren Anzahl an Tagen bei Summierung der Kategorien

Bei der Analyse der Verordnungsdaten einer deutschen Palliativstation konnten insgesamt 2352 Applikationstage (T) registriert werden. Über den Zeitraum eines Monats wurden 93 verschiedene Arzneimittel an 28 Patienten verabreicht. Von diesen waren 15 männlich (54 %) mit einem durchschnittlichen Alter von 74 Jahren, bei einer Altersspanne von 41 bis 95 Jahren. In Summe wurden 284 Behandlungstage – also jene Tage, an denen die anwesenden Patienten mit mindestens einem Arzneimittel behandelt wurden – ausgewertet. Bis auf vier Patienten litten alle übrigen an malignen Erkrankungen.

Quantifizierung des Off-Label-Use

Von allen applizierten Arzneimitteln wurden 47 (51 %) mindestens einmalig zulassungsüberschreitend eingesetzt. Von 2352 Applikationstagen waren 1248 Tage (53 %) Off-Label-Applikationstage. Die meisten Off-Label-Anwendungen kamen aufgrund der zulassungsüberschreitenden Indikation (n = 705 T; 56 %) zustande, gefolgt von Applikationsform (n = 399 T; 32 %), Dosierung (n = 144 T; 12 %) und Applikationsweg (n = 128 T; 10 %). Eine Übersicht der Verteilung bietet Abbildung 6.

3.3.1 Anwendung von Off-Label-Use in therapeutischen Gruppen

Die verordneten Wirkstoffe, die aus den Patientenakten hervorgingen, wurden in 19 Gruppen eingeteilt. Als Kriterium diente hierbei die pharmakologische Zugehörigkeit oder das Zielsymptom des betreffenden Arzneimittels, was mittels der Tabelle 5 näher beleuchtet wird. Die Zuordnung erfolgte nach einer Diskussion im wissenschaftlichen Team. Es sei erwähnt, dass manche Wirkstoffe in mehr als einer Gruppe auftauchen konnten, wenn diese mehr als eine Indikation aufwiesen oder die Indikation unklar war. Beispielsweise wurden Melperon und Levomepromazin sowohl der Gruppe der Antipsychotika als auch der Gruppe der Hypnotika zugeordnet.

Häufig angewendete therapeutische Gruppen

Die fünf Gruppen mit den meisten Applikationstagen waren, wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, Opioide (n = 328 T; 14 %), Hypnotika (n = 228 T; 10 %), Respirationstrakt (n = 224 T; 10 %), Antiemetika (n = 195 T; 8 %) und nicht-opioide Analgetika (n = 188 T; 8 %). Die Gruppe mit der höchsten Rate an Off-Label-Applikationstagen war Anästhetika mit Ketamin als einzigem Repräsentanten. Alle 17 Applikationstage von Ketamin erfolgten zulassungsüberschreitend und wurden ausschließlich für die nicht zugelassene Indikation Schmerz verabreicht. Eine ebenfalls hohe Rate an Off-Label-Anwendungen wurde für die Gruppe der Antipsychotika (n = 85 T; 89 %) dokumentiert. Von den 85 Off-Label-Applikationstagen entfielen 68 (80 %) der Applikationstage auf die Anwendung für nicht zugelassene Indikationen. Der meistgenutzte Wirkstoff dieser Gruppe war Quetiapin mit 52 Applikationstagen und einer Off-Label-Ratio von 96 % (n = 50 T). Von diesen 50 Applikationstagen entfielen 33 (66 %) auf Off-Label-Indikationen wie Delir oder Depressionen. Der Einsatz von Quetiapin wird bei besagten Indikationen von wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt. Haloperidol (n = 9 T; 100 %) und Levomepromazin (n = 26 T; 100 %) wurden weit weniger häufig verwendet. Beide Wirkstoffe wurden ausschließlich für die nicht von der Zulassung abgedeckte Indikation Übelkeit eingesetzt.

Innerhalb der Gruppe der Opioide war Morphin der meistgenutzte Wirkstoff mit 152/328 Applikationstagen (46 %). Von den 152 Applikationstagen waren 133 Off-Label-Tage (88 %); 101 Tage (81 %) wurden für die Off-Label-Indikation Dyspnoe genutzt und wurden durch zahlreiche Empfehlungen in der Fachliteratur gestützt. Die übrigen 51 Applikationstage (38 %) waren aufgrund ihrer Applikationsform, im Speziellen die Mischung verschiedener Arzneimittel zur parenteralen Verabreichung, zulassungsüberschreitend.

Gruppe	Off-Label (%)	Applikations-tage	In-Label-Tage	Off-Label-Tage
Anästhetika[a]	100.0	17	0	17
Antipsychotika	89.5	95	10	85
Antidepressiva	84.3	153	24	129
GIT-Symptome[b]	73.1	186	50	136
Kortikoide	71.0	148	43	105
Opioide	70.4	328	97	231
Benzodiazepine	69.8	96	29	67
Hypnotika	65.4	228	79	149
Antiemetika	63.1	195	72	123
Atemwege[c]	46.0	224	121	103
Diuretika	45.8	72	39	33
Antiinfektiva	38.1	42	26	16
Andere[d]	34.8	42	26	16
Nicht-opioide Analgetika	29.8	188	132	56
Antikoagulantien	18.6	102	83	19
Antikonvulsiva	17.8	174	143	31
Laxantien	0	130	130	0
Onkologika	0	13	13	0
Knochenstoffwechsel	0	21	21	0

Abbildung mit Genehmigung der BMJ Publishing Group LTD.

Tabelle 5: Therapeutische Gruppen in absteigender Reihenfolge der Off-Label-Use-Frequenz

[a] ausschließlich Ketamin
[b] Wirkstoffe für gastrointestinale Symptombehandlung (ohne Antiemetika) e.g. Esomeprazol, Magaldrat, Simeticon
[c] Wirkstoffe für den Respirationstrakt z.B. Codein, Formoterol, Ambroxol
[d] Andere z.B. Bisoprolol, Epoetin, Levothyroxin, Naloxon, Sitagliptin

Off-Label-Use: Indikation

Dem Off-Label-Use in einigen Arzneimittelgruppen lag ausschließlich die Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation zugrunde. Diese Gruppen hatten folgende Anteile an der Gesamtanzahl der Applikationstage: Antidepressiva (n = 153 T; 7 %), Kortikosteroide (n = 148 T; 6 %), Antikoagulantien (n = 102 T; 4 %), Diuretika (n = 72 T; 3 %) und Anästhetika (n = 17 T; 0.7 %).

In der Gruppe der Antidepressiva summierten sich Mirtazapin (n = 112 T), Trimipramin

(n = 7 T) und Venlafaxin (n = 14 T) auf 133 Applikationstage, mit einer Off-Label-Quote von 97 %. Mirtazapin und Trimipramin wurden für die Behandlung der Insomnie eingesetzt. Zusätzlich fand Mirtazapin bei Schmerzen Anwendung. Venlafaxin wurde ebenfalls zur Behandlung von Schmerzen verwendet. Keine dieser Indikationen wurde durch die von uns zugrunde gelegte Literatur unterstützt.

In der Gruppe der Kortikosteroide entfielen alle zulassungsüberschreitenden Applikationstage auf Dexamethason (n = 105 T) zurück. Der Wirkstoff Dexamethason machte somit 8 % der gruppenübergreifenden Off-Label-Applikationstage aus.
Von den fünf genannten Arzneimittelgruppen hatten die Diuretika eine verhältnismäßig geringe Off-Label-Quote (n = 33 T; 46 %), die hauptsächlich durch Torasemid (n = 26 T) im Einsatz für nicht zulassungskonforme Indikationen herrührte. Eingesetzt wurden Dexamethason und Torasemid zur Behandlung von Ödemen, Dexamethason zusätzlich für Schmerzen.

Ergänzend zu den genannten Arzneimittelgruppen wurden 20 Wirkstoffe identifiziert (22 % aller genutzten Substanzen), die ausschließlich im Off-Label-Use eingesetzt wurden. Zwölf Wirkstoffe wiesen, wie in Abbildung 7 erkennbar ist, zudem eine 100-%-Rate als Off-Label-Typ Indikation auf. Die Einsatzgebiete der Wirkstoffe differierten jedoch.
Weitere Wirkstoffe, die zu 100 % ihrer Applikationstage zulassungsüberschreitend eingesetzt wurden, waren Bisoprolol, Levomethadon, Meropenem, Simeticon, Sitagliptin, Budesonid in Kombination mit Formoterol, Thymiansaft sowie Tilidin.

3.3.2 Off-Label-Use in relevanten Arzneimittelgruppen

Die 93 im Beobachtungszeitraum identifizierten Arzneimittel wurden nach ihrer Relevanz für die palliativmedizinische Pharmakotherapie in Gruppen eingeteilt (hohe, mittlere, geringe Relevanz).
Als jene Arzneimittel mit hoher Relevanz wurden 30 (32 %) eingeteilt, darunter zum Beispiel Ketamin, Haloperidol, Morphin und Butylscopolaminiumbromid. Diese Wirkstoffe werden für klassische Symptome am Lebensende, wie Schmerzen und Rasselatmung, eingesetzt. Die Relevanz dieser Gruppe spiegelt sich in der Summe der Applikationstage wieder. Von insgesamt 2352 entfielen allein auf diese Gruppe 1432 (67 %) Applikationstage; 908 dieser Tage (63 %) waren Off-Label-Tage. Für 14 der Arzneimittel denen eine hohe Relevanz zugeschrieben wurde und die zulassungsüberschreitend eingesetzt wurden, konnte eine

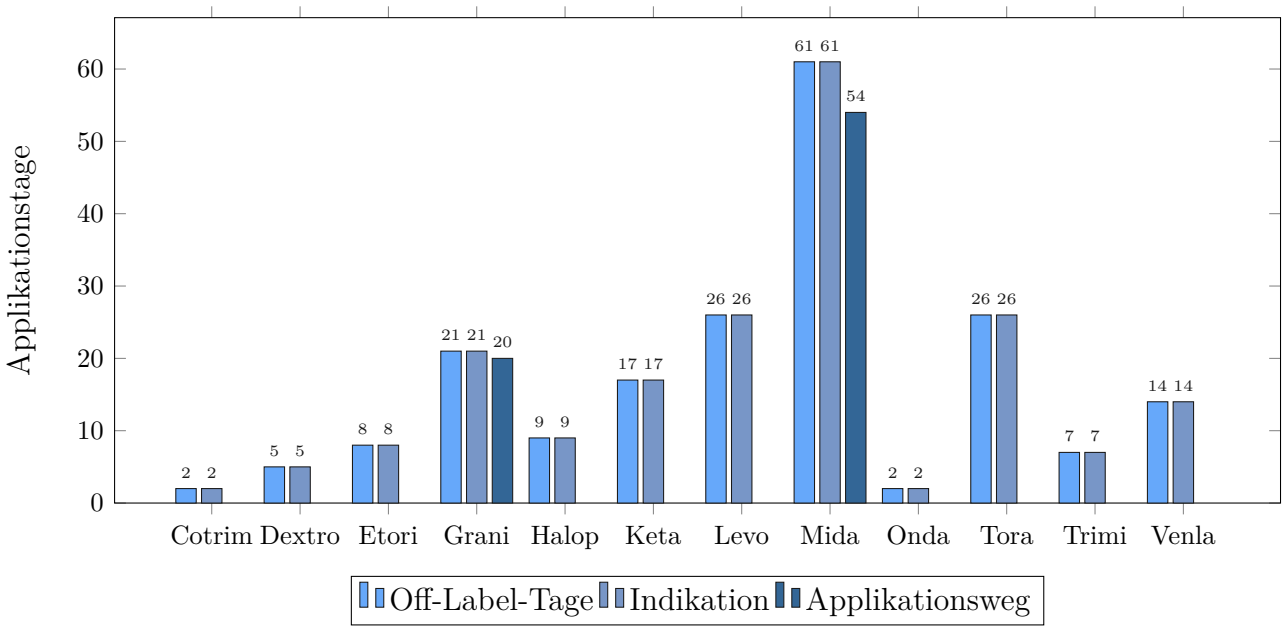


Abbildung mit Genehmigung der BMJ Publishing Group LTD.

Abbildung 7: Applikationstage von Wirkstoffen die ausschließlich Off-Label sowie immer in der Kategorie Indikation genutzt wurden

Cotri = Cotrimoxazol, Dextro = Dextromethorphan, Etori = Etoricoxib, Grani = Granisetron, Halop = Haloperidol, Keta = Ketamin, Levo = Levomepromazin, Mida = Midazolam, Onda = Ondansetron, Tora = Torasemid, Trimi = Trimipramin, Venla = Venlafaxin

entsprechende Evidenz in der Fachliteratur gefunden werden. Die Arten der Off-Label-Anwendungen und die zugrunde liegende Evidenz sind detailliert im Anhang D (Tabelle 3) aufgeschlüsselt.

Mit abnehmender Relevanz der Gruppen fielen – gegenüber der Gruppe der hoch relevanten Arzneimittel – sowohl die absolute Anzahl der Applikationstage als auch die Off-Label-Quote deutlich. Die Gruppe Arzneimittel mit mittlerer Relevanz (n = 40; 43 %) enthielt beispielsweise Wirkstoffe wie Pantoprazol und Enoxaparin. Diese Gruppe zählte 714 von 2352 (30 %) Applikationstagen, von denen 255 (36 %) Off-Label-Applikationstage waren. Zu den Arzneimittel mit geringer Relevanz zählten 210 Applikationstage, was lediglich 9 % entsprach. Hier lag die Off-Label-Quote bei 40 % (n = 83 T).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden der Off-Label-Use in der palliativmedizinischen Praxis untersucht. Neben der Eruierung des aktuellen internationalen Kenntnisstandes in der Palliativmedizin konnten dem Themengebiet für Deutschland gültige, bisher fehlende Erkenntnisse hinzugefügt werden. Dies betrifft insbesondere den Umgang mit Off-Label-Verordnungen und die Quantifizierung des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes.

In diesem Kapitel folgt die ausführliche Ergebnisdiskussion der drei Teilprojekte. Darüber hinaus werden auf Grundlage der Diskussion in Kapitel 5 Handlungsbedarfe und -optionen aufgezeigt sowie ein Blick in die Zukunft geworfen.

4.1 Systematische Literaturübersicht

Ziel der Übersichtsarbeit war es, einen Überblick über das Ausmaß und das Vorhandensein von Managementstrategien hinsichtlich Off-Label-Use zu vermitteln sowie den Wissensstand des internationalen medizinischen Fachpersonals zu eruieren.

4.1.1 Zentrale Feststellungen

Die systematische Übersichtsarbeit (Hagemann et al., 2019a) erlaubte erstmals einen Überblick über die publizierten Daten zum zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz in verschiedenen palliativmedizinischen Settings der vergangenen 20 Jahre. In der Arbeit wurde aufgezeigt, dass Off-Label-Use in der Palliativmedizin eine breite Anwendung findet, jedoch mit teils großen landesspezifischen Unterschieden (Hagemann et al., 2019a).
Die Publikationen hatten ihren Ursprung in der überwiegenden Anzahl im englischsprachigen Raum (Atkinson and Kirkham, 1999; Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001; Todd and Davies, 1999; Kwon et al., 2017; To et al., 2013), insbesondere der Einfluss durch das Vereinigte Königreich ist nennenswert. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Begründung der modernen Palliativmedizin ihre Wurzeln im Vereinigten Königreich hat. So gilt Dame Cicely Saunders als Begründerin der modernen Hospizbewegung und Pionierin der palliativen Versorgung. Ausgehend davon hat die Palliativmedizin in diesen Ländern heute einen hohen Stellenwert, ist äußerst etabliert (Pivodic et al., 2018) und entsprechend häufig sind palliative Dienste verfügbar (Doyle, 2008). Noch heute gilt die Palliativmedizin im Vereinigten Königreich als „best in [the] world“(Economist Intelligence Unit, 2015).

Off-Label-Use erschien als eine weitverbreitete Praxis mit Prävalenzen zwischen 4.5 % (Toscani et al., 2009) und 65 %, in Abhängigkeit von der jeweils in der Studie verwendeten Definition des Off-Label-Use. Von der niedrigsten Quote (Toscani et al., 2009) wurde in einer Publikation berichtet, in der ausschließlich die Indikation, ob ein zulassungsüberschreitender Arzneimitteleinsatz vorlag, als Kriterium betrachtet wurde. Gleichzeitig wurde in dieser Studie ebenfalls dargestellt, dass nahezu 65 % der subkutanen Arzneiapplikationen zulassungsüberschreitend angewendet wurden. Weiterführende Untersuchungen, im Speziellen des Applikationsweges, sollten aufgrund dieser Beobachtungen durchgeführt werden.

Vergleichbarkeit der Studien

Zudem stellte sich ein direkter Vergleich der Studien als kritisch heraus, da diese in verschiedenen palliativmedizinischen Einrichtungen angefertigt wurden und ihnen differente Messgrößen zugrunde lagen. Bei Betrachtung aller Verschreibungen wurde deutlich, dass die Off-Label-Use Quote zwischen 14.5 % (Todd and Davies, 1999) bis zu 35 % variierte (Kwon et al., 2017). Diese große Spannbreite war wahrscheinlich auf das fehlende gleichlautende Verständnis für Off-Label-Use zurückzuführen. Unterschiedliche Auslegungen zeigten sich bei allen in diese Studie eingeschlossenen Umfragen (Toscani et al., 2009; Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001; To et al., 2013). Insgesamt liegen derzeit keine Erkenntnisse über die Größe des Einflusses nationenspezifischer regulatorischer Maßnahmen vor.

Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit gaben somit vor allem einen ersten Überblick über die internationalen Erkenntnisse zum Off-Label-Use in der palliativmedizinischen Anwendung. Für einen direkten Vergleich einzelner Länder und Gründe für potenzielle Abweichungen liegen insgesamt (noch) zu wenig publizierte Daten vor. Auch zeigt sich die Notwendigkeit eines gleichlautenden Verständnisses des Off-Label-Use da sowohl die Aussagekraft als auch die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse limitiert sind.

Methodik der Studien

Wie die Erfassung der Verordnungsdaten methodisch erfolgte, wurde nicht in allen Publikationen klar erläutert, was den Vergleich der Daten zusätzlich erschwerte. Insgesamt herrschte unter den Autoren aller Studien ein breiter Konsens darüber, dass Diskrepanzen von in der Arzneimittelzulassung genannten Indikationen einen Off-Label-Use darstellen. Bei anderen Parametern, beispielsweise Abweichungen der Patientenpopulation oder der Applikationsroute, war diese Einigkeit nicht vorhanden oder nicht aus den Erläuterungen der Vorgehensweise abzuleiten.

Zudem lieferte ausschließlich die Studie von Kwon et al., 2017 zusätzliche Informationen

hinsichtlich der Klassifikation der zugrunde liegenden Literatur, die zur Beurteilung der Evidenz diente. In den anderen Studien wurde lediglich zwischen einem ‚literaturbasierten'und ‚nicht-literaturbasierten'Off-Label-Use differenziert, ohne eine weitergehende Spezifikation bezüglich der Qualität der zugrunde liegenden Literatur vorzunehmen (Atkinson and Kirkham, 1999; Toscani et al., 2009; Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001; To et al., 2013; Ramírez et al., 2015; Todd and Davies, 1999). Das Fehlen dieser Information beeinträchtigte die Interpretation der Ergebnisse insofern stark, dass potenziell eine einmalige Nennung in einem Fallbericht genauso gewichtet wurde wie eine klinische Studie oder Leitlinie. To et al., 2013 merkten an, dass es grundsätzlich einige Faktoren gibt, welche die Etablierung stark evidenter Therapien in der Palliativmedizin erschweren. Die überwiegende Herausforderung in der Durchführung von beispielsweise klinischen Studien stellt vermutlich die Patientenpopulation selbst dar. Die dahingehend ausschlaggebenden Faktoren wurden bereits in 1.4 ausführlich erläutert.

Neben der Definition was unter Off-Label-Use zu verstehen ist, sollte weiterhin eine Klassifikation der zugrunde liegenden Evidenz einer nicht zugelassenen Arzneimitteltherapie etabliert werden. Dies würde deutlich zur Aussagekraft von Studienergebnissen beitragen und einen neuen Erkenntnishorizont generieren. Der Ansatz sollte über die Grenzen der Palliativmedizin hinaus diskutiert werden.

4.1.2 Ergebnisse im praktischen Kontext

Interne Richtlinien für den Umgang mit Off-Label-Use waren in nur wenigen Einrichtungen verfügbar und bezogen sich hauptsächlich auf das Einholen der Patientenzustimmung. Aufklärung und Dokumentation scheinen länderübergreifend als Herausforderung wahrgenommen zu werden. Eine Abhängigkeit vom nationalen Kontext der Befragten oder anderen Faktoren konnte nicht festgestellt werden. Beispielsweise wären Abweichungen hinsichtlich der Detailtiefe der Dokumentation aufgrund nationaler, rechtlicher Regularien denkbar gewesen. Die Dokumentation in Abhängigkeit der notwendigen Ausführlichkeit der Aufzeichnungen war ebenfalls mit transnationaler Ungewissheit behaftet. Eine ausführliche Dokumentation sowie das Patientengespräch stellen zusätzlich einen erheblichen Zeitfaktor dar. Daher wurden sowohl die Form der Dokumentation als auch die Aufklärung eines zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes als weitere Herausforderungen in den Studien erörtert.
Die Praktizierenden betrachteten die Art und den Umfang der Patientenaufklärung oder

des Patientenbetreuers als größte Alltagsherausforderung, da sie fürchteten diese übermäßig mit Informationen über Off-Label-Use zu verängstigen. Hier tut sich das Spannungsfeld zwischen rechtliche Absicherung durch Dokumentation und Information versus Zeitfaktor und Verängstigung der Patienten auf. Vor allem betreffend der rechtlichen Absicherung scheint es Handlungsbedarf zu geben um einen verlässlichen Rahmen für die Verordner zu schaffen.

4.1.3 Limitationen und Bias der eingeschlossenen Studien

Alle Studien wiesen ein Risiko für Selektions- und Informationsbias auf. Bei den vier Umfragen (Toscani et al., 2009; Culshaw et al., 2013; Pavis and Wilcock, 2001; To et al., 2013) hat nur medizinisches Personal teilgenommen, das dem Thema ohnehin eine gewisse Bedeutsamkeit beigemessen hat. Gleichermaßen konnten die Ergebnisse der einzelnen Palliativstationen nicht als repräsentativ angenommen werden, weshalb sie lediglich als Orientierungspunkte dienten (Atkinson and Kirkham, 1999; Kwon et al., 2017; Ramírez et al., 2015; Todd and Davies, 1999).
Die Vorgehensweise der eingeschlossenen Untersuchungen wurde nicht immer klar erläutert. Beispielsweise lieferte ausschließlich die Studie von Kwon et al., 2017 zusätzliche Informationen der zugrunde liegenden Beurteilungskriterien für die Evidenz eines Off-Label-Use. Während Todd and Davies, 1999 nur rudimentär beschrieben, wie die Anzahl der Off-Label-Verordnungen gezählt wurden. Diese Fehlinformationen über methodische Vorgehensweisen führt unweigerlich zur Limitation der Aussagekraft der Studienergebnisse.
Verzerrungen hinsichtlich der Dokumentation und Information in den Studien konnten hauptsächlich der falschen oder inakkuraten Datenbereitstellung und -sammlung der Umfrageteilnehmer entspringen. Gemäß ihrer Konzeption kommen auch für diese Art der Verfälschung alle eingeschlossenen Studien in Frage. Zudem könnten diese von den nationalen, aber auch den lokalen Gegebenheiten beeinflusst gewesen sein. Weiterhin war es unklar, ob die Teilnehmer jeweils das gleiche Verständnis von und für Off-Label-Use aufwiesen. Insbesondere bei den zwei Umfragestudien (Pavis and Wilcock, 2001; Culshaw et al., 2013) wurden keine Erläuterungen vorgenommen, was in diesen Untersuchungen unter Off-Label-Use verstanden wurde.
Ein weiterer Bias war, dass in zwei Studien lediglich die Daten von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen eingeschlossen wurden. Damit verbundene Symptomatiken könnten vom zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz in der allgemeinen Palliativmedizin abweichend gewesen sein (Atkinson and Kirkham, 1999; Kwon et al., 2017).

4.1.4 Limitation der Übersichtsarbeit

Auch in der eigens angefertigten systematischen Literaturübersicht gibt es Limitationen, die es zu erwähnen gilt. Es wurden keine Experten zu der Fragestellung kontaktiert, die möglicherweise weitere Studien und Quellen hätten nennen können. Insgesamt war nur eine äußerst geringe Anzahl an Arbeiten zu dieser Thematik verfügbar, die eine große Bandbreite an Studiendesigns und Güte aufwiesen. Drei Studien wiesen lediglich eine geringe Güte auf (Pavis and Wilcock, 2001; Ramírez et al., 2015; Todd and Davies, 1999). Die limitierten Daten und variierenden Kriterien der eingeschlossenen Studien erlaubten keine weitreichenderen Schlussfolgerungen. Die streuende Qualität und differenten Messpunkte der Studien bildeten zudem keine geeignete Grundlage für eine statistische Analyse der präsentierten Daten. Aufgrund der Knappheit von Untersuchungen wurden dennoch alle Ergebnisse in die Evaluation einbezogen, nicht zuletzt um ein umfassenderes Bild aus verschiedenen Ländern zu erhalten.

4.2 Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner

Die Umfrage zielte darauf ab, das Bewusstsein deutscher Palliativmediziner für Off-Label-Use, den Entscheidungsprozess, das Vorhandensein von Richtlinien für Off-Label-Verordnungen und aufkommende Problematiken in der klinischen Praxis in Erfahrung zu bringen. Die Ergebnisse zeigten ein heterogenes Bild des Off-Label-Use in palliativmedizinischen Einrichtungen auf. Durch die nicht zu vernachlässigende Anzahl an Off-Label-Verordnungen mit wenig oder keiner zugrunde liegenden Evidenz wurde deutlich, dass es hinsichtlich vieler Aspekte des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes noch eine große Diskrepanz im Hinblick auf Wissen und Bewusstsein gibt.

4.2.1 Therapieentscheidungen

In der Selbsteinschätzung gab die Mehrzahl der Studienteilnehmer an, dass ihre Therapieentscheidungen auf ihrer eigenen Erfahrung basierten. Die Hälfte von ihnen hatte jedoch relativ wenig Berufserfahrung in der Palliativmedizin vorzuweisen. Aufgrund dessen ist die Vielzahl der Entscheidungen, die rein auf Basis von Erfahrung getroffen werden, zumindest zu hinterfragen. Die Teilnehmer kritisierten weiterhin das Fehlen valider Informationen über Off-Label-Use. Dennoch hatte bisher keiner der Befragten seinen eigenen Erfahrungsschatz der Fachwelt, beispielsweise in Form eines Fallberichtes, zur Verfügung gestellt. Hinsichtlich der Evidenz zeigten andere Studien vorliegende Evidenzraten der Off-Label-Verordnungen

zwischen 70 % (Kwon et al., 2017) und 97 % (Atkinson and Kirkham, 1999). Obgleich Evidenzquoten in den Studien genannt wurden, war es nicht möglich, aus den genannten Daten der Studien Ableitungen darüber zu treffen, von welcher Güte und Aussagekraft diese waren (Hagemann et al., 2019b). Die Studienergebnisse lassen sich insofern nicht mit der Selbsteinschätzung der Ärzte in unserer Umfrage in Einklang bringen. Auch hier fehlt ein Standardklassifikationsmodell für Off-Label-Use, das die Qualität der zugrunde liegenden Evidenz mit einbezieht und eine Vergleichbarkeit und Einordnung von Studienergebnissen zulässt. Auf die Notwendigkeit einer konsistenten Definition und einheitlichen Klassifikation wurde bereits in Kapitel 4.1.1 hingewiesen. Aus den Ergebnissen der Umfrage (Hagemann et al., 2019b) und den vorhergehenden Ergebnissen der Übersichtsarbeit (Hagemann et al., 2019a) lässt sich zusätzlich ableiten, dass es an Daten und Veröffentlichungen aus der Praxis mangelt. Es besteht explizit Bedarf an der Erhebung und Erforschung von Verordnungsdaten.
Die am häufigsten genannten Off-Label-Indikationen - mit oder ohne Evidenz - lauteten: Dyspnoe, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz und Angstzustände. Ähnliche Ergebnisse lieferten bereits andere internationale Studien (Kwon et al., 2017; Atkinson and Kirkham, 1999). Aufgrund der Konsistenz und Übereinstimmung zu anderen Studien lässt sich vermuten, dass für die genannten Indikationen keine geeignete und zugelassene Therapie im palliativen Kontext zur Verfügung steht. Gültige Therapieempfehlungen oder gar Zulassungen wären vor allem für häufig identifizierte Off-Label-Indikationen wünschenswert.

4.2.2 Standards und Richtlinien

Unseren Umfrageergebnissen entsprechend stellte ein Großteil der Institutionen kein Standardvorgehen für den zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz zur Verfügung. Lediglich eine Minderheit der teilnehmenden Institutionen hatten etablierte Richtlinien für Off-Label-Use. Die Anzahl war kongruent zu den Resultaten von Culshaw et al., 2013 im Vereinigten Königreich und To et al., 2013 in Australien/Neuseeland. Die Einrichtungen mit Richtlinien könnten bereits ein höheres Bewusstsein für die Herausforderungen gehabt haben, die ein Off-Label-Use mit sich bringt. Diese Institutionen neigten ebenfalls dazu, die Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use auf Ärzte mit einer Zusatzqualifikation als Palliativmediziner zu beschränken. Jedoch hatten wir keinerlei Zugriff auf die Gründe, weshalb diese Richtlinien in den einzelnen Einrichtungen etabliert wurden. Spezielle Regelwerke oder Standardvorgehensweisen könnten ein probates Mittel darstellen, um mehr Kontrolle über die Off-Label-Verordnungen zu erlangen, insbesondere angesichts der Tatsache, dass

Off-Label-Use potenziell ineffektiv oder schädlich sein kann (Toscani et al., 2009; Gazarian et al., 2006).

4.2.3 Dokumentation und Patienteninformation

Ärzten wird Therapiefreiheit eingeräumt, welche die Anwendung von Off-Label-Use inkludiert. Dennoch sind insbesondere Patienteninformation und Dokumentation nicht nur für die Therapiesicherheit, sondern auch hinsichtlich rechtlicher Aspekte notwendig. Unsere Resultate zeigten jedoch, dass es keinen uniformen Prozess für beiderlei gab, vor allem keine standardisierte Form der Dokumentation. Die Freitextkommentare gewährten ein Einblick in die Gründe:

1. *Dokumentation*: Unklar war, welche Parameter und Informationen, wie beispielsweise die Rechtfertigung für die Therapie und Patientenzustimmung, dokumentiert werden sollten.

2. *Identifikation*: Häufig war für die Verschreibenden nicht offenkundig, dass es sich um eine zulassungsüberschreitende Therapie handelte.

3. *Information*: Die Patienteninformation ist eine herausfordernde Aufgabe, da die Symptomlast und fortgeschrittene Erkrankungen der Patienten die Kognition teilweise stark einschränkten. Zudem können Verängstigung und Non-Compliance durch derartige Informationen hervorgerufen werden.

Diese Ergebnisse deckten sich mit anderen Resultaten aus der Palliativmedizin (Bennett et al., 2010), aber auch jenen aus anderen medizinischen Fachgebieten (Kairuz et al., 2007; Ferner, 1996). Pavis and Wilcock, 2001 beschrieben bereits nahezu die gleichen Herausforderungen hinsichtlich der Dokumentation und Patientenzustimmung im Vereinigten Königreich. Auch die angefertigte systematische Übersicht lieferte vergleichbare Ergebnisse (Hagemann et al., 2019a).
Off-Label-Use wurde immer, in irgendeiner Form, von der Hälfte der teilnehmenden angestellten Ärzte dokumentiert. Nur eine Minderheit gab an, niemals den Patienten zu informieren oder deren Zustimmung einzuholen. Die von den Ärzten am häufigsten genannten Grund für eine konsistente Dokumentation waren die Absicherung gegen zivilrechtliche Haftungsansprüche und Erstattungsansprüche der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Begründungen deuteten gleichzeitig auf ein fehlendes Sicherheitsempfinden der Verordner hin.

Ein ähnliches Spannungsfeld wurde bereits in der Übersichtsarbeit identifiziert (Hagemann et al., 2019a) und in Kapitel 4.1.2 offen gelegt: Einerseits die Bestrebung nach rechtlicher Absicherung andererseits die Unklarheiten hinsichtlich Dokumentations- und Informationsumfang und die potenzielle Patientenverängstigung.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die meisten der Einrichtungsleiter, die angaben, dass es keinerlei Probleme mit Off-Label-Use im klinischen Alltag gebe, auch weniger Regularien hinsichtlich Off-Label-Use in ihren Einrichtungen implementiert hatten und insgesamt weniger dokumentierten. Dies könnte auf ein in diesen Einrichtungen insgesamt geringeres Verständnis für Off-Label-Use hinweisen, was möglicherweise mit einer mangelnden Identifikation zulassungsüberschreitender Arzneimitteleinsätze korreliert. Diese Vermutung lässt sich anhand der Freitextkommentare ableiten, in denen die Palliativmediziner angaben, häufig den Off-Label-Use nicht zu (er)kennen.

4.2.4 Evidenz und Quantität

Weder die reale Anzahl an Off-Label-Verordnungen in den Institutionen noch die zugrundeliegende Evidenz waren bekannt. Radley et al., 2006 stellten fest, dass 73 % der Off-Label-Verordnungen in den Vereinigten Staaten aller medizinischer Fachrichtungen wenig oder keinen wissenschaftlichen Hintergrund hatten, während Kwon et al., 2017 nur eine moderate, schwache oder keine Evidenz in 23 % der Fälle in der Palliativmedizin identifizieren konnten. Da keine der in unserer Studie teilnehmenden Institutionen Daten hinsichtlich Off-Label-Use sammelte oder angeben konnte, fehlten bis zu diesem Zeitpunkt weiterhin Angaben für die deutsche Palliativmedizin. Dieses Desiderat bildete den Ansatzpunkt für die folgende Verordnungsdatenanalyse (Hagemann et al., 2021). Insgesamt konnten keine Voruntersuchungen für die Palliativmedizin in Deutschland ausfindig gemacht werden (Hagemann et al., 2019a). Aufgrund dessen fehlen Rückschlüsse auf das Ausmaß des Off-Label-Use an deutschen Palliativeinrichtungen sowie Vergleiche zu anderen Nationen. In internationalen Studien werden Off-Label-Quoten von 14.5 % (Todd and Davies, 1999) bis zu 35 % in der Palliativmedizin beschrieben(Kwon et al., 2017).

4.2.5 Limitationen der Studie

Ein zentraler, limitierender Faktor der Studie bestand darin, dass die verfügbaren Informationen ausschließlich auf der Selbstauskunft der Teilnehmer beruhten. Zudem war die Antwortquote trotz zweier versendeter Erinnerungen mit Aufforderung zur Teilnahme

gering. Dennoch war die Quote vergleichbar zu anderen Umfragen, die unter medizinischem Fachpersonal durchgeführt wurden (Culshaw et al., 2013; Cho et al., 2013; Johnson and Wislar, 2012), sowie anderen deutschen Befragungen (Kalies et al., 2017; Meining et al., 2002; Hagemeister et al., 2001). Andere Studien zeigten außerdem, dass eine niedrige Antwortquote nicht automatisch mit einer geringen Validität der Umfrageresultate gleichgesetzt werden konnten und sollte (American Association for Public Opinion Research, 2015; Johnson and Wislar, 2012). Allerdings bestand ein gewisses Risiko einer Verzerrung durch die Auswahl der Studienteilnehmer, da vermutlich Ärzte, die bereits vermehrt Berührungspunkte mit Off-Label-Use hatten oder grundsätzliches Interesse an der Thematik haben, häufiger teilgenommen hatten. Der Fragebogen wurde hauptsächlich mit geschlossenen Fragen formuliert, um eine schnellere Bearbeitung durch die Teilnehmer zu gewährleisten und um eine potenziell höhere Antwortquote zu erhalten. Jedoch barg dieses Vorgehen die Gefahr, dass somit auch bedeutende Aspekte verloren gehen. Bei der Gestaltung des Fragebogens sollte dieses Risiko minimiert werden, in dem Freitextfelder eingefügt und die Umfrage vorab mit Experten pilotiert wurde. Im Hinblick auf diese Limitierungen ist die Generalisierbarkeit des Studienergebnisses vermindert, dennoch konnten Parallelen in den Resultaten zu anderen international durchgeführten Studien gefunden werden (Kwon et al., 2017; To et al., 2013; Culshaw et al., 2013; Ramírez et al., 2015; Todd and Davies, 1999; Pavis and Wilcock, 2001).

4.3 Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation

Das Teilprojekt zeigte eine erste detaillierte Auswertung von Off-Label-Verordnungen in einer deutschen Palliativstation (Hagemann et al., 2021). Ziel war es, einen tieferen Einblick in den Gebrauch und die Arten des Off-Label-Use zu erlangen. Dafür wurden nicht nur die Indikationen, sondern auch andere Bereiche des Off-Label-Use analysiert. Dies umfasste die Dosierung, das Dosierintervall, den Modus der Arzneimittelgabe sowie die Applikationsart. Diese allumfassende Analyse folgte somit der FDA-Definition für Off-Label-Use (siehe Kapitel 1.2) und nicht der kürzer gegriffenen deutschen Definition, die lediglich auf die Indikation abstellt.

Unseres Wissens nach wurde bisher keine derart umfangreiche Auswertung von Off-Label-Use aus der palliativmedizinischen Versorgung Erwachsener publiziert.

4.3.1 Quantität von Off-Label-Use

Mehr als die Hälfte der Arzneimittelanwendungen auf der untersuchten Station fanden außerhalb ihrer Marktzulassung statt. Verglichen mit den bisherigen Erkenntnissen (Hagemann et al., 2019a) trat der zulassungsüberschreitende Arzneimitteleinsatz in dieser Untersuchung relativ häufig auf.
Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ergab sich durch die Berücksichtigung sechs weiterer Aspekte der Arzneimittelzulassung, neben der Indikation und somit mehr zählbare Kriterien, für die Bewertung ob ein Off-Label-Use vorliegt.

Off-Label-Use: Indikation
Der große Anteil der Verordnungen für Off-Label-Indikationen in unserer Studie war insofern nicht überraschend, da viele Arzneimittel nicht für die recht spezifischen Indikationen in der Palliativmedizin zugelassen sind. Gleichwohl war das Off-Label-Verhältnis - verglichen zu anderen Studien (Atkinson and Kirkham, 1999; Kwon et al., 2017) - bemerkenswert hoch. Das Ausmaß, in dem der Gebrauch eines Arzneimittels von der jeweiligen gültigen Zulassung abwich, war äußerst heterogen. Beispielsweise ist Midazolam für die Sedierung in der Intensivmedizin, nicht aber in der Palliativmedizin zugelassen. Hier spielen sicherlich die damit verbundene voraussichtliche Anwendungsdauer sowie die Patientenpopulation eine Rolle. Auch die etablierte palliativmedizinische Anwendung von Opioiden für Dyspnoe ist nicht durch eine Zulassung abgedeckt. Der Einsatz kann jedoch durch eine solide wissenschaftliche Evidenz gestützt werden (Ekström et al., 2018; Barnes et al., 2016), dennoch erscheint eine europäische Zulassung derzeit nicht in Reichweite.

Off-Label-Use: Applikation
In unserer Studie war der Applikationsmodus die zweithäufigste Ursache für einen Off-Label-Use. Der Grund dafür lag nahezu ausschließlich im nicht zugelassenen Mischen verschiedener Wirkstoffe in einer Spritze und der nachfolgenden Verabreichung als Dauerinfusion. In Anbetracht der Tatsache, dass Daten hinsichtlich der Kompatibilität und des Nutzens von Dauerinfusionen verglichen zu Injektionen nur in äußerst limitierter Anzahl zur Verfügung stehen, muss diese Praxis kritisch hinterfragt werden. Insbesondere die Abwägung von Nutzen und Risiko sollte in diesem Zusammenhang sorgfältig erfolgen. Kompatibilitätsdaten für die angewendeten Mischungen von Arzneimitteln liegen kaum vor und bedürfen unbedingt einer weiterführenden Untersuchung (Rémi et al., 2018b; Rémi, 2017).

Die Applikationsart außerhalb der Zulassung war lediglich die vierthäufigste Ursache für Off-Label-Use. Bei einer ausschließlichen Betrachtung subkutaner Injektionen wurde unsere Vermutung bestätigt, dass dies ein häufiger Grund für eine zulassungsüberschreitende Anwendung ist. Diese Beobachtung deckte sich mit anderen Studien, welche die subkutane Anwendung in der Palliativmedizin untersuchten und darunter hohe Off-Label-Anteile fanden (62 – 85 %) (Atkinson and Kirkham, 1999; Toscani et al., 2009). Insgesamt liegen nur für wenige palliativmedizinisch eingesetzte und nicht dafür zugelassene Arzneistoffe Daten zur subkutanen Gabe vor. In der Regel handelt es sich bei diesen veröffentlichten Daten um Fallberichte und Fallserien (Rémi, 2017; Beattie and Johnson, 2012). Klinische Studien sind zu diesem speziellen Themenkomplex kaum vorhanden (Duems-Noriega and Ariño-Blasco, 2015; Bartz et al., 2014; Braun, 2011; Dickman and Schneider, 2016).

4.3.2 Off-Label-Use in relevanten Arzneimittelgruppen

Zu den am häufigsten genutzten Arzneimitteln und Arzneimittelgruppen zählten Ketamin, Antipsychotika, Antidepressiva, Arzneimittel für gastrointestinale Symptome, Kortikoide und Opioide. Vergleichbare Erkenntnisse wurden bereits in anderen Studien im Zusammenhang mit palliativmedizinischem Off-Label-Use geliefert (Atkinson and Kirkham, 1999; Kwon et al., 2017; Culshaw et al., 2013). Basierend auf diesen Ergebnissen ist davon auszugehen, dass für Symptome fortgeschrittener Erkrankungen wie Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen entweder keine zugelassenen Therapien existierten oder zugelassene Alternativen nicht eingesetzt wurden. Durch das retrospektive Studiendesign war es allerdings nicht möglich, diese Annahme zu verifizieren oder mögliche Gründe zu ermitteln.

Ein bedeutsames Resultat der Studie war der hohe Anteil an Off-Label-Tagen in der Gruppe der hoch relevanten Arzneimittel in der Palliativmedizin. Diese Gruppe wurde hier als jene Arzneimittel definiert, die unmittelbar und unverzichtbar zur Symptomlinderung in der palliativmedizinischen Therapie eingesetzt werden. Erkennbar war auch, dass mit abnehmender Relevanz für die Palliativmedizin ebenso der Anteil an Off-Label-Tagen in unseren Daten sank. Durch diese Beobachtungen wird die hohe Relevanz von Arzneimittelanwendungen außerhalb der Zulassung für den Kernbereich der palliativmedizinischen Symptomlinderung unterstrichen. Gleichzeitig zeigt dies aber auch einen zumindest relativen Mangel an zugelassenen Therapieoptionen - relativ, da die retrospektive Datenerhebung keine Rückschlüsse darauf erlaubt, ob eine plausible Begründung für die zulassungsüberschreitende Arzneimittelanwendung vorlag.

Insbesondere der große Anteil von Off-Label-Tagen ohne zugrunde liegende Evidenz – im Vergleich zu anderen Studien (3 % (Atkinson and Kirkham, 1999) bis zu 11 % (Kwon et al., 2017)) – muss eingeordnet werden. Die Vergleichbarkeit dieser Daten aus den unterschiedlichen Studien mit unseren Erkenntnissen ist nicht abschließend beurteilbar; die genaue Bewertung sowie Einordnung von zugrunde liegender Evidenz sind in den Studien nicht näher definiert. Die Problematik dessen wurde bereits in der Studie (Hagemann et al., 2019a) diskutiert. Die Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Evidenz der Verordnungen waren auch in unserer Arbeit limitiert, obwohl die Daten mit zwei bekannten und etablierten Werken (Leitlinienprogramm Onkologie, 2015; Rémi et al., 2018a) verglichen wurden. Eine abschließende Beurteilung und Einordnung unseres verhältnismäßig hohen Wertes werden erst dann möglich sein, sobald zahlreichere und hochwertige Studien auf Basis der hier vorgeschlagenen Detailtiefe existieren.
Dennoch handelt es sich um eine wiederkehrende Beobachtung (Hagemann et al., 2019b; Kwon et al., 2017; Atkinson and Kirkham, 1999), die nahelegt, dass zugelassene und evidente Therapien in der palliativmedizinischen Arzneimittelversorgung fehlen. Verlässliche Therapieempfehlungen oder Zulassungen könnten die Off-Label-Quantität oder zumindest den Anteil an Off-Label-Use ohne zugrunde liegende Evidenz senken.

4.3.3 Einordnung der Ergebnisse

Die vorgestellten Daten erlauben erste Einblicke in das Off-Label-Verschreibungsverhalten einer deutschen Palliativstation. Aufgrund mangelnder Vergleichsdaten fehlt es aktuell an einer Einordnung der Ergebnisse in verschiedene Settings und in unterschiedliche nationale Kontexte. Um mit unseren aktuellen und früheren Erkenntnissen weiterarbeiten zu können, ist ein Vergleich der Off-Label-Anwendungen in verschiedenen Institutionen und Ländern notwendig. Allerdings wäre hier ein standardisiertes Vorgehen wünschenswert, da es bei den derzeitig verfügbaren Studienresultaten teilweise an Detailtiefe und Informationen zur Methodik mangelt (Hagemann et al., 2019a). Durch die fehlende Systematik werden die Vergleichbarkeit der bisherigen Ergebnisse und somit auch der Erkenntnisgewinn beeinträchtigt, wie bereits in unserer Übersichtsarbeit dargestellt wurde (Hagemann et al., 2019a). Studiendesign und Daten der vorliegenden Studie können für weiterführende Forschungsprojekte als Grundlage dienen.
Die hier verwendete Datenstruktur kann ebenfalls zur Identifizierung von Therapiestrategien nützlich sein, die möglicherweise durch neue Therapieansätze überholt sind. Ebenso wäre es

denkbar, Qualitätsindikatoren für den Off-Label-Use in der Palliativmedizin zu entwickeln. Eine Harmonisierung der Auswertung von Verordnungsdaten wäre demnach vor allem für die Palliativmedizin erstrebenswert. Ein bedeutsamer erster Schritt hierfür wurde durch diese Studie beigetragen. Die vorgestellten Daten erlaubten eine genauere Charakterisierung des Off-Label-Use im klinischen Alltag, als dies bisher der Fall war. Die Erkenntnisse eignen sich, um konkrete weitere Maßnahmen für Klinik und Forschung abzuleiten.

4.3.4 Limitationen der Studie

Die durchgeführte Studie wies einige Limitationen auf. Die Datenextraktion von lediglich einer Palliativstation war auf einen Monat beschränkt. Für eine generalisierte Aussage zum Off-Label-Use in Einrichtungen der spezialisieren Palliativversorgung in Deutschland sind diese Daten daher nicht ausreichend. Als Folgeprojekt ist eine Datenerhebung von Off-Label-Use in verschiedenen deutschen Einrichtungen der Palliativversorgung im Jahr 2020 angelaufen. Ein weiterer limitierender Faktor war die retrospektive Datenerfassung, da diese auf die Qualität der zugrunde liegenden Dokumentation angewiesen war. Wir waren in der Lage, die erforderlichen Datenpunkte im analysierten Zeitraum für alle Patienten zu extrahieren. In den meisten Fällen wurden Unklarheiten bereits anhand der Patientenakten geklärt. Eine gewisse Unschärfe konnte jedoch bei dieser Art der Datenerfassung und -extraktion nicht vermieden werden. Welche konkreten Gründe zu einer Therapieentscheidung geführt haben, konnte beispielsweise nicht dargestellt werden. Weiterhin war nicht bekannt, ob weitere patientenspezifische und/oder infrastrukturelle Faktoren bei der Therapieauswahl eine Rolle spielten und falls ja, welche.

Die vorgestellten Daten dieser Studie stammten aus dem Jahr 2017 und könnten demnach bereits als überholt angesehen werden. Darüber hinaus wurde in der Zwischenzeit eine Aktualisierung der Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit unheilbarer Krebserkrankung veröffentlicht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Ihr Einfluss auf das Verordnungsverhalten konnte nicht bestimmt werden. Ein gewinnbringender Ansatz wäre es daher, die vorgestellten Daten aus dieser Untersuchung mit aktuelleren Daten nach Leitlinienaktualisierung abzugleichen.

5 Conclusio

5.1 Zielerreichung der Dissertation

Die eingangs formulierten Zielsetzungen dieser Dissertation (siehe Kapitel 1.6) konnten umfänglich erreicht werden. In diesem Kapitel sollen diese nochmals aufgegriffen und abschließend behandelt werden.

1. Die Ermittlung und Beurteilung des aktuellen wissenschaftlichen Standes im Hinblick auf die Anwendungsquantität und -qualität von Arzneimitteln im Off-Label-Use in der internationalen Palliativmedizin.

Durch die Anfertigung der systematischen Literaturübersicht gelang es den derzeitige Kenntnisstand im Hinblick auf die Anwendungsqualität und -quantität des Off-Label-Use zu beschreiben (Hagemann et al., 2019a). Eine zentrale Erkenntnis war, dass Off-Label-Use regelhaft zur palliativmedizinischen Praxis dazu gehört. Gleichzeitig konnte die anfängliche These verifiziert werden, dass das Wissen sowohl national als auch international hinsichtlich des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes in der Palliativmedizin äußerst begrenzt ist.
Zudem zeigte sich, dass es an einer international gleichlautenden Definition für Off-Label-Use fehlt. Auch was „Evidenz“ im Zusammenhang mit dem zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz bedeutet und wie diese gemessen wird ist bisher unbeantwortet. Die qualitative und quantitative Beurteilung kann aufgrund dieser divergenten Datenlage nicht abschließend erfolgen. Dies sollte Anknüpfungspunkt für weitere Forschungsansätze sein. Zumal die Übersichtsarbeit einen ersten Überblick über Off-Label-Use in der Palliativmedizin bietet, leistet sie so einen erheblichen Beitrag zur Untersuchung dieses Feldes.
Schließlich offenbarte die Übersichtarbeit ein weiteres Defizit. Wissenschaftliche Daten und Ergebnisse aus Deutschland oder dem deutschsprachigen Raum waren nicht ausfindig zu machen. Daraus ergab sich die neue übergeordnete Intention der beiden folgenden wissenschaftlichen Studien: Die nationalen Kenntnisse hinsichtlich des Off-Label-Use in der Palliativmedizin sollten auf den internationalen Wissensstand angehoben werden.

2. Die Beschreibung des praktischen Umgangs mit Off-Label-Use an deutschen Einrichtungen der spezialisierten Palliativversorgung.

Basierend auf den Erkenntnissen der systematischen Übersichtsarbeit wurde für deutsche Palliativmedizinern eine nationale Umfrage zum Thema Off-Label-Use konzipiert und durchgeführt (Hagemann et al., 2019b). Die Ergebnisse dieser Umfrage beschrieben erstmals den praktischen Umgang mit Off-Label-Use an deutschen Palliativeinrichtungen. Vielschichtige Herausforderungen der Praxis wurden identifiziert. Einerseits fehlt es an evidenten Informationen und Therapieempfehlungen für Off-Label-Use andererseits publizierte keiner der Teilnehmer eigene Daten. Das Ergebnis, dass die Entscheidungsfindung für eine Off-Label-Therapie größtenteils auf Erfahrungswerten basiert und eine wesentliche Teilnehmeranzahl Arzneimittel auch ohne evidente Empfehlungen zulassungsüberschreitend einsetzt, war insofern konsistent und passend zur vorausgehenden Erkenntnis. Bei einer signifikanten Anzahl der Befragten bestand außerdem ein mangelndes Bewusstsein für die Beurteilung, ob ein zulassungsgemäßer oder -überschreitender Arzneimitteleinsatz vorliegt.
Weiterhin zeigte sich ein unbefriedigtes Sicherheitsbedürfnis der Ärzte, da es im Zusammenhang mit Off-Label-Use ungeklärte juristische Fragestellungen gibt. Insbesondere bezieht sich dies auf die Dokumentations- und Aufklärungspflichten im Hinblick auf die Haftung. Dennoch gab es nur in einer Minderheit der Institution dahingehende Vorgaben. Außerdem bemängelten die Teilnehmer die fehlende Zeit für derartige Formalitäten sowie die potenzielle Verängstigung der Patienten und/oder Betreuer durch Nutzen-/Risikoabwägungen die diese nicht einordnen könnten. Das Stimmungsbild der Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner deckte sich größtenteils mit den internationalen Erkenntnissen aus der angefertigten Übersichtsarbeit (Hagemann et al., 2019a).
Die Studie beschrieb somit diffizil zu vereinbarende Bedürfnisse der Palliativmediziner im Zusammenhang mit zulassungsüberschreitenden Verordnungen. Das Verordnungsverhalten ist somit derzeit noch stark abhängig von der institutionellen Umgebung, dem individuellen Wissen und Sicherheitsbedürfnis des einzelnen Verordners.

3. Die Quantifizierung des Off-Label-Use auf einer Palliativstation.

Die Verordnungsdatenanalyse auf einer Palliativstation stellt erstmals Erkenntnisse hinsichtlich Häufigkeit und Relevanz des Off-Label-Use in der deutschen Palliativmedizin dar (Hagemann et al., 2021). Die Studienergebnisse zeigten, dass mehr als die Hälfte der Arzneimittelverordnungen zulassungsüberschreitend angewendet wurden. Die Zulassung wurde überwiegend bei den Parametern Indikation und Applikation überschritten. Weiterhin konnte in dieser Studie ein nennenswerter Anteil von Arzneimitteltherapien ohne

Evidenz identifiziert werden. Dies unterstützt die Annahmen und Erkenntnisse aus den zuvor durchgeführten Untersuchungen, dass es an evidenten Therapieempfehlungen für die Palliativmedizin mangelt(Hagemann et al., 2019b; Hagemann et al., 2019a.
Neben der reinen Quantifizierung des Off-Label-Use erfolgte eine Gruppierung der Substanzen nach palliativmedizinischer Relevanz. Hier zeigte sich, dass relevante Wirkstoffe gleichzeitig regelmäßig als Off-Label-Use eingesetzt wurden. Speziell für klassische belastende Symptome scheinen weder geeigneten noch zugelassen Therapieoptionen zur Verfügung zu stehen.
Zusätzlich konnte ein Ansatz zur Identifizierung von verschiedenen Off-Label-Use-Typen vorgestellt werden sowie ein Entwurf zur Klassifizierung der Evidenz und Gruppierung der Arzneimittel nach palliativmedizinischer Relevanz. Die eingeführte Methodik soll als Anregung für weiterführende Forschungsprojekte dienen und damit die Vergleichbarkeit und Aussagekraft von Studienergebnissen erhöhen.

Das sich abzeichnende Bild des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes in der Palliativmedizin sowohl national wie auch international ist äußerst divers. Zudem stellten sich Herausforderungen und Spannungsfelder rund um den Umgang mit Off-Label-Use dar. Umso mehr wird durch die vorgestellten Erkenntnisse die Notwendigkeit unserer Forschung unterstrichen, insbesondere auch auf nationaler Ebene. Gleichzeitig eröffnen die Resultate auch Handlungsbedarfe und -optionen sowie weiterführende Forschungsansätze in vielfältiger Hinsicht. Diese werden im Folgenden aufgegriffen und andiskutiert.

5.2 Handlungsoptionen

Off-Label-Use erscheint als umfangreicher Themenkomplex, der einen Querschnitt durch medizinische und juristische Fachgebiete zieht. Wenig überraschend scheint, dass dies alle Beteiligten - medizinisches Personal, Patienten, Krankenkassen und Juristen – vor große Herausforderungen stellt und vielfältiges Konfliktpotenzial eröffnet. Wünschenswert wäre deshalb eine Anpassung der deutschen Rahmenbedingungen des Off-Label-Use im Dialog der verschiedenen Fachgebiete.

5.2.1 Gestaltungsmöglichkeiten der medizinischen Expertise

Die medizinische Fachwelt hat die Pflicht und zugleich große Chance, den Anpassungsprozess der verbindlichen Rahmenbedingungen für Off-Label-Anwendungen zu lenken. Durch den

strukturierten Einsatz von Off-Label-Use, klar definierte therapeutische Ziele und eine konsequente Dokumentation kann und sollte jeder Off-Label-Use dem Erkenntnisgewinn und Kompetenzzuwachs dienen. Außerdem sollten eine Harmonisierung der Definition von Off-Label-Use und eine vergleichbare Dokumentationsstruktur geschaffen werden. Insbesondere die Palliativmedizin als relativ junge Disziplin profitiert vom Wissenszuwachs, den es zu publizieren gilt. Obwohl Off-Label-Use fester Bestandteil des palliativmedizinischen Alltags ist, sind verfügbare Publikationen rar (Kaasa and Radbruch, 2008). Damit ist auch die argumentative Grundlage zur Steuerung und Unterstützung von Gesetzgeber, Rechtsprechung und Institutionen im Gesundheitswesen hinsichtlich der Schaffung verbindlicher Rahmenbedingungen oder deren Vereinfachung nicht gegeben.
Gerade deshalb sollten innovative Studiendesigns, die den methodischen Herausforderungen in der Palliativmedizin gerecht werden können, erprobt und in der Praxis etabliert werden, wie Enriched Enrollment, multiple Cross-Over-Studiendesigns (Nationale Akademie der Wissenschaften und Leopoldina, 2015) oder Delphi-Verfahren (Rémi et al., 2020). Nur so können zukünftig Hürden im wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn abgebaut und qualitative Kenntnisse generiert werden.

5.2.2 Handlungsoptionen der politischen und juristischen Institutionen sowie des Gesundheitswesens

Gesetzgeber, Rechtsprechung und Gesundheitswesen sollten ebenfalls dazu angehalten sein, die bereits bekannten Unklarheiten und Probleme aufzubereiten.
Bis heute fehlt eine klare und verbindliche Regulierung des Off-Label-Use in Deutschland. Auch findet dieser keine explizite Berücksichtigung in den Rechtsnormen, sondern wird nur indirekt durch bestehende Gesetze und Urteile beschrieben. Die konkrete Benennung erscheint, gemessen an der fachgebietsübergreifenden Off-Label-Use-Inzidenz, jedoch unabdingbar (Bücheler et al., 2002; Kwon et al., 2017; Gazarian et al., 2006; Saiyed et al., 2017; Lerose et al., 2012; Conroy et al., 2000; Hart and Mühlbauer, 2008; Galuschka et al., 2013). Ein konkreter Ansatzpunkt wäre beispielsweise die Festlegung einer Definition davon, was unter einem „evidenzbasierten“ und einem „nicht-evidenzbasierten“ Off-Label-Use zu verstehen ist. Damit einhergehend wäre für den „evidenzbasierten“ Off-Label-Use eine weniger restriktive Behandlung hinsichtlich der bisher geltenden Vorschriften denkbar, wie beispielsweise Antragsfreiheit. Dies würde dem Paradigma der ständigen Rechtsprechung hinsichtlich der Therapiefreiheit im Rahmen des Off-Label-Use folgen. Insbesondere für die Palliativmedizin wäre dies eine Erleichterung, denn hier haben bereits viele Off-

Label-Anwendungen Einzug in die Leitlinie gehalten. Aus Ermangelung an zugelassenen Alternativen gelten diese nach bisheriger Rechtsprechung als Facharztstandard (OLG Köln, NJW-RR 1991, 800). Eine dahin gehende verbindliche Reglementierung des Off-Label-Use in allen davon berührten gesetzlichen Normen würde zum Abbau von Verunsicherungen führen.

Auch eine schnellere und vermehrte Nutzung der Anlage VI Teil A der AM-RL wäre möglich. Bisher sind dort lediglich 26 Arzneimittel aufgeführt (Stand März 2021). Die Aufnahme in diese Anlage entspricht zumindest einer geduldeten Anwendung im Rahmen des Off-Label-Use seitens der pharmazeutischen Unternehmen und der GKV.
Daneben sollte die Vermeidung von Off-Label-Use jedoch ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden. Auch ein vereinfachtes und damit günstigeres Zulassungsverfahren wäre für Anwendungen in Fachgebieten mit einer hohen Off-Label-Use-Inzidenz wie der Palliativmedizin denkbar. Dieses könnte an das bereits existierende, vereinfachte Zulassungsverfahren für Orphan Drugs (EG-Verordnung 141/2000, 22. Januar 2000) angelehnt sein.
Einige Kostenträger zeigten bereits ein Entgegenkommen hinsichtlich dringlich notwendiger Off-Label-Therapien. Während der Antragstellung gilt die Erstverordnung der kleinsten Packungsgröße zu ihren Lasten als akzeptiert. Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um interne Absprachen von Kassenärztlichen Vereinigungen und den Verbänden der Krankenkassen und nicht um allgemeingültige und verbindliche Regelungen (Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg, 2012). Der Antragsumfang könnte perspektivisch ebenfalls an die vorliegende Evidenz und Leitlinien angepasst werden.

Die Brücke zwischen den komplexen Querschnittsgebieten zu schlagen, kann nur gemeinsam gelingen. Vor allem aber sollte palliativmedizinische Forschung ambitioniert vorangehen, um die Rahmenbedingungen selbst gestalten zu können.

5.2.3 Beitrag der Dissertation zum Forschungsgebiet und Ausblick

Diese Dissertation ist als Beitrag, zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Palliativmedizin und zur Darlegung des weiteren Forschungsbedarfs zu verstehen. Mit ihr werden jedoch auch der bestehende Kenntnisstand zum Off-Label-Use benannt und vorhandene Problematiken aufgedeckt, um sinnhafte Ansatzpunkte für Weiterentwicklungsmöglichkeiten zu schaffen.
Die Erkenntnisse aus den drei Teilprojekten dieser Arbeit wurden bereits der internationalen Fachwelt zur Verfügung gestellt (Hagemann et al., 2019a; Hagemann et al., 2019b; Hagemann

et al., 2021). Außerdem durften einige ausgewählte Aspekte auf dem *16th World Congress of the European Association for Palliative Care* im Jahr 2019 im Rahmen eines Vortrages präsentiert werden. Insbesondere für die deutsche Palliativmedizin waren bisher keine vergleichbaren Daten verfügbar. Mit der vorliegenden Arbeit konnte dahingehend eine erste Basis geschaffen werden. Mit den Teilprojekten dieser Dissertation wurden außerdem bereits Ausgangspunkte für die im Folgenden weiterführende Vorhaben geliefert.

Entwicklung eines Off-Label-Use-Leitfadens

Grundlage des Projektes war die Erkenntnis, dass Off-Label-Use sowohl in Deutschland als auch international zum Alltag der spezialisierten Palliativversorgung gehört und nur wenige Empfehlungen und eine unzureichende Evidenz für Off-Label-Therapien existieren. Mithilfe der Ergebnisse aus den in dieser Dissertation vorgestellten Daten wurden Kernaussagen erarbeitet, die als Basis für eine Expertenbefragung im Rahmen eines Gruppen-Delphi-Verfahrens dienten. Mit der vorliegenden Arbeit wurde somit ein unerlässlicher Beitrag zur Durchführung des Gruppen-Delphi-Verfahrens geleistet. Ziel des Verfahrens war es, einen Ansatz und Empfehlungen zu entwickeln und zu konsentieren, auf deren Basis ein praktikabler, transparenter Off-Label-Use-Leitfaden für die deutsche Palliativversorgung entstehen kann. Der Konsens umfasste Themen, wie beispielsweise die Identifizierung relevanter Arzneimittel und Arzneimittelanwendungen, die Identifizierung und Bewertung verfügbarer Nachweise sowie die Formulierung von Therapieempfehlungen.

Die Ergebnisse des Delphi-Verfahrens bilden einen weiteren zentralen Baustein im Projekt zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Palliativmedizin. Eine ebenso bedeutende Erkenntnis war, dass diese Art des Gruppen-Delphi-Verfahrens eine adäquate Methode zur Findung von Empfehlungen für komplexe Fragestellungen darstellt, zu denen außerdem wenig Evidenz vorliegt. Die Resultate wurden bereits im Rahmen des wissenschaftlichen Artikels *How to develop recommendations on specific drug-related off-label treatment in palliative care: A Group Delphi process* (Rémi et al., 2020) veröffentlicht. Die geleisteten Vorarbeiten und Mitarbeit an der Untersuchung wurden mit der Co-Autorenschaft gewürdigt.

Therapieempfehlungen für Off-Label-Use in der Palliativmedizin

Zusätzlich trugen die Erkenntnisse aller hier vorgestellten Teilprojekte maßgeblich dazu bei, dass Förderungen der Deutschen Krebshilfe zur Implementierung von Versorgungsmaßnahmen beantragt werden konnten und auch genehmigt wurden. Das im April 2020

genehmigte Projekt trägt den Titel *Therapieempfehlungen zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin.* Ziel dieses Projektes sind die Entwicklung und Konsentierung von arzneistoffspezifischen Therapieempfehlungen, in Form von Arzneimittelmonographien zum Off-Label-Einsatz palliativmedizinisch relevanter Substanzen. Somit kann ein weiterer großer Schritt zur Weiterentwicklung der Arzneimitteltherapiesicherheit erfolgen und einige der in dieser Arbeit aufgezeigten Defizite abgebaut werden.

6 Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von 2017 bis 2020 an der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt. An den dieser Dissertation zugrunde liegenden Teilprojekten haben verschiedene Personen mitgewirkt. Deren jeweilige Leistung an diesen Projekten, insbesondere der Eigenanteil des Autors (Vera Hagemann), soll im Folgenden dargestellt und abgegrenzt werden.

6.1 Systematische Literaturübersicht

Der Impuls, eine systematische Literaturübersicht durchzuführen, stammte von Dr. Constanze Rémi und Prof. Claudia Bausewein. Die Konzeption und Durchführung des Projektes wurden eigenverantwortlich vom Autor vorgenommen, ebenso wie die dazugehörige Datenerhebung und -auswertung. Die mündliche Diskussion der Erkenntnisse erfolgte wiederum in Gemeinschaft mit Dr. Constanze Rémi und Prof. Claudia Bausewein. Die Erstellung des Manuskriptes zur Veröffentlichung geschah hingegen in Eigenleistung. Der erhebliche Eigenanteil am Teilprojekt spiegelte sich in der Überlassung der Erstautorenschaft des wissenschaftlichen Artikels (Hagemann et al., 2019a) wider.

6.2 Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner

Die Idee zur Befragung deutscher Palliativmedizinern zum Thema Off-Label-Use wurde gemeinsam mit Dr. Constanze Rémi konzipiert. Die Umfrage wurde daraufhin eigenständig entworfen, technisch umgesetzt und durchgeführt. Ebenso wurde der dazugehörige Antrag an die Ethikkommission in Eigenleistung geschrieben und eingereicht. Die Auswertung der Ergebnisse sowie deren grafische Darstellung wurden eigenständig durchgeführt. Die mündliche Diskussion der Ergebnisse geschah gemeinschaftlich mit Dr. Constanze Rémi und Prof. Claudia Bausewein. Schlussendlich wurde der später veröffentlichte Artikel (Hagemann et al., 2019b) selbstständig verfasst und für die Einreichung beim entsprechenden Fachjournal vorbereitet. Dem Eigenanteil wird auch hier durch die Erstautorenschaft Rechnung getragen.

6.3 Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation

Die Idee und Konzeption eines weiteren Teilprojektes mit der Zielsetzung der Analyse palliativmedizinischer Verordnungsdaten wurde gemeinsam mit Dr. Constanze Rémi entworfen. Die Erarbeitung der Methodik und Datenerhebung basierte maßgeblich auf der

zuvor angefertigten systematischen Literaturübersicht und der Onlinebefragung und wurde alleinig vom Autor gestaltet. Die Datenerhebung wurde durch zwei Pharmaziestudentinnen durchgeführt. Die anschließende Datenauswertung erfolgte durch den Autor. Insbesondere bei der mündlichen Ergebnisdiskussion wirkten Dr. Constanze Rémi und Prof. Claudia Bausewein mit. Die Darstellung der Ergebnisse und Diskussion in Schrift und Abbildungen erfolgte eigenständig durch den Autor. Das gesamte Manuskript wurde überwiegend in Eigenleistung angefertigt und für die Begutachtung in Fachjournals vorbereitet. Dieses wurde als Artikel mit eigener Erstautorenschaft in einem internationalen Fachjournal veröffentlicht (Hagemann et al., 2021).

Literatur

American Association for Public Opinion Research (Revised 2015). Oakbrook terrace, il: Standard definitions: Final dispositions of case codes and outcome rates for surveys. https://www.aapor.org/AAPOR-Main/media/publications/Standard-Definitions20169theditionfinal.pdf. Aufgerufen am 27.02.2019.

Atkinson, C. V. and Kirkham, S. R. (1999). Unlicensed uses for medication in a palliative care unit. *Palliative medicine*, 13(2):145–152.

Barnes, H., McDonald, J., Smallwood, N., and Manser, R. (2016). Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).

Bartz, L., Klein, C., Seifert, A., Herget, I., Ostgathe, C., and Stiel, S. (2014). Subcutaneous administration of drugs in palliative care: results of a systematic observational study. *Journal of pain and symptom management*, 48(4):540–547.

Bausewein, C. and Rémi, C. (2016). *Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin*. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.

Beattie, J. M. and Johnson, M. J. (2012). Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: has clinical practice run ahead of the evidence base?

Bennett, M., Davies, E., and Higginson, I. (2010). Delivering research in end of life care : problems, pitfalls, and future priorities. *Palliative Medicine*, 24(5):456–461.

Bertelsmann Stiftung, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (2015). Faktencheck Palliativversorgung. https://faktencheck- gesundheit.de/de/faktenchecks/faktencheck-palliativversorgung/ergebnis-ueberblick. Aufgerufen am 27.07.2019.

Bouça-Machado, R., Rosário, M., Alarcão, J., Correia-Guedes, L., Abreu, D., and Ferreira, J. J. (2017). Clinical trials in palliative care: a systematic review of their methodological characteristics and of the quality of their reporting. *BMC palliative care*, 16(1):1–12.

Braun, M.-S. (2011). *Praxis der subkutanen Gabe von Medikamenten und Flüssigkeit bei Palliativstationen, Hospizen und onkologischen Abteilungen–eine Umfrage in Deutschland*. PhD thesis, lmu.

Breitenbach, J. and Fischer, D. (2013). Wandel und Herausforderung - die pharmazeutische Industrie. In *Die Pharmaindustrie*, pages 1–52. Springer.

Bücheler, R., Meisner, C., Kalchthaler, B., Mohr, H., Schröder, H., Mörike, K., Schwoerer, P., Schwab, M., and Gleiter, C. (2002). Off-label Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 127(48):2551–2557.

Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (2018). Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland. AMNOG-Daten 2018.

Cho, Y. I., Johnson, T. P., and VanGeest, J. B. (2013). Enhancing surveys of health care professionals: a meta-analysis of techniques to improve response. *Evaluation & the health professions*, 36(3):382–407.

Conroy, S., Choonara, I., Impicciatore, P., Mohn, A., Arnell, H., Rane, A., Knoeppel, C., Seyberth, H., Pandolfini, C., Raffaelli, M. P., et al. (2000). Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in european countries. *Bmj*, 320(7227):79–82.

Corny, J., Lebel, D., Bailey, B., and Bussières, J.-F. (2015). Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 20(4):316–328.

Culshaw, J., Kendall, D., and Wilcock, A. (2013). Off-label prescribing in palliative care: a survey of independent prescribers. *Palliative medicine*, 27(4):314–319.

Data, C. L. (2009). Pico ontology. https://linkeddata. cochrane.org/pico-ontology. Aufgerufen am 21.09.2017.

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (2017). Wegweiser Hospiz und Palliativmedizin. https://www.wegweiser-hospiz-palliativmedizin.de. Aufgerufen am 09.10.2017.

Deutscher- und Palliativverband e.V. (2019). Zahlen und Fakten. https://www.dhpv.de/service_zahlen-fakten.html. Aufgerufen am 03.02.2019.

Deutsches Krebsforschungszentrum (2017). Krebsstatistiken. https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php. Aufgerufen am 27.07.2019.

Devine, F., Edwards, T., and Feldman, S. R. (2018). Barriers to treatment: describing them from a different perspective. *Patient preference and adherence*, 12:129.

Dickman, A. and Schneider, J. (2016). *The syringe driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care*. Oxford University Press.

DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., and Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of r&d costs. *Journal of health economics*, 47:20–33.

Dooms, M. and Killick, J. (2017). Off-label use of medicines: the need for good practice guidelines. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 29(1-2):17–23.

Downing, N. S., Zhang, A. D., and Ross, J. S. (2017). Regulatory review of new therapeutic agents: Fda versus ema, 2011-2015. *New England Journal of Medicine*, 376(14):1386–1387.

Doyle, D. (2008). Palliative medicine in britain. *OMEGA-Journal of Death and Dying*, 56(1):77–88.

Duems-Noriega, O. and Ariño-Blasco, S. (2015). Subcutaneous fluid and drug delivery: safe, efficient and inexpensive. *Reviews in Clinical Gerontology*, 25(2):117–146.

Economist Intelligence Unit (2015). The Quality of Death Index: Ranking palliative care across the world.

Ehlers, A. and Wenke, A. (2011). Reimbursement of new medical therapy. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 54(7):849–855.

Ekström, M., Bajwah, S., Bland, J. M., Currow, D. C., Hussain, J., and Johnson, M. J. (2018). One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax*, 73(1):88–90.

Eysenbach, G. (2004). Improving the quality of web surveys: the checklist for reporting results of internet e-surveys (cherries). *Journal of medical Internet research*, 6(3):e34.

FDA (2019). Understanding unapproved use of approved drugs ›off label‹. https://www.fda.gov/forpatients/other/offlabel/default.htm. Aufgerufen am 05.02.2019.

Ferner, R. (1996). Prescribing licensed medicines for unlicensed indications. *Prescr J*, 36(2):73–8.

Finn, L. and Malhotra, S. (2019). The development of pathways in palliative medicine: Definition, models, cost and quality impact. In *Healthcare*, volume 7, page 22. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

Galuschka, P., Schoening, T., Thalheimer, M., Seidling, H., Schubert, R., and Hoppe-Tichy, T. (2013). Off-Label-Use in der Onkologie - Handlungsalgorithmus bei der Verordnung von Chemotherapie aus Sicht der therapierenden Einrichtung. *Der Klinikarzt*, 42(11):494–496.

Gärtner, J., Alt-Epping, B., and Daun, M. (2018). Palliative care-not just for the final phase. a rewiev of evidence. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, 75(2):123–126.

Gazarian, M., Kelly, M., McPhee, J. R., Graudins, L. V., Ward, R. L., and Campbell, T. J. (2006). Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Medical Journal of Australia*, 185(10):544–548.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a). Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der genehmigten Anwendungsgebiete (Off-Label-Use). https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use/. Aufgerufen am 09.02.2019.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2019b). Off-Label-Use Hintergrundinformationen. https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use/hintergrund/. Aufgerufen am 03.02.2019.

Hagemann, V., Bausewein, C., and Rémi, C. (2019a). Drug use beyond the licence in palliative care: a systematic review and narrative synthesis. *Palliative medicine*, 33(6):650–662.

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

Hagemann, V., Bausewein, C., and Rémi, C. (2021). Off-label use in adult palliative care – more common than expected. a retrospective chart review. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*.

Hagemeister, J., Schneider, C. A., Barabas, S., Schadt, R., Wassmer, G., Mager, G., Pfaff, H., and Höpp, H. W. (2001). Hypertension guidelines and their limitations–the impact

of physicians compliance as evaluated by guideline awareness. *Journal of hypertension*, 19(11):2079–2086.

Hart, D. and Mühlbauer, B. (2008). Off-label use of drugs in paediatrics causes uncertainty. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 102(1):37–43.

Heinrichs, B., Pinsdorf, C., and Staab, T. (2017). Ethische Aspekte des Off-Label-Use. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*, 21(1):47–68.

Janzen, R., Ludwig, W., et al. (2012). Off-label therapy: current problems from the perspective of the pharmaceutical commission of the german medical profession. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 71(2):108–10.

Johnson, T. P. and Wislar, J. S. (2012). Response rates and nonresponse errors in surveys. *Jama*, 307(17):1805–1806.

Jordhøy, M. S., Kaasa, S., Fayers, P., Underland, G., and Ahlner-Elmqvist, M. (1999). Challenges in palliative care research; recruitment, attrition and compliance: experience from a randomized controlled trial. *Palliative medicine*, 13(4):299–310.

Kaasa, S. and Radbruch, L. (2008). Palliative care research-priorities and the way forward. *European Journal of Cancer*, 44(8):1175–1179.

Kairuz, T. E., Gargiulo, D., Bunt, C., and Garg, S. (2007). Quality, safety and efficacy in the off-label-use of medicines. *Curr Drug Saf*, 2(1):89–95.

Kalies, H., Schöttmer, R., Simon, S. T., Voltz, R., Crispin, A., and Bausewein, C. (2017). Critical attitudes and beliefs towards guidelines amongst palliative care professionals-results from a national survey. *BMC palliative care*, 16(1):1–9.

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg (2012). Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use: Gratwanderung zwischen notwendiger Versorgung und Regress. *Verordnungsforum*, pages 42–47.

Koppitz, A., Bosshard, G., Schuster, D. H., Hediger, H., and Imhof, L. (2015). Type and course of symptoms demonstrated in the terminal and dying phases by people with dementia in nursing homes. *Zeitschrift Für Gerontologie und Geriatrie*, 48(2):176–183.

Kwon, J. H., Kim, M. J., Bruera, S., Park, M., Bruera, E., and Hui, D. (2017). Off-label medication use in the inpatient palliative care unit. *Journal of pain and symptom management*, 54(1):46–54.

Largent, E. A., Miller, F. G., and Pearson, S. D. (2009). Going off-label without venturing off-course: evidence and ethical off-label prescribing. *Archives of internal medicine*, 169(19):1745–1747.

Leitlinienprogramm Onkologie (2015). S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de.

Leitlinienprogramm Onkologie (2019). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de.

Lerose, R., Musto, P., Aieta, M., Papa, C., and Tartarone, A. (2012). Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the italian experience. *European journal of clinical pharmacology*, 68(5):505–512.

LimeSurvey (2019). The online survey tool. https://www.limesurvey.org. Aufgerufen am 17.06.2019.

Meining, A., Driesnack, U., Classen, M., and Rösch, T. (2002). Management of gastroesophageal reflux disease in primary care: results of a survey in 2 areas in germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 40(01):15–20.

Meriggi, F. (2018). Dyspnea in cancer patients: a well-known and neglected symptom. *Reviews on recent clinical trials*, 13(2):84–88.

Meschke, A. and Ruppel, T. (2016). Off-label-Use: Aufklärung-Haftung-Abrechnung. *Der Nuklearmediziner*, 39(01):67–70.

Microsoft Corporation (2019). Microsoft Excel.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Group, P., et al. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *PLoS med*, 6(7):e1000097.

Müller-Bischoff, H. (2009). *Die Rechtsproblematik des Off-Label-Use: Das Spannungsfeld zwischen Haftungs-, Versicherungs-und Werberecht*. Lit.

National Heart Lung and Blood Institute (2017). Quality assessment of systematic reviews and meta-analyses. https:// www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assess-ment-tools. Aufgerufen am 21.09.2017.

Nationale Akademie der Wissenschaften und Leopoldina (2015). *Palliativversorgung in Deutschland-Perspektiven für Praxis und Forschung.*

Neuhauser, H., Adler, C., Rosario, A., Diederichs, C., and Ellert, U. (2015). Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in germany 1998 and 2008-11. *Journal of human hypertension*, 29(4):247–253.

Paine 2nd, C. C. and Snider 3rd, J. W. (2020). When saliva becomes a problem: the challenges and palliative care for patients with sialorrhea. *Annals of palliative medicine.*

Pautex, S., Herrmann, F. R., and Zulian, G. B. (2005). Is research really problematic in palliative care? A pilot study. *Journal of pain and symptom management*, 30(2):109–111.

Pavis, H. and Wilcock, A. (2001). Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: survey of specialists in the united kingdom. *Bmj*, 323(7311):484–485.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2016). *2016 PhRMA Annual Membership Survey.* Lit.

Phillips, J. (2015). The challenge of off-label prescribing. *International Journal of Palliative Nursing.*

Pivodic, L., Smets, T., Van den Noortgate, N., Onwuteaka-Philipsen, B. D., Engels, Y., Szczerbińska, K., Finne-Soveri, H., Froggatt, K., Gambassi, G., Deliens, L., et al. (2018). Quality of dying and quality of end-of-life care of nursing home residents in six countries: an epidemiological study. *Palliative medicine*, 32(10):1584–1595.

Prasad, V. and Mailankody, S. (2017). Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA internal medicine*, 177(11):1569–1575.

Radley, D. C., Finkelstein, S. N., and Stafford, R. S. (2006). Off-label prescribing among office-based physicians. *Archives of internal medicine*, 166(9):1021–1026.

Ramírez, E. O., Gomis, E. R., and Mir, I. M. (2015). Off-label prescriptions in palliative care patients at home care unit. *Clinical Therapeutics*, 37(8):e144.

Rémi, C. (2017). Mischinfusionen in der Palliativmedizin.

Rémi, C., Bausewein, C., Twycross, R., Wilcock, A., and Howard, P. (2018a). *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*. Elsevier Health Sciences.

Rémi, C., Berger, S., Büsel, S., and Bausewein, C. (2018b). pall-iv: Mischinfusion in der Palliativmedizin. *Zeitschrift für Palliativmedizin*, 19(05):P62.

Rémi, C., Weingärtner, K., Hagemann, V., Bausewein, C., and Hodiamont, F. (2020). Off-label drugs in palliative care: a group delphi treatment recommendation process. *BMJ Supportive & Palliative Care*.

Robert Koch Institut (2015). *Epidemiologisches Bulletin 5/2015*.

Saiyed, M., Ong, P., and Chew, L. (2017). Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(3):251–258.

Seidenschnur, K. E. K., Dressler, C., Weller, K., Nast, A., and Werner, R. N. (2017). Off-Label-Use und Entscheidungen über Anträge auf Kostenübernahme in Deutschland-eine retrospektive Analyse. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15(11):1103–1110.

Stafford, R. S. (2008). Regulating off-label drug use: Rethinking the role of the FDA. *New England Journal of Medicine*, 358(14):1427–1429.

Statistisches Bundesamt (2020). Sterbefälle-Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen und Bundesländern für Deutschland 2016-2020. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Tabellen/sonderauswertung-sterbefaelle.html. Aufgerufen am 24.05.2020.

To, T. H., Agar, M., Shelby-James, T., Abernethy, A. P., Doogue, M., Rowett, D., Ko, D., and Currow, D. C. (2013). Off-label prescribing in palliative care–a cross-sectional national survey of palliative medicine doctors. *Palliative Medicine*, 27(4):320–328.

Todd, J. and Davies, A. (1999). Use of unlicensed medication in palliative medicine. *Palliative medicine*, 13(5):446–446.

Toscani, F., Di Giulio, P., Campi, R., Pellerin, I., De Luca, A., Casale, G., et al. (2009). Off-label prescriptions in italian hospices: a national survey. *Journal of pain and symptom management*, 38(3):365–371.

University of York (2009). Systematic reviews crds guidance for undertaking reviews in health care. https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic-Reviews.pdf. Aufgerufen am 21.09.2017.

Van Spall, H. G., Toren, A., Kiss, A., and Fowler, R. A. (2007). Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *Jama*, 297(11):1233–1240.

Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., and Vandenbroucke, J. P. (2007). The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (strobe) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine*, 147(8):573–577.

Walter, U. (2012). *Teil 3: Haftungsrechtliche Aspekte des Off-Label-Use*. Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG.

Walton, S., Schumock, G., Lee, K., Alexander, G., Meltzer, D., and Stafford, R. (2008). Prioritizing future research on off-label prescribing: Results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy*, 28(12):1443–1452.

Wegner, C. (2013). *Off-Label-Use: Eine sozialversicherungsrechtliche Betrachtung*. AV Akademikerverlag.

Wittich, C. M., Burkle, C. M., and Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clinic proceedings*, 87(10):982–990.

World Health Organization (2013). Essential medicines in palliative care: executive summary. *Geneva: World Health Organization*.

A Publikation: Systematische Literaturübersicht

Hagemann, V., Bausewein, C., Rémi, C. (2019). Drug use beyond the license in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. Palliative Medicine 2019, 33(6), 650 - 662

doi: 10.1177/0269216319840602.

Drug use beyond the licence in palliative care: A systematic review and narrative synthesis

Vera Hagemann, Claudia Bausewein and Constanze Remi

-Accepted Manuscript-

DOI: 10.1177/0269216319840602

Abstract

Background: Drug use beyond the licence (off-label use, off-label drug use) is a common practice in palliative care and respective recommendations can often be identified in the literature. It is both risky and offers opportunities at the same time and, therefore, requires special attention in clinical practice.

Aim: To determine the prevalence of off-label drug use in palliative care and to identify, evaluate and critically appraise studies describing the clinical practice, healthcare professionals' awareness, knowledge and attitudes towards off-label-use and management strategies.

Design: Systematic literature review following the guidance of the Centre for Reviews and Dissemination.

Data sources: Medline, Embase, Web of Science and Current Contents Connect were searched in July 2018 as well as hand searches. The reference lists of pertinent studies were screened for further relevant publications, and citation tracking was performed.

Results: Eight studies met the inclusion criteria. Due to the variety in study designs and settings, no meta-analysis or meaningful statistical analysis was possible and a narrative synthesis of the data was performed. Frequency of off-label drug use ranged from 14.5% to 35%. Up to 97% of palliative care units did not have any policy or guidance on handling off-label drug use. About 20% of prescribers never obtain consent in the context of off-label use.

Conclusion: Off-label use is common in palliative care with up to one-third of prescriptions affected. Challenges are often related to obtaining informed consent. Little is known about the decision-making process. More information and guidance for the prescribers are needed to enable safe handling of drugs outside their licence in palliative care.

Keywords

Palliative care, palliative medicine, drug approval, review

What is already known about the topic?

- In palliative care off-label prescribing is common, mainly because medical research is not oriented on developing drugs specifically designed for symptom control at the end of life.
- The evidence base for symptom control in palliative care is often scarce; off-label use, therefore, commonly lies on a narrow scale between potential danger and potential benefit for the patient.

What this paper adds?

- While studies investigate off-label drug use in different countries and different settings, this review synthesizes and analyses the available data and helps to identify similarities and differences.
- This review highlights that policies on off-label use are rarely available and obtaining patients' consent is a major challenge in clinical practice.
- Although there are similarities in the substances and indications used off-label, current data does not allow conclusions on the quality of the underlying evidence.

Implications for practice, theory or policy

- Off-label prescribing in palliative care has to be appropriate, clear and safe.
- Agreed and up-to-date guidelines should be issued asking national regulatory bodies to set formal procedures that are both effective and feasible.
- Strategies for collecting data on off-label use in palliative care should be developed.

Introduction

Off-label drug use is an essential part of medicine. The terms 'off-label or unlicenced use' refer to the agreed terms of use as stated in the Marketing Authorization ('label'). Besides the use for another indication, off-label use also includes any deviation from this label, that is, differing dose regimen, age group or route of administration. In contrast to off-label use, the term 'unlicenced-use' describes the use of a drug without a (national) licence; 'compassionate-use' refers to the prescription of unlicenced drugs for humanitarian reasons in individual patients suffering from severe or disabling chronic or life-threatening illness without other available treatment option (e.g. as part of expanded-access programmes).[1,2]

Reasons for off-label use are diverse. The rapid development in medicine causes a lack of licenced drugs especially for specialties like paediatrics, oncology and palliative care.[3,4] Not all of these specialties are financially attractive for the pharmaceutical companies as the sales expectations might be low.[5] A marketing authorization for a drug can only be obtained and expanded by a pharmaceutical company; both procedures are time-consuming and cost-intensive. In addition, certain patient populations are less likely to be included in clinical trials.[6] The marketing authorization, therefore, does not indicate if other potentially valuable applications for a drug exist.

The consequences and challenges of off-label use are multifaceted. They include aspects of patient's informed consent, liability and dependence on national legislation treatment reimbursability. In general, a medical treatment must not be initiated without the patients' consent; this consent must be based on knowledge of possible risks and benefits. Therefore, adequate information has to be provided to the patient. Despite existing guidance, there is room for interpretation on how informed consent on off-label use can be obtained and how it should be documented. With increasing frequency of off-label use and acceptance of off-label use as part of standard treatments, obtaining patients' informed consent might seem to be increasingly difficult.[7]

Furthermore, the potential risks of a treatment without strong scientific evidence base have to be weighed against the potential benefits for an individual patient.[8] Off-label use might, therefore, be a thin line between potential benefits and possible risks for the patient. Some studies stated that in general over 70% of off-label use had little or no scientific support.[9–11]

Several countries have legal guidance for the use of medications outside the licence, for example, Germany[12] or the United Kingdom.[13,14] Several international guidelines request the absence or ineffectiveness of licenced alternatives as requirement for off-label drug use; furthermore, they call for supporting evidence to demonstrate safety and efficacy.[12–14]

Nevertheless, off-label use should not only be viewed negatively, but rather as an important step in the further development of medicine and medical treatment options.

Off-label use seems to be common practice in palliative care[15,16] and respective recommendations can be found in the specialist literature.[17] Patients at the end of life often suffer from increased symptom burden, which necessitates intensive drug management and often off-label use. Furthermore, patients are often unable to take oral medications making subcutaneous application necessary. However, only a few drugs are licenced for this approach.[18]

To achieve a high level of patient safety and avoid potentially harmful procedures, knowledge and guidance on off-label use in palliative care is important for all health care providers working in this area.

Methods

We aimed for the following:

- To determine the prevalence of off-label drug use in palliative care;
- To identify the handling of off-label drug by healthcare professionals in clinical practice;
- To describe the awareness and the knowledge of healthcare professionals regarding off-label use;
- To explore available management strategies for off-label drug use in palliative care clinical practice.

A systematic literature review was conducted following the guidance of the Centre for Reviews and Dissemination.[19] This guidance was used as it is well established and reproducible. The search, selection, data extraction and synthesis as well as the quality assessment were accomplished by two review authors (V.H., C.R.).

Eligibility criteria

Studies describing off-label use in palliative care (randomized controlled trials, controlled studies, observational studies, retrospective studies, surveys, case series, letters and qualitative studies) were included if they met the Population – Interventions – Comparators – Outcomes criteria.[20]

Population

1. Patients with advanced disease in any palliative care setting (inpatient, palliative care unit, hospice, specialist palliative home care, hospital support teams, outpatient setting). The palliative care setting needed to be clearly described in the included study.
2. Professionals working in palliative care.

Interventions. Off-label drug use.

Comparators. In-label drug use (not required).

Outcomes

1. Proportion/frequency of off-label use.
2. Awareness of healthcare professionals regarding off-label use.
3. Knowledge and attitudes of health care professionals towards off-label use.
4. Management strategies for off-label use.

Exclusion criteria were studies describing off-label use of individual drugs as well as off-label use in paediatrics or other medical specialties. Including publications on individual drugs would change the focus to therapeutic effects (benefit and harm) and therefore deviate from our aims for this review.

Information sources and search strategy.

The following databases were searched: Medline via Ovid (1946–July 2018), Embase via Ovid (1988–July 2018), Web of Science via ISI Web of Knowledge (1900–July 2018) and Current Contents Connect via ISI Web of Knowledge (1998–July 2018). The search strategy included terms of the following areas: off-label use, palliative care and hospice care. Furthermore, relevant journals (*Palliative Medicine, Journal of Pain and Symptom Management, Journal of Palliative Medicine, British Medical Journal Supportive and Palliative Care, Pain Practice, British Medical Journal Quality & Safety*) were hand searched. For the detailed search strategies, see Appendix 1. In the third step, the reference lists of pertinent studies retrieved in the databases or hand search were screened for further relevant publications. Citation tracking was also performed. No search for grey literature was conducted.

Study selection procedure

First, titles and abstracts of retrieved studies were searched to identify relevant articles. To assess relevance for inclusion, two authors (V.H., C.R.) independently reviewed all titles and abstracts. If possibly appropriate for inclusion, the full-text articles were obtained and assessed as to whether they fulfilled the inclusion criteria. A full journal publication was required; abstracts were not included.

Data analysis and synthesis

The full text of all relevant publications was assessed. Subsequently, data were extracted by V.H. and C.R.; in order to structure and compare the findings from individual studies, data were extracted into a special form (Appendix 2). Fields included title authors, country, aim, study design, setting (including institution and participants), methods and results. The data extraction form was piloted by extracting the data of one single article first[15] and adjusting the form in this process. Due to the variety in study designs and settings, no meta-analysis was possible and a narrative synthesis was used to summarize the finding.

Quality assessment

Based on the Study Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies of the National Heart, Lung and Blood Institute,[21] included publications were critically appraised. All studies were rated by two researchers (V.H., C.R.). Disagreement was resolved by discussion of incongruences. For the quality assessment, see Appendix 3. Quality assessment of studies served to evaluate comparability and identify potential limitations and risk of bias. Studies were not excluded due to their quality, neither were they weighed differently in the analysis.

Results

Study selection

A total of 2785 records could be identified in the literature research. After deduplication and screening of title and abstract, the search yielded a total of eight references. The full text of these eight publications was assessed and all were included in this review (see Figure 1 and Appendices 2 and 3).

Study characteristics

The included studies were published over a time span of 18 years (1999–2017). Four studies were surveys[22–25] and four were cross-sectional studies[15,16,26,27] (see Table 1,

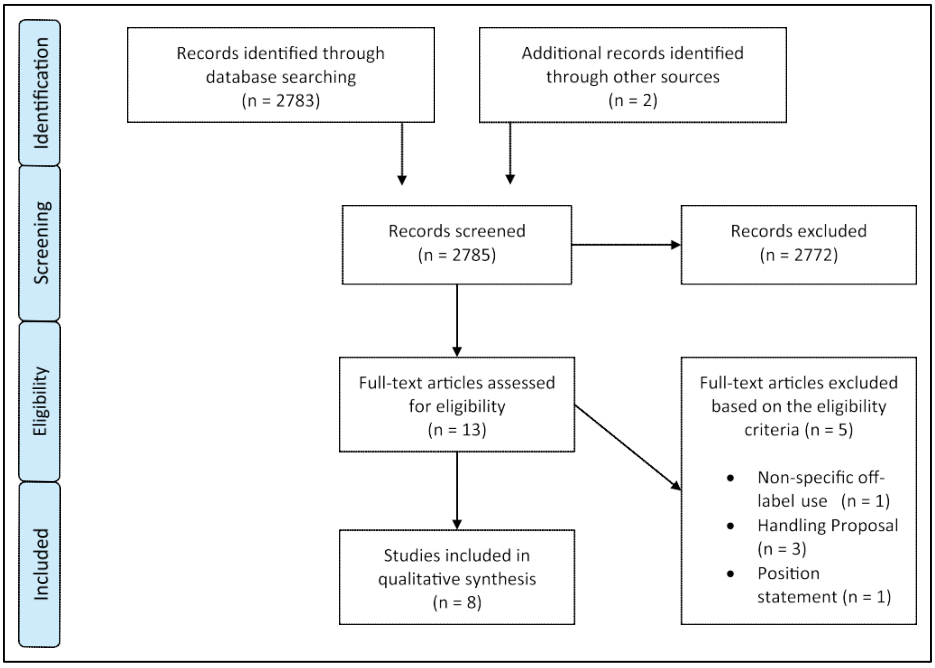


Figure 1. PRISMA flow diagram.

detailed Appendix 2). The studies were conducted in the UK (n = 4), Italy (n = 1), the USA (n = 1), Spain (n = 1), Australia and New Zealand (n = 1).

The studies described off-label use practice, and the knowledge and attitudes of practitioners in five different countries (UK,[15,23,24,27] USA,[16] Spain,[26] Italy,[22] Australia and New Zealand[25]). The latter study combined the results of Australia and New Zealand.[25] A meta-analysis of the retrieved data was impossible due to the heterogeneity in methodology and reporting.

According to the quality assessment three studies each were considered to be of good[16,22,25] or poor[24,26,27] quality and two studies were considered to be of fair[15,23] quality (see Table 1, detailed Appendix 3).

Population and settings

The article could be divided into two groups: studies conducted in individual palliative care units,[15,16,26,27] and studies describing different aspects of off-label use on a national level.[22–25]

Off-label use in individual palliative care units – data synthesis

All four studies conducted in individual palliative care units aimed to quantify the frequency of off-label use by assessing all prescriptions over a defined time frame. Data were collected over 4[16,27] and 6 months,[26,27] respectively. Three studies recorded prescriptions during the whole inpatient stay of the patient,[15,16,27] and one study assessed prescriptions just before admission.[26] The methods of recording prescriptions were not always clearly elucidated. Atkinson and Kirkham[15] as well as Kwon et al.[16] included only patients with advanced cancer. All units were inpatient palliative care units except in one study where palliative care patients of a home care unit were studied. Kwon et al.[16] and Atkinson and Kirkham[15] considered all medications that were prescribed regularly and as needed; different routes of administration and prescription of the same drug for two indications were considered as separate prescribing events of the scheduled prescriptions. Off-label use was assessed based on a variety of references including Micromedex®,[16] Association of the British Pharmaceutical Industry data sheet compendium[15] and summary of product characteristics,[26] respectively. Moreover, different strategies for the categorization of findings were used (see Appendix 3). Atkinson and Kirkham[15] used a categorization suggested by Ferner; a comparable classification was used by Kwon et al. Only Kwon et al.[16] specified how underlying evidence for off-label use was classified. The total number of prescriptions during the study period varied between 678[26] and 6276[16] with a range of off-label-use prescriptions between 14.5%[27] and 35%.[16] In two studies, most drugs prescribed off-label were licenced for the same indications but different clinical situations (e.g. midazolam only licenced for use in intensive care or preoperatively) and for

Table 1. Summarized overview of the included studies and quality rating.

Title	Author	Year	Country	Design	Settings	Evaluation	Outcome	Quality rating
Unlicensed use for medication in a palliative care unit	Atkinson and Kirkham	1999	UK	Cross-sectional study	10-bed specialist palliative care unit	Licenced indications, grouped into categories by Ferner. Route of administration also documented	32% off-label use; 17% off-label use licenced for indication in different clinical situation, 15% off-label use unlicenced but backed by literature	Fair
Use of unlicensed medication in palliative medicine	Todd and Davies	1999	UK	Cross-sectional study	Inpatient palliative care unit	Product licence, clinical trial/ doctors exemption certificate	14.5% off-label use licenced for indication in different clinical situation, 11.5% unlicenced route	Poor
Off- label prescriptions in palliative care patients at home care unit	Oliete Ramirez et al.	2015	Spain	Cross-sectional study	20 beds at a home care unit	Summary of product characteristics (SmPc)	15.9% off-label use involving 77% patients. Off-label use mostly backed by literature	Poor
Off-label medication use in the inpatient palliative care unit	Kwon et al.	2017	USA	Cross-sectional study	Acute palliative care unit	Food and Drug Administration–approved indications.	35% off-label use; 70% off-label use with strong evidence, 19% moderate/weak evidence, 4% no Categorization into seven groups, evidence, 11% contraindicated modified Ferner classification	Good
Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: survey of specialists in the United Kingdom	Pavis and Wilcock	2001	UK	Survey	182 palliative care services in the United Kingdom with a medical director/consultant	Survey topics: obtaining consent, documentation of off-label use, information of other professionals	64% response rate, <5% always obtained verbal consent, document unlicenced use, inform other professionals. Comments: impractical to obtain consent, increased anxiety	Poor
Off-label prescribing in palliative care: a survey of independent prescribers	Culshaw et al.	2013	UK	Survey	Selected UK members of palliaivedrugs.com	Survey topics: documentation of olu, patients' information, obtaining consent	9% response rate: 15% have policy for off-label use; routine off-label use: 22% would never obtain consent; little evidence for off-label use: 39% explain reasons, 4% never do	Fair
Off-label prescriptions in Italian hospices: a national survey	Toscani et al.	2009	Italy	Survey	Inpatient palliative care units listed in the Italian Society for Palliative Care	Reported prescriptions, checked by Italian product licence. Evidence checked – classified by Ferner	80% response rate, 507 data collections, 3555 prescriptions, 4.5% off-label use for 128 patients, 64.8% off-label were subcutaneous	Good
Off-label prescribing in palliative care a cross-sectional national survey of Astralien doctors	To et al.	2013	Australia/ New Zealand	Survey	All registered Australia and New Zealand Society of Palliative Medicine members	Survey topics: scopes of palliative practice, level of experience, most often off-label use in respondent's practice – classified as unregistered/off-label	49% response rate. 89% no policy for off-label use, 20% never obtain verbal/written consent or document reasons. Respondents off-label use: 19% dyads unregistered, 50% off-label	Good

subcutaneous drug use.[15,27] Off-label use was mostly backed by literature, though in two studies the quality of these recommendations was not clear.[26,27] Kwon et al.[16] indicated that 70% of off-label prescriptions were supported by strong underlying evidence, whereas Atkinson and Kirkham[15] assessed 97% of off-label prescriptions as backed by literature without further evaluation of the evidence. Agitation/sedation and delirium were the most frequent indications for off-label use.[15,16] Further indications for off-label drug use were dyspnoea, excessive secretions, pain, nausea/vomiting and anxiety.[15,16] Drugs commonly used off-label were haloperidol, chlorpromazine, dexamethasone, glycopyrrolate, hydromorphone and morphine.[16]

Off-label use on a national level – data synthesis

Three studies in the second group focussed on current practice of off-label use regarding existing policies, obtaining informed consent and documentation.[22–24] To et al.[25] additionally investigated medication/indication dyads and classified them into categories (unregistered, off-label use, on-label use). Only one study aimed to define the extent of off-label use by recording all prescriptions within a week as reported by doctors.[22] In three studies, the group of participants were limited to doctors as independent prescribers in palliative care units.[22,24,25] Culshaw et al.[23] also included nurses and pharmacists as participants if their primary speciality was palliative care.

Toscani et al.[22] included data from 53 Italian hospices on 507 patients, mostly with cancer as primary diagnosis. One hundred and fifty-nine (4.5%) of 3555 prescriptions were for indications not reported in the marketing authorization.[22] Furthermore, of 185 patients receiving an average of 2.2 subcutaneous drug injections each, 64.8% of these subcutaneous injections were off-label.[22] An internal policy for off-label use existed in 15 hospices (9 established by the individual team, 6 established by hospital or district medical team); a major topic in the policies was how to obtain informed consent.[22]

The availability of policies differed between countries. In the United Kingdom, 15% of palliative care institutions had policies on off-label use,[23] in Australia 11%[25] and in Italy 28%.[22] Toscani et al.[22] reported that policies were either established on a team level or by the hospital or district medical authorities. Culshaw et al.[23] stated that participants of the study might also just not have been aware of the existence of policies.

There was notable variety in providing information to the patient or caregivers and documenting off-label use. Pavis and Wilcock[24] described in 2001 that 50% of the practitioners never made notes, 93% never obtained written consent and 38% never obtained verbal consent. In the study by Culshaw et al.,[23] also conducted in the United Kingdom in 2013, 65% of participants documented off-label use and 21% stated to always explain reasons for off-label use. Participants in both United Kingdom studies commented to make no differentiation in obtaining consent between licenced and unlicenced drugs.[23,24] In 2009, policies in Italian hospices mostly covered the obtainment of informed consent.[22] In comparison, To et al.[25] reported in 2013 that documentation in Australia/New Zealand tended to be absent in 20% and that respondents never obtained verbal or written consent nor documented the reason for off-label use. Pavis and Wilcock[24] stated 12 years before Culshaw et al. that in United Kingdom the most named reasons for 'no documentation' or 'obtaining informed consent' were the impractical circumstances to obtain consent, potentially generating anxiety and that no need was seen for established drugs.

Among drugs used beyond their licence were i.a. ketamine, octreotide and clonazepam in the United Kingdom and Australia/New Zealand.[23,25] Three studies, although conducted more than 10 years apart, reported that gabapentin was cited as an example for off-label use by several participants, although it has been approved in this indication for several years.[23–25]

A major topic of professionals in the context of off-label use was the impracticability of routinely obtaining written consent and the fear to cause anxiety in patients by discussing off-label use.[23,24] Remembering off-label use in clinical practice was seen by some as challenge.

Discussion

The aim of this review was to obtain an overview of off-label use in palliative care with describing the extent and management of off-label use and evaluating health care professionals' knowledge about off-label use.

Main findings

This literature review provides an overview of published data on off-label drug use in the palliative care setting in the past 20 years. The review indicates that off-label use is a widespread practice in palliative care with country-specific differences. Four studies included in this review focused on off-label use on a local level,[15,27] whereas the other four studies examined off-label use on a national level in the UK,[23,24] Australia/New Zealand[25] and Italy.[26] The difference in approaches examining off-label use in different palliative care settings makes a direct comparison difficult. Although the results are hardly directly comparable they provide an overall picture on off-label use in palliative care.

Off-label use is common in palliative care with a prevalence ranging from 4.5%[22] to 65%[22] depending on the definition of off-label use applied in the studies. The lowest frequency was reported by Toscani et al.[22] (4.5%) when

presumably only the indication was considered for the assessment of in- and off-label use; in contrast to these results the same study reported that almost 65% of subcutaneous drug injections were off-label drug uses. When considering all prescriptions, the rate of off-label use ranged from 14.5%[27] to 35%.[16] This wide range could be interpreted as a lack of uniform understanding of off-label use. Off-label use was not clearly defined in the different studies. Especially in the surveys included in this review,[22–25] the impact of country-specific differences in regulatory measures is unknown. The methods of recording prescriptions were not always clearly elucidated, making a comparison of the results challenging. Over all studies presented, there seems to be a broad agreement that deviations from the indication stated in the marketing authorization represent off-label use. The classification of other areas not covered by the marketing authorization as off-label use such as differences in patient population or route of administration is not that obvious. Second to the indication, deviations in the route of administration, mostly the subcutaneous drug administration, are a common reason for off-label prescribing.

Some similarities can be recognized in the drugs used beyond their licence and the indications that necessitate off-label use. These results can also be interpreted as a display of the most common indications encountered in palliative care patients and a limited number of drugs commonly used, with most of the latter having in common to be off patent with presumably little economic interest of pharmaceutical companies in expanding the marketing authorization.

Only the study presented by Kwon et al.[16] provided some further information on the classification of the underlying literature according to the quality of the evidence. The other studies mostly only differentiated between literature-based or non-literature-based decisions for off-label use without further explanations whether there was any kind of quality assessment of this literature.[15,22–27] This lack of information limits the interpretability of the results as a single case report or the mere mention in a textbook without references is certainly different from the results of a well-conducted clinical trial. As stated by To et al.[25] there are several factors that impede with establishing a strong evidence base in palliative care, mostly challenges in conducting studies in this population.

All studies had some risk for selection and information bias. In the case of the four surveys,[22–25] only professionals who attributed a certain importance to the topic might have participated. At the same time the data collected in individual units cannot be assumed to be representative for all units and the findings can, therefore, just be a coincidence.[15,16,26,27] Information bias mainly results from erroneous or inaccurate data reporting by survey participants regarding the presence of local guidance, drugs used beyond their licence, and so on. It is, furthermore, unclear whether participants had the same understanding of off-label use. In two studies the patient data included were limited to advanced cancer patients and might, therefore, be different to off-label use in palliative care in general.[15,16]

Results in practical context

Policies on off-label use are rarely available and seem to be mainly concerned with obtaining informed consent. The reasons for no documentation and not obtaining consent were similarly independent of the national context of the respondents. Practitioners are mostly challenged by the decision on how patients or their caregivers have to be informed and which information should be provided as they fear to even cause more anxiety. The documentation of off-label use itself and obtaining informed consent is another challenge and hardly feasible for every off-label use that takes place in clinical practice.

Need of further research

The results highlight the relevance of off-label use in palliative care as well as the daily challenges associated with it. At the same time, however, the results also show how difficult it is to measure off-label use in concrete terms with different study contexts, definitions, national guidance, and so on.

Despite the broad range, off-label drug use in palliative care is still not comparable with data on off-label use in paediatrics and oncology, with 18%–41% and 18%–66% reporting off-label use for oncology and paediatric inpatients, respectively.[1,28] For the latter group of patients, an European Union Paediatrics Regulation came into force in 2007 and subsequently the rate of off-label drug ranged from 33.2% to 46.5%[28] in inpatients. The regulations aimed to enhance clinical research in paediatric patients by providing an incentive for drug companies to conduct clinical studies in paediatric patients. It is unknown whether this aim was achieved. However, it is an interesting question whether changes in research and regulatory conditions would change the rate of off-label drug use.

Limitations of this review

No search for grey literature was performed and no experts were contacted in order to obtain further publications not identified by the search. Only a very limited number of publications on this topic were available with a broad range in study designs and design or reporting quality; three of eight studies were rated as poor in quality.[24,26,27] The data presented, therefore, does not allow to draw far-reaching conclusions. Furthermore, the low quality of studies did not allow meaningful statistical

analysis. Due to the overall scarcity of data, all identified and relevant studies were, therefore, included in the evaluation, also to obtain a more comprehensive picture with aspects from different countries.

Conclusion

Off-label use is both a risk and an opportunity: every off-label use potentially puts a patient at risk of an uninvestigated treatment. At the same time, off-label use is needed to advance treatment options and might in certain circumstances even be superior to licenced alternatives. The main aim should always be to find the treatment with the highest benefit and the lowest risk potential for an individual patient in the current treatment context. Although very common in clinical practice, comparatively little is known about off-label use in palliative care. To protect patients from potential harm, more awareness is needed from clinicians and more information is necessary on current practice for further research and training.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

References

1. Saiyed MM, Ong PS and Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(3): 251–258.
2. Janzen RWC and Ludwig WD. Off-label therapy: current problems from the perspective of the Pharmaceutical Commission of the German Medical Profession. *Z Rheumatol* 2012; 71(2): 108–118.
3. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(3): 277–287.
4. Golocorbin-Kon S, Ilikovic I and Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med Pregl* 2015; 68(1–2): 35–40.
5. Stafford RS. Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1427–1429.
6. Wittich CM, Burkle CM and Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(10): 982–990.
7. Aagaard L and Kristensen K. Off-label and unlicensed prescribing in Europe: implications for patients' informed consent and liability. *Int J Clin Pharm* 2018; 40(3): 509–512.
8. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust* 2006; 185: 544–548.
9. Radley DC, Finkelstein SN and Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166(9): 1021–1026.
10. Walton SM, Schumock GT, Lee K-V, et al. Prioritizing future research on off-label prescribing: reults of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1443–1452.
11. Largent EA, Miller FG and Pearson SD. Going off-label without venturing off-course: evidence and ethical off-label prescribing. *Arch Intern Med* 2009; 169(19): 1745–1747.
12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. § 35c Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln, https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/ 35c.html (2018, accessed 6 July 2018).
13. Aronson JK and Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(12): 2615–2625.
14. Government UK. Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities, https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities (2018, accessed 6 July 2018).
15. Atkinson CV and Kirkham SR. Unlicensed uses for medication in a palliative care unit. *Palliat Med* 1999; 13(2): 145–152.
16. Kwon JH, Kim MJ, Bruera S, et al. Off-label medication use in the inpatient palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54(1): 46–54.
17. Thöns M, Sitte T, Ruberg K, et al. Empfohlene Medikamente in der Palliativmedizin überwiegend 'keine Kassenleistung'? In: Deutscher Anästhesiekongress, Hamburg, 14–17 May 2011, http://www.der-schlafdoktor.de/offlabeldac2011.pdf
18. Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C, et al. Quality, safety and efficacy in the 'off-label' use of medicines. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 89–95.
19. University of York. Systematic reviews – CRD's guidance for undertaking reviews in health care, https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf (2009, accessed 21 September 2017).
20. Cochrane Linked Data. PICO ontology, https://linkeddata.cochrane.org/pico-ontology (2017, accessed 21 September 2017).
21. National Heart Lung and Blood Institute. Quality assessment of systematic reviews and meta-analyses, https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools (2017, accessed 21 September 2017).
22. Toscani F, Di Giulio P, Campi R, et al. Off-label prescriptions in Italian hospices: a national survey. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(3): 365–371.
23. Culshaw J, Kendall D and Wilcock A. Off-label prescribing in palliative care: a survey of independent prescribers. *Palliat Med* 2013; 27(4): 314–319.
24. Pavis H and Wilcock A. Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: survey of specialists in the United Kingdom. *BMJ* 2001; 323(7311): 484–485.

25. To THM, Agar M, Shelby-James T, et al. Off-label prescribing in palliative care–a cross-sectional national survey of palliative medicine doctors. *Palliat Med* 2013; 27(4): 320–328.
26. Oliete Ramírez E, Rubio Gomis E and Martínez Mir I. Off-label prescriptions in palliative care patients at home care unit. *Clin Ther* 2015; 37: e144.
27. Todd J and Davies A. Use of unlicensed medication in palliative medicine. *Palliat Med* 1999; 13: 446.
28. Corny J, Lebel D, Bailey B, et al. Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20(4): 316–328.

Appendix 1

Search strategies and results (last update in July 2018).

	Web of Science		Current Contents Connect		Embase		Medline	
#	Searches	Results	Searches	Results	Searches	Results	Searches	Results
1	hospice and palliative care nursing	1080	hospice and palliative care nursing	936	palliative therapy	91,496	palliative nursing	449
2	hospice care	6671	hospice care	5152	cancer palliative therapy	19,380	palliative care	53,639
3	palliative care	27,822	palliative care	19,571	hospice care	8922	hospice care	6992
4	palliative medicine	3991	palliative medicine	3130	hospice	18,913	hospice	5540
5	hospices	8539	hospices	5910	nursing	408,887	palliative medicine	1576
6	terminal care	6926	terminal care	4877	respite care	1241	terminal care	25,763
7	terminal ill	2842	terminal ill	2175	terminal care	27,654	terminal ill	25
8	off-label use	4405	off-label use	3332	terminal ill patient	6	off-label	5097
9	off label use	7910	off label use	5798	terminal disease	6364	off label	5097
10	off-label-use	2402	off-label-use	1747	off-label drug	6952	off-label-drug	5097
11	drug approval	10,466	drug approval	7653	off label drug	6952	prescription	58,903
12	drug labeling	41,213	drug labeling	30,794	off-label-drug	6952	drug approval	12,999
13	license	70,592	licence	39,472	drug prescription	159,674	drug labelling	6229
14	prescription	76,749	prescription	53,014	drug approval	34,243	licensure	18,908
15	unlicensed	3471	unlicensed	1463	drug labelling	10,486	unlicensed	1136
16	OR/1–7	37,979	OR/1–7	25,858	licencing	22,380	OR/1–7	77,406
17	OR/8–15	202,186	OR/8–15	152,605	OR/1–9	545,454	OR/10–16	105,655
18	AND/16 + 17	607	AND/16 + 17	582	OR/10–16	226,785	AND/16 + 17	602
19					AND/17 + 18	10,579		
20					AND/1 + 11–13	22		
21					AND/2 + 14	115		
22					AND/3 + 13	170		
23					AND/17 + 10–13	205		

Journal hand search keywords: off-label-use, off-label palliative, unlicensed drug use, off-label prescription.

Appendix 2

Data extraction.

General	Title	Unlicensed use for medication in a palliative care unit	Use of unlicensed medication in palliative in palliative care medicine	Off-label prescriptions patients at home care unit	Off-label medication use in the inpatient palliative care unit
	Author	Atkinson and Kirkham	Todd and Davies	Oliete Ramirez, et al.	Kwon et.al
	Year	1999	1999	2015	2017
	Country	UK	UK	Spain	USA
Study characteristics	Origin	*Palliative Medicine*, Issue 2, Vol. 13, pp. 145–152	*Palliative Medicine*, Issue 5, Vol. 13, p. 446	*Clinical Therapeutics*, Issue 8, Vol. 37, p. e144	*Journal of Pain and Symptom Management*, Issue 1, Vol. 54, pp. 46–54
	Aim	Review extent of drug use for unlicenced purposes in a palliative care unit	Review the extent of unlicenced drug use in a palliative care unit	(1) Describe and quantify off-label use (2) If off-label use is backed by literature	Describe the frequency of off-label use in cancer patients admitted to an acute palliative care unit
	Design	Cross-sectional study	Cross-sectional study	Cross-sectional study	Cross-sectional study
	Settings	10-bed specialist palliative care unit	Inpatient palliative care unit	20 beds at a home care unit	Acute palliative care unit
Methods	Participants/ patients	Cancer patients; 76 patients	Palliative care patients at this unit; 120 patients	Palliative care patients; 87 patients	Patients with advanced cancer; 201 patients
	Data collection	All prescriptions, 4-month period, inclusive of all changes and additions	All prescriptions, 6-month period	All prescriptions, 6-month period	All prescription events, including indications for use, 4-month period
	Evaluation	Licenced indications – categories by Ferner; route of administration	Product licence, clinical trial/doctors' exemption certificate	Summary of product characteristics (SmPc)	Food and Drug Administration– approved indications. Categorization into seven groups, modified Ferner classification
Results	Outcome	76 patients, 689 prescriptions (84 drugs, 34 symptoms), 32% off-label use; 17% off-label use licenced for indication in different clinical situations, 15% off-label use unlicenced but backed by literature. Off-label indication: agitation/sedation (n = 87), pain (n = 38) and nausea/vomiting (n = 14)	120 patients, 1004 prescriptions: 14.5% (n = 146) off-label use for drugs licensed for indication in different clinical situations, 2% (n = 19) clinical trial exemption certificate, 11.5% (n = 115) unlicenced route	87 patients, 678 prescriptions (315 drugs, 113 diagnoses): 15.9% off-label use involving 77% patients. OLU mostly backed by literature	201 patients, 6276 prescriptions; 35% off-label use; 70% off-label use with strong evidence 19% moderate/ weak evidence, 4% no evidence, 11% contraindicated. Most frequent off-label indications: delirium (36%) and dyspnoea (20%)
General	Title	Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: survey of specialist in the UK	Off-label prescribing in palliative care: a survey of independent prescribers	Off-label prescrip- tions in Italian hospices: a national survey	Off-label prescribing in palliative care – a cross-sectional national survey of pallia- tive medicine doctors
	Author	Pavis and Wilcock	Culshaw et al.	Toscani et al.	To et al.
	Year	2001	2013	2009	2013
	Country	UK	UK	Italy	Australia / New Zealand

Appendix 2. (Continued)

Study characteristics	Origin	*British Medical Journal*, Issue 7311, Vol. 323, pp. 484–485	*Palliative Medicine*, Issue 4, Vol. 27, pp. 314–319	*Journal of Pain and Symptom Management*, Issue 3, Vol. 38, pp. 365–371	*Palliative Medicine*, Issue 4, Vol. 27, pp. 320–328
	Aim	Experience the current practice to inform the debate	How medical and non-medical independent prescribers adhere to current regulatory body guidance	Define the extent of off-label prescribing, to stimulate debate	Understanding the practice of off-label prescribing, including unit policies
	Design Settings	Survey All 182 palliative care services in the United Kingdom with a medical director or consultant	Survey Selected doctor, nurse and all pharmacist members of www. palliativedrugs.com from United Kingdom	Survey All freestanding palliative care inpatient units listed in the directory of the Italian Society for Palliative Care	Survey All registered Australia and New Zealand Society of Palliative Medicine members with a valid contact address
Methods	Participants/ patients	All participating medical directors or consultants; 117 participants	Doctors, nurses and pharmacist respondents with palliative medicine as primary specialty, 332 participants	1. Dedicated beds for hospice care 2. Freestanding 3. Dedicated staff trained in palliative care; 66 units included	All participating doctors in specialist palliative care services in Australia; 105 participants
	Data collection	Anonym, postal survey	Online survey	Reporting of prescriptions	Online survey
	Evaluation	Survey topics: obtaining consent, documentation of off-label-use information of other professionals. Invitation to make some comments	Survey topics: documentation of off-label use, information to patients, obtaining consent	All reported prescriptions in time frame checked by Italian product licence. Evidence checked – classified by Ferner. Directors question: policy?	Survey topics: scopes of palliative practice, level of experience, most often off-label use medication/ indication dyads in respondent's practice - classified as olu
Results	Outcome	64% response rate, no 'always' obtain written consent to unlicenced use, 64% response rate, <5% always obtained verbal consent, document unlicenced use, inform other professionals. Comments: impractical to obtain consent, increased anxiety	9% response rate: 15% have policy for off-label use, 65% make a record of drugs prescribed, routine off-label use: 22% would never obtaine consent; little evidence of off-label use: 39% explain reasons, 4% never do	80% response rate, 507 data collections, 3555 prescriptions, 4.5% off-label use for 128 patients, 64.8% off-label were subcutaneous	49% response rate. 89% no policy for off-label use, 20% never obtain verbal/ written consent or document reasons. Documentation tended to be absent. 20% never obtain verbal/written consent or document reasons. 19% dyads unregistered, 50% off-label

Appendix 3

Quality assessment

Study quality assessment of included studies. The quality assessment checklist based on the Study Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies of the National Heart, Lung and Blood Institute.[21] All selected articles are observational cross-sectional studies. For this reason some criteria of the original tool were excluded.

Criteria

1. Was the research question or objective in this article clearly stated?
2. Was the study population clearly specified and defined?
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?
4. Were all the subjects selected/recruited from the same or similar populations at the same time period? Inclusion/exclusion criteria for being in the study applied to all participants?
5. Did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g. categories of exposure)?
6. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid and reliable?
7. Was the exposure(s) assessed more than once over time?
8. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable and implemented consistently across all study participants? Off-label use clear to all participants?

From the original checklist, the following criteria were excluded

No. 5 sample size justification was not mentioned here, because of the limitation of a survey/observation of a special unit or country. All available addresses were considered.

No. 6/7 exposure and outcome are measured during the same time frame, so the criteria were not applicable.

No. 12 blinding was not applicable on these study types.

No. 13 follow-up rate was not relevant in the included articles.

No. 14 statistical analyses were not mentioned, as only descriptive statistics were done.

Criteria	1. Research objective clearly stated	2. Study population defined	3. Participation rate	4. Same/similar populations, inclusion / exclusion criteria	5. Different levels of exposure	6. Exposure measures	7. Exposure assessed more than once	8. Outcome measures	Quality rating	Comments
Pavis, Wilcock	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	NR	No	Poor	Limited time frame, documentation and obtainment of different kinds of consent were not specified in detail; not clear if a definition of off-label use was known to all participants is uncertain
Culshaw, Kendall, Wilcock	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Fair	Limited time frame, low participation response rate; unclear whether if a definition of off-label use was known to all participants is uncertain
Toscani et al.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Good	Limited time frame; potential source of bias: self-reporting of the doctors' prescriptions and the multiple consideration of prescribed drugs on different routes or mixings; not clear if a definition of off-label use was known to all participants is uncertain
To et al.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	No	Good	Limited time frame and multiple measurement were not applicable here, only self-selected examples were assessed; not clear if a definition of off-label use was known to all participants is uncertain
Atkinson, Kirkham	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Fair	Limited time frame, just one palliative care unit, special cancer patients, presumed that cause of drug treatment the medical team had correctly ascertained
Todd, Davies	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	NR	NR	Poor	Limited time frame, no information e.a. about the measurement of prescription of same drug for different routes and whether indication/cause of drug treatment is valid
Oliete Ramirez, Gomis, Mir	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	No	NR	NR	Poor	Limited time frame, only one home care unit, evidence level was measured according to four guides, which were not named, no details about the measurement of the exposure and validity of the used information about cause/ indication of drug treatment were mentioned
Kwon et.al.	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Good	Limited time frame, only one palliative care unit, information bias was also given by the data of indication/cause of drug treatment

NA: not applicable; NR: not reported.

B Publikation: Onlinebefragung deutscher Palliativmediziner

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

doi: 10.1080/09699260.2019.1646048.

Off-label-prescriptions in daily clinical practice – a cross-sectional national survey of palliative medicine physicians

Vera Hagemann, Claudia Bausewein, Constanze Rémi

-Accepted Manuscript-

doi: 10.1080/09699260.2019.1646048

Department of Palliative Medicine, Munich University Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany

Abstract: Background: Off-label-use is an indispensable element of palliative medicine. Up to one third of all drugs are prescribed beyond their licence. It is challenging to find the right balance between potential risks and benefits in the context of limited therapeutic options. To date, little is known how physicians deal with this challenge in daily practice.
Objectives: To evaluate (1) the awareness of German palliative medicine physicians of off-label-use, (2) the basis for decision-making for off-label-use, (3) the existence of guidelines for off-label prescribing and (4) practical problems arising in clinical practice.
Methods: Anonymous online survey among German palliative medicine physicians. Medical directors and consultants/other doctors were surveyed independently with two different questionnaires. The questionnaires included questions regarding documentation, legal and practical aspects of off-label drug use.
Results: In total, 578/605 emails sent were delivered. One hundred and forty-one questionnaires were fully completed, 8 partially. Response rate 23%. The majority of participants worked in specialist palliative home care and palliative care units (n = 134). One hundred and two (68%) participants were aged >50 years and 103 (69%) practised medicine >20 years. One hundred and twelve medical directors participated, 95 (85%) reported that no guidance on documentation of off-label-use was available. In total, 30/37 consultants and other doctors indicated experience as basis for their decision making on off-label-use. Twenty-four (75%) of the consultants and other doctors regularly used off-label-therapies with little or no evidence base. Uncertainties exist regarding drug safety, legal issues and the cost coverage.
Conclusions: More recommendations on the management of off-label drug use are necessary. Participants demand greater legal security including unbureaucratic prescribing.

Keywords: Off-label use, Palliative care, Off-label prescribing, Palliative practice, Physician knowledge

Introduction

Off-label drug use is common practice in medicine. It includes any type of use deviant from the Marketing Authorization ('label'), i.e. indication, age group, dosage, dosage interval, treatment duration and route of administration.[1–3] The consequences and challenges of off-label-use are multifaceted but might vary for individual countries. In Germany, they include aspects of patients' informed consent, liability and reimbursable treatment.

Several studies demonstrate that off-label-use is an indispensable part in palliative medicine.[4–9] Few drugs are licenced for symptom control and it is estimated that up to one third of all drugs are prescribed outside their licensed indication.[6] Although off-label-use is part of everyday clinical practice in palliative care and recommendations for therapies can often be found in the specialist literature,[10] the responsibility of prescribing lies with the physician. Each off-label-use requires a careful benefit-risk analysis but often evidence is lacking to support the decision. Some studies indicated that over 70% of off-label-use had little or no scientific evidence.[11–13]

Although there is some guidance on off-label drug use in palliative care, there is often room for interpretation regarding obtaining informed consent or documentation. For example, whether there are differences in obtaining consent between licensed and unlicensed drugs.[14–16] Furthermore, obtaining informed consent from a patient might not be feasible due to cognitive impairment[17] or the potential for increasing anxiety.[7]

In addition to medical risks, in some countries off-label-use potentially causes potential reimbursement problems as medication costs might not be covered by health insurances if prescribed outside the authorised label.[4,15]

Little is known about German palliative care providers use of off-label prescribing. This study therefore aimed to evaluate first, German palliative medicine physicians' awareness of off-label prescribing, second, the basis for decision-making of off-label- use, third, the existence of guidelines for off-label pre- scribing and fourth practical problems arising in clini- cal practice.

Methods

Design

This cross-sectional study was conducted as a closed web-based survey. The reporting of this survey complies with the CHERRIES criteria for reporting results of internet e-surveys.[18]

Development and pre-testing

We developed two different versions of the questionnaire: one for the medical directors of palliative medicine institutions and one for consultants and other doctors employed by such institutions. This separation was made on the basis of the different emphasis in the daily tasks. The questionnaires therefore had a different focus: for the directors the focus was more on organisational aspects, for the appointed physicians more on clinical aspects. The questionnaires were developed based on a systematic review which identified four national surveys of health care professionals and off-label use in palliative care.[19] Two of these surveys were from the United Kingdom,[7,20] one each from Italy[5] and Australia/New Zealand.[4] To our knowledge no similar survey for Germany exists.

Both questionnaires included questions on participants' demographics as well as questions regarding documentation, informed consent, legal and practical aspects of off-label drug use in palliative care.

The questionnaire for medical directors included 17 questions and additional eleven adaptive questions, that were only displayed if specific answers were given to other questions. Additionally, it included a section with questions relating to the existence of guidelines and other regulation for off-label prescribing. The questionnaire for consultants and other doctors comprised of 23 questions and additional six adaptive questions. Besides, consultants and other doctors were asked for their basis of off-label use decision-making.

The questionnaires were piloted with seven palliative care professionals from different inpatient and home palliative care institutions in Germany. The usability and technical functionality of the survey were modified according to their feedback.

Recruitment process and description of the sample having access to the questionnaire

In January 2018, an e-mail invitation to participate in the survey was sent to all German specialist palliative care services, listed on the national, open accessible platform 'Wegweiser Hospiz und Palliativmedizin'.[21] These included palliative care units (PCU) and specialist palliative home care (SPHC). Paediatric palliative care units were excluded as off-label use is common in paediatrics, independent of palliative care. Answers would therefore most likely.

An e-mail reminder was sent after two and four weeks to all potential participants. The invitation included a link to the online survey. When clicking on the invitation link, the participants were redirected to the starting page of the survey, based on LimeSurvey[22] platform.

Survey administration

The online survey tool LimeSurvey was used for programming, hosting and conducting the survey. Participation in the survey was voluntary and no incentives were offered. Two different versions of the e-survey were created, one for medical directors and one for consultants and other doctors of specialised palliative care services in Germany. In the first question of the survey, participants were asked to indicate whether they were working as medical director or as a consultant. Depending on the answer of the first survey question, the participants were then subdivided to the respective parts of the questionnaire. Both questionnaires were presented over five webpages. Survey items were not randomised for their order and it was possible to go back to previous pages through a back button.

Informed consent

The starting page of the survey provided information about the purpose of the study, approximate time to respond the questionnaire, data protection rights and the possibility to terminate the participation at any time and without giving reasons. Participation in the survey was anonymous, no personal data was collected, and all questions were optional. With proceeding to the first page of the survey, the consent to participate was assumed.

Preventing multiple entries from the same individual

Access codes were only valid once to prevent multiple entries from the same individual. No cookies were used.

Response rates

The standard definitions of the American Association for Public Opinion Research (AAPOR), Version 2015[23] were used to report the response, cooperation and refusal rate. For the evaluation of the free text fields we marked keywords and summarised them manually.

Analysis

The data entered by the participants were exported from the online survey tool LimeSurvey to Excel. Complete and incomplete questionnaires were considered. Questionnaires that were discontinued early were analysed and counted as valid response until the point of quitting. For data analysis, descriptive statistics with frequencies were calculated with filter function in Excel. No statistical correction or weighting of survey items was used.

Ethical approval for this study was granted by the Ethics Committee of the Ludwig-Maximilians-Universität Munich (17-645UE).

Results

Of 605 emails sent, 578 (96%) were delivered and for 27 error messages received. The link was followed by 211 persons, in total we received 149 responses. One hundred and forty-one questionnaires were fully completed and eight partially answered. According to the AAPOR definitions, the response rate was 23.3% (141/605), cooperation rate 66.8% (141/211) and refusal rate 10.2% (62/605). Gender was not evenly distributed (male: 57%; $n = 85$). One hundred and two (68%) participants were aged >50 years and 103 (69%) practised medicine >20 years. The majority had been practicing palliative medicine for more than five years ($n = 117$; 79%). SPHC ($n = 71$; 48%) or a PCU ($n = 63$; 43%) were the main represented settings. Most respondents ($n = 136$; 91%) cared for >100 new patients per year. One hundred and twelve (75%) of the participants were medical directors, 37 (25%) consultants and other doctors. Three medical directors and five consultants and other doctors did not finish the survey.

Responses of medical directors

Overall, 112 medical directors participated in the survey, 55 (49%) from palliative care units and 45 (40%) from home care teams. Ninety-five (85%) medical directors stated that there was no guideline or other kind of guidance on off-label-use in their institution. A similar number reported that there was not a consistent approach to informing the patients ($n = 89$; 79%) and obtaining patients' consent ($n = 92$; 82%) in their institution. No institution collected and evaluated data on drugs used off-label. The majority of directors (95; 85%) stated that no specific requirements for prescribing drugs outside their license are necessary in their institutions. Only five (4%) palliative care units and ten (9%) home care teams have such specific requirements. In addition, 14 of the 15 institutions had at least some regulations for off-label-use (e.g. limited professionals allowed prescribing drug off-label, second look); 11 of 15 institutions have two or more additional regulations (e.g. documentation, informed consent). Similar responses were obtained for documentation of off-label drug use (PCU: $n = 6$; 5%; SPHC: $n = 10$; 9%). The request of cost coverage from health insurances seemed to play a minor role in daily practice (PCU: $n = 4$; 4%; SPHC: $n = 8$; 7%).

Thirty-seven (33%) medical directors reported that off-label prescribing is restricted to certain staff members; in 28/37 cases (76%) these were physicians with a qualification in palliative medicine. There were hardly any differences between the inpatient and home care setting regarding a uniform approach for obtaining informed consent (PCU $n = 11/55$; 20%; SHPC $n = 8/45$; 18%). Of 112 medical directors participating in the survey, 62 (55%) medical directors provided additional comments in open questions on off-label drug use and related challenges in their clinical practice. Major topics were the unawareness of off-label-use, e.g. the regular use of drugs beyond their labelled indication without knowing ($n = 11/62$; 18%) and uncertainties regarding the continuation of prescriptions due to a lack of knowledge of other prescribers working outside specialist palliative care institutions in respect of typical off-label uses in palliative care, e.g. opioids for dyspnea ($n = 10/62$; 16%). Lack of guidance and information on off-label-use was another weakness identified by the participants ($n = 9/62$; 15%). In total, 62/149 participants provided freetext answers. Of these, 22 medical directors reported that they do not encounter challenges regarding off-label-use in daily practice in their institution and 19 stated that they had no guideline or guidance regarding off-label-use in their institution.

Responses of consultants and other doctors

Overall, 37 consultants and other doctors took part in the survey. They primarily indicated experience ($n = 30$; 81%), exchange with colleagues ($n = 27$; 73%), and relevant literature ($n = 21$; 57%) as basis for their off-label-use decisions. There were 7 (19%) doctors prescribing drugs outside the license several times a month despite there being little or no evidence for this off-label use; another 17 (46%) doctors multiple times per year (Fig. 1). The area where off-label-use with little or no evidence was most likely to occur was route of administration ($n = 18$; 49%), however, multiple symptoms were also managed by off-label prescribing such as dyspnoea ($n = 16$; 43%), gastrointestinal symptoms ($n = 16$; 43%), pruritus

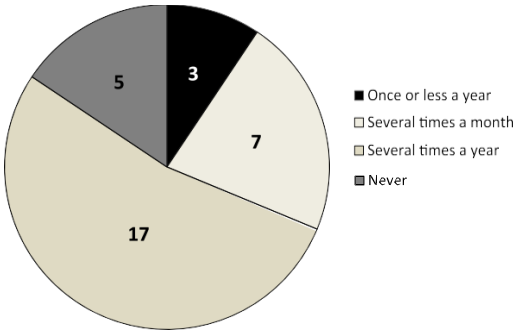


Figure 1 Frequency of drug use outside their licence without or less evidence in absolute number of mentions

($n = 14$; 38%), and pain ($n = 14$; 38%) (Fig. 2). Of the 37 respondents 15 physicians worried sometimes about negative consequences of using drugs outside their license, 14 never. None of the participants reported attempts to publish experiences with off-label drug use. Eighteen (49%) consultants and other doctors stated to always document off-label-use. Another eleven physicians (30%) indicated to document off-label-use sometimes and three (8%) never. Twenty-four (65%) physicians obtained patients' consent and 14 (38%) reported to always inform patients. In most cases, verbal consent was obtained ($n = 23$; 62%) but no standardised form was used for documentation ($n = 21$; 57%). Reasons for this approach of obtaining informed consent and documenting off-label use mentioned in the free text were unawareness of off-label-use and time constraints. Reasons for a specific documentation were legal safeguarding and symptom monitoring.

Discussion

This survey aimed to evaluate the awareness of German palliative care physicians for off-label-use, the basis for decision-making, the existence of guidelines for off-label prescribing and practical problems arising in clinical practice. The results show a heterogeneous and diverse picture of off-label drug use in palliative care in Germany. Approaches vary widely regarding the management of off-label-use in clinical practice. Decisions on off-label prescribing seem mainly based on experience. The non-negligible number of off-label prescriptions with little or no evidence indicates that there is still a gap of knowledge and awareness regarding many aspects of off-label drug use. In the subjective self-assessment of study participants, almost nine out of ten physicians based their decision on their own experience although almost half of them had been working in palliative medicine for five years or less. Participants criticised the lack of valid information but none of them shared their experiences e.g. by publishing case reports or case series. Other studies have shown evidence based off-label prescriptions rates between 70%[6] and 97%.[24] Although these studies reported that there was underlying evidence for off-label-use, drawing conclusions regarding the quality of this evidence is not possible based on the data presented in the publications. Up to now, there is no standard classification model for off-label-use which also includes the quality of available evidence.[6,8,24] Even the definition of off-label-use varies among different studies and countries.[7,8] This leads to a lack of comparability of available studies and demonstrates the need of a consistent definition and classification for further research. The most frequent indications for off-label-use with or without evidence seem to be dyspnoea, nausea/vomiting, pain and anxiety. These indications are not only apparent in our survey but have been shown in other studies.[6,24]

According to our findings, a majority of institutions did not possess any standard operating procedures on using drugs outside their license. In contrast, only 13% of the participating institutions had established guidance on off-label drug use. These institutions might have an increased overall awareness on challenges such as the evaluation of the potential risk and restric- tion of off-label prescribing to physicians with a special qualification in palliative medicine. However, we do not have any insights on the reasons for having such policies. Special guidance or standard operating procedures might be an appropriate approach to gain more control over off-label prescrip- tions, particularly given that off-label-use can potentially be ineffective or even harmful.[15,25]

Physicians are granted therapeutic freedom, including off-label drug use. For doctors, information and documentation are particularly necessary in off-label-use, both for reasons of drug safety and from a legal point of view. Our results indicate that there is no uniform procedure regarding information and documentation, especially no standardised form of documentation. The free text comments indicate why there is a lack of consistency:

1. Documentation: it is not clear which parameters and details of information, therapy justification, and obtained consent should be documented.
2. Identification of off-label use: there is no awareness on off-label-use therapies.
3. Information: patient information is challenging because of the patient's symptom burden and advanced disease or the anxiety of physicians regarding non-compliance of patients.

These findings are similar to findings in palliative care[15] and other medical areas.[26,27] Pavis and Wilcock already described almost similar challenges regarding documentation and obtaining informed consent in the UK in 2001.[20]

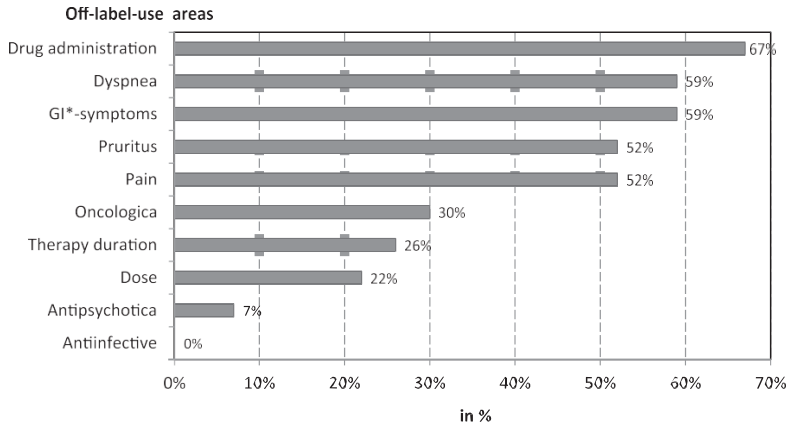


Figure 2 *GI-symptoms = gastrointestinal symptoms. Percentage of stated areas for off-label-use with little or no evidence

Off-label-use was always documented in any form by half of the consultants and other doctors. Only 3% would neither inform the patient nor obtain consent. According to our study results, reasons for consistent documentation by physicians in Germany are related to liability and reimbursement issues. In addition, it should be noted that most medical directors who indicated in our survey, that there are no problems in daily practice, also have less regulation regarding off-label-use in their institutions. Only 13% stated that there are available guidelines in their institution. This is congruent to findings of Culshaw et al. in the UK[7] and To et al. in Australia/New Zealand.[4]

Neither the real number of off-label prescriptions in the institutions of participants in this study nor the underlying evidence is known. Radley et al. found that 73% of off-label prescriptions in the United States in general (not restricted to palliative care) had little or no scientific support[11] whereas Kwon et al. could only identify moderate, weak or no evidence for 23% of off-label prescriptions in palliative care.[6] As none of the participating institutions collected data on the absolute numbers of off-label drug use and corresponding data for palliative care in Germany is lacking, no conclusions on the extend of off-label drug use in palliative care institutions in Germany in comparison to experiences made elsewhere can be drawn. Other studies found a range of off-label prescribing in palliative care between 14.5%[9] and 35%.[6]

Limitations of the study

An important limitation of our study is the self-reporting bias as we had to rely on the information provided by the participants. The study is furthermore limited by the low response rate despite two reminders to participate in the survey. Nevertheless, the low response rate is comparable to surveys among health professionals[7,28,29] and other German surveys.[30–32] A low response rate should not automatically be equated with a low validity of survey results.[23,29] There is also some risk of selection bias as only doctors with an interest in off-label-use or already raised awareness regarding this topic might have been more likely to participate. The questionnaire design with mainly closed questions imposes some risk of instrument bias as important aspects might have been missed. We tried to reduce the risk by involving an expert panel and piloting the questionnaire. At the same time, increasing the number of open questions would potentially have led to an even lower response rate. Due to these limitations, the generalisability of our study results is reduced, although there are parallels in our findings compared to experiences made in other countries.[4,6–9,20]

Conclusion

Off-label-use is a necessary and important part of palliative medicine, especially when approved therapeutic options are unavailable or unsuccessful. Most institutions do not have own guidelines. There is also a lack of evidence and reliable sources for information on off-label-use to allow practitioners to carry out a realistic risk evaluation for individual patients in daily practice. Our survey as well as other studies demonstrate that medical doctors prefer unbureaucratic means in prescribing drugs outside their licence. At the same time doctors are missing more clarity regarding the requirements for documentation and obtaining consent. The challenge lies in developing and implementing ways to increase therapeutic safety and provide a legally secure framework – for patients and physicians.

Disclaimer statements

Contributors None.

Funding this research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest The authors declare not to have any conflict of interest.

Ethics approval None.

References

1 Stafford RS. Regulating off-label drug use–rethinking the role of the FDA. N Engl J Med 2008;358(14):1427–29.
2 Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. Silverspring, MD: Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label" [cited 2019 Feb 5]. Available from: https://www.fda.gov/forpatients/other/offlabel/default.htm.
3 Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. Mayo Clin Proc 2012;87(10):982–90.
4 To THM, Agar M, Shelby-James T, Abernethy AP, Doogue M, Rowett D, et al. Off-label prescribing in palliative care – a cross- sectional national survey of palliative medicine doctors. Palliat Med 2013;27(4):320–28.
5 Toscani F, Di Giulio P, Campi R, Pellerin I, De Luca A, Casale G. Off-label prescriptions in Italian hospices: a national survey. J Pain Symptom Manag 2009;38(3):365–71.
6 Kwon JH, Kim MJ, Bruera S, Park M, Bruera E, Hui D. Off- label medication use in the inpatient palliative care unit. J Pain Symptom Manag 2017;54(1):46–54.
7 Culshaw J, Kendall D, Wilcock A. Off-label prescribing in pal- liative care: a survey of independent prescribers. Palliat Med 2013;27(4):314–19.
8 Oliete Ramírez E, Rubio Gomis E, Martínez Mir I. Off-label prescriptions in palliative care patients at home care unit. Clin Ther 2015;37(8):e144.
9 Todd J, Davies A. Use of unlicensed medication in palliative medicine. Palliat Med 1999;13(5):446.
10 Thöns M, Sitte T, Ruberg K, et al. Empfohlene Medikamente in der Palliativmedizin überwiegend „keine Kassenleistung"? [Recommended drugs in palliative care predominantly "no health insurance claim"? Presentation presented at: Deutscher Anästhesiekongress; 2011 May 14–17; Hamburg, Germany. German.
11 Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med 2006;166(9): 1021–26.
12 Walton SM, Schumock GT, Lee K-V, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. Pharmacotherapy 2008;28 (12):1443–52.
13 de Souza JA, Alexander GC. Unsupported off-label use of cancer therapies: new challenges in the era of biopharmaceuti- cals. Expert Rev Pharm Out Res 2011;11(5):495–98.
14 Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz [Internet]. Berlin, Germany: § 35c Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln [cited 2018 Jul 6]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/ 35c.html.
15 Bennett M, Simpson K. The use of drugs beyond licence in pal- liative care and pain management. Palliat Med 2002;16(5): 367–68.
16 Golocorbin-Kon S, Ilikovic I, Mikov M. Reasons for and fre- quency of off-label drug use. Med Pregl 2015;68(1–2):35–40.
17 Dunn LB, Alici Y, Roberts LW. Ethical challenges in the treat- ment of cognitive impairment in aging. Curr Neurol Neurosci Rep 2015;2(4):226–33.
18 Eysenbach G. Improving the quality of web surveys: the checklist for reporting results of internet e-surveys (CHERRIES). J Med Internet Res 2004;6(3):e34.
19 Hagemann V, Bausewein C, Remi C. Drug use beyond the licence in palliative care: a systematic review and narrative syn- thesis. Palliat Med 2019;33(6):650–62.
20 Pavis H, Wilcock A. Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: survey of specialists in the United Kingdom. BMJ 2001;323(7311):484–85.
21 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin [Internet]. Berlin, Germany: Wegweiser Hospiz und Palliativmedizin [cited 2017 Oct 9]. Available from: https://www.wegweiser-hospiz-palliativmedizin.de.
22 LimeSurvey [Internet]. Australia: The online survey tool [cited 2019 Jun 17]. Available from: https://www.limesurvey.org.
23 American Association for Public Opinion Research [Internet]. Oakbrook Terrace, IL: Standard definitions: Final dispositions of case codes and outcome rates for surveys Revised 2015 [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://www.aapor.org/AAPOR_Main/media/publications/Standard-Definitions20169theditionfinal.pdf.
24 Atkinson CV, Kirkham SR. Unlicensed uses for medication in a palliative care unit. Palliat Med 1999;13(2):145–52.
25 Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommen- dations for evaluating appropriateness. Med J Aust 2006;185 (10):544–48.
26 Eileen Kairuz T, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the "off-label" use of medicines. Curr Drug Saf 2007;2(1):89–95.
27 Ferner RE. Prescribing licensed medicines for unlicensed indi- cations. Prescr J 1996;36(2):73–78.
28 Cho YI, Johnson TP, Vangeest JB. Enhancing surveys of health care professionals: a meta-analysis of techniques to improve response. Eval Health Prof 2013;36(3):382–407.
29 Johnson TP, Wislar JS. Response rates and nonresponse errors in surveys. JAMA 2012;307(17):1805–6.
30 Kalies H, Schöttmer R, Simon ST, Voltz R, Crispin A, Bausewein C. Critical attitudes and beliefs towards guidelines amongst palliative care professionals – results from a national survey. BMC 2017;16(1):20.
31 Meining A, Driesnack U, Classen M, Rösch T. Management of gastroesophageal reflux disease in primary care: results of a survey in 2 areas in Germany. Z Gastroenterol 2002;40(1): 15–20.
32 Hagemeister J, Schneider CA, Barabas S, Schadt R, Wassmer G, Mager G, et al. Hypertension guidelines and their limitations– the impact of physicians' compliance as evaluated by guideline awareness. J Hypertens 2001;19(11):2079–86.

C Material: Fragebögen der Onlinebefragung

Fragebögen zur Umfrage: Off-Label-Use in der palliativmedizinischen Praxis

Sehr geehrte Damen und Herren,
herzlichen Dank, dass Sie dem Link zur Umfrage zum Thema Off-Label-Use gefolgt sind.
Den Einsatz von Fertigarzneimitteln außerhalb der Zulassung bezeichnet man als „Off-Label-Use“. Der Off-Label-Use in der Palliativmedizin nimmt eine Sonderrolle ein, da im Gegensatz zu anderen medizinischen Fachdisziplinen nicht kurative oder krankheitsmodifizierende Behandlungsansätze, sondern die Linderung belastender Symptome im Fokus der Therapie stehen. Häufig ist somit der Einsatz dieser Therapieoption unumgänglich. Mit dem folgenden Fragebogen möchten wir daher mehr über den Umgang mit Off-Label-Use in Ihrer Berufspraxis erfahren.
Die Beantwortung des Fragebogens wird etwa 10 Minuten in Anspruch nehmen.
Die Befragung ist anonym und kann zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden.
Sollten Sie noch Fragen oder Anregung haben, dürfen sie sich gerne an uns wenden unter vera.hagemann@med.uni-muenchen.de oder 089/4400-74462. Vielen Dank für Ihr Interesse und Ihre Mithilfe!

Vera Hagemann
Apothekerin

Dr. Constanze Rémi MSc
Fachapothekerin für klinische Pharmazie

Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin Klinikum der Universität München
Marchionistr. 15, 81377 München
Tel.: (089) 4400-74962
Fax: (089) 4400-77921
E-Mail: vera.hagemann@med.uni-muenchen.de

Datenverwendungshinweis

Es werden von Ihnen keine personenbezogenen Daten abgefragt, bitte geben Sie auch keine persönlichen oder personenbezogene Daten an.
Mit den getroffenen Einstellungen wurde eine anonyme Umfrage konfiguriert.
In der Umfrage-Datenbank gibt es in der „Daten-Tabelle“ daher keinerlei Eintrag „wer, wann, von wo“ die Umfrage aufgerufen und Einträge eingeschickt hat.
Sollten Sie trotzdem persönliche oder personenbeziehbare Daten angeben, dann werden Ihre persönlichen Daten von uns vertraulich behandelt. Die Angabe Ihrer persönlichen Daten erfolgt freiwillig. Eine Weitergabe oder Übermittlung an Dritte erfolgt nicht. Ihre Daten werden unverzüglich nach Kenntnisnahme gelöscht.
Mit dem Fortsetzen der Umfrage erklären Sie sich mit den Datenschutzbestimmungen einverstanden.

Für Fragen die mit einem Stern (*) gekennzeichnet sind, war eine Antwort zur Beendigung des Fragebogens nicht zwingend notwendig.

Trennung der Befragungsgruppen

1. **Bitte wählen Sie aus, welcher Gruppe Sie angehören:**
   Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
   - ☐ Leitender Arzt einer palliativmedizinischen Einrichtung
   - ☐ Arzt ohne leitende Funktion einer palliativmedizinischen Einrichtung

A. Fragebogen für Leiter einer palliativmedizinischen Einrichtung

Demographische Daten

2. Geschlecht
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ weiblich
- ☐ männlich

3. Alter
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ - 30 Jahre
- ☐ 31 - 40 Jahre
- ☐ 41 - 50 Jahre
- ☐ 51 - 60 Jahre
- ☐ 61 -65 Jahre
- ☐ > 65 Jahre

4. Seit wie vielen Jahren üben Sie den Beruf als Arzt aus?
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ - 5 Jahre
- ☐ 6 - 10 Jahre
- ☐ 11 - 15 Jahre
- ☐ 16 - 20 Jahre
- ☐ 21 -25 Jahre
- ☐ > 25 Jahre

5. In welcher Art von Einrichtung sind Sie überwiegend tätig?
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Palliativstation
- ☐ SAPV-Team
- ☐ Palliativdienst
- ☐ Hospiz
- ☐ Andere

6. Seit wie vielen Jahren sind Sie überwiegend in der Palliativmedizin tätig?
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ - 5 Jahre
- ☐ 6 - 10 Jahre
- ☐ 11 - 15 Jahre
- ☐ 16 - 20 Jahre
- ☐ > 20 Jahre

7. Wie viele Patienten betreut Ihre Einrichtung im Jahr?
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ 0 - 50
- ☐ 51 - 100
- ☐ 101 - 250
- ☐ 251 - 500
- ☐ 501 - 750
- ☐ > 750

8. **Über welchen Zeitraum werden die Patienten im Mittel bei Ihnen betreut?**:
   Bitte geben Sie eine Zahl größer 0 ein.

   _____

Standards und Reglungen bei Off-Label-Use Verordnungen

9. **Gibt es einheitliche Vorgaben in Ihrer Einrichtung, welche Voraussetzungen eine Therapiesituation erfüllen muss, bevor ein Off-Label-Use stattfinden darf?**
   Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
   - ☐ Ja
   - ☐ Nein
10. **Nur wenn Frage 9. = Ja: Welche einheitlichen Vorgaben soll die Therapiesituation erfüllen, damit Medikationen im Off-Label-Use verwendet werden dürfen?**:

    _____
11. **Nur wenn Frage 9. = Ja: Wird die Erfüllung dieser Vorgaben in Ihrer Einrichtung, von einer zweiten Person überprüft?**:
    Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
    - ☐ Ja
    - ☐ Nein
12. **Ist das Verschreiben von Arzneimitteln im Off-Label-Use bestimmtem Personal in Ihrer Einrichtung vorbehalten?**:
    Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
    - ☐ Ja
    - ☐ Nein
13. **Nur wenn Frage 12. = Ja: Wem ist das Verschreiben im Off-Label-Use vorbehalten?**:
    Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.
    - ☐ Fachärzten
    - ☐ Oberärzten
    - ☐ Zusatzbezeichnung Palliativmedizin
    - ☐ Chefärzten
    - ☐ Assistenzärzten
14. **Gibt es in Ihrer Einrichtung standardisierte Vorgaben zur Überwachung von Patienten, die eine Off-Label-Therapie erhalten?**:
    Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
    - ☐ Ja
    - ☐ Nein

Dokumentation von Off-Label-Use

15. **Gibt es einheitliche Vorgaben in Ihrer Einrichtung zur Dokumentation von Off-Label-Anwendungen?**:
    Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
    - ☐ Ja
    - ☐ Nein
16. **Nur wenn Frage 15. = Ja: In welcher Form erfolgt die Dokumentation?**:
    Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
    - ☐ Art der Dokumentation nicht vorgegeben
    - ☐ Handschriftlich in Patientenakte
    - ☐ Elektronische Dokumentation

17. Nur wenn Frage 15. = Ja: Wie detailliert erfolgt die Dokumentation zum Off-Label-Use?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Aufklärung
- ☐ Einverständniserklärung
- ☐ festgelegte Überwachungsparameter
- ☐ Eignung alternativer Therapieansätze
- ☐ Aufklärung des Patienten über Off-Label-Use
- ☐ Sonstiges: _____

18. Nur wenn Frage 15. = Ja: Aus welchen Gründen haben Sie von einer einheitlichen Reglung der Dokumentation abgesehen?:

_____

19. Gibt es Auswertungen Ihrer Einrichtung darüber, wie häufig Arzneimittel außerhalb der Zulassung eingesetzt werden?:

- ☐ Ja
- ☐ Nein

20. Nur wenn Frage 19. = Ja: Wie hoch ist der prozentuale Anteil von Medikationen außerhalb der Zulassung in Ihrer Einrichtung, bezogen auf alle Verordnungen pro Jahr?:
Bitte geben Sie mindestens 0 ein.

_____%

Patientenaufklärung

21. Gibt es in Ihrer Einrichtung ein einheitliches Vorgehen zur Aufklärung von Patienten bzw. dessen bevollmächtigten Vertreter über den Off-Label-Use?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Ja
- ☐ Nein

22. Nur wenn Frage 21. = Ja: Gibt es ein einheitliches Vorgehen, um das Einverständnis der Patienten bzw. der bevollmächtigten Vertreter einzuholen?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Ja
- ☐ Nein

23. Nur wenn Frage 21. = Ja: In welcher Form wird das Einverständnis eingeholt?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Mündlich
- ☐ Schriftlich

24. Nur wenn Frage 21. = Ja: Wie wird das Einverständnis dokumentiert?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Gar nicht
- ☐ einheitliches, allgemeines Aufklärungsformular
- ☐ spezielles Off-Label-Use Formular
- ☐ ohne vorgegebene Form
- ☐ Sonstiges: _____

Rechtliche und praktische Aspekte

25. Gibt es eine einheitliche Regelung in Ihrer Einrichtung, ob Genehmigungen der Krankenkassen für eine Off-Label-Therapie eingeholt werden?:

Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Ja
- ☐ Nein

26. Nur wenn Frage 25. = Ja: Zu welchem Zeitpunkt soll die Genehmigung der Krankenkasse eingeholt werden?:

Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Vor Therapiebeginn
- ☐ Während Therapie
- ☐ Nach Beendigung der Therapie

27. Gab es gegen Ihre Einrichtung bereits Regressforderungen auf Grund einer Off-Label verordneten Therapie?:

Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Nein
- ☐ Ja, einmalig
- ☐ Ja, 2 - 5 mal
- ☐ Ja, häufiger

28. Welche Probleme/Unklarheiten im Umgang mit Off-Label-Use ergeben sich im Alltag in Ihrer Einrichtung?*:

_____%

B. Fragebogen für angestellte Ärzte einer palliativmedizinischen Einrichtung

Demographische Daten

2. Geschlecht
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ weiblich
- ☐ männlich

3. Alter
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ - 30 Jahre
- ☐ 31 - 40 Jahre
- ☐ 41 - 50 Jahre
- ☐ 51 - 60 Jahre
- ☐ 61 -65 Jahre
- ☐ > 65 Jahre

4. Seit wie vielen Jahren üben Sie den Beruf als Arzt aus?
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ - 5 Jahre
- ☐ 6 - 10 Jahre
- ☐ 11 - 15 Jahre
- ☐ 16 - 20 Jahre
- ☐ 21 -25 Jahre
- ☐ > 25 Jahre

5. In welcher Art von Einrichtung sind Sie überwiegend tätig?
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Palliativstation
- ☐ SAPV-Team
- ☐ Palliativdienst
- ☐ Hospiz
- ☐ Andere

6. Seit wie vielen Jahren sind Sie überwiegend in der Palliativmedizin tätig?
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ - 5 Jahre
- ☐ 6 - 10 Jahre
- ☐ 11 - 15 Jahre
- ☐ 16 - 20 Jahre
- ☐ > 20 Jahre

7. Wie viele Patienten betreut Ihre Einrichtung im Jahr?
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ 0 - 50
- ☐ 51 - 100
- ☐ 101 - 250
- ☐ 251 - 500
- ☐ 501 - 750
- ☐ > 750

8. **Über welchen Zeitraum werden die Patienten im Mittel bei Ihnen betreut?**:
   Bitte geben Sie einen Zahl größer 0 ein.

   _____

Entscheidungsgrundlage für Off-Label-Use

9. **Welche Voraussetzungen muss eine Therapiesituation erfüllen, dass Sie einen Off-Label-Use verordnen?**:

   _____

10. **Auf welcher Grundlage treffen Sie in der Regel die Entscheidung zu einem Off-Label-Use?**
    Bitte wählen Sie zwischen 1 und 8 Antworten aus.
    - ☐ Nachzulassung beantragt
    - ☐ Fachliteratur
    - ☐ Leitlinien
    - ☐ Fallbericht
    - ☐ Expertenmeinung
    - ☐ Austausch mit Kollegen
    - ☐ Erfahrung
    - ☐ Sonstiges: _____
11. **Haben Sie bereits ein Medikament außerhalb der Zulassung (Off-Label) angewendet, trotz geringer Evidenz oder ohne publizierte Erfahrungen?**
    Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
    - ☐ Nein
    - ☐ Ja, einmal oder weniger pro Jahr
    - ☐ Ja, mehrmals im Jahr
    - ☐ Ja, mehrmals im Monat
12. **Welche Indikation machte diese Anwendung notwendig?***
    Bitte wählen Sie zwischen 1 und 11 Antworten aus.
    - ☐ Onkologie
    - ☐ Infektionen
    - ☐ Applikationsweg
    - ☐ Dosis
    - ☐ Therapiedauer
    - ☐ Juckreiz
    - ☐ Psychische Erkrankungen
    - ☐ Gastrointestinale Beschwerden
    - ☐ Atemnot
    - ☐ Schmerz
    - ☐ Sonstiges: _____
13. **Ist das Verschreiben von Arzneimitteln im Off-Label-Use bestimmtem Personal in Ihrer Einrichtung vorbehalten?**:
    Bitte wählen Sie eine Antwort aus.
    - ☐ Ja
    - ☐ Nein

14. Nur wenn Frage 13. = Ja: Wem ist das Verschreiben im Off-Label-Use vorbehalten?:
Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- ☐ Fachärzten
- ☐ Oberärzten
- ☐ Zusatzbezeichnung Palliativmedizin
- ☐ Chefärzten
- ☐ Assistenzärzten

Dokumentation von Off-Label-Use

15. Dokumentieren Sie Off-Label-Anwendungen und die Gründe dafür in der Patientenakte?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Nein
- ☐ Manchmal
- ☐ Immer

16. Bitte nennen Sie die Gründe dafür, warum sie die Off-Label-Anwendung (nicht) dokumentieren, bzw. in welchen Fällen.:

_____

17. Haben Sie bereits eigene Erfahrungen zum Einsatz von Off-Label-Use publiziert?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Patientenaufklärung

18. Informieren Sie den Patienten bzw. den bevollmächtigten Vertreter über die Off-Label-Anwendung?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Nein
- ☐ Manchmal
- ☐ Immer

19. Bitte nennen Sie die Gründe dafür, warum sie den Patienten bzw. bevollmächtigten Vertreter informieren bzw. nicht informieren.:

_____

20. Wenn Frage 18. = Manchmal oder Immer: Wenn Sie den Patienten bzw. bevollmächtigten Vertreter informieren, holen Sie sich das Einverständnis der Patienten bzw. bevollmächtigten Vertreter ein?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Nein
- ☐ Manchmal
- ☐ Immer

21. Wenn Frage 18. und 20. = Manchmal oder Immer: In welcher Form holen Sie das Einverständnis ein?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Mündlich
- ☐ Schriftlich

22. Wenn Frage 18. und 20. = Manchmal oder Immer: Wie wird das Einverständnis dokumentiert?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Gar nicht
- ☐ einheitliches, allgemeines Aufklärungsformular
- ☐ spezielles Off-Label-Use Formular
- ☐ ohne vorgegebene Form

Rechtliche und praktische Aspekte

23. Holen Sie eine Genehmigung der Krankenkasse für die Off-Label-Therapie ein?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Nein
- ☐ Manchmal
- ☐ Immer

24. Wenn Frage 23. = Manchmal oder immer: Zu welchem Zeitpunkt der Off-Label-Therapie holen Sie die Genehmigung der Krankenkasse ein?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Vor Therapiebeginn
- ☐ Während der Therapie
- ☐ Nach Beendigung der Therapie

25. Hatten Sie bereits einen Regress auf Grund einer Off-Label verordneten Therapie?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Nein
- ☐ Ja, einmalig
- ☐ Ja, 2 - 5 mal
- ☐ Ja, häufiger

26. Gibt es einen Austausch bei der Verordnung/Betreuung von Off-Label-Therapien mit Apothekern?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Nein
- ☐ Manchmal
- ☐ Immer

27. Sind Sie bei der Verschreibung von Off-Label-Therapien unsicher, ob dies negative Konsequenzen für Sie haben könnte?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Nein
- ☐ Manchmal
- ☐ Immer

28. Kommunizieren Sie anderen Therapiebeteiligten (Ärzten, Apothekern, Pflegepersonal,...) gezielt, wenn Sie eine Off-Label-Therapie verordnet haben?:
Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- ☐ Ja
- ☐ Nein

29. Welche Gedanken/ Probleme zum Thema Off-Label-Use beschäftigen Sie im Alltag?*:

_____

D Publikation: Verordnungsdatenanalyse einer deutschen Palliativstation

Hagemann, V., Bausewein, C., Rémi, C. (2021). Off-label use in Palliative Care – more common than expected. A retrospective chart review. European Journal of Hospital Pharmacy 2021, Published Online First: 01 April 2021.

doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002554

Off-label use in adult palliative care: More common than expected: A retrospective chart review

Vera Hagemann, Claudia Bausewein, Constanze Rémi

-Accepted Manuscript-

doi:10.1136/ejhpharm-2020-002554

ABSTRACT

Objective Off-label drug use seems to be integral to adult palliative care pharmacotherapy. Balancing potential risks and benefits in the context of limited therapeutic options is challenging. To provide specific support for clinicians in dealing with off-label use, it is essential to understand off-label use in everyday clinical practice. The aim of this pilot study was to quantify and describe off-label use in an adult palliative care unit.

Methods Retrospective chart review of all adult patients treated on a palliative care unit in October 2017. All data on drug use (eg, indication, dose, route of administration) were extracted and matched with the prescribing information. Identified off-label use was subsequently compared with recommendations in the relevant literature. The main outcome measure was frequency and type of off-label drug use.

Results Some 2352 drug application days and 93 drugs were identified for 28 patients. Of all drugs, 47 (51%) were used off-label at least once. Most off-label uses concerned indication (57%) followed by mode of administration. In drugs highly relevant to palliative care the rate of off-label use was as high as 67%. The extent to which off-label therapy was supported by literature was very variable and ranged from 0% to 88%.

Conclusions These data from a single unit confirm the high prevalence of off-label use in palliative medicine and demonstrate that off-label use in adult palliative care is multifaceted. The data presented allow for a more precise characterisation of various aspects of off-label use in order to derive concrete further measures for research and clinical practice.

INTRODUCTION

The aim of palliative care is to improve the quality of life of patients with advanced diseases. Drug therapy is a mainstay in the treatment of physical symptoms. However, based on the limited data available to date, it can be assumed that up to a quarter of all prescribed drugs are used outside the scope of the marketing authorisation in palliative care.[1–4] In general, 'off-label use' refers to all deviations from the approval (license) of the drug, for example, with regard to indication, route of administration, dosage interval or duration of treatment.[5 6]

In contrast to other medical disciplines, the management of patients towards the end of life does not focus on curative or disease-modifying treatment approaches but on the alleviation of distressing symptoms. Concerning off-label use, often only the route of administration or dosage differs from the manufacturer's license. The existing evidence for off-label use in palliative medicine is very heterogeneous, for example, with good evidence for the use of opioids for breathlessness[7] but only very limited evidence with case reports and small studies on the frequent practice of subcutaneous infusion of midazolam (see references[8 9]).

Off-label use involves both medical and legal quandaries. It always carries the potential risk of a drug that has not or insufficiently been tested for its intended use and thus is a potential threat to patient safety.[10] Additionally, off-label use can lead to limited coverage of treatment costs by insurance companies or changes in liability for treatment-related harm.[11]

Accordingly, off-label use medication should be applied consciously and in a well-considered way. In clinical practice there is often a lack of time and resources to conduct a patient-specific risk–benefit analysis for each therapy on the basis of the current literature and available alternatives.[1] Achieving the Hippocratic oath of "Primum non nocere" ("First, do no harm") can often be a major challenge. Physi- cians regularly make therapeutic decisions based on their own experience, especially due to lack of available evidence and lack of support in assess- ment.[11] They express concerns about the safety of drug therapy.[11] To date, there are only limited data to provide a sound evidence base for decision- making on the use of drugs in palliative medicine. Such studies are difficult to conduct due to meth- odological difficulties. Pharmacists can play an important role in the off-label medication process. Their potential tasks include: identification of off- label therapies, assisting in the interpretation of the available evidence, evaluation of possible treatment alternatives, and support in the patient-specific benefit–risk assessment.[12]

In order to provide specific support for clinicians in dealing with off-label use, it is essential to under- stand off-label use in everyday clinical practice. This includes not only the prevalence but also the clinical circumstances, the underlying evidence and the decision-making processes. It is only possible to decide whether measures should be taken to increase drug therapy safety and make it possibly more effective for the patient based on this knowl- edge. Concurrently such measures can also help to give prescribers more clinical certainty in dealing with off-label use.

As little is known about off-label use in palliative medicine in Germany and internationally,[1 11] the aim of this pilot study was to quantify and describe off-label use in adult patients treated on a palliative care unit.

METHODS

Medical charts of patients treated in the adult palliative care unit of the Department of Palliative Medicine at Munich University Hospital between 1 and 31October 2017 were retrospectively reviewed. The reporting of this chart review complies with the STROBE criteria for reporting cross-sectional studies.[13]

The palliative care unit at Munich University Hospital provides palliative care for adult patients with advanced diseases. Annually, about 300 patients are treated in the unit (286 in the year 2017) of which about 40% are discharged. The average (mean) length of stay is 12 days. Patients suffer predominantly from malignant (about 75%; the average in German palliative care units in 2017 was 65%[14]) and non-malignant disease.

Prescribing data were extracted for all drugs administered on the unit during October 2017 using an extraction sheet. This month was randomly selected from all the months of the year with typical patient case numbers for the unit. The extraction sheet was piloted by two persons independently and subsequently modified. Data were extracted by two pharmacy students and the data integrity was randomly checked by two pharmacists. For this purpose, four patient files were randomly selected and checked for accuracy and completeness of the extraction. The recording encompassed active generic drug, trade name, indication/use, dose, dosing interval, route of administration, mode of administration, and duration of therapy. Drug applications were recorded as application days, that is, every day on which a drug was administered per patient and not every single dose was counted. This was to avoid bias due to short rather than long dosing intervals. The data obtained were compared with the prescribing information of the drug manufacturer to iden- tify off-label applications. An application day was rated as off- label when a drug was applied for an aspect outside the scope of the marketing authorisation regarding indication, drug dose, dosing interval, route of administration, mode of administration (eg, crushed, via feeding tube, combination with other drugs in syringe driver, continuous infusion) and duration of therapy (table 1). This was also the case if, for example, morphine was used for an in-label indication (pain) according to the prescribing information but mixed with other substances in the same infusion for administration. Off-label use was subsequently compared with recommendations in the German Guideline on Palliative Medicine for Patients with Incurable Cancer[15] and the German Palliative Care Formulary[16] in order to identify drug uses outside the scope of the marketing authorisation but within the range of these two official (the Guideline) or accepted (the German Palliative Care Formulary) therapy recommendations.

In addition, the following patient data were recorded anonymously: age, disease (malignant/non-malignant) and gender.

The evaluation of ambiguous prescriptions was discussed between two pharmacists, for example if several or unclear indications of a drug were found.

A committee consisting of two pharmacists and a doctor additionally divided the identified drugs into three categories based on their relevance in symptom control in palliative medicine: 1 = high relevance, 2 = medium relevance, 3 = low relevance.

Drugs in the first group (high relevance) included those typically used for symptom control in palliative medicine based on published data and personal experience,[15 17 18] for example, opioids, non-opioid analgesics, antiemetics, antipsychotics, benzodiazepines, antidepressants, antiepileptics, laxatives, anticholinergics and ketamine. Drugs with medium relevance were those used relatively regularly to prevent complications (eg, anticoagulants, levothyroxine) but were not prescribed for distressing symptoms. In addition, drugs with medium relevance were also those used less frequently (eg, bisphosphonates, drugs for Parkinson's disease) or for a doubtful indication, for example, proton pump inhibitors for 'general stomach protection' and various drugs for insomnia.

Drugs considered to be of low relevance were generally those used for comorbidities with no or little impact on current distressing symptoms, for example, antihypertensives and antidiabetics.

Descriptive statistics (frequencies and percentages) were calculated to describe and summarise all variables using Microsoft Excel (version 1902).

The Research Ethics Committee of the Ludwig-Maximilians-Universität Munich granted ethical approval for this study (19-445).

RESULTS

The chart review identified a total of 2352 drug application days. Over the period of 1 month, 93 different drugs were adminis- tered to 28 patients (15 males, 13 females; 54%) with a median age of 74 (rang e 41–95) years on 284 patient days (medi an length of stay 14 days). All but four patients suffered from malignant disease. Of all drugs, 47 (51%) were used off-label at least once.

Of 2352 application days, 1248 days (53%) were off-label drug application days. Most off-label uses concerned the indication (56.5%), followed by mode of administration, drug dose, and route of administration (figure 1).

The drugs identified were pooled in 19 groups (table 2) according to their pharmacological group or target symptom. The grouping was decided following discussion within the research team. It should be noted that some drugs could appear in more than one group if there was more than one indication or if the indication remained unclear, for example, melperone and levomepromazine as antipsychotics and hypnotics.

Prevalence of off-label use in different therapeutic groups

The five groups with the most application days (every day on which a drug was administered per patient) were opioids (328

Table 1 Off-label use types with explanations and examples from palliative care practice

Off-label use type	Explanation	Example
Indication	Use for an off-label indication	Morphine for dyspnoea
Dose	Use of a higher or lower dose than licensed	Citalopram 40 mg/day for a patient >65 years
Dosing interval	Administration of a drug in a shorter or longer dosing interval than approved	Daily change of a fentanyl patch
Route of administration	Administration via a non licensed route	Midazolam subcutaneously
Mode of administration	Deviations from the approved mode of administration	Continuous infusion of levetiracetam
Duration of therapy	Deviations from the authorised duration of therapy	Use of metoclopramide for 10 days
Dose titration	A different dose-titration regimen compared with the marketing authorisation	Increasing the pregabalin dose every other day

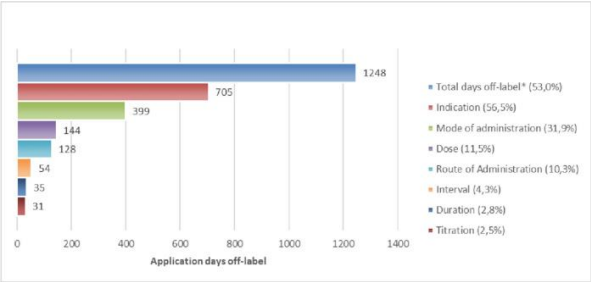


Figure 1 Frequency of off-label application days by type of off-label use. Total number of drug applications days (in-label and off-label): 2352. *Off-label uses could occur in more than one category resulting in a higher total number of off-label uses than application days.

days; 14%), hypnotics (228 days; 10%), respiratory tract (224 days; 10%), antiemetics (195 days; 8%) and non-opioid analgesics (188 days; 8%) (table 1). The group with the highest rate of off-label applications were anaesthetics, with ketamine as the only group representative. All 17 days of use were outside the license, as it was used exclusively in the non-approved indication of pain. A similarly large number of uses beyond the license was documented for antipsychotics (95 days; 89%). Of these, 68 application days were related to non-licensed indications (80%). The drug mainly used in this group was quetiapine with 52 application days and an off-label/in-label ratio of 96% (50 days). Of these, 33 application days (66%) were for off-label indications like delirium or depression and supported by scientific literature. Haloperidol (9 days; 100%) and levomepromazine (26 d; 100%) were used less frequently, but only outside the approved indication (both used for nausea).

Within the group of opioids, morphine was the drug most commonly used with 152/329 application days (46%). Of the 152 application days, 133 days were off-label (88%); 101 days (81%) were for the off-label indication dyspnoea and supported by literature recommendations. The remaining 51 applications days (38%) were related to a non-licensed use in combination with other drugs in the same syringe.

Antidepressants (156 days of all application days; 7%), corticosteroids (148 days of all application days; 6%), drugs for anticoagulation (102 days of all application days, 4%), diuretics (72 days of all application days; 3%) and anaesthetics (17 days of all application days; 0.7%) differed from all the other groups as all uses beyond the license were solely for off-label indications and not for other reasons. In the antidepressant group, mirtazapine (112 days), trimipramine (7 days) and venlafaxin (14 days) use totalled 133 days with a 97% off-label/in-label ratio. In the corticosteroid group, all off-label administrations were related to dexamethasone (105 days off-label use; 8% off-label use). Of these five drug groups, diuretics had a relatively low off-label/in-label ratio (33 days off-label use; 46%), and the off-label days were mainly caused by the use of torasemide (26 days) for an off-label indication. Dexamethasone and torasemide were both prescribed for oedema, dexamethasone additionally for pain. Mirtazapine and trimipramine were used for insomnia, mirtazapine additionally for pain. Venlafaxine was used for pain and aspirin in atrial fibrillation. None of these uses were supported by the literature specified above.

In addition to the drug groups in table 2, another 20 drugs (22% of all drugs used) were only used off-label. Twelve drugs

Table 2 Drug groups used during the study period (descending order of off-label use frequency)

Drug group	Off-label (%)	Application days (n)	In-label days (n)	Off-label days (n)
Anaesthetics*	100.0	17	0	17
Antipsychotics	89.5	95	10	85
Antidepressants	84.3	153	24	129
GIT symptoms†	73.1	186	50	136
Corticosteroids	71.0	148	43	105
Opioids	70.4	328	97	231
Benzodiazepine	69.8	96	29	67
Hypnotics	65.4	228	79	149
Antiemetics	63.1	195	72	123
Respiratory tract‡	46.0	224	121	103
Diuretics	45.8	72	39	33
Anti-infectives	38.1	42	26	16
Other§	34.8	178	116	62
Non-opioid analgesics	29.8	188	132	56
Anticoagulants	18.6	102	83	19
Antiepileptics	17.8	174	143	31
Laxatives	0	130	130	0
Cytostatics	0	13	13	0
Treatment of bone diseases¶	0	21	21	0

*Ketamine only drug in the group.
†Drugs for gastrointestinal tract symptoms (GIT; not antiemetics): esomeprazole, hyoscine butylbromide, magaldrat, pantoprazole, *Saccharomyces boulardii*, simeticone.
‡Drugs for respiratory tract: ambroxol, budesonide, codein, dextromethorphan, formoterol, hyoscine butylbromide, ipratropium bromide, salbutamol, tiotropium bromide, tyloxapol.
§Other drugs: amlodipine, bisoprolol, epoetin, levodopa/benserazid, levothyroxine, metoprolol, naloxone, sage extract (licensed as traditional medicinal product), sitagliptin, sodium bicarbonate, sodium polystyrene sulfonate.
¶Calcium, vitamin D, zoledronic acid, denosumab.
GIT, gastrointestinal tract.

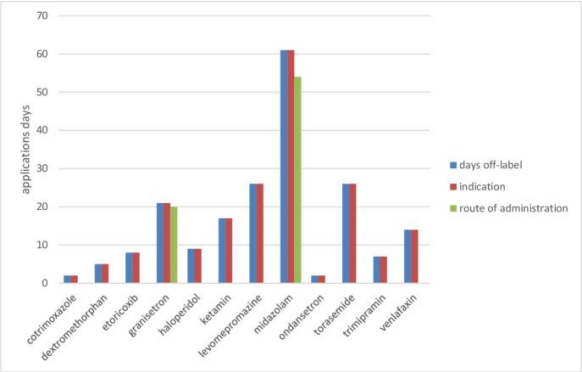


Figure 2 Application days of drugs solely used off-label. Only drugs that have solely been used outside the approved indication are listed.

were always used in differing indications (figure 2). Other drugs with 100% off-label application days were bisoprolol, levomethadone, meropenem, simeticone, sitagliptin, budesonide/formoterol, thyme juice (licensed as traditional medicinal product), and tilidine.

Drug relevance in palliative care

The 93 drugs used during the observation period were stratified into groups according to their relevance for palliative care pharmacotherapy (high, medium, low). Thirty (32%) drugs were considered as highly relevant, for example, ketamine, haloperidol, butylcopolamine bromide, and morphine. The relevance is also reflected by the total application days of this group. Of 1432/2352 (67%) application days attributable to drugs in this group, 902 days (63%) were off-label. For 14 of these drugs some evidence for off-label use could be identified in the literature screened. The type of off-label use and underlying evidence is displayed in table 3.

With decreasing relevance of the groups for symptom control, the total number of application days as well as the off-label/in-label ratio dropped: the group of medium relevant drugs (40; 43%; eg, pantoprazole, enoxaparin) accounted for 714/2352 (30%) of all application days; of these 255/714 (36%) were off-label. The group with the lowest relevance accounted for only 9% (210) of all application days with a total of 83 (40%) off-label application days.

DISCUSSION

Little is known about off-label drug use in palliative care in different national and institutional circumstances. This article provides the first detailed evaluation of off-label use on a palliative care unit in Germany. We aimed to get insights into off-label prescribing and therefore critically evaluated not only the indication but also other areas of off-label use, such as drug dose, dosing interval, route and mode of administration. To our knowledge such an extensive assessment of off-label drug use has not previously been published in respect of adult palliative care.

Off-label use was common in our unit with more than half of all drugs used outside the licensed use and also more than half of the drugs prescribed for an off-label use at least once. Compared with other studies, the frequency of off-label use was rather high in our sample.[1] This can partially be explained by the fact that we evaluated off-label use not only with regard to indication but to six other aspects of the approval (ie, dose, mode of application, etc.). The large proportion of off-label use regarding the indications was hardly surprising. Many drugs are not approved for the relatively specific indications in palliative medicine. This explains, for instance, the high rate of off-label use of anaesthetics (ketamine; pain therapy) and antipsychotics (antiemesis). Still, compared with publications from the UK (14.5%)[2] and the US (up to 35%)[19] the frequency of off-label use was remarkably high. The extent to which the off-label use deviated from the actual drug license was very heterogeneous. Midazolam,[20 21] for example, is licensed for sedation in intensive care but not in palliative medicine. Its use for palliative sedation is, however, supported in several palliative care guidelines.[20 21] In comparison, the established palliative care indication of dyspnoea for opioids is not even close to being covered by the license in Germany, despite being very well covered by scientific evidence.[22 23] In our study, the administration mode was the second most common cause for off-label use. The reason for this was almost exclusively the off-label mixing of different substances in a syringe and the subsequent administration as a continuous infusion. Since data on the compatibility of the mixtures used and on the benefit of a continuous infusion compared with intermittent injections are only available to a very limited extent, this practice must be critically questioned and discussed in more detail. An off-label route of administration, for example, subcutaneous instead of intravenous infusion, only came in as the fourth most frequent in our evaluation. However, when considering subcutaneous administration alone, our assumptions of more common off-label use were confirmed. These findings are consistent with other studies evaluating subcutaneous administration in palliative care (62%–85%).[2 24]

Drugs and drug groups frequently used off-label were ketamine, antipsychotics, antidepressants, drugs for gastrointestinal symptoms, corticosteroids and opioids. These were frequently identified in other studies in the context of off-label use and including palliative care.[2 19 25] Based on these findings it seems that common symptoms in advanced disease like dyspnoea, nausea or vomiting either lack authorised therapies or licensed alternatives are not used. Possible reasons for the latter, however, cannot be determined due to the retrospective study design.

Important findings are the high number of off-label application days, the proportion of off-label days in the group of 'highly relevant' palliative care drugs (eg, ketamine, haloperidol, butylscopolamine bromide and morphine), and the decreasing number of overall and off-label application days with decreasing relevance of a drug to palliative care as determined by the assessment panel. These results underpin the high relevance of off-label use in palliative medicine. However, this does not allow conclusions to be drawn regarding the justification of off-label drug use in palliative medicine. The lack of evidence to support off-label use and the high proportion of off-label days without evidence need to be noted especially. This is rather high compared with other studies (3%–11%).[2 19] Although we have compared our data with two well-known and established references,[15 26] this approach only allows limited conclusions to be drawn as to the quality of the underlying evidence.

Off-label use was assessed with regard to every aspect of the marketing authorisation, the relevance of drugs for palliative care and the availability of explicit literature references. Currently available data still only provide limited insights into off-label prescribing behaviour in different institutions and in different national contexts however. Reasons which led to a therapeutic decision cannot be illustrated. It is also not clear what role patient-specific or infrastructural factors played in the treatment selection. To be able to continue working with

Table 3 Type of off-label use for drugs highly relevant in palliative care during the study period (displayed in application days)

	Type of off-label use (in application days)										
Drug	**Application days**	**Off-label use**	**Indication**	**Dose**	**Interval**	**Titration**	**Duration**	**Mode of administration**	**Route**	**Off-label indication**	**Underlying evidence**
Buprenorphine	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Butylscopolamin	28	27	21	–	–	–	–	36	–	Mostly noisy secretions	German Guideline, APM†
Dexamethasone	134	105	105	–	–	–	–	–	8	Mostly peritumoural oedema	German Guideline, APM
Dimenhydrinate	12	6	–	–	–	–	–	–	6	–	–
Domperidone	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Fentanyl	33	21	21	–	–	–	–	–	–	Dyspnoea	German Guideline, APM
Granisetron	21	21	18	–	–	–	–	2	20	Nausea/vomiting (not chemotherapy-associated)	APM
Haloperidol	9	9	9	–	–	–	–	–	2	Nausea	APM
Hydromorphone	75	49	22	–	–	–	–	25	–	Dyspnoea	German Guideline, APM
Ketamine	17	17	17	–	–	–	–	8	–	Pain	APM
Lacosamide	23	5	–	–	–	5	–	–	–	–	–
Sodium picosulphate	55	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Levetiracetame	49	20	–	–	–	3	–	12	13	–	–
Levomepromazine	26	26	26	–	–	–	–	4	15	Nausea/vomiting	APM
Levomethadone	1	1	–	–	–	–	–	1	–	–	–
Lorazepam	35	6	–	–	2	–	–	4	–	–	–
Metoclopramide	101	65	–	6	–	–	35	44	4	–	–
Melperone	8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Metamizole (dipyrone)	174	48	–	–	–	–	–	96	13	–	–
Midazolam	61	61	61	–	–	–	–	58	22	Agitation, anxiety	German Guideline, APM
Mirtazapine	112	108	108	–	–	–	–	–	–	Insomnia, pain	APM
Morphine	152	133	101	–	–	–	–	51	–	Dyspnoea	German Guideline, APM
Movicol	69	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ondansetron	2	2	2	–	–	–	–	–	–	Nausea/vomiting (not chemotherapy-associated)	APM
Piritramid	59	36	11	18	–	–	–	22	–	Dsypnoea	German Guideline, APM
Pregabalin	102	6	0	6	–	–	–	–	–	–	–
Quetiapine	52	50	33	17	–	–	–	26	–	Delirium, agitation	APM
Tapentadol	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Tilidin	2	2	–	2	–	–	–	–	–	–	–
Venlafaxine	14	14	14	–	–	–	–	–	–	–	–

*German Guideline on Palliative Medicine for Patients with Incurable Cancer.[15]
†German Palliative Care Formulary.[16]

our current and previous findings it is important to have the opportunity to compare off-label use in different institutions and different countries. Such data can serve as a benchmark for quality assurance; they can help to identify areas that seem to represent therapy standards but with no or very little available evidence. They can also be used to identify therapeutic strategies that may be outdated by other approaches. Based on such comparisons it would also be possible to develop quality indicators for off-label use in palliative care. Our results demonstrate that there are multiple opportunities for pharmacists to support off-label use of drugs in clinical practice, especially when evaluating a treatment or potential alternatives.

This study has several limitations. Data extraction was restricted to 1 month in one palliative care unit. This is not representative of general prescribing behaviour in German palliative care institutions due to the short time period and the presumably different patient population of a university palliative care unit. Therefore, currently preparations are in progress for data collection on off-label medicines use from different palliative care institutions in Germany as a follow-up project. Retrospective data collection relies on the quality of the documentation as incorrect or missing data cannot be replaced or completed. We were able to extract the required data for all patients that were treated during the period analysed and, in most cases, ambiguities could be resolved based on the patient records. The remaining cases could be clarified through discussion with the doctors on the unit. The therapeutic focus of palliative care is on the treatment of distressing symptoms, regardless of the patient's underlying disease. The drugs used for this purpose hardly differ. So far it is not known whether there are differences in off-label use between malignant and non-malignant diseases. Due to the pilot nature of this project, it is not possible to make any statements in this regard. This aspect will, however, be taken into account within the framework of the follow-up project. The data presented here are from 2017 and might be considered outdated. However, for a retrospective evaluation of prescribing data, a time delay until the data are available should always be expected. Furthermore, an update and extension of the German Guideline on Palliative Medicine for Patients with Incurable Cancer[27] has been published and its influence on prescribing behaviour is not clear. A further comparison on the impact on off-label prescribing behaviour would be interesting.

Off-label use is an integral part of palliative medicine. With wider consideration, where the focus is not solely on indication for off-label use, its extent may be even greater than previously known. Off-label use should not be a routine but rather be a prompt to question a therapy. Simultaneously it must be possible to prescribe well-established and scientifically sound therapies without additional justification if appropriate for an individual patient. Ultimately, it is important to critically question the necessity of every drug – whether inside or outside the marketing authorisation – for every patient. As an important first step, the data presented here allow for a more detailed characterisation of various aspects of off-label use in everyday clinical practice. This knowledge can be used to derive concrete further measures for research and clinical practice. As a follow-up to this pilot study, the next step will be to collect and evaluate data on off-label use in various palliative care settings. These results will then be used, in part, for quality assurance in off-label drug use in palliative care.

What this paper adds

What is already known on this subject

- Off-label drug use is likely to be common in adult palliative care, but detailed data are very limited.
- Off-label drug use is a potential threat to patient safety.
- Physicians tend to make therapeutic decisions based on their own experience, due to a lack of available evidence and lack of support in assessment.

What this study adds

- Off-label use in adult palliative care is multifaceted.
- The mode of administration (eg, combination with other drugs in a syringe driver) is, besides indication, a common reason for off-label use.
- The proportion of off-label use without sound evidence is high.

Acknowledgements The authors would like to thank Stephanie Büsel, Josephine Metz and Julia Haberzettl for assisting in the data extraction process.

Contributors Overall concept and design of the study: CR with support from CB. Data extraction and analysis: CR and VH, with support from CB. Interpretation of data: all authors. Draft of the manuscript: CR and VH. All authors critically commented on and contributed to the draft. All authors read and approved the final manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. Deidentified prescribing data are available from the corresponding author upon reasonable request.

REFERENCES

1 Hagemann V, Bausewein C, Remi C. Drug use beyond the licence in palliative care: a systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med* 2019;33:650–62.
2 Atkinson CV, Kirkham SR. Unlicensed uses for medication in a palliative care unit. *Palliat Med* 1999;13:145–52.
3 Todd J, Davies A. Use of unlicensed medication in palliative medicine. *Palliat Med* 1999;13:466.
4 García-López I, Cuervas-Mons Vendrell M, Martín Romero I, *et al*. Off-label and unlicensed drugs in pediatric palliative care: a prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2020;60:923.
5 U.S. Food & Drug Administration (FDA). Understanding unapproved use of approved drugs "off label", 2018. Available: https://www.fda.gov/forpatients/other/offlabel/default.htm [Accessed cited 2019 Feb 05].
6 Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2615–25.
7 Johnson MJ, Currow DC. Opioids for breathlessness: a narrative review. *BMJ Support Palliat Care* 2020;10:287–95.
8 Gremaud G, Zulian GB. Indications and limitations of intravenous and subcutaneous midazolam in a palliative care center. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:331–3.
9 Amesbury B, Dunphy KP. The use of subcutaneous midazolam in the home care setting. *Palliat Med* 1989;3:299–301.
10 Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, *et al*. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med* 2016;176:55–63.
11 Hagemann V, Bausewein C, Rémi C. Off-label-prescriptions in daily clinical practice – a cross-sectional national survey of palliative medicine physicians. *Prog Palliat Care* 2019;27:154–9.
12 Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und Union der deutschen Akademien der Wissenschaften. Palliativversorgung in Deutschland – Perspektiven für Praxis und Forschung, 2015. Available: http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_Palliativversorgung_LF_DE.pdf
13 von Elm E, Altman DG, Egger M, *et al*. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12:1495–9.
14 Melching H. Palliativversorgung für Nichttumorpatienten –Anspruch und Wirklichkeit. *Essener Fachtag Palliativversorgung* 2019.

15 Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten MIT einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung, 2015. Available: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/LL_Palliativmedizin_Langversion_1_1.pdf
16 Rémi C, Bausewein C, Twycross R, *et al*. *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*. 2 ed. München: Urban & Fischer, 2015.
17 World Health Organization (WHO). Essential medicine in palliative care: executive summary [Internet], 2013. Available: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/PalliativeCare_8_A_R.pdf [Accessed cited 14.08.2015].
18 Nauck F, Ostgathe C, Klaschik E, *et al*. Drugs in palliative care: results from a representative survey in Germany. *Palliat Med* 2004;18:100–7.
19 Kwon JH, Kim MJ, Bruera S, *et al*. Off-label medication use in the inpatient palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2017;54:46–54.
20 Cherny NI, Radbruch L, Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* 2009;23:581–93.
21 Weixler D, Roider-Schur S, Likar R, *et al*. Leitlinie Zur Palliativen Sedierungstherapie (Langversion). *Wien Med Wochenschr* 2017;167:31–48.
22 Ekström M, Bajwah S, Bland JM, *et al*. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax* 2018;73:88–90.
23 Barnes H, McDonald J, Smallwood N, *et al*. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:Cd011008.
24 Toscani F, Di Giulio P, Campi R, *et al*. Off-label prescriptions in Italian hospices: a national survey. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:365–71.
25 Culshaw J, Kendall D, Wilcock A. Off-label prescribing in palliative care: a survey of independent prescribers. *Palliat Med* 2013;27:314–9.
26 Rémi C, Bausewein C, Twycross R, *et al*. *Arzneimitteltherapie in Der Palliativmedizin*. 3 ed. München: Elsevier Urban & Fischer, 2018.
27 Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten MIT einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2–September 2020 AWMF-Registernummer: 128/001-OL. Available: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person. Deshalb möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die auf die eine oder andere Weise an der Entstehung dieser Dissertation mitgewirkt haben.

Frau Prof. Dr. Claudia Bausewein gilt mein erster Dank für die Überlassung des Themas und die Chance mein Promotionsvorhaben zu verwirklichen. Herzlichen Dank für Ihre Bereicherung und Ihren Rat in allen Belangen.

Besonderen Dank möchte ich Dr. Constanze Rémi für die ausgezeichnete Betreuung, Motivation und kontinuierliche Förderung aussprechen. Die Zusammenarbeit mit Dir Constanze, war sehr lehrreich und hat mir viel Spaß bereitet. Deine herzliche Art, hat die Zeit der Promotion mehr als angenehm gemacht! Vielen Dank!

Allen Palliativmedizinern die an meiner Umfrage teilgenommen haben, danke ich sehr für die Bereitschaft Ihre Erfahrungen mit mir zu teilen.

Herzlichen Dank auch allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin für Ihre freundliche Unterstützung in allen Belangen und den konstruktiven Austausch.

Es gibt wohl kaum eine bessere Gelegenheit um meiner Familie für Ihre Unterstützung zu danken:
Oma Hanna, Whiti, Oma Gisi - Ich möchte euch danken für eure Fürsorge, euren Rat und offenes Ohr über so viele Jahre hinweg.

Meinem Bruder Dr. Johannes Hagemann - auf deine Erfahrung im wissenschaftlichen Bereich, durfte ich einige Mal zurückgreifen. May the Force be with you!

Den größten Dank, möchte ich an meine Eltern richten. Für die jahrelange und immer fortwährende Unterstützung in allen Lebenslagen. Für die Eröffnung von so vielen Möglichkeiten – sei es das Studium oder das Reiten. Für ein zu Hause, dass auch hunderte Kilometer weit entfernt immer eins war und bleibt – zu Hause ist es immer noch am Schönsten!

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät

MMRS

Eidesstattliche Versicherung

Hagemann, Vera Charlotte
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Anwendungspraxis von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung in deutschen Einrichtungen der spezialisierten palliativmedizinischen Versorgung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Barbecke, 15.03.2022
Ort, Datum

Vera Charlotte Hagemann
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikationsliste

Publikationen (Peer-Review)

1. Hagemann, V., Bausewein, C., Rémi, C. (2019). Drug use beyond the license in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. Palliative Medicine 2019, 33(6), 650 - 662

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

3. Rémi, C., Weingärtner, K., Hagemann, V., Bausewein, C. and Hodiamont, F. (2020). Off-label drugs in palliative care: A Group Delphi treatment recommendation process. BMJ Supportive & Palliative Care 2020, Published online first: 12 May 2020, doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002165

4. Hagemann, V., Bausewein, C., Rémi, C. (2021). Off-label use in Palliative Care – more common than expected. A retrospective chart review. European Journal of Hospital Pharmacy 2021, Published Online First: 01 April 2021. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002554

Kongressbeiträge

5. Hagemann, V., Bausewein, C., Rémi, C. (2018). Poster: Off-Label Verordnungen in der Praxis – eine Umfrage unter deutschen Palliativmedizinern. Poster vorgestellt auf dem 12. DPG Kongress, Bremen: 5. – 8. September 2018

6. Hagemann, Vera (2019): Off-label-use in palliative care. Vortrag auf dem 16th World Congress of the European Association for Palliative Care. Berlin: 24. Mai 2019