

## Arzneimittelzulassung und Therapiefreiheit

**Anmerkungen des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI zum nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch zugelassener Medikamente in der Anästhesie**

W. Büttner, H. Hagemann und C. Stratmann

In der pädiatrischen Anästhesie und Intensivmedizin werden sowohl innerhalb als auch außerhalb der Bundesrepublik Deutschland routinemäßig eine Vielzahl von Medikamenten verwendet, deren Zulassung für Kinder in der BRD nicht beantragt und infolgedessen vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auch nicht erteilt wurde. Die Gründe für diese Unterlassung sind bisher nicht untersucht worden. Das Arzneimittelgesetz (AMG) enthält keinen Hinweis darauf, daß die Ergebnisse einer klinischen Prüfung eine bestimmte Altersgruppe ausschließen. Die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln legen in § 3 Abs. 3.1 AMG (Durchführung der Prüfung) nur fest: „Die Auswahl der für die Prüfung in Betracht kommenden Personen muß sich an den Kriterien des Prüfplanes ausrichten. Bei Prüfungen, die besondere Anforderungen an die Repräsentativität der Patientenauswahl stellen, sollen von allen Personen, die den Ein- und Ausschlußkriterien des Prüfplanes genügen, Basisdaten erhoben werden“ (1). Letztlich entscheidet somit der Planer der klinischen Prüfung über das Ausmaß der Zulassung und über die Bestimmung eines Medikamentes. Das Arzneimittelgesetz sieht nicht vor, daß dessen Einschränkungen auf Sinngehalt und Notwendigkeit amtlich überprüft werden. Es mag dahingestellt bleiben, ob für die Entscheidungen der Hersteller, in den Prüfplan keine Neugeborenen, Säuglinge und Kleinkinder aufzunehmen, die Marketing-Überlegung eine Rolle gespielt hat, wonach es sich wirtschaftlich nicht lohnt, für den Markt der Kinderanästhesie die Zulassung eines Medikamentes zu beantragen oder dessen Bestimmung zu erweitern. Damit wäre der Markt allerdings unterschätzt, da die jährlich operativ zu versorgende Zahl von Kindern in Deutschland mit einer Größenordnung von 500.000 anzusetzen ist. Letztlich hat dieses Verhalten der pharmazeutischen Industrie dazu geführt, daß etwa 56 % der in der Pädiatrie gebräuchlichen Medikamente bei Kindern außerhalb ihrer Zulassung oder ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs angeordnet und verwendet werden. Im Bereich der neonatalologischen Versorgung erreicht dieser Anteil sogar 90 % (2).

Die Anwendung derartiger Arzneimittel war und ist zunächst nur zulässig im Rahmen des individuellen

Therapieversuches, in dem der Arzt seine unbestritten Therapiefreiheit nutzt (3). Und da dies über Jahre und z. T. sogar über Jahrzehnte routinemäßig und unbehelligt von Eingriffen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und dessen Rechtsvorgänger erfolgte, sich dabei eine Neulandmethode nicht selten schließlich zu einer fachlich anerkannten Routinemethode entwickelte, erlosch offenbar jedes Interesse der Hersteller an der nachträglichen Zulassung der Medikamente oder an der Erweiterung der Applikationsart oder der Indikationen für das Kindesalter. Bei Anwendung eines Medikamentes außerhalb der in den Fachinformationen angegebenen Indikationen ist sich jeder behandelnde Arzt darüber im klaren, daß sich das Haftungsrisiko auf den verordnenden bzw. anwendenden Arzt verlagert. Allerdings beinhaltet eine fehlende Zulassung nicht grundsätzlich ein Anwendungsverbot. Daher kann der therapeutische Einsatz im Rahmen eines Heilversuches oder auch routinemäßig nicht nur begründet, in Ermangelung einer geeigneten Alternative sogar ethisch und rechtlich geboten sein. Das Dilemma ist offensichtlich: Gesetzliche Vorschriften, die aus guten Gründen zum Wohle und zur Sicherheit von Patienten erlassen worden sind, verkehren sich auf dem Gebiet der Kinderanästhesie, allgemeinen Pädiatrie und Neonatologie durch z. T. unrevidierte Anwendungseinschränkungen einer Vielzahl von seit Jahren erfolgreich eingesetzten Medikamenten in ihr Gegenteil. Es fehlen in vielen Fällen Arzneimittelstudien, die zu einer expliziten Zulassung für Kinder führen könnten, und dies häufig genug deshalb, weil das Arzneimittelgesetz in wohlgemeintem Interesse vorschreibt, daß nur dann klinische Prüfungen an Minderjährigen vorgenommen werden dürfen, wenn die klinische Prüfung an Erwachsenen nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Ergebnisse erwarten läßt (§ 40, Abs. Nr. 1-4 AMG) (4). Hier wird das primäre Ziel des Arzneimittelgesetzes erkennbar, für die Anwendung beim Menschen nur solche Arzneimittel zuzulassen, deren Wirksamkeit belegt werden kann. Dabei wird davon ausgegangen, daß für die Wirksamkeit prinzipiell keine Altersbeschränkung besteht. Darüber hinaus erkennt der Gesetzgeber aber auch an, daß Prüfverfahren an Kindern notwendig

werden können, wenn die Prüfung an Erwachsenen keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten läßt. Unter dieser Prämisse sind Untersuchungen an Minderjährigen zu Fragen der Pharmakokinetik und -dynamik wegen der bekannten altersabhängigen Unterschiede hinsichtlich der Arzneimittelaufnahme, Verteilung und Elimination notwendig und gesetzlich demnach auch zulässig. Derartige Untersuchungen betreffen aber nicht primär die grundsätzliche Frage nach der Wirksamkeit. Der Gesetzgeber verlangt also zu Fragen der Wirksamkeit die Übertragung der vorgeschriebenen Prüfergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und stützt damit a priori die Zulassung der Arzneimittel auch für Minderjährige. Anwendungsbeschränkungen unterliegen offenbar einem Wandel, der vom jeweils gültigen Kenntnisstand geprägt wird. Einmal gemachte Vorbehalte könnten dann nicht mehr aufrecht erhalten werden, wenn die Kenntnislücken durch empirische Daten auf internationaler Ebene mehr und mehr ausgefüllt worden sind. In vielen Fällen hat die routinemäßige Verwendung nicht zugelassener Medikamente in der Kinderanästhesie im Laufe der Jahre den Charakter eines Standardverfahrens angenommen (wie z. B. die rektale Applikation von Midazolam zur Prämedikation von Säuglingen und Kleinkindern).

Diese Situation wird derzeit noch dadurch verschärft, daß bei der anstehenden Novellierung der Arzneimittelrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen folgender Passus vorgesehen ist: „Die Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln und von Arzneimitteln in nichtzugelassenen Indikationen ist unzulässig“. Es ist weiterhin vorgesehen, daß im Rahmen eines individuellen Heilversuches auf der Basis wissenschaftlichen Erkenntnismaterials die Verordnung von Mitteln, die nach arzneimittelrechtlichen Vorschriften nicht verkehrsfähig sind oder außerhalb zugelassener Indikationen angewendet werden sollen, auf den Einzelfall beschränkt werden muß. Ein weiterer Aspekt betrifft die Wirtschaftlichkeit, aufgrund derer gefordert werden soll, daß ein Heilversuch mit nicht zugelassenen Medikamenten der vorherigen Zustimmung der Krankenkassen im Einzelfall bedarf. Hier klaffen endgültig medizinisch und ethisch notwendiges ärztliches Handeln und wohlgemeinte und fiskalisch begründbare Vorgaben so weit auseinander, daß eine geordnete, fachgerechte kinderanästhesiologische Versorgung undurchführbar wird. Die vom Gesetzgeber geforderte zweckmäßige und ausreichende Versorgung der kindlichen Patienten wäre damit in weiten Bereichen gefährdet.

Die Food and Drug Administration (FDA) der USA hat das Zulassungsproblem so gelöst, daß sie den Firmen, die den Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis in einer pädiatrischen Population für ein bereits zugelassenes Medikament nachliefern, eine weitere Zeitspanne von 6 Monaten für die exklusive patentrechtliche Nutzung des Präparates zuerkennt. Zur Verbesserung der Situation in der BRD sind daher nicht nur Fachgesellschaften aufgerufen, sondern auch

der Gesetzgeber und die pharmazeutische Industrie, die sich diesem Problem in Zukunft verstärkt und nunmehr ohne Zeitverzug stellen muß.

Für den klinischen Alltag ist es aus derzeitiger Sicht erforderlich, sich über die rechtliche Situation für die Anwendung von Arzneimitteln bei Minderjährigen Klarheit zu verschaffen. Dazu gehört auch die notwendige rechtswirksame Aufklärung der Sorgeberechtigten. In einem BGH-Urteil wurde die Aufklärungspflicht des Arztes gegenüber dem Patienten auch und gerade für den Fall begründet, in dem der Arzt ein zulassungspflichtiges, aber in Deutschland nicht zugelassenes Arzneimittel verwendet, „selbst wenn seine Anwendung einem internationalen anerkannten Standard genügt, weil ihm ein „Gütesiegel“ in Form der Zulassung fehlt, das unabhängig von dessen tatsächlicher Qualität und Sicherheit für die Entscheidung des Patienten wesentlich sein kann, so daß er darüber informiert werden muß“ (Urteil des BGH v. 29.6.1995 – 4 StR 760/94). Das Urteil betrifft zunächst nur einen Einzelfall, es läßt eine Auseinandersetzung mit den Problemen, wann Methoden der Neulandmedizin Standard werden, vermissen. Wer vorsorglich verfahren will, wird den oder die Sorgeberechtigten von Kindern darüber aufklären, daß eine Anwendung von Arzneimitteln und/oder Medizinprodukten vorgesehen ist, die für Kinder dieses Alters nicht ausdrücklich zugelassen sind. Die Folgen für den Bereich der pädiatrischen Anästhesie und Intensivmedizin sind nicht zu übersehen: es läßt sich nicht vorhersagen, wie Sorgeberechtigte reagieren werden, wenn sie darüber aufgeklärt werden, daß bei der anästhesiologischen Betreuung ihres Kindes die Verwendung eines Medikamentes vorgesehen ist, das nicht bestimmungsgemäß angewendet wird oder für das Alter des betroffenen Kindes nicht zugelassen ist. *Weißauer/Biermann* haben die Auffassung vertreten, daß die Information dann nicht mehr erforderlich ist, wenn der Einsatz des Präparates das Stadium des Heilversuches verlassen hat und es routinemäßig, quasi standardmäßig, eingesetzt wird (5).

Im Bereich der pädiatrischen Anästhesie und peripheroperativen bis hin zur intensivmedizinischen Betreuung bestehen keine ausreichenden Möglichkeiten, um Neugeborene, Säuglinge und auch Kleinkinder fachgerecht zu betreuen, wenn nur zugelassene Medikamente im bestimmungsgemäßen Gebrauch zur Anwendung kommen, wie aus der Darstellung von *Reinhold* und *Usselmann* leicht abzuleiten ist (6). Mit den Medikamenten Pentazocin und Ketamin alleine sind z. B. die unbestrittenen anästhesiologischen Erfordernisse von Narkose, Analgesie und Stressreduktion nach heutigem Stand des Wissens nicht fachgerecht zu erfüllen. Daher kann der behandelnde Arzt zur Zeit leicht zwischen die Mühlsteine der rechtswirksamen Aufklärung (Patienteninteresse), der mangelnden Zulassung (Herstellerinteresse) und der Gesetzesauflagen (Kontrollpflicht des Gesetzgebers) geraten.

Wenig hilfreich sind bei den Anwendungsbeschränkungen solche Formulierungen, die ausschließlich eine haftungsrechtliche Formulierung bezwecken, in der Frage der Zulassung jedoch keine Klarheit schaffen. Wenn z. B. ein Hersteller in der gesetzlich vorgeschriebenen Fachinformation bekannt gibt, daß „die Verwendung im Alter unter 12 Jahren nicht empfohlen werden kann, da für dieses Lebensalter noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen“ (z. B. Naropin®), Astra GmbH), dann ist daraus nicht zu entnehmen, ob die Zulassung für diese Altersklasse nicht beantragt und nicht erteilt worden ist, oder ob sie beantragt und erteilt wurde, aber dennoch ein Vorbehalt ausgesprochen wird. Es besteht dann die Frage, ob dieser Vorbehalt nur vorläufiger Natur ist. Einige Vorbehalte sind darüber hinaus kaum nachzu vollziehen, wenn z. B. als Gegenanzeige „Kinder unter 2 Jahren“ angegeben werden, gleichzeitig aber in der Liste der Intoxikationen mitgeteilt wird: „Symptome der Überdosierung bestehen insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern“ (Loperamid®, Heumann). Offenbar geht in diesem Falle sogar der Hersteller davon aus, daß trotz bestehender Gegenanzeige das Arzneimittel in der entsprechenden Altersklasse verwendet wird.

In dieser Problematik kommt erschwerend dazu, daß sich die Zulassung der Medikamente für die einzelnen Altersstufen erheblich unterscheidet (z. B. Altersgrenze für Piritramid 1 Jahr, für Naropin 12 Jahre), und auch die Zulassung für unterschiedliche Applikationsformen keineswegs einheitlich ist. Und schließlich gibt es noch zu vermerken, daß selbst für ein Arzneimittel von verschiedenen Herstellern unterschiedliche Anwendungsbeschränkungen bestehen (z. B. für Isofluran: Fa. Pharmacia gibt eine Altersgrenze von zwei Jahren an, Fa. Lilly dagegen keine Anwendungsbeschränkung für Kinder!). Infolgedessen ist die Gesamtsituation selbst für den behandelnden Arzt sehr unübersichtlich. Das Verständnis der Sorgeberechtigten für die Notwendigkeit des Einsatzes einzelner Medikamente oder deren Kombination ist daher u. U. schwer zu erreichen. Aus diesem Grunde scheint es sinnvoll, die erforderliche Aufklärung in einem Sinne zu betreiben, der von den Sorgeberechtigten nachvollzogen werden kann. Dem trägt die vom wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie der DGAI geforderte und neu ein-

geführte Formulierung des Aufklärungsbogens nach Weißauer Rechnung:

„Wegen ihrer besseren Wirkung und/oder geringeren Nebenwirkungen werden z. T. auch Medikamente eingesetzt, die vom zuständigen Bundesinstitut dafür (noch) nicht zugelassen sind. Bitte fragen Sie nach allem, was Sie wissen möchten.“ (7)

Dabei sollte der aufklärende Arzt sich darüber im klaren sein, ob das vorgesehene Arzneimittel im Rahmen einer international gebräuchlichen Verwendung (Standardverfahren) oder im Rahmen einer Neulandtherapie vorgesehen ist. Dem sollte die sachgemäße Aufklärung entsprechen.

## Literatur

1. Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dez. 1987; BAZ S. 16617
2. Seyberth JH: Mehr Arzneimittelsicherheit für Kinder. Deutsches Ärzteblatt 1999; 96; 547-550
3. Carstensen G: Vom Heilversuch zum medizinischen Standard. DÄBI (1989); B; 1736-1738
4. Beschuß zur Überwachung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln des Ausschusses Arznei-, Apotheken- und Giftwesen der AGLMB vom 19./20. Mai 1987, geändert am 3. Nov. 1987; Klinische Arzneimittelprüfung, Pharm. Ind. 1988; 50, Nr. 11; 7.7; S. 1230
5. Weißauer W, Biermann E: Therapiefreiheit und Arzneimittelzulassung, Stellungnahme zur Erwiderung von J. Jage. Anaesthetist 1998, 609
6. Reinhold P, Usselmann J: Der nichtbestimmungsgemäße Gebrauch zugelassener Medikamente in der Anästhesie. Anästh. Intensivmed. 10 (40) 1999, 701-708
7. Weißauer W: Aufklärungsbogen (Narkose Kinder) An2K 4/99, DIOmed Verlags GmbH, Ebelsbach.

## Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Wolfgang Büttner  
Klinik für Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin  
Ruhr-Universität Bochum  
Marien-Hospital  
Hölkeskampring 40  
D-44625 Herne.