

# Off-Label in der täglichen Pädiaterpraxis

## Ein Erfahrungsbericht von Bernhard Sandner

Medikamente werden in der Regel an Erwachsenen getestet und für Erwachsene zugelassen. Somit haben Kinderärzt\*innen oft das Problem eines Off-Label-Gebrauchs. Wir danken dem Kindernetzwerk e.V., dass wir den Artikel nachdrucken durften, und Bernhard Sandner, dass er ihn noch einmal aktualisiert hat.

### ■ Einleitung und Problemstellung

Kinder- und Jugendärzte in Klinik und Praxis kennen von jeher das Problem, bei der medikamentösen Behandlung ihrer Klientel auf Präparate zu setzen, die offiziell noch nicht zugelassen sind. Dies gilt sowohl für Indikationsbereiche und Dosierung eines Medikamentes als auch für die Altersgruppe, so dass von einem »Off-Label«-Gebrauch stets dann zu sprechen ist, wenn mindestens einer der genannten Punkte zutrifft. Insbesondere abhängig vom Lebensalter und Einsatzort (Klinik oder ambulante Versorgung) schwankt der Anteil an Off-Label-Arzneimitteln zwischen 35 und 80 Prozent.

Daraus resultiert für den Arzt ein mehrdimensionales Dilemma, weil einerseits natürlich der pädiatrische Alltag eine Behandlung gemäß wissenschaftlichen Erkenntnissen und Standards erfordert. Andererseits ist aber auch die Sicherheit bei Arzneimitteln unabdingbar, die für Kinder und Jugendliche eingesetzt werden, aber im Falle von Off-Label nicht ausreichend untersucht oder dokumentiert sind. Drittens sind ebenso juristische Aspekte nie außer Acht zu lassen.

### ■ Pädiatrischer Alltag

In der täglichen Praxis ist ein Off-Label-Einsatz von Medikamenten gleichwohl oft unumgänglich, weil eine Verordnung – beispielsweise für bestimmte Altersgruppen nicht geprüfter Medikamente – aufgrund wissenschaftlicher Evidenz erfolgen *muss*. Denn andernfalls sähe sich der Arzt dem Vorwurf einer unethischen Handlungsweise ausgesetzt, die ebenfalls juristische Konsequenzen nach sich ziehen könnte. Jeder Arzt sollte eine Off-Label-Medikation allerdings nur unter den

Voraussetzungen initiieren, dass

- a) eine umfassende und gründliche Aufklärung (Abwägen von Nutzen und Risiko) durchgeführt,
- b) die Zustimmung der Eltern eingeholt wurden und
- c) dementsprechende Dokumentation stattgefunden hat.

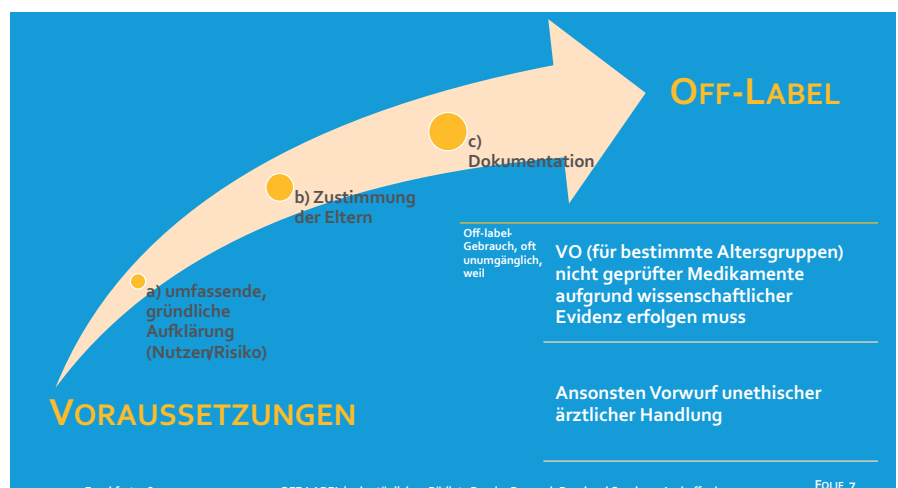
Unabhängig davon kann im Alltag auch schon jetzt die Arzneimittelsicherheit für Kinder und Jugendliche deutlich erhöht werden durch sparsame, evidenzbasierte Ordnungspraxis (Vermeiden pharmakologischer Polypragmasie), ferner durch Beteiligung an sinnvollen klinischen Studien und nicht zuletzt durch Weiterleitung von Alltagserkenntnissen (auch denen über Off-Label-Einsätze) an zentrale Datenbanken. Erst 2017 wurde ein solches digitales Dokumentationssystem über Kinderarzneimittel mit Hilfe eines bundesweiten Innovationsfonds unter dem Namen »KiDSafe« ins Leben gerufen.

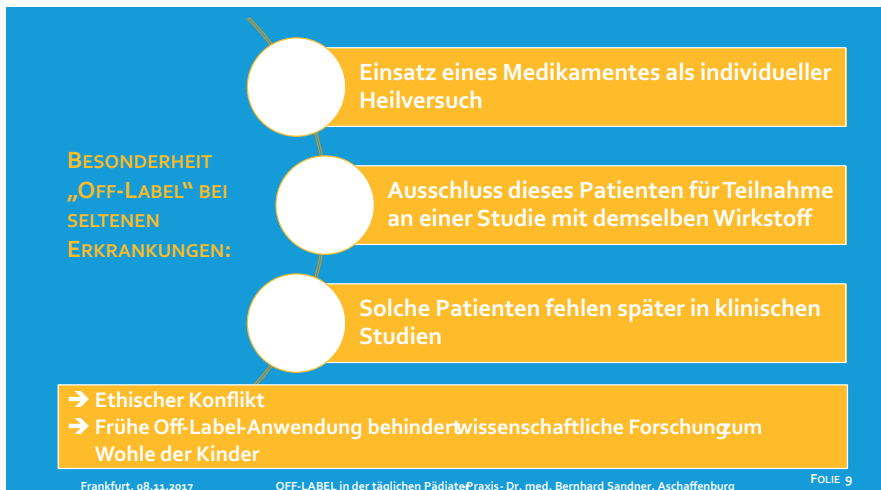
Eine Besonderheit stellt zweifelsohne die Off-Label-Medikation bei seltenen Erkrankungen dar. Hier sollte der Grundsatz gelten: kein zu früher Einsatz – aber auch (aus ethischen Gründen) kein zu später! Der Einsatz eines

Medikamentes als individueller Heilversuch schließt nämlich die Teilnahme dieses Patienten an einer Studie mit demselben Wirkstoff immer aus. Solche Patienten fehlen also oftmals für klinische Studien, so dass letztendlich eine sehr frühe Off-Label-Anwendung die wissenschaftliche Forschung zum Wohle der Kinder behindert. Hemmnisse entstehen aber genauso durch bürokratische Hürden, wie das Beispiel einer MDK-Vorgabe zeigt, die nach begründeter Indikationsstellung den Cannabis-Einsatz mit THC-Anteil empfiehlt, obwohl das angefragte Cannabidiol als wesentlich nebenwirkungsärmer für Kinder bekannt ist. Auf diese Weise werden gesteuerte, evidenzbasierte Verordnungen behindert und keine Hilfestellungen gegeben, unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Kindesalter zu verringern, die eigentlich vermeidbar wären.

Da das Thema Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie ohnehin einen zentralen Stellenwert besitzt, wurde 2007 die Einführung des sogenannten PUMA-Prozesses als vermeintlicher Lichtschweif am Horizont gesehen. PUMA bedeutet *Paediatric Use Marketing Authorization* und beschreibt die Mög-

## PÄDIATRISCHER ALLTAG





lichkeit, in einem vereinfachten Zulassungsverfahren ältere Wirkstoffe auf ihre Wirksamkeit zu testen und kindgerechte Darreichungsformen zu entwickeln. Insgesamt auch gedacht als Anreiz für die Industrie, weil eine Marktexklusivität von zehn Jahren (verlängerter Patentschutz) für dieses Kinderarzneimittel resultiert. Der gewünschte Effekt blieb jedoch aus und bleibt leider eine Rarität, denn nur wenige Präparate haben eine PUMA-Zulassung erhalten: z.B. Midazolam, Propranolol, Glycopyroniumbromid, Melatonin.

Als Grauzone für die Arzneimittelsicherheit darf schließlich die Einnahme von frei verkäuflichen OTC-Präparaten (rezeptfreie, nicht verschreibungspflichtige Medikamente) nicht unerwähnt bleiben, die Kindern von ihren Eltern besorgt werden.

## ■ Perspektiven

Gemeinsame Anstrengungen sind erforderlich, die Sicherheit einer Medikamentenanwendung beim Kind zu verbessern. So kann sich das Kindernetzwerk (an der Seite von Eltern-Power integrierter Patientenorganisationen) an politischer Front – inklusive Krankenkassen – dafür stark machen, notwendige und innovative Arzneimittel und Therapien nicht (immer) allein unter Kostenaspekten zu diskutieren. Auf Elternseite sollte die Teilnahmebereitschaft für klinische Studien gefördert und althergebrachte Vorurteile abgebaut werden. Studien mit Kindern haben stets die Bedeutung, Studien für Kinder zu sein. Auch dürfen sich Eltern heute grundsätzlich darauf ver-

lassen, dass Arzneimitteltestungen im Kindesalter eine strenge Prüfung durch Ethikkommissionen durchlaufen. Auch die Industrie kann natürlich wesentliche Beiträge liefern, indem gerade die forschenden Arzneimittelhersteller weiterhin sicherstellen, dass Kinder am therapeutischen Fortschritt teilhaben und zusätzlich die Studienlandschaft Deutschland gefördert wird. Insbesondere ist zu verhindern, dass gegebenenfalls Kinderstudien nicht weitergeführt werden, weil Unternehmen bereits die lukrative Zulassung im Erwachsenenalter erhalten hatten.

Ärztlicherseits muss für das Problem fehlender Pharma-Zulassungen, mehr noch fehlender Evidenz sensibilisiert und besser informiert werden, damit die Kompetenz der pädiatrischen Pharmakotherapie wesentlich verbessert und ausgebaut werden kann. Gerade wegen der erhaltungswürdigen Therapiefreiheit sollten Ärzte durch Teilnahme an zertifizierten Kursen ihre Kenntnisse über Arzneimittelprüfungen erweitern, weil diese in Medizinstudium und Weiterbildung definitiv zu kurz kommen, jedoch für eine solide Urteilsfindung sowohl in Klinik als auch in Praxis unentbehrlich sind. Nur so lassen sich nämlich die oft (vom Design her) höchst zweifelhaften Anwendungsbeobachtungen vermeiden, denen ohnehin ein schlechter Ruf vorausseilt. Solche – offiziell nicht-interventionelle Studien genannte – Arzneiprüfungen dienen leider immer noch vorrangigen Marketing-Interessen und werden nicht zu Unrecht von *Transparency International* als legalisierte Korruption bezeichnet.

Bereits seit dem Jahre 2001 hat sich die bundesweite pädiatrische Vereinigung *NETSTAP (Netzwerk Kinder- und Jugendärzte für klinische Studien in der Ambulanten Pädiatrie)* dem Ziel verschrieben, sinnvolle Kinderstudien mit praxistauglichem Design und sicherer Rekrutierung, also ausreichenden Patientenzahlen auf den Weg zu bringen und zu begleiten. Inzwischen sind etwa 100 Mitglieder in diesem Netzwerk vereinigt, das Ärzten das Rüstzeug für kompetente, vernetzte Prüfzentren verschafft und in Zukunft – an der Seite interessierter Unternehmen – sogar die bislang eher erfolglosen PUMA-Zulassungen forcieren und auch als Kooperationspartner für das 2017 neu gegründete Dokumentationsprogramm »KiDSafe« fungieren könnte.

## ■ Fazit

»Off-Label« bedeutet nicht zwangsläufig »Off Experience«, und so wird der oft problematische Off-Label-Gebrauch auch weiterhin den klinischen Pädiater-Alltag bestimmen, weil Kinder- und Jugendärzte wiederholt darauf angewiesen sind. Jedoch darf grundsätzlich das im Sinne der Arzneimittelsicherheit nie als unabwendbar gelten und sollte bei allen Akteuren in diesem Kontext die Spannung hochhalten, daran nachhaltig etwas zu ändern, damit die Risiken der Off-Label-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen – insbesondere bei chronisch kranken Patienten – minimiert und über eine rationale Arzneimittelverordnung die Sicherheit der Pharmakotherapie verbessert werden kann.

*Dr. med. Bernhard Sandner, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Sozialpädiatrisch orientierte Versorgung. Der Autor ist langjähriges Vorstandsmitglied bei NETSTAP e.V. sowie Mitglied im pädiatrischen Beraterkreis von Kindernetzwerk und erklärt mit seiner Verpflichtung zur Produkt- und Firmenneutralität, dass keinerlei Interessenkonflikt dem Artikel im Wege steht.*

Literatur beim Verfasser

(Quelle: knw Kindernetzwerk e.V.: Off-Label-Gebrauch im Kindes- und Jugendalter, knwaktiv 25. September 2018 – für GbP 1/2022 leicht überarbeitet und aktualisiert)