



Off-Label-Gebrauch im Kindes- und Jugendalter

Informationen für Eltern

Damit Sie den Überblick behalten

Das Inhaltsverzeichnis

- 3 Off-Label-Gebrauch im Kindes- und Jugendalter
Editorial - Informationen für Eltern
Raimund Schmid, Dipl. Vw., Geschäftsführer Kindernetzwerk e.V.
- 4 **"Off-Label-Use verhindert Forschung**
Veranstaltungsbericht im vfa patientenportal
- 7 **Off-Label-Gebrauch**
Anwendung und Risiken aus regulatorischer Sicht
Dr. Birka Lehmann
- 10 **Der PIP**
Pädiatrische Studien im Spannungsfeld zwischen medizinischer Notwendigkeit und ethischer Machbarkeit
Dr. Matthias Klüglich
- 16 **Off-Label aus Sicht der Ethik**
Auch Kinder haben Anspruch auf Medikamente, deren Sicherheit überprüft ist
Prof. Dr. Wolfgang Rascher
- 21 **Bericht aus der Patienten-/Elternschaft zu Off-Label**
Umgang mit Off-Label gehört zum Alltag vieler Familien
Waltraud Timmermann
- 24 **Off-Label-Use aus Elternsicht**
Alltag oder Ausnahme? Versuchskaninchen oder Chance? Ein Erfahrungsbericht
Stefanie Kirchhoff-Willberg
- 26 **Off-Label in der täglichen Pädiaterpraxis**
Ein Erfahrungsbericht
Dr. Bernhard Sandner

Off-Label-Gebrauch im Kindes- und Jugendalter

Informationen für Eltern

Von Raimund Schmid

Das Thema „Off Label Gebrauch im Kindes- und Jugendalter“ erfasst schon seit langem weite Kreise: die betroffenen Kinder mit ihren Eltern und Familien, weil sie zum Teil mehr off-label-Arzneien verordnet bekommen als gesetzlich zugelassene Präparate. Die Mediziner, speziell die Kinder- und Jugendärzte, weil sie in der Praxis und noch stärker in der Klinik (insbesondere in der Neonatologie) mangels Alternativen Medikamente anwenden müssen, die sie eigentlich gar nicht verordnen dürften.

Im Fokus steht auch die Industrie, die ständig dem Spagat zwischen medizinischer Notwendigkeit und ethischer und auch finanzieller Machbarkeit ausgesetzt ist. Und schließlich die Politik und die Behörden, die Regularien aufstellen und verfolgen müssen, die hohe Hürden implizieren und nicht immer Anreize bieten, damit der hohe Grad an Off-label-Verordnungen endlich einmal eingedämmt werden kann.

Gründe genug für Kindernetzwerk e. V., im Projektjahr 2017 diese Thematik aufzugreifen und zusammen mit dem Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) die vielfältigen Facetten dieser Thematik zu beleuchten. Dazu luden das Kindernetzwerk und der vfa im November 2017 zu einer Tagung nach Frankfurt ein, bei der 6 Referenten aus der Eltern-Selbsthilfe, aus der Pädiatrie, von Behörden und aus der Industrie die Thematik inhaltlich aufbereiteten. All dies mündete schließlich in die nun vorliegende Online-Handreichung ein, die mit Unterstützung des vfa bis Februar 2018 fertiggestellt werden konnte. Es ist die dritte Publikation, nachdem bereits in den Jahren zuvor ähnliche Veröffentlichungen zum Thema „Sind Arzneimittel kindgerecht?“ und „Neue Medikamente für Kinder“ erschienen sind.

Die nachfolgenden Texte erheben weder den Anspruch auf Vollständigkeit noch auf Ausschließlichkeit. Bei Fragen, die ein Text nicht beantworten konnte, wenden Sie sich gerne an die Geschäftsstelle von Kindernetzwerk e.V. (info@kindernetzwerk.de).

“Off-Label-Use verhindert Forschung”

Veranstaltungsbericht im vfa patientenportal

Kinderärzte und Eltern kranker Kinder kennen das Problem: Nur wenige Arzneimittel sind in klinischen Studien mit Minderjährigen erprobt und für die kleinen Patienten zugelassen. Oft müssen die behandelnden Ärzte deshalb auf Medikamente für Erwachsene zurückgreifen. Dieser sogenannte Off-Label-Use bringt vielfältige Risiken mit sich, mahnen Experten bei einem Workshop des Kindernetzwerks und des Verbands der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) in Frankfurt am Main.

Bereits zum dritten Mal nach 2015 und 2016 laden die beiden Organisationen Fachleute und Patientenvertreter ein, über Arzneimittel für Kinder zu diskutieren. Der diesjährige Themenschwerpunkt „hat sich in den vergangenen Jahren herauskristallisiert“, informiert Barbara Haake, Referentin für Patientenzusammenarbeit beim vfa. Raimund Schmid, Geschäftsführer des Kindernetzwerks, ergänzt, die Zahl der Zulassungen von Arzneimitteln für Kinder sei zwar in den vergangenen zehn Jahren gestiegen, dies sei jedoch „nur ein Tropfen auf dem heißen Stein“. Nach der sehr intensiven Debatte im Vorjahr habe man sich entschieden, das Thema Off-Label-Use „nicht mehr nur am Rande laufen zu lassen, sondern näher zu beleuchten“.

Verschenkte Informationen

Klinische Prüfungen sind dem Erkenntnisgewinn aus Off-Label-Anwendungen grundsätzlich vorzuziehen. So sieht es Dr. Birka Lehmann vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das in Deutschland die Zulassung von Medikamenten verantwortet. Mithilfe solcher Studien ließe sich die Wirksamkeit des betreffenden Präparats belegen, die richtige Dosierung ermitteln und die Nebenwirkungen erfassen. Zudem sind die Hersteller verpflichtet, nach Eintritt in den Markt an einem Nachbeobachtungsprogramm teilzunehmen. Ziel ist es, die Erfahrungen mit einem neuen Mittel systematisch zu sammeln und auszuwerten und so die Sicherheit zu erhöhen. Die zuständige Pharmakovigilanz-Abteilung des Unternehmens muss laufend über bekannt gewordene, mit der Anwendung der Arzneimittel verbundene Neben- und Wechselwirkungen informieren und Patienten, Ärzte und andere Interessierte auf diese Risiken hinweisen.

Für den Off-Label-Use gilt diese Regelung nicht: Beim Einsatz von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung gelangt die Behörde kaum an Daten. „Wir verschenken hier viele Informationen, weil wir sie nicht bündeln. So können sie dem nächsten und übernächsten Kind nicht zugutekommen“, sagt Lehmann. Ihr Fazit: „Wir müssen raus aus dem Off-Label-Use und brauchen mehr klinische Studien.“ Um Eltern für die Zustimmung zur Teilnahme ihres Kindes an einer klinischen Studie zu gewinnen, sei es jedoch nötig, die Erziehungsberechtigten besser aufzuklären als bisher – etwa darüber, dass die Kinder dabei sehr gut betreut und überwacht würden.

Kaum Zulassungen für Neugeborene

Besonders betroffen von fehlenden Studien und folglich von häufigen Anwendungen von Medikamenten außerhalb ihrer Zulassung ist die Neonatologie, berichtet Dr. Matthias Klüglich vom Pharmaunternehmen Boehringer Ingelheim. Fast 70 Prozent aller Medikamente, die bei Neugeborenen zum Einsatz kommen, seien für diese Altersgruppe nicht vorgesehen. Oft betreffe dies zum Beispiel Antibiotika, Schmerzmittel, Hormone und Psychopharmaka.

Um die Studienlage bei Arzneimitteln für Kinder zu verbessern, fordert die Europäische Arzneimittelagentur EMA seit rund zehn Jahren einen sogenannten pädiatrischen Prüfplan ein, wenn ein Hersteller ein neues Medikament auf den Markt bringen möchte. Die Erprobung beginnt Klüglich zufolge dann, wenn bereits Daten zur Sicherheit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bei Erwachsenen bekannt sind, um die Kinder einem möglichst geringen Risiko auszusetzen. Ausnahmen von dieser Pflicht könne die EMA gestatten, wenn das Präparat bei Kindern erwartungsgemäß nicht wirksam oder sicher ist, kein relevanter klinischer Fortschritt in Sicht ist oder das Anwendungsgebiet Kinder nicht betrifft.

Auf der Suche nach Studienteilnehmern

„Wenn das Unternehmen den zuvor mit der EMA abgestimmten Prüfplan einhält, verlängert sich das Patent um sechs Monate“, sagt Klüglich. Wenn nicht, verfolge die Behörde eine „blame and shame“-Strategie: Dem säumigen Hersteller drohe etwa die Veröffentlichung des Firmennamens, eine Strafzahlung oder sogar das Versagen der Zulassung für Erwachsene. Oft sei es jedoch gar nicht so einfach, eine ausreichende Zahl kleiner Studienteilnehmer zu finden, merkt Klüglich an. Dabei spielten häufig ethische Bedenken eine Rolle. Zudem mangle es an Attraktivität, sein Kind für eine Studie einzuschreiben. Das Unternehmen dürfe maximal die Fahrtkosten erstatten, Geschenke oder Ähnliches für Kinder oder Eltern seien verboten. Darüber hinaus treten laut Klüglich bestimmte Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2 im Kindesalter so selten auf, dass nur Wenige überhaupt als Probanden infrage kommen.

„Volles Risiko“ beim Off-Label-Use

„Kinder haben in der Arzneimitteltherapie Nachteile, weil sie ungeprüfte Medikamente bekommen“, kritisiert Prof. Wolfgang Rascher vom Universitätsklinikum Erlangen. Klinische Studien seien nur bei sehr geringem Risiko für die teilnehmenden Kinder erlaubt und die Prüfärzte würden streng kontrolliert, erläutert er. „Beim Off-Label-Use gehen sie hingegen ein volles Risiko.“ Und Rascher sieht noch ein weiteres Problem: Wer bereits in einem individuellen Heilversuch ein bestimmtes Mittel erhalten habe, sei anschließend von Studien, in denen dieser Arzneistoff erprobt werden soll, ausgeschlossen. „Off-Label-Use verhindert Forschung“, fasst der Kinderarzt und Pharmakologe zusammen.

Am Ende hielten manche Medikamente sogar Einzug in die wissenschaftlichen Leitlinien, obwohl Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und korrekte Dosierung im betreffenden Alter oder Anwendungsgebiet nicht eindeutig belegt seien. „Bei einigen Leitlinien ist die Evidenz schlicht geraten“, bemängelt Rascher. „Dabei brauchen wir Ärzte verlässliche Daten, damit wir ethisch korrekt handeln können.“ Er fordert: „Die Erstanwendung muss verpflichtend innerhalb einer klinischen Studie stattfinden. Wer das nicht will, muss warten.“ Nur so ließe sich künftig verhindern, dass Kinder durch fehlende Studiendaten einem unnötig hohen Risiko ausgesetzt werden.

Bürokratische Hürden

Von den Problemen aus Elternsicht berichtet Waltraud Timmermann vom Bundesverband behinderter Pflegekinder. Oft muss die Kostenübernahmen für ein Arzneimittel, das off-label zum Einsatz kommt, vorab bei der Krankenkasse des gesetzlich Versicherten beantragt werden. Dies kann sich zu einer enormen bürokratischen Hürde entwickeln: Timmermann schildert den Fall eines schwerkranken 14-jährigen Mädchens, das nach ihren Angaben unter anderem an Krampfanfällen, Appetitmangel, massiven Stimmungsschwankungen und anderen neurologischen Symptomen leidet. Die bisher verordneten Pharmaka seien inzwischen wirkungslos oder riefen paradoxe Reaktionen hervor. Die Übernahme der Kosten für das von der behandelnden Ärztin verordnete Medikament seien jedoch von der Krankenkasse abgelehnt worden – mit der Begründung, dass es sich um „keine lebensbedrohliche, regelmäßig tödlich verlaufende oder gleichzustellende Erkrankung“ handle. Timmermanns Reaktion darauf: „Sie glauben gar nicht, wie oft wir Eltern diesen Satz um die Ohren gehauen bekommen“, sagt sie. Erst nach erfolglosen Therapieversuchen mit zwei weiteren Medikamenten und dem Einschalten eines Anwalts willigte die Krankenkasse ein, die Kosten zu übernehmen. Der Zustand des Mädchens hatte sich in den Monaten des Bürokratiekrieges deutlich verschlechtert. Unter der Behandlung mit dem beantragten Medikament sei das Mädchen dann förmlich aufgeblüht und habe sich rasch erholt.

„Off-Label-Use ist für uns Alltag“

Die Tochter von Claudia Meier (Name von der Redaktion geändert) kommt mit einer schweren Form von Epilepsie auf die Welt. Als die Ärzte auf der Kinderintensivstation mithilfe eines Medikaments ihr Leben retten, rückt für Meier „das Thema Off-Label-Use zunächst in den Hintergrund“. Das ändert sich jedoch schnell: Acht weitere Arzneimittel bekommt die kleine Patientin noch ohne wissenschaftliche Evidenz verabreicht. Jedes davon, das nach dem Ansetzen Linderung bringt, verliert mit der Zeit seine Wirkung. Bei jeder Umstellung der Medikation müssen sich die Eltern erneut mit den Risiken der Anwendung des betreffenden Mittels

auseinandersetzen und ihre Zustimmung geben. „Off-Label-Use ist für uns Alltag“, berichtet Meier. „Wir stecken ständig im Zwiespalt: Einerseits haben wir eine Verantwortung als Eltern, andererseits sehen wir auch eine Chance im Off-Label-Use.“

Bemerkenswert: In all den Jahren sei sie nie angesprochen worden, ob sie bereit sei, ihre Tochter für eine klinische Studie einzuschreiben. „Wir wären dafür jederzeit offen gewesen.“

Der niedergelassene Kinder- und Jugendarzt Dr. Bernhard Sandner aus Aschaffenburg legt den Finger in eine weitere Wunde: Der Off-Label-Use sei in der pädiatrischen Praxis oft schon deshalb unumgänglich, weil sich der Arzt unethisch verhalten würde, wenn er ein für die betreffende Altersgruppe nicht zugelassenes Medikament bei Vorliegen einer bestimmten Indikation nicht verordnen würde. Dies gelte etwa bei Kindern mit seltenen Erkrankungen. Zudem fehle vielen Pädiatern das Bewusstsein für die Schwierigkeiten aus rechtlicher und wissenschaftlicher Sicht beim Off-Label-Einsatz von Arzneien. Er fordert seine Kollegen daher auf, durch die Teilnahme an zertifizierten Kursen die Wissenslücken zu schließen. Es gelte, die Kenntnisse über klinische Prüfungen zu erweitern, weil diese „in Medizinstudium und Weiterbildung zu kurz kommen, aber für solide Urteilsfindung sowohl in Klinik als auch Praxis unentbehrlich sind“.

Link zum Originaltext im vfa patientenportal:

<https://www.vfa-patientenportal.de/aktuelles/veranstaltungsberichte/off-label-use-verhindert-forschung.html>

Off-Label-Gebrauch

Anwendung und Risiken aus regulatorischer Sicht

Von Dr. Birka Lehmann

Off-Label-Gebrauch oder gängiger Off-Label-Use von Arzneimitteln ist die Behandlung von Patienten mit Arzneimitteln außerhalb zugelassenen Rahmens, das heißt außerhalb der genehmigten Anwendungsgebiete oder Patientengruppe.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fasst dies so zusammen:

Unter "Off-Label-Use" wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden. Grundsätzlich ist Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt. Eine Krankenkassenleistung ist ein solcher Off-Label-Use jedoch nur in Ausnahmefällen.

In diesem Absatz werden drei Aspekte angesprochen:

- > Die Therapiefreiheit des Arztes
- > Die Zulassung eines Arzneimittels
- > Die Erstattung der Kosten der Anwendung des Arzneimittels durch die Krankenkassen

Die Therapiefreiheit des Arztes/der Ärztin

Die Therapiefreiheit ist ein wesentliches Element der ärztlichen Professionalität. Der Arzt ist immer dem individuellen Patienten verpflichtet, auf dessen Besonderheiten er eingehen muss; auch kann er ernsthafte Bedenken gegen die etablierte Methode haben. Dennoch bedeutet Therapiefreiheit nie Therapiebeliebigkeit; der Arzt unterliegt der berufsspezifischen Sorgfaltspflicht, er muss sich am fachärztlichen Standard orientieren und nach bestem Wissen und Gewissen handeln.

Die Therapiefreiheit ist nicht grenzenlos! Sie muss dem Stand der Wissenschaft entsprechende Diagnose, Beratung und Aufklärung sowie eine angemessene Therapie mit dem Ziel die Krankheit zu heilen oder Leiden zu lindern (BGH NWJ 1989 767) folgen. Der Rechtsrahmen wird gesetzt u.a. durch das Arzneimittelgesetz, Sozialgesetzbuch, Bürgerliches Gesetzbuch und Strafgesetzbuch.

Die Zulassung eines Arzneimittels

Um eine Zulassung für ein Arzneimittel erhalten zu können, müssen von einem pharmazeutischen Unternehmer Unterlagen eingereicht werden, mit denen die Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die Qualität des Arzneimittels belegt werden. Das kann zum Beispiel durch eigene klinische Studien geschehen.

Eine Zulassung kann sowohl nur in Deutschland, gleichzeitig in mehreren Ländern oder unmittelbar in allen Ländern des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) beantragt werden.

Aufgabe der Bundesoberbehörden ist es, zu prüfen, ob die mit dem Zulassungsantrag eingereichten Unterlagen die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität des Arzneimittels tatsächlich belegen. Alle Informationen und Hinweise, die für die sichere Anwendung des Arzneimittels wichtig sind, werden in einen Text für Patientinnen und Patienten, die so genannte Gebrauchsinformation, und in einen Text für Ärztinnen und Ärzte, die so genannte Fachinformation, übernommen.

¹ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte/BfArM und Paul-Ehrlich-Institut/PEI

Die Erstattung der Kosten

Der Gesetzgeber hat mit § 35c Abs. 1 SGB V jedoch einen Weg eröffnet, in engen Grenzen einen Off-Label-Use als GKV-Leistung zu ermöglichen. Entweder allgemein auf Empfehlung; zur fachlich-wissenschaftlichen Beurteilung dieser Thematik werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Expertengruppen eingesetzt, die ihren Sitz beim BfArM haben. Sie prüfen im Auftrag des G-BA, in welchen Fällen ein zugelassenes Arzneimittel bei der Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden kann, obwohl es für diese Erkrankung (noch) keine Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz hat.

Oder auf individueller Basis auf Nachfrage eines behandelnden Arztes oder eines Patienten.

Der Off-Label-Use soll nur angewendet werden wenn:

- > Eine Diagnose - entsprechend dem Stand der Wissenschaft- erfolgt ist
- > Angemessenes Nutzen-Risiko-Verhältnis mit gut begründeter Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung vorliegt
- > Es kein zugelassenes Arzneimittel gibt oder bei Unverträglichkeit des zugelassenen Arzneimittels oder bei Kontraindikation des zugelassenen Arzneimittels
- > Natürlich bedarf es der Aufklärung und Einwilligung des Patienten und die Behandlung muss dokumentiert werden.
- > Der Off-Label-Use hat jedoch Grenzen insbesondere im Hinblick auf den Erkenntnisgewinn für andere Patienten, zum Beispiel zur Wirksamkeit und zu möglichen Nebenwirkungen.
- > Dem Off-Label-Use stehen klinische Prüfungen gegenüber.

Klinische Prüfungen sind für die Arzneimittelentwicklung unerlässlich. Nur sie geben ausreichend Informationen um eine Nutzen-Risiko-Abwägung für ein Arzneimittel, zum Beispiel im Zulassungsverfahren durch zu führen.

Klinische Prüfungen sind geregelt durch die Richtlinie 2001/20/EG (ab 2019: Verordnung (EU) Nr. 536/2014). Sie sind gekennzeichnet durch:

Eine prospektive Planung, sie werden genehmigt durch die Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen, es Bedarf der Einverständniserklärung durch die Eltern und Kinder/Jugendliche und es gibt ein umfassendes Monitoring und eine Meldeverpflichtung der Nebenwirkungen.

Die Europäische Gesetzgebung ist durch die Verordnung EU Nr. 1901/2006, sogenannte Kinderverordnung, erweitert worden, die sich speziell an die Bedürfnisse zur Entwicklung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen wendet.

Die Durchführung von klinischen Prüfungen ist eine wesentliche Voraussetzung zur besseren Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln. In einem Infoblatt informieren die Bundesoberbehörden und das Bundesministerium für Gesundheit über klinische Prüf

² <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use/>

Der PIP

Pädiatrische Studien im Spannungsfeld zwischen medizinischer Notwendigkeit und ethischer Machbarkeit

Von Dr. Matthias Klüglich

Wirkung und Nebenwirkungen neuer Arzneimittel, die voraussichtlich - oder auch nur vielleicht eines Tages - Kindern verabreicht werden, müssen in klinischen Prüfungen nicht nur an Erwachsenen, sondern auch an Kindern untersucht werden. Das hat die Europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) erkannt und fordert seit 2008 auf Basis der EU Paediatric Regulation 1901/2006 für jede Neueinreichung oder Indikationserweiterung einen pädiatrischen Entwicklungsplan, den PIP (Paediatric Investigational Plan). Die Ergebnisse der gemäß PIP durchgeführten klinischen Prüfungen sollen – im günstigen Fall – eine Zulassung des Medikaments auch für Kinder ermöglichen.

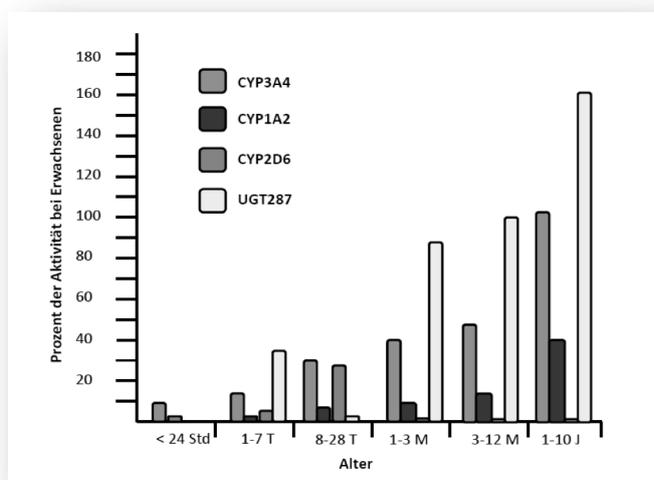
Warum sind pädiatrische Entwicklungspläne dringend geboten?

Zwei Drittel aller in der Neonatologie eingesetzten Medikamente besitzen keine Zulassung für Neugeborene. Bezogen auf alle Altersgruppen werden in Kinderkliniken circa 30% aller Medikamente off-label, also ohne spezielle Zulassung für Kinder und damit auch ohne angemessene klinische Prüfung an Kindern verabreicht. Nach einer dänischen Untersuchung treten bei 40% aller Kinder im Rahmen einer stationären Behandlung Nebenwirkungen auf. Zwei Drittel der Nebenwirkungen betreffen off-label verabreichte Medikamente. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen aufgrund von Dosierfehlern sind dabei besonders häufig. Eine off-label Behandlung birgt aber nicht nur das Risiko einer zu geringen oder zu hohen Dosis. Auch die Evidenz für die Behandlung, also die Frage, ob die zu erwartende therapeutische Wirkung des Arzneimittels das potentielle Risiko von Nebenwirkungen überwiegt, kann unklar sein.

Warum kann man die Ergebnisse der Erwachsenenstudien nicht einfach auf Kinder übertragen?

Ein Kind ist kein kleiner Erwachsener. Diese Aussage bezieht sich einerseits auf die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Medikaments, also die Art und Weise, wie eine Substanz aufgenommen wird, wie sie sich im Organismus verteilt, verstoffwechselt und schließlich ausgeschieden wird. Sie gilt aber gleichermaßen für die Pharmakodynamik, also für die gewünschte Wirkung und unerwünschte Nebenwirkungen des Arzneimittels. Beides, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, können bei Kindern im Vergleich zum Erwachsenen grundverschieden sein. Die am Erwachsenen erhobenen Werte und Effekte lassen sich nicht einfach mittels gewichts- oder körperoberflächenbezogener Dosisanpassung auf Jugendliche, Kinder oder Neugeborene extrapolieren.

Der kindliche Organismus ist von der Geburt bis zum Erwachsenenalter einer kontinuierlichen Entwicklung unterworfen. Magen-Darm-Trakt und Niere reifen im Verlauf des ersten, die Lunge noch bis Ende des 2. Lebensjahres aus. Die Entwicklung des Zentralen Nervensystems und der Geschlechtsorgane ist erst mit der Adoleszenz abgeschlossen. Das Skelett erreicht im Alter von 25 Jahren seine endgültige Form und Größe. Auch die körpereigene Abwehr sowie die Leber- und Gallenfunktion machen eine nachgeburtliche Reifung durch. Die Entgiftungskapazität der Leber wird im ersten Lebensjahr aufgebaut, entwickelt sich aber auch danach weiter. Viele metabolische Funktionen, die von zentraler Bedeutung für den Abbau von Medikamenten sind - so beispielsweise etliche Enzyme des Cytochrom P450-Systems - ändern sich noch während der gesamten Kindheit und Adoleszenz (Abbildung 1).



Neugeborene haben eine dünne Haut, weswegen Medikamente transdermal rasch resorbiert werden. Nach intramuskulärer Injektion kann hingegen die Medikamentenaufnahme bei Neugeborenen erniedrigt sein. Bei inhalativer Anwendung liegt sie dagegen manchmal höher als beim Erwachsenen. Neugeborene haben verhältnismäßig mehr Körperwasser, weswegen der Eiweißgehalt im Blutplasma niedriger liegt als beim Erwachsenen, was wiederum die Plasmaeiweißbindungskapazität von Medikamenten verändert.

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln bei Kindern ist aufgrund der Besonderheiten des kindlichen Organismus also unverzichtbar. Aber was ist ethisch vertretbar?

Im Jahr 1796 injiziert der britische Arzt Edward Jenner dem 8-jährigen Sohn seines Gärtners Sekret aus einer Kuhpocken-Pustel. Jenner stützt sich auf die Beobachtung, dass Bauern, die sich mit Kuhpocken angesteckt haben, gegen Menschenpocken weitgehend immun sind. Nach ein paar Wochen injiziert er dem Kind Sekret aus einer menschlichen Pocken-Pustel. Der Junge überlebt die Pockeninfektion. Jenner gilt als Held der Impfgeschichte, über die ethischen Aspekte seiner Studien wurde kaum nachgedacht. Im 19. Jahrhundert ist biomedizinische Forschung an Kindern genauso üblich wie bei Erwachsenen. Sie findet in Kinderkrankenhäusern und Waisenheimen statt. Albrecht Neisser, der Entdecker der Gonokokken, infiziert zu Forschungszwecken gesunde Personen mit Syphilis Serum, darunter auch Jugendliche. Der Fall wird zum Skandal, Neisser erhält eine geringe Geldstrafe. Es folgt eine erste Regelung humanmedizinischer Forschung. Sie legt fest, dass eine klinische Studie nicht mit Minderjährigen durchgeführt werden darf. Zudem muss der Proband oder Patient umfassend aufgeklärt werden, er muss in das Experiment einwilligen, und die Studie ist schriftlich zu dokumentieren. Im Jahr 1930 hat eine experimentelle Impfung in Lübeck für einige Kinder tödliche Nebenwirkungen. Wieder werden Richtlinien zu wissenschaftlichen Versuchen an Menschen erlassen. Sie lesen sich noch heute geradezu modern. Unter der nationalsozialistischen Diktatur werden dann aber sämtliche ethischen Prinzipien über Bord geworfen. Aus medizinischer Forschung wird grausamer Mord, auch an Kindern.

Der Nürnberger Kodex von 1947, der Lehren aus den verbrecherischen Menschenversuchen des nationalsozialistischen Regimes ziehen will, untersagt erneut klinische Prüfungen mit Kindern. Im Jahr 1964 relativiert der Weltärztebund jedoch die aus ärztlicher Sicht zu strenge Norm. Bei Personen, die juristisch nicht einwilligungsfähig sind, so auch bei Kindern, kann der gesetzliche Vertreter die informierte Einwilligung (informed consent) übernehmen. Heute dürfen in Deutschland gemäß Arzneimittelgesetz Kinder in klinische Prüfungen eingeschlossen werden. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss, so das Arzneimittelgesetz, nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, um ihre Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu erleichtern. Wenn das Kind oder der Jugendliche selbst

keinen direkten Nutzen erwarten kann, darf die Teilnahme nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein. Der Erkenntnisgewinn aus der klinischen Prüfung muss in diesem Fall für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, einen direkten Nutzen erwarten lassen.

Klinische Prüfungen bei Kindern sind aber nicht nur gesetzlich erlaubt, sie sind auch regulatorisch gefordert.

Seit Inkrafttreten der *Paediatric Regulation der EU* ist ein PIP Bestandteil praktisch jeder klinischen Entwicklung. Selbst bei gescheiterter klinischer Entwicklung (am Erwachsenen) muss überlegt werden, ob das Arzneimittel eventuell für Kinder geeignet ist. Ein PIP beschreibt im Detail alle geplanten klinischen Prüfungen an Jugendlichen, Kindern, und ggf. auch an Kleinkindern und Neugeborenen, die Daten zu Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit, zu Dosierung und Anwendung in den entsprechenden Altersgruppen erheben sollen.

Ein PIP wird zwischen Sponsor (Arzneimittelhersteller) und dem pädiatrischen Komitee (Paediatric Committee, PDCO) der EMA (European Medicines Agency) quasi „verhandelt“. Nach initialer Einreichung eines PIP wird dieser vom PDCO evaluiert. Das Komitee darf sich bis zu 60 Tage Zeit nehmen, Änderungen einzufordern. Der Sponsor hat daraufhin die Möglichkeit, den PIP entsprechend anzupassen. Er kann in dieser Phase mit dem PDCO kommunizieren und die gewünschten Modifikationen an den einzelnen Prüfplänen diskutieren. Nach erneuter Einreichung stehen dem PDCO wiederum 60 Tag zur internen Beratung zu. Danach erfolgt die endgültige Stellungnahme (Abbildung 2).

Bevor die ersten klinischen Prüfungen gemäß PIP beginnen, sollten wenn möglich Daten zu Sicherheit, Pharmakokinetik und auch Pharmakodynamik bei erwachsenen Patienten vorliegen. In vielen Fällen beginnen die ersten pädiatrischen Studien daher erst während oder nach der Phase III der adulten klinischen Entwicklung. Es gibt jedoch keinen Standard, der Einzelfall entscheidet. Handelt es sich um eine Erkrankung, die nur oder vorwiegend bei Kindern auftritt? Ist die Erkrankung mit anderen Medikamenten behandelbar? Gibt es **Anhaltspunkte für die Annahme, dass das Arzneimittel bei Kindern anders als bei Erwachsenen wirkt?**

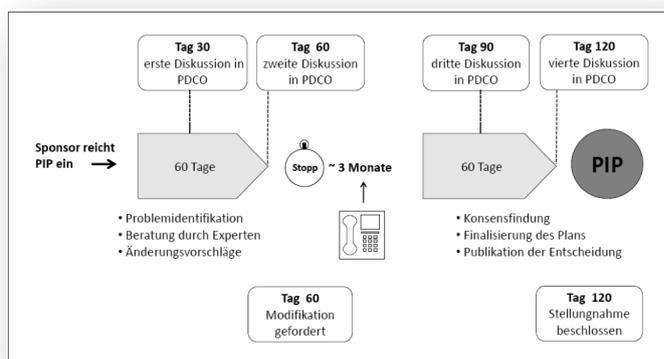


Abbildung 2:

Diskussion eines pädiatrischen Entwicklungsplans zwischen Sponsor und pädiatrischem Komitee (PDCO) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA).

Ist bereits etwas zu Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern bekannt?

Erscheint eine pädiatrische Entwicklung generell nicht sinnvoll, kann die EMA einen so genannten *Waiver* ausstellen. Das ist möglich, wenn das zu entwickelnde Medikament voraussichtlich bei Kindern nicht sicher oder nicht wirksam ist, oder wenn die einzige mögliche Indikation nur Erwachsene betrifft. Eine pädiatrische Entwicklung kann auch ausgesetzt werden, wenn kein klinisch relevanter Fortschritt zu erwarten ist. Es müssen allerdings immer alle Altersgruppen bedacht werden. Unverträglichkeit bei Kleinkindern beispielsweise rechtfertigt keinen Waiver, wenn Jugendliche das Medikament eventuell gut vertragen würden.

Ein Aufschub, Deferral, des Entwicklungsprogramms bei Kindern kann von der EMA gewährt werden, wenn vor Beginn des pädiatrischen Entwicklungsprogramms zunächst weitere Erwachsenenstudien durchgeführt werden sollten. Das Deferral kann den Start, aber auch die Finalisierung des PIP, oder Teilstudien betreffen. Voraussetzung für ein Deferral sind ein genehmigter PIP mit Zeit- und Projektplan, sowie eine ausführliche Begründung.

Lohnt sich eine pädiatrische Entwicklung für das forschende Unternehmen?

Ja. Wenn ein PIP wie vereinbart abgearbeitet wurde, gewährt die europäische Behörde eine Verlängerung des Patentschutzes um 6 Monate. Wird der PIP allerdings nicht befolgt, droht die EMA mit einem blame and shame durch Veröffentlichung des Firmennamens. Die EMA behält sich in diesem Fall sogar vor, die Erwachsenenzulassung nicht zu gewähren. Des Weiteren wird eine Strafzahlung angedroht.

Was macht den PIP so schwierig?

Der PIP muss eine kritische Balance zwischen medizinisch-wissenschaftlichem Maximalanspruch und klinischer Machbarkeit finden. In der Vergangenheit hat das PDCO so manches Mal Studiendesigns gefordert, die von lokalen Ethikkommissionen nicht zustimmend bewertet, oder vom Sponsor als nicht machbar eingestuft wurden. In den Jahren seit Einführung des PIP ist aber auf allen Seiten viel Verständnis und Sachkenntnis gewachsen. Der frühen Einbindung von Patientenorganisationen und Kindernetzwerken fällt eine zentrale Bedeutung zu. Eine direkte Interaktion des PDCO mit erfahrenen Ethikkommissionen wäre ebenfalls wünschenswert, um ethische Aspekte bereits in der Planungsphase berücksichtigen zu können. Manchmal ist es allerdings trotz sorgfältiger Planung, rechtzeitiger Einbindung von Experten, adäquater Bemühungen und substantiellem finanziellem Engagement nicht möglich, die gewünschte Zahl von Patienten für eine eventuell hochkomplexe klinische Prüfung zu finden.

Welche speziellen nichtklinischen Daten müssen vorliegen, bevor ein Arzneimittel an Kindern geprüft werden kann?

Die Entwicklung altersangepasster Darreichungsformen ist in der Regel unerlässlich. Ist eine Langzeit- oder Dauerbehandlung vorgesehen, sollte eine niedrige Dosierfrequenz angestrebt werden. Das einzunehmende Volumen (Tablette, Kapsel, Saft) sollte möglichst gering sein. Der Geschmack darf nicht abstoßend, aber auch nicht zu „lecker“ sein. Selbstverständlich dürfen nur Hilfsstoffe verwendet werden, die für Kinder unbedenklich sind. Die EMA hat Ratschläge zur Formulierungsentwicklung speziell für Kinder publiziert (Formulations of Choice for the Paediatric Population).

Toxikologische, eventuell auch pharmakologische Studien an juvenilen Tieren sind Voraussetzung für die Durchführung pädiatrischer klinischer Prüfungen. Ein entsprechendes Reflection Paper der EMA zu diesem Thema befindet sich noch in der Entstehungsphase. Die US-amerikanische FDA (Food and Drug Administration) hat ein Guidance Document zur sicherheitspharmakologischen und toxikologischen Untersuchung in Vorbereitung pädiatrischer Prüfprogramme herausgegeben (Nonclinical safety evaluation of pediatric drug products).

Was macht die Durchführung klinischer Prüfungen bei Kindern so besonders aufwendig?

Zunächst einmal muss, in Bezug auf ein europäisches Zulassungsprogramm, das PDCO den PIP genehmigt haben. Im Rahmen der vorbereitenden Diskussionen benötigt der Sponsor die Unterstützung durch ein Netzwerk von Experten aus akademischer Wissenschaft und praktischer Medizin. Wie bereits erwähnt, ist die frühzeitige Einbindung einer Patientenorganisation, von Betroffenen bzw. deren Eltern unverzichtbar. Auf der Basis aller verfügbaren klinischen (zum Beispiel von erwachsenen Patienten) und nichtklinischen (zum Beispiel von juvenilen Tieren) Daten, und gegebenenfalls unter Einsatz von Modellen und Simulationsmethoden, muss eine Dosisabschätzung für die unterschiedlichen Alters- bzw. Gewichtsgruppen vorgenommen werden. Während der Durchführung der klinischen Prüfung überprüft ein externes, also vom Sponsor unabhängiges Data Safety

Monitoring Board oder Data Monitoring Committee in regelmäßigen Abständen alle zu diesem Zeitpunkt erhobenen Sicherheits-, gegebenenfalls auch Wirksamkeitsdaten und entscheidet, ob die Studie fortgeführt werden kann.

Bevor eine Studie beginnen kann, sind Patienteninformationsbroschüren für Kinder und Jugendliche aller Altersklassen zu entwickeln. In den meisten Ländern müssen beide Sorgeberechtigte in die Studienteilnahme ihres Kindes einwilligen. Ihre persönliche Teilnahme am ärztlichen Aufklärungsgespräch ist unverzichtbar. Auch das Kind bzw. der Jugendliche muss seine Zustimmung (assent) – im Gegensatz zur Einwilligung des Erwachsenen (consent) – soweit möglich in jeweils altersentsprechend passender Form geben. Ein Kind darf nicht entgegen einer deutlich zu Ausdruck gebrachten Ablehnung in eine klinische Studie eingeschlossen werden. Vollendet ein Jugendlicher während laufender Studie das 18. Lebensjahr, wird er erneut aufgeklärt; nun ist seine Einwilligung (consent) einzuholen.

Was als minimale Belastung zumutbar ist und was nicht, muss vor Beginn einer Studie im gemeinsamen Ringen aller Beteiligten (Sponsor, Ethikkommission, Patientenvertreter, ärztliche Experten...) sorgfältig evaluiert und diskutiert werden. Die Expert Group on Clinical Trials der EMA, die ins Leben gerufen wurde, um die Umsetzung der europäischen Verordnung 536/2014 zur Durchführung klinischer Prüfungen zu begleiten, hat eine umfangreiche Zusammenstellung ethischer Aspekte klinischer Prüfungen bei Kindern vorgelegt – eine Pflichtlektüre für Teams, die eine klinische Prüfung bei Kindern vorbereiten.

Die Rekrutierung von Studienteilnehmern verläuft praktisch immer langsamer als geplant. Für Eltern und gleichermaßen für das Kind ist eine klinische Prüfung vor allem lebensbedrohlicher Erkrankung und fehlenden therapeutischen Alternativen attraktiv – sonst eher nicht. Schwierige regulatorische Voraussetzungen und Rahmenbedingungen, ein langwieriger Ethikreview ebenso wie der komplexe Einwilligungsprozess schrecken auch das eine oder andere Prüfzentrum ab.

Wie sieht ein echter PIP aus?

Das pädiatrische Entwicklungsprogramm eines inhalativen Medikaments zur Therapie des Asthma bronchiale war Teil der Gesamtentwicklung und begann bereits vor Abschluss des klinischen Prüfprogramms bei Erwachsenen. Der PIP bestand aus insgesamt sieben klinischen Prüfungen in den Altersgruppen 0-5 Jahre, 6-11 Jahre und 12-17 Jahre. Insgesamt zog sich das Programm über 4 Jahre hin. In die einzelnen klinischen Prüfungen wurden jeweils zwischen 100 und 500 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Zahlreiche deutsche Prüfzentren waren an diesem Entwicklungsprogramm beteiligt, allerdings war es nicht einfach, Patienten für die Teilnahme zu gewinnen (Abbildung 3).

Fazit

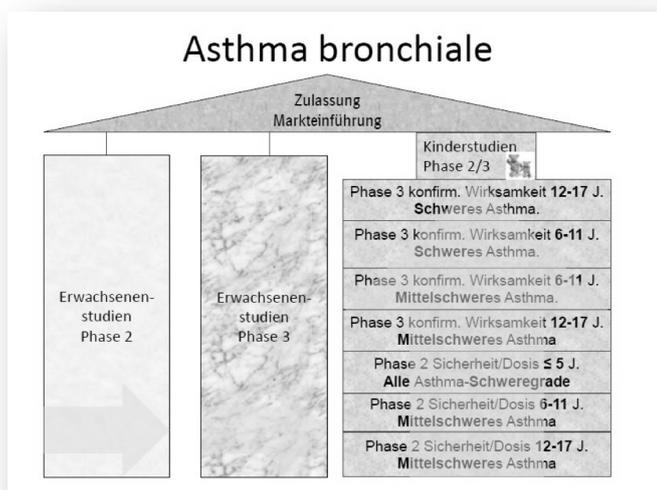


Abbildung 3:
Pädiatrischer Entwicklungsplan für Asthma bronchiale, insgesamt 7 pädiatrische Studien.

Historisch gesehen, entstand das Verbot, Kinder in klinische Studien einzuschließen, aus der Sorge um Sicherheit, Wohl und Rechte Minderjähriger – ethisch unverhandelbare Forderungen. Als Folge dieser berechtigten Grenzziehung hat sich jedoch ein Dilemma entwickelt. Die Kenntnis von Arzneimittelwirkungen bei Kindern ist lückenhaft geworden. Die in Europa seit 2006 gültige Paediatric Regulation, mit der Forderung nach einem PIP als Bestandteil jeder Arzneimittelentwicklung, versucht die Lücken zu schließen. Seit 2006 haben Zahl und Anteil klinischer Prüfungen spürbar, wenn auch nicht so stark wie vielleicht erwartet, zugenommen. Bis Ende 2016 wurden 131 PIPs abgeschlossen – ein beachtlicher Erfolg. Der PIP als Bestandteil einer Arzneimittelentwicklung ist heute Normalität. Auch öffentliche und veröffentlichte Meinung erkennen nach und nach die Notwendigkeit klinischer Prüfungen mit Minderjährigen. Und doch sollte pädiatrische Forschung noch präsenter werden, auch in Training und Fort- und Weiterbildung von Ärzten. Innovative Ideen und neue Erkenntnisse müssen rasch aufgenommen und umgesetzt werden.

Kreative Studiendesigns, welche die besonderen Herausforderungen der pädiatrischen Situation und die Vulnerabilität der Studienteilnehmer berücksichtigen und gleichzeitig wissenschaftlich valide Ergebnisse ermöglichen, sind für die pädiatrische klinische Forschung und hier ganz besonders bei seltenen Indikationen wünschenswert.

Off-Label aus Sicht der Ethik

Auch Kinder haben Anspruch auf Medikamente, deren Sicherheit überprüft ist

Von Prof. Dr. Wolfgang Rascher

Einführung

Kinder sind bei der Behandlung mit Medikamenten benachteiligt, da die Wirksamkeit und Sicherheit häufiger als bei Erwachsenen nicht dem wissenschaftlichen Standard entsprechend untersucht wurden und damit das Risiko für eine Schädigung durch Arzneimittel höher liegt. Ursache für die Benachteiligung der Kinder liegt in einem gravierenden Mangel an klinischen Studien, die dazu dienen, die richtige Dosis zu finden, den Wirksamkeitsnachweis zu führen und die Sicherheit bzw. Sicherheitsrisiken festzulegen. Aus falsch verstandenen ethischen Bedenken wurden Kinder und Jugendliche lange Jahre von Arzneimittelstudien weitgehend ausgeschlossen [1].

Deswegen werden Arzneimittel auch heute bei Kindern ohne wissenschaftliche Basis, ohne valide Dosisfindung, ohne Wirksamkeitsnachweis und ohne Prüfung der Sicherheit im Try & Error-Verfahren (d.h. Versuch und Irrtum in Kauf nehmen) oder in einem systematischen „individuellen“ Heilversuch eingesetzt. Die medikamentöse Therapie bei Kindern ohne wissenschaftliche Prüfung geschah unter einer falsch verstandenen Ethik zum Schutz der Kinder vor klinischen Studien; aber damit wurden Kinder vom Fortschritt ausgegrenzt und schlechter behandelt [1]. Seit der Jahrhundertwende kam es zu einem Paradigmenwechsel, d.h. klinische Studien dienen dem Schutz der Kinder durch Forschung und sind ethisch geboten.

Wandel der ethischen Betrachtung

Auch Kinder haben aus ethischer Sicht Anspruch auf Medikamente, deren Wirksamkeit und Sicherheit geprüft sind und von denen die wirksame Dosis bekannt ist. Dazu muss aber das Medikament in der therapeutischen Forschung untersucht werden und damit unterliegt es einem wissenschaftlichen Experiment. Bei Kindern war bis zum Ende des letzten Jahrhunderts eine therapeutische Forschung mit Arzneimittel nur erlaubt, wenn für das Kind in der Studie ein direkter Nutzen erkennbar war. Diese Praxis, Kinder vor Studien zu schützen, führte zu einem gravierenden Mangel an wissenschaftlichen Erkenntnissen über Kindermedikamente. Durch Ausprobieren wurden Kinder geschädigt, oder starben gar am nicht-geprüften Einsatz [2].

Der Verzicht auf klinische Studien mit Kindern ist heute ethisch nicht mehr vertretbar. Kinder tragen durch ungeprüfte Arzneimittel höhere Risiken. Dies verstößt gegen das ethische Prinzip des Nichtschadens und der Gerechtigkeit (Tabelle 1) [1,3,4]. Das Vorenthalten einer nützlichen Therapie würde dem ethischen Prinzip des Wohltuns widersprechen. Somit sind Studien mit Kindern heute unverzichtbar, um den Kindern eine wirksame und sichere Behandlung zukommen zu lassen.

Tabelle 1:

Medizinethische Prinzipien (nach Beauchamp und Childress) [4]:

- > Respekt der Autonomie des Patienten
- > Schadensvermeidung / Nicht-Schaden
- > Fürsorge / Hilfeleistung
- > Gerechtigkeit / Gleichheit

Die Forschung am Menschen, so auch therapeutische Arzneimittelforschung bei Kindern und Jugendlichen, hat aber zwei wesentliche Voraussetzungen, damit sie legitim ist: 1. muss das Nutzen-Schaden-Verhältnis vertretbar sein und 2. müssen die Versuchspersonen nach Information und Aufklärung in die Versuchsteilnahme einwilligen (informed consent). Bei Kindern und Jugendlichen sind die Anforderungen an die Bewertung von Nutzen und Risiko einer Studie besonders hoch und die Einwilligungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen ist eingeschränkt, bei Säuglingen und Kleinkindern gar nicht gegeben. Damit ist die Voraussetzung für die Forschung mit Kindern ethisch problematisch bzw. schwieriger als bei Erwachsenen.

Gesetzesänderung zum Wohl der Kinder

Da der Grundkonflikt, dass Arzneimittelforschung mit Kindern ethisch geboten, aber wegen der oben genannten Gründe auch belastend ist, im Prinzip nicht auflösbar ist, muss dieser Konflikt mit klaren Regeln angemessen gelöst werden. Dazu hat die Europäische Union (EU) um die Jahrhundertwende mit Gesetzesänderungen das Ziel, die Unrechtsbehandlung der Kinder aufheben, die Anzahl an Studien mit Kindern zu steigern, für Studien einen hohen wissenschaftlichen und ethischen Standard einzufordern und unnötige Studien zu vermeiden („Better Medicines for Children“).

Nach Arzneimittelgesetz (AMG bis 2004) war früher die Prüfung von Arzneimitteln bei Kindern nur zulässig, wenn ein direkter Nutzen für pädiatrische Patienten gegeben war oder sehr wahrscheinlich erschien. Mit einer Richtlinie (EU-Direktive 2001/20/EC) hat die EU Änderungen in den Arzneimittelgesetzen der europäischen Länder gefordert, die in Deutschland mit der 12. AMG-Novelle (2004) umgesetzt wurden. Bei Studien mit Kindern muss zumindest ein Gruppennutzen (Nutzen für die Gruppe der Kinder mit der gleichen Krankheit) gelten; der direkte Nutzen für alle individuellen Patienten in der Studie ist nicht unbedingt erforderlich. Eine separate Aufklärung für Schulkinder und Jugendliche mit schriftlicher Zustimmung/Billigung (assent) wurde eingeführt, ebenso muss die Ethikkommission über pädiatrischen Sachverstand verfügen und der Prüfarzt muss „im Umgang mit Minderjährigen erfahren“ sein. Besonders wichtig ist die Abwägung eines minimalen Risikos und einer minimalen Belastung der Kinder in den Studien [1,3].

Zudem hat die EU eine Verordnung erlassen (EU-Regulation 1901/2006/EC), damit Kinder an den Entwicklungen der Arzneimittelforschung Anteil haben. So müssen Pharmazeutische Unternehmer schon bei der Entwicklung neuer Pharmaka Kinder und Jugendliche berücksichtigen und bei Neuzulassungen oder Ausweitung der Indikation einen pädiatrischen Entwicklungsplan für Kinder vorlegen (Paediatric Investigation Plan-PIP). Dieser wird vom Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee-PDCO) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geprüft, die nach Beratung verbindlich festlegt, ob das Medikament sofort auch an Kindern getestet wird, ob es nach erfolgreicher Entwicklung für Erwachsene später an Kindern geprüft wird (Zurückstellung) oder ob es für Kinder nicht indiziert ist (Freistellung). Wenn die Studien wie geplant vorgenommen werden, erhalten die pharmazeutischen Unternehmer eine Patentschutzverlängerung für 6 Monate. Diese Regelung ist nun 10 Jahre in Kraft und hat zumindest bei neuen Medikamenten Kindern eine Zulassung (z. B. bei HIV, rheumatischen Krankheiten, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, arterielle Hypertonie) beschert [2].

Was bedeutet Off-Label-Anwendung?

Der Begriff Off-Label wird nicht selten falsch angewendet. Label bedeutet Zulassung eines Medikamentes, d.h. die Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikamentes wurde in klinischen Studien für eine bestimmte Patientengruppe (z. B. Erwachsene) geprüft und wird dann in der geprüften Indikation und mit der in der Studie geprüften Dosis (z. B. für Erwachsene mit Bluthochdruck) nach Prüfung durch die Zulassungsbehörde zugelassen. Die Zulassung wird entweder von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) oder national von den Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) nach Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers ausgesprochen.

Wird das Medikament in einer anderen Indikation (z.B. Herzinsuffizienz oder Herzschwäche) oder in einer anderen Altersgruppe (z.B. beim Kind oder bei einem Jugendlichen) eingesetzt, hat der Arzt das Medikament ohne Zulassung verordnet. D. h. unter off-label Anwendung (use) versteht man die Behandlung von zugelassenen Medikamenten in nicht zugelassenen Indikationen, Altersgruppen und Dosierung. Jeder kann in der Packungsbeilage eines Medikamentes nachlesen, für welche Indikation (Krankheit) und für welche Altersgruppe (Erwachsene oder auch Kinder in den dort angegebenen Altersgruppen) und in welcher Dosis das Medikament zugelassen ist. Der Arzt kann in der Fachinformation eines Medikamentes diese Indikation finden. Wenn dort Kinder und Jugendliche unter 4.1 (Anwendungsgebiete) und unter 4.2 (Dosierung und Dauer der Anwendung) nicht erwähnt sind, verordnet er das Medikament ohne Zulassung.

Der Arzt hat schon bei der Verordnung einen ethischen Konflikt, indem er nicht nach Zulassungsstatus, sondern nach dem wissenschaftlichen Standard behandeln muss.

Dies wird aus dem sogenannten Aciclovir-Urteil“ des Oberlandesgerichts Köln vom 30.05.1990 klar [5]. Bei Verdacht auf eine Hirnentzündung durch Herpesviren wurde die Unterlassung einer Behandlung mit Aciclovir im Off-Label Status als grober Behandlungsfehler angesehen, da die Wirksamkeit dieser Behandlung in klinischen Studien belegt und dieser Off-Label-Einsatz bereits gängige Praxis war. Gerade Kinder- und Jugendärzte müssen gelegentlich Medikamente einsetzen, die bei einer bestimmten Krankheit (Indikation) nur für Erwachsene zugelassen sind. In diesem Fall ist es ratsam, sich nach dem Stand der Wissenschaft zu orientieren, d. h. der Arzt muss prüfen bzw. wissen, ob in der wissenschaftlichen Literatur, in Lehrbüchern oder in Leitlinien hinterlegt ist, dass das Medikament und die Dosis bei Kindern und Jugendlichen aufgrund von Erfahrungen angewendet werden kann.

Dabei hat er drei Probleme:

1. Der Arzt muss die Eltern aufklären, dass er das Medikament ohne für Kinder gültige Zulassung verschreibt.
2. Der Arzt und die Patienten müssen bedenken, dass die Anwendung dieses Arzneimittels weniger sicher, das heißt etwas *riskanter* ist und dass der pharmazeutische Unternehmer mögliche Sicherheitsprobleme bei der Off-Label-Anwendung nicht, wie sonst üblich, systematisch den Arzneimittelbehörden berichten muss.
3. Der Arzt muss bedenken, dass möglicherweise die Krankenkasse die Kosten für das Medikament nicht erstattet.

Die Gesetzgebung hat Kriterien festgelegt, wann eine Refinanzierung ohne Zulassung durch die gesetzlichen Krankenkassen *möglich* ist („Sandoglobulin-Urteil“ Bundessozialgericht vom 19.03.2002 [5]:

- > Die Krankheit ist schwerwiegend, das heißt lebensbedrohlich oder beeinträchtigt die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig
- > Es ist keine andere (zugelassene) Therapie verfügbar
- > Aufgrund von Forschungsergebnissen besteht berechnete Hoffnung auf einen Behandlungserfolg

In der Pädiatrie werden diese Kriterien nicht ausreichend berücksichtigt, da nicht selten auch bei nicht schwerwiegenden Krankheiten Medikamente außerhalb der Zulassung verordnet werden und zugelassene Alternativen berücksichtigt werden. Die betrifft z. B. Salben bei Unkenntnis der Zulassung oder unterdosierte Antibiotika bei Virusinfektionen [2,6]. Bei stationärer Behandlung ist der Einsatz von zulassungsüberschreitenden Medikamenten häufig; je nach Krankheit und Alter erhalten 60-100 % der Patienten mindestens ein Medikament, das für die Indikation oder die Altersgruppe nicht zugelassen ist, in der ambulanten Verordnung sind es 10 bis 20% [2]. Aber auch Eltern können Medikamente die für ihr Kind in einer bestimmten Indikation (Krankheit) und in bestimmten Dosierungen (angegebene Medikamentenmenge in der Packungsbeilage) zugelassen sind, außerhalb der Zulassung (Off-Label) einsetzen, wenn sie aus Angst vor Nebenwirkungen eine zu geringe Menge des Medikamentes verabreichen oder bei fehlender Wirkung die Menge des Medikamentes unerlaubterweise zu hoch ansetzen (Überschreiten der Tageshöchstmenge). So konnte im Rahmen der Studie zur Gesundheit der Kinder

(KiGGS-Studie des Robert Koch Institutes) gezeigt werden, dass fast 20 % der Antibiotika in Deutschland unterdosiert werden [6]. Die Folge ist, dass die Antibiotika nicht richtig wirken und ihn zu niedriger Menge gerne zur Bildung von resistenten Keimen führen. Eine eigenmächtige Überschreitung der Tageshöchstmenge hat bei Medikamenten, die zur Behandlung des Erbrechens eingesetzt wurden zu Todesfällen geführt [7,8].

Ethisches Problem ist die fehlende Evidenz

Das wirkliche ethische Dilemma ist nicht die fehlende Zulassung, sondern die fehlende Evidenz für die Medikamentenanwendung beim Kind, die nur in klinischen Studien erworben werden kann (Thesen siehe Tabelle 2). Nur im wissenschaftlichen Versuch kann die richtige Dosis für Kinder bestimmte Altersgruppen herausgefunden werden, ebenso wie Erkenntnisse über Wirksamkeit und Sicherheit. Kenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen sind auch für Kinder hilfreich, jedoch mussten richtige Dosis durch eine wissenschaftliche Studie bei Kindern gefunden werden. Die Ärzteschaft, Patienten und Eltern müssen für dieses Problem sensibilisiert und informiert werden.

Tabelle 2:

Ethisches Problem bei der Off-Label Anwendung

- > Das wirkliche ethische Dilemma ist nicht die fehlende Zulassung, sondern die fehlende Evidenz für die Medikamentenanwendung beim Kind.
- > Die Ärzteschaft, Patienten und Eltern müssen für dieses Problem sensibilisiert und informiert werden.
- > Nur klinische Studien mit Kindern, die ethisch herausfordernd sind, können das ethische Dilemma lösen.
- > Durch einen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln darf die klinische Forschung nicht behindert oder sogar umgangen werden.

Eine Off-Label Anwendung von Medikamenten bei Kindern ist risikoreich und die geforderte Sicherheit bei der Anwendung eines Medikamentes wird nicht immer beachtet. Das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen steigt in hohem Maße, wenn vor allem Neugeborene und Säuglinge Medikamente erhalten, bei dem die richtige Dosis nicht bekannt ist und einfach aufgrund des Körpergewichtes berechnet wird.

Wenn Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder das Medikament in gleicher Weise wie Jugendliche und Erwachsene verstoffwechseln, gibt es wenig Probleme. Aber wenn der Stoffwechselweg bei Neugeborenen, Säuglingen oder Kleinkindern noch nicht ausgebildet ist, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten bzw. Kinder sogar sterben [2,8]. In der Vergangenheit sind viele Kinder durch „mutige“ Off-Label Behandlung geschädigt worden [2].

Deswegen müssen Medikamente, bevor sie bei Kindern und Jugendlichen bestimmter Altersgruppen verordnet werden, wissenschaftlich in einer klinischen Studie geprüft werden. In diesem Falle werden Kinder bei der Anwendung des Medikamentes ärztlich sorgfältig überwacht und sind versichert. Aber auch der Arzt und das Behandlungsteam werden überwacht, ob die Behandlung sachgerecht nach dem Protokoll erfolgt, und ob alle möglichen Nebenwirkungen gemeldet werden.

Beim Off-Label-Use gibt es kein Studienprotokoll, keine Sicherheitsüberwachung und keine Versicherung, somit besteht volles Risiko, dass letztlich die Kinder und Eltern tragen. Kinder, die bereits in einem individuellen Heilversuch ein bestimmtes Mittel ohne Zulassung erhalten haben, sind von späteren klinischen Studien mit dem Arzneimittel ausgeschlossen. Somit verhindert eine frühe Off-Label Anwendung, vor allem bei seltenen Krankheiten, die Forschung für die Kinder.

Leider erhalten manche Medikamente sogar Einzug in die wissenschaftlichen Leitlinien, obwohl , Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und korrekte Dosierung im betreffenden Alter oder Anwendungsgebiet nicht eindeutig belegt

sein. In den Leitlinien fehlt dann der Hinweis auf den Zulassungsstatus und die damit verbundene mangelnde Evidenz. Ärzte benötigen verlässliche Daten, damit sie ethisch korrekt handeln können. Idealerweise sollte die Erstanwendung eines neuen Medikamentes bei Kindern verpflichtend innerhalb einer klinischen Studie erfolgen. Nur so lässt sich künftig verhindern, dass Kinder durch fehlende Studiendaten einem unnötig hohen Risiko ausgesetzt werden und Kinder nach dem Stand der Wissenschaft behandelt werden. Dadurch lässt sich das Recht der Kinder auf geprüfte Arzneimittel verwirklichen, ebenso wie ihre Teilhabe am medizinischen Fortschritt.

Literatur:

- [1] Rascher W: Fehlende Medikamentenzulassungen für Kinder – ein ethisches Dilemma. Pädiatrie 2017; 29: 32-34
- [2] Wimmer S, Neubert A, Rascher W: The safety of drug therapy in children. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 781–787
- [3] Wiesemann C: Ethik in der Kinderheilkunde und Jugendmedizin. In Marckmann G (Hrsg.) Praxisbuch Ethik in der Medizin. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin 2016, Seite 313–325
- [4] Beauchamp TL, Childress JL: Principles of Biomedical Ethics. 7th Edition, Oxford University Press, 2012
- [5] Rojahn J, Stute A. Off -Label-Use: Zwischen Freiheit und Pflicht. Lege artis 2012; 2: 10–15
- [6] Knopf H, Wolf IK, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A: Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. BMC Public Health. 2013; 13:631
- [7] Seyberth HW, Kauert G, Bratzke H: Letale Intoxikation mit Diphenhydramin bzw. Dimenhydrinat (Vomex A®) Monatsschr Kinderheilkd 2013; 161:943-945
- [8] Rascher W: Verordnungsfreie Arzneimittel mit Todesfolge. Monatsschr Kinderheilkd 2013; 161:941-942

Bericht aus der Patienten-/Elternschaft zu Off-Label Umgang mit Off-Label gehört zum Alltag vieler Familien

Von Waltraud Timmermann

Der Bundesverband behinderter Pflegekinder (BbP) e.V. vertritt die Interessen von Kindern mit Behinderung oder chronischer Erkrankung, die nicht in ihrer Ursprungsfamilie aufwachsen können. Wir sind eine Selbsthilfeorganisation von Pflegeeltern, die genau diese Kinder aufnehmen und ihnen eine Familie geben. Der BbP hat ca. 500 Mitglieder und um die 1.000 Pflegekinder mit Behinderungen oder chronischen Erkrankungen gehören dazu. Für den Großteil unserer Familien gehört der Umgang mit Off-Label-Medikamenten zum Alltag. Alternativen gibt es leider so gut wie nie.

In diesem Bericht möchte ich zu dem Thema Off-Label-Gebrauch im Kindes- und Jugendalter ein Beispiel eines nun 14jährigen Mädchens darstellen.

Die Diagnosen des Mädchens sind:

- > Schwere globale Entwicklungsstörung (F83)
- > Frühkindlicher Autismus (F84) mit schwer zu behandelnden Unruhekrisen, selbstverletzenden Tendenzen
- > Infantile Cerebralparese (G80.1)
- > Z.n. Frühgeburt 26+4. SSW
- > Therapiefraktes Anfallsleiden (G40.1)
(symptomatische Epilepsie mit prolongierten fibrilen und afebrilen Grand mal Anfällen)
- > Mikrozephalie und Minderwuchs

Die Ausgangssituation des Mädchens im März 2015 ist eine schwierige Ernährungssituation einhergehend mit Appetitmangel und immer wieder gravierender Gewichtsverlust; Unruhephasen und schlaflose Phasen in der Nacht; Anfälle von länger als 4 Stunden. Dies bedeutet immer wieder den Einsatz des Rettungsdienstes und Aufnahme in die Klinik. Sie spricht auf keine Benzodiazepine mehr an. Im Status erhält sie verschiedene Medikamente zur Anfallsunterbrechung, die sie für mehrere Tage beeinträchtigen, fast sedieren.

Die Mutter beschreibt einen Kreislauf mit drei entscheidenden Faktoren, die das Mädchen beeinträchtigen und aus dem Teufelskreis der Unruhe, selbst- und fremdaggressiven Verhaltensweisen sowie massiver Beeinträchtigung der Wahrnehmung zu vermehrter Anfallsbereitschaft und auch durch die aggressiven Tendenzen zu Schmerzen führen.

Im April 2015 wurde dann ein Kostenübernahmeantrag für eine Dronabinol-Medikation des behandelnden Arztes mit folgenden Gründen und Symptomen gestellt:

- > Appetitmangel und immer wieder gravierender Gewichtsverlust in Abhängigkeit von ihrem klinischen Zustand
- > Die Spastik
- > Die Bewegungsstörung, die Unruhe und ihr Verhalten
- > Die massiven Stimmungsschwankungen, der Leidensdruck im Sinne von depressiven und autoaggressiven Verstimmungen

- > Die Verordnung von Cannabis bedeutet keinen Widerspruch und keine Interferenz zur antikonvulsiven Behandlung
- > Bisher verordnete Psychopharmaka führten zu paradoxen oder fehlender Wirkung nach längerer Einnahme
- > Chloralhydrat mittlerweile das einzige Medikament, welches zur Anfallsunterbrechung zur Verfügung steht. Bei zunehmendem Einsatz bei Unruhezuständen würde es die Gefahr der mangelnden Sensibilität und Wirksamkeit mit sich bringen.

Nach längeren Wartezeiten und Telefonaten mit der Krankenkasse wurden im August 2015 weitere ärztliche Berichte bei der KK eingereicht, so dass es im September 2015 zum Erstgutachten des MDK nach Aktenlage kam.

Der MDK sieht die Voraussetzungen für die Leistungsgewährung als nicht erfüllt an und empfiehlt andere Maßnahmen. Zwei Auszüge aus dem Gutachten:

„Die mit Cannabionid zu behandelnden Symptome wie Appetitmangel, Gewichtsverlust, Spastik, Bewegungsstörungen, Unruhe, Verhalten, Stimmungsschwankungen und Leidensdruck stellen keine lebensbedrohlichen, regelmäßig tödlich verlaufenden oder gleichzustellenden Erkrankungen dar.“ (aus dem Gutachten)

Gleichzeitig wurde die Frage: „Besteht durch die Anwendung der beantragten Maßnahme eine auf Indizien gestützte, nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf“ im Gutachten mit einem Ja angekreuzt.

Ich möchte hier einen kleinen Einschnitt machen und sie mitnehmen in die Gefühle, die diese Aussagen bei Eltern/Pflegeeltern auslösen. Da gibt es eine Möglichkeit, dem Kind zu helfen und das „Leiden“ zu lindern, und das wird auch so bestätigt, aber nicht bewilligt, da laut Gutachten keine lebensbedrohlichen, regelmäßig tödlich verlaufenden oder gleichzustellenden Erkrankungen gesehen werden.

Das erklären sie mal einer Mutter, einem Vater, die immer wieder mit ansehen müssen, dass das Kind leidet, dass immer wieder der Notarzt kommen muss und das Kind notfallmäßig in die Klinik muss. Und dabei immer die Angst, ob das Kind es auch dieses Mal wieder schafft. Da ist Verzweiflung, Hilflosigkeit, Wut und ganz viel Unverständnis bei diesen Aussagen. Die Eltern können das nicht verstehen. Und oft ist keiner da, der sie dann wieder aufbaut und ihnen Mut macht. Der Alltag mit dem Kind kostet häufig schon so viel Kraft und die Eltern gehen am Limit. Und nun auch noch alle restliche Kraft sammeln und übers Limit hinaus weiterkämpfen, Widerspruch einlegen usw.

Auch die Mutter des Mädchens legte Widerspruch ein, reichte erneute ärztliche Berichte ein mit Begründungen, warum die vorgeschlagenen Alternativen nicht sinnvoll erscheinen. Diese wären:

- > Elementardiäten
Sind weder evidenzbasiert noch in Studien nachgewiesen, außerdem für Kinder nicht zugelassen. Andere zugelassene diätetische Maßnahmen mit erhöhter Kalorienzufuhr wurden mehrfach und variiert eingesetzt
- > Kortikosteroide sind im Rahmen der Epilepsiebehandlung eingesetzt worden und zeigen keinen Erfolg
- > Baclofen wird oral maximal zu 20% aufgenommen, zeigt dabei in Einzelbeobachtungen selten Erfolg, wirkt sich bei vorliegenden Ernährungsproblemen negativ aus, da bei ansteigender Dosierung abdominale Nebenwirkungen im Vordergrund stehen. Eine intrathekale Baclofentherapie bedeutet die operative Implantation einer Pumpe mit Komplikationen und postoperativen Problemen, steht also nicht zur Diskussion
- > Tolperison (Mydocalm) ist für Kinder unter 15 Jahren nicht zugelassen
- > Tizanidin (Siradalud) ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht zugelassen

- > Antidepressiva stehen wegen möglicher Wechselwirkungen mit antiepileptischen Medikamenten nicht zur Verfügung.

Im November 2015 dann das Folgegutachten des MDK mit erneuter Ablehnung. Es wird erwartet, dass noch zwei weitere Medikamentenversuche mit Tilidin und Lyrica durchgeführt werden. Der Mutter bleibt keine andere Möglichkeit, als dem zuzustimmen. Diese Versuche bringen leider keinen Erfolg. Das Mädchen scheint zu entgleisen und es geht ihr zusehends schlechter.

Ein weiterer Facharzt wird hinzugezogen und auch ein Anwalt eingeschaltet. Dieses ganze Verfahren zieht sich bis März 2016 hin. Dann wird ein erneuter Antrag bei der Krankenkasse eingereicht.

Im April 2016 erfolgt die Genehmigung der Krankenkasse für einen Therapieversuch über drei Jahre. Nach erfolgreichem Therapieversuch erfolgte die dauerhafte Bewilligung der Krankenkasse.

Vor kurzem habe ich dieses Mädchen besucht. Ich habe mit ihr auf dem Boden mit der Eisenbahn gespielt und ihr auf dem Sofa ein Buch vorgelesen. Dies wäre vor der Therapie nicht möglich gewesen. Ich freue mich sehr über diese positive Veränderung. Und ja, natürlich ist klar, dieses Mädchen ist behindert und wird es ihr Leben lang bleiben. Aber ich wünsche ihr, dass sie noch lange von ihrer Therapie profitieren kann.

Es ist sicherlich sinnvoll, dass von Krankenkassen geprüft wird, dass MDKs eingeschaltet werden und nach Alternativen geschaut wird. Viele Eltern/Pflegeeltern wünschen sich in erster Linie, ernstgenommen zu werden mit ihren Sorgen und Ängsten.

Off-Label-Use aus Elternsicht

Alltag oder Ausnahme? Versuchskaninchen oder Chance? Ein Erfahrungsbericht

Von Stefanie Kirchhoff-Wilberg

Ich bin Mutter einer 8-jährigen Tochter mit einer schwer einstellbaren, sehr aggressiven Epilepsie und möchte von unseren Erfahrungen im Bereich Off-Label Use von Medikamenten berichten.

Den ersten Kontakt mit dem Thema hatten wir bereits wenige Tage nach der Geburt unserer Tochter auf der Kinderintensivstation. Der behandelnde Arzt sprach uns an und teilte uns mit, dass er uns leider sagen müsse, dass unsere Tochter eine Reihe von Medikamenten bekäme, die nicht für Kinder zugelassen seien, aber seit Jahren mit sehr guten Wirkungen den Kindern auf der Station gegeben würden. Es gäbe auch keine zugelassenen Alternativen. In dieser Situation haben wir den Arzt zunächst schockiert angesehen, aber sehr schnell akzeptiert. Wir waren froh, dass unserer Tochter geholfen wurde und haben den Ärzten vertraut. Allerdings blieb uns auch keine andere Wahl, denn die Sorge um das Leben unseres Kindes stand im Vordergrund. In dieser Zeit bekam unsere Tochter das einzige zugelassene Medikament, das es bei Epilepsie in dem Alter gab.

Wenige Wochen später hatten wir wieder ein Arztgespräch. Uns wurde mitgeteilt, dass dieses Medikament zwar sehr wirksam sei, allerdings im Verdacht stehe, sich bei längerer Gabe negativ auf die geistige Entwicklung der Kinder auszuwirken. Es gäbe eine Alternative, allerdings ohne Zulassung für Kinder, aber es würde seit Jahren erfolgreich eingesetzt. Dieses Medikament half unserer Tochter nicht, nach vier Wochen wurde das nächste Medikament probiert, ebenfalls nicht zugelassen für Kinder. Dieses Medikament nimmt sie bis heute.

Es kommen weitere Medikamente hinzu, ebenfalls Off-Label. Mit der Zeit haben wir schon abgewunken, wenn der Hinweis der behandelnden Ärzte kam, das angedachte Medikament habe keine Zulassung. Wir wollten nur Wirkungen und Nebenwirkungen des Medikamentes wissen. Unsere Tochter bekam mit den Jahren acht verschiedene Antikonvulsiva. Die Spannbreite an Wirkungen oder Reaktionen bei unserer Tochter reichte bei einem Medikament von einer positiven Reaktion mit dem ersten Tropfen wie ein Notfall-medikament, sie war über Monate krampffrei, bis hin zu völliger Apathie bei einem anderen Medikament gekoppelt mit einer so niedrigen Herzfrequenz, dass unsere Kinderärztin uns postwendend in die Klinik schickte. Nachdem wir diese schlimmen Tage überwunden hatten, hätte ich gerne andere Eltern und Ärzte über Nebenwirkungen und Erfolge informiert, aber 2011 gab es keine Stelle, die Informationen über den Einsatz von Medikamenten bei Kindern statistisch erfasst hätte.

Off-Label Use ist bei uns Alltag. Wie sieht das bei anderen Familien aus? Eine kleine, nicht repräsentative Umfrage bei etwa zwanzig anderen Eltern ergab, dass bis auf zwei alle mit dem Thema konfrontiert sind, zum Beispiel bei der Behandlung von Epilepsie, Spastik, Unruhe, Autismus und ähnlichem.

Ein Medikament hat sich im Zulassungsprozess befunden, alle anderen wurden Off-Label eingesetzt. Eine befragte Mutter war sehr aufgeregt, berichtete von ihrem Sohn, der drei Tage nach einer Medikamentengabe nicht mehr laufen konnte. Das erinnerte mich an meine apathische Tochter in der Klinik. Sie sprach von Kindern als Versuchskaninchen und warnte besonders vor Neurologen und Psychologen, die besonders gerne Medikamente off-label einsetzen würden.

Als Eltern steckt man in dem Zwiespalt: Kann man die Medikamentengabe verantworten? Und wie steht es mit der Verantwortung, wenn man eine mögliche Chance für das eigene Kind auslässt?

Letztes Jahr habe ich schon einmal über den Einsatz von Cannabidiol berichtet, ein zunächst nicht zugelassenes Medikament, ein Rezepturarzneimittel. Cannabis hat eine Vielzahl von Phytocannabinoiden, Cannabidiol (CBD) ist eines davon. CBD ist kaum psychoaktiv, wirkt entkrampfend und abhängig von der Dosis nicht anregend. Wir erfuhren von CBD, das in den USA sehr erfolgreich bei einem Mädchen mit einer schwer einzustellenden Epilepsie eingesetzt wurde. Das Mädchen hatte durch die Behandlung von vormals mehr als 300 Anfällen die Woche nur noch einige wenige im Monat.

So kamen wir in die Situation, dass wir die behandelnden Ärzte gedrängt haben, bei unserer Tochter CBD off-label einzusetzen. Persönlich hatten wir nie das Gefühl, unser Kind sei ein Versuchskaninchen. Vielleicht würde die besorgte Mutter von der kleinen Umfrage das so sehen. Wir haben immer nach einer Chance für unsere Tochter gesucht. In all den Jahren hat sie nur an einer Studie für ein diätetisches Lebensmittel im Rahmen einer ketogenen Diät teilgenommen. Wir wurden nie angesprochen, ob unsere Tochter an einer Studie zur Zulassung eines Medikamentes teilnehmen würde. In der Realität hat sie aber ständig an einer leider nicht dokumentierten Studie teilgenommen, dem Off-Label Use, der für chronisch kranke Kinder Alltag und Realität ist.

Off-Label in der täglichen Pädiaterpraxis. Ein Erfahrungsbericht.

Von Dr. Bernhard Sandner

Einleitung und Problemstellung

Kinder- und Jugendärzte in Klinik und Praxis kennen von jeher das Problem, bei der medikamentösen Behandlung ihrer Klientel auf Präparate zu setzen, die offiziell noch nicht zugelassen sind. Dies gilt sowohl für Indikationsbereiche und Dosierung eines Medikamentes als auch für die Altersgruppe, so dass von einem „Off-Label“-Gebrauch stets dann zu sprechen ist, wenn mindestens einer der genannten Punkte zutrifft. Insbesondere abhängig vom Lebensalter und Einsatzort (Klinik oder ambulante Versorgung) schwankt der Anteil an Off-Label-Arzneimittel zwischen 35 und 80 Prozent.

Daraus resultiert für den Arzt ein mehrdimensionales Dilemma, weil einerseits natürlich der pädiatrische Alltag eine Behandlung gemäß wissenschaftlichen Erkenntnissen und Standards erfordert. Andererseits ist aber auch die Sicherheit bei Arzneimitteln unabdingbar, die für Kinder und Jugendliche eingesetzt werden, aber im Falle von Off-Label nicht ausreichend untersucht oder dokumentiert sind. Drittens sind ebenso juristische Aspekte nie außer Acht zu lassen.

Pädiatrischer Alltag

In der täglichen Praxis ist ein Off-Label-Einsatz von Medikamenten gleichwohl oft unumgänglich, weil eine Verordnung -beispielsweise für bestimmte Altersgruppen nicht geprüfter- Medikamente aufgrund wissenschaftlicher Evidenz erfolgen m u s s. Denn andernfalls sähe sich der Arzt dem Vorwurf einer unethischen Handlungsweise ausgesetzt, die ebenfalls juristische Konsequenzen nach sich ziehen könnte. Jeder Arzt sollte eine Off-Label-Medikation allerdings nur unter den Voraussetzungen initiieren, dass

- a) eine umfassende und gründlichen Aufklärung (Abwägen von Nutzen und Risiko) durchgeführt,
- b) die Zustimmung der Eltern eingeholt wurden und
- c) dementsprechende Dokumentation stattgefunden hat.

Unabhängig davon kann im Alltag auch schon jetzt die Arzneimittelsicherheit für Kinder und Jugendliche deutlich erhöht werden durch sparsame, evidenzbasierte Verordnungspraxis (Vermeiden pharmakologischer Polyp-
ragmasie), ferner durch Beteiligung an sinnvollen klinischen Studien und nicht zuletzt durch Weiterleitung von Alltagserkenntnissen (auch denen über Off-Label-Einsätze) an zentrale Datenbanken. Erst 2017 wurde ein solches digitales Dokumentationssystem über Kinderarzneimittel mit Hilfe eines bundesweiten Innovationsfonds unter dem Namen „KiDSafe“ ins Leben gerufen.

Eine Besonderheit stellt zweifelsohne die Off-Label-Medikation bei seltenen Erkrankungen dar. Hier sollte der Grundsatz gelten: kein zu früher Einsatz - aber auch (aus ethischen Gründen) kein zu später! Der Einsatz eines Medikamentes als individueller Heilversuch schließt nämlich die Teilnahme dieses Patienten an einer Studie mit demselben Wirkstoff immer aus. Solche Patienten fehlen also oftmals für klinische Studien, so dass letztendlich eine sehr frühe Off-Label-Anwendung die wissenschaftliche Forschung zum Wohle der Kinder behindert. Hemmnisse entstehen aber genauso durch bürokratische Hürden, wie das Beispiel einer MDK-Vorgabe zeigt, die nach begründeter Indikationsstellung den Cannabis-Einsatz mit THC-Anteil empfiehlt, obwohl das angefragte Cannabidiol als wesentlich nebenwirkungsärmer für Kinder bekannt ist. Auf diese Weise werden gesteuerte,

evidenzbasierte Verordnungen behindert und keine Hilfestellungen gegeben, unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Kindesalter zu verringern, die eigentlich vermeidbar wären.

Da das Thema Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie ohnehin einen zentralen Stellenwert besitzt, wurde 2007 die Einführung des sogenannten PUMA-Prozesses als vermeintlicher Lichtschweif am Horizont gesehen. PUMA bedeutet Paediatric Use Marketing Authorization und beschreibt die Möglichkeit, in einem vereinfachten Zulassungsverfahren ältere Wirkstoffe auf ihre Wirksamkeit zu testen und kindgerechte Darreichungsformen zu entwickeln. Insgesamt auch gedacht als Anreiz für die Industrie, weil eine Marktexklusivität von zehn Jahren für dieses Kinderarzneimittel resultiert. Der gewünschte Effekt blieb jedoch aus, denn nur drei Präparate haben eine PUMA-Zulassung erhalten: Midazolam, Propanolol, Glycopyroniumbromid.

Als Grauzone für die Arzneimittelsicherheit darf schließlich die Einnahme von frei verkäuflichen OTC-Präparaten (rezeptfreie, nicht verschreibungspflichtige Medikamente) nicht unerwähnt bleiben, die Kindern von ihren Eltern besorgt werden.

Perspektiven

Gemeinsame Anstrengungen sind erforderlich, die Sicherheit einer Medikamentenanwendung beim Kind zu verbessern. So kann sich das Kindernetzwerk (an der Seite von Eltern-Power integrierter Patientenorganisationen) an politischer Front –inklusive Krankenkassen- dafür stark machen, notwendige und innovative Arzneimittel und Therapien nicht (immer) allein unter Kostenaspekten zu diskutieren. Auf Elternseite sollte die Teilnahmebereitschaft für klinische Studien gefördert und althergebrachte Vorurteile abgebaut werden. Studien mit Kindern haben stets die Bedeutung, Studien für Kinder zu sein. Auch dürfen sich Eltern heute grundsätzlich darauf verlassen, dass Arzneimitteltestungen im Kindesalter eine strenge Prüfung durch Ethikkommissionen durchlaufen. Auch die Industrie kann natürlich wesentliche Beiträge liefern, indem gerade die forschenden Arzneimittelhersteller weiterhin sicherstellen, dass Kinder am therapeutischen Fortschritt teilhaben und zusätzlich die Studienlandschaft Deutschland gefördert wird. Insbesondere ist zu verhindern, dass gegebenenfalls Kinderstudien nicht weitergeführt werden, weil Unternehmen bereits die lukrative Zulassung im Erwachsenenalter erhalten hatten.

Ärztlicherseits muss für das Problem fehlender Pharma-Zulassungen, mehr noch fehlender Evidenz sensibilisiert und besser informiert werden, damit die Kompetenz der pädiatrischen Pharmakotherapie wesentlich verbessert und ausgebaut werden kann. Gerade wegen der erhaltungswürdigen Therapiefreiheit sollten Ärzte durch Teilnahme an zertifizierten Kursen ihre Kenntnisse über Arzneimittelprüfungen erweitern, weil diese in Medizinstudium und Weiterbildung definitiv zu kurz kommen, jedoch für eine solide Urteilsfindung sowohl in Klinik als auch in Praxis unentbehrlich sind. Nur so lassen sich nämlich - die oft vom Design her- höchst zweifelhaften Anwendungsbeobachtungen vermeiden, denen ohnehin ein allgemein schlechter Ruf vorausseilt. Solche -offiziell nicht interventionelle Studien genannte- Arzneiprüfungen dienen leider immer noch vorrangigen Marketing-Interessen und werden nicht zu Unrecht von „Transparency International“ als legalisierte Korruption bezeichnet.

Bereits seit dem Jahre 2001 hat sich die bundesweite pädiatrische Vereinigung NETSTAP (Netzwerk Kinder- und Jugendärzte für klinische Studien in der Ambulanten Pädiatrie) dem Ziel verschrieben, sinnvolle Kinderstudien mit praxistauglichem Design und sicherer Rekrutierung, also ausreichenden Patientenzahlen auf den Weg zu bringen und zu begleiten. Inzwischen sind etwa 100 Mitglieder in diesem Netzwerk vereinigt, das Ärzten das Rüstzeug für kompetente, vernetzte Prüfzentren verschafft und in Zukunft -an der Seite interessierter

Unternehmen- sogar die bislang eher erfolglosen PUMA-Zulassungen forcieren und auch als Kooperationspartner für das neu gegründete Dokumentationsprogramm „KiDSafe“ fungieren könnte.

FAZIT

Der Off-Label-Gebrauch wird auch weiterhin den klinischen Pädiater-Alltag bestimmen, darf grundsätzlich aber nie als unabwendbar gelten und sollte bei allen Akteuren in diesem Kontext die Spannung hochhalten, daran nachhaltig etwas zu ändern.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor verpflichtet sich zur Produkt- und Firmenneutralität und erklärt, dass keinerlei Interessenkonflikt dem Artikel im Wege steht.

Literatur beim Verfasser

Weitergehende Fragen? Nehmen Sie Kontakt auf

Dr. Matthias Klüglich
Head Clinical Research
Germany, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
E-Mail: matthias.klueglich@boehringer-ingelheim.com

Dr. Birka Lehmann
Senior Expert Drug Regulatory Affairs
E-Mail: Dr.Birka.Lehmann@t-online.de

Prof. Dr. Wolfgang Rascher
Kinder- und Jugendklinik
Universitätsklinikum Erlangen
E-Mail: wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

Waltraud Timmermann
stellv. Vorsitzende
Bundesverband behinderter Pflegekinder (BbP) e.V.
E-Mail: bbptimmermann@gmx.de

Dr. Bernhard Sandner
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Aschaffenburg
E-Mail: sandnerbernhard@googlemail.com, www.netstap.de

Raimund Schmid
Dipl. Volkswirt
Geschäftsführer von Kindernetzwerk e.V.
E-Mail: schmid@kindernetzwerk.de

Alles was Recht ist

Impressum

Herausgeber

knw Kindernetzwerk e.V.

Dachverband der Selbsthilfe von Familien
mit Kindern und jungen Erwachsenen
mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen

Hanauer Straße 8

63739 Aschaffenburg

Telefon: 0 60 21/1 20 30

E-Mail: info@kindernetzwerk.de

Internet: www.kindernetzwerk.de

Spendenkonto

Sparkasse Aschaffenburg-Alzenau

Spendenkonto-Nr. 924 290

IBAN DE0279550000000924290

BIC BYLADEM1ASA

Vorstand

Dr. Annette Mund (1. Vorsitzende)

Julia Rebbert (1. Stellvertretende Vorsitzender)

Volker Koch (2. Stellvertretender Vorsitzender)

Dr. Richard Haaser (Kassenwart)

Dr. Theodor Michael (Schriftführer)

Prof. Dr. Dr. h.c. Hubertus von Voß (Ehrenvorsitzender)

Geschäftsführer

Dipl. Volkswirt Raimund Schmid

Gestaltung

Hartmut Kreutz

Fotos

Hartmut Kreutz

Druck

Kindernetzwerk e.V.

Stand

März 2018 - neu layoutet im Sept. 2018