

Arzneimittelzulassung und Therapiefreiheit*

Anmerkungen des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanfesthesie der DGAI zum nichtbestimmungsgemafBen Gebrauch zugelassener Medikamente in der Anfesthesie¹

In der pfdiatrischen Anfesthesie und Intensivmedizin werden sowohl innerhalb als auch auBerhalb der Bundesrepublik Deutschland routinemafBig eine Vielzahl von Medikamenten verwendet, deren Zulassung ffr Kinder in der BRD nicht beantragt und infolgedessen vom Bundesinstitut ffr Arzneimittel und Medizinprodukte auch nicht erteilt wurde. Die Grfnde ffr diese Unterlassung sind bisher nicht untersucht worden. Das Arzneimittelgesetz (AMG) enthfllt keinen Hinweis darauf, daB die Ergebnisse einer klinischen Prfufung eine bestimmte Altersgruppe ausschlieBen. Die Grundsfitze ffr die ordnungsgemafe Durchfhrung der klinischen Prfufung von Arzneimitteln legen in § 3 Abs. 3.1 AMG (Durchfhrung der Prfufung) nur fest: „Die Auswahl der ffr die Prfufung in Betracht kommenden Personen muB sich an den Kriterien des Prfufplanes ausrichten. Bei Prfufungen, die besondere Anforderungen an die Reprfisentativitfite der Patientenauswahl stellen, sollen von allen Personen, die den Ein- und AusschluBkriterien des Prfufplanes genfugen, Basisdaten erhoben werden“ (1). Letztlich entscheidet somit der Planer der klinischen Prfufung ffr das AusmaB der Zulassung und ffr die Bestimmung eines Medikamentes. Das Arzneimittelgesetz sieht nicht vor, daB dessen Einschrfinkungen auf Sinngehalt und Notwendigkeit amtlich ffrberprft werden. Es mag dahingestellt bleiben, ob ffr die Entscheidungen der Hersteller, in den Prfufplan keine Neugeborenen, Sfguglinge und Kleinkinder aufzunehmen, die Marketing- ffrberlegung eine Rolle gespielt hat, wonach es sich wirtschaftlich nicht lohnt, ffr den Markt der Kinderanfesthesie die Zulassung eines

Medikamentes zu beantragen oder dessen Bestimmung zu erweitern. Damit wfere der Markt allerdings unterschfitzt, da die jfhrlich operativ zu versorgende Zahl von Kindern in Deutschland mit einer GrfBenordnung von 500.000 anzusetzen ist. Letztlich hat dieses Verhalten der pharmazeutischen Industrie dazu gefhrt, daB etwa 56 % der in der Pfdiatrie gebrfuchlichen Medikamente bei Kindern auBerhalb ihrer Zulassung oder ihres bestimmungsgemafBen Gebrauchs angeordnet und verwendet werden. Im Bereich der neonatologischen Versorgung erreicht dieser Anteil sogar 90 % (2).

Die Anwendung derartiger Arzneimittel war und ist zunfchst nur zulffssig im Rahmen des individuellen Therapieversuches, in dem der Arzt seine unbestrittene Therapiefreiheit nutzt (3). Und da dies ffr Jahre und z. T. sogar ffr Jahrzehnte routinemafBig und unbehelligt von Eingriffen des Bundesinstitutes ffr Arzneimittel und Medizinprodukte und dessen Rechtsvorgfnger erfolgte, sich dabei eine Neulandmethode nicht selten schlieBlich zu einer fachlich anerkannten Routinemethode entwickelte, erlosch offenbar jedes Interesse der Hersteller an der nachtrfaglichen Zulassung der Medikamente oder an der Erweiterung der Applikationsart oder der Indikationen ffr das Kindesalter. Bei Anwendung eines Medikamentes auBerhalb der in den Fachinformationen angegebenen Indikationen ist sich jeder behandelnde Arzt darfber im klaren, daB sich das Haftungs-

* Anfsth. Intensivmed. 40 (1999) 711 - 713

¹⁾ Stand: August 1999, ggf. relevante neuere Entwicklungen sind nicht berfcksichtigt.

risiko 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 Versor-

gung 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. 29.06.1995 – 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 ausdrück-

lich 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. Weißbauer/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 perioperativen 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 Usselman 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 nachzuvollziehen, 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. Beschluß 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 Erwidern von J. Jage. Anaesthesist 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.