

27. Mai 2011

Off-label-Einsatz in der Pädiatrie

Wenn ein Kind erkrankt, gehen wir automatisch davon aus, dass entsprechende Schmerzmittel, Antibiotika, Narkosegase, Kontrastmittel, ja das gesamte Spektrum möglicher Arzneimittel zur Verfügung stehen. Natürlich soll Kindern schnell und effektiv geholfen werden, und Kinder sollen selbstverständlich am medizinischen Fortschritt teilhaben. Wen interessiert da ein formaler „Zulassungsstatus“? Gerade aus den auch sehr negativen Erfahrungen mit der Arzneitherapie von Kindern lässt sich aber die Rechtfertigung gesetzlicher Normen für das besondere Gut „Arzneimittel“ ableiten. Vor dem Hintergrund von Heroin und Contergan, um nur zwei, sehr prominente Namen zu nennen, erscheint der Zulassungsstatus nicht als formalistische Begrenzung, sondern als Ausdruck aktiver Legitimierung. Trotzdem ist auch heute Kinderheilkunde ohne den Off-label-Einsatz von Medikamenten nicht vorstellbar. Diese Situation hat arzneimittelrechtliche, sozialrechtliche und vor allem auch klinische Konsequenzen und soll im Folgenden dargestellt werden.

Arzneimittelbedarf von Kindern und Jugendlichen

Der jährliche Arzneimittelreport bietet auch in seiner Ausgabe 2010 wieder einen aktuellen Einblick in die Verordnungslage bei Kindern [1]. Die Datenbasis stellt dabei der GKV-Arzneimittelindex des wissenschaftlichen Instituts der AOK. Während im Durchschnitt jedem Versicherten im Jahr 2009 488 definierte Tagesdosen (DDD) verordnet wurden, lagen die Verordnungsraten bei Kindern und Jugendlichen eindeutig niedriger: 222 DDD im Alter von 0 bis 4 Jahren, 99 DDD zwischen 5 und 9 Jahren, 76 DDD bei 10- bis 14-Jährigen und 148 jährlichen DDD für Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren. Die Verordnungshäufigkeit der ersten Lebensjahre wird von Erwachsenen erst ab einem Alter von über 45 überschritten und erreicht im Rentenalter dann ein Maximum mit über 1000 (-1500) DDD.

Mit 76,7 DDD pro Kind waren in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen Vitaminpräparate die am häufigsten verordneten Arzneien und wohl der Vitamin-D-Prophylaxe des ersten Lebensjahres geschuldet. In dieser Altersgruppe folgten dann Rhinologika (Nasentropfen/Salben) mit 39,6 DDD, Husten- und Erkältungspräparate mit 15,8 DDD und Stomatologika, also Medikamente für Mundschleimhaut und Zahnfleisch mit 12,7 DDD, was den bekannten Erkrankungsraten entspricht. Bei den 5- bis 9-Jährigen führten Rhinologika sowie Husten- und Erkältungspräparate die Verordnungslisten an, während in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen Psychoanaleptika (8,9 DDD) und Antiasthmatica (7,4 DDD) führend waren. In der Gruppe der über 15-jährigen Jugendlichen standen mit 86,2 DDD die Sexualhormone hoch in der Verordnungshäufigkeit, gefolgt von Antibiotika. Während der Arzneiverordnungsreport sich auf Verordnungen zu Lasten

der gesetzlichen Krankenkassen beschränkt, bietet ein Bericht des Robert-Koch-Institutes auch Einblicke über den per Rezept verordneten Arzneimittelverbrauch hinaus und erfasst diesen in Form der 7-Tagesprävalenzen [2]. 75% der bis 2-jährigen Kinder erhielten innerhalb der letzten sieben Tage mindestens ein Medikament, 24% nahmen ein Arzneimittel auf der Basis von Selbstmedikation ein, 65% erhielten ein verordnetes Arzneimittel. Bei den 3- bis 6-jährigen hatten in den letzten sieben Tagen 53% ein Medikament eingenommen. Stomatologika, Husten- und Erkältungspräparate und Rhinologika führten auch hier vor Homöopathika und Vitaminen. In der Gruppe der 7- bis 10-jährigen hatten 43% eine Arzneimittelanwendung, bei den 11- bis 17-jährigen 47%.

Die Struktur der Daten sowohl des Arzneimittelreportes als auch der Erhebung des Robert-Koch-Institutes führen zu einem Fokus auf ambulante Verordnungen und zeigen zunächst eindeutig, dass die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern eher die Regel als die Ausnahme darstellt und keinesfalls ungewöhnlich ist. Empirische Daten für den stationären Bereich liegen in vergleichbarer Systematik nicht vor. Gerade im Krankenhaus stehen aber schwerere Erkrankungen und intensivere Behandlungen im Vordergrund und öffnen damit auch ein breites Feld für Arzneimittelindikationen. Narkosemittel, starke Schmerzmedikamente, Zytostatika und intravenöse Antibiotika stehen beispielhaft für den vorzugsweise stationären Arzneimittelbedarf, der aber auch die ganze Breite von speziellen Präparaten für seltene Erkrankungen und natürlich auch Diagnostika einschließt.

Off-label-Verordnungen

Die Arzneitherapie bei Kindern stößt dabei oft auf das Problem, dass die einzusetzenden Medikamente nicht für kindliche Indikationen oder die in Frage stehende Altersklasse zugelassen sind. Auch liegen häufig keine für die Zielgruppe geeigneten Arzneiformen vor. Präparate müssen also erst zerteilt, gelöst oder sonst irgendwie auf die Bedürfnisse der zu behandelnden Kinder angepasst werden.

In einem aktuellen Review wurden neben spezifischen finnischen Beobachtungen 24 Studien zusammengetragen, von denen 19 prospektiv durchgeführt worden waren [3]. Die Studien umfassten zwischen 34 und mehr als 350.000 Kinder von der Geburt bis zur Volljährigkeit. Als Off-label-Einsatz wurden Anwendungen definiert, die in Bezug auf Alter, Indikation, Dosis oder den Verabreichungsweg nicht für die zu behandelnden Kinder zugelassen waren oder diese als Kontraindikation aufführten. Präparate ohne Zulassung oder solche, die in ihrer Form zerstört und individuell zu einer Kinderarzneiform verändert werden mussten, wurden als „unlicensed“ bezeichnet. 36-100% der stationär behandelten Kinder und Jugendlichen in den prospektiven Studien erhielten während des Aufenthalts Medikamente off-label und zwischen 16% und 35% der Kinder erhielten Medikamente ohne Zulassung – überwiegend durch die Erfordernis kindgerechter Veränderungen der Arzneimittel, also zum Beispiel Lösung, Zerkleinerung, oder Ähnliches. Bei Säuglingen und Kleinkindern wurde der Zulassungsrahmen häufiger durch diese Veränderungen der Arzneiformen verlassen, bei älteren Kindern lagen die Gründe für Abweichungen eher in abweichenden Dosierungen oder Indikationen.

Für den ambulanten Bereich in Deutschland berichtet eine Erhebung auf der Basis eines Datensatzes der Schwäbisch-Gmündner Ersatzkasse, dass für Neugeborene lediglich ein Fünftel der verordneten Wirkstoffe eindeutig zugelassen war [4], während der Anteil eindeutiger In-label-

Verordnungen für Säuglinge bei 40% und im Gesamtkollektiv der bis 16 Jahre alten Kinder und Jugendlichen in Bezug auf die ambulant und auf Kosten der Krankenkasse verordneten Wirkstoffe bei 87% lag. In diesem Datensatz des Jahres 2005 konnten allerdings zum Beispiel Abweichungen in der Indikation oder Veränderungen der Medikamente durch Teilung oder Zerstörung der Struktur nicht systematisch berücksichtigt werden.

Auch wenn eine interne Analyse der WHO Essential Drug Liste von 2001 nun schon etwas in die Jahre gekommen ist, dürfte sich an der damals ermittelten Tatsache, dass ca. 30% der als unverzichtbar deklarierten Wirkstoffe in Deutschland für Kinder formal sogar als kontraindiziert galten, nicht viel geändert haben.

Aus allen vorliegenden Daten – und es ist inzwischen wohl jeder Bereich der Kinderheilkunde hinreichend analysiert – ergibt sich schlüssig, dass medizinische Versorgung von Kindern heute ohne Off-label-Anwendung von Medikamenten nicht auskommt.

Off-label in der Kinderonkologie

Kinder mit Krebserkrankungen profitieren in hohem Maße von komplexen Therapien mit Zytostatika. Zusätzlich erfordert die Behandlung aber Diagnostika und ein breites Spektrum an supportiv einzusetzenden Medikamenten gegen Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen usw.

In einer aktuellen 2-wöchigen Analyse der Verordnungen eines kideronkologischen Zentrums hat die Gruppe um van den Berg, der sich als Mitglied des Paediatric Committee der europäischen Arzneimittelbehörde besonders auch mit den regulatorischen Aspekten auseinandersetzt, ermittelt, dass 87% der Kinder Off-label-/Unlicensed-Medikamente bekamen. Diese Analyse schloss auch spezielle Problemfelder wie intrathekale Kortison-Gaben oder den Umgang mit zentralvenösen Zugängen ein [5].

Im Bereich der Zytostatika hat sich in den letzten Jahrzehnten das Problem des Off-labels sicher dadurch verschärft, dass Indikationen und Anwendungsvorgaben im Rahmen von Zulassungen immer detaillierter und spezifischer geworden sind. Allgemeine Indikationen wie „bösartige Erkrankung“ wurden ersetzt durch enge Indikationsstellungen auf der Basis der Zulassungsstudien. Diese Entwicklung hat allerdings auch zur Transparenz beigetragen, indem heute klar ist, dass ggf. für kindliche Indikationen und Altersklassen den Behörden eben keine Daten vorliegen.

Ein weiteres, relativ Onkologie-spezifisches Faktum stellt die Tatsache dar, dass neue Wirkstoffe in aller Regel zunächst gezielt für eine Indikation zugelassen werden. Die weitere Prüfung in ergänzenden Indikationen folgt danach und die diesbezügliche Zulassung kann, muss aber nicht betrieben werden. Pädiatrisch-onkologische Krankheitsbilder und Kinder als Zielgruppe des Labels stehen auch heute nicht am Anfang dieser Kette. Damit ergibt sich selbst bei aktiv betriebener Zulassung ein weites Zeitfenster zwischen der ersten Verfügbarkeit am Markt, dem ersten Hoffen auf potentielle Wirkungen auch für Kinder und der letztlich mehr oder weniger erfolgreich abgelaufenen Wissensgenerierung – ein Zeitfenster, in dem wissenschaftliche Erwartungen und klinische Hoffnungen den Off-label-Einsatz befördern, obwohl die entscheidenden Phase-III-Studien fehlen.

Off-label: Problem oder Routine?

Wenn der Off-label-Einsatz auch heute noch einen so großen Anteil an der medizinischen Versorgung von Kindern hat, stellt sich natürlich die Frage, ob das überhaupt ein Problem ist, und worin dieses gegebenenfalls besteht.

Es lassen sich dabei leicht drei Ebenen erkennen: Off-label-Anwendungen werfen arzneimittelrechtliche, sozialrechtliche und vor allem klinische Probleme auf. Für die sozialrechtlichen Fragen sei auf das Interview mit Frau Dr. Grell in diesem Heft verwiesen, das schon zeigt, wie eng Erstattungsfähigkeit und Zulassungsstatus bzw. dementsprechende wissenschaftliche Evidenz verwoben sind.

Arzneimittelrechtlich ist bemerkenswert, dass sich die formalen Konstrukte des Arzneimittelgesetzes, wie Zulassung, pharmazeutische Unternehmen, klinische Prüfung etc. nicht aus theoretischen Denkansätzen entwickelt haben, sondern dass diesen ganz spezifische Erfahrungen zugrunde liegen. Todesfälle bei Kindern durch Diethylenglykol als Lösungsvermittler für Sulfonamide in einem ersten Antibiotika-Saft, am Grey-Syndrom verstorbene Säuglinge nach Chloramphenicol-Behandlung und nicht zuletzt die vielen Geschädigten durch das Thalidomid: der medizinische Fortschritt durch Arzneimittel wurde von dramatischen Rückschlägen begleitet. Rückschläge, die ständig komplexer werdende gesetzliche Regelungen erzwungen haben und in ihrer ganzen Härte in hohem Maße Kinder betrafen.

Gerade aus kinderärztlicher Sicht sollte daher der arzneimittelrechtliche Rahmen als Schutz verstanden werden – und wird doch durch den täglichen Zwang zum Off-label stark entwertet [6].

In der Konsequenz bleiben gerade Kinder in großem Umfang von der Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln ausgeschlossen. Die Konsequenzen gehen dabei aber über formale Probleme deutlich hinaus und führen auch heute unmittelbar zu Risiken für Kinder. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA fasst die Belege für ein deutlich erhöhtes Risiko off-label behandelter Kinder zusammen und gibt auf der Basis verschiedener Studien ein erhöhtes Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Off-label-Bereich mit 3-6% an [7].

Damit erreicht die Off-label-Debatte das Problem der klinischen Risiken. Zulassung soll Sicherheit erwirken, Off-label eröffnet Unsicherheit. Gerade in der pädiatrischen Onkologie wurde diesem Gedanken durch den Aufbau flächendeckender Studien- und Versorgungsstrukturen Rechnung getragen. Über 90% der Kinder werden in „Therapieoptimierungsstudien“ behandelt. Innerhalb dieser Studien werden standardisierte Therapievorgaben festgelegt und deren Umsetzung, die Behandlungserfolge und auch die damit verbundenen Risiken soweit möglich systematisch erfasst. Dieses Konzept generiert seit Jahrzehnten Erfahrungen, die als umfassende Information zu Indikationen und möglichen Risiken und Belastungen eine Aufklärung betroffener Eltern und Kinder durchaus ermöglicht und schafft im Bereich des „etablierten“ Off-label-Einsatzes einen Zugewinn an Sicherheit.

Kritischer sind neu eingeführte Medikamente, die in ihrem pharmakologischen Profil auch Kindern die potentielle Lösung von Problemen versprechen. Wenn ein innovatives Antiemetikum wie Aprepitant für Erwachsene zugelassen und als sehr wertvoll erkannt wird, entsteht ein Handlungsdruck, auch Kindern mit unstillbarem Erbrechen dieses nicht vorzuenthalten. Theoretische Warnungen vor möglichen schädlichen Auswirkungen z.B. durch Wechselwirkungen

oder altersabhängige, eventuell noch unbekannte Risiken bilden dann keine ausreichende Hemmschwelle. In solchen Situationen erweitert sich der erste individuelle Heilversuch schnell zu einer Art von Off-label-Routine, die nicht durch systematische Beobachtung kontrolliert wird.

Während es bei Supportiva noch um die Erleichterung der Chemotherapie geht und daher der Erwartungsdruck eher relativ ist, steht bei neuen Zytostatika meist eine potentiell infauste Situation im Mittelpunkt der Diskussion. Allerdings rechtfertigt auch diese nicht automatisch jeden Versuch, und Risiken sollten nicht unterschätzt werden.

Zwei aktuelle Erfahrungen, die uns im Rahmen unserer Beratung zu Arzneimittelsicherheit mitgeteilt wurden, sollen an dieser Stelle beispielhaft angeführt sein: Erste Einsätze von Treosulfan, einer bei Erwachsenen vergleichsweise gut verträglichen alkylierenden Substanz, führten bei Kleinkindern vor dem 5. Lebensjahr im Rahmen von Hochdosischemotherapie-Regimen vor autologer Stammzelltransplantation zu toxischen Epidermolysen. Eine der ersten Anwendungen von Sunitinib, einem pluripotenten Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor (RTKI) führte bei einem jungen Patienten zu einer wiederum therapiebedürftigen Herzinsuffizienz. Beide Substanzen waren von den jeweiligen Behandlern in der etablierten Erwachsenenendosis angewandt worden, und erst die Beobachtungen führten dann im ersten Fall zu systematischen Dosisreduktionen. Als Instrument der Dosisfindung ist der individuelle Off-label-Einsatz aber denkbar ungeeignet und als individueller Therapieversuch eben auch in jedem Fall ein ggf. riskantes Experiment. Im Falle des Sunitinib hatte zwar eine Phase-I-Studie bei überwiegend älteren Kindern drittgradige Kardiotoxizität selbst in reduzierter Dosis noch in einem von 6 Behandlungsfällen beobachtet [8]. Diese Studie wurde bislang allerdings nur als Abstract veröffentlicht und ist damit über Datenbankrecherchen kaum zu identifizieren.

Ob neue, spezifisch auf bestimmte Zielstrukturen von Tumoren und Geweben wirkende Substanzen bei Kindern besonders risikoreich oder besonders gut verträglich sind, ist derzeit eine offene Frage. Für den frühen Off-label-Einsatz ist bei neuen Medikamenten aber prägend, dass keine ausreichenden Informationen vorliegen.

Für den speziellen Fall der Sunitinib-Indikation bot die Literatur aber auf der anderen Seite einen Beleg für eine komplette Remission eines erwachsenen Patienten mit genau diesem, bei Kindern eigentlich seltenen Sarkom, für das Treosulfan lagen umfassende und positive Vorerfahrungen bei Erwachsenen und Jugendlichen vor.

Gegenüber dem aus anderen Studien, Einzelfallbeobachtungen bei Erwachsenen und modernen pathophysiologischen Vorstellungen erwachsenden Erwartungsdruck verpuffen kritische, eher theoretisch auf Risiken hinweisende Mahnungen argumentativ – es geht um viel zu viel beim Verzicht auf therapeutische Optionen.

Es ist daher nicht in erster Linie die im Einzelfall problematische Entscheidung falsch, sondern die zu Grunde liegende Situation selbst hochproblematisch. Patient und Arzt stehen automatisch zwischen Hoffen und Bangen, zwischen positiver Erwartung und diffuser Unsicherheit und haben negative Auswirkungen entweder als persönliches Leid zu ertragen oder medizinisch zu verantworten.

Lösungsversuche

Damit stellt sich die Frage, welche Ansätze denn auf den unterschiedlichen Problemebenen

derzeit verfolgt werden und was sie perspektivisch ändern können.

Sozialrechtlich haben die Kostenträger mit der „Vereinbarung zur Kinderonkologie“ des Gemeinsamen Bundesausschusses [9] die Kostenübernahme weitgehend an die Durchführung der Behandlung auf der Basis der über die Fachgesellschaft organisierten kideronkologischen Studien gekoppelt. Damit wird indirekt zumindest sozialrechtlich auch der sich in den Studien niederschlagende fachliche Konsens der behandelnden Ärzte legitimiert. Dieser Konsens trifft überwiegend die gewachsenen Off-label-Indikationen und weniger die angesprochene Problematik der individuellen Off-label-Anwendungen mit neu entwickelten Pharmaka.

Hier könnte eventuell die Off-label-Expertengruppe beim Bundesinstitut für Arzneimittel Lösungen vorschlagen. Diese wurde ins Leben gerufen, um Patienten frühzeitig Zugang zu wichtigen Medikamenten zu ermöglichen und die Finanzierung im Off-label-Bereich möglichst rational zu legitimieren. Sie erhält ihre Aufträge auf der Basis des § 35 c des SGB V und übergibt Bewertungen bzw. Empfehlungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss.

Eine auf dieser Basis – allerdings vor allem aus kinder-onkologischer Sicht – ausgesprochene Empfehlung betraf die Anerkennung des Dexamethason in seiner Bedeutung für die Therapie der akuten lymphatischen Leukämie (über [10]). Der GBA ist dem Vorschlag der Expertenkommission nach Befürwortung dieser Off-label-Indikation allerdings nicht gefolgt, sondern hat stattdessen den Auftrag zurückgenommen [11]. Derzeit bearbeitet die Kommission die Frage des Etoposids beim Ewing-Sarkom und empfiehlt im Entwurf (über [10]) die Kostenübernahme im Rahmen der „nicht-kommerziellen klinischen Studien“, die Entscheidung des GBA bleibt abzuwarten.

Auch auf arzneimittelrechtlicher Ebene sind die Gesetzgeber und die zuständigen Behörden sich des Off-label-Problems bewusst und haben verschiedene Initiativen ergriffen.

Vorsichtige Initiativen, um zumindest zu einer Vereinheitlichung in Europa und einer schnelleren Abstimmung mit den USA zu kommen, haben die Heads of Medicines Agencies (HMA), ein Netzwerk der Leitungen der nationalen Zulassungsbehörden, ergriffen. Aus kideronkologischer Sicht bietet dabei aber das Beispiel Carboplatin Anlass zu kritischer Aufarbeitung. Im Work-Sharing-Verfahren der HMA wurde geprüft, ob Carboplatin für Kinder zugelassen werden kann. Zu dieser Frage legte das pharmazeutische Unternehmen Bristol-Myers-Squibb zwei kleine Studien vor, die schon von den amerikanischen Behörden als unzureichend eingeschätzt worden waren. In den USA und auch in Europa folgte daraus, dass die Zulassung für Kinder weiter mit einem Verweis auf nicht ausreichende Daten eingeschränkt blieb. Im ausführlichen Bericht der Behörde wird aber auch erwähnt, dass es zu Carboplatin in einer Vielzahl von kindlichen Tumoren publizierte Evidenz gibt und diese Substanz bei einer Reihe von Erkrankungen regelhaft eingesetzt wird, wegen der geringeren Nebenwirkungsrate sogar dem Cis-platin vorgezogen wird [12]. Über die Interessenslagen bei einem derartigen Beschluss lässt sich nur spekulieren und für ein pharmazeutisches Unternehmen mag die Ausgrenzung von Kindern akzeptabel oder gar sinnvoll sein, aus der Sicht der vielen mit Carboplatin nun off-label behandelten Kinder hätte man sich mehr Engagement und die Berücksichtigung der zahlreichen nicht-kommerziellen Studien zur Dosierung und Wirkung von Carboplatin bei Kindern gewünscht.

Mehr Engagement gegen den Off-label-Arzneimittelgebrauch bei Kindern soll nun die 2007 verbindliches Recht gewordene EU-Kinderarzneimittelverordnung ermöglichen und zum Teil auch

erzwingen [13] (Hintergründe und Konsequenzen bei [14]).

Diese als EU-Regulation automatisch in allen Mitgliedstaaten gültige gesetzliche Regelung verpflichtet pharmazeutische Unternehmen zur Entwicklung neuer Arzneimittel in den für Erwachsene beantragten Indikationen auch bei Kindern, soweit dies für Kinder und Jugendliche medizinisch sinnvoll erscheint. Dafür werden Unternehmen mit einer Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikates zur exklusiven Vermarktung des Arzneimittels um sechs Monate belohnt. Auch für freiwillige Entwicklungen für speziellen Kinderbedarf werden wirtschaftliche Vorteile gewährt. Für die Weiterentwicklung von generischen Altpräparaten für Kinder z.B. durch neue wissenschaftliche Studien zu pädiatrischen Indikationen oder die Zulassung von Kinderarzneiformen können spezielle pädiatrische Zulassungen erteilt werden, die wiederum mit Marktexklusivität verbunden sind. Diese politischen Initiativen und gesetzlichen Regelungen haben zunächst intensive Diskussionen über Studien und Arzneimittel für Kinder bewirkt und auch eine ganze Reihe von kindbezogenen Entwicklungsplänen entstehen lassen. In der Zeit von 2007 bis 2010 wurden der Arzneimittelbehörde immerhin 1.003 Entwicklungskonzepte vorgelegt, von denen 73% sich auf bislang nicht zugelassene Produkte bezogen. Die spezifischen Kinderzulassungen für generische Arzneimittel machen dabei allerdings nur 26 Fälle aus. Von den über 1.000 Einreichungen wurden 434 Entwicklungspläne positiv entschieden, und zur Umsetzung akzeptiert. In 190 Fällen wurden die Präparate bezüglich der beantragten Indikationen von einer Entwicklung für Kinder freigestellt. Ca. 10% der Einreichungen betrafen onkologische Arzneimittel. Die am Ende der Kinderentwicklung für Zulassung bzw. Marktexklusivität erforderliche Überprüfung der Umsetzung des Entwicklungsplanes war bislang erst in 22 Fällen positiv [15]. Auch wenn diese Zahlen durchaus als Erfolg eines politischen Prozesses angesehen werden können, zeigen sie doch auch, dass sich die Probleme des Off-label nicht schnell und wohl auch nicht vollständig werden lösen lassen.

Da es am Ende die betroffenen Familien und die behandelnden Ärzte sind, die im Einzelfall die Entscheidungen treffen und die Konsequenzen tragen, bleibt es auch weiterhin deren Aufgabe, sich den potentiellen Risiken zu öffnen und mit Blick auf erwünschte und unerwünschte Effekte nicht die Fachinformationen, sondern in erster Linie sich selbst zu fragen. Netzwerkstrukturen, wie die der pädiatrischen Onkologie, bieten da gute Voraussetzungen, wenn das Problembewusstsein besteht und aufrecht erhalten wird. Studienleitungen beraten als Referenzzentren nicht nur entlang des Studienprotokolls, sondern in der Regel in allen Behandlungs- und Krankheitsphasen und tauschen Erfahrungen aus. Die Fachgesellschaft hat aktuell auch die Etablierung eines Arzneimittelsicherheitsbeauftragten beschlossen und damit den Aufbau eines Pharmakovigilanzentrums initiiert, nicht zuletzt, um auch in Fragen der Sicherheit und des Off-label-Einsatzes von Arzneimitteln im Sinne der Patienten aktiv zu bleiben.

Fazit

Off-label-Anwendungen bei Kindern sollten nicht dauerhaft ein Standard der Versorgung bleiben. Sowohl sozialrechtlich als auch arzneimittelrechtlich und auf der Ebene der klinischen Versorgung wird das Problem gesehen und werden Initiativen entwickelt. Neben den Fragen der Sicherheit hat der Off-label-Arzneimittelmarkt aber auch eine erhebliche ökonomische Dimension. Für Gremien mit wirtschaftlicher Verantwortung mögen daher häufig Off-label-Situationen des Erwachsenen im Vordergrund stehen, unter der Frage der Risikoabwehr sollten aber vor allem für Kinder klare Zulassungen angestrebt und, wo das nicht möglich ist, rationale Lösungen gefunden

werden. Pauschale Off-label-Verbote helfen den Betroffenen ebenso wenig wie unkritische Öffnungen der Off-label-Verschreibungen.

0 Prof. Dr. med. Joachim Boos

Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251/ 8347865

Email: boosj@uni-muenster.de

Abstract

Joachim Boos, Universitätsklinikum Münster

The article gives a short overview about needs of pharmaceutical drugs on the basis of actual surveys and summarises literature on the proportion of drugs used off-label or unlicensed in children of all age groups. On the basis of legal framework of drug laws and social laws current activities to deal with off-label prescriptions are discussed and experience with regulatory activities is reported. In summary, off-label use of drugs is and will be a relevant problem in paediatrics. Close cooperation between regulatory bodies, health insurances, pharmaceutical companies and physicians is needed and has to define safety and well being of children as primary goal. In paediatric oncology the current structure of cooperative therapeutic trials as backbone of care offers good preconditions to control off-label use on the one and to reduce it on the other hand.

Keywords: Children, off-label use, cytostatics, drug law

Literatur:

1. Coca V, Nink K. (2010): Arzneiverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe, Ulrich, Paffrath, Dieter (Hg.): Arzneiverordnungsreport 2010. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 933-946.
2. RKI – Robert Koch-Institut (2008): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
3. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saaano S, et al. (2009): Off-label and unlicensed drug prescribing in the three paediatric wards in Finland and review of the international literature. In: Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 34(3), 277-287.
4. Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. (2009): Off-label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter. In: Deutsches Ärzteblatt 106(12), 25-31.
5. Van den Berg H, Tak N. (2011): Licensing and labelling of drugs at a pediatric oncology ward. Br J Clin Pharmacol accepted article, doi 10.1111/1365-2125.2011.03977.x
6. Boos J. (2003) Off-label use – label off use? Annals of Oncology 14:1-5

7. EMEA – European Medicines Agency (2004): Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. EMEA/126327/2004. URL <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/12632704en.pdf> [24. Januar 2009].
8. DuBois SG, Shusterman S, Ingle AM, et al. (2008) A pediatric phase I trial and pharmacokinetic (PK) study of sunitinib: A children's oncology group phase I consortium study. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; Abstr. 3561)
9. GBA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2009): Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten (Vereinbarung zur Kinderonkologie) vom 16. Mai 2006, geändert 18. Dezember 2008, in Kraft getreten am 1.1.2009.
10. BfArM (2006) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 18.10.2006
11. GBA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2009): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Rücknahme eines Auftrags an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie: Dexamethason bei akuter lymphatischer Leukämie (17. 12. 2009)
12. HMA – Heads of Medicines Agencies (2006) Paediatric Public Assessment Report EU Work Sharing Procedure – Assessment of Paediatric Data: Paraplatin.
13. Amtsblatt der Europäischen Union (2006). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12.12.2006.
14. Boos J, Schrey D, Henschel A, Krischke M. (2008/2009) Die neue Rolle von Kindern im Arzneimittelrecht und ihre praktischen Konsequenzen: Was hat mein Kind von der EU? In: Fortschritt und Fortbildung in der Medizin, Bundesärztekammer, 32, 168-199.
15. EMEA – European Medicines Agency (2011): Monthly report Paediatric Committee (PDCO) 24 March 2011 EMA/PDCO/213115/2011 Annex

Quelle: