

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,  
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,  
Jochen Schuler  
Mitarbeiterinnen  
Josefa Lehmke, Gisela Schott

Jahrgang 49  
Nr. 7  
Berlin  
Juli 2015



## Arzneimitteltherapie bei Kindern – die schwierige Suche nach Evidenz [CME]

**Zusammenfassung:** In weiten Bereichen der Arzneimitteltherapie bei Kindern besteht nach wie vor ein Mangel an Evidenz. Der Anteil von Off-Label-Anwendungen ist seit Jahren unverändert hoch, besonders im stationären, aber auch im ambulanten Bereich. Dass es wenig Studiendaten für diese Altersgruppen gibt, liegt einerseits an schwierigen ethischen, rechtlichen und medizinischen Fragen, andererseits aber auch am fehlenden Interesse der pharmazeutischen Unternehmer. Die Gewinnaussichten sind zu gering und Studien zu aufwändig – trotz regulatorischer Maßnahmen auf europäischer Ebene, mit denen seit einigen Jahren versucht wird, entsprechende Anreize zu schaffen.

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen und Jugendliche keine großen Kinder. Frühgeborenen-, Neugeborenen-, Säuglings-, Kleinkindes-, Schul- und Jugendalter unterscheiden sich teilweise sehr stark hinsichtlich Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Arzneimitteln. Aber auch auf anderen Ebenen hat die Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter Besonderheiten: Für die Behandlung mancher Erkrankungen von Kindern gibt es zwar ausreichende Evidenz und auch Behandlungsleitlinien, diese werden aber infolge falscher Erwartungshaltungen und Fehlinformation der Eltern und manchmal auch der behandelnden Ärzte oft nur unzureichend umgesetzt. So ist beispielsweise bei den häufigen Atemwegsinfektionen (1) bzw. beim Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS; 2) eine Tendenz zur Übertherapie mit Antibiotika bzw. Psychostimulanzien zu beobachten, während bei bestimmten Impfungen zur Prävention der klassischen Kinderkrankheiten, beispielsweise gegen Masern, das Gegenteil der Fall ist. Anders sind die Probleme bei den – oft durch Gendefekte bedingten – sogenannten Orphan diseases, d.h. extrem seltenen Krankheiten (EU-Definition: Prävalenz < 5/10.000), die häufig Kinder betreffen (3). An der Pharmakotherapie dieser Erkrankungen besteht seitens der forschenden pharmazeutischen Unternehmer (pU) in der Regel kein großes Interesse, denn die Neuentwicklung von Arzneimitteln und die Durchführung klinischer Studien sind aus verschiedenen Gründen langwierig und teuer (s.u.). Zudem sind die Märkte klein und das wirtschaftliche Potenzial ist als gering einzuschätzen. Für die Therapie von Orphan diseases liegt daher oft nur begrenzte Evidenz vor. Durch erleichterte Zulassungsverfahren für Orphan drugs und verlängerte Fristen der Marktexklusivität hat sich die Situation in den vergangenen zehn Jahren etwas verbessert. Paradoxerweise konnten manche pU unter diesem Schutz sogar den einen oder anderen Blockbuster (Definition: > 1 Mrd. US-\$ Jahresumsatz) unter den Orphan drugs etablieren. Dennoch sind diese Arzneimittel nicht immer in ausreichender Menge und/oder zu rationalen Preisen verfügbar (3).

## Inhalt

Arzneimitteltherapie bei Kindern – die schwierige Suche nach Evidenz . . . . .	49
Neue Therapieoption für Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 4 . . . . .	50
Diabetes-Folgestudien VADT und ACCORD: Unterschiedlich strenge Blutzuckereinstellung und Folgeerkrankungen . . . . .	51
Glukokortikosteroid-Injektionen verbessern nicht die positiven Wirkungen von Physiotherapie bei Arthroseschmerzen im Kniegelenk . . . . .	52
Antibiotische Therapie oder Operation bei akuter unkomplizierter Appendizitis? . . . . .	52
Empfehlungen zum Arzneimittel-Monitoring . . . . .	53
Pyoderma gangraenosum: Vergleich der beiden am häufigsten angewendeten Therapieregime . . . . .	54
Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel . . . . .	55
Leserbrief: Astonin H® (Fludrokortison) zurzeit in Deutschland nicht erhältlich. . . . .	56

## Dosisangaben ohne Gewähr.

Aber auch bei vielen anderen Erkrankungen werden in der Pädiatrie Arzneimittel eingesetzt, die nie in kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen getestet worden sind. Betroffen sind vor allem Herz-Kreislauf-Mittel, Anästhetika, Antibiotika, onkologische Arzneimittel und Analgetika. Es sind dies Wirkstoffe, die nur für Erwachsene untersucht und zugelassen sind und deren z.T. weit verbreitete Anwendung im Kindesalter somit „Off label“ (nicht zulassungskonform) ist. Seit mehr als 15 Jahren wird in der pädiatrischen Arzneimitteltherapie über einen Anteil von Off-Label-Use zwischen etwa 20% (im ambulanten Bereich) und 90% (auf Neugeborenen-Intensivstationen) berichtet – ohne wesentliche Änderungstendenz (4, 5). Nicht zulassungskonform sind dabei sehr oft nicht nur die Altersgruppe, sondern auch die Indikation und/oder die Darreichungsform. Diese ist in der Pädiatrie – notgedrungen – häufig unsachgemäß, z.B. pulverisierte Tabletten, Vermischung mit Nahrung. Durch die spezifische Pharmakodynamik und -kinetik des kindlichen Organismus kann es zu Unter- oder Überdosierungen kommen – mit unvorhersehbaren Nebenwirkungen. Es ist lange bekannt, dass Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Kindern mit mehr Nebenwirkungen assoziiert ist (6).

Um die Evidenzlücken in der pädiatrischen Arzneimitteltherapie zumindest zu verkleinern, wurde im Januar 2007 nach dem Vorbild der US-amerikanischen FDA eine EU-Verordnung (Nr. 1901/2006) erlassen (7): Sollte ein pharmazeutischer Unternehmer ein neues Medikament oder eine neue Indikation entwickeln, muss in einem frühen Entwicklungsstadium ein pädiatrischer Prüfplan (Paediatric investigation plan = PIP) vorgelegt werden, der vom Pä-