

Aus dem Institut für Gesundheitssystemforschung und Sozialmedizin der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Häufigkeit von Off-Label-Use-Verordnungen auf
Krankenhausstationen und in ambulanten
Kinderarztpraxen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Richter, geb. Müller

aus Herzberg

Datum der Promotion: 25. Juni 2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
1 Zusammenfassung.....	4
2 Einleitung.....	7
2.1 Besonderheiten der Pharmakotherapie im Kindesalter.....	8
2.1.1 Absorption von Arzneimitteln.....	9
2.1.2 Verteilung von Arzneistoffen.....	10
2.1.3 Ausscheidung von Arzneimitteln.....	11
2.1.4 Dosierung von Medikamenten im Kindesalter.....	12
2.2 Einführung Off-Label-Use und rechtliche Situation.....	13
2.3 Häufigkeit von Off-Label-Use im Krankenhaus und ambulanten Praxen.....	18
2.4 Fragestellung.....	21
3 Methodik.....	24
3.1 Methodik der Literaturrecherche.....	24
3.2 Studiendesign und Studienpopulation.....	24
3.3 Datenerfassung und Datencodierung.....	24
3.3.1 Datenerfassung.....	24
3.3.2 Arzneimittelkodierung.....	25
3.3.3 Strukturierung der Diagnosen.....	27
3.3.4 Einteilung in Altersgruppen.....	28
3.4 Ermittlung des Zulassungsstatus.....	29
3.5 Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	30
4 Ergebnisse.....	31
4.1 Häufigkeitsverteilung von Patienten und Verordnungsdaten für Krankenhausstationen und ambulante Praxen.....	31
4.2 Häufigkeitsverteilung von OLU-Verordnungen und von fehlenden spezifischen Verordnungsangaben für Krankenhausstationen und ambulante Praxen.....	32
4.3 Häufigkeitsverteilung von Altersgruppen der Patienten und deren Verordnungen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen, sowie Abhängigkeit des OLU von der Altersgruppenverteilung.....	33
4.4 Häufigkeitsverteilung von Arzneimittelindikationen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen, sowie Abhängigkeit des OLU von der Arzneimittelindikation.....	36
4.5 Häufigkeitsverteilung von Arzneimittelklassen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen, sowie Abhängigkeit des OLU von den Arzneimittelklassen.....	39
4.6 Häufigkeitsverteilung von Applikationsformen und Darreichungsformen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen, sowie Abhängigkeit des OLU von Applikationsformen und Darreichungsformen.....	42

4.7	Häufigkeitsverteilung von fehlenden Angaben zur Anwendung an Kindern in Medikamenteninformationen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen	47
5	Diskussion	48
5.1	Haupthypothese: „Die Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen ist im Krankenhaus höher als in ambulanten Praxen.“	48
5.2	Nebenhypothese 1: „Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in der Altersstruktur der Patientengruppen bedingt.“	53
5.3	Nebenhypothese 2: „Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in der Struktur der Krankheitsbilder und Verschreibungsindikationen bedingt.“	54
5.4	Nebenhypothese 3: „Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied bei der Art der verschriebenen Medikamente bedingt.“	55
5.5	Nebenhypothese 4: „Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in den Applikationsformen, Dosierungen, Darreichungsformen oder Anwendungsdauern bedingt.“	56
5.6	Auswirkung von fehlenden Angaben zur Anwendung an Kindern in Fachinformationen auf den Umfang von OLU-Verordnungen und deren Risiken	58
5.7	Mögliche medizinische und rechtliche Folgen von OLU und aktuelle Entwicklungen der pädiatrischen Arzneimitteltherapie	60
6	Literaturverzeichnis	65
7	Abbildungsverzeichnis	73
8	Tabellenverzeichnis	75
9	Abkürzungen	76
10	Anhang	78
10.1	ATC-Code Hauptgruppen	78
11	Eidesstattliche Versicherung	79
12	Lebenslauf	80
13	Danksagung	81

1 Zusammenfassung

Einleitung: Die Zulassung eines Medikamentes in Deutschland gilt immer nur für konkrete Indikationen, Altersgruppen, Dosierungen, Darreichungsformen und Anwendungsdauern. Werden zugelassene Medikamente außerhalb dieser in der Zulassung vorgegebenen Parameter verordnet, spricht man von Off-Label-Use, welcher zu verschiedenen medizinischen und rechtlichen Problemen führen kann. Gerade in der Pädiatrie wird ein relevanter Anteil der Medikamente außerhalb der Zulassung verordnet, weil bei anderweitig zugelassenen Medikamenten häufig eine Zulassung für das Kindes- und Jugendalter fehlt. Frühere Studien weisen darauf hin, dass sich Krankenhausstationen und ambulante Praxen in der Häufigkeit des Off-Label-Use unterscheiden könnten. Daher haben wir in dieser Arbeit die Häufigkeit der Off-Label-Use-Verschreibungen in pädiatrischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen verglichen, sowie andere mögliche Einflüsse auf die Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen untersucht.

Methodik: Die Untersuchung erfolgte anhand einer retrospektiven Analyse aller Arzneimittelverordnungen aus dem II. Quartal 2005 von zwei pädiatrischen Allgemeinstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin und von zwei allgemeinpädiatrischen Gemeinschaftspraxen.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen, dass Off-Label-Use auf den Krankenhausstationen mit einem Anteil von 14% signifikant häufiger vorkam als in den ambulanten Praxen mit einem Anteil von 8%. Eine logistische Regressionsanalyse ergab, dass die Häufigkeit des Off-Label-Use dabei außer durch die Art der Einrichtung auch mit der jeweiligen Altersgruppe, Verschreibungsindikationen, Art des verschriebenen Medikamentes, sowie deren Darreichungsform und Applikationsform korreliert.

Diskussion: Unsere Untersuchung zeigt erstmals einen detaillierten Blick auf die Unterschiede im Off-Label-Use-Verordnungsverhalten zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Kinderarztpraxen. Diese Unterschiede sind teilweise gut durch die Einflussfaktoren Alter, Indikationen, Art des Arzneimittels, Darreichungsformen und Applikationsarten erklärbar, andere können jedoch nicht vollständig auf diese zurückgeführt werden. Bezüglich dieser Off-label-Verordnungen besteht insbesondere in der stationären Versorgung von Kindern eine relevante medizinische und rechtliche Problematik. Dies beinhaltet u.a. die Notwendigkeit von Aufklärung und Einwilligung, das Risiko von Nebenwirkungen, Schadensersatzansprüche und

Regressen. Es zeigt sich, dass es zum Teil an genauen Angaben zur Anwendung an Kindern und standardisierten Maßeinheiten in den Fachinformationen fehlt. Dieses ist mit potentiellen Risiken für Über-oder Unterdosierungen verbunden. Vor diesem Hintergrund zeigt die Arbeit die Notwendigkeit einer eindeutigen Definition des Off-Label-Use und stellt Lösungsansätze zur Optimierung des zukünftigen Einsatzes dar.

Abstract

Introduction: In Germany, the pharmaceutical approval of a drug is only valid for specific indications, age groups, dosages, dosage forms and application periods. The prescription of approved drugs outside of the approved restrictions is called off-label-use and can lead to a variety of medical or legal problems. The medical branch of pediatrics stands out with a high frequency of off-label prescriptions, due to a lack of approved drugs in the age groups of children and adolescents. Earlier studies led to the assumption that the frequency of off-label prescriptions might differ between pediatric hospital wards and community-based pediatrician's practices. Therefore, we investigated and compared in this study the frequency of off-label prescriptions between pediatric hospital wards and pediatrician's practices and possible confounding factors on the frequency of off-label use.

Methods: The investigation was performed as a retrospective analysis of all drug prescriptions that occurred during the second quarter of 2005 in two pediatric hospital wards of Charité - Universitätsmedizin Berlin and two community-based pediatrician's practices.

Results: Our results show that off-label prescriptions occur in pediatric hospital wards at a significantly higher frequency (14%) in comparison to pediatrician's practices (8%). A logistic regression analysis showed correlations of the frequency of off-label prescriptions with the patient's age group, the prescription's indication, the type of drug, the dosage form and the route of administration.

Discussion: Our study proves for the first time, that there is a significant difference in the frequency of off-label prescriptions between pediatric hospital wards and pediatrician's practices. These differences might be caused in part by confounder-effects due to different patient collectives, since different age groups, indications, drug types, dosage forms and routes of administration significantly influence the frequency of off-label prescriptions. However, the influences of such confounders cannot explain the differences in whole, leading to the assumption that the medical and legal aspects have to be addressed especially for pediatric hospital wards. This contains amongst others the need for informed consent, risk of side effects and hence claims for damages and claims of recourse can occur. It is also highlighted that there is a deficit of detailed information about use on children and standardised measurements in the professional information. This is associated with potential risks of drug under- and overdosing. Against this background this study shows that there is a lack of definition concerning off label use. It shows possible solutions to optimising the future use of it.

2 Einleitung

Jährlich werden in Deutschland über 35 Milliarden definierte Tagesdosen an Medikamenten mit einem Umsatzvolumen von fast 30 Milliarden Euro zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der Privaten Krankenversicherung (PKV) verordnet [63].

Es handelt sich dabei nahezu ausschließlich um nach dem Arzneimittelgesetz zugelassene Arzneimittel. Für diese Zulassung muss das Arzneimittel einen sehr aufwändigen Zulassungsprozess durchlaufen, um ein adäquates Risiko-Nutzen-Verhältnis, angemessene Qualität und Wirksamkeit gewährleisten zu können. In dieses Verfahren ist eine fachlich-wissenschaftliche Bewertung eingebettet. Es mündet in den formalen Rechtsakt der Zulassung. Mit der erteilten Zulassung darf das Arzneimittel auf den Markt gebracht werden.

Es gibt Richtlinien und Verordnungen der europäischen Union, die Grundsätze zu Herstellung, Zulassung, zum Inverkehrbringen und zur Überwachung von Humanarzneimitteln beinhalten, die auch im deutschen Arzneimittelgesetz verankert sind. Das deutsche Arzneimittelrecht bestimmt im Rahmen eines EU-weit geltenden Arzneimittelrechts die Zulassungspflicht für Fertigarzneimittel in Deutschland.

Doch bevor ein Arzneimittel überhaupt am Menschen angewendet werden darf, muss eine klinische Prüfung durchgeführt werden. Diese „ist an Bedingungen geknüpft, die im Arzneimittelgesetz (AMG), in der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki und in den Richtlinien für eine „Good Clinical Practice for Trials on Medical Products“ (GCP-Richtlinien) festgeschrieben sind“¹ [40]. Dazu zählen u.a., dass es einer „Genehmigung durch eine unabhängige Ethik-Kommission“² bedarf, eine präklinische Studie abgeschlossen wurde und ein „medizinisch vertretbares Verhältnis von voraussichtlichem therapeutischen Nutzen und den Risiken für den Probanden“³/Patienten besteht. Weiterhin muss die klinische Prüfung eine Genehmigung durch die zuständigen Bundesbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erhalten und eine Anmeldung bei den örtlich zuständigen Gesundheitsbehörden erfolgen.

¹ Graefe, Karl Heinz et al., 2011, S. 61

² Graefe, Karl Heinz et al., 2011, S. 61

³ Graefe, Karl Heinz et al., 2011, S. 61

Die klinische Prüfung umfasst im Regelfall vier Phasen. Diese sind bei der Erstanwendung am Menschen der Nachweis der Arzneimittelsicherheit (Phase I), die Untersuchung der Wirksamkeit im angestrebten Indikationsgebiet (Phase II) sowie die Anwendung des Arzneimittels an einer großen Zahl von Patienten zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (Phase III) [47]. Im Anschluss wird die Zulassung bei der zuständigen Gesundheitsbehörde beantragt. Ist dies erfolgt, werden weitere Studien an sehr großen Patientenzahlen durchgeführt, um genauere Erkenntnisse über seltene unerwünschte Nebenwirkungen zu gewinnen (Phase IV) [47]. Dadurch können z.B. die Dosierungsempfehlungen angepasst werden.

Nach der Entwicklungsphase (Phase III) „werden die Ergebnisse der präklinischen und klinischen Prüfung“ in einem Dossier „zusammengefasst und eine Zulassung beantragt“⁴ [31]. Dieses Dossier „muss alle verfügbaren Daten zur pharmazeutischen Qualität, therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit enthalten. Die Zulassung kann in einem dezentralen Verfahren über die nationalen Behörden BfArM bzw. PEI oder in einem zentralen Verfahren über die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) erfolgen“⁵ [31][32]. In beiden Verfahren wird insbesondere das Nutzen-Risiko-Verhältnis geprüft. Die Zulassung gilt nur für die beantragten Indikationen, wie beispielsweise Dosierung, Darreichungsform, Altersbeschränkung, Anwendungsdauer. Sie ist zunächst auf fünf Jahre beschränkt. Während der ersten fünf Jahre nach Zulassung sind Arzneimittel zunächst verschreibungspflichtig [31].

2.1 Besonderheiten der Pharmakotherapie im Kindesalter

Aufgrund physiologischer, pathophysiologischer, sowie pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Besonderheiten in verschiedenen Lebensabschnitten ist es von Wichtigkeit für die Wirksamkeit der Therapie, in Altersklassen zu unterscheiden. Diese Besonderheiten spiegeln sich in der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Medikamenten wieder. Zwischen Phase-I- und Phase-II-Reaktionen des Arzneistoffmetabolismus ist zu unterscheiden. „Die Phase-I-Reaktion dient dazu, durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse eine polare funktionelle Gruppe in das Substrat

⁴ Graefe, Karl Heinz et al., 2011, Seite 64

⁵ Graefe, Karl Heinz et al., 2011, Seite 64

einzubringen, so dass dieses hydrophil wird“. „In Phase-II-Reaktionen kommt es zu einer Konjugation des nun hydrophilen Stoffes mit einem körpereigenen Stoff⁶ wie z.B. die Anbindung von Glucuronsäure, Schwefelsäure oder Glycin [47][66]. Diese Parameter unterliegen u.a. in Abhängigkeit vom Lebensalter dramatischen Veränderungen. Daher werden bei der EMA fünf Altersklassen in ihrem Zulassungsverfahren unterschieden, um die Unterschiede bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen mit zu berücksichtigen [70]:

1. Frühgeborene (vor der 36. Schwangerschaftswoche)
2. Neugeborene bis zum 27. Lebenstag
3. Säuglinge bis zum 23. Lebensmonat
4. Kinder von 2 bis 11 Jahren
5. Heranwachsende von 12 bis 17 Jahren.

2.1.1 Absorption von Arzneimitteln

Der Gastrointestinaltrakt, die Haut und die Lunge weisen bei Kindern entwicklungsabhängige Charakteristika auf, die zu Veränderungen der Bioverfügbarkeit von Medikamenten führen. So ist der pH-Wert im Magen von Neugeborenen deutlich erhöht, da sowohl die Magensäureproduktion als auch die Gesamtsekretion vermindert sind [41]. Eine Beeinflussung der Stabilität von Substanzen kann zu einer Absorptionsabnahme bzw. –steigerung der bereitstehenden Arzneistoffmenge führen.

Die abweichenden Absorptionsfähigkeiten vor allem im Säuglingsalter sind auf die noch nicht ausgereifte Motilität und Magenentleerung zurückzuführen. Erst ab dem vierten Lebensmonat sind die aktiven und passiven Transportmechanismen entwickelt.

„Auch die Darmflora im Säuglingsalter durchläuft eine Entwicklung“⁷ [vergl. 41]. Für Medikamente, die dem enterohepatischen Kreislauf unterliegen und eine geringe therapeutische Breite besitzen, haben „Veränderungen der Mikroflora“ eine hohe „Relevanz für die Sicherheit

⁶ Seite „Biotransformation“. In: DocCheck Flexikon, 19. November 2016, 02:02 UTC. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Biotransformation> (Abgerufen: 7. Dezember 2016, 09:37 UTC)

⁷ Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 170

der Therapie“⁸ [28]. Die Resorption von Medikamenten über die Haut ist bei Kindern erhöht [77], so dass die Gefahr von Überdosierungen besteht. Dies lässt sich einerseits auf eine ausgeprägte „kutane Perfusion“, andererseits die „Hydratation der Epidermis zurückführen“. „Bei Frühgeborenen ist die Absorption“ noch stärker erhöht. Dies ist vermutlich auf das noch ungenügend ausgebildete, „dünne Stratum Corneum zurückzuführen“⁹ [vergl. 41]. Zudem liegt die „relative systemische Exposition gegenüber topischen Arzneiformen insgesamt höher“, da das „Verhältnis von Körperoberfläche zur Körpermasse bei Säuglingen und Kleinkindern deutlich größer ist als bei Erwachsenen“¹⁰. Auch die systemische Absorption und die ventilatorische Kapazität inhalativ verabreichter Arzneistoffe verändern sich im Laufe des Säuglings- und Kindesalters [28][41].

2.1.2 Verteilung von Arzneistoffen

Die Verteilung von Arzneimitteln bei Neugeborenen und Kleinkindern weicht deutlich von der eines Erwachsenen ab. „Der Wasseranteil am Ganzkörpergewicht beträgt bei Erwachsenen 50-60%, bei Neugeborenen hingegen 70-75%“¹¹. Für hydrophile Medikamente ist dieser Unterschied entscheidend, da deren Plasmakonzentration aufgrund des erhöhten Wasseranteils sinkt [41][73].

Darüber hinaus enthält das „Blut Neugeborener und junger Säuglinge“ im Gegensatz zu Erwachsenen, „weniger Albumin“. „Dies führt zu einer höheren Konzentration von Substanzen mit einer hohen Eiweißbindung“¹² [28].

Weiterhin können die geringe Bindungsaffinität für schwache Säuren und eine erhöhte Menge endogener Substanzen wie z.B. Bilirubin, die mit Arzneistoffen um Bindungsstellen konkurrieren, eine zunehmende Plasmakonzentration von Arzneistoffen hervorrufen [3].

Bei Frühgeborenen ist der „prozentuale Fettanteil mit 1-2% extrem gering“. „Bei Neugeborenen beträgt er 15% und ist damit, im Vergleich zum Erwachsenen (30-40%), immer noch sehr

⁸ Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 170

⁹ Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 170

¹⁰ Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 170

¹¹ Wehling, Martin, 2005, Seite 649

¹² Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 171

niedrig“¹³. Dies führt zu einer Verringerung des Verteilungsvolumens lipophiler Medikamente [73].

2.1.3 Ausscheidung von Arzneimitteln

Nach der Geburt ist die kindliche Niere noch nicht vollständig entwickelt. Ihre Funktionsfähigkeit entspricht einem Patienten mit einer (vorübergehenden) Niereninsuffizienz [73]. Die „Reifung der Niere“ dauert nach der Geburt noch „mehrere Monate an“. Die glomeruläre Filtrationsrate „erhöht sich in den ersten zwei Lebenswochen sehr schnell und steigt bis zum Alter von 8 bis 12 Monaten stetig an“¹⁴. Auch die tubuläre Sekretion entwickelt sich erst innerhalb des ersten Lebensjahres vollständig, wodurch die Clearance eines Arzneimittels stark beeinflusst wird [3].

Die Notwendigkeit der Dosisanpassung und des therapeutischen Drug Monitorings für Neugeborene und insbesondere für Frühgeborene ist daher von besonderer Wichtigkeit.

Die Wirksamkeit der Leberenzyme verändert sich ebenfalls mit dem Reifegrad der Leber. Dies wirkt sich auf die Ausscheidung und Metabolisierung vieler Arzneimittel aus.

Die „Aktivität der arzneistoffabbauenden Cytochrom P 450-Enzyme“ ist „entwicklungsabhängig“¹⁵. „Das Isoenzym Cytochrom P450 3A7 (CYP3A7) kommt vorwiegend in der Leber des Fötus vor“, jedoch verringert sich das Vorkommen innerhalb weniger Tage nach der Geburt auf einen „Wert unterhalb der Nachweisgrenze“. „Im Gegensatz dazu werden die Isoenzyme CYP 2E1, 2D6, 2C9 und 2C19 in den ersten Stunden nach der Geburt aktiviert“¹⁶. Das Aktivitätsmaximum des Cytochrom 1A2 ist in den ersten drei Lebensmonaten erreicht [3].

Das Cytochrom CYP 3A4 existiert in der fötalen Leber noch nicht. Es wird erst postpartal gebildet und erreicht seine vollständige Funktionsfähigkeit etwa am Ende des ersten Lebensjahres. CYP 2D6 wird ebenfalls postpartal gebildet und reift im 3. Lebensjahr heran.

¹³ Wehling, Martin, 2005, Seite 649

¹⁴ Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 172

¹⁵ Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 171

¹⁶ Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 171

„Die Entwicklung“ der genannten „Enzyme spiegelt sich unmittelbar in der Ausscheidungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen wider. Die Clearance, also das Plasmavolumen, welches pro Zeiteinheit von der betreffenden Substanz befreit wird, stellt damit einen stark entwicklungsabhängigen Parameter dar“¹⁷.

Die „kinetischen Veränderungen der renalen und hepatischen Elimination“ sowie der „Verteilung spiegeln sich in den“ verschiedenen Dosierungen und „Dosierungsintervallen“ im Vergleich zu denen Erwachsener „wider“¹⁸ [73].

2.1.4 Dosierung von Medikamenten im Kindesalter

Aufgrund der Unterschiede in der Absorption, Verteilung und Ausscheidung von Medikamenten kann es keine allgemein gültigen Algorithmen geben, welche eine genaue Berechnung der optimalen Dosierung eines Arzneimittels von der postpartalen Phase bis zum Erreichen des Erwachsenenalters erlaubt. Die Berechnung auf der Basis des Körpergewichts stellt kein geeignetes Verfahren dar. „Für Kinder“ erscheint „allenfalls die Dosierung auf der Basis der Körperoberfläche sinnvoll“. „Dieses Verfahren wird bei“ einigen“ Medikamenten mit hoher Toxizität“ sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern „angewandt“¹⁹, was allerdings zum Teil zu verheerenden, im schlimmsten Fall sogar letalen Auswirkungen aufgrund einer falschen Dosierung führen kann [73].

Viele Medikamente müssen bei Frühgeborenen und Neugeborenen niedriger dosiert werden als bei Erwachsenen. Außerdem ist bei Frühgeborenen und Säuglingen unter dem dritten Lebensmonat die Wirkungsdauer der meisten Medikamente länger als bei Erwachsenen. Ursache für den geringen Dosisbedarf ist vor allem die erhöhte Empfindlichkeit des noch unreifen zentralen Nervensystems [64]. Weiterhin besteht eine geringere Proteinbindung, durch die sich der freie, ungebundene und damit wirksame Medikamentenanteil erhöht. Die längere Wirkungsdauer ist vor allem durch die verminderte Metabolisierungsrate, die noch nicht voll ausgereifte Nierenfunktion sowie das vergrößerte Verteilungsvolumen (erhöhtes Extrazellulärvolumen) bedingt [64].

¹⁷ Frobel, Anne-Kristina et al., 2006, Seite 171

¹⁸ Wehling, Martin, 2005, Seite 649

¹⁹ Wehling, Martin, 2005, Seite 649f.

Bei älteren Säuglingen und Kleinkindern sind dagegen die hepatische Metabolisierungsrate und die renale Elimination schneller als beim Erwachsenen. Somit müssen in diesem Alter Medikamente höher (pro kg KG) dosiert werden. Hier sind die Medikamente kürzer wirksam als bei Erwachsenen [64].

2.2 Einführung Off-Label-Use und rechtliche Situation

Die Arzneimittelaufnahme, -verteilung und -elimination unterliegen in Abhängigkeit vom Lebensalter großen Veränderungen, wodurch eine Einteilung in Altersklassen bei Arzneimittelzulassungen sinnvoll ist. Als Folge dieser Trennung zwischen Altersklassen durch die EMA existieren aber auch Medikamente, die für einige Altersgruppen zugelassen sind und für andere nicht.

Insbesondere fehlt bei anderweitig zugelassenen Medikamenten häufig eine ausdrückliche Zulassung für das Kindes- und Jugendalter. Etwa 59.000 Arzneimittel waren 2011 in Deutschland nach Angaben des BfArM zugelassen, rund 40% davon auch für die Anwendung bei Kindern [43]. Ursächlich hierfür ist, dass erforderliche Zulassungsstudien an Kindern und Jugendlichen aus ethischer, methodischer und finanzieller Sicht eines höheren Aufwands bedürfen, beispielsweise durch die notwendige zusätzliche Aufklärung und Einwilligung der Erziehungsberechtigten (vgl. § 40 Abs. 4 AMG). Kinder und Jugendliche machen in den westlichen Industrienationen und China nur einen relativ geringen Anteil der Gesamtbevölkerung aus. Dieser im Verhältnis zur Gesamtpopulation betrachtete kleinere Anteil an Kindern und Jugendlichen sorgt für eine vergleichsweise niedrige Investitionsbereitschaft in Forschungen auf diesem Gebiet. Aufgrund des Geburtenrückgangs, der zunehmenden Lebenserwartung und des damit verbundenen demographischen Wandels in den letzten Jahrzehnten nimmt deren Anteil weiterhin ab, so dass der Arzneimittelabsatz auf dem internationalen Markt in diesem Bereich relativ gering ist [11][75].

Durch den geringen Anteil zugelassener Medikamente für Kinder wird gerade in der Kinder- und Jugendheilkunde ein großer Anteil der Medikamente außerhalb der Zulassung als so genannter (sog.) „Off-Label-Use“ (OLU) verordnet [13][18][26][34].

Unter OLU versteht man „den Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels, dessen Verwendung jedoch außerhalb der in der Fachinformation angeführten Indikation, Dosierung, Altersgruppe,

Verabreichungsform oder Behandlungsdauer erfolgt“²⁰ [9][10]. Es existiert bis jetzt keine einheitliche gesetzliche Definition des Begriffs [25].

Vom OLU abzugrenzen ist der „Unlicensed-Use“ (ULU): dieser beschreibt den Gebrauch von Arzneimitteln, welche „entweder überhaupt nicht“ oder „zumindest nicht in Deutschland zugelassen sind“²¹ [55].

Ein OLU wirft besondere Fragen auf, ist aber rechtlich möglich. Er bewegt sich in einem Spannungsfeld zwischen Arzneimittel-, Berufs- und Sozialrecht und ist bisher nicht explizit gesetzlich geregelt [38]. Arzneimittel- und berufsrechtlich sind dem Arzt OLU-Verordnungen nicht verboten, können aber eine besondere Verantwortung begründen [12]. Für den Patienten, der ein Medikament off-label erhält, ist das Risiko einer Unwirksamkeit der Therapie höher, da die Wirksamkeit für diese Indikation zumindest nicht durch die Zulassungsstudien nachgewiesen und durch die Behörden anerkannt ist. Außerdem kann die Gefahr schwerer Nebenwirkungen erhöht sein [69]. Wer bei einem OLU die Haftung für etwaige gesundheitliche Schäden übernimmt, ist ebenfalls Gegenstand von Diskussionen [46]. Jedenfalls haftet der Hersteller nach § 84 des AMG nur für den bestimmungsgemäßen Gebrauch, wovon der OLU nicht umfasst ist. In der Urteilsbegründung der sogenannten Sandoglobulin-Entscheidung sieht das BSG die Haftung in diesem Fall beim verordnenden Arzt [12].

„Ein Arzt kann unter Umständen sogar zum OLU verpflichtet sein, wie das Oberlandesgericht Köln im „Aciclovir-Urteil“ von 1990 entschied“ [24][30]. „In dem Urteil erkannte das Gericht eine Schmerzensgeldforderung wegen eines „groben Behandlungsfehlers“ u.a. deswegen als berechtigt an, weil Krankenhausärzte ein an Herpes-Enzephalitis erkranktes Kind zu spät mit dem für diese Indikation noch nicht zugelassenen, aber als Therapeutikum dem „Stand der medizinischen Wissenschaft“ entsprechenden Aciclovir behandelt hatten“²² [39].

„Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 (B 1 KR 37/00 R) ist der zulassungsüberschreitende Gebrauch zu Lasten der GKV unter bestimmten Voraussetzungen zulässig. Das Bundessozialgericht erkannte zwar, dass in der Praxis ein dringender Bedarf für

²⁰ Seite „Rechtliche Situation von Off-Label-Use bis Heilversuch“. In: Springermedizin. Bearbeitungsstand: 22. Dezember 2009 <http://www.springermedizin.at/artikel/14622-rechtliche-situation-von-off-label-use-bis-heilversuch> (Abgerufen: 7. Dezember 2016, 12:57 UTC)

²¹ Poetsch, Joachim, 2006, Seite 421

²² Jungck, Ch., 2006, Seite 7

einen zulassungsüberschreitenden Gebrauch von Arzneimitteln besteht, stellte jedoch bis zur gesetzlichen Neuregelung folgende Kriterien für eine zulässige Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen zu Lasten der GKV auf, wenn es

1. „um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht
2. keine andere Therapie verfügbar ist
und
3. aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.“²³ [10]

Diese drei Kriterien müssen kumulativ erfüllt werden.

Das setzt voraus, dass „Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse über die klinisch relevante Wirksamkeit in einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind“²⁴. Oder es sind „außerhalb des Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet wissenschaftliche Aussagen zulassen“²⁵ [58]. Die konkrete Auslegung der genannten Bedingungen ist allerdings umstritten und muss wohl für jeden Einzelfall neu beurteilt werden [25][57][72].

Mit dem Urteil vom 4. April 2006 (B 1 KR 7/05 R) hat das Bundessozialgericht die Kriterien für den OLU weiter verfeinert.

Eine Erstattung von Arzneimittelkosten kommt danach nicht nur dann in Frage, wenn es sich um eine zugelassene Anwendung handelt. Sofern nachstehende Kriterien erfüllt werden, sind die Krankenkassen im OLU-Falle nach der sogenannten „Nikolaus-Entscheidung“ des Bundesverfassungsgerichtes von 2005 zur Leistung verpflichtet:

²³ Brunne, V., 2004, Seite 730

²⁴ Schimmelpfeng-Schütte, R., 2004, Seite 656

²⁵ Schimmelpfeng-Schütte, R., 2004, Seite 656

1. Es muss „eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung“ vorliegen.
2. „Eine allgemein anerkannte und dem medizinischen Standard entsprechende Therapie steht nicht zur Verfügung“.
3. Es besteht die „Aussicht auf Heilung bzw. eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsprozess“²⁶ [56].

Unabhängig davon muss der Einsatz von OLU grundsätzlich dem geltenden Arzneimittelrecht entsprechen [56].

Bei nicht lebensbedrohlichen, aber „schwerwiegenden Erkrankungen“ sollte jedoch weiterhin ein „wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit des Medikaments im nicht zugelassenen Anwendungsgebiet“²⁷ vorliegen.

Zur Erhöhung der Rechtssicherheit bei Anwendung von OLU fordert das Bundessozialgericht eine individuell auf den Patienten bezogene Chancen / Risiko - Abwägung unter Berücksichtigung des voraussichtlichen Nutzens. In der Patientenakte ist zu dokumentieren, dass der Patient bzw. der Erziehungsberechtigte über die beabsichtigte Verwendung eines Arzneimittels außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereiches hinreichend informiert und aufgeklärt wurde [56].

Wichtig für die Ärzte ist es zu wissen, dass mit dieser Vorgehensweise einerseits deren Rechtssicherheit in Bezug auf das Regressrisiko zunimmt, jedoch andererseits gerichtliche Auseinandersetzungen weiterhin nicht ausgeschlossen werden können [56].

Der OLU wird die Gerichte voraussichtlich auch in den nächsten Jahren immer wieder beschäftigen [56].

Letzter Stand der aktuellen Rechtsprechung ist die sogenannte Botox-Entscheidung. Die Beteiligten stritten über die Verordnung von Botulinumtoxin A (BTX/A) zur Behandlung eines Patienten, welcher an einer infantilen Zerebralparese mit spastischer Paraparese der Beine leidet. Wegen zunehmender, die Gangstörung weiter verschlechternder Adduktorenspastik

²⁶ Dierks, Ch., 2006

²⁷ Heinemann, A.-K. et al., 2007

behandelte ihn die entsprechende Klinik mit einem BTX/A-Präparat [62]. Die Krankenkasse lehnte den gestellten Antrag auf Kostenübernahme ab, denn BTX/A sei nicht für die Behandlung einer Adduktorenspastik zugelassen. „Bei der streitigen BTX/A-Therapie handelt es sich um keinen durch § 35c Abs 1 SGB V und untergesetzliche Regelungen gedeckten Off-Label-Use“²⁸. Es wird vorausgesetzt, dass eine „lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende oder eine zumindest wertungsmäßig damit vergleichbare Erkrankung vorliegt“²⁹. Das BSG hat dementsprechend das Vorliegen einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufenden Krankheit verneint [62].

²⁸ Seite „Bundessozialgericht, Urteil vom 08.11.2011“. In: Itw-recht. <http://www.itw-recht.de/aktuelles/urteile/verordnung-am-ausserhalb-des-zulassungsverfahrens.html> (Abgerufen: 7. Dezember 2016, 16:36 UTC)

²⁹ Seite „Bundessozialgericht, Urteil vom 08.11.2011“. In: Itw-recht. <http://www.itw-recht.de/aktuelles/urteile/verordnung-am-ausserhalb-des-zulassungsverfahrens.html> (Abgerufen: 7. Dezember 2016, 16:36 UTC)

2.3 Häufigkeit von Off-Label-Use im Krankenhaus und ambulanten Praxen

Aufgrund der rechtlichen, sowie der medizinischen Problematik gibt es einige Untersuchungen zur Häufigkeit des OLU, wobei sich diese zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen zu unterscheiden scheint. Es finden sich international OLU-Verordnungen in der ambulanten Praxis zwischen 3,2% und 49% [23][50]. Für den stationären Bereich schwanken hierzu die Angaben zwischen 18% und 62% im internationalen Vergleich [2][4].

In Deutschland wurden zwei Studien über den Umfang ambulanter OLU-Verordnungen durchgeführt (siehe Tabelle 1). In einer 2002 publizierten Studie von Bücheler et al. [13] wurden 13,2 % der ambulant an Kinder und Jugendliche vom Arzt verschriebenen Arzneimittel off-label verordnet. Hierbei wurden Rezepturverordnungen zu Lasten der Allgemeinen Ortskrankenkasse Baden-Württemberg für Kinder und Jugendliche von 0-16 Jahren retrospektiv analysiert, den anatomischen Hauptklassen des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) -Codes zugeordnet und hinsichtlich ihres Zulassungsstatus beurteilt. Allerdings wurden die Indikation, Altersbeschränkung, Applikationsform und Anwendungsdauer der Verordnungen nicht untersucht.

In der zweiten deutschen Studie von Mühlbauer et al. [50] wurde ein Anteil an OLU-Verordnungen von 3,2% für das Jahr 2002 im ambulanten Sektor beschrieben. Als Basis dieser Auswertung dienten Arzneiverordnungsdaten aus dem Jahr 2002 von rund 289.000 GEK-Versicherten im Alter von 0 bis 16 Jahren.

Im Vergleich zum OLU in ambulanten Praxen wurden auch in Deutschland zwei Studien über den Anteil von OLU-Verordnungen auf Krankenhausstationen durchgeführt (siehe Tabelle 2). In der Studie von Hsien et al. [34] konnte ein OLU von 31% nachgewiesen werden. Basis dieser Studie waren 1812 Verordnungen auf einer pädiatrischen Station in Düsseldorf aus dem 1. Halbjahr 2006.

Die Studie von Neubert et al. [51] 2004 zeigte, dass 27,2% von 740 Verordnungen off-label durchgeführt wurden. Grundlage dieser Analyse waren Arzneimittelverordnungen, welche in einer pädiatrischen Isolierungsstation vorgenommen wurden und über einen Zeitraum von acht Monaten prospektiv beobachtet wurden.

Studie	Population	ST	Verordnungs- anzahl	Patienten- anzahl	OLU	ULU	Land
Bücheler et al. [13] 2002	6.886 Praxen	R	1.592.006	455.661	13,2		D
Chalumeau et al.[15] 2000	77 Praxen	P	2.522	989	29	4	F
Dick et al. [23] 2003	3 Praxen	R	777	308	49		UK
Ekins-Daukes et al. [26] 2004	161 Praxen	R	unbekannt	167.865	26,1		UK
Gavrilov et al.[29] 2000	Ambulanz	R	222	132	26	8	ISL
Horen B. et al.[33] 2002	51 Praxen	P	unbekannt	1.419	42		F
McIntyre et al.[49] 2000	1 Praxis	R	3.347	1.175	10,5	0,3	UK
Mühlbauer et al.[50] 2009	Gmünder Ersatzkasse	R	1.429.981	289.000	3,2		D
Olssen et al. [53] 2011	Medikamenten- register	R	2.197.313	1.911.417	13,5		S
Schirm et al. [61] 2002	Apotheken- register	Q	68.019	19.283	22,7	16,6	NL
Schirm et al. [60] 2003	Apotheken- register	Q	66.222	18.943	20,6	16,6	NL
T Jong et al. [1] 2004	150 Praxen	C	5.253	2.502	20,3	16,8	NL
Ufer et al. [71] 2003	Patienten- register	R	644.817	357.784	20,7		S

Tabelle 1: Zusammenfassung der Studienergebnisse über off-label Verordnungen in pädiatrischen Praxen

ST: Studientyp (R: retrospektiv, P: prospektiv, Q: Querschnittstudie, C: Kohortenstudie), OLU: Off-Label-Use in % der Verordnungen, ULU: Unlicensed-Use in % der Verordnungen. Land: D: Deutschland, S: Schweden, NL: Niederlande, UK: United Kingdom, ISL: Israel

Studie	Population	ST	Verordnungs- anzahl	Patienten- anzahl	OLU	ULU	Land
Avenel et al. [4] 2000	1 ITS	P	257	40	62	10	F
Bajcetic et al. [5] 2005	1 Station	P	2.130	544	47	11	SRB
Barr et al. [7] 2002	1 ITS	P	525	105	59	16	IL
Barbosa Santos et al. [59] 2008	1 Station	P	1.450	272	39,6	5,5	BR
Bellis et al. [8] 2013	1 Klinik	P	10.699	1.388	23,7	7,5	UK
Carvalho et al. [14] 2003	1 ITS	Q	747	51	49,5	10,5	BR
Conroy et al. [19] 1999	1 ITS	P	4.455	70	54,7	9,9	UK
Conroy et al. [18] 2000	5 Stationen	P	2.262	624	39	7	UK, S, D, I, NL
Conroy et al. [17] 2001	2 Stationen	P	715		33		UK
Dell'Aera et al. [21] 2007	1 Station	P	176	34	22,7	12	I
Di Paolo et al. [22] 2006	6 Stationen	P	483	60	25	24	CH
Hsien et al. [34] 2008	2 Stationen	P	1.812	417	31		D
Jain et al. [37] 2008	1 Station	P	2.064	600	50,6		IND
Kimland et al. [42] 2012	41 Kliniken	R	11.294	2.947	41		S
Neubert et al. [51] 2004	1 Isolier-Station	P	740	178	27,7		D
O'Donnell et al. [52] 2002	3 ITS	P	1.442	97	47	11	AUS
Pandolfini et al. [54] 2002	9 Stationen	P	4.265	1.461	60		I
Turner et al. [68] 1998	2 Stationen	P	2.013	609	25		UK
Turner et al. [67] 1996	1 ITS	P	862	166	31		UK
Turner et al. [69] 1999	5 Stationen	P	4.455	936	48		UK
T Jong et al. [2] 2001	1 Station + 3 ITS	P	2.139	237	18	48	NL

Tabelle 2: Zusammenfassung der Studienergebnisse über off-label Verordnungen in pädiatrischen und neonatologischen Krankenhausstationen

ST: Studientyp (R: retrospektiv, P: prospektiv, Q: Querschnittstudie, C: Kohortenstudie), OLU: Off-Label-Use in % der Verordnungen, ULU: Unlicensed-Use in % der Verordnungen, ITS: Intensivstation. Land: D: Deutschland, NL: Niederlande, I: Italien, UK: United Kingdom, AUS: Australien, IND: Indien, CH: Schweiz, S: Schweden, BR: Brasilien, IL: Israel, F: Frankreich, SRB: Serbien Montenegro

2.4 Fragestellung

Die beschriebenen Studien weisen darauf hin, dass es einen Unterschied zwischen der OLU-Häufigkeit in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland geben könnte. Da sich die bisherigen Studien jedoch hinsichtlich des Vorgehens bei der Datenerfassung und der herangezogenen OLU-Kriterien und -Definition unterscheiden, kann auf Basis dieser Studien der Unterschied nicht sicher belegt werden. Es existiert bisher keine Untersuchung, bei der die Häufigkeit von OLU zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen verglichen wurde. Aus diesem Grunde vergleichen wir in der vorliegenden Arbeit die Häufigkeit der OLU-Verschreibungen im Krankenhaus und in ambulanten Praxen. Wir untersuchen dabei die folgende **Haupthypothese**:

„Die Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen ist im Krankenhaus höher als in ambulanten Praxen.“

Des Weiteren untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit die möglichen Ursachen, die den Unterschied in der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen bedingen könnten. Neben einer tatsächlich unterschiedlichen Verschreibungspraxis zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen, also einer unterschiedlichen Bereitschaft zur OLU-Verordnung bei einem identischen Patienten mit dem identischen Krankheitsbild, besteht auch die Möglichkeit, dass die Unterschiede der Häufigkeit von OLU-Verordnungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen auch durch die Unterschiede an Patientengut, Krankheitsbildern, verordneten Medikamenten oder anderen Confoundern bedingt sind. Als Confounder können in der vorliegenden Untersuchung sämtliche Faktoren wirken, die einerseits die Häufigkeit von OLU-Verordnungen beeinflussen und sich andererseits zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen unterscheiden.

Als primärer Confounder beim Vergleich zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen wirkt die unterschiedliche Altersstruktur der jeweiligen Patientengruppen. Es wurde berichtet, dass es bei jüngeren Kindern häufiger zu OLU-Verschreibungen kommt als bei älteren Kindern [37]. Da die Altersstruktur der Patienten von pädiatrischen Krankenhausstationen einen höheren Anteil an jüngeren Kindern aufweist [5] als in ambulanten Praxen [13], würde diese zu einer höheren Häufigkeit von OLU-Verschreibungen im Krankenhaus führen, auch bei identischer Verschreibungspraxis.

Aus diesem Grunde untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit des Weiteren die folgende **Nebenhypothese 1:**

„Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in der Altersstruktur der Patientengruppen bedingt.“

Neben einer unterschiedlichen Altersstruktur zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen kann auch eine uneinheitliche Verteilung von Erkrankungsbildern als Confounder die Unterschiede bei der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen bedingen. Es ist bekannt, dass unterschiedliche Krankheitsbilder bzw. unterschiedliche Indikationen, welche einer Medikamentenverschreibung bedürfen, zu einer unterschiedlichen Häufigkeit von OLU-Verschreibungen führen [1][23]. Eine unterschiedliche Häufigkeitsstruktur der Krankheitsbilder zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen könnte somit auch bei identischer Verschreibungspraxis zu Unterschieden bei der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen führen. Aus diesem Grunde untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit darüber hinaus die folgende **Nebenhypothese 2:**

„Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in der Struktur der Krankheitsbilder und Verschreibungsindikationen bedingt.“

Neben einer unterschiedlichen Altersstruktur und Häufigkeitsstruktur von Krankheitsbildern zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen kann auch eine unterschiedliche Häufigkeitsstruktur der verschriebenen Medikamente bei identischen Erkrankungsbildern als Confounder Unterschiede bei der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen bedingen. Beispielsweise könnten unter der Annahme, dass stationär behandelte Kinder beim gleichen Krankheitsbild sich häufiger in einem schwerwiegenderen Zustand befinden als ambulant behandelte Kinder, die stationär behandelten eventuell eine eskalierte Behandlung mit Hilfe unterschiedlicher Medikamente benötigen als ambulant behandelte Kinder. Im Falle, dass sich die verschiedenen Medikamente im Zulassungsstatus unterscheiden, würde dadurch die unterschiedliche Häufigkeit der OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhaus und ambulanter Praxis beeinflusst. Aus diesem Grunde untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit des Weiteren die folgende **Nebenhypothese 3:**

„Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied bei der Art der verschriebenen Medikamente bedingt.“

Neben den Confoundern der unterschiedlichen Altersverteilung und der Häufigkeitsstruktur von Krankheitsbildern und verschriebenen Medikamenten zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen, könnten auch unterschiedliche Applikationsformen, Dosierungen, Darreichungsformen oder Anwendungsdauern bei identischen Medikamenten als Confounder Unterschiede bei der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen verursachen. Beispielsweise könnten unter der Annahme, dass stationär behandelte Kinder beim gleichen Krankheitsbild sich häufiger in einem schwerwiegenderen Zustand befinden als ambulant behandelte Kinder, die stationär behandelten bei Verwendung des gleichen Medikamentes daher häufiger anstatt einer oralen eine intravenöse Verabreichung eines Medikamentes, eine höhere Dosierung oder eine längere Anwendungsdauer als ambulant behandelte Kinder benötigen. Im Falle, dass sich die verschiedenen Applikationsformen, Dosierungen, Darreichungsformen oder Anwendungsdauern im Zulassungsstatus unterscheiden, könnte somit eine unterschiedliche Häufigkeit der OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhaus und ambulanter Praxis beeinflusst werden. Daher untersuchen wir zusätzlich die **Nebenhypothese 4:**

„Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in den Applikationsformen, Dosierungen, Darreichungsformen oder Anwendungsdauern bedingt.“

Zur Untersuchung der beschriebenen Hypothesen erfassten wir die genauen Verordnungsinformationen von zwei pädiatrischen Allgemeinstationen einer Universitätsklinik und zwei ambulanten pädiatrischen Gemeinschaftspraxen retrospektiv für den Zeitraum eines Quartals. Die Datenerfassung erfolgte mittels identischer Methodik für die Krankenhausstationen und Kinderarztpraxen, um einen methodisch validen Vergleich der Häufigkeiten von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen zu ermöglichen. Alle Verschreibungen wurden mit den entsprechenden Indikationen, genauen Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Anwendungsdauer erfasst und ihr jeweiliger Zulassungsstatus anhand der „Fachinformation“ sowie der „Roten“- Liste beurteilt.

3 Methodik

3.1 Methodik der Literaturrecherche

In einem ersten Schritt wurde in der Literaturdatenbank PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health) mit den Suchbegriffen „Off-Label-Use“, „off-label“, „off label“, „off-label paediatric*“, „off label paediatric*“, „off-label pediatric*“ und „off label pediatric*“ eine Recherche aller bereits durchgeführten Studien vorgenommen. Diese wurden dann entsprechend der in Tabelle 1 und 2 dargestellten Kriterien nach Untersuchungsland, Studienpopulation (wie z.B. Klinik, Praxen, Apothekenregister), Studientyp (wie z.B. retrospektiv, prospektiv, Querschnittstudie, Kohortenstudie), untersuchte Verordnungsanzahl und Patientenanzahl, Auswertungsergebnisse der Daten zum OLU und ULU verglichen. Bis in die Auswertungsphase wurde die Suche kontinuierlich fortgeführt und entsprechend aktualisiert (letzter Stand: November 2013, 473 Studien, davon einschlägig 34 Studien).

3.2 Studiendesign und Studienpopulation

In die retrospektiv analytische Studie wurden sämtliche Daten aller Kinder eingeschlossen, welche im II. Quartal 2005 auf den zwei pädiatrischen Allgemeinstationen am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin oder in zwei ausgewählten Gemeinschaftspraxen aus unterschiedlichen Stadtteilen Berlins (Schöneberg und Spandau) eine medikamentöse Behandlung erhalten haben.

3.3 Datenerfassung und Datencodierung

3.3.1 Datenerfassung

Folgende Behandlungsdaten wurden im Falle der Stationen aus den im klinischen Informationssystem (MedVision 2.0, MedVision AG, Deutschland) gespeicherten Arztbriefen und im Falle der Praxen aus der Praxissoftware (Medistar, Praxiscomputer GmbH, Deutschland und DOCconcept, DOCexpert Computer GmbH, Deutschland) entnommen und manuell in eine Datenbank übertragen:

- Zeitpunkt der Behandlung
- Diagnosen

- Medikamentenverordnungen, einschließlich
 - o Wirkstoff
 - o Dosierung
 - o Darreichungsform
 - o Applikationsform
 - o Anwendungsdauer

Alle Daten wurden pseudonymisiert gespeichert. Jeder Patient erhielt eine Patientennummer. An personenbezogenen Daten wurden folgende Daten notiert:

- o Geburtsdatum
- o Geschlecht

Mehrfachverordnungen eines Medikamentes bei einem einzelnen Patienten wurden nur dann mehrfach erfasst, wenn sich Dosierung, Anwendungsdauer, Darreichungsform oder Applikationsform änderten, da sich nur in diesen Fällen der OLU-Status ändern könnte.

Wenn Verordnungen nicht eindeutig zuordenbar waren, wie beispielsweise durch fehlerhafte Schreibweise, wurden diese nicht in die Auswertung eingeschlossen. Ebenfalls nicht erfasst wurden dermatologische Rezepturen, Kosmetika, Hygieneartikel, medizinische Hilfsmittel, Verschreibung für künstliche Ernährungsmittel, Sauerstoff, Blutprodukte und Natriumchloridlösungen zur intravenösen Substitution.

3.3.2 Arzneimittelkodierung

Jede Verordnung wurde mit Hilfe der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Index vom wissenschaftlichen Institut der AOK (WidO) ihrem ATC-Code zugeordnet. Es handelt sich dabei um ein Arzneimittelklassifizierungssystem nach therapeutischen und pharmakologischen Gesichtspunkten. Der fünfstufige Aufbau dieser Klassifikation, welches weltweit einen Arzneimittelwirkstoff eindeutig definiert, wird in Tabelle 3 an dem konkreten Beispiel des Prednisolon mit dem Code R01AD02 verdeutlicht:

1. Ebene	Anatomische Hauptgruppe	R	Respirationstrakt
2. Ebene	Therapeutische Hauptgruppe	01	Rhinologika
3. Ebene	Pharmakologisch-therapeutische Untergruppe	A	Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung
4. Ebene	Pharmakologische Untergruppe	D	Corticosteroid
5. Ebene	Chemischer Wirkstoff	02	Prednisolon

Tabelle 3: Ebenen der ATC-Klassifikation am Beispiel Prednisolon Code R01AD02

Prednisolon kann neben seiner Funktion als Rhinologikum auch als Dermatikum Anwendung finden. Hierzu wird es u.a. in einer anderen Darreichungsform genutzt und erhält damit auch einen anderen ATC-Code D07XA02 (siehe Tabelle 4). Somit gibt es für einen Wirkstoff häufig mehrere ATC-Codes, je nach Anwendungsgebiet.

1. Ebene	Anatomische Hauptgruppe	D	Dermatika
2. Ebene	Therapeutische Hauptgruppe	07	Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen
3. Ebene	Pharmakologisch-therapeutische Untergruppe	X	Corticosteroide, andere Kombinationen
4. Ebene	Pharmakologische Untergruppe	A	Corticosteroide, schwach wirksam, andere Kombinationen
5. Ebene	Chemischer Wirkstoff	02	Prednisolon

Tabelle 4: Ebenen der ATC-Klassifikation am Beispiel Prednisolon Code D07XA02

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Systematisierung ermöglicht eine eindeutige Identifizierung eines jeden Arzneimittels und stellt eine internationale anwendbare Nomenklatur dar. Dadurch können die Erkenntnisse auch inner- und außerhalb Europas miteinander verglichen werden.

3.3.3 Strukturierung der Diagnosen

Die in den Arztbriefen und der Praxissoftware dokumentierten Diagnosen wurden im Wortlaut mit zugehörigem ICD-10-Kapitel festgehalten. Bei der Dokumentation der Diagnosen im Wortlaut wurden identische Diagnosen bei unterschiedlicher Schreibweise angeglichen.

ICD-Kapitel:

- I Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten
- II Neubildungen
- III Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems
- IV Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten
- V Psychische und Verhaltensstörungen
- VI Krankheiten des Nervensystems
- VII Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde
- VIII Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes
- IX Krankheiten des Kreislaufsystems
- X Krankheiten des Atmungssystems
- XI Krankheiten des Verdauungssystems
- XII Krankheiten der Haut und der Unterhaut
- XIII Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes
- XIV Krankheiten des Urogenitalsystems
- XV Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett
- XVI Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben
- XVII Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien
- XVIII Symptome und abnorme klinische Befunde und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind
- XIX Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen

- XX Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität
- XXI Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen
- XXII Schlüsselnummern für besondere Zwecke

Tabelle 5: ICD-10 Kapitel³⁰

3.3.4 Einteilung in Altersgruppen

Die Verordnungen wurden nach dem Patientenalter am Verordnungstag einer von sechs Altersgruppen zugeteilt. Es wurde eine Altersklasseneinteilung verwendet, welche dem Zulassungsverfahren der EMA entspricht und eine gleichmäßige Abbildung der körperlichen Entwicklungsstufen gewährleistet:

Altersgruppen					
1	2	3	4	5	6
< 1 Monat	1 Monat - 1 Jahre	2 - 6 Jahre	7 - 11 Jahre	12 – 17 Jahre	>18 Jahre

Tabelle 6: Altersgruppeneinteilung

³⁰ vergl. Seite dimdi, <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/index.htm>; Abgerufen: 10. Dezember 2016, 12:22 UTC

3.4 Ermittlung des Zulassungsstatus

Für jedes einzelne Präparat wurde der Zulassungsstatus in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt. Zur Definition des Zulassungsstatus wurden die von Turner et al.[68] definierten Kriterien angewandt. Als off-label galten somit Verschreibungen eines ansonsten zugelassenen Medikamentes, die einem der folgenden Kriterien entsprachen:

- das Medikament wurde außerhalb der zugelassenen Indikationen verschrieben,
- das Medikament wurde außerhalb der zugelassenen Altersbeschränkung verschrieben,
- das Medikament wurde in einer anderen als der zugelassenen Dosierung verschrieben,
- das Medikament wurde in einer anderen als der zugelassenen Applikationsform verabreicht,
- das Medikament wurde zu einer anderen als der zugelassenen Anwendungsdauer verabreicht.

Beurteilt wurde der Zulassungsstatus der einzelnen Verordnungen ausschließlich anhand der Medien, die auch den Ärzten im II. Quartal 2005 zur Verfügung standen. Dazu zählten: die „Fachinformation“ (Ausgabe 2005 – Verlinkte Informationen CD-Version) und die „Rote Liste“ (Ausgabe 2005– Verlinkte Informationen CD-Version). Die entsprechenden Informationen sind aus den Angaben in den Kapiteln „Anwendung“, „Anwendungsbeschränkung“, „Dosierung“, „Warnhinweise“ und „Hinweise“ entnommen worden.

Dabei wurde zusätzlich dokumentiert, ob die „Fachinformation“ bzw. „Rote Liste“ für das betreffende Medikament Angaben zur Anwendung bei Kindern enthielten. Wenn keine Angaben aufgeführt und keine Kontraindikation zur Anwendung an Kindern dokumentiert waren, wurden diese Verordnungen als on-label gewertet. Wenn bei Verordnungen Angaben zur Dosierung, Anwendungsdauer, Darreichungsform oder Applikationsform fehlten, diese jedoch in der „Roten Liste“ oder „Fachinformation“ altersabhängig beschrieben waren, sind diese Verordnungen als on-label gewertet worden.

3.5 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden manuell in einer Software-Datenbank erfasst (Microsoft Excel Version 2003, Microsoft Corporation, USA). Integritätsüberprüfungen, Datenkontrollen, Häufigkeitsberechnungen und statistische Tests wurden mit Hilfe der Software SPSS (IBM SPSS Statistics Version 22, USA) durchgeführt.

Folgende Verteilungen wurden als absolute und relative Häufigkeiten berechnet:

- Altersverteilungen der Patienten
- Geschlechtsverteilung der Patienten
- Verordnungshäufigkeiten getrennt nach Altersgruppen / Geschlecht
- Häufigkeit von nicht dokumentierten Arzneimitteldaten
- Häufigkeit fehlender Angaben zur Anwendung an Kindern in Medikamenteninformationen
- Häufigkeit des OLU auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen nach Altersgruppen und Geschlecht
- Verteilung der Verordnungen nach ATC-Code
- Verteilung der Indikationen nach ICD-10 Kapitel
- Verteilung der OLU Kriterien: Abweichung von Alter, Indikation, Dosierung, Darreichungsform, Applikationsform, Anwendungsdauer
- Darstellung der häufigsten verordneten OLU-Medikamente
- Darstellung der häufigsten vom OLU betroffenen Indikationen

Zur Klärung, ob die einzelnen erfassten Faktoren einen Einfluss auf die Häufigkeit von OLU-Verordnungen hatten, wurden die Daten mittels einer multiplen logistischen Regressionsanalyse untersucht. Hierbei wurde der OLU als abhängiger Parameter von den Prädiktoren Einrichtungsarten (Krankenhausstationen oder ambulante Praxen), Geschlecht, Altersgruppe, ICD-10-Kapitel der Verschreibungsindikation, ATC-Hauptklasse des verschriebenen Medikamentes, Darreichungsform des verschriebenen Medikamentes, sowie Applikationsweg des verschriebenen Medikamentes modelliert.

4 Ergebnisse

4.1 Häufigkeitsverteilung von Patienten und Verordnungsdaten für Krankenhausstationen und ambulante Praxen

Im II. Quartal 2005 erhielten auf den beiden pädiatrischen Allgemeinstationen am Campus Virchow Klinikum Berlin insgesamt 631 Kinder eine medikamentöse Therapie. In den beiden untersuchten Praxen wurden insgesamt 2118 Kinder medikamentös behandelt.

Insgesamt flossen 7732 Verordnungen in die Analyse mit ein (siehe Tabelle 7).

	Gesamt		Krankenhausstationen		Ambulante Praxen	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Patienten						
Gesamt:	2749	100%	631	100%	2118	100%
Männlich:	1512	55%	321	51%	1191	56%
Weiblich:	1237	44%	310	49%	927	44%
Verordnungen						
Gesamt:	7732	100%	2011	100%	5721	100%
Männlich:	4363	56%	1042	52%	3321	58%
Weiblich:	3369	44%	969	48%	2400	42%
Verordnungen pro Patient	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)
Gesamt:	2,8	(2,5)	3,2	(2,6)	2,7	(2,5)
Männlich:	2,8	(2,6)	3,2	(3)	2,7	(2,5)
Weiblich:	2,8	(2,4)	3,2	(2,3)	2,7	(2,4)

Tabelle 7: Darstellung der Geschlechtsverteilung, Gesamtverordnungen, sowie Verordnungen pro Patient in Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

4.2 Häufigkeitsverteilung von OLU-Verordnungen und von fehlenden spezifischen Verordnungsangaben für Krankenhausstationen und ambulante Praxen

Bezogen auf alle Altersklassen wurden auf Krankenhausstationen insgesamt 14,0% und in ambulanten Praxen insgesamt 7,8% der jeweiligen Verordnungen off-label verordnet (siehe Tabelle 8). Der Unterschied zwischen den Einrichtungsarten ist dabei auch unter Einbeziehung der zwischen den Einrichtungsarten jeweils unterschiedlichen Altersverteilungen, Indikationen, Arzneimittelklassen, Darreichungsformen und Applikationsformen signifikant ($p < 0.001$, multiple logistische Regressionsanalyse).

In Tabelle 8 sind außerdem die Häufigkeiten von fehlenden spezifischen Angaben zu den einzelnen Verordnungen dargestellt. Von den insgesamt 7732 Verordnungen wurden in 82% Angaben in Bezug auf die Anwendungsdauer und in 75% Angaben zur Dosierung nicht dokumentiert, wobei insbesondere in den ambulanten Praxen zu diesen Angaben keine aussagekräftigen Daten erhoben werden konnten.

Ohne Berücksichtigung von Dosierung und Anwendungsdauer bei der Entscheidung, ob eine Verordnung als OLU einzustufen ist, um die zwischen den Einrichtungsarten unterschiedliche Dokumentationsqualität bei diesen Angaben auszugleichen, ergibt sich für die Krankenhausstationen eine durchschnittliche OLU-Häufigkeit von 9,9% und für die ambulanten Praxen von 7,1%. Der Unterschied zwischen den Einrichtungsarten auch unter Einbeziehung der jeweils unterschiedlichen Altersverteilungen, Indikationen, Arzneimittelklassen, Darreichungsformen und Applikationsformen ist signifikant ($p < 0.001$, multiple logistische Regressionsanalyse).

Insgesamt 398 der Off-Label-Verordnungen entfielen auf die 1512 männlichen Kinder, was einem Anteil von 9,1% der 4363 auf die männlichen Kinder entfallenden Verordnungen entspricht. Insgesamt 337 der Off-Label-Verordnungen entfielen auf die 1237 weiblichen Kinder, was einem Anteil von 10% der 3369 auf die weiblichen Kinder entfallenden Verordnungen entspricht. Hier kann festgestellt werden, dass das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit von Off-Label-Verordnungen hatte ($p=0,69$, multiple logistische Regressionsanalyse).

	Gesamt		Krankenhausstationen			Ambulante Praxen		
	Zahl	%	Zahl	%	Fehlende Angaben %	Zahl	%	Fehlende Angaben %
OLU-Verordnungen	725	9,4%	281	14,0%	100	444	7,8%	100
OLU aufgrund von								
- <i>Indikation</i>	148	1,9%	57	2,8%	0	91	1,6%	4
- <i>Alter</i>	512	6,6%	149	7,4%	0	363	6,3%	0
- <i>Dosierung</i>	124	1,6%	80	4,0%	26	44	0,8%	92
- <i>Darreichungsform</i>	12	0,2%	12	0,6%	0	0	0,0%	0
- <i>Applikationsform</i>	5	0,1%	5	0,2%	0	0	0,0%	0
- <i>Anwendungsdauer</i>	21	0,3%	21	1,0%	33	0	0,0%	99

Tabelle 8: Darstellung der Häufigkeiten von OLU-Verordnungen auf Krankenhausstationen und in ambulanten Praxen, sowie deren OLU-Kriterien mit fehlenden Angaben

4.3 Häufigkeitsverteilung von Altersgruppen der Patienten und deren Verordnungen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen, sowie Abhängigkeit des OLU von der Altersgruppenverteilung

Die Altersgruppenverteilung der Kinder in den einzelnen Subgruppen ist in Abbildung 1 dargestellt. Auf den Krankenhausstationen finden sich höhere Patientenzahlen in den Altersgruppen der 1 Monat bis 1 Jahr alten Kinder, in den ambulanten Praxen sind die Patientenzahlen in den Altersgruppen der 2 bis 6 jährigen Kinder höher. Es zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Patienten bezüglich des Alters zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

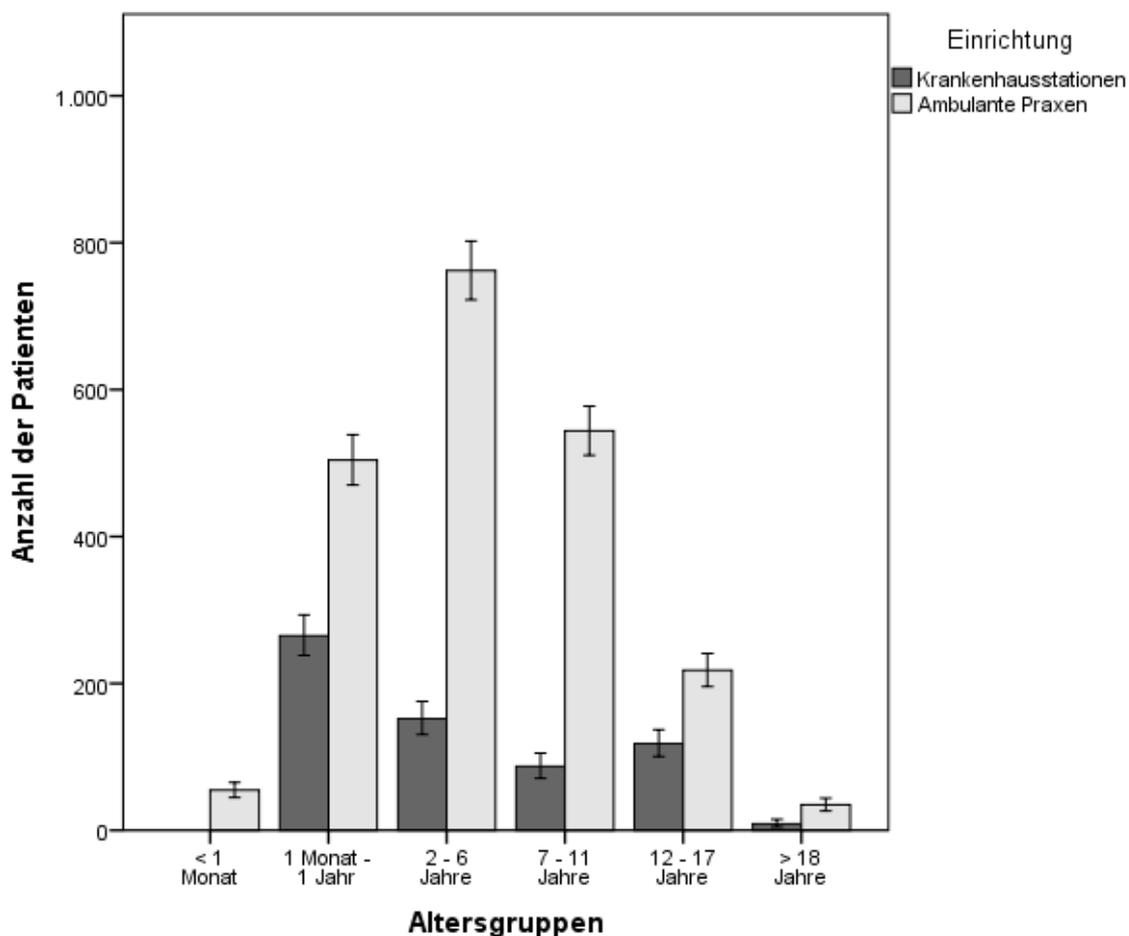


Abbildung 1: Darstellung der Altersgruppenverteilung pro Patient. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

Die Altersgruppenverteilung der Verordnungen in den einzelnen Subgruppen ist in Abbildung 2 veranschaulicht. Es finden sich auf den Krankenhausstationen höhere Verordnungszahlen in der Altersgruppe der 1 Monat bis 1 Jahr alten Kinder. In ambulanten Praxen zeigen sich relativ höhere Verordnungszahlen in der Altersgruppe der 2 – 6 Jährigen. Auch zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Verordnungen in Bezug auf das Alter zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

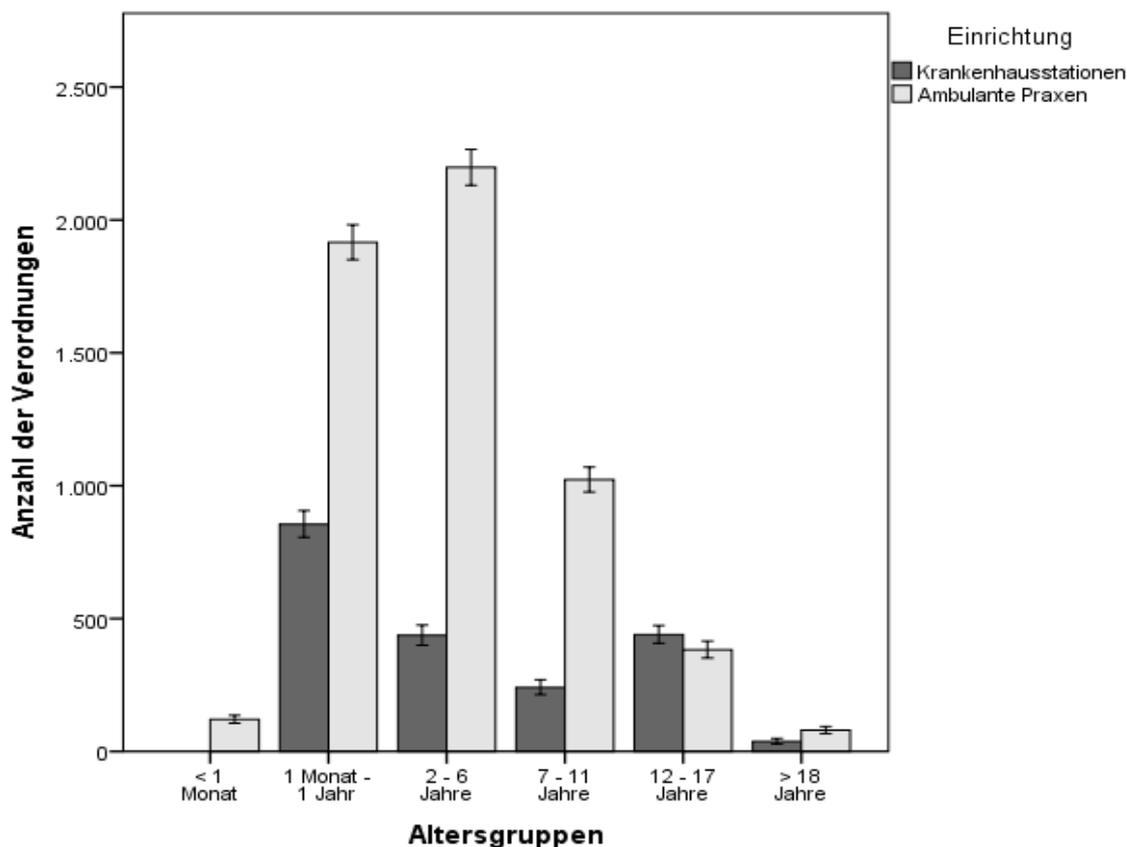


Abbildung 2: Darstellung der Altersgruppenverteilung pro Verordnung. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

Die Altersgruppenverteilung des Anteils der OLU-Verordnungen von allen Verordnungen der jeweiligen Einrichtungsart ist in Abbildung 3 dargestellt. In den Krankenhausstationen findet sich der höchste Anteil an OLU-Verordnungen von allen Verordnungen in den Altersgruppen der 1 Monat bis 1 Jährigen. In den ambulanten Praxen gibt es hohe Anteile an OLU-Verordnungen ebenfalls in dieser Altersgruppe sowie bei Kindern über 18 Jahre.

Es zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Anteile von OLU-Verordnungen in Bezug auf das Alter zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

Das Alter der Kinder zeigte dabei einen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit von OLU auch unabhängig der anderen den OLU beeinflussenden Faktoren wie Einrichtungsart, Indikation, Arzneimittelklassen, Darreichungsform und Applikationsform ($p < 0.001$, multiple logistische Regressionsanalyse).

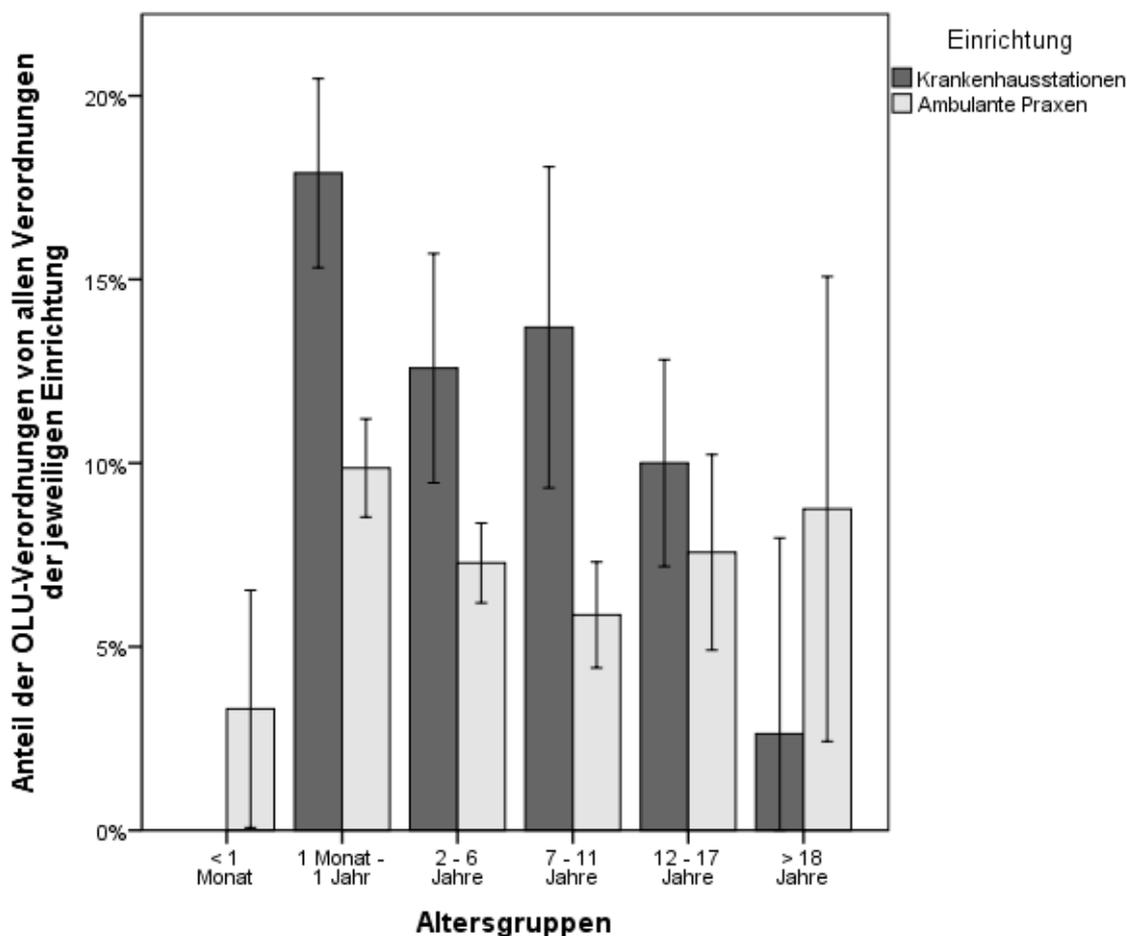


Abbildung 3: Darstellung der Altersgruppenverteilung pro OLU-Verordnung von Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es in der jeweiligen Altersgruppe der entsprechenden Einrichtungsart weniger Verordnungen insgesamt gab.

4.4 Häufigkeitsverteilung von Arzneimittelindikationen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen, sowie Abhängigkeit des OLU von der Arzneimittelindikation

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung aller Indikationen zur Arzneimittelverordnung nach ICD-10 Hauptgruppen, jeweils für die Krankenhausstationen und die ambulanten Praxen. Die häufigsten Diagnosen treten auf den Krankenhausstationen im ICD-10 Kapitel „Atmungssystem“ auf (Kapitel 10: 493 Verordnungen, 25%). Es folgen dann die Bereiche „Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde“ (Kapitel 18: 239 Verordnungen, 12%), „Krankheiten des Verdauungssystems“ (Kapitel 11: 231 Verordnungen, 11%), „Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten“ (Kapitel 4: 216 Verordnungen, 11%) mit hohen ICD-10 Gruppenverteilungen.

In den ambulanten Praxen zeigen sich nach dem Bereich „Atmungssystem“ (Kapitel 10: 2352 Verordnungen, 41%) auch hohe Verteilungszahlen der Diagnosen in den Bereichen „Krankheiten der Haut und der Unterhaut“ (Kapitel 12: 824 Verordnungen,14%), „Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen“ (Kapitel 21: 603 Verordnungen,11%) und „Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde“ (Kapitel 7: 393 Verordnungen, 7%).

Damit zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Verordnungen in den ICD-10 Kapiteln in Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

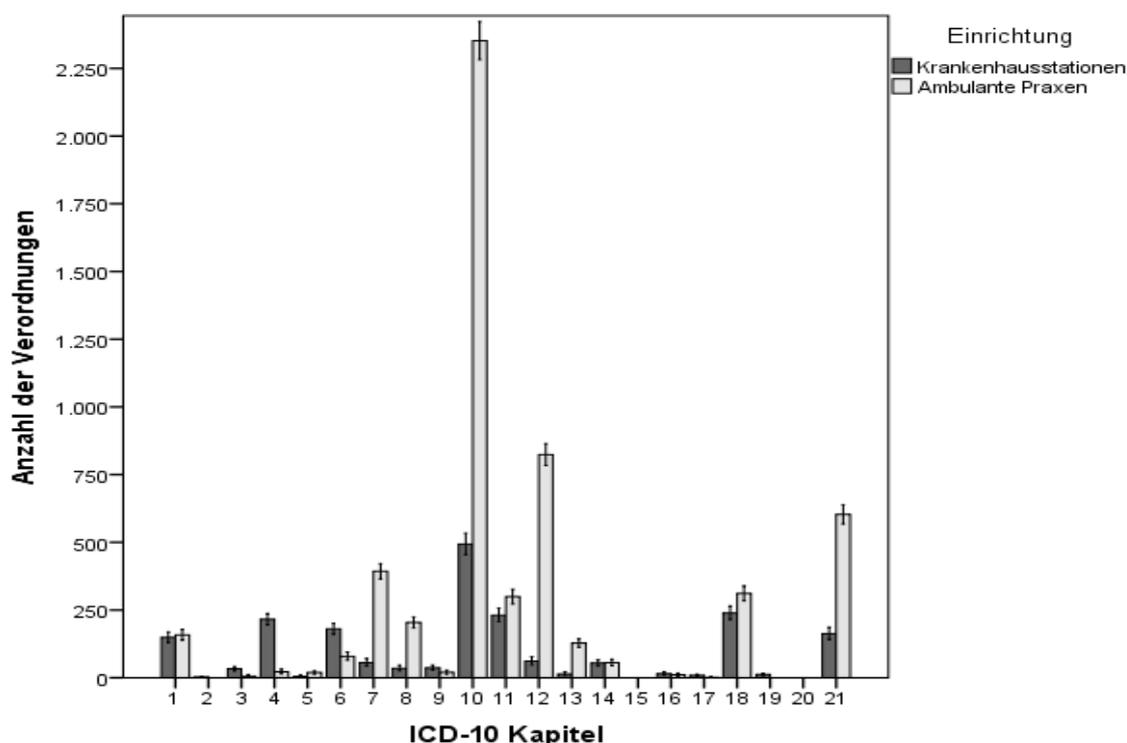


Abbildung 4: Darstellung der Verteilung aller Verordnungen nach ICD-10 Hauptgruppen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

Abbildung 5 zeigt die relativen Anteile an OLU-Verordnungen von allen Verordnungen der jeweiligen Einrichtungsart für die einzelnen ICD-10 Kapitel der Verordnungsindikationen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen.

Hohe Anteile an OLU-Verordnungen finden sich für Krankenhausstationen im ICD-10 Kapitel „Neubildungen“ (Kapitel 2), nachfolgend „Psychische und Verhaltensstörungen“ (Kapitel 5) und „Krankheiten des Kreislaufsystems“ (Kapitel 9).

Besonders hohe Anteile an OLU-Verordnungen fanden sich in den ambulanten Praxen im Bereich „Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems“ (Kapitel 13), gefolgt von „Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde“ (Kapitel 7) und „Krankheiten des Kreislaufsystems“ (Kapitel 9).

Es zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Anteile an OLU-Verordnungen auf die verschiedenen ICD-Kapitel zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

Das jeweilige ICD-10 Kapitel zeigte dabei einen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit von OLU auch unabhängig der anderen den OLU beeinflussenden Faktoren wie Einrichtungsart, Alter, Arzneimittelklasse, Darreichungsform und Applikationsform ($p < 0.001$, multiple logistische Regressionsanalyse).

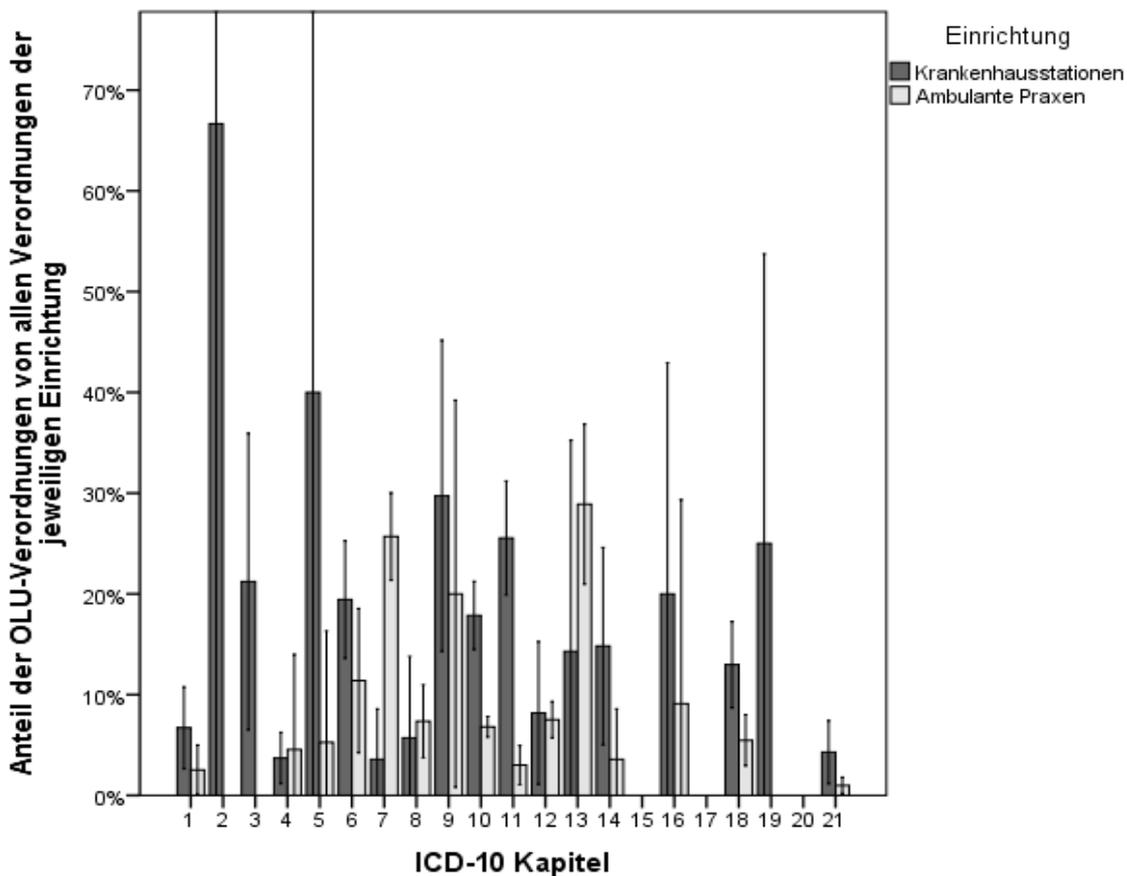


Abbildung 5: Darstellung aller OLU-Verordnungen von Krankenhausstationen und ambulanten Praxen nach ICD-10 Hauptgruppen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es in dem jeweiligen ICD-10 Kapitel der entsprechenden Einrichtungsart weniger Verordnungen insgesamt gab. Fehlerindikatoren wurden der Übersicht halber teilweise nach oben hin abgetrennt, da sonst die Unterscheidbarkeit der Balken geringer wäre und insgesamt die Skalierung schlechter darstellbar ist.

In Tabelle 9 sind die 10 häufigsten Indikationen mit OLU-Medikamentenverordnungen in den Krankenhausstationen und ambulanten Praxen dargestellt.

TOP	Krankenhaus-	Häufigkeit		Ambulante	Häufigkeit	
	stationen			Praxen		
1	obstruktive Bronchitis	38	14%	Konjunktivitis	93	21%
2	Epilepsie	22	8%	feieberhafter Infekt der oberen Luftwege	51	11%
3	Pneumonie	16	6%	obstruktive Bronchitis	40	9%
4	Bronchopneumonie	14	5%	Stomatitis aphthosa	19	4%
5	Magenulcusprophylaxe	14	5%	atopisches Ekzem	18	4%
6	Gastroenteritis	9	3%	Otitis media	17	4%
7	Fieber unklarer Genese	7	2%	juvenile chron. Arthritis	15	3%
8	Morbus Crohn	6	2%	Asthma bronchiale	14	3%
9	Fieberkrampf	6	2%	viraler Infekt	11	2%
10	Harnwegsinfekt	6	2%	Aphthose	8	2%

Tabelle 9: Top 10 der Indikationen mit OLU-Medikamentenverordnung in den Krankenhausstationen und ambulanten Praxen

4.5 Häufigkeitsverteilung von Arzneimittelklassen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen, sowie Abhängigkeit des OLU von den Arzneimittelklassen

Abbildung 6 zeigt die Verteilung aller Verordnungen nach den anatomischen Hauptgruppen des ATC-Codes für die Krankenhausstationen und die ambulanten Praxen.

Hohe Verordnungszahlen finden sich für die Krankenhausstationen in den ATC-Hauptgruppen „Verdauungstrakt und Stoffwechsel“ (A, 506 Verordnungen), „systemische Antiinfektiva“ (J, 503 Verordnungen), „Zentrales Nervensystem“ (N, 297 Verordnungen) und „Atmungssystem“ (R, 263 Verordnungen).

Hohe Verordnungszahlen finden sich für die ambulanten Praxen in den ATC-Hauptgruppen „Atmungssystem“ (R, 1569 Verordnungen), „Verdauungstrakt und Stoffwechsel“ (A, 857 Verordnungen), „Zentrales Nervensystem“ (N, 769 Verordnungen) und „Dermatika“ (D, 766 Verordnungen).

Es zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Verordnungen nach ATC-Hauptgruppen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

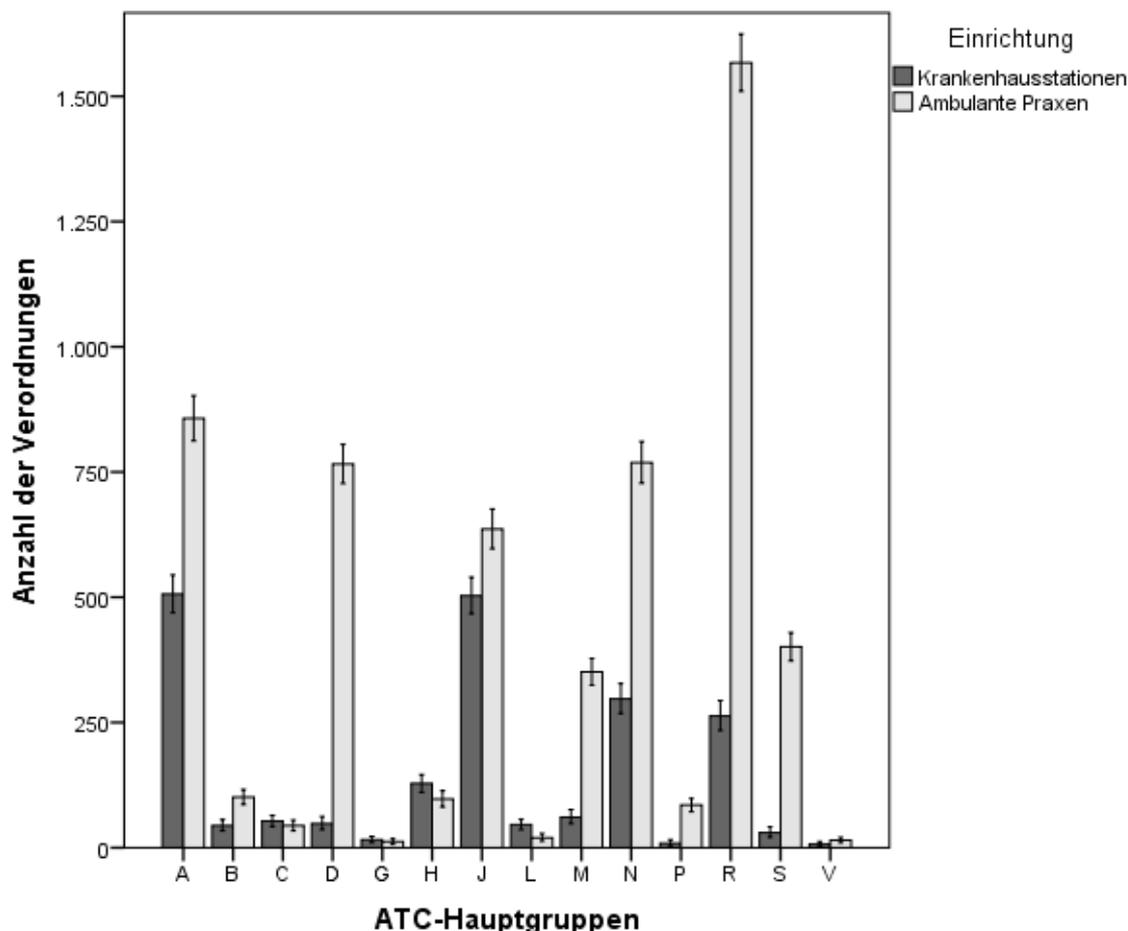


Abbildung 6: Darstellung der Verteilung aller Verordnungen nach ATC-Hauptgruppen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

Abbildung 7 zeigt die Anteile an OLU-Verordnungen von allen Verordnungen der jeweiligen Einrichtungsart für die einzelnen anatomischen Hauptgruppen des ATC-Codes für Krankenhausstationen und ambulante Praxen. Hohe Anteile an OLU-Verordnungen finden sich für die Krankenhausstationen in den ATC-Hauptgruppen „Urogenitalsystem und Sexualhormone“ (G), „Cardiovasculäres System“ (C) und „Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen“ (L).

Hohe Anteile an OLU-Verordnungen finden sich für die ambulanten Praxen in den ATC-Hauptgruppen „Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen“ (L), „Sinnesorgane“ (S) und „Cardiovasculäres System“ (C).

Es zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Anteile von OLU-Verordnungen nach ATC-Hauptgruppen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

Die jeweilige Hauptgruppe des ATC-Codes und damit die Arzneimittelklasse zeigte dabei einen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit von OLU auch unabhängig von den anderen den OLU beeinflussenden Faktoren wie Einrichtungsart, Alter, Indikation, Darreichungsform und Applikationsform ($p < 0.001$, multiple logistische Regressionsanalyse).

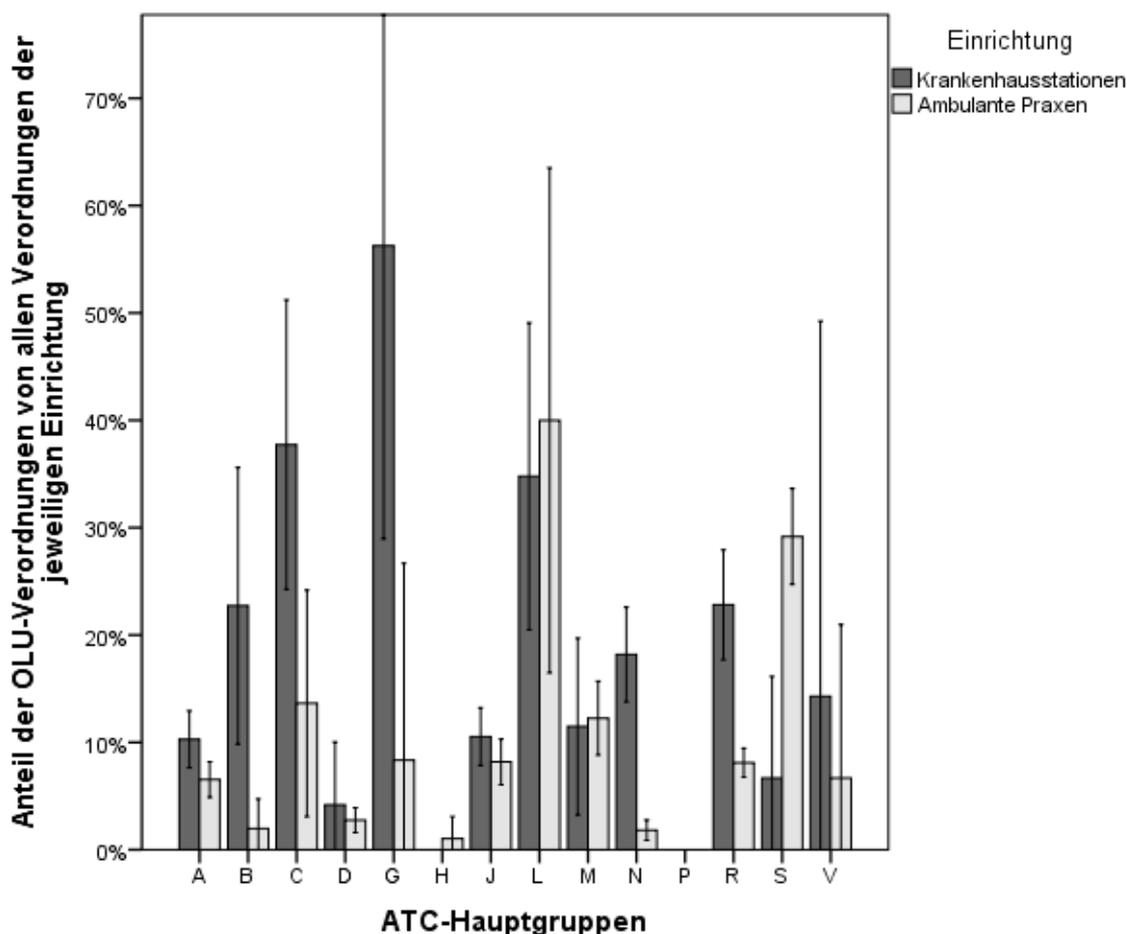


Abbildung 7: Darstellung aller OLU-Verordnungen von Krankenhausstationen und ambulanten Praxen nach ATC-Hauptgruppen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es in der jeweiligen ATC-Hauptgruppe der entsprechenden Einrichtungsart weniger Verordnungen gab. Fehlerindikatoren wurden der Übersicht halber teilweise nach oben hin abgetrennt, da sonst die Unterscheidbarkeit der Balken geringer wäre und insgesamt die Skalierung schlechter darstellbar ist.

In Tabelle 10 sind die 10 häufigsten Medikamentenverordnungen mit OLU für die Krankenhausstationen und ambulanten Praxen dargestellt.

TOP	Krankenhausstationen			Ambulante Praxen		
	Medikament	Häufigkeit		Medikament	Häufigkeit	
	1	Salbutamol	26	9%	Kanamycin	112
2	Cefaclor	19	7%	Fluticason	57	13%
3	Fluticason	18	6%	Lidocain	40	9%
4	Paracetamol	16	6%	Phenoxymethylpenicillin	32	7%
5	Omeprazol	13	5%	Ambroxol	23	5%
6	Sultiam	12	4%	Xylometazolin	16	4%
7	Cefuroxim	10	4%	Ibuprofen	13	3%
8	Pantoprazol	9	3%	Pimecrolimus	12	3%
9	Simeticon	9	3%	Amoxicillin	12	3%
10	Topiramate	9	3%	Diclofenac	10	2%

Tabelle 10: Top 10 der OLU- Wirkstoffe in den Krankenhausstationen und ambulanten Praxen

4.6 Häufigkeitsverteilung von Applikationsformen und Darreichungsformen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen, sowie Abhängigkeit des OLU von Applikationsformen und Darreichungsformen

In Abbildung 8 sind die Applikationsformen der jeweiligen Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen dargestellt.

Die orale Applikationsform war die am häufigsten verwendete Applikationsform in beiden Einrichtungsarten. Hingegen wurde die intravenöse Applikationsform fast ausschließlich auf den Krankenhausstationen eingesetzt, sowie die topische Applikationsform häufiger in den ambulanten Praxen.

Damit zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Verordnungen in Bezug auf die gewählte Applikationsform in Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

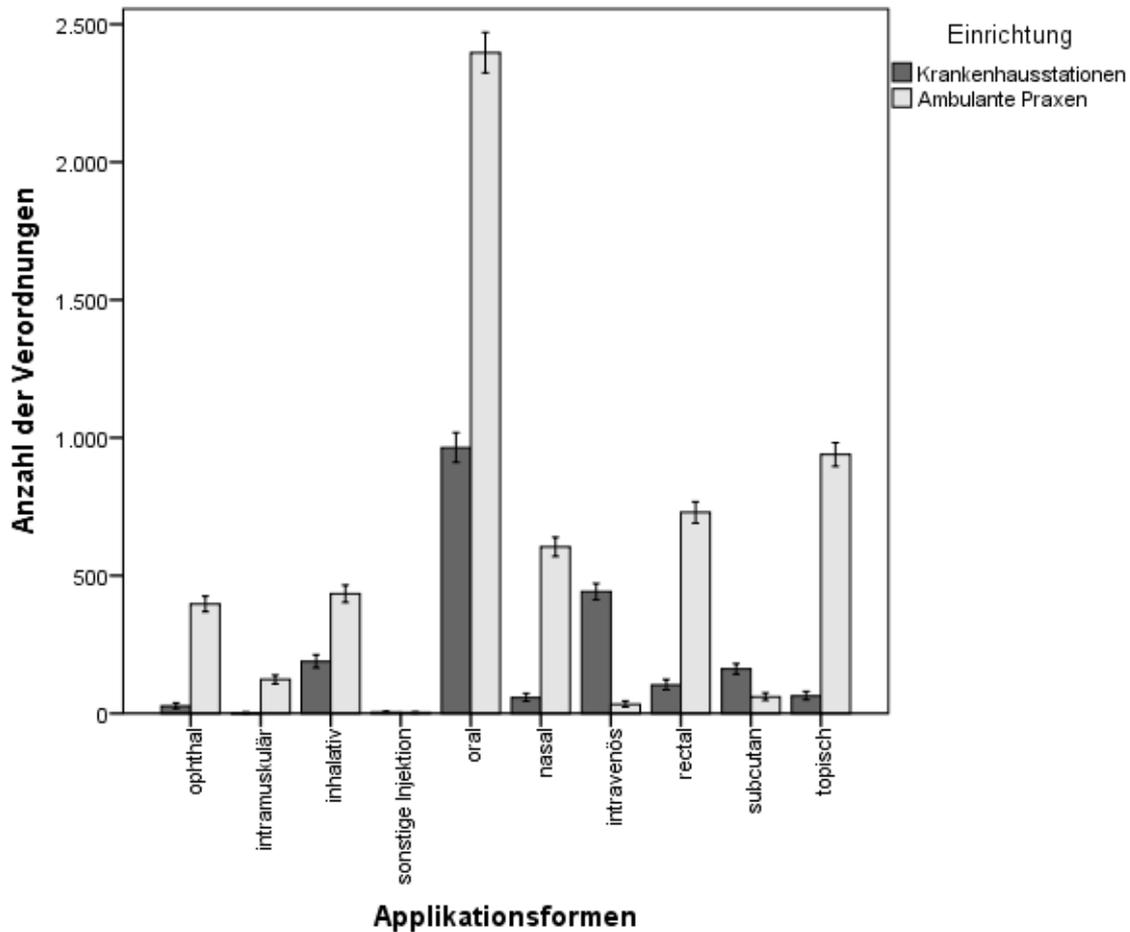


Abbildung 8: Darstellung der Applikationsformen aller Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

Abbildung 9 zeigt die relativen Anteile an OLU-Verordnungen von allen Verordnungen der jeweiligen Einrichtungsart für die einzelnen Applikationsformen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen. Hohe Anteile an OLU-Verordnungen finden sich für die Krankenhausstationen bei sonstigen Injektionen (hierzu zählen intrathekale, intravesikale, intraartikuläre Injektionen) und bei der inhalativen Applikationsform.

Hohe Anteile an OLU-Verordnungen finden sich für die ambulanten Praxen bei der ophthalen Applikationsform.

Es zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der relativen Anteile von OLU-Verordnungen nach Applikationsformen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

Die jeweilige Applikationsform zeigt dabei einen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit von OLU auch unabhängig von den anderen den OLU beeinflussenden Faktoren wie Einrichtungsart, Alter, Indikation, Darreichungsform und Arzneimittelklasse ($p < 0.001$, multiple logistische Regressionsanalyse).

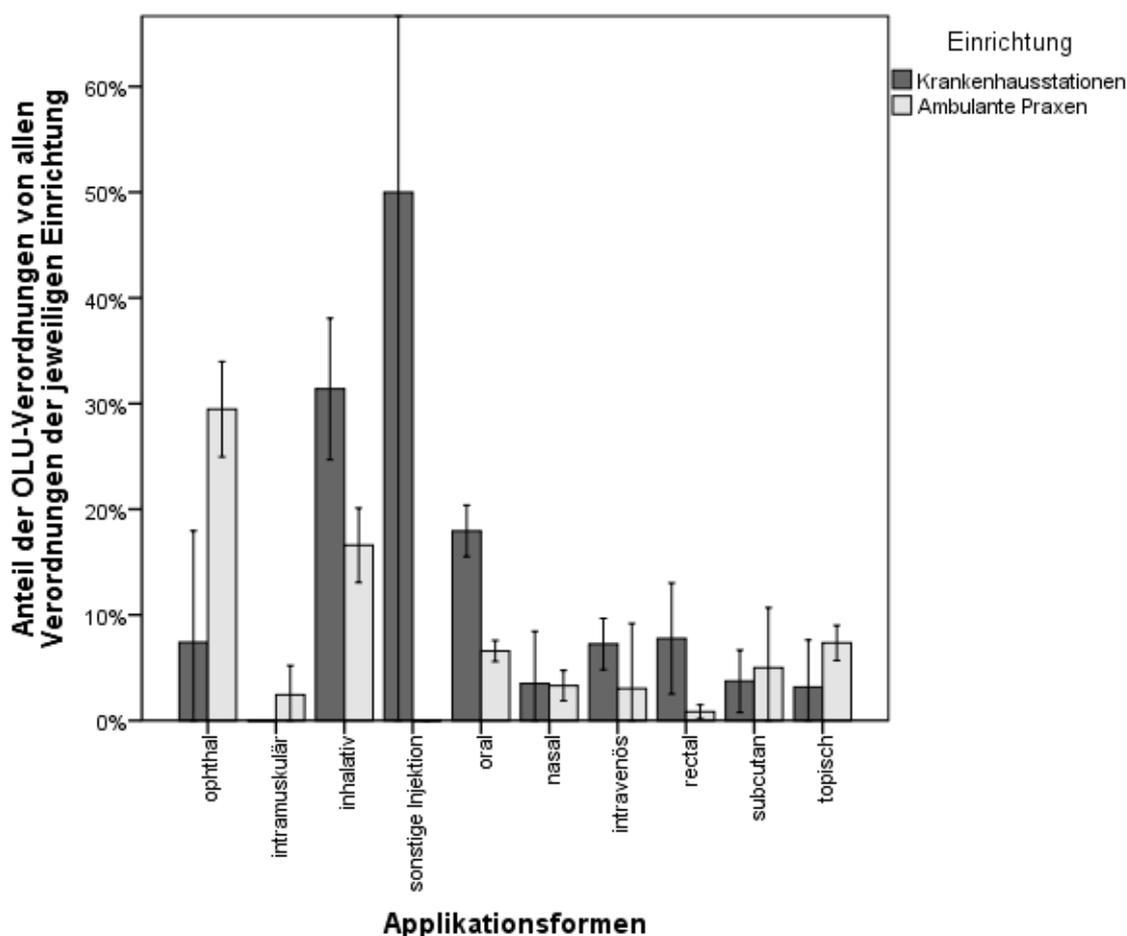


Abbildung 9: Darstellung der OLU-Verordnungen pro Applikationsform von allen Verordnungen der Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es von den jeweiligen Applikationsformen in der entsprechenden Einrichtungsart weniger Verordnungen gab. Fehlerindikatoren wurden der Übersicht halber teilweise nach oben hin abgetrennt, da sonst die Unterscheidbarkeit der Balken geringer wäre und insgesamt die Skalierung schlechter darstellbar ist.

In Abbildung 10 sind die Darreichungsformen der jeweiligen Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen dargestellt.

Die visköse Darreichungsform wurde häufiger in den ambulanten Praxen verwendet als auf den Krankenhausstationen.

Damit zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Verordnungen in Bezug auf die gewählte Darreichungsform in Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

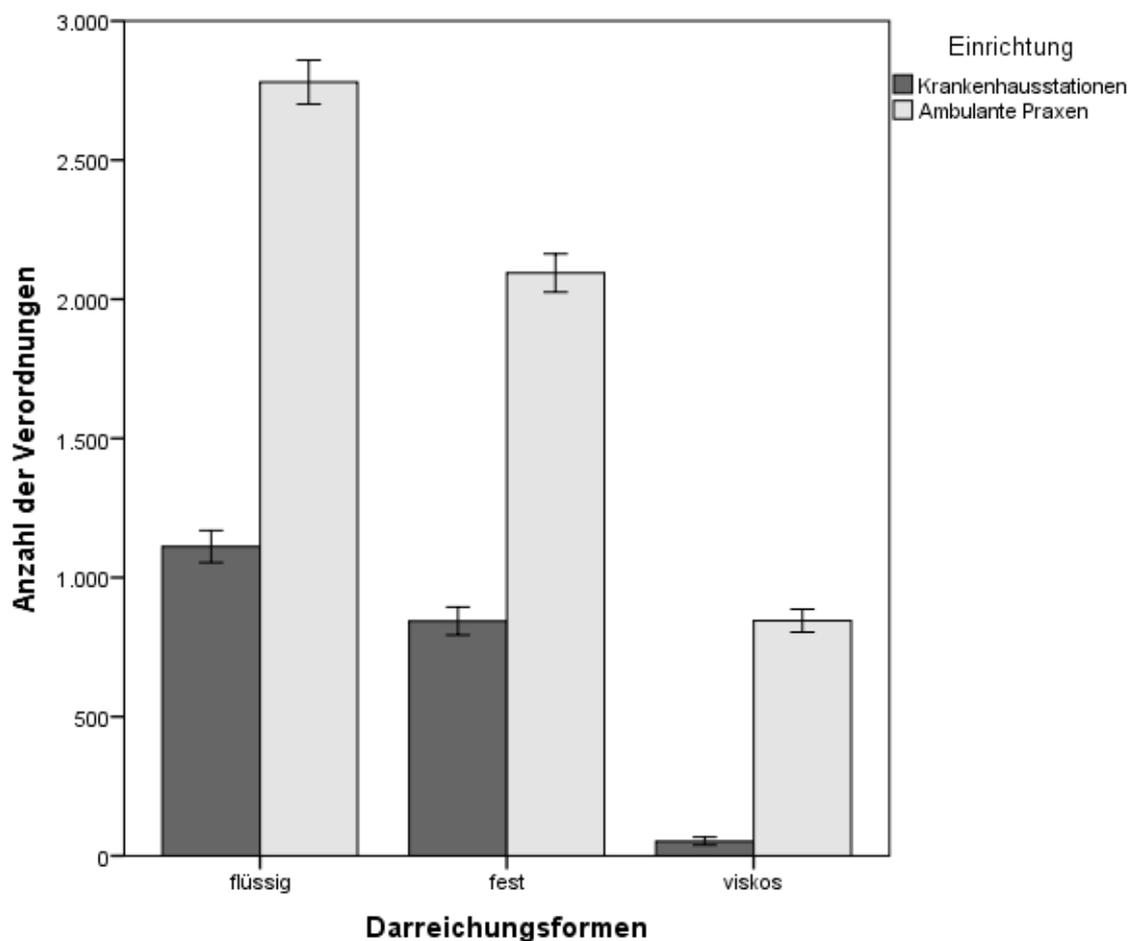


Abbildung 10: Darstellung der Darreichungsformen aller Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

Abbildung 11 zeigt die relativen Anteile an OLU-Verordnungen von allen Verordnungen der jeweiligen Einrichtungsart für die einzelnen Darreichungsformen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen. Hohe Anteile an OLU-Verordnungen finden sich für die Krankenhausstationen bei festen Darreichungsformen.

Hohe Anteile an OLU-Verordnungen finden sich für die ambulanten Praxen bei viskösen Darreichungsformen.

Es zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Anteile von OLU-Verordnungen nach Darreichungsformen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

Die jeweilige Darreichungsform zeigt dabei einen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit von OLU auch unabhängig von den anderen den OLU beeinflussenden Faktoren wie Einrichtungsart, Alter, Indikation, Applikationsform und Arzneimittelklasse ($p < 0.001$, multiple logistische Regressionsanalyse).

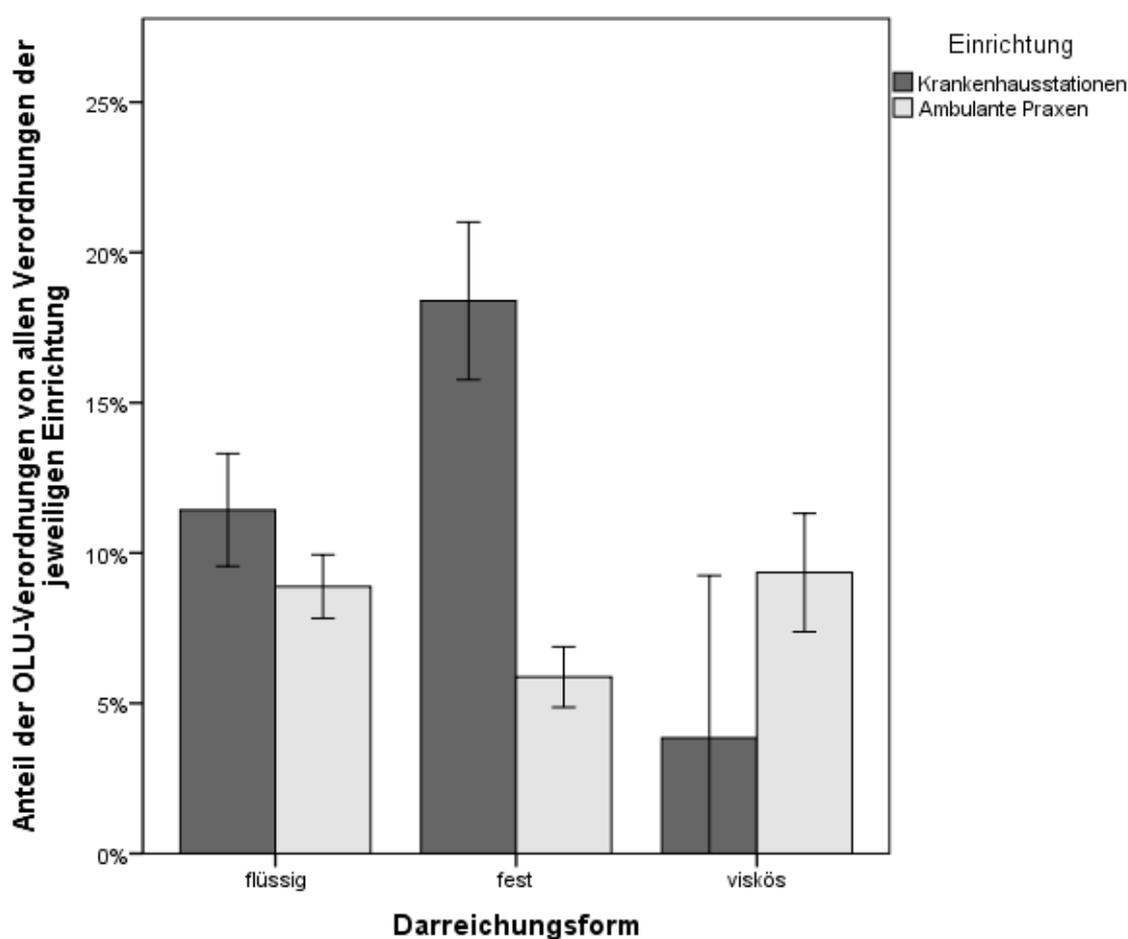


Abbildung 11: Darstellung der OLU-Verordnungen pro Darreichungsform von allen Verordnungen der Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es von der jeweiligen Darreichungsform in der entsprechenden Einrichtungsart weniger Verordnungen gab.

4.7 Häufigkeitsverteilung von fehlenden Angaben zur Anwendung an Kindern in Medikamenteninformationen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen

Bei insgesamt 1093 von 7732 Verordnungen (14%) fehlen in den Medikamenteninformationen Angaben zur Anwendung bei Kindern. Für die Krankenhausstationen sind dies 304 von 2011 Verordnungen (15%), für die ambulanten Praxen 789 von 5721 Verordnungen (14%).

In Tabelle 9 sind die 10 häufigsten Wirkstoffe incl. ATC-Code, welche keine Angaben zur Anwendung an Kindern enthalten, dargestellt.

Top	Praxis			Klinik		
	Wirkstoff	ATC	Häufigkeit	Wirkstoff	ATC	Häufigkeit
1	Kanamycin	S01AA24	283	Isophan-Insulin	A10AC01	71
2	Dexpanthenol	D03AX03	67	Insulin human	A10AB01	40
3	Natriumfusidat	D06AX01	63	Pantoprazol	A02BC02	16
4	Clotrimazol	D01AC01	55	Nystatin	A07AA02	15
5	Povidon-Iod	D08AG02	43	Ranitidin	A02BA02	15
6	Methylrosaniliniumchlorid	D01AE02	20	Sultiam	N03AX03	13
7	Aciclovir	D06BB03	15	Calcitriol	A11CC04	8
8	Miconazol	D01AC52	15	Infliximab	L04AA12	8
9	Natrium-dihydrogenphosphat	A06AG01	13	Hydroxychlorothiazid	C03AA03	7
10	Miconazol	D01AC02	13	Insulin (Schwein)	A10AC03	7

Tabelle 11: Darstellung der Top 10 der Medikamente ohne Angaben zur Anwendung an Kindern in Krankenhausstationen und ambulanten Praxen

5 Diskussion

5.1 Haupthypothese: „Die Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen ist im Krankenhaus höher als in ambulanten Praxen.“

Die genauen Häufigkeiten von OLU-Verschreibungen in der ambulanten und stationären Versorgung von Kindern in Deutschland sind nicht bekannt. Studien weisen darauf hin, dass der Umfang von OLU-Verschreibungen bei Kindern und Jugendlichen auf Krankenhausstationen höher ist als in ambulanten Kinderarztpraxen [2][26][54][61][67][18][13]. Die bisher durchgeführten Studien unterscheiden sich allerdings beträchtlich hinsichtlich der Untersuchungsmethodik und der Klassifikation des Zulassungsstatus. Weiterhin existiert bisher keine Erhebung, in der die Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen verglichen wurde. Dadurch konnte der Unterschied zwischen Krankenhausstationen und Kinderarztpraxen in Bezug auf den Umfang von OLU-Verschreibungen bisher nicht sicher belegt werden. Aus diesen Gründen verglichen wir in der vorliegenden Arbeit die Häufigkeit der OLU-Verschreibungen auf Krankenhausstationen und in ambulanten Praxen mittels identischer Auswertungskriterien. Unsere Studie beschreibt und vergleicht damit erstmalig detailliert den OLU von Arzneimitteln in einer repräsentativen Stichprobe ambulanter und stationärer Verschreibungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass 14% der untersuchten Verordnungen off-label auf den Krankenhausstationen eingesetzt wurden und 8% in den ambulanten Praxen (Gesamtverordnungszahl n=7732). Damit lässt sich nach der hier angewandten, einheitlichen Methodik unsere Haupthypothese bestätigen, dass die Häufigkeit von OLU-Verschreibungen auf Krankenhausstationen höher ist als in ambulanten Praxen.

Da wir in der vorliegenden Arbeit identische Auswertungskriterien für die Krankenhausstationen und die ambulanten Kinderarztpraxen verwendeten, können methodische Unterschiede als Ursache für die gefundene unterschiedliche Häufigkeit von OLU-Verschreibungen weitestgehend ausgeschlossen werden.

Mit letzter Sicherheit sind allerdings die Einflüsse durch Unterschiede in der Methodik in der vorliegenden Arbeit nicht auszuschließen, da sich die beiden Untersuchungsgruppen allein schon durch deren individuellen Aufbau der Datenverwaltung grundlegend unterscheiden. Dies ist im Rahmen einer retrospektiven Analyse wenig beeinflussbar. Durch Unterschiede in der

elektronischen Datenverarbeitung, welche sich typischerweise zwischen den beiden Einrichtungsarten ergeben, sind damit etwaige Einflüsse denkbar. Auf den Krankenhausstationen wurden die Behandlungsdaten aus den im klinischen Informationssystem gespeicherten Arztbriefen entnommen und für die ambulanten Praxen aus zwei unterschiedlichen Arztpraxissystemen. Es bestanden daher für die behandelnden Ärzte verschiedenartige Dokumentationsmöglichkeiten. Aus den Unterschieden in den Dokumentationsmöglichkeiten können sich die Datenverfügbarkeit, Zugriffsmöglichkeiten, flexible Auswertbarkeit patientenbezogener Daten und damit die Dokumentationsqualität verändern. Für die ambulanten Praxen kann es möglich sein, dass die Behandlungsdaten gar nicht durch den behandelnden Arzt selbst eingegeben werden, sondern durch einen Mitarbeiter (z.B. Arzthelferin). Ausführliche Therapiekonzepte könnten dann evtl. nur zum Teil oder fehlerhaft übertragen worden sein. Auf Krankenhausstationen kann dieser mögliche Fehler durch einen Passwortschutz für jeden behandelnden Arzt kleiner sein.

Die unterschiedliche Dokumentationsqualität zeigt sich auch in den teilweise hohen Raten an fehlenden Detailangaben zu den Verordnungen in der elektronischen Datenverarbeitung der ambulanten Praxen. Zum Beispiel wurde zu 92% die genaue Dosierung in der Praxissoftware nicht vermerkt. In Bezug auf die Arztpraxen könnte ursächlich sein, dass der verordnende Arzt die Dosierungsempfehlung mündlich dem Kind bzw. Elternteil mitgeteilt hat oder aber auch direkt handschriftlich auf dem ausgestellten Rezept notiert hat, was in unsere Erhebung nicht mit einbezogen werden konnte.

Auf den Krankenhausstationen fehlten Behandlungsdaten in geringerem Maß. Hier lassen sich die zu 26% nicht dokumentierten Dosierungsempfehlungen dahingehend erklären, dass teilweise in den Arztbriefen nur das eingesetzte Arzneimittel namentlich genannt wurde, aber ohne Notiz der individuellen Dosierung. Diese wurden vermutlich nur in den handschriftlich geführten Kurven notiert, welche in dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnten. Ähnliches gilt für die Anwendungsdauer der Arzneimittel. Diese ist auf den Krankenhausstationen zu 33% und in den ambulanten Praxen zu 99% nicht dokumentiert. Wenn alle Behandlungsdaten in Bezug auf die Dosierung und Anwendungsdauer vorgelegen hätten, ergäbe sich ein gewisser Einfluss auf den Umfang von OLU-Verordnungen in den beiden Einrichtungsarten.

Ohne Berücksichtigung von Dosierung und Anwendungsdauer bei der Entscheidung, ob eine Verordnung als OLU einzustufen ist, um die zwischen den Einrichtungsarten unterschiedliche Dokumentationsqualität bei diesen Angaben auszugleichen, ergibt sich für die

Krankenhausstationen eine durchschnittliche OLU-Häufigkeit von 9,9% und für die ambulanten Praxen von 7,1%, wobei der Unterschied zwischen den Einrichtungsarten auch nach dieser Korrektur unverändert signifikant bleibt.

Vergleicht man unsere Untersuchungsmethoden mit denen anderer Studien, fallen einige Unterschiede besonders auf. In den anderen Studien scheinen die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden einen starken Einfluss auf die Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zu haben, wodurch die Vergleichbarkeit der vorherigen Studienergebnisse beeinträchtigt wird [49][13][34]. Besonders auffällig ist die Verwendung von unterschiedlichen Kriterien für den Zulassungsstatus (OLU-Definition).

Als off-label galten in der vorliegenden Studie Verschreibungen eines zugelassenen Medikamentes, welche entweder außerhalb der zugelassenen Indikationen, Altersbeschränkung, Dosierung, Applikationsform, Darreichungsform oder Anwendungsdauer verabreicht wurden. Zusätzlich dazu wurden in einigen Studien Verordnungen als off-label gewertet, wenn in der Fachinformation keine Angaben zur Anwendung an Kindern vorlagen, aber wiederum auch keine direkte Kontraindikation bestand [21][34]. In der vorliegenden Arbeit ist der Einsatz von Arzneimitteln in dieser Form als on-label gewertet worden. Arzneimittel, die keine Angaben zur Anwendung an Kindern enthielten, wurden separat erfasst. Mehrere Studien [5][7][23][26][29][49][52], die von einem höheren Anteil von OLU-Verordnungen als in unserer Studie berichteten, machten keine Angaben darüber, ob sie diese Arzneimittel als off-label oder on-label bewerteten. Eine Bewertung solcher Verschreibungen als off-label könnte zumindest einen Teil dieser Unterschiede erklären. Als Beispiel für den Einfluss solcher uneindeutiger Verschreibungen auf die Gesamtzahl der OLU-Verordnungen zeigte die Studie von Mühlbauer et al.[50] bei einem Anteil von 3,2% eindeutigen OLU-Verschreibungen noch 9,4% Verschreibungen, bei denen der Zulassungsstatus nicht feststellbar war. Würden diese Arzneimittel ebenfalls als off-label gewertet werden, wäre der OLU-Anteil insgesamt vergleichbar mit den Angaben aus einigen internationalen Studien [29][61]. Der Einsatz von einheitlichen Kriterien für den Zulassungsstatus von Arzneimitteln ist damit entscheidend für den Umfang von OLU-Verordnungen.

Neben den unterschiedlichen Kriterien für den Zulassungsstatus können auch Unterschiede in den Spezialisierungsgraden der Versorgungseinrichtungen für den Umfang von OLU-Verordnungen von Bedeutung sein. In unsere Studie schlossen wir ausschließlich allgemeinpädiatrische Stationen und ambulante Praxen ein. Im Literaturvergleich weisen einige Studien auch einen Unterschied durch die gewählte Subspezialisierung auf. Beispielsweise

beschränkt sich die Studie von Dick et al.[23] mit 49 % OLU-Verordnungen ausschließlich auf Patienten einer pädiatrisch-gastroenterologischen Praxis. Oder aber auch die Studien von Avenel et al.[4] und Conroy et al.[19], welche die Verordnungen von neonatologischen Intensivstationen untersucht haben. Aufgrund der Besonderheiten, die eine beispielsweise gastroenterologische Schwerpunktpraxis oder eine neonatologische Intensivstation darstellen, kann hier von einem deutlich unterschiedlichen Patientengut im Vergleich zu einer allgemein-pädiatrischen Station ausgegangen werden. Somit unterscheiden sich auch die Erkrankungsbilder und die verordneten Medikationen. Gerade für Neonaten ist bekannt, dass diese besonders stark von OLU-Verordnungen betroffen sind [4], da es für diese Kinder die wenigsten zugelassenen Medikamente gibt. Damit erklären sich auch die entsprechend hohen OLU-Verordnungszahlen. Ähnliches gilt z.B. für gastroenterologische oder kardiologische pädiatrische Schwerpunktpraxen, da diese eine besondere Patientenklientel innehaben. Aufgrund dessen wurden die pädiatrischen Subspezialisierungen in unserer Studie ausgeschlossen.

Die Betrachtung einheitlicher Versorgungseinheiten ist damit entscheidend um den genauen Umfang von OLU-Verordnungen bemessen zu können.

Außer den unterschiedlichen Kriterien für den Zulassungsstatus und der untersuchten Versorgungseinrichtungen können auch Unterschiede in den Evaluierungszeiten für den Umfang von OLU-Verordnungen von Bedeutung sein.

Betrachtet man den genauen Erhebungszeitraum bisheriger Studien über OLU-Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Kinderarztpraxen, so lassen sich Abweichungen feststellen. Für unsere Studie wurde dafür das II. Quartal (April, Mai, Juni) ausgewählt, also die Frühjahrs- und Sommermonate. Es ist bekannt, dass sich Infekte der oberen Luftwege, sowie Respiratorische-Synzytial-Virus-Infektionen (RSV-Infektionen) und Influenza-Infektionen eher im Winter präsentieren [65][74]. Es zeigen sich einige Studien, die sich auf Verordnungen innerhalb der Wintermonate beziehen [2][8][13][26][29][52]. Beispielsweise ermittelten Bücheler et al.[13] ihre Daten aus dem I. Quartal 1999. Die Monate Januar bis März zählen zu den sog. Wintermonaten. Dementsprechend waren hier die am häufigsten verordneten Arzneimittel aus der Gruppe der Atemwegserkrankungen festgestellt worden. 7% der Arzneimittel dieser Gruppe erfolgten off-label. Dieser saisonale Unterschied hat Einfluss auf das Ordnungsverhalten, da sich daraus unterschiedliche Erkrankungsschwerpunkte ergeben, welche nicht mit in unsere Studie einfließen sollten.

Auch die Länge des Untersuchungsintervalls kann eine Rolle spielen. Kimland et al.[42] untersuchten pädiatrische Kliniken an zwei verschiedenen Tagen und ermittelten einen OLU von 41%. Eine Studie von Chalumeau et al.[15] untersuchte niedergelassene Pädiater auf den Zulassungsstatus der an einem Tag verordneten Medikamente. 29% der Verordnungen waren off-label und 4% unlicensed. Das kurze Untersuchungsintervall beider Studien kann den höheren Anteil von OLU-Verschreibungen im Vergleich zu weiteren internationalen Studien dahingehend erklären, dass das Patientengut von einem Behandlungstag deutlich eingeschränkt sein kann. Möglicherweise wurden an diesem Tag besonders viele schwerkranke Kinder behandelt als an anderen Tagen. Die Verwendung einheitlicher Evaluierungszeiten und Untersuchungsintervalle kann den Umfang von OLU-Verordnungen beeinflussen.

Außer den unterschiedlichen Kriterien für den Zulassungsstatus, der untersuchten Versorgungseinrichtungsarten und Evaluierungszeiten können auch Unterschiede im Patientengut für den Umfang von OLU-Verordnungen von Bedeutung sein. Das Patientengut der untersuchten Krankenhausstationen einer Universitätsklinik kann Unterschiede im Vergleich zu dem Patientengut eines städtischen Krankenhauses aufweisen. Patienten mit seltenen Krankheitsbildern lassen sich eher in Universitätskliniken vermuten, als in Krankenhäusern der Grundversorgung. Daraus lässt sich schließen, dass entsprechend spezifische Krankheitsbilder, Altersgruppen und Arzneimittel punktuell lokalisiert sind.

Neuere Arzneimittel finden vielleicht auch eher in einer Universitätsklinik Verwendung als in einem städtischen Krankenhaus. Beispielhaft zu nennen wäre eine Studie über OLU-Verordnungen in einem regionalen Krankenhaus. Dort wurde ein OLU- und ULU-Anteil von 25% nachgewiesen [68]. Ein mit 49% deutlich höherer Anteil von OLU- und ULU-Verordnungen wurde hingegen auf Krankenhausstationen einer Universitätsklinik ermittelt [22]. Damit weisen Studien daraufhin, dass der OLU-Anteil in einer Universitätsklinik höher ist als in einem städtischen Krankenhaus.

Auch bei den ambulanten Praxen können sich Unterschiede ergeben. Wir wählten zwei Gemeinschaftspraxen aus. Diese haben ein höheres „Praxisbudget“ (gemeint ist die Jahresrichtgrößensumme nach § 106 SGB V) als eine Einzelpraxis. Die Abhängigkeit vom Budget kann für die Auswahl von bestimmten Arzneimitteln eine Rolle spielen. Weiterhin ist auch die Lage der ambulanten Praxen entscheidend. Wenn eine Praxis in der Nähe einer pädiatrischen Klinik angesiedelt wäre, könnte es möglich sein, dass aufgrund einer engen Zusammenarbeit zwischen den beiden Instituten, Patienten einer Klinik direkt in die ambulante Weiterbehandlung überwiesen werden. Damit wäre der OLU-Anteil einer ambulanten

Kinderarztpraxis in der Nähe einer pädiatrischen Klinik durch ein unterschiedliches Patientengut und Einsatz anderer Arzneimittel höher als in einer ambulanten Praxis ohne Angliederung an eine Krankenhausstation. Im Literaturvergleich fällt dazu die Studie von Gavrilov et al.[29] ins Auge. Hier wurden Kinder ambulant in einer der Klinik angegliederten Ambulanz behandelt. Dort betrug der OLU-Anteil 26%. Im Gegensatz dazu fällt der OLU-Anteil in einer ambulanten Einzelpraxis mit 10,5% deutlich geringer aus [49].

Diese und weitere Confounder werden in den nachfolgenden Nebenhypothesen näher betrachtet.

5.2 Nebenhypothese 1: „Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in der Altersstruktur der Patientengruppen bedingt.“

In der vorliegenden Arbeit konnten wir einen Unterschied in der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen feststellen. Dazu wollten wir auch mögliche Ursachen, die diesen Unterschied bedingen könnten, ermitteln.

Neben einer tatsächlich unterschiedlichen Verschreibungspraxis zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen besteht die Möglichkeit, dass die Unterschiede der Häufigkeit von OLU-Verordnungen auch durch den Einfluss verschiedener Confounder zustande kommen. Der stärkste Confounder beim Vergleich zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen ist die unterschiedliche Altersstruktur der jeweiligen Patientengruppen.

Zwischen den beiden Einrichtungsarten unterscheiden sich die relativen Altersverteilungen der Verordnungen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass in den untersuchten Krankenhausstationen vermehrt Kinder der Altersgruppe 2 und 3 behandelt wurden, d.h. Kinder im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren. In den Kinderarztpraxen zeigte sich ein verstärktes Patienten Klientel in den Altersgruppen 3 und 4, d.h. Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren. Ebenfalls kommt der OLU bei den unterschiedlichen Altersgruppen unterschiedlich häufig vor. Hinsichtlich der Altersgruppenverteilung zeigen sich in unserer Studie für die Krankenhausstationen die höchsten OLU-Anteile von allen Verordnungen in dieser Einrichtungsart in den Altersgruppen 2 und 4 (d.h. Kinder im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr und 7 bis 11 Jahren), sowie für die ambulanten Praxen in den Altersgruppen 2 und 6 (d.h. Kinder im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr und über 18 Jahren).

Damit lässt sich die Nebenhypothese 1 bestätigen, dass die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen zumindest teilweise durch einen Unterschied in der Altersstruktur der Patientengruppen bedingt ist.

Diese Ergebnisse entsprechen auch früheren Untersuchungen über Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen, bei denen sich wie in der vorliegenden Arbeit die relative Altersverteilung der Verordnungen zwischen den beiden Einrichtungsarten unterscheidet [5][13][37][42][50][59][60]. Auch hier kommt der OLU bei den unterschiedlichen Altersgruppen unterschiedlich häufig vor.

5.3 Nebenhypothese 2: „Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in der Struktur der Krankheitsbilder und Verschreibungsindikationen bedingt.“

In der vorliegenden Arbeit konnten wir einen Unterschied in der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen feststellen.

Als stärkster Confounder wirkte dabei die unterschiedliche Altersstruktur in den jeweiligen Patientengruppen auf Krankenhausstationen und ambulante Kinderarztpraxen, da wie in Nebenhypothese 1 gezeigt, die Häufigkeit von OLU-Verschreibungen unter anderem vom Alter der Kinder abhängt. Als weitere Ursache vermuteten wir einen Unterschied in den Krankheitsbildern bzw. Verschreibungsindikationen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Hierzu untersuchten wir die Indikationen, welche eine Arzneimitteltherapie bedingten, mittels der ICD-10 Klassifikation auf deren Häufigkeit und den Einfluss auf die Häufigkeit von OLU-Verschreibungen.

In der vorliegenden Studie stellten wir fest, dass die Krankheitsbilder unterschiedlich häufig auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen vorkommen, zum Beispiel wurden „Krankheiten der Haut und der Unterhaut“ auf Krankenhausstationen deutlich weniger behandelt als in Kinderarztpraxen. Weiterhin stellten wir fest, dass OLU unterschiedlich häufig bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern vorkommt. Hiermit lässt sich die Nebenhypothese 2 bestätigen, dass die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen weitestgehend durch einen Unterschied in der Struktur der Krankheitsbilder und Verschreibungsindikationen bedingt ist.

Als Gründe hierfür sind zum einen anzuführen, dass bestimmte Krankheitsbilder aufgrund der Schwere der Verläufe eine umfangreichere Betreuung und Therapie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes benötigen. Zum anderen bedürfen einige Krankheitsbilder Therapiemaßnahmen, welche im Rahmen einer ambulanten Behandlung nicht oder nur selten durchführbar sind, z.B. intravenöse Flüssigkeitssubstitution.

Diese Ergebnisse entsprechen auch früheren Untersuchungen über Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen, bei denen sich wie in der vorliegenden Arbeit die relative Verteilung der Arzneimittelindikationen zwischen den beiden Einrichtungsarten unterscheidet [33][34]. Auch hier kommt der OLU bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern unterschiedlich häufig vor.

5.4 Nebenhypothese 3: „Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied bei der Art der verschriebenen Medikamente bedingt.“

Bisher konnten wir feststellen, dass es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen gibt. Als Confounder wirken dabei die unterschiedliche Altersstruktur in den jeweiligen Patientengruppen und die unterschiedliche Häufigkeitsstruktur der Krankheitsbilder auf Krankenhausstationen und ambulanten Kinderarztpraxen. Als weitere Ursache vermuteten wir einen Unterschied in den verschriebenen Arzneimitteln zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Hierzu untersuchten wir die verordneten Arzneimittel, welche mittels des ATC-Codes klassifiziert wurden, auf deren Häufigkeit und Einfluss auf OLU-Verschreibungen.

Die Verteilung aller Verordnungen in den Anatomischen Hauptgruppen des ATC-Codes unterscheidet sich hier für die Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Hohe Verordnungszahlen finden sich für die ambulanten Praxen u.a. in der ATC-Hauptgruppe „Dermatika“, hingegen spielten diese auf den Krankenhausstationen kaum eine Rolle.

Weiterhin stellten wir fest, dass manche ATC-Hauptgruppen eindeutig häufiger OLU-Verschreibungen in der jeweiligen Einrichtungsart enthalten als andere, zum Beispiel Arzneimittel der ATC-Hauptgruppe der „Sinnesorgane“. Damit hat die Art der verschriebenen

Medikamente einen Einfluss auf den Unterschied bei der Häufigkeit von OLU zwischen den beiden Einrichtungsarten.

Zusammenfassend lässt sich in der vorliegenden Arbeit die Nebenhypothese 3 bestätigen, dass außer den Confoundern Altersstruktur und Indikation auch die Art der verordneten Medikamente mit einem Einfluss auf die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen einhergeht.

Diese Ergebnisse entsprechen auch früheren Untersuchungen über Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen, bei denen sich wie in der vorliegenden Arbeit die relative Verteilung der Art der verschriebenen Medikamente zwischen den beiden Einrichtungsarten unterscheidet [13][34]. Auch hier kommt der OLU bei den verschiedenen Arzneimitteln unterschiedlich häufig vor.

5.5 Nebenhypothese 4: „Die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen ist zumindest teilweise durch einen Unterschied in den Applikationsformen, Dosierungen, Darreichungsformen oder Anwendungsdauern bedingt.“

In der vorliegenden Arbeit konnte bisher festgestellt werden, dass es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen gibt. Als nachgewiesene Confounder wirken dabei die unterschiedliche Altersstruktur in den jeweiligen Patientengruppen, deren Krankheitsbilder und die verordneten Arzneimittel auf Krankenhausstationen und ambulanten Kinderarztpraxen. Als weitere Ursache vermuteten wir einen Unterschied in den Applikationsformen, Darreichungsformen, Dosierungen oder der Anwendungsdauer zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Hierzu untersuchten wir die Applikationsformen, Darreichungsformen, Dosierungen und die Anwendungsdauer der verordneten Arzneimittel auf deren Einfluss auf den Umfang von OLU-Verschreibungen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich die eingesetzten Applikationsformen zwischen den Krankenhausstationen und ambulanten Praxen unterscheiden. Beispielsweise wurde die intravenöse Applikationsform auf Krankenhausstationen deutlich häufiger verwendet als in den Kinderarztpraxen. Hingegen ist die topische Applikationsform deutlich häufiger in den Kinderarztpraxen gewählt worden als auf Krankenhausstationen. Ursächlich für die vermehrte

intravenöse Arzneimittelzufuhr auf den Krankenhausstationen kann einerseits sein, dass die Erkrankungen, welche einer stationären Behandlung bedürfen, auch eine schneller wirksame Zufuhr von Arzneimitteln benötigen. Die intravenöse Applikationsform kann oftmals einen schnelleren Wirksamkeitseintritt verzeichnen als beispielsweise eine orale Arzneimittelzufuhr. Andererseits gestaltet sich aufgrund von logistischen Problemen wie Platzmangel und unzureichende Überwachungsmöglichkeiten in einer ambulanten Kinderarztpraxis eine intravenöse Arzneimittelzufuhr deutlich schwieriger als auf Krankenhausstationen.

Weiterhin stellten wir fest, dass unterschiedliche Applikationsformen unterschiedlich häufig OLU-Verschreibungen in der jeweiligen Einrichtungsart enthalten. Damit hat die Applikationsform einen Einfluss auf den Unterschied bei der Häufigkeit von OLU zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

In vorhergehenden Studien wurde die Verordnungshäufigkeit von verschiedenen Applikationsformen für Krankenhausstationen und ambulante Praxen nicht untersucht. Hier wurde lediglich die Abweichung von der vorgeschriebenen Applikationsform als Ursache für eine OLU-Verordnung dokumentiert, deren Anteil in Bezug auf die anderen OLU-Kriterien in Krankenhausstationen und ambulanten Praxen geringer ausfiel [15][18][22][26][68].

Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin, dass sich die eingesetzten Darreichungsformen zwischen den Krankenhausstationen und ambulanten Praxen unterscheiden. Beispielsweise wurde die visköse Darreichungsform häufiger in den ambulanten Praxen verwendet als auf den Krankenhausstationen.

Weiterhin stellten wir fest, dass unterschiedliche Darreichungsformen unterschiedlich häufig OLU-Verschreibungen in der jeweiligen Einrichtungsart enthalten. Damit hat die Darreichungsform einen Einfluss auf den Unterschied bei der Häufigkeit von OLU zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.

In den meisten vorhergehenden Studien ist die Verordnungshäufigkeit von verschiedenen von Darreichungsformen, sowie deren Ursache von OLU-Verordnungen nicht mit untersucht worden [15][26][29][58].

Damit lässt sich in der vorliegenden Arbeit die Nebenhypothese 4 bestätigen, dass außer den Confoundern Altersstruktur, Indikation, Art der verordneten Medikamente auch die Applikationsformen und Darreichungsformen der verordneten Arzneimittel einen Einfluss auf die höhere Häufigkeit von Off-Label-Use-Verschreibungen auf Krankenhausstationen im Vergleich zu ambulanten Praxen haben.

Als weitere Ursache für den Unterschied in der Häufigkeit von OLU-Verschreibungen zwischen Krankenhausstationen und ambulanten Praxen vermuteten wir Unterschiede in den Dosierungen oder der Anwendungsdauer zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Für die Dosierung und Anwendungsdauer lagen besonders für die ambulanten Praxen hohe Anteile fehlender Angaben vor, so dass zu diesen Angaben keine aussagekräftigen Daten erhoben werden konnten und diese somit als relevante Confounder nicht sicher belegt werden können.

5.6 Auswirkung von fehlenden Angaben zur Anwendung an Kindern in Fachinformationen auf den Umfang von OLU-Verordnungen und deren Risiken

Ungeklärt ist, ob Verordnungen als off-label gewertet werden sollen, wenn in den Fachinformationen keine Angaben zur Anwendung an Kindern enthalten sind und welche Auswirkung dies auf die Häufigkeit von OLU-Verordnungen hat. Wie in Abschnitt 4.1 erwähnt, wurden in einigen Studien diese Verordnungen als off-label gewertet [21][34], in der vorliegenden Arbeit hingegen als on-label. Daraus kann sich ein Unterschied in der Häufigkeit von OLU-Verordnungen ergeben. Deshalb haben wir die Häufigkeiten von fehlenden Angaben in den Fachinformationen in die vorliegende Studie aufgenommen.

Zu 15% fehlten in den Medikamenteninformationen Angaben zur Anwendung bei Kindern bei den auf Krankenhausstationen verordneten Arzneimitteln und zu 14% in Kinderarztpraxen. Damit ließ sich nur ein geringer Mengenunterschied zwischen den beiden Einrichtungsarten feststellen. Das heißt also auch, dass es weiterhin einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Umfang von OLU-Verordnungen in den beiden Einrichtungsarten gibt, auch wenn Verordnungen ohne Angaben zur Anwendung an Kindern als off-label hinzugezählt werden würden.

Allerdings unterscheiden sich die häufig eingesetzten Wirkstoffe, welche keine Angaben zur Anwendung an Kindern enthalten, zwischen Krankenhausstationen und Kinderarztpraxen (siehe Tabelle 11).

Beim Einsatz von Medikamenten ohne pädiatrische Dosierungsempfehlung kann es zu Fehldosierungen mit darauffolgender unzureichender Wirksamkeit und dem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Insbesondere betrifft dies Neugeborene und

Kleinkinder. Über schwere Komplikationen wurde jedoch auch bei Jugendlichen berichtet [16]. Mühlbauer et al.[50] konnten ähnlich hohe Zahlen feststellen und zeigten 2009 erstmalig, dass bei jedem fünften Arzneimittel von 1.429.981 verordneten Arzneimittelpackungen (726 Wirkstoffe) aufgrund mangelhafter Angaben in den Fachinformationen der Zulassungsstatus nicht feststellbar war.

Für jedes Arzneimittel, das bei Kindern angewendet wird, muss die richtige Dosis durch klinische Studien etabliert werden. Entsprechende Daten fehlen meist bei früher auf den Markt gebrachten Arzneimitteln, und somit wurden in der Fachinformation im Allgemeinen keine Altershinweise aufgeführt, was häufig fälschlicherweise dahingehend interpretiert wurde, dass das Arzneimittel unabhängig vom Alter angewendet werden kann. Somit besteht an dieser Stelle ein großer Handlungsbedarf.

Die mangelnde Qualität der Fachinformationen führt gerade bei den Eltern der zu behandelnden Kindern zu Verwirrungen. Dies birgt gleichzeitig das Risiko von Über- und Unterdosierungen in sich. Gelegentlich sind Messbecher, Spritzen oder Pipetten dem Medikament beigelegt. Yin et al. [76] untersuchten in den USA 200 gängige Arzneimittel für Kinder unter 12 Jahren. Diese beinhalteten Analgetika, Arzneimittel für grippale und gastrointestinale Infekte, sowie Antiallergika. Bei 98,6% zeigten sich Widersprüche in den beiliegenden Fachinformationen bezüglich der kindgerechten Dosierung. Beispielsweise fehlten Markierungen auf beiliegenden Messbechern oder es gab überflüssige Kennzeichnungen, sowie unklare Abkürzungen. Gerade im angelsächsischen Sprachraum erfolgt nicht selten eine Dosierung mittels Teelöffel oder Esslöffel. In der Literatur wurde darauf hingewiesen, dass trotz offizieller Definition solcher Mengen (z.B. 1 US tsp = 4,9 ml) durch die Größe der verwendeten Bestecke, die in den Haushalten variieren und auch die individuelle Füllung der Löffel voneinander abweichen kann, fehlerhafte Dosierungen entstehen [76].

Somit sollte außer auf genaue Angaben in den Fachinformationen zur Anwendung an Kindern auch auf die Standardisierung der Maßeinheiten, verwendete Abkürzungen und klare numerische Darstellung der Dosis in Zukunft besonderer Wert gelegt werden, um präzise und zweifelsfreie Dosierungsanleitungen zu schaffen.

5.7 Mögliche medizinische und rechtliche Folgen von OLU und aktuelle Entwicklungen der pädiatrischen Arzneimitteltherapie

Unsere Studie legte das Hauptaugenmerk u.a. auf die Häufigkeit des OLU in der ambulanten und stationären Versorgung, sowie auf das Ausmaß von fehlenden Angaben zur Anwendung an Kindern in den Fachinformationen. Nicht weiter untersucht wurden die möglichen negativen medizinischen Folgen von OLU, wie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und toxische Reaktionen, sowie Unwirksamkeit der Therapie. Unter einer UAW versteht man ein unerwünschtes Ereignis, das durch die Anwendung eines Arzneimittels verursacht oder mit verursacht wird. Studien weisen daraufhin, dass es unter der Einnahme von off-label eingesetzten Arzneimitteln gehäuft zu UAWs kommt. Die Arbeitsgruppe von Turner et al.[69] befasste sich mit dem Thema, ob ein OLU oder ULU mit einer erhöhten UAW-Rate innerhalb der klinischen Versorgung einhergeht. Es zeigten sich bei 11% (n=116) der 1046 Patienten UAWs. Die UAWs zeigten sich bei 112 Verordnungen (3.9%) von insgesamt 2881 zugelassenen Arzneimittelverordnungen und bei 95 (6%) von 1574 OLU oder ULU. Es konnte festgestellt werden, dass OLU- oder ULU-Therapien mit einer signifikant höheren Rate von UAWs unterschiedlichen Ausmaßes verbunden sind.

Auch für die ambulante Versorgung folgten Studien über UAWs, welche den Zusammenhang zwischen OLU-und ULU-Verordnungen und einer damit verbundenen erhöhten UAW-Rate bekräftigten [33][71]. Besonders von UAWs betroffen waren dabei die OLU-Kategorien Abweichung von der vorgeschriebenen Altersbegrenzung und Dosierung [71].

Somit ließ sich bereits in der Vergangenheit zeigen, dass in der ambulanten und stationären pädiatrischen Versorgung beim Einsatz von OLU mit einem signifikant erhöhten Risiko von UAWs zu rechnen ist. Die Rate von UAWs beim Einsatz von OLU liegt dabei zwischen 23 – 60% [20]. Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, stellt die Arzneimitteltherapie von Kindern eine Besonderheit dar. Aus diesem Grund ist es notwendig, dass sich weitere Studien anschließen, die diesen wichtigen Gesichtspunkt umfassender thematisieren, um das Risiko von UAWs unter OLU-Einsatz auch in Deutschland aufzuzeigen und damit auch in Zukunft das besagte Risiko zu senken, um sichere Medikamente für Kinder zu finden. Dazu müssten u.a. patientenbezogene Untersuchungsbefunde (bildgebende Verfahren, klinische Diagnostik, Laborparameter) vor, während und nach der Therapie betrachtet und unerwünschte Nebenwirkungen in Schweregrade klassifiziert werden. Denn UAWs gelten als ein relevantes Thema im Gesundheitswesen [35]. Randomisierte und kontrollierte Studien sind notwendig, um die Arzneimitteltherapie für Kinder weiter zu verbessern.

Außer den genannten medizinischen Problemen kann es beim Einsatz von OLU zu rechtlichen Problemen kommen. Hierzu zählen zum einen die Haftung für etwaige gesundheitliche Schäden sowie die Kostenübernahme.

Arzneimittel dürfen grundsätzlich im Rahmen der erteilten Zulassung verordnet werden. Der einzelne Arzt kann jedoch, allerdings auf eigene Verantwortung, Arzneimittel auch off-label einsetzen. Generell unterliegt der jeweilige pharmazeutische Hersteller einer Gefährdungshaftung. „Wenn es allerdings durch einen OLU zu UAWs kommt, besteht für den pharmazeutischen Hersteller keine Schadensersatzpflicht, da das Medikament nicht bestimmungsgemäß eingesetzt worden ist.“³¹ Hierüber muss der Arzt aufklären und der Patient muss nach umfassender Aufklärung in den Heileingriff mit dem off-label eingesetzten Arzneimittel einwilligen, sonst kann diese eine Haftung des verordnenden Arztes begründen [36].

Zu den weiteren Problemen des OLU zählt die Erstattungsfähigkeit der eingesetzten Arzneimittel. Wie bereits im Abschnitt 1.2 erläutert, kommt die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenkasse nur dann in Betracht, wenn es sich um die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung handelt, keine andere Therapie verfügbar ist und aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg erzielt werden kann (BSG, Urteil vom 19.03.2002). Die Beurteilung der drei Kriterien gestaltet sich oft schwierig und bedarf meist einer Einzelfallentscheidung. „Off-Label verordnende Ärzte sind daher in erheblichem Maß der Gefahr eines Regresses ausgesetzt.“³² Empfohlen wird daher, sich vor dem geplanten OLU-Einsatz mit der betroffenen Krankenkasse abzustimmen [25].

Ein grundsätzliches Problem besteht außerdem darin, dass es an einer exakten Definition des OLU fehlt. Aktuell gilt jede Abweichung von den Vorgaben der Fachinformation als OLU. Im Interesse der Arzneimittelsicherheit für Kinder und der Rechtssicherheit des verordneten Arztes

³¹ Tolle, A. et al, 2003, Seite 505 f

³² Poetsch, J., 2006, Seite 424

sollte eine klare Definition für OLU festgelegt werden. Eine Möglichkeit wäre, nur eine Abweichung von bestimmten Punkten der Fachinformation als OLU zu definieren.

Die Fachinformation enthält gemäß Artikel 59 der „Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel“ unter Punkt 3 Angaben zur Darreichungsform, unter Punkt 4.1 Angaben zu Anwendungsgebieten sowie unter Punkt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und — soweit erforderlich — bei Kindern. Diese drei Ebenen beinhalten somit die wichtigsten Kriterien, welche zur Identifikation eines OLU notwendig sind. Damit stellt sich die Möglichkeit dar, nur Abweichungen von den Punkten 3 bis einschließlich 4.2 als OLU zu werten. Dies erfordert eine hohe Qualität der Fachinformationen in Bezug auf die Vollständigkeit der Inhalte in den jeweiligen Ebenen. Besonderes Augenmerk sollte auf die Angaben zur Anwendung an Kindern in den entsprechenden Altersgruppen gelegt werden. Abweichungen von den Punkten 3 bis einschließlich 4.2 als OLU zu werten, würde einen eindeutigen Bestandteil einer OLU-Definition darstellen und damit eine Vereinfachung für zukünftige Umgangsweisen mit dem OLU für alle Beteiligten. Um dies noch weiter zu vereinfachen könnten auch die Abschnitte in der Fachinformation geändert werden. Beispielsweise könnten in Abschnitt 3 alle Kriterien zu Anwendungsgebieten und der Verabreichung zusammenfasst werden (also Darreichungsform, Applikationsform, Dosierung, Altersbeschränkung). Somit könnte eine mögliche Definition für OLU lauten: Unter zulassungsüberschreitender Anwendung, engl. OLU, versteht man die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in Abschnitt 3 der Fachinformation von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs.

Aufgrund der genannten Probleme bei Einsatz von OLU-Verordnungen ist die „Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern und Jugendlichen seit langem das besondere Anliegen nationaler und internationaler Gesetzesinitiativen“³³.

Eine erste Neuerung erfolgte 2004 durch die 12. Änderung des deutschen Arzneimittelgesetzes und legte damit erste Rahmenbedingungen für klinische Studien mit Minderjährigen fest.

³³ Seite „Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ)“. In: Bfarm.

http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/kam/kakj/_node.html (Abgerufen: 10. Dezember 2016, 11:30 UTC)

Seit Januar 2007 sind alle Pharmahersteller europaweit verpflichtet, für jedes Produkt, das neu auf den Entwicklungsweg gebracht werden soll, zu prüfen, ob es für den Einsatz bei Kindern in Frage käme. Da eine solche Regelung die Arzneimittelentwicklung für Erwachsene verzögern könnte, haben die Pharmahersteller die Möglichkeit, ein neues Arzneimittel zunächst für Erwachsene und dann mit Verzögerung auch für Kinder zu entwickeln [27].

Damit das entschieden werden kann, müssen die Pharmahersteller für jedes neue Produkt einen sogenannten pädiatrischen Entwicklungsplan (pediatric investigational plan, PIP) vorlegen. Danach ist den Behörden zu melden, wann sie welche klinischen Studien für die Pädiatrie durchführen wollen. Dieses Prüfkonzept wird dann von einem Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) beurteilt.

Pharmaunternehmen haben auch für Medikamente, die bereits für Erwachsene zugelassen sind, die Option eine Zulassung für die pädiatrische Verwendung zu beantragen. Diese kann für pädiatrische Indikationen in ausgewählten Altersgruppen oder für die gesamte Altersgruppe bis 17 Jahre, sowie für kindgemäße Darreichungsformen erteilt werden.

Dafür erhalten die Pharmaunternehmen eine sechsmonatige Verlängerung des Unterlagenschutzes für das Arzneimittel. Für Arzneimittel mit nicht patentrechtlich geschützten Wirkstoffen erlangen die pharmazeutischen Unternehmen auf eine zusätzlich genehmigte pädiatrische Verwendung einen Vermarktungsschutz von zehn Jahren. Dies beinhaltet einen achtjährigen Unterlagenschutz für die an Kindern erhobenen Daten sowie eine zweijährige Marktexklusivität.

„Um weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien (...) zu vermeiden, sollte die in Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehene Datenbank ein europäisches Register klinischer Prüfungen von Kinderarzneimitteln beinhalten, das alle in der Gemeinschaft und in Drittstaaten laufenden, frühzeitig abgebrochenen und abgeschlossenen pädiatrischen Studien erfasst.“³⁴

Zusammenfassend zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass der Einsatz von OLU auf Krankenhausstationen und in ambulanten Kinderarztpraxen in Deutschland eine große Rolle

³⁴ Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Absatz 31

spielt. Da hierbei mit einem erhöhten Risiko für UAWs gerechnet werden muss, ist eine besondere Sorgfalt erforderlich.

Durch die Analyse der in den Krankenhausstationen und in ambulanten Praxen häufig off-label verordneten Medikamente in Tabelle 10 in den Ergebnissen zeigt sich, dass besonders in der analgetischen und antibiotischen Therapie, sowie in der Therapie von Atemwegserkrankungen in der pädiatrischen Versorgung Arzneimittel off-label verordnet werden. In diesen Bereichen liegt ein Defizit an geeigneten Arzneimitteln in der Behandlung von Schmerzen und Infektionen in den entsprechenden Altersgruppen vor.

Akute Schmerzen bei Kindern treten zumeist im Rahmen von Infektionserkrankungen oder auch postoperativ auf. Chronische Schmerzen beziehen sich im Kleinkind- und Kindesalter im Wesentlichen auf den Bauch und Kopf. Schmerzen verursachen bei den Kindern nicht nur momentanes Leid, sondern bedrohen sie in ihrer normalen Entwicklung. „Unzureichend behandelte Schmerzen können Spuren im Zentralnervensystem hinterlassen“ (sog. Schmerzgedächtnis), „die die Empfindlichkeit für Schmerzreize erhöhen und sich klinisch als Hyperalgesie äußern“³⁵. Hier sollte in Zukunft an einer flächendeckenden Versorgungsstruktur für eine suffiziente Schmerztherapie gearbeitet werden.

Aktuell fehlen hierzu verlässliche Fachinformationen der Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern v.a. für Altmedikamente. Wir benötigen daher eine umfassende Datenbank für die Anwendung von Kinderarzneimitteln. Dazu sind randomisierte und kontrollierte Studien notwendig. Die gesetzlichen Regelungen der letzten Jahre bringen eine gewisse Besserung, reichen aber nicht aus und verlangen daher eine weitere Optimierung.

³⁵ Sandkühler, J., 2001, Seite 2725

6 Literaturverzeichnis

1. 't Jong, G.W., Eland, I.A., Sturkenboom, M.C.J.M., van den Anker, J.N. & Strickerf, B.H.C. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children *Eur Respir J* (2004) 310-313.
2. 't Jong, G.W., Vulto, A.G., de Hoog, M., Schimmel, K.J., Tibboel, D. & van den Anker, J.N. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital *Pediatrics* (2001) 1089-1093.
3. A.-K. Frobel, S.L. Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Kindern *Pharmazeutische Wissenschaft Apothekenmagazin* (2006) 168-175.
4. Avenel, S., Bomkratz, A., Dassieu, G., Janaud, J.C. & Danan, C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit *Arch Pediatr* (2000) 143-147.
5. Bajcetic, M., Jelisavcic, M., Mitrovic, J., Divac, N., Simeunovic, S., Samardzic, R. & Gorodischer, R. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology *Eur J Clin Pharmacol* (2005) 775-779.
6. Ballard, C.D.J., Peterson, G.M., Thompson, A.J. & Beggs, S.A. Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an australian teaching hospital *J Paediatr Child Health* (2013) 38-42.
7. Barr, J., Brenner-Zada, G., Heiman, E., Pareth, G., Bulkowstein, M., Greenberg, R. & Berkovitch, M. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study *Am J Perinatol* (2002) 67-72.
8. Bellis, J.R., Kirkham, J.J., Thiesen, S., Conroy, E.J., Bracken, L.E., Mannix, H.L., Bird, K.A., Duncan, J.C., Peak, M., Turner, M.A. et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital *BMC Med* (2013) 238.
9. Brockmeyer, N.H., Brucklacher, U., Potthoff, A. & Reich-Schupke, S. Off-label use in dermatology in germany: what has changed since 2004 *J Dtsch Dermatol Ges* (2009) 938-945.

10. Brunne, V., Mertins, G., Reimann, G. & Brockmeyer, N.H. Off-label use in dermatological practice. the conflict between professional duty and legal requirements *Hautarzt* (2004) 727-734.
11. Bundesministerium des Inneren Demographiebericht - Bericht der Bundesregierung zur demografischen Lage und künftigen Entwicklung des Landes (2011) 10.
12. Bundessozialgericht Urteil vom 19. März 2002. AZ.: b 1 kr 37/00 r. in: Entscheidungen des Bundessozialgerichts 89 (2002) 184-192.
13. Bücheler, R., Meisner, C., Kalchthaler, B., Mohr, H., Schröder, H., Mörike, K., Schwoerer, P., Schwab, M. & Gleiter, C.H. "Off-label" prescribing of drugs in the ambulatory care of children and adolescents *Dtsch Med Wochenschr* (2002) 2551-2557.
14. Carvalho, P.R.A., Carvalho, C.G., Alievi, P.T., Martinbiancho, J. & Trotta, E.A. Prescription of drugs not appropriate for children in a pediatric intensive care unit *J Pediatr (Rio J)* (2003) 397-402.
15. Chalumeau, M., Tréluyer, J.M., Salanave, B., Assathiany, R., Chéron, G., Crocheton, N., Rougeron, C., Mares, M., Bréart, G. & Pons, G. Off label and unlicensed drug use among french office based paediatricians *Arch Dis Child* (2000) 502-505.
16. Choonara, I. & Conroy, S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety *Drug Saf* (2002) 1-5.
17. Conroy, S. & Peden, V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management *Paediatr Anaesth* (2001) 431-436.
18. Conroy, S., Choonara, I., Impicciatore, P., Mohn, A., Arnell, H., Rane, A., Knoepfel, C., Seyberth, H., Pandolfini, C., Raffaelli, M.P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in european countries. european network for drug investigation in children *BMJ* (2000) 79-82.
19. Conroy, S., McIntyre, J. & Choonara, I. Unlicensed and off label drug use in neonates *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (1999) F142-4; Discussion F144-5.
20. Cuzzolin, L., Atzei, A. & Fanos, V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety *Expert Opin Drug Saf* (2006) 703-718.

21. Dell'Aera, M., Gasbarro, A.R., Padovano, M., Laforgia, N., Capodiferro, D., Solarino, B., Quaranta, R. & Dell'Erba, A.S. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy *Pharm World Sci* (2007) 361-367.
 22. Di Paolo, E.R., Stoetter, H., Cotting, J., Frey, P., Gehri, M., Beck-Popovic, M., Tolsa, J., Fanconi, S. & Pannatier, A. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital *Swiss Med Wkly* (2006) 218-222.
 23. Dick, A., Keady, S., Mohamed, F., Brayley, S., Thomson, M., Lloyd, B.W., Heuschkel, R. & Afzal, N.A. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK *Aliment Pharmacol Ther* (2003) 571-575.
 24. Dierks, C. Gesetzliche Rahmenbedingungen und die Leistungsgrenzen der GKV für die Arzneimitteltherapie. Glaeske und Dierks (2002) 28-66.
 25. Dierks, C. & Nitz, G. Topical questions regarding off-label use *Dtsch Med Wochenschr* (2003) 2138-2142.
 26. Ekins-Daukes, S., Helms, P.J., Simpson, C.R., Taylor, M.W. & McLay, J.S. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study *Eur J Clin Pharmacol* (2004) 349-353.
 27. Europäisches Parlament und Rat Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates *Amtsblatt* (2006) 4-13.
 28. Frobel, A.-K., Läer, S. Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Kindern *Pharmazeutische Wissenschaft Apothekenmagazin* (2006) 168-175.
 29. Gavrilov, V., Lifshitz, M., Levy, J. & Gorodischer, R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel *Isr Med Assoc J* (2000) 595-597.
 30. Glaeske, G., Dierks, C. Off-label-use - Weichenstellung nach dem BSG-Urteil 2002. *Wolf & Sohn München* (2002) 39-40.
 31. Graefe, K.H. Pharmakologie und Toxikologie, *Georg Thieme Verlag, Duale Reihe* (2011) 64.
- Heinemann, A.-K., Off-label-use von Diagnostika am Beispiel der MR-Kontrastmittel, *MPR-Zeitschrift für das gesamte Medizinproduktrecht* (2007) 113-140.
32. Herkner, H. Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik *Springer Verlag Vienna* (2011) 274.

33. Horen, B., Montastruc, J. & Lapeyre-Mestre, M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients *Br J Clin Pharmacol* (2002) 665-670.
34. Hsien, L., Breddemann, A., Frobel, A., Heusch, A., Schmidt, K.G. & Läer, S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research *Pharm World Sci* (2008) 497-502.
35. Impicciatore, P., Choonara, I., Clarkson, A., Provasi, D., Pandolfini, C. & Bonati, M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies *Br J Clin Pharmacol* (2001) 77-83.
36. Jablonsky H Die Haftung im off-label-use *pädiatrie: Kinder- und Jugendmedizin hautnah* (2010) 475-479.
37. Jain, S.S., Bavdekar, S.B., Gogtay, N.J. & Sadawarte, P.A. Off-label drug use in children *Indian J Pediatr* (2008) 1133-1136.
38. Jungck, C. Verordnungsverhalten in einem psychiatrischen Krankenhaus unter dem Aspekt des off-label-use Aus dem Westfälischen Zentrum Bochum - Universitätsklinik - der Ruhr-Universität Bochum *Dissertation* (2006) S. 5.
39. Jungck, C. Verordnungsverhalten in einem psychiatrischen Krankenhaus unter dem Aspekt des off-label-use Aus dem Westfälischen Zentrum Bochum - Universitätsklinik - der Ruhr-Universität Bochum *Dissertation* (2006) S. 7.
40. Karl Heinz Graefe, Heinz Bönisch, Werner K. Lutz *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie* (2011) 61.
41. Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Alander, S.W., Blowey, D.L., Leeder, J.S. & Kauffman, R.E. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children *N Engl J Med* (2003) 1157-1167.
42. Kimland, E., Nydert, P., Odland, V., Böttiger, Y. & Lindemalm, S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at swedish hospitals - a nationwide study *Acta Paediatr* (2012) 772-778.
43. Kinderärzte im Netz [Http://www.kinderaerzte-im-netz.de/bvkJ/aktuelles1/show.php3?id=3807&nodeid=26](http://www.kinderaerzte-im-netz.de/bvkJ/aktuelles1/show.php3?id=3807&nodeid=26) Zugriff am 25.02.12 (2012)
44. Koziarka W, M.I. Endlich Klarheit beim off-label-use? Zur Pressemitteilung des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 19.3.2002 *PharmR* 6:212 216 (2002).

45. Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M.J., Saano, S., Helin-Tanninen, M., Naaranlahti, T. & Kokki, H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in finland and review of the international literature *J Clin Pharm Ther* (2009) 277-287.
46. Ludwig, W. D., Müller-Oerlinghausen, B., Willich, S.N. Off-label-Verordnung – soll und kann sie begrenzt werden?
Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz (2003) 455-457.
47. Lüllmann, Heinz, Mohr, Klaus, Wehling, Martin *Pharmakologie und Toxikologie Georg Thieme Verlag Stuttgart* (2003) 28, 44.
48. Masoudi, F.A., Havranek, E.P., Wolfe, P., Gross, C.P., Rathore, S.S., Steiner, J.F., Ordin, D.L. & Krumholz, H.M. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure *Am Heart J* (2003) 250-257.
49. McIntyre, J., Conroy, S., Avery, A., Corns, H. & Choonara, I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice *Arch Dis Child* (2000) 498-501.
50. Mühlbauer, B., Janhsen, K., Pichler, J. & Schoettler, P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in germany *Dtsch Arztebl Int* (2009) 25-31.
51. Neubert, A., Dormann, H., Weiss, J., Egger, T., Criegee-Rieck, M., Rascher, W., Brune, K. & Hinz, B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients *Drug Saf* (2004) 1059-1067.
52. O'Donnell, C.P.F., Stone, R.J. & Morley, C.J. Unlicensed and off-label drug use in an australian neonatal intensive care unit *Pediatrics* (2002) e52.
53. Olsson, J., Kimland, E., Pettersson, S. & Odling, V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in swedish outpatient care--a nationwide study *Acta Paediatr* (2011) 1272-1275.
54. Pandolfini, C., Impicciatore, P., Provasi, D., Rocchi, F., Campi, R., Bonati, M. Off-label use of drugs in italy: a prospective, observational and multicentre study *Acta Paediatr* (2002) 339-347.
55. Poetsch, J. Juristisches Spannungsfeld bei der off-label-Verordnung von Arzneimitteln in der Pädiatrie *JDDG* (2006) 421-426.

56. Prof. Christian Dierks Bundessozialgericht verfeinert Kriterien für off-label use *Ärzte Zeitung* (2006)
57. Rosenkranz, S., Koch, A. & Wassermann, K. Off-label=off-legal=illegal? *Pneumologie* (2005) 9-11.
58. Ruth Schimmelpfeng-Schütte Recht auf Behandlung und off-label-use in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) *MedR Medizinrecht* (2004)
59. Santos, D.B., Clavenna, A., Bonati, M. & Coelho, H.L.L. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in fortaleza, brazil *Eur J Clin Pharmacol* (2008) 1111-1118.
60. Schirm, E., Tobi, H. & de Jong-van den Berg, L.T.W. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital *Pediatrics* (2003) 291-295.
61. Schirm, E., Tobi, H. & de Jong-van den Berg, L.T.W. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study *BMJ* (2002) 1312-1313.
62. Sozialgesetzbuch SGB v-BSG Urteil vom 08.11.2011 - b 1 kr 19/10 r (2011)
63. Statistisches Bundesamt Gesundheitsversorgung Zugriff vom 24.02.14 (2012) http://www.gbebund.de/oowa921install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=14384665&nummer=613&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=93440730
64. Striebel, H.W. Anästhesie bei Kindern - Sicherheit in der klinischen Praxis *Schattauer GmbH* (2012) 46.
65. Terletskaia-Ladwig, E., Enders, G., Schalasta, G. & Enders, M. Defining the timing of respiratory syncytial virus (rsv) outbreaks: an epidemiological study *BMC Infect Dis* (2005) 20.
66. Thomas Karow, R.L. Pharmakologie und Toxikologie *Thomas Karow* (2007) 30.
- Tolle, A., Meyer-Sabellek, Off-label-use Möglichkeiten und Grenzen aus Sicht der pharmazeutischen Entwicklung *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* (2003) 504-507.
67. Turner, S., Gill, A., Nunn, T., Hewitt, B. & Choonara, I. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit *Lancet* (1996) 549-550.

68. Turner, S., Longworth, A., Nunn, A.J. & Choonara, I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study *BMJ* (1998) 343-345.
69. Turner, S., Nunn, A.J., Fielding, K. & Choonara, I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study *Acta Paediatr* (1999) 965-968.
70. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Guidance for industry- e11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (2000) 9.
71. Ufer, M., Rane, A., Karlsson, A., Kimland, E. & Bergman, U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in stockholm *Eur J Clin Pharmacol* (2003) 779-783.
72. Wassermann, K. Current questions on off-label-use *Dtsch Med Wochenschr* (2004) 396-7; 397-8.
73. Wehling, M. Klinische Pharmakologie *Thieme Verlag* (2005) 648-649.
74. Weigl, J.A.I., Puppe, W. & Schmitt, H.J. The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in germany *Epidemiol Infect* (2002) 525-533.
75. Weltgesundheitsorganisation Europa Der europäische Gesundheitsbericht - Gesundheit und Gesundheitssysteme (2009) 8-34.
76. Yin, H.S., Wolf, M.S., Dreyer, B.P., Sanders, L.M. & Parker, R.M. Evaluation of consistency in dosing directions and measuring devices for pediatric nonprescription liquid medications *JAMA* (2010) 2595-2602.
77. von Harnack, G. Kinderheilkunde *Springer-Verlag Berlin Heidelberg* (2000) 722.

Internetquellen

Bfarm „Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ)“. In: Bfarm. http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/kam/kakj/_node.html (Abgerufen: 10. Dezember 2016, 11:30 UTC)

dimdi, Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, <https://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10>
[who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/index.htm](https://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10/who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/index.htm); Abgerufen: 10. Dezember 2016, 12:22 UTC)

DocCheck Flexikon, „Biotransformation“

URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Biotransformation> (Abgerufen: 7. Dezember 2016, 09:37 UTC)

ltw-recht. „Bundessozialgericht, Urteil vom 08.11.2011“. In: <http://www.ltw-recht.de/aktuelles/urteile/verordnung-am-ausserhalb-des-zulassungsverfahrens.html>
(Abgerufen: 7. Dezember 2016, 16:36 UTC)

Springermedizin. „Rechtliche Situation von Off-Label-Use bis Heilversuch“. Bearbeitungsstand: 22. Dezember 2009 <http://www.springermedizin.at/artikel/14622-rechtliche-situation-von-off-label-use-bis-heilversuch> (Abgerufen: 7. Dezember 2016, 12:57 UTC)

7 **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Darstellung der Altersgruppenverteilung pro Patient. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. 34
- Abbildung 2: Darstellung der Altersgruppenverteilung pro Verordnung. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. 35
- Abbildung 3: Darstellung der Altersgruppenverteilung pro OLU-Verordnung von Stationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es in der jeweiligen Altersgruppe der entsprechenden Einrichtung weniger Verordnungen insgesamt gab. 36
- Abbildung 4: Darstellung der Verteilung aller Verordnungen nach ICD-10 Hauptgruppen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. 37
- Abbildung 5: Darstellung aller OLU-Verordnungen von Krankenhausstationen und ambulanten Praxen nach ICD-10 Hauptgruppen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es in dem jeweiligen ICD-10 Kapitel der entsprechenden Einrichtung weniger Verordnungen insgesamt gab. 38
- Abbildung 6: Darstellung der Verteilung aller Verordnungen nach ATC-Hauptgruppen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. 40

Abbildung 7: Darstellung aller OLU-Verordnungen von Krankenhausstationen und ambulanten Praxen nach ATC-Hauptgruppen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es in der jeweiligen ATC-Hauptgruppe der entsprechenden Einrichtung weniger Verordnungen gab. 41

Abbildung 8: Darstellung der Applikationsformen aller Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. 43

Abbildung 9: Darstellung der OLU-Verordnungen pro Applikationsform von allen Verordnungen der Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es von den jeweiligen Applikationsformen in der entsprechenden Einrichtung weniger Verordnungen gab. 44

Abbildung 10: Darstellung der Darreichungsformen aller Verordnungen auf Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. 45

Abbildung 11: Darstellung der OLU-Verordnungen pro Darreichungsform von allen Verordnungen der Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. Die Fehlerbalken zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall. Die besonders hohen Konfidenzintervalle sind dadurch bedingt, dass es von der jeweiligen Darreichungsform in der entsprechenden Einrichtung weniger Verordnungen gab. 46

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der Studienergebnisse über off-label Verordnungen in pädiatrischen Praxen	19
Tabelle 2: Zusammenfassung der Studienergebnisse über off-label Verordnungen in pädiatrischen und neonatologischen Krankenhausstationen	20
Tabelle 3: Ebenen der ATC-Klassifikation am Beispiel Prednisolon Code R01AD02	26
Tabelle 4: Ebenen der ATC-Klassifikation am Beispiel Prednisolon Code D07XA02.....	26
Tabelle 5: ICD-10 Kapitel	28
Tabelle 6: Altersgruppeneinteilung	28
Tabelle 7: Darstellung der Geschlechtsverteilung, Gesamtverordnungen, sowie Verordnungen pro Patient in Krankenhausstationen und ambulanten Praxen. , MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.	31
Tabelle 8: Darstellung der Häufigkeiten von OLU-Verordnungen auf Krankenhausstationen und in ambulanten Praxen, sowie deren OLU-Kriterien mit fehlenden Angaben. ..	33
Tabelle 9: Top 10 der Indikationen mit OLU-Medikamentenverordnung in den Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.....	39
Tabelle 10: Top 10 der OLU- Wirkstoffe in den Krankenhausstationen und ambulanten Praxen.....	42
Tabelle 11: Darstellung der Top 10 der Medikamente ohne Angaben zur Anwendung an Kindern in Krankenhausstationen und ambulanten Praxen	47

9 Abkürzungen

ADR	unerwünschte Arzneimittelreaktionen (adverse drug reactions)
AMG	Arzneimittelgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bspw.	beispielsweise
BTX/A	Botulinumtoxin A
ca.	circa
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EU	Europäische Union
et al.	et alii (und andere)
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ggf.	Gegebenenfalls
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
OLU	Off-Label-Use
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PKV	Private Krankenversicherung
s.o.	siehe oben
sog.	so genannt
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences (Statistiksoftware)

tsp	teaspoon (Englisch), Teelöffel (Deutsch)
u. a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
ULU	Unlicensed Use
US	United States [of America]
u. U.	unter Umständen
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

10 Anhang

10.1 ATC-Code Hauptgruppen

Level 1: Buchstabe für die anatomische Gruppe. Davon gibt es 15 verschiedene:

Level 1 (anatomische Gruppe)

ATC A	Alimentäres System und Stoffwechsel
ATC B	Blut und blutbildende Organe
ATC C	Cardiovasculäres System
ATC D	Dermatika
ATC G	Urogenitalsystem und Sexualhormone
ATC H	Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)
ATC J	Antiinfektiva für systemische Gabe
ATC L	Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen
ATC M	Muskel- und Skelettsystem
ATC N	Nervensystem
ATC P	Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien
ATC Q	Veterinärmedizinische Arzneimittel
ATC R	Respirationstrakt
ATC S	Sinnesorgane
ATC V	Verschiedene

Level 2: Therapeutische Hauptgruppe (2 Ziffern)

Level 3: Therapeutische/pharmakologische Untergruppe (ein Buchstabe)

Level 4: chemisch/therapeutisch/pharmakologische Untergruppe (ein Buchstabe)

Level 5: Untergruppe der chemischen Substanz (2 Ziffern)

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Susanne Richter, geb. Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Häufigkeit von Off-Label-Use-Verordnungen auf Krankenhausstationen und in ambulanten Kinderarztpraxen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Kiel, 15.04.2017

Susanne Richter, geb. Müller

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. iur. Christian Dierks möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas, hilfreiche Unterstützung und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes an der Charité herzlich danken.

Ein herzliches Dankeschön an meinen guten Freund PD Dr. Falk von Dincklage. Durch sein umfangreiches Wissen in dem Bereich der wissenschaftlichen Arbeit und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten, konstruktiver Kritik und seinen vielen Ideen hat er mir immer wieder den nötigen Schwung gegeben. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit wohl nie beendet.

Allen meinen lieben Freunden danke ich für die Ausdauer, Ruhe und Geduld, womit sie mir stets zur Seite standen und mich immer wieder aufgemuntert haben.

Den wohl größten Dank möchte ich schließlich an meine Eltern Herrn Wolf-Arne und Frau Stefania Müller sowie an meinen Bruder Arne Müller richten. Meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Ganz besonderen Dank dafür, dass Sie immer das Beste für meinen Bruder und mich tun und alles Erdenkliche bereit sind, dafür zu geben. Und meinem Bruder danke ich für seine Unterstützung und Hilfe vor allem bei technischen Problemen, aber auch dafür, dass er mich immer wieder dazu angehalten hat diese Arbeit fertigzustellen.

Schließlich und keineswegs zuletzt möchte ich meinem Verlobten Heiko Richter ganz herzlich danken. Er wusste mich in den richtigen Momenten zu motivieren, war für mich da und hat immer an mich geglaubt. Danke!