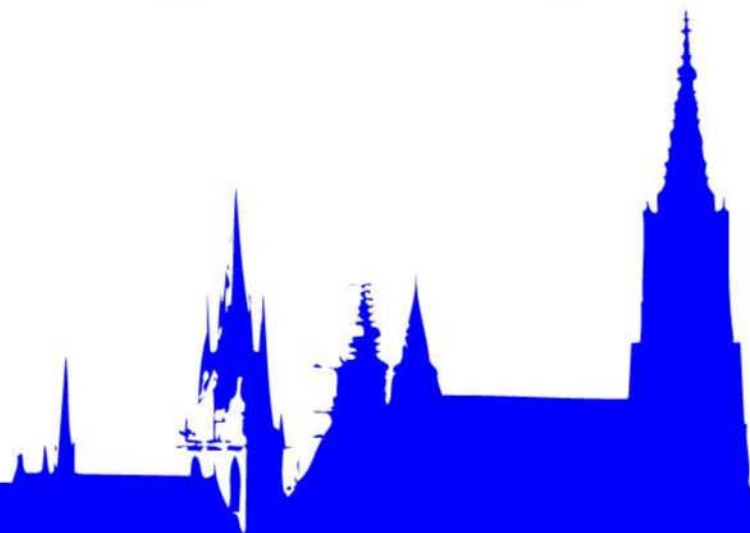




Klinik und Poliklinik **für Kinder- und Jugend-** **psychiatrie/Psychotherapie**



Ethische und rechtliche Probleme der Neuroleptikatherapie bei Kindern und Jugendlichen

J. M. Fegert Uni Ulm



4 ethische Grundprinzipien

- Belmont-Report
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical Research (1978)
- Beauchamp & Childress (1977, 1994)
- Gebot
 - der Nichtschädigung
 - der Besserung und Fürsorge
 - der Gerechtigkeit und
 - der Autonomie

Durch Konsultationsentscheidungen dazu führen, dass Kindern und Jugendlichen psychopharmakologischer Fortschritt vorenthalten bleibt?

- Anwendung dieser Prinzipien auf die Frage der psycho-pharmakologischen Behandlung
- **Nichtschädigung:** Zu fordern ist eine wirksame und möglichst nebenwirkungsarme Therapie, die für die Patientengruppe hinsichtlich ihrer Effektivität und **Langzeitsicherheit** geprüft ist
- **Besserung und Fürsorge:** Therapie entspricht dem therapeutischen Ziel
- **Gerechtigkeit:** gleiche Behandlungsqualität wie für erwachsene Patienten
- **Autonomie:** größtmögliche Beteiligung von Kindern und Jugendlichen an Behandlungsentscheidungen

Fegert (1999)



Gleiche Behandlungsqualität?

- zentrale Fragen der Long-Term-Safety und der Efficacy atypischer Neuroleptika sind derzeit bei Kindern und Jugendlichen nicht empirisch beantwortet (vgl. auch Schulz et al. 1999, Fegert et al. 2000)
- Folge: Off-Label-Use bis heute ist kein atypisches Neuroleptikum im Kindes- und Jugendalter für die Indikation Schizophrenie zugelassen (Ausnahme Clozapin ab 16 Jahre, aber unter den bekannten Kautelen, Ausnahme Risperidon seit Herbst 2001 Zulassung für eine andere Indikation ab 5. Lebensjahr)

Problemstellung

- Nicht hinreichende Forschung an Kindern und Jugendlichen deshalb ausgedehnter off – label use
 - Designs, spezifische Fragestellungen (long term safety), fremdnützige Forschung
 - Keine hinreichenden ökonomischen Anreize, politische Reaktionsmöglichkeiten
- Einwilligung & Aufklärung im Dreieck:
 - Arzt - Eltern - Kind
 - informed consent paradigma nur eingeschränkt hilfreich (Rothärmel & Fegert, MedR 2000)

Klinische Bedeutung des off-label use

- In der stationären Behandlung von Kindern ca. 70% off – label use (50 – 90% verschiedene Studien)
 - Höchste Raten in der Intensivmedizin, Neonatologie, Onkologie
- In der ambulanten Behandlung (Gleiter et al. 2001) 13,2%
 - Daten AOK BW Kinder 0-16 Jahre 1. Quartal 1999
 - Hoher off – label Anteil bei topischen Arzneimitteln 63,8% und bei Antidepressiva 36,6 %

Entwicklungsdimension Unmündigkeit vs Mündigkeit

- Schleiermacher 1826: „ Man darf den Willen nicht unterdrücken, denn je schwächer er sich entwickelt, desto weniger kann er nachher anerkannt werden ...“
- §1626 II BGB Verpflichtung der Eltern, die wachsende Fähigkeit und das wachsende Bedürfnis des Kindes zu selbstständigen und verantwortungsbewusstem Handeln zu berücksichtigen

Schutz Einwilligungsunfähiger

Bioethikkonvention

- Art. 17 I v. Vetorecht für Kinder bei der Teilnahme an Studien
- Art. 16 I v. u. Art. 17 I i Informationsrechte
- Art. 10 Information über die Ergebnisse der Studie
- Art. 6 : „ Die Ansicht des Minderjährigen wird als ein mit zunehmendem Alter und mit zunehmender Reife an Bedeutung gewinnender Faktor in die Entscheidung mit einbezogen.“

voice effect

- Mitsprachemöglichkeiten im Entscheidungsprozess erhöhen die wahrgenommene Fairness, selbst dann wenn keine Kontrolle hinsichtlich des Ergebnisses der Entscheidung besteht
- Mitsprache führt zu höherer Akzeptanz und Bindung an die Folgen der Entscheidung

Behandlung von Einwilligungsunfähigen

- *„Man kann ja nicht einfach so über ein Lebewesen hinweg entscheiden , ob nun Kind oder Jugendlicher. Es muss ja wenigstens gefragt werden auch wenn man nicht akzeptiert wird.“*

(Mädchen 8 Jahre, in Fegert et al. 2000 ,
gefördert von VW II/ 74 904)

UN KRK: Artikel 12 (Meinung bilden,
angemessen berücksichtigen)
Artikel 13 (Informationsfreiheit)

Consent und Assent

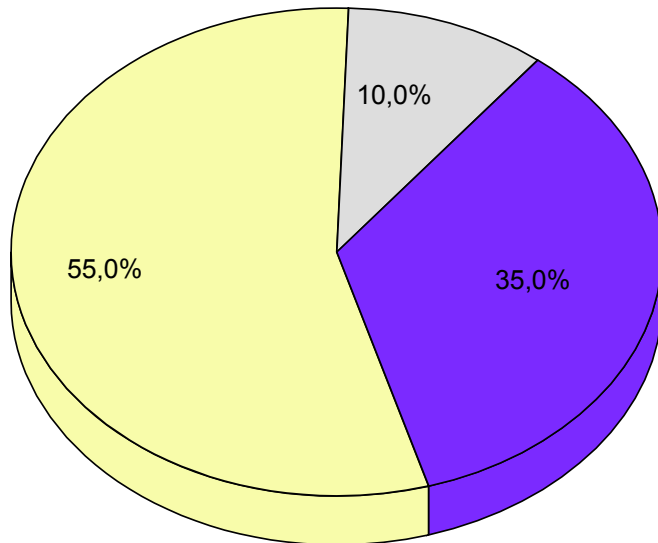
- Spezifische Aufklärung für Kinder und Jugendliche
 - Entwicklungsspezifisch
 - Anforderungsspezifisch
 - Krankheitsspezifisch (Krankheitseinsicht bei schizophrenen Patienten zu Anfang oft nicht vorhanden: Aufklärungskontinuum)
 - Rechtliche und ethische Aspekte insbesondere das Vetorecht
- Überprüfung ob die konkrete Aufklärung verstanden wurde
- Leitfaden und Einsatz von FAQ besser als „erschlagende primär juristisch abgesicherte Aufklärungsformulare“

Problematik des Umgangs mit der Ablehnung der Behandlung bei Heilversuchen

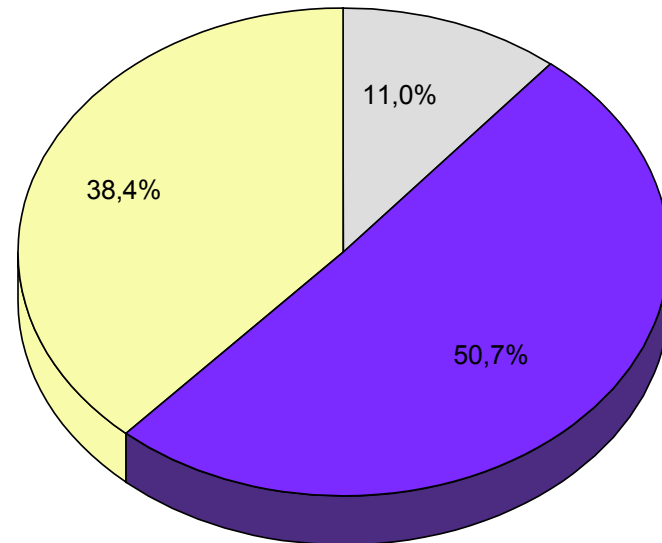
- European Note for Guidance: unqualifiziertes Vetorecht auch für Kinder bei Versuchen
- Einnahmeverweigerung müsste dann zum Abbruch des Heilversuchs führen
- Güterabwägung, intensive Einbeziehung der Eltern
 - Aufklärung, Information und Partizipation an Behandlungsentscheidungen
- Patienten der Diagnosegruppen F 20 (Schizophrenie) und F 60 (Persönlichkeitsstörungen) erleben Behandlungsentscheidungen signifikant häufiger als fremdbestimmt als andere über 14jährige kinder- und jugendpsychiatrische Patienten ($\chi^2 = 7,504$ $p = 0,23$ Gesamt n der über 14jährigen 161, davon F 20 bzw. F 60 jeweils 19)

Wer hat entschieden, dass du in die Kinder- und Jugendpsychiatrie kommst? - nur Jugendliche -

Diagnose F20 (N = 20)



andere Diagnosen (N = 146)



□ ohne Patient ■ mit Patient □ Patient allein

Medikamentenaufklärung aus der Sicht schizophrener Jugendlicher

„...damit ich ruhiger werde, gegen die Stimmen in meinem Kopf“

„...für meinen Kopf, dass ich wieder normal werde“

„...um die Einbildungen, die ich hatte, zu unterdrücken und um ruhiger zu werden“

„weiß nicht - eigentlich soll es mir danach besser gehen“

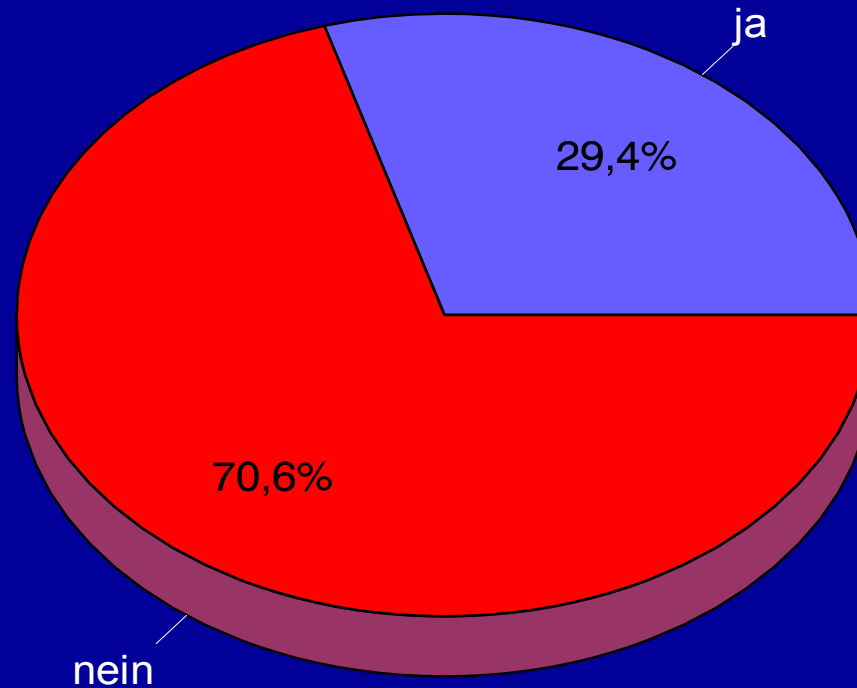
57,1% wurden eigenen Angaben zufolge informiert über Nebenwirkungen und Langzeitfolgen

14,3% wurden eigenen Angaben zufolge über alternative Medikamente aufgeklärt



Wurdest Du aufgeklärt über Alternativen?

Alle medikamentös behandelten Patienten



fehlende Angaben = 7

Wie wurde entschieden, dass du Medikamente bekommst?

„Die Ärzte haben entschieden, vom ersten Tag an.“

„Auf der ...Station wurde das von den Ärzten angeordnet.“

„Das hat der Arzt gesagt.“

„Ich hatte schon ein anderes, das wurde dann getauscht.“

„Es wurde einfach gesagt, dass ich welche nehmen soll.“

„Das haben die Ärzte mir mitgeteilt.“

„Ich wurde zusammen mit meinen Eltern gefragt.“

Selbsteinschätzung der Partizipationsmöglichkeiten

- Erstaunlich realistische Selbsteinschätzung der Entscheidungskompetenz: schizophrene Patienten, Patienten mit Persönlichkeitsstörungen und essgestörte Patienten wünschen sich am seltensten bzw. gar nicht, alleine über wichtige Behandlungsentscheidungen bestimmen zu dürfen (Aufnahme, Medikamentengabe, Essensvorgabe etc.)

Qualitätssicherung und Evidence Based Medicine

- Evidence Base Grundvoraussetzung für Definition von Standards
- Standards sollen Klinikern und Patienten Sicherheit geben, Qualitätssicherung setzt Auswertung von Behandlungsergebnissen voraus, AMG verunmöglicht dies derzeit bei Heilversuchen
- Resultat: Standardformulierung trotz mangelnder Evidence Base riskante rechtliche Situation für Patienten und Behandler

Typische und sog. „atypische“ Antipsychotika sind Medikamente der ersten Wahl (Ausnahme Clozapin). Patienten und Eltern sind über erwünschte und unerwünschte Wirkung aufzuklären. Dies gilt auch für andere Medikationen, die im Einzelfall zusätzlich zu den Antipsychotika indiziert sein können (z.B. Lithium, Benzodiazepine, Antidepressiva, Biperiden).

Leitlinie Schizophrenie und verwandte Störungen (S. 5)

Anwendung atypischer Neuroleptika im Rahmen eines individuellen Heilversuchs

- ist kein Verstoß gegen das Verkehrsverbot nach §21 I AMG
 - Aciclovir-Urteil des OLG Köln: Pflicht, Medikamente auch außerhalb des zugelassenen Einsatzbereiches einzusetzen, wenn dies wissenschaftlicher Standard ist.
- Ist eine therapeutische Anwendung und nicht eine „Abgabe“ oder ein „Inverkehrbringen“ im Sinne des AMG
- entspricht (nicht ?) dem Wirtschaftlichkeitsgebot (vgl. Urteil des 1. Senats des Bundessozialgerichts 19.3.2002)

Psychopharmkotherapie der EOS mit vorwiegender Negativsymptomatik

Ein bemühter Arzt will alles richtig machen und hält sich an...

- Erlaubtes Indikationsspektrum
 - klassisches Neuroleptikum starke EPS, Spätdyskinesien...
 - „Aciclovir-Urteil“
- Leitlinie
 - **atypisches Neuroleptikum**
 - klärt aber nicht hinreichend auf
 - „surgibone-Fall“
 - „Kommastellen-Fall“
 - **klärt hinreichend auf**
 - aber Haftungsrisiko für Sorgeberechtigte
 - **Verordnungsfähigkeit** im Rahmen der GKV

-
- Aufklärung über Wirkungen und Nebenwirkungen des Atypikums
 - Nachfragen, Einzelfragen dokumentieren!
 - zur Unterstützung AACAP-Fragenkatalog
 - Aufklärung darüber, dass das Medikament für diese Altersgruppe nicht arzneimittelrechtlich zugelassen ist.
 - Aufklärung über die zugelassene Behandlungsalternative
 - Aufklärung über das Recht, jederzeit den Heilversuch abubrechen
 - Aufklärung über haftungsrechtliche Konsequenzen
 - Informationen über bisherige Behandlungserfahrungen und die Leitlinien der Fachgesellschaften

Sparen auf Kosten der Kinder

Die Neufassung der Arzneimittel-Richtlinien hat in den letzten Monaten für erheblichen Wirbel gesorgt. Die Kassenzentrale Bundesvereinigung befand, daß hier „viel Lärm um nichts“ gemacht werde. So seien zum Beispiel die Verordnungsgrundsätze zu Therapieversuchen in den neugefaßten Arzneimittel-Richtlinien nur redaktionell überarbeitet worden. Auch die geltende Fassung der Richtlinien schließe die Verordnung von nicht zugelassenen Arzneimitteln und die von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Indikationen von der Regelversorgung aus.

Die Verordnung von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Indikationen wird jedoch zur Kardinalfrage, wenn es um die Anwendung moderner Pharmaka im Kindes- und Jugendalter geht. Dies gilt nicht nur im Hinblick auf die Arzneimittel-Richtlinien, sondern auch im Hinblick

auf die Einführung einer Positivliste im Rahmen der Gesundheitsreform 2000. Wird eine solche Liste nur Medikamente verzeichnen, die für eine bestimmte Erkrankung indiziert sind und deren Anwendung als wirtschaftlich gilt? In den letzten Wochen ist nicht nur im Deutschen Ärzteblatt und auf Fachveranstaltungen, sondern auch in der Tagespresse darauf hingewiesen worden, daß rund 80 Prozent der in der Pädiatrie verordneten Medikamente für die entsprechende Altersgruppe nicht zugelassen sind. Auch in der Kinder- und Jugendpsychiatrie gewinnt diese Frage an Bedeutung, vor allem weil sich dort inzwischen der Einsatz atypischer Neuroleptika bewährt hat, die nur für Erwachsene zugelassen sind.

Ziel der geplanten Positivliste ist es, die Verordnung unwirtschaftlicher Arzneimittel zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu verhindern. Die Sozialgerichte ver-

neinen einen Erstattungsanspruch gegen die gesetzlichen Krankenkassen, wenn es um eine Behandlung mit noch nicht zugelassenen Arzneimitteln geht. Sie folgen damit der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts. Danach sind nicht verkehrsfähige Arzneimittel grundsätzlich nicht verordnungsfähig im Sinne des Wirtschaftlichkeitsgebots (SGB V). Als unwirtschaftlich gelten unter anderem Arzneimittel, deren therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist. Die Sozialgerichte schließen vom Fehlen der Wirksamkeitsprüfung, die im Arzneimittelgesetz geregelt ist, auf fehlende Wirtschaftlichkeit. Das Bundesverfassungsgericht hat diese an der formalen Zulassung orientierte Argumentation für verfassungsgemäß erklärt. Die Krankenkassen verfügten mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung über ein eindeutiges und zugängliches Kriterium bei der Entscheidung über die Verordnungs-

Wirtschaftlichkeitsgebot

- Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Off-Label-Use und zur Wirtschaftlichkeit, Relativierung der Urteile von 1999 und 2000 durch das Urteil vom 19.03.02
- Bedingungen für eine wirtschaftliche Verordnung außerhalb zugelassener Indikationsgebiete:
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankungen
 - keine andere Therapie verfügbar
 - Datenlage erlaubt begründete Aussicht auf Behandlungserfolg
- Definition begründete Aussicht auf Behandlungserfolg:
 - Erweiterung der Zulassung bereits beantragt
 - veröffentlichte Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung Phase III
 - klinischer Beleg für Wirksamkeit
 - veröffentlichte Erkenntnisse, die außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnen wurden (vgl. *Dt. Ärzteblatt* 19.4.02 Jahrgang 99, Heft 16)





Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugend-
psychiatrie/Psychotherapie

Prof. Dr. med. Jörg M. Fegert

Steinhövelstraße 5
89075 Ulm

Tel. 0731/500-33544/45

Fax 0731/500-33546

e-mail: joerg.fegert@medizin.uni-ulm.de