

# Sind Nichtinterventionelle Arzneimittelstudien im Kindesalter heute sinnvoll?

Albrecht Bufe<sup>1,2</sup>, Bernhard Sandner<sup>2,3</sup>

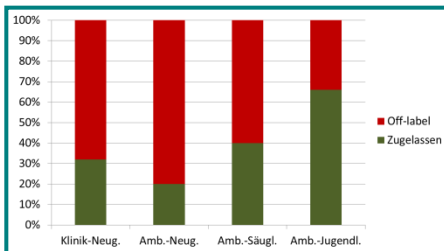
<sup>1</sup>Experimentelle Pneumologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum;

<sup>2</sup>Netzwerk für klinische Studien in der Ambulanten Pädiatrie, NETSTAP e.V., Forschungszentrum Borstel ([www.netstap.de](http://www.netstap.de));

<sup>3</sup>Zentrum für Ambulante Medizin, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Aschaffenburg am Main.

## 1 Hoher Anteil Off-Label Arzneimittel in der Pädiatrie

Der Anteil der Off-Label verschriebenen Medikamente in der Klinischen und Ambulanten Pädiatrie ist altersabhängig sehr hoch. Je jünger die Kinder, desto weniger zugelassene Medikamente bei gegebener Indikation existieren (Abb.1).



**Abb.1**  
Anteil der Off-label Arzneimittel in klinischer<sup>1</sup> und ambulanter<sup>2</sup> Pädiatrie. **Off-Label** bedeutet: für Indikation und / oder Alter existiert keine Zulassung.

1.Conroy, S. et al. (2000) BMJ, 320:79-82

2.Seyberth, H.W. (2009) Ärzteblatt, 106: 23-24

## 2 Hohe Anforderungen an klinische Studien:

- Schutz des Kindes, geringes Risiko, gleichzeitig hohe wissenschaftliche Standards (strenge GCP-ICH\*-Kriterien)
- Besonderheiten pädiatrischer Studiendesigns (z.B. Placebo-Kontrolle, verschiedene Altersgruppen)
- Hoher regulatorischer und organisatorischer Aufwand für pädiatrische Praxen: strenge rechtliche und ethische Kriterien, intensive Aufklärungsarbeit, schwieriges Rekrutement, hoher Dokumentationsaufwand, häufiges Monitoring, vermehrt Audits (Qualitätskontrolle), vergleichsweise schlechte Honorierung.

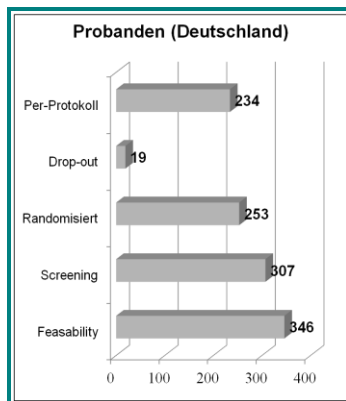
\*GCP-ICH = good clinical practice - international committee of harmonization

## 3 Ausbildung + Vernetzung = sicheres Rekrutement

NETSTAP e.V. ist eine „site management organization“ (SMO) in der Ambulanten Pädiatrie mit dem Ziel, Kinderärzte und Studienassistenten in GCP-ICH auszubilden, sie im Interesse wissenschaftlich guter klinischer Studien zu qualifizieren und durch Vernetzung und intensive Kommunikation die Prüfzentren inhaltlich, regulatorisch und organisatorisch zu stärken.

**Abb.2**

Effektivität des Rekrutement in Phase III Studie zur Wirksamkeit einer Allergentablette (AIT) zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) bei Kindern: Alter 5-12J.; Random. 1:1 AIT vs. Placebo; Behandlung 1x AIT/d; Prim. & sek. Endpunkte Symptome All. Rhinitis & Asthma. Anzahl der primär angegebenen (Feasibility), gescreenten, randomisierten und auswertbaren Patienten. Ergebnisse der Studie führten zur Zulassung der AIT bei Kindern in 2009<sup>3</sup>.



3.Bufe, A. et al. (2009) JACI, 123: 167-73

## 4 Was ist eine Nichtinterventionelle Studie?

Arzneimittelgesetz<sup>4</sup> (AMG; 13.8.2013) § 4, Absatz 23:  
„Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.“

4. BGBl, I S. 3108 (2013)

## 5 Ziele von Nichtinterventionellen Studien

Vor der jüngsten AMG-Novelle (13.8.2013) wurden diese Studien allgemein als **Anwendungsbeobachtungen (AWB)** bezeichnet.

Die Empfehlungen des BfArM und des PEI vom 7.7.2010 benennen potentielle Ziele von AWB:

- Erkenntnisse zu Verordnungsverhalten und Verschreibungs-gewohnheiten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben etc.
- Erkenntnisse zu bekannten und unbekanntem unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter routinemäßiger Anwendung; zu seltenen UAW und Wechselwirkungen unter routinemäßiger Anwendung sowie zu besonderen Populationen innerhalb der zugelassenen Indikation.
- Erkenntnisse zum Therapieverlauf innerhalb der zugelassenen Indikation bei routinemäßiger Anwendung.

## Schlussfolgerungen

- ➔ AWB haben seit Jahren einen schlechten Ruf, weil sie von vielen Pharmafirmen vor allem zu Marketingzwecken benutzt werden. Transparency International<sup>5</sup> bezeichnet AWB als „Arzneimittelverordnungen im Interesse Dritter gegen Entgelt und damit als legalisierte Korruption“.

**WIR EMPFEHLEN: Verschaffen Sie sich Hintergrundwissen, z.B. bei NETSTAP e.V., um derart fragwürdige AWB rechtzeitig zu entschlüsseln.**

- ➔ AWB können als epidemiologische Studie geplant sehr nützlich für den ärztlichen Alltag sein (siehe oben unter Ziele).
- WIR EMPFEHLEN: Nehmen Sie an Nichtinterventionellen Studien teil, wenn Sie organisatorisch darauf vorbereitet sind und die Studie vom Projektleiter bei der lokalen Ethikkommission gemeldet und positiv begutachtet wurde. Gemäß § 67, Absatz 6 AMG besteht für AWB eine unverzügliche Anzeigepflicht gegenüber der KBV, BdK und der zuständigen Bundesbehörde. KBV und BdK sollen eine Liste der beteiligten Ärzte erhalten. Achten Sie zum eigenen Schutz darauf, dass diese Meldung erfolgt ist.**

5. Transparency International: Resolution zu AWB, 03.11.2010