

ORIGINALARBEIT

Off-label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter

Eine Verordnungsanalyse für Deutschland

Bernd Mühlbauer, Katrin Janhsen, Josef Pichler, Petra Schoettler

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Für Kinder und Jugendliche verordnete Arzneimittel sind nur teilweise für diese Altersgruppen zugelassen. Die vorliegende Studie beschreibt das Ausmaß der Off-label-Verordnungen im ambulanten Sektor und deckt Qualitätsmängel der Arzneimittelinformation auf.

Methode: Basis der Auswertung sind personenbezogene, pseudonymisierte Arzneiverordnungsdaten aus dem Jahr 2002 von rund 289 000 GEK-Versicherten im Alter von 0 bis 16 Jahren. Anhand von Fachinformationen wurde wirkstoffbezogen die jüngste zugelassene Altersgruppe ermittelt.

Ergebnis: Von 1 429 981 verordneten Arzneimittelpackungen (726 Wirkstoffe) wurden 87,4 % (66,1 % der Wirkstoffe) zulassungskonform und 3,2 % (15,7 % der Wirkstoffe) off-label verordnet. Für 9,4 % (18,2 % der Wirkstoffe) war der Zulassungsstatus nicht feststellbar. Bei Neugeborenen und Säuglingen war der zugelassene Verordnungsanteil mit 42,5 beziehungsweise 82,8 % (20,0 beziehungsweise 38,6 % der Wirkstoffe) unterdurchschnittlich. Ab dem Kleinkindalter wurde überwiegend zulassungskonform verordnet. Defizite bestanden in den Indikationsgruppen „alimentäres System/Stoffwechsel“, „Respirationstrakt“, „Dermatika“ und „Sinnesorgane“.

Schlussfolgerung: Die Methodik ermöglicht es, die Off-label-Verordnung zu charakterisieren und den Forschungsbedarf zu identifizieren. Vor dem Hintergrund der EU-Verordnungen für Kinderarzneimittel kann dies bedeutungsvoller werden und zur Entwicklung bedarfsgerechter und sicherer Kinderarzneimittel beitragen.

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(3): 25–31
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0025

Schlüsselwörter: Kindergesundheit, Off-label-Therapie, Versorgungsforschung, Arzneimittelsicherheit, Arzneimittelinformation

Institut für Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH: Prof. Dr. med. Mühlbauer

Institut für Public Health und Pflegeforschung und Zentrum für Sozialpolitik, Universität Bremen: Dr. rer. pol. Janhsen

HEXAL AG, Holzkirchen: Dr. hum. biol. Pichler

HEXAL Foundation gGmbH, Holzkirchen: Dr. rer. nat. Schoettler

Für etwa 14 Millionen Kinder und Jugendliche im Alter unter 20 Jahren wurden in Deutschland im Jahr 2005 circa 2,1 Milliarden definierte Tagesdosen (DDD) Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet (4). Die verschriebenen Medikamente sind nur teilweise für diese Altersgruppe zugelassen.

Vor der Zulassung eines Humanarzneimittels muss dessen Sicherheit und Qualität durch umfassende Studien nachgewiesen werden. Derartige Studien sind für das Kindesalter nicht für alle Arzneimittel durchgeführt worden, die bei Kindern angewendet werden. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union haben als Begründung für die Verordnung 1901/2006 über Kinderarzneimittel angeführt, dass bei Kindern inadäquate Dosierungsempfehlungen das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, erhöhen oder die Behandlung wegen zu niedriger Dosierung unwirksam sei.

Die Qualität der Arzneimittelinformation hinsichtlich der Anwendung im Kindesalter blieb bisher unbeachtet. Von der eigenen Wissenskompetenz abgesehen, ist die Gebrauchsinformation für Fachkreise („Fachinformation“) die wichtigste Informationsquelle (*Kasten*). Sie fasst die von der Zulassungsbehörde geprüften und genehmigten Merkmale eines Arzneimittels zusammen. Da nicht angegeben wird, welche Daten der Zulassungsbehörde zur Begründung der Merkmale vorgelegt wurden, kann der Anwender nicht erkennen, ob und in welcher Qualität systematische Untersuchungen durchgeführt worden sind.

Mit der vorliegenden Analyse wurden erstmals ärztliche Verordnungen auf die Zulassung in sechs pädiatrischen Altersgruppen geprüft. Im bundesweit verteilten Versichertenkollektiv der Gmünder Ersatzkasse (GEK) wurden die für Kinder und Jugendliche im Jahr 2002 verschriebenen Arzneimittel analysiert. Die Übereinstimmung der Verordnungen mit dem zugelassenen Merkmal „Alter“ wurde anhand von Fachinformationen für wirkstoffidentische Arzneimittel ermittelt. Die Untersuchung erfolgte im Rahmen des Forschungsförderungsprogramms der „Hexal-Initiative Kinderarzneimittel“. Diese gemeinnützige Initiative wurde 2003 mit dem Ziel gegründet, praxisrelevante Beiträge zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern zu leisten.

KASTEN

Erklärung einiger Begriffe

Off-label-Gebrauch von Arzneimitteln:

Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Merkmale wie Indikation, Dosierung und Alter. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die Anwendung in einer Altersgruppe, für die das Arzneimittel nicht zugelassen war.

Unlicensed use von Arzneimitteln:

Anwendung eines zulassungspflichtigen, jedoch nicht zugelassenen Arzneimittels. Der „unlicensed use“ war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Rezepturzneimittel:

Nicht zulassungspflichtige Arzneimittel, deren Verkehr nicht durch das Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt wird und die deshalb nicht Gegenstand einer Untersuchung zum Off-label-Gebrauch sein können

Fachinformation (Gebrauchsinformation für Fachkreise):

Zusammenfassung der im Rahmen der Zulassung genehmigten Merkmale eines Arzneimittels (AMG § 11a)

Packungsbeilage (Gebrauchsinformation):

Enthält allgemein verständlich die Angaben der Fachinformation für den Patienten (AMG §11)

Datenmaterial und Methoden

Versichertenpopulation und Arzneimittelverordnungsdaten

Die Auswertungen basieren auf Arzneiverordnungsdaten der GEK des Jahres 2002. Die GEK versicherte im Beobachtungszeitraum rund 1,4 Mio. Personen. Der Anteil an Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 16 Jahren lag bei 21,1 % (Tabelle).

Der Datenbestand umfasste die zu Lasten der GEK verordneten Arzneimittel. Es wurden ausschließlich Fertigarzneimittel berücksichtigt. Die Daten lagen personenbezogen aber pseudonymisiert vor, was personenbezogene Auswertungen und die Darstellung von Behandlungsabläufen ermöglichte, eine Personenidentifizierung jedoch ausschloss. Für die Arzneimittelklassifikation wurde das ATC-System (ATC: anatomical therapeutic chemical co-

de; www.dimdi.de, www.whocc.no) als internationales und in der Arzneimittelanwendungsforschung verbreitetes System verwendet. Hierbei wurden hierarchisch Wirkstoffe zu Wirkstoff- und Indikationsgruppen zusammengefasst. Arzneimittelverordnungen, für die kein ATC-Code verfügbar war, wurden ausgeschlossen. Dies betraf vor allem homöopathische und pflanzliche Arzneimittel, Rezepturzneimittel und importierte Medikamente (2, 3).

Folgende Variablen wurden ausgewertet:

- Pharmazentralnummer (PZN) zur Arzneimittelidentifizierung
- Zahl verordneter Packungen
- ATC-Code zur Identifizierung von Wirkstoff und Indikationsgebiet
- das Patientenalter am Verordnungstag.

Die genaue Fertigarzneimittelbezeichnung ist im Datensatz verfügbar, wurde jedoch nicht verwendet, weil die Auswertung ausschließlich wirkstoffbasiert erfolgen sollte. Für die weitere Auswertung wurden wirkstoffidentische Fertigarzneimittel nach dem ATC-System zusammengefasst.

Einteilung in Altersgruppen

Die Verordnungen wurden nach dem Patientenalter am Verordnungstag sechs Altersgruppen zugewiesen:

- Neugeborene: 0 bis 28 Tage
- Säuglinge: 29 Tage bis unter 1 Jahr
- Kleinkinder: 1 bis 2 Jahre
- Vorschulkinder: 3 bis 6 Jahre
- Schulkinder: 7 bis 11 Jahre
- Jugendliche: 12 bis 16 Jahre

Diese Einteilung ist höher differenziert als das vierstufige Modell der Zulassungsbehörden EMEA (European Medicines Agency) und FDA (United States Food and Drug Administration). Die EMEA/FDA-Altersgruppen „Säuglinge und Kleinkinder“ sowie „Kinder“ wurden weiter in „Säuglinge“ und „Kleinkinder“ sowie „Vorschulkinder“ und „Schulkinder“ unterteilt. Diese Begriffe werden auch in Fachinformationen verwendet. Sie bilden die Entwicklungsphasen genauer ab und berücksichtigen die verschiedenen Anforderungen an altersgerechte Darreichungsformen.

Verordnungen für Frühgeborene wurden nicht separat untersucht – hier dürften Arzneimittelverordnungen im ambulanten Bereich von untergeordneter Bedeutung sein.

Ermittlung des Zulassungsstatus

Geprüft wurde, ob für einen verordneten Wirkstoff ein Fertigarzneimittel zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen war. Dies konnte anhand der Fachinformationen des Fachinfoservices der Roten Liste (www.fachinfo.de) ermittelt werden. Die Recherche umfasste den Zeitraum Juni bis Dezember 2005. Wenn für einen Wirkstoff mehr als ein Fertigarzneimittel identifizierbar war, gingen die Daten des Arzneimittels in die Auswertung ein, dessen Darreichungsform und Stärke für die jüngste Altersgruppe zugelassen war. Der Zulassungsstatus von Arzneimitteln, für die keine Fachinformation über das Internet verfügbar war, wurde, soweit möglich, den Printversionen der Roten Liste 2005 beziehungsweise der

TABELLE

Versichertenpopulation

	männlich	weiblich	gesamt
0 bis unter 1 Jahr	6 111	5 785	11 896
1 bis 2 Jahre	14 093	13 249	27 342
3 bis 6 Jahre	32 318	30 925	63 243
7 bis 11 Jahre	44 245	42 150	86 395
12 bis 16 Jahre	51 226	48 500	99 726
Anzahl Versicherte 0 bis 16 Jahre	147 993	140 609	288 602
Anzahl Versicherte, gesamt	776 423	593 638	1 370 061
Anteil der 0- bis 16-Jährigen	19,1 %	23,7 %	21,1 %

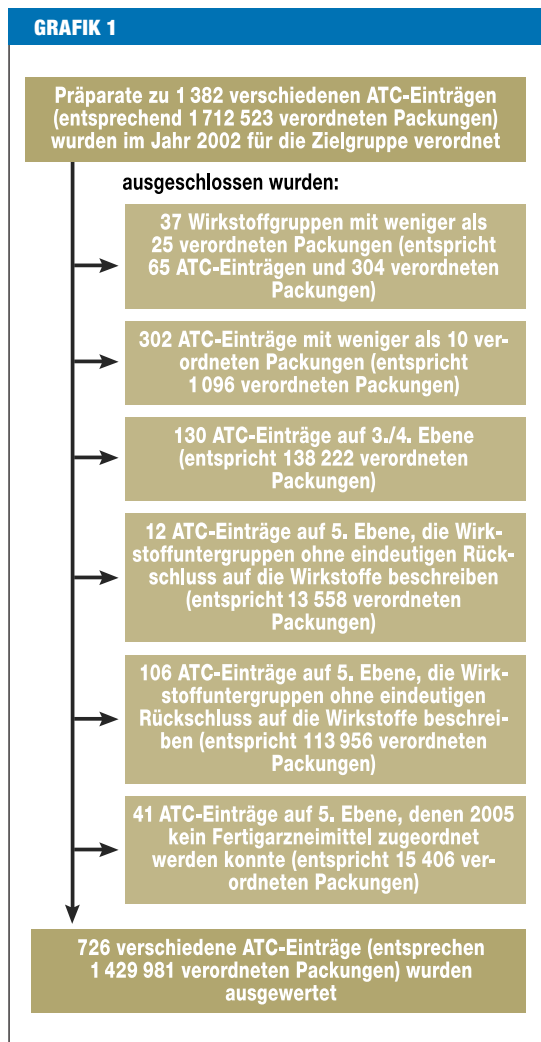
Gelben Listen (Quartale 1–3/2005) entnommen. Diese Untersuchung beschränkte sich somit auf die Arzneimittelinformation des Zulassungsinhabers, weil nur diese für die Identifikation des Off-label-Gebrauchs relevant ist.

Für den deutschen Markt waren keine elektronischen Referenzen verfügbar, die eine automatisierte Abfrage dieser Zulassungsinformationen unterstützen. Um die Fragestellung mit vertretbarem Aufwand zu bearbeiten, beschränkte sich die Untersuchung auf Arzneimittel mit definierter Mindestverordnungshäufigkeit, deren Wirkstoffe vollständig und eindeutig über den ATC-Code identifiziert werden konnten. Ausgewertet wurden Wirkstoffgruppen (dritte ATC-Ebene) mit mindestens 25 verordneten Packungen im Beobachtungszeitraum; innerhalb dieser Wirkstoffgruppen wurden nur ATC-Einträge (Wirkstoffe, Wirkstoffkombinationen, Wirkstoffuntergruppen), von denen mindestens zehn Packungen verordnet wurden, berücksichtigt. Wirkstoffuntergruppen und -kombinationen wurden einbezogen, wenn die zugehörigen Wirkstoffe über den ATC-Code eindeutig identifizierbar waren. ATC-Einträge, zu denen im Jahr 2005 kein Fertigarzneimittel in der Roten Liste aufgeführt war, wurden nicht bewertet. Der Begriff „Kinder“ wird in Fachinformationen für unterschiedliche Altersgruppen verwendet. Ferner sind die Altersgruppen in Fachinformationen nicht einheitlich definiert. Die Entscheidung, ob ein Arzneimittel zur Behandlung einer Altersgruppe bestimmt war, konnte nicht immer eindeutig getroffen werden. Zur Klassifikation wurde folgendermaßen vorgegangen:

Die Fachinformationen sowie die Rote und die Gelbe Liste wurden von Ärzten und Apothekern mit mehrjähriger Erfahrung in der Erstellung und Aktualisierung zulassungsrelevanter Gebrauchsinformationen ausgewertet. Fanden sich die Informationen für eine Altersgruppe nicht im Abschnitt „Dosierung“, wurden die Abschnitte „Nebenwirkungen“, „Gegenanzeigen“ und „Warn- und Vorsichtshinweise“ herangezogen. Ließ sich aus dem Kontext nicht ableiten, ob Neugeborene und Säuglinge eingeschlossen waren, wurden „Kleinkinder“ als jüngste Altersgruppe angenommen. Die Wirkstoffe wurden für jede Altersgruppe in drei Bewertungsklassen eingeteilt:

1. Zugelassen (zugelassen oder relativ kontraindiziert) – Diese Zuordnung erfolgte, wenn sich in der Fachinformation mindestens eines Fertigarzneimittels Dosierungsangaben für die Altersgruppe fanden. Die Eignung zur Anwendung in der gesamten pädiatrischen Population wurde angenommen, wenn Dosierungsanleitungen bereits für Früh- oder Neugeborene oder für das Wachstumsalter erfolgten.

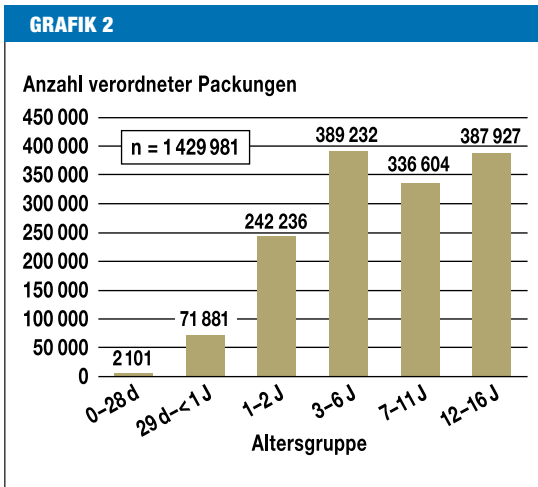
Die Bewertungsklasse „zugelassen“ bedeutet nicht zwingend, dass die Anwendung bei Kindern umfassend systematisch untersucht wurde. Wegen der historischen Entwicklung des Zulassungsverfahrens ist davon auszugehen, dass insbesondere für Arzneimittel, deren Zulassung länger zurückliegt, wenige systematische Studien als Informationsbasis zugrunde liegen. Als „zugelassen“ wurden auch Arzneimittel bezeichnet, die nur unter bestimmten Bedingungen angewendet werden sollen. Diese relativen Kontraindikationen waren unterschiedlich formuliert, beispielsweise:



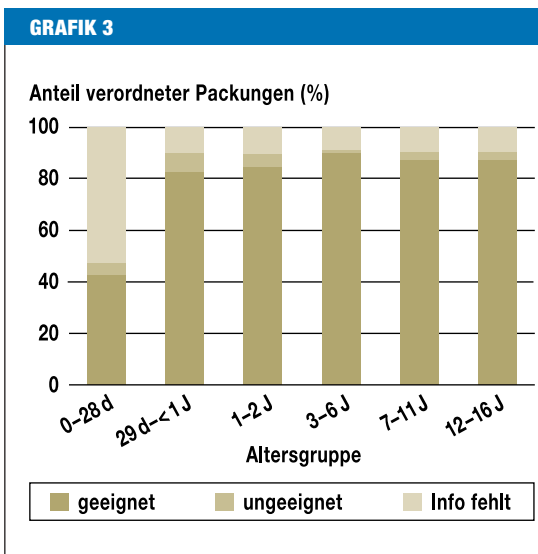
Darstellung der ein- und ausgeschlossenen Verordnungen; ATC (anatomical therapeutic chemical code)

- „Nur nach besonders strenger/zwingender Indikation“
 - „(Erhöhte) Vorsicht ist geboten“
 - „Sollte nur in begründeten Ausnahmefällen angewendet werden“
 - „Anwendung nur, wenn sämtliche anderen Arzneimittel ausgeschlossen wurden“
 - „Verschreibung nur durch einen Spezialisten“
- 2. Nicht zugelassen (nicht zugelassen oder absolut kontraindiziert)** – Dieser Bewertungsklasse wurden Wirkstoffe zugeordnet, wenn die zugehörigen Fertigarzneimittel keine Dosierungsanleitung für die Altersgruppe enthielten, nach den Angaben des Herstellers nicht für Kinder bestimmt waren oder nicht angewendet werden sollten. Eine absolute Kontraindikation wurde angenommen bei Formulierungen wie:
- „Darf/soll nicht angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen“
 - „Ist nicht indiziert/nicht geeignet“
 - „Keine Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren“
 - „Zur Anwendung bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor“.

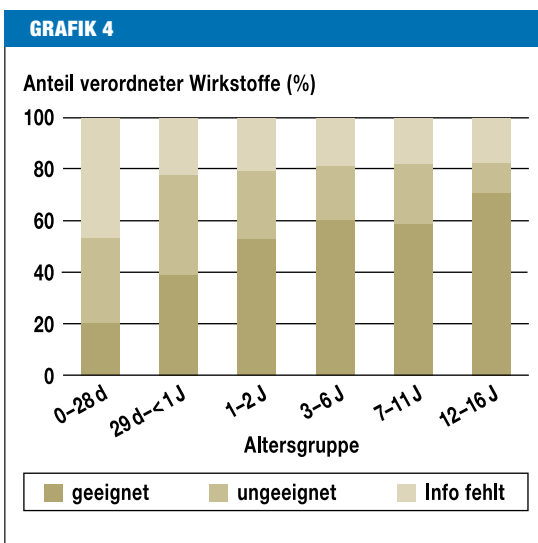
Anzahl verordneter Packungen in den Altersgruppen; d, Tage; J, Jahre



Anteil verordneter Packungen nach Bewertungsklassen und Altersgruppen; d, Tage; J, Jahre



Anteil verordneter Wirkstoffe nach Bewertungsklassen und Altersgruppen; d, Tage; J, Jahre



3. Zulassungsstatus nicht feststellbar (unzureichende Information) – Ein Teil der Fachinformationen enthält keine Hinweise zur Anwendung bei Kindern. In solchen Fällen wurde die Klassifizierung „Zulassungsstatus nicht feststellbar“ gewählt.

Statistische Auswertung

Im Rahmen einer deskriptiven Untersuchung wurden zur Charakterisierung der Off-label-Anwendung im Kindes- und Jugendalter absolute und relative Häufigkeiten verordneter Arzneimittelpackungen und Wirkstoffe berechnet und grafisch dargestellt.

Ergebnisse

Für GEK-Versicherte im Alter von 0 bis 16 Jahren wurden im Jahr 2002 insgesamt 1 712 523 Arzneimittelpackungen verordnet. Sie umfassten 1 382 verschiedene Einträge auf der ersten ATC-Ebene. Der in *Grafik 1* beschriebene Ausschlussprozess resultierte in 1 429 981 auszuwertenden Arzneimittelpackungen mit 726 verschiedenen ATC-Einträgen. Die Verteilung nach Altersgruppen zeigt *Grafik 2*. Wirkungsspektrum und Verordnungsmengen unterschieden sich deutlich in den Altersgruppen: Neugeborene erhielten 85, Säuglinge 303, Kleinkinder 463, Vorschulkinder 572, Schulkinder 660 und Jugendliche 710 verschiedene Wirkstoffe; in keiner Altersgruppe wurden alle 726 Wirkstoffe verordnet.

87,4 % der verordneten Packungen waren aufgrund der Fachinformation als für die jeweilige Altersgruppe zugelassen einzustufen, 3,2 % als nicht zugelassen. Bei einem knappen Zehntel der verordneten Packungen war kein Zulassungsstatus feststellbar. Wie *Grafik 3* zeigt, waren bei Neugeborenen lediglich 893 von 2 101 verordneten Packungen zugelassen, in den nachfolgenden Altersgruppen stieg dieser Anteil auf etwa 90 %. Mehr als die Hälfte der für Neugeborene verordneten Packungen wurde als „Zulassungsstatus nicht feststellbar“ bewertet, in den folgenden Altersgruppen waren dies bis zu 10 %.

Die 726 verordneten Wirkstoffe waren gemäß Fachinformation zu 66,1 % zugelassen und zu 15,7 % nicht zugelassen, bei den übrigen 18,2 % war der Zulassungsstatus nicht feststellbar. Bei Neugeborenen war lediglich ein Fünftel der verordneten Wirkstoffe zugelassen, ein Drittel war nicht zugelassen und bei fast der Hälfte war die Information unzureichend (*Grafik 4*). Für Säuglinge waren je knapp 40 % der verordneten Wirkstoffe zugelassen und nicht zugelassen. In den nachfolgenden Altersgruppen waren 52 bis 70 % der verordneten Wirkstoffe zugelassen, 11 bis 26 % nicht zugelassen. In allen Altersgruppen ab dem Säuglingsalter war ein gutes Fünftel der Gruppe dem „Zulassungsstatus nicht feststellbar“ zuzuordnen.

Grafik 5 zeigt die prozentuale Verteilung der verordneten Packungen nach ATC-Hauptgruppen. Auf die vier Indikationsgruppen Arzneimittel für Atemwegserkrankungen („R“), systemische Antiinfektiva („J“), Wirkstoffe für Erkrankungen des Nervensystems („N“) und für Erkrankungen des alimentären Systems/Stoffwechsels („A“) entfielen 76,2 % aller verordneten Packungen.

Insgesamt 45 524 Arzneimittelpackungen wurden verschrieben, deren Wirkstoff gemäß Fachinformation

für die jeweilige Altersgruppe kontraindiziert war. Der Anteil dieser Arzneimittel lag zwischen 12,8 % (ATC-Hauptgruppe A: alimentäres System/Stoffwechsel) und 0,2 % (ATC-Hauptgruppe V, Varia) (Grafik 6).

Unzureichende Informationen über die pädiatrische Anwendung lagen vor allem bei verordneten Arzneimitteln der ATC-Gruppen S (Sinnesorgane, 72,3 %), C (kardiovaskuläres System, 54,7 %) und D (Dermatika, 44,1 %) vor. In den anderen ATC-Gruppen betrug dieser Anteil zwischen 0 und 7 Prozent.

Die Indikationsgruppe alimentäres System/Stoffwechsel hatte den höchsten Anteil an gemäß Fachinformation nicht zugelassenen Arzneimittelverordnungen. Nach ATC waren dabei prozentual am häufigsten Antazida (223 von 785 Packungen), gefolgt von Stomatika (1 727 von 75 949 Packungen), oralen Antidiabetika (10 von 50 Packungen) und Ulkustherapeutika (675 von 4 127 Packungen) (Grafik 7). In der letzten Gruppe wurden alle verfügbaren Protonenpumpen-Inhibitoren verordnet, obwohl nur ein Wirkstoff (Omeprazol, A02BC01) zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr nach Fachinformation zugelassen war.

Diskussion

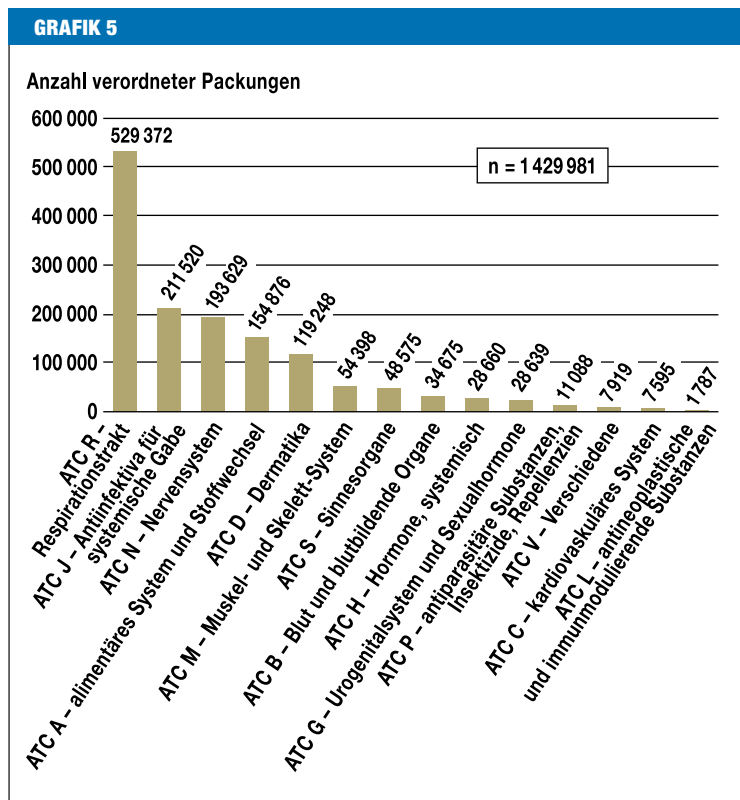
Die vorliegende Untersuchung bestätigt den erwarteten hohen Anteil der Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln in der Pädiatrie. Auch das Ergebnis, dass mit zunehmendem Alter der Verordnungsanteil nicht zugelassener Arzneimittel abnimmt, war zu erwarten. Erstmals systematisch untersucht wurde die Qualität von Fachinformationen. Bei jedem fünften Arzneimittel war aufgrund mangelhafter Angaben der Zulassungsstatus nicht feststellbar. Auch wenn sich in der Fachinformation und den Arzneimittelverzeichnissen Angaben zur Anwendung bei Kindern fanden, war die Bestimmung der Altersgruppe nicht immer eindeutig möglich.

Die Fachinformation enthält die zugelassenen Merkmale des Arzneimittels in einer bestimmten Reihenfolge. Anzugeben ist die „Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und, soweit für Kinder bestimmt, bei Kindern“.

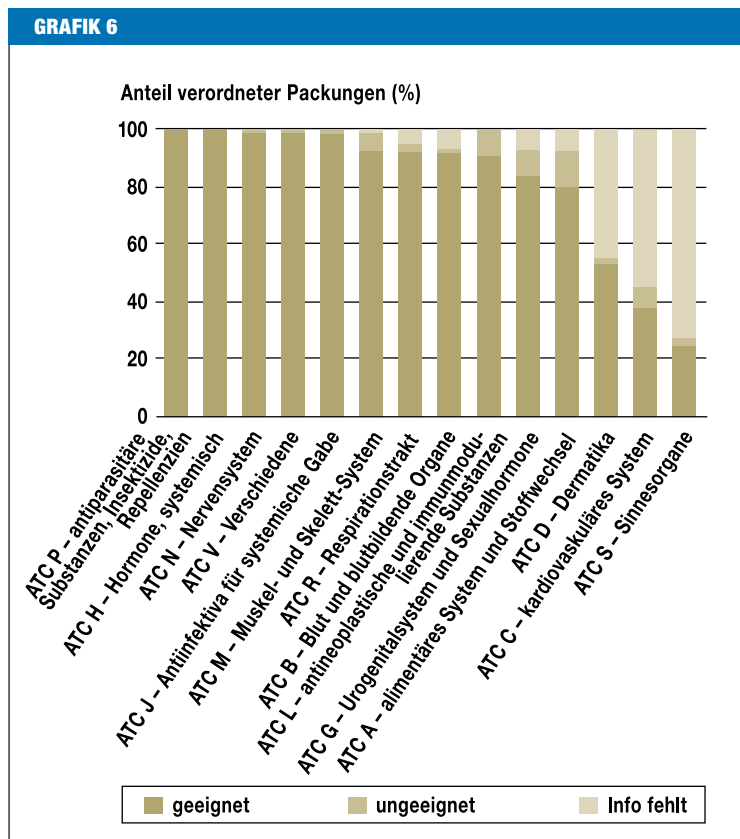
Insbesondere bei extern anzuwendenden Arzneimitteln, die auch für Kinder zugelassen sind, wurde in Dosierungsanleitungen nicht zwischen „Erwachsenen“ und „Kindern“ unterschieden. Der Begriff „Kinder“ ist im Arzneimittelgesetz nicht definiert und wird in Fachinformationen für verschiedene Altersgruppen verwendet. Ob mit „Kindern“ auch Neugeborene oder Säuglinge gemeint sind, konnte häufig nicht oder erst nach Prüfung der Abschnitte „Nebenwirkungen“, „Gegenanzeigen“ oder „Warnhinweise oder Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ entschieden werden.

Bezeichnungen für pädiatrische Altersgruppen entsprachen nicht grundsätzlich dem Modell der Zulassungsbehörden EMEA und FDA und ließen dann keinen Schluss auf das Alter der behandelbaren Patienten zu (zum Beispiel „Kleinkinder unter 1 Jahr“).

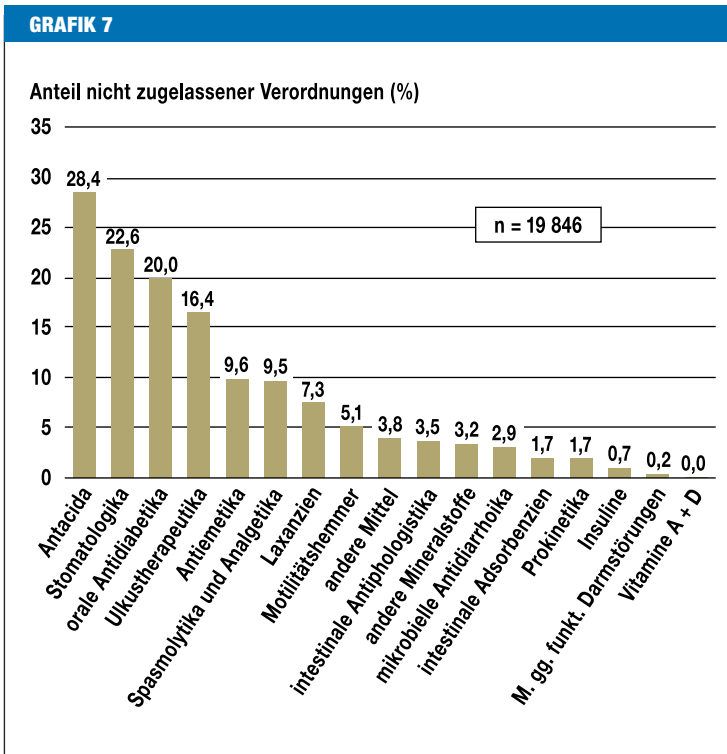
Teilweise musste indirekt auf die Eignung für eine Altersgruppe geschlossen werden. So wurde die Anwendung bei weiblichen Jugendlichen, nicht aber bei präpu-



Anzahl verordneter Packungen nach Indikationsgebieten



Anteil verordneter Packungen nach Bewertungsklassen und Indikationsgebieten



Anteil verordneter Packungen aus der ATC-Gruppe A „alimentäres System und Stoffwechsel“ ohne Zulassung für die Altersgruppe

bertären Mädchen angenommen, wenn dies aus den Indikationen (zum Beispiel „Kontrazeption“, „schmerzhafte Regelblutungen“) oder dem medizinischen Kontext (zum Beispiel „darf vor der Menarche nicht angewendet werden“) ableitbar war. Eine „Unterstützende Behandlung von Kindern mit Lese- und Rechtschreibschwäche“ wurde dem Schulkindalter zugeordnet. Indirekt angenommen wurde auch die fehlende Zulassung für Altersgruppen, die in der Dosierungsanleitung nicht erwähnt wurden „Kinder ab 2 Jahren/ab 8 Jahren erhalten...“).

Die vorliegende Auswertung basiert auf Routinedaten einer gesetzlichen Krankenkasse (Gmünder Ersatz-Kasse, GEK) mit Mitgliedern aus dem gesamten Bundesgebiet. Sie gehört damit in den Bereich der Sekundärdatenanalyse. Bei der hier untersuchten Frage bieten Leistungsdaten von Krankenversicherungen erhebliche Vorteile: Bei hoher Datenqualität, die sich durch die Dokumentation der Pharmazentralnummer (PZN, bundeseinheitliches Kennzeichen für Fertigarzneimittel) bei der Arzneimittelabgabe in der Apotheke ergibt, werden das gesamte verordnete Arzneimittelspektrum und das reale Verordnungsgeschehen zuverlässig wiedergegeben. Vergleichbar umfangreiche und umfassende Arzneimitteldaten werden mit anderen Designs für Beobachtungsstudien nicht oder nur mit sehr großem Aufwand erreicht.

Zum Zeitraum zwischen Datenerhebung und -auswertung sei angemerkt, dass das Projekt ursprünglich geplant war, um dem Expertenbeirat der HEXAL-Initia-

tive Kinderarzneimittel die Auswahl von Förderanträgen klinischer Prüfprojekte anhand ihrer klinischen Dringlichkeit zu erleichtern. Angesichts der nun EU-weit beschlossenen Förderung klinischer Forschung im Kindesalter wurde vereinbart, diese Auswertung der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Die Tatsache, dass die Verordnungsanalyse auf Daten des Jahres 2002 basiert, verfälscht die getroffenen Aussagen nicht in relevantem Ausmaß. Von einigen Spezialindikationen mit eher geringen Fallzahlen abgesehen, haben sich in den hier für den pädiatrischen Sektor herausgearbeiteten Indikationsgebieten in den letzten Jahren wenig Veränderungen im Sinne von pädiatrischen Zulassungserweiterungen ergeben. Die auf der von der Initiative betriebenen Website ZAK (Zugelassene Arzneimittel für Kinder; www.zak-kinderarzneimittel.de) einsehbaren Fachinformationen bestätigen den Eindruck eher geringer Änderungen gegenüber dem Datensatz 2002. Somit können Hintergrund und Analyse als aktuell angesehen werden.

Aufgrund der vergleichsweise geringen Limitierungen der Erstattungsfähigkeit von Leistungen durch gesetzliche Krankenversicherungen im Kindesalter ist nicht zu erwarten, dass sich die Verordnungen für die untersuchte Population bei gleicher Krankheitslast deutlich von den Verordnungen für gleichaltrige Mitglieder anderer gesetzlicher Krankenversicherungen oder auch privater Krankenversicherungen unterscheiden.

Die Analyse hat gezeigt, dass Kinder und Jugendliche in der ambulanten Medizin überwiegend mit zugelassenen Arzneimitteln behandelt werden, dass jedoch deutliche Defizite bis zum Kleinkindalter und in den Indikationsgruppen beziehungsweise Organsystemen „alimentäres System/Stoffwechsel“, „Respirationstrakt“, „Dermatika“ und „Sinnesorgane“ bestehen.

Die Methodik ermöglicht es, die Off-label-Anwendungen in der ärztlichen Verordnung zu charakterisieren und einen Forschungsbedarf zu identifizieren. Vor dem Hintergrund der EU-Verordnung über Kinderarzneimittel (1901/2006 EG vom 12. 12. 2006) ist davon auszugehen, dass solche differenzierten Erkenntnisse über den Off-label-Gebrauch als Basis für die bedarfsgerechte Entwicklung von Kinderarzneimitteln besondere Bedeutung gewinnen. In den Mitgliedsstaaten der EU müssen für die Neuzulassung von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen Daten aus klinischen Studien mit Kindern vorgelegt werden, wenn ein therapeutischer Bedarf für eine pädiatrische Altersgruppe zu erkennen ist. Werden für bereits zugelassene Arzneimittel Änderungen beantragt, müssen ab 2009 solche Studiendaten nachgereicht werden. Dafür erhält der Zulassungsinhaber eine Patentschutz-Verlängerung von sechs Monaten. Es gibt auch Anreize zur Förderung der Entwicklung von Kinderarzneimitteln mit nicht patentgeschützten Wirkstoffen, wie die – freiwillige – Zulassungsvariante „PUMA“ („paediatric marketing authorisation“), die eine zehnjährige Marktexklusivität in Europa gewährt. Wie rasch diese Regelungen die Arzneimittelsituation für Kinder verbessern werden, bleibt abzuwarten.

Klinische Kernaussagen

- Der Anteil der für Kinder nicht zugelassenen, aber in der ambulanten Medizin regelmäßig verordneten Arzneimittel entspricht nicht dem allgemeinen Anspruch an die Arzneimittelsicherheit für diese sensible Patientengruppe.
- Der Anteil nicht zulassungskonformer Verordnungen war in der Untersuchung umso größer, je jünger das Kind war.
- Zur Behandlung typischer Erkrankungen im Kindesalter scheinen ausreichend zugelassene Arzneimittel verfügbar zu sein.
- Zur Behandlung seltener Erkrankungen sind wenige zugelassene Wirkstoffe verfügbar.
- Die Qualität der Fachinformationen ist hinsichtlich der Anwendung bei Kindern mangelhaft.

Danksagung

Die Autoren danken der Gmünder Ersatzkasse (GEK) und Herrn Prof. Dr. Gerd Glaeske, Universität Bremen, für die Bereitstellung der Daten.

Interessenkonflikt

Prof. Mühlbauer unterhält institutionelle Forschungsk Kooperationen mit den Firmen Bayer Vital, Janssen Cilag, Pfizer AG. Außerdem erhält er Projektförderung von der Stiftung Arzneimittelsicherheit, Förderung durch DFG und BMBF, und er führt institutionelle Kooperationsprojekte durch mit dem AOK-BV und der KV Bremen.

Dr. Janhsen arbeitet mit im Drittmittelprojekt „GEK-Arzneimittel-Report“ der Gmünder Ersatzkasse. Ferner ist sie Gesellschafterin der „medicines 4 children GmbH“. Sie erhielt finanzielle Zuwendungen für Vortragstätigkeiten der Firma Forum-Institut für Management GmbH.

Dr. Pichler war als Assistent tätig für das Hexal-Initiative Kinderarzneimittel gGmbH Projekt und ist Mitarbeiter der Bibliothek Hexal AG.

Dr. Schoettler war Mitglied des Vorstands der Hexal AG, Geschäftsführerin der Sandoz International GmbH und der Hexal Foundation gGmbH.

Manuskriptdaten

eingereicht: 17. 10. 2008, revidierte Fassung angenommen: 14. 11. 2008

LITERATUR

1. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B et al.: „Off-label“ prescribing of drugs in the ambulatory care of children and adolescents. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2551–7.
2. Glaeske G, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2003. St. Augustin: Asgard 2003: 68–69. http://media.gek.de/downloads/magazine/ArzneimittelReport03_GEK.pdf
3. Glaeske G, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2007. St. Augustin: Asgard 2007: A1–A8. <http://media.gek.de/downloads/magazine/GEK-Arzneimittel-Report-2007.pdf>
4. Nink K, Schröder H: Arzneiverordnungen nach Alter und Geschlecht.

In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2006. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2007; 966–78.

5. 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM et al.: Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 293–7.
6. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I: Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *Br Med J* 1998; 316: 343–5.
7. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I: Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965–8.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Institut für Pharmakologie
Klinikum Bremen Mitte gGmbH
Sankt-Jürgen-Straße 1
28177 Bremen
E-Mail: sekretariat@pharmakologie-bremen.de

SUMMARY

Off-Label Use of Prescription Drugs in Childhood and Adolescence—an Analysis of Prescription Patterns in Germany

Background: Not all drugs prescribed for children and adolescents are certified for use in these age groups. The present study describes the extent of off-label prescriptions in the outpatient sector and identifies deficits in the quality of product information.

Methods: This analysis is based on patient-specific but pseudonymized drug prescription data for approximately 289 000 0- to 16-year-old members of the Gmünder Ersatzkasse, a German statutory health insurance provider, in the year 2002. For each substance prescribed, information regarding the youngest certified age group was derived from the product data.

Results: Of the 1 429 981 prescribed drug packages (726 active substances), 87.4% (66.1% of active substances) were prescribed in accordance with their license and 3.2% (15.7% of active substances) were prescribed off-label. For 9.4% of prescriptions (18.2% of active substances) the licensing status could not be established. For neonates and infants (the proportion of licensed prescriptions was below average, at 42.5% and 82.8% of the prescribed packages (20.0% and 38.6% of active substances) respectively. After infancy, prescriptions were predominantly in accordance with licensed use. Deficits were seen in the indication groups „alimentary tract and metabolism“, „respiratory system“, „dermatologicals“, and „sensory organs.“

Conclusion: The methodology enables characterization of off-label prescription and identification of fields where further research is needed. With regard to the EU regulation on medicinal products for pediatric use, this could assume increasing importance and contribute to the development of appropriate and safe medicines for children.

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(3): 25–31
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0025

Key words: child health, off-label treatment, drug prescription, drug safety, drug information



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de