Klinische Pharmazie & Pharmakotherapie

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

„Arzneimittel für Kinder“

Arzneimittel für Kinder und Jugendliche außerhalb der Zulassung: Aktueller Überblick über den Off-label Gebrauch in Deutschland

Berlin, den 19. November 2010

Prof. Dr. med. Stephanie Läer
Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

KINDERNETZWERK
WIR HELFEN WEITER

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Definition

Off-label Gebrauch

Einsatz eines Arzneimittels außerhalb seines bestimmungsgemäßen Gebrauchs bezüglich der Indikation, Dosierung und dem Patientenalter

Unlicenced Use

Einsatz eines gar nicht zugelassenen Arzneimittels

Wie wird der Off-label Gebrauch von Eltern kranker Kinder gesehen?

Off-label Verordnungen aus Elternsicht - eine aktuelle Umfrage in Deutschland

Klinische Pharmazie & Pharmakotherapie

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Teilnehmer

- Eltern nierenkranker Kinder aus Hannover und Göttingen
  (31% bis 67% an off-label Verschreibungen bei dieser Indikation)
- Den Eltern wurde eine Art „Expertenstatus“ hinsichtlich der Nutzen-/Risikoeinschätzung einer Arzneimitteltherapie zugebilligt

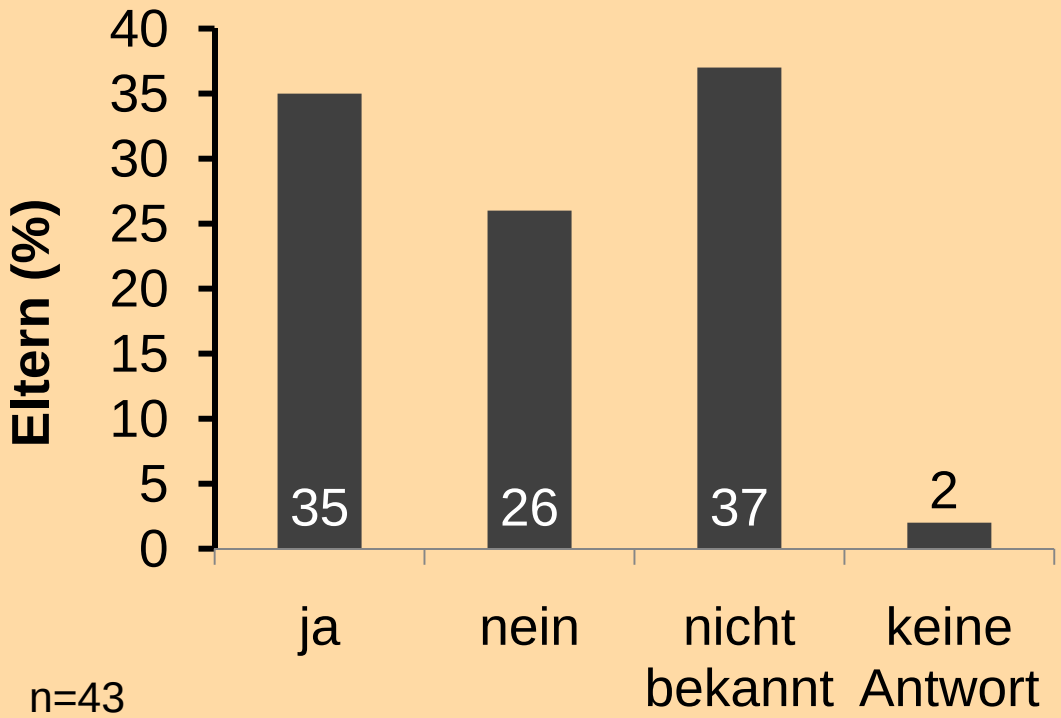
Einschlusskriterien für die Kinder

- Kinder 6 bis 14 Jahre
- Chronische Nierenerkrankung
- Mindestens 6 Monate in Betreuung

Die Einwilligungsquote betrug 54% (43 von 80 angefragten Eltern)

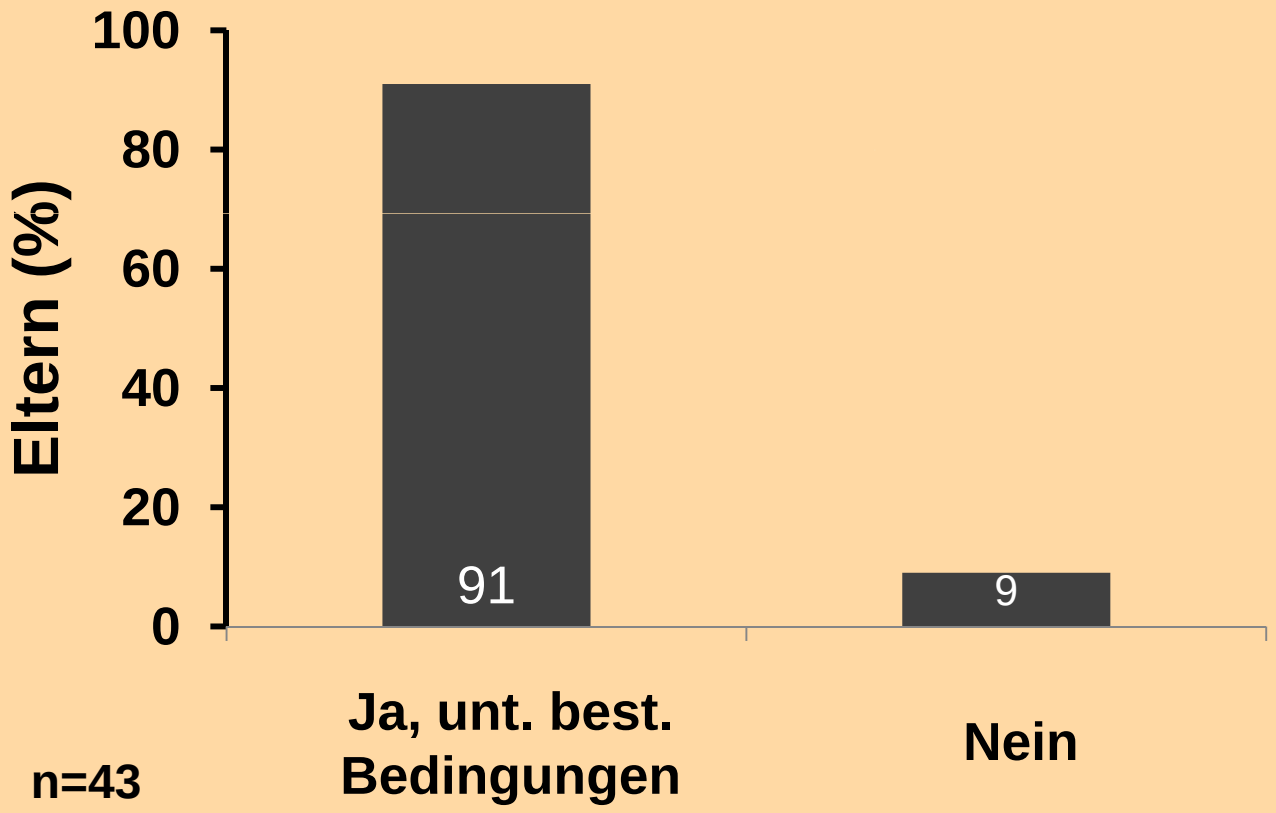
Haben Eltern Kenntnis über Off-label Verordnungen?

Bekommen Kinder manchmal Arzneimittel, die nicht für Kinder zugelassen sind?



Stimmen Eltern einer Off-label Therapie ihrer Kinder zu?

Soll Ihr Kind mit einem Off-label Arzneimittel behandelt werden?



Wie informieren sich Eltern?

95% aller Eltern fragen nach der Anwendung, nach der Wirkung und nach möglichen Nebenwirkungen, wenn der Arzt ihrem Kind ein Arzneimittel verschreibt.

<u>ALLE</u> Eltern geben an, die Packungsbeilage durchzulesen, bevor Sie ihrem Kind ein verschriebenes Arzneimittel geben (77% immer, 23% manchmal).

91% aller Eltern werden von ihrem Arzt auf mögliche Nebenwirkungen eines verschriebenen Arzneimittels aufmerksam gemacht.

Wie kann man sich über den Zulassungsstatus eines Arzneimittels informieren?

Ausgewählte Informationsmöglichkeiten

- **Fachinformation, Beipackzettel**
- **Rote Liste, Gelbe Liste**
- **BfArM (Deutsche Arzneimittelzulassungsbehörde)**
- **EMA (Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde)**
- **Zugelassene Arzneimittel für Kinder-Datenbank**

  Gemeinnützige GmbH HEXAL-Kinderinitiative

  Ziel: Unterstützung von Projekten für sichere Kinderarzneimittel

Informationen für Fachkreise

ZAK®
HEXAL-Initiative Kinderarzneimittel

Nutzungsbedingungen | Datenschutz | Impressum | Kontakt

Stand der Datenbank:
2550 Arzneimittel
von **54** Unternehmen

Fachkreise | Unternehmen

- Für Fachkreise
  - Login zur Datenbank
- Für pharmazeutische Unternehmen
  - Login zur Datenübermittlung

Startseite

ZAK® - Zugelassene Arzneimittel für Kinder

Was ist ZAK®?

- ZAK® enthält Arzneimittel, die für mindestens eine pädiatrische Altersgruppe vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen zugelassen sind und unterstützt die Auswahl einer altersgerechten Darreichungsform.

Warum ZAK®?

- Nur ein Bruchteil unserer Arzneimittel ist auch für Kinder zugelassen. Insbesondere zur Behandlung sehr junger Kinder und seltener Erkrankungen im Kindesalter fehlen geprüfte Arzneimittel. Deshalb müssen Kinder auch mit Arzneimitteln und Darreichungsformen behandelt werden, die für ihre Altersgruppe nicht zugelassen (off-label) oder nicht geeignet sind.
- Kinder werden auch mit nicht zugelassenen Arzneimitteln behandelt, weil ein zugelassenes Arzneimittel nicht gefunden wurde. „Kinder" sind keine einheitliche Altersgruppe, die Zulassung eines Arzneimittels für ein bestimmtes Lebensalter muss durch individuelle Prüfung von Fachinformationen oder Arzneimittelverzeichnissen ermittelt werden.

Wer pflegt ZAK®?

- ZAK® ist ein Projekt der gemeinnützigen HEXAL-Initiative Kinderarzneimittel.
- Die Datensätze und Fachinformationen werden von den pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellt.

Wer hat Zugriff auf ZAK®?

- ZAK® wurde für die medizinischen Fachkreise entwickelt. Die Nutzung ist kostenfrei.
- Öffnen Sie die Datenbank mit Ihrem persönlichen DocCheck-Passwort
- ifap praxisCENTER: Zugriff auf die Daten von ZAK® ab Dezember 2007.

Internet | Geschützter Modus: Aktiv | 140%

Informationen für Fachkreise

Ist Valproinsäure gegen Epilepsie auch für Neugeborene zugelassen?

Ihre Suche erzielt keinen Treffer, d. h. es ist „Off-label“ für Neugeborene.

Informationen für Fachkreise

Klinische Pharmazie & Pharmakotherapie

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

ZAK® HEXAL-Initiative Kinderarzneimittel

Nutzungsbedingungen | Datenschutz | Impressum | Kontakt

Stand der Datenbank:
2347 Arzneimittel
von **54** Unternehmen

Fachkreise | Unternehmen

- **Für Fachkreise**
  - Informationen zur Datenbank
  - Korrelation: Alter-Körpergewicht
  - Therapie Leitlinien
- **Für pharmazeutische Unternehmen**
  - Login zur Datenübermittlung

Startseite > Für Fachkreise > **Kinderarzneimittel**

Kinderarzneimittel

Indikationsgruppe	Antiepileptika
Wirkstoff	Valproinsäure
Altersgruppe	2-Säuglinge (28 Tage bis 11 Monate)
Darreichungsform	
Firma	

Ihre Suche erzielte 6 Treffer. Neue Suchanfrage

Bitte vergewissern Sie sich, ab welchem Alter im Bereich der Altersgruppe das Arzneimittel zugelassen ist. Bitte prüfen Sie, ob für die gewählte Altersgruppe Einschränkungen in den Anwendungsgebieten bestehen. Relevante Textstellen sind in der Fachinformation farbig unterlegt.

Die Aktualität der Fachinformationen kann nicht garantiert werden. Bitte beachten Sie vor der Anwendung eines Arzneimittels die Gebrauchsinformation.

Zugelassen ab dem Säuglingsalter

Fachinformation (September 2010)

Internet | Geschützter Modus: Aktiv 150%

Ist Off-label Gebrauch gefährlich?

Kinder - eine heterogene Patientengruppe

Frühgeborenes
<36 Wochen

Herz-Kreislauf-erkrankungen

Neugeborenes
0-27 Tage

Angeborene Fehler
Krampfanfälle
Sepsis

Säugling/ Kleinkind
28. Tag –23 Monate

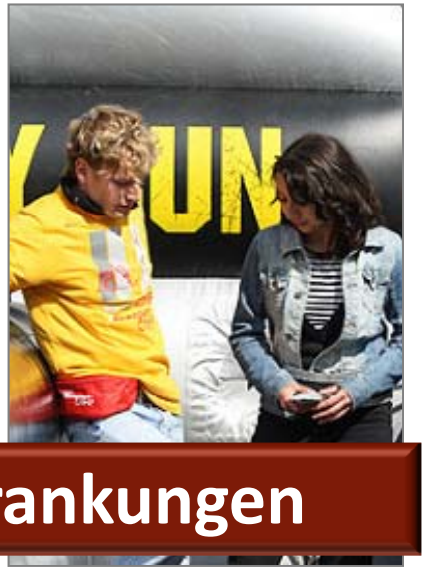
(Vorschul-) Kind
2-6 Jahre

Diabetes I u. II
Einnässen
Hyperkinetisches Syndrom

Schulkind
6-12 Jahre

Jugendliche
12–16/18 Jahre

Wachstumsstörungen
Ess-Störungen
Unfälle u. Suizide
Drogenmissbrauch
und Doping



Entwicklungsphasen mit typischen Erkrankungen

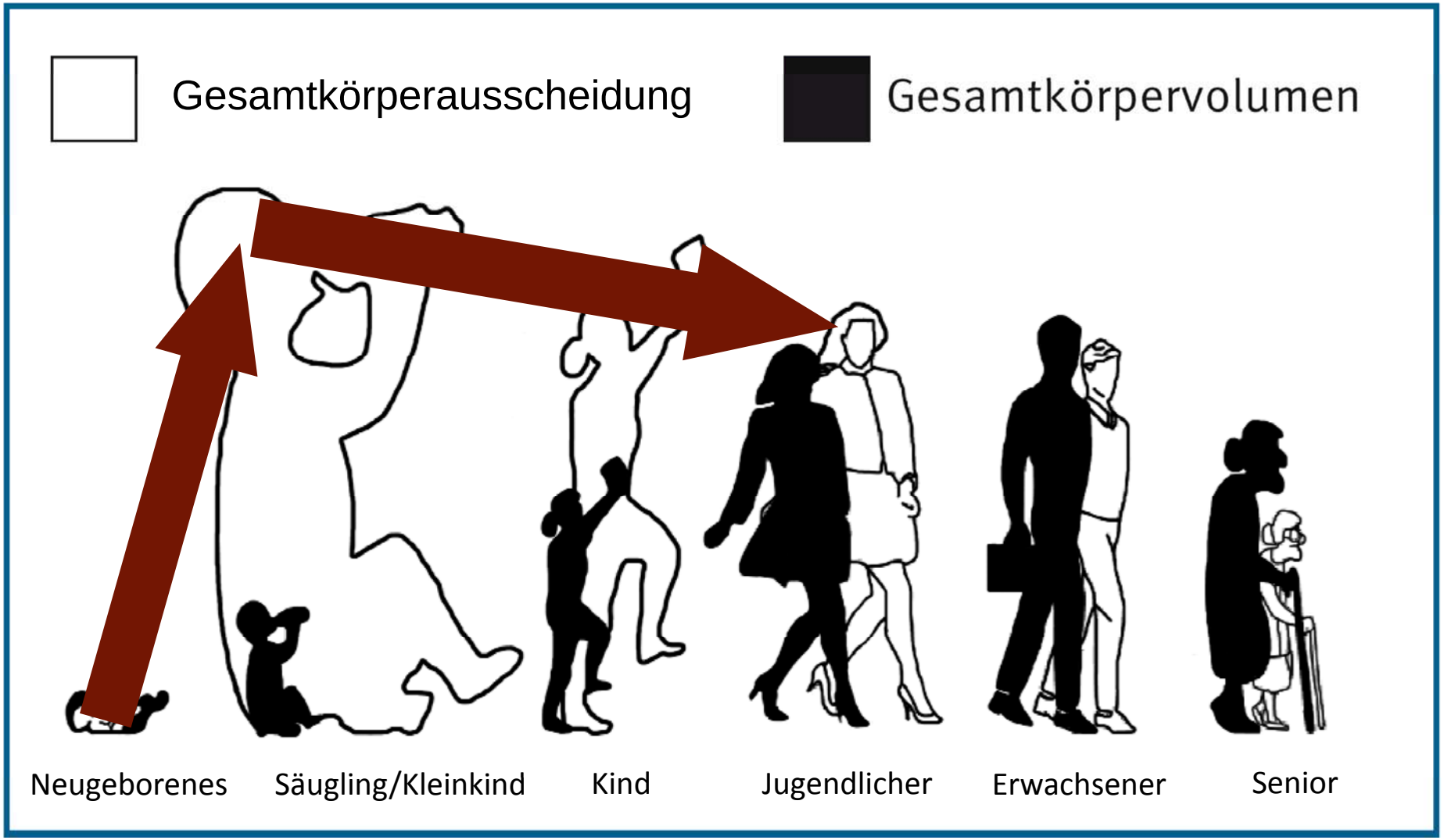
Überleben

Anpassung an Umwelt und rasches Wachstum

Phase des Trainings

Gewinn der Geschlechtsreife

Reifung und Wachstum haben Einfluss auf die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen



Dosis-/Wirkungsbeziehung von Arzneistoffen

Wie unterscheidet sich die Dosis/Wirkungs- bzw. Dosis/Nebenwirkungsbeziehung von Arzneistoffen bei Kindern?

Das Antiepileptikum Valproinsäure –

Ist eine Risikoabschätzung „Leberschädigung“

durch das „label“ möglich?

Nebenwirkung von Valproinsäure bei Kindern

4.8 Nebenwirkungen

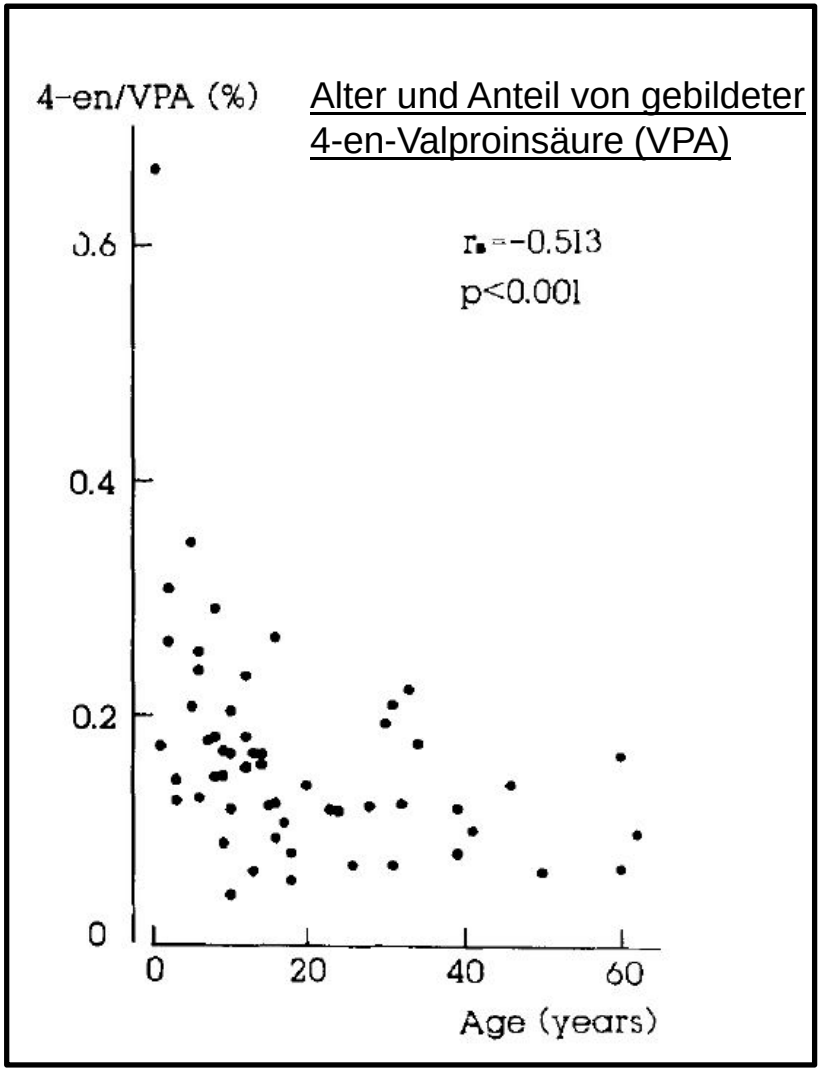
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 – < 1/100)

Gelegentlich kommen dosisunabhängig auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Zwischen 1 und 10%!

Nebenwirkung von Valproinsäure bei Kindern



Insbesondere bei Kindern unter 10 Jahren ist das Risiko einer Leberschädigung erhöht!

Deswegen ist eine systematische Erforschung von Nebenwirkungen wichtig.

Kondo et al. Epilepsia 1992, 33:172-177

Off-label Verordnungen und Nebenwirkungen

	Stationär	Ambulant
Nebenwirkungen bei Label Verschreibungen	3.9%	1.4%
Nebenwirkungen bei Off-label Verschreibungen	6%	3.4%

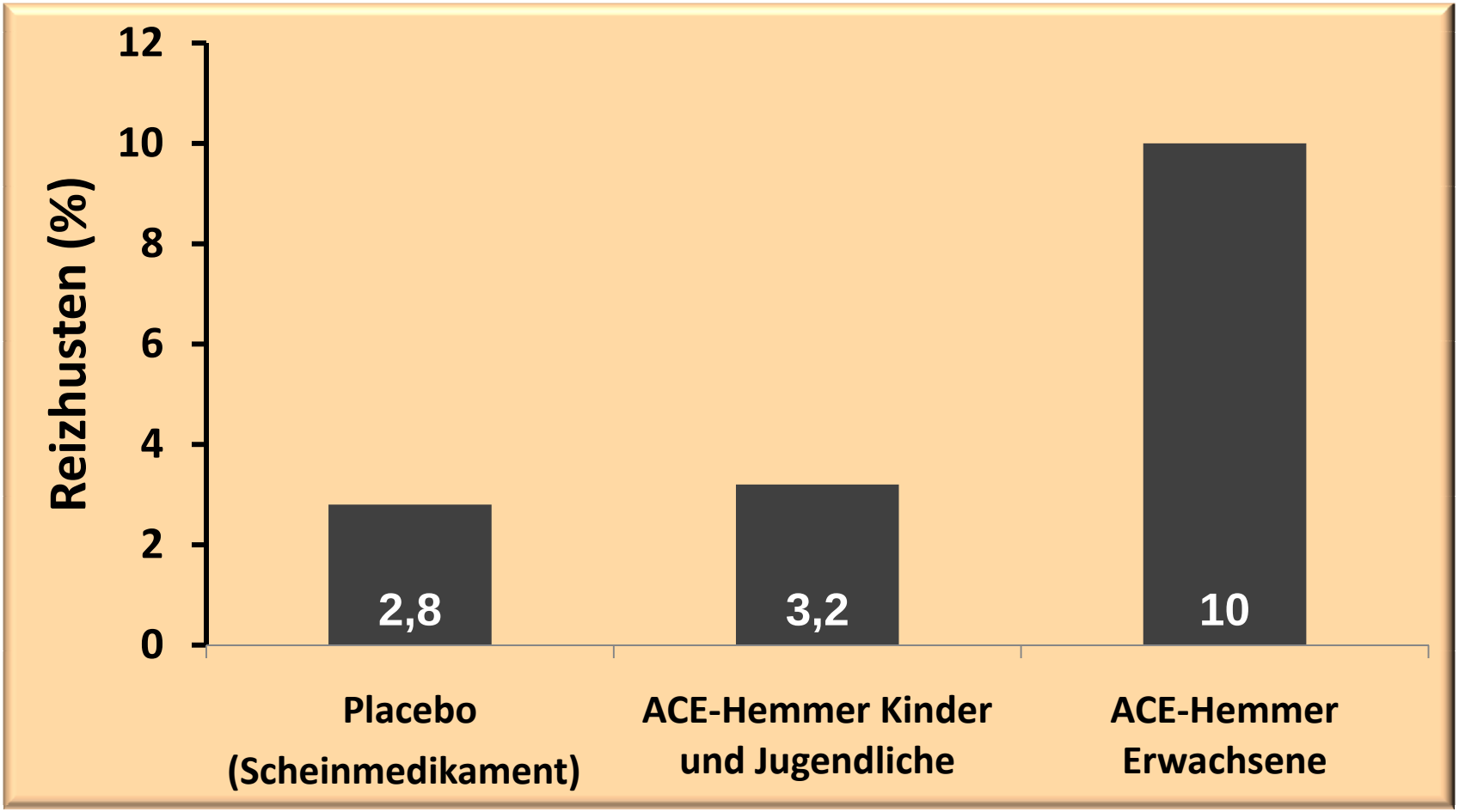
Off-label Verordnungen zeigen einen erhöhten Anteil an Nebenwirkungen, weil die Arzneistoffe nicht systematisch erforscht sind.

 Turner S et al. Acta Paediatr 1999; 88: 965.968, Horen B, Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 665–670.

ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung:

Nebenwirkung Reizhusten

Reizhusten unter ACE-Inhibitoren



Virustatika bei schwerkranken Kindern – ausreichende Wirkung beim Off-label Gebrauch?

Patientenfall

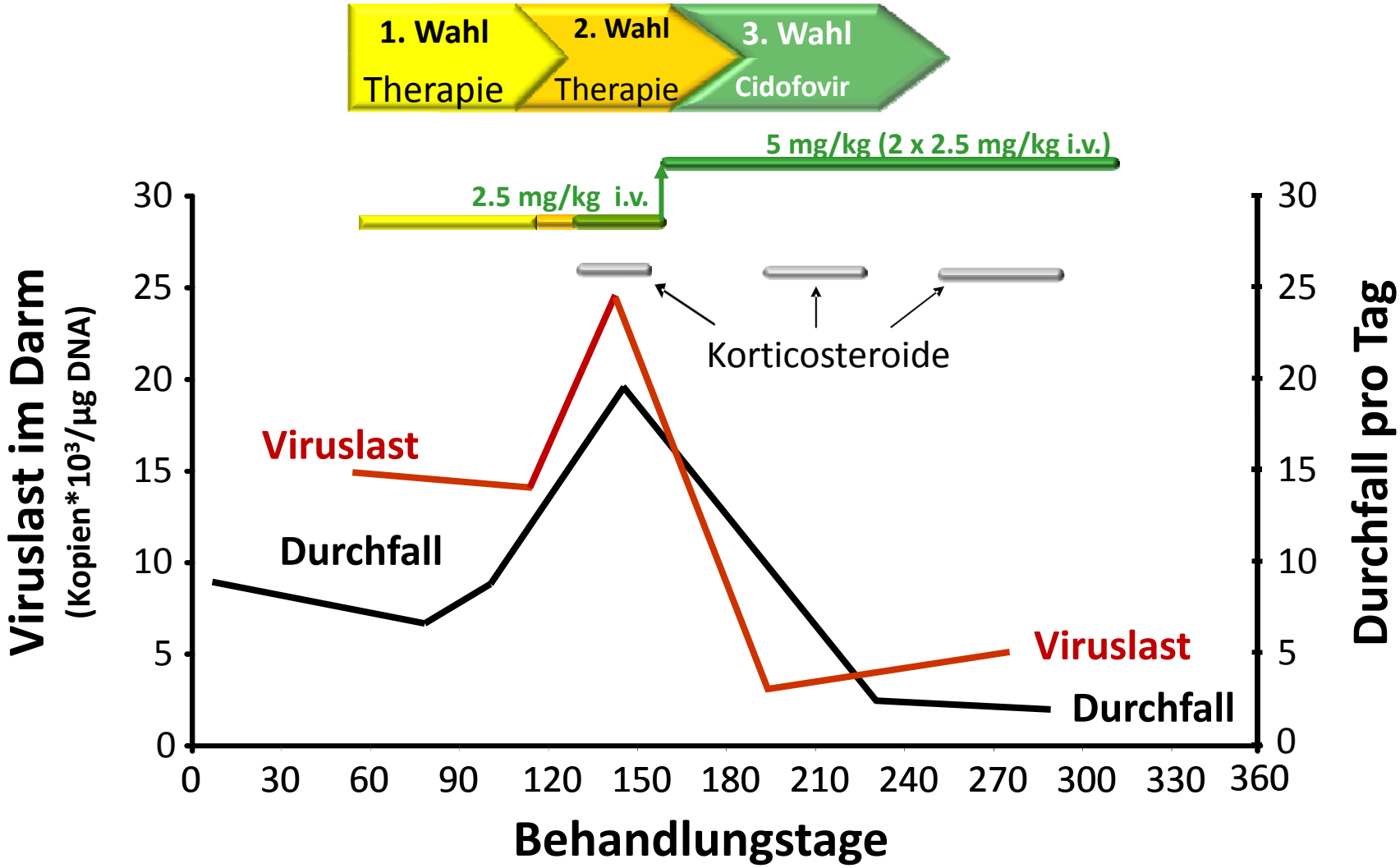
- **Fünfzehn Monate alter Junge mit onkologischer Grunderkrankung und lebensbedrohlicher Herpes Virus-6-Infektion ohne Ansprechen auf die Standardtherapie.**

- **Behandlung mit Cidofovir, einem Virustatikum. Cidofovir ist nicht für Kinder zugelassen.**

- **Es lagen nur Dosisinformationen für Erwachsene vor.**

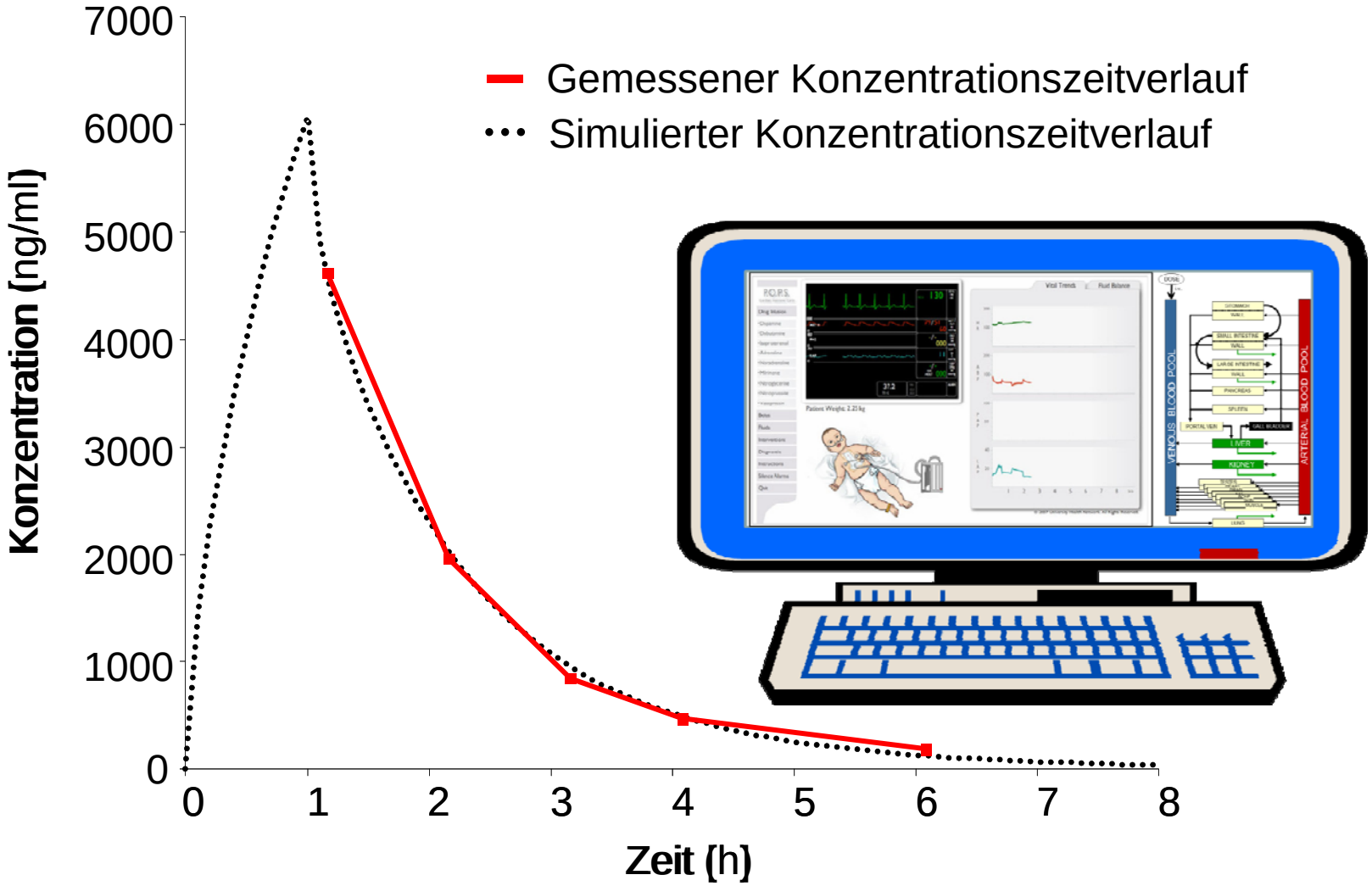
[1] Breddemann et al. (2007) Herpes 14:41-44

Patientenfall



[1] Breddemann et al. (2007) Herpes 14:41-44

Das „in silico Kind“ hilft bei der Lösung



Breddemann A und Läer S (2008) Med Monatsschr Pharm. 31:429-433

Wie sollte der Arzt mit dem Off-label Gebrauch umgehen?

Prinzipiell darf der Arzt jedes Arzneimittel im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verordnen!

Er soll Patienten (Minderjährige und beide Eltern) über das Nutzen-/Risikoverhältnis informieren

- **Zulassungsstatus**
- **Nebenwirkungen**
- **zugelassene Alternativen**

Off-label use in Deutschland

Bei Kindern und Jugendl. im ambulanten Bereich: etwa 15%

Mühlbauer et al (2009) Dtsch Arztebl Int 106:25–31

Im stationären Bereich einer Universitätskinderklinik: etwa 30%

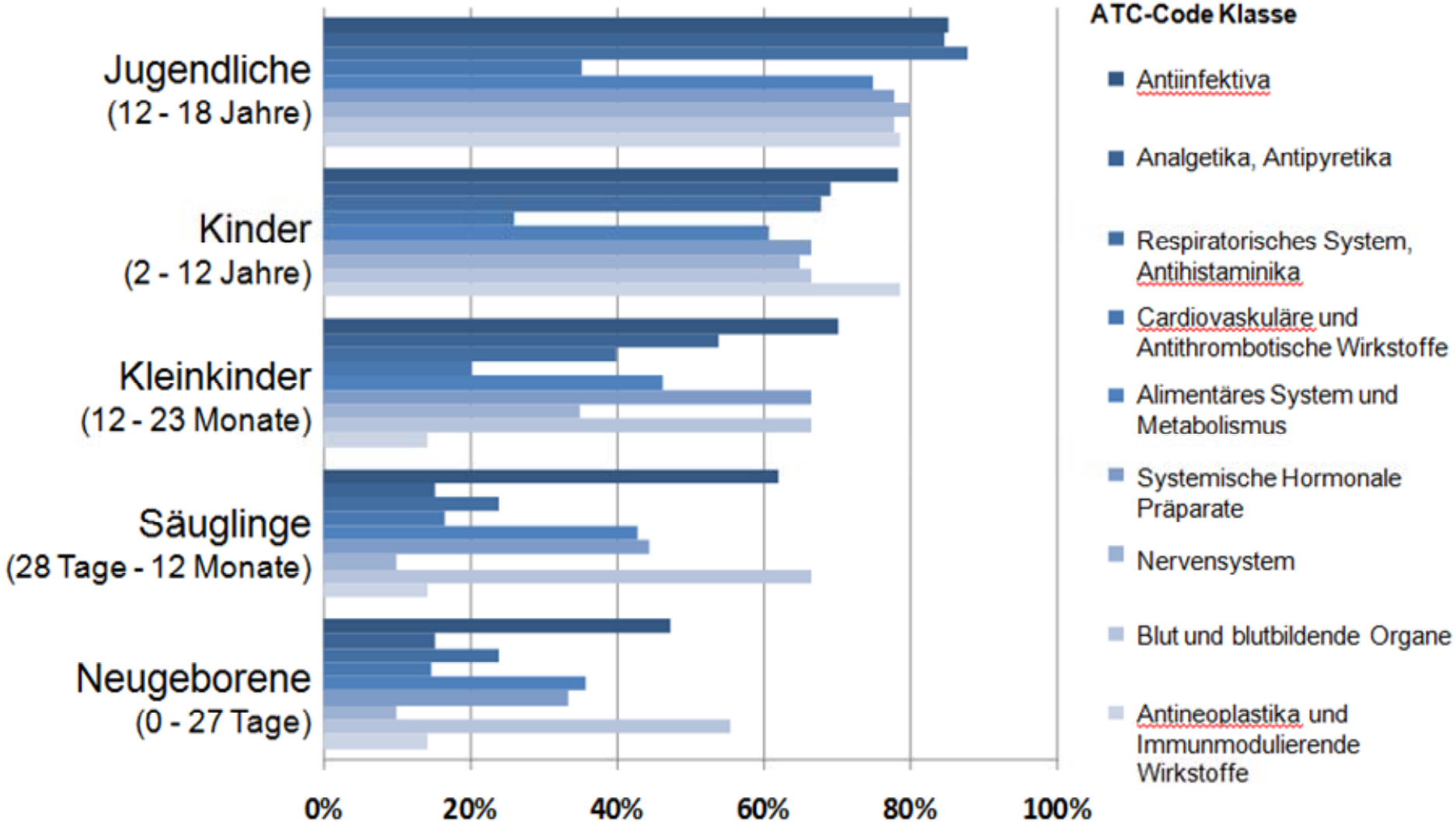
Hsien L et al. Pharm World Sci 2008; 30:497-502.

Bei Früh- und Neugeborenen auf einer Intensivstation: 70%

Neubert et al (2010) Eur J Clin Pharmacol 66:87–95

Je kleiner und je kränker, desto höher ist der Prozentsatz an Off-label Verordnungen

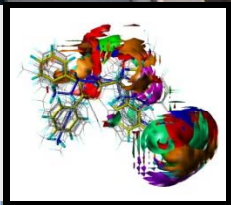
Anteil zugelassener Arzneimittel nach Arzneistoffklassen



Zusammenfassung

- **Der Off-label Gebrauch ist in Deutschland häufig.**
- **Der Off-label Gebrauch ist bei Kindern notwendig.**
- **Off-label Gebrauch wird von Eltern akzeptiert, wenn sie aufgeklärt werden.**
- **Risiko und Nutzen müssen für jeden Arzneistoff wissenschaftlich erfasst, bewertet sowie Eltern und Patienten erklärt werden.**

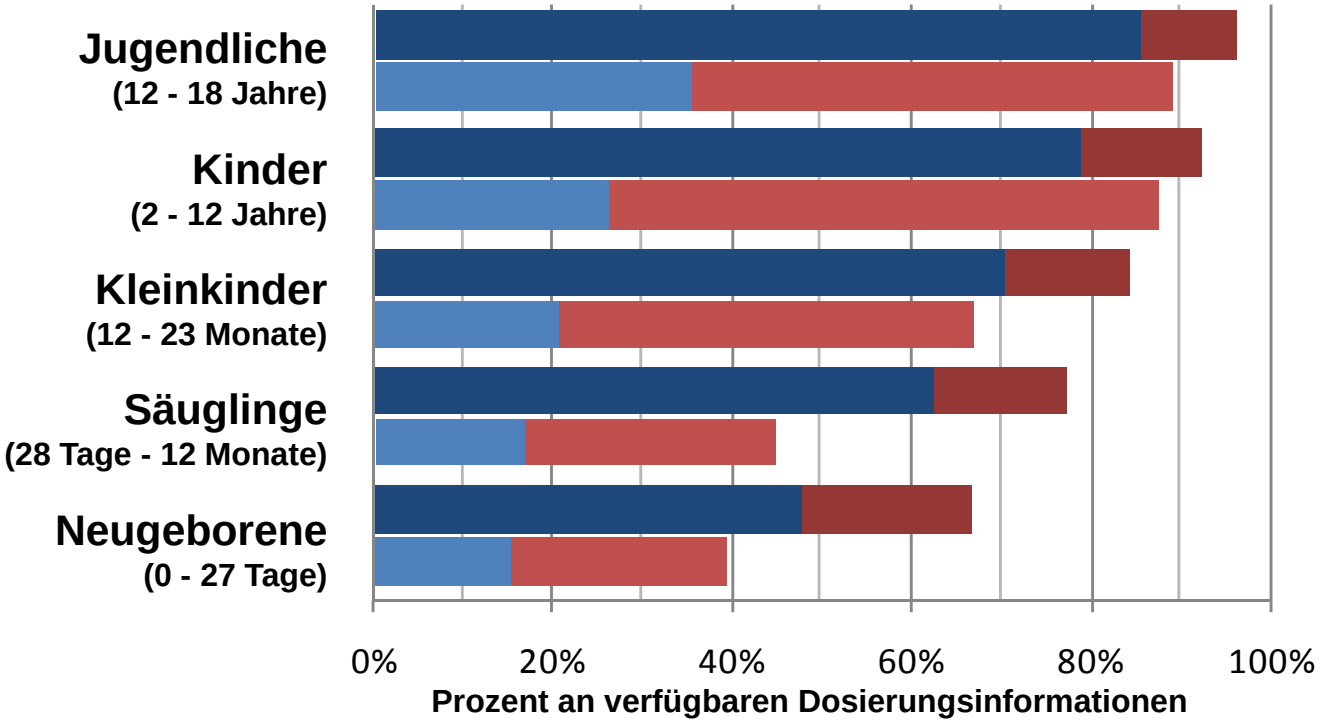
DANKE!



Stephanie.laeer@uni-duesseldorf.de

http://www.pharmazie.uni-duesseldorf.de/Institute/klin_pharm

Dosierungsinformationen für Antiinfektiva und kardiovaskuläre Medikamente bei Kindern



Fachinformationen[1]

- **Antiinfektiva**
- **Kardiovaskuläre und antithr. Medikamente**

Zusätzliche Dosierungsinformationen aus den referenzierten Lehrbüchern für den off-label Gebrauch[2,3]

- **Antiinfektiva**
- **Kardiovaskuläre und antithrombotische Medikamente**

1. Fachinformationen, 2. Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin W. Kiess (2007), 3. Pediatric Dosage Handbook, 15th Edition; C. Taketomo (2009),

Dokumentation einer off-label Verordnung

- Über was wurde aufgeklärt?
- Mit wem?
- Wann?
- Welche Besonderheiten wurden erörtert?
- Welche Fragen wurden gestellt?
- Unterschrift der Sorgeberechtigten?
- Unterschrift des Minderjährigen?
- Aufklärungsformular/Information mitgeben!

Beispiel für eine schriftliche Dokumentation einer „off-label“ Aufklärung

Klinische Pharmazie & Pharmakotherapie

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE/PSYCHOTHERAPIE ULM

Aufklärungsbogen zum individuellen Heilversuch – Atypische Neuroleptika

Liebe Eltern, liebe Patientin, lieber Patient

Wir haben Ihnen eine Behandlung mit einem Neuroleptikum empfohlen, das zwar für Erwachsene zugelassen ist, welches aber hier außerhalb des zugelassenen Altersbereichs eingesetzt werden soll. Es handelt sich dabei um folgendes Arzneimittel:

_____ _____

Medikamentenname Wirkstoffname

Im Rahmen seiner Therapiefreiheit kann der Arzt im **„individuellen Heilversuch“** (§41 Arzneimittelgesetz (AMG)) ein Medikament verordnen, das in Deutschland für Minderjährige noch nicht abschließend erprobt ist, und vom Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) für diese Altersgruppe nicht zugelassen ist.

Atypische Neuroleptika werden im Erwachsenenalter **zur Behandlung von Psychosen** eingesetzt und kann die damit verbundenen Angst- und Unruhezustände vermindern helfen und die Stimmung stabilisieren. Eine gute Wirkung wird auch auf Sinnestäuschungen und Wahngedanken beobachtet. Insbesondere können diese Medikamente Konzentrationsprobleme und Gedächtnisstörungen verbessern. Eine Antriebsschwäche kann vermindert werden. Für das Auftreten einer Abhängigkeitsentwicklung gibt es keine Hinweise. Bei schweren Unruhezuständen kann eine Kombination mit Lorazepam (Tavor®) empfehlenswert sein.

mögliche Nebenwirkungen

häufig

- leichte Unruhezustände
- Kopfschmerzen
- Kreislaufschwierigkeiten mit Blutdrucksenkung
- Müdigkeit
- Gewichtszunahme

selten

- Hormonveränderungen (Hyperprolaktinämie) mit Zyklusschwankungen bei Mädchen

In höheren Dosierungen kann es zu sog. Frühdyskinesien kommen mit Steifigkeit der Bewegungen (sog. Parkinsonoid), Zittern der Muskulatur und/oder Blick- oder Zungen-Schlund-Krampf. Diese können jedoch gut mit einem anderen Medikament (Biperiden, z. B. *Akineton®*) behandelt werden. Das Risiko von sog. „Spätdyskinesien“, die nach 10 bis 15 Jahren auftreten könnten und sich in unwillkürlichen Bewegungen äußern, gilt nach derzeitigem Wissenstand gegenüber den älteren Neuroleptika als äußerst gering. Es kann jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Unter der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen des Blutbildes empfohlen, da es in Einzelfällen zu einer Senkung von weißen Blutkörperchen mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen kommen kann. Eine verstärkte Sonnenexposition ist zu vermeiden, da eine erhöhte Photosensibilität möglich ist. Bei Auftreten von Symptomen der beschriebenen Nebenwirkungen oder anderen

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE/PSYCHOTHERAPIE ULM

Erkrankungen müssen Sie den Arzt befragen und ihn über die Einnahme von _____ informieren.

Bei Kombinationen mit anderen Medikamenten sollten Sie Ihren Arzt in jedem Fall um Rat fragen.

Als **Alternativen** zur Behandlung kommen sog. ältere Neuroleptika in Betracht, für die es eine Zulassung nach dem AMG gibt und die daher uneingeschränkt zu Verfügung stehen, wie zum Beispiel

_____ _____

Medikamentenname Wirkstoffname

Dieses Medikament zeigt ebenfalls eine gute Wirkung auf Angst- und Unruhezustände sowie Sinnestäuschungen und Wahnideen. Es führt aber zu einer stärkeren Sedierung (Beruhigung) und zeigt nicht so gute Wirkungen auf die Konzentration und die Gedächtnisleistungen. Als unerwünschte Wirkungen treten wesentlich häufiger „Frühdyskinesien“ auf, das Risiko des Auftretens von „Spätdyskinesien“ liegt bei etwa 10 %. Ein Vorteil liegt in dem geringeren Risiko von Blutbildveränderungen. Die Nebenwirkungen auf das Kreislaufsystem sowie auf den Hormonstatus sind in etwa denen der atypischen Neuroleptika vergleichbar. Die Auftretenswahrscheinlichkeit ist individuell sehr unterschiedlich.

Für alle Neuroleptika gilt, dass besonders zu Beginn der Behandlung die Reaktionsbereitschaft herabgesetzt sein kann und die Fahrtüchtigkeit herabgesetzt ist. Da es mit Alkohol und Drogen zu Wechselwirkungen kommen kann, muss auf diese verzichtet werden. Bei Mädchen und jungen Frauen ist auf eine sichere Methode der Empfängnisverhütung zu achten, da eine keimschädigende Wirkung nicht auszuschließen ist.

Beim „individuellen Heilversuch“ liegt das Haftungsrisiko nicht bei dem Medikamentenhersteller oder dem Arzt, sondern bei den einwilligenden Personen. Die Einwilligung zu der Behandlung im Rahmen eines „individuellen Heilversuches“ kann jederzeit zurückgenommen werden. Ein Aufklärungsgespräch mit der Möglichkeit, Fragen zu stellen, wurde geführt. Die Fragen wurden in verständlicher Art und ausführlich beantwortet. Über Risiken und Nebenwirkungen, sowie alternative therapeutische Möglichkeiten wurde ich/ wurden wir aufgeklärt.

Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich mich/ erklären wir uns mit der Behandlung meines/unseres Kindes

mit dem Arzneimittel im Rahmen eines „individuellen Heilversuchs“ bis auf Widerruf einverstanden.

Unterschrift der/ des Sorgeberechtigten Unterschrift der Patientin/ des Patienten

Datum Unterschrift der /des behandelnden Ärztin/ Arztes

Telefonisch erreichbar unter: _____