

dauer. Kommt es zu Unverträglichkeiten, sieht sich allein der Arzt mit **Schadensersatzansprüchen** konfrontiert. Der Hersteller haftet nicht, da das Mittel außerhalb des zugelassenen Bereichs verwendet worden ist. Der Arzt muss sein Handeln nachvollziehbar begründen. Angesichts der Häufigkeit von Off-Label-Verordnungen ist fraglich, ob sich jeder Arzt durch dokumentierte Aufklärung der Patienten bzw. der Eltern rechtlich hinreichend absichert.

Schwere Medikamentenschäden bei Kindern wie das Grey-Syndrom bei Säuglingen durch Chloramphenicol (PARAXIN u.a.) und Fehlbildungen durch Thalidomid (CONTERGAN) waren vor Jahrzehnten Anlass für den Gesetzgeber, Mindestanforderungen an die Nutzen- und Risikobeurteilung in das **Arzneimittelgesetz** aufzunehmen. Ausgerechnet den Schutz der Kinder vernachlässigt jedoch die Gesetzgebung bis heute. Noch immer können sich Hersteller auch bei therapeutisch erforderlichen Arzneimitteln vom Sicherheitsnachweis befreien, indem sie auf formale Anträge auf Indikationen für diese Altersgruppe verzichten. So gibt es dann weder eine systematische Dosisfindung noch geeignete Zubereitungen oder Sicherheitsuntersuchungen bei Kindern. Dosierungen werden oft aus Angaben für Erwachsene heruntergerechnet. Fehldosierungen sind programmiert, vor allem durch Nicht-Pädiater. Es überrascht daher nicht, dass in einer Pilotstudie unerwünschte Effekte häufiger auftreten (6%), wenn die Arzneitherapie nicht durch Zulassung gedeckt ist, als unter zugelassenen Mitteln (3,9%).³

FAZIT: Säuglinge, Kinder und Jugendliche haben das selbe Anrecht wie Erwachsene auf Arzneitherapie, deren Nutzen und Risiken durch Studien abgesichert ist.⁶ Dennoch fehlen für zahlreiche kindliche Erkrankungen Arzneimittel, die für dieses Alter zugelassen sind. Derzeit wäre es daher weder praktikabel noch therapeutisch sinnvoll, nur Medikamente zu verwenden, die tatsächlich für Kinder zugelassen sind. Die Situation ist jedoch nicht akzeptabel: Selbst wenn Arzneimittel häufig außerhalb des Zulassungsrahmens verordnet werden, bringt dies keinen Erkenntnisgewinn, da Nutzen und Risiken nicht systematisch dokumentiert werden. Weil Zulassungen fehlen, stehen Kinderärzte vor dem Dilemma, sich durch dokumentierte Aufklärung absichern zu müssen, ohne gleichzeitig bei den Eltern Ängste zu schüren.

Firmen sind per Arzneimittelgesetz zu verpflichten, systematische Dokumentationen von Medikamenten nachzuholen, die in der Pädiatrie therapeutisch erforderlich sind. Zulassungsbehörden müssen dies umsetzen und für relevante neue Medikamente Studien bei Kindern zu Dosierung, Pharmakokinetik und Sicherheit einfordern. Der Gesetzgeber könnte hierfür Anreize schaffen, beispielsweise indem er für eine gewisse Zeit die exklusive Vermarktung für pädiatrische Indikationen garantiert. Auf jeden Fall sollten der Erkenntnis, dass bei vielen Herstellern statt Verantwortungsgefühl Profitinteressen zu Lasten von „Randgruppen“ wie Kindern vorherrschen, endlich Taten folgen.

1 CONROY, S. et al.: BMJ 2000; **320**: 79-82

2 TURNER, S. et al.: BMJ 1998; **316**: 343-5

3 TURNER, S. et al.: Acta Paediatrica 1999; **88**: 965-8

4 SUTCLIFFE, A. G.: BMJ 1999; **319**: 70-1

5 SEYBERTH, H., zit. nach VON MÜHLENDAHL, K.E.: päd. prax. 1999; **56**: 345-7

6 SEYBERTH, H. et al.: Dtsch. Ärztebl. 1999; **96**: C-547-50

tungen. Der Wachstumsfaktor soll dazu beitragen, die von der WHO angestrebte Halbierung der Amputationsrate bei Diabetikern (vgl. a-t 1998 ; Nr. 8: 71-3) zu verwirklichen.¹

EIGENSCHAFTEN: Am Wundheilungsprozess sind verschiedene Wachstumsfaktoren beteiligt. Das gentechnisch hergestellte Becaplermin ist eine von drei Isoformen eines in menschlichen Thrombozyten enthaltenen Wachstumsfaktors (Platelet Derived Growth Factor; PDGF). Fibroblasten, glatte Muskelzellen oder Endothelzellen, aber auch viele Tumorzellen tragen PDGF-Rezeptoren. PDGF wirkt unter anderem chemotaktisch und mitogen. Im Experiment mit tierischen Wunden fördert Becaplermin die Granulierung, nicht aber die Epithelisierung. Nicht immer wird die Wundheilungszeit verkürzt.²

KLINISCHE WIRKSAMKEIT: Herstellerunabhängige klinische Prüfungen gibt es nicht. Zwei von drei kontrollierten Studien sind vollständig veröffentlicht.^{3,4} Nach schlechter, aber üblicher Praxis handelt es sich dabei um die beiden Positivstudien. 118³ und 382⁴ Typ-1- oder Typ-2-Diabetiker mit neuropathischem Fußgeschwür seit mindestens acht Wochen nehmen teil. Sie erhalten nach Randomisierung zusätzlich zur üblichen Wundversorgung einmal täglich topisches Becaplermin oder ein Placebo-Gel. Primärer Endpunkt ist die Rate kompletter Heilungen innerhalb von 20 Wochen. Während in der kleineren Studie niedrigdosiertes (0,003%) Becaplermin die Heilungsrate gegenüber Placebo verdoppelt (48% vs. 25%),³ unterscheidet sich diese Wirkstärke in der größeren Untersuchung nicht vom Scheinmedikament (36% vs. 35%). Die dreiarmlige Studie dokumentiert mit 50% jedoch eine höhere Erfolgsrate unter 0,01%igem Becaplermin.⁵

In beiden Untersuchungen haben die Patienten der Placebogruppe zu Beginn größere Geschwüre. Besonders auffällig ist der Unterschied in der kleineren Studie (durchschnittlich 900 mm² vs. 550 mm²).³ Die Wundversorgung ist mangelhaft dokumentiert. Die Autoren der größeren Studie räumen Defizite ein. Zu den Prüfarzten gehörten viele unerfahrene Kollegen. Druckentlastung, eine der wichtigsten Voraussetzungen für die ungestörte Heilung, wurde nicht konsequent eingehalten. Dennoch lässt sich aus den Daten nicht ersehen, ob es hierbei Unterschiede zwischen den Gruppen gab.⁴ In der unveröffentlichten Studie mit 252 Patienten wirkt Becaplermin nicht besser als Wundversorgung allein.² Eine weitere Phase-III-Studie bei Dekubitus wurde wegen mangelnder Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen.⁵

RISIKEN: Unerwünschte Ereignisse wie Infektion oder Osteomyelitis kommen in den Verum- und Kontrollgruppen etwa gleich häufig vor. Das Gel enthält allergisierende Konservierungsstoffe wie Paraben. Erythematöse Hautausschläge betreffen 2% der Anwender von Becaplermin und Placebo, dagegen keinen mit Wundversorgung allein.⁶ Karzinogenität lässt sich nicht ausschließen. Die Europäische Arzneimittelbehörde äußert Bedenken wegen der erhöhten Rate an Hauttumoren (0,8% vs. 0) in klinischen Studien.²

KONTRAINDIKATIONEN: Becaplermin soll nicht bei infizierten Wunden verwendet werden.⁷ Damit kommt es für Problemwunden am diabetischen Fuß nicht in Betracht, da diese praktisch alle infiziert sind. Bei Patienten mit Neoplasien im Umfeld des Ulkus ist Becaplermin kontraindiziert. Angesichts fehlender Langzeitdaten darf es bei jedem Patienten insgesamt maximal 20 Wochen verwendet werden.²

KOSTEN: Eine Tube mit 15 g 0,01 %igem **Becaplermin (REGANEX)**-Gel kostet 978,78 DM. Sie darf nur bei einem Patienten und nur innerhalb von sechs Wochen nach Öffnen verwendet werden. Je nach Behandlungsdauer verteuert REGANEX die Therapie um bis zu 3.915 DM.

FAZIT: Beim Stand der Kenntnis spricht nichts dafür, dass der rekombinante Wachstumsfaktor Becaplermin (REGANEX) die Abheilung des diabetischen Ulkus relevant verbessern kann. Dass er auf einer solch unsoliden Datenbasis überhaupt zugelassen wurde, ist nicht nachzuvollziehen. Bei Problemwunden ist der Wachstumsfaktor ohnehin praktisch immer kontraindiziert. Solange nicht einwandfrei angelegte Positivstudien publiziert werden,

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Becaplermin: REGRANEX (A)

Neu auf dem Markt

WACHSTUMSFAKTOREN GEGEN DAS DIABETISCHE HAUTULKUS?

Seit Januar 2000 wird der Wachstumsfaktor **Becaplermin (REGANEX)** zur Behandlung des neuropathischen diabetischen Ulkus angeboten. Der Hersteller weckt hohe Erwar-