

Monatsschr Kinderheilkd 2020 · 168:628–633
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-00869-0>
Online publiziert: 14. Februar 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Redaktion
F. Lagler, Salzburg
W. Rascher, Erlangen



Wolfgang Rascher¹ · Stefan Wimmer¹ · Antje Neubert¹ · Kommission für
Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK)

¹ Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

„Off-label“-Anwendung in der Klinik – Welche Folgen hat ein Urteil des Bundessozialgerichts für die Pädiatrie?

Einleitung

Kinder und Jugendliche erhalten häufig Arzneimittel außerhalb der Zulassung. Eine ausführliche Übersichtsarbeit zeigt, dass im stationären Bereich ca. 42–90 % aller Kinder und Jugendlichen Medikamente außerhalb ihrer Zulassung erhalten und ca. 10–65 % der verordneten Arzneimittel ohne Zulassung eingesetzt werden. Im ambulanten Bereich werden ca. 46–64 % aller Kinder und Jugendlichen mittels Off-label-Anwendung behandelt, und etwa 11–31 % aller verordneten Medikamente sind dabei außerhalb der Zulassung [7].

Ein rechtskräftiges Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) zur Off-label-Anwendung im stationären Bereich kann nun dazu führen, dass Kliniken bei der Off-label-Anwendung mit Regressen rechnen müssen. Darauf wurde am 26.10.2018 in *Deutsches Ärzteblatt* hingewiesen [10]. Das BSG hat entschieden, dass für die Off-label-Anwendung von Medikamenten im stationären Bereich die gleichen Vorgaben für die Übernahme der Kosten durch die gesetzlichen Krankenkasse (GKV) gelten, die schon vor Jahren von den Gerichten für den ambulanten Bereich festgelegt wurden (Urteil BSG, 19.03. 2002 [Az: B1KR37/00R]).

Unter Off-label-Anwendung (Use) wird die Behandlung mit zugelassenen

Medikamenten in nichtzugelassenen Indikationen, Altersgruppen und Dosierungen verstanden. Wenn in der Fachinformation eines Medikaments Kinder und Jugendliche unter den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete) und 4.2 (Dosierung und Dauer der Anwendung) nicht erwähnt sind, verordnet der Arzt ein Medikament ohne Zulassung, ebenso wenn es in einer in der Fachinformation nicht genannten Indikation eingesetzt wird oder eine pädiatrische Altersgruppe unter Abschn. 4.3 (Gegenanzeigen) aufgeführt wird.

Der Arzt hat schon bei der Verordnung einen ethischen Konflikt, da er nicht nach dem Zulassungsstatus, sondern nach dem wissenschaftlichen Standard behandeln muss [11]. Der wissenschaftliche Standard wurde nun vom BSG dahingehend definiert, dass er Erkenntnisse in der Qualität einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III im Vergleich mit der Standardbehandlung oder Placebo vorweisen muss (Az. B 1 KR 1/16 R) [3].

Dies ist in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen v.a. bei Altmedikamenten mitunter schwierig, da die Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen nicht dem wissenschaftlichen Standard entsprechend untersucht wurde. Kinder sind somit bei der Behandlung mit Medikamenten benachteiligt, weil das Risiko für eine Schädigung höher liegt [7, 13]. Das Problem der Off-label-Anwendung bei Kindern ist durch die fehlende Evidenz ein ethisches Dilemma [11].

Im Folgenden sind die relevanten höchstrichterlichen Urteile deutscher Gerichte zur Off-label-Anwendung zusammengefasst, um die wissenschaftliche und rechtliche Basis der Off-label-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zu erörtern. Auch werden der Standpunkt und die Argumentation des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK) deutlicher. Die Gerichtsurteile beinhalten nicht spezifisch pädiatrische Fälle, lassen aber auch Auswirkungen für Kinder- und Jugendkliniken erwarten.

Rechtsprechung

Zunächst erfolgt eine Aufstellung der grundlegenden Gerichtsurteile höchster deutscher Gerichte zur Off-label-Anwendung [12], die über die enge Auslegung nach Regelungen der Arzneimittel-Richtlinie [1] hinausgehen:

1. „Aciclovir-Urteil“ Oberlandesgericht Köln, 30.05.1990, Az. 27U169/89

1.1. Streitfall: Stationäre Off-label-Behandlung einer Herpesenzephalitis bei einem 1,5-jährigen Kind mit Aciclovir: Die Klinik wird verklagt, weil die Therapie zu spät kam und das Kind bleibende Schäden behielt. Nach Ansicht des Krankenhauses war es richtig, mit der Off-label-Therapie erst nach gesicherter Diagnose zu beginnen.

1.2. Entscheidung: **Das Krankenhaus muss Schadenersatz und Schmerzensgeld zahlen.** Die Ärzte haben grobe Behandlungsfehler begangen: Unter anderem hätten sie schon bei Verdacht auf

Die Mitglieder der Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter werden am Beitragsende gelistet.

Tab. 1 Off-label Anwendung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) nach dem Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 13.12.2016, B 1 KR 1/16 R [3]	
<i>Off-label-Anwendung zulasten der GKV kommt nur dann in Betracht, wenn es</i>	
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 <i>begründete Aussicht</i> besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann
<i>Begründete Aussicht erfordert</i>	
1.	Erkenntnisse in der Qualität einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) mit klinisch relevantem Nutzen bei vertretbaren Risiken
2.	Erkenntnisse, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel für die relevante Indikation zugelassen werden kann
3.	Ausschließlich Fallberichte, Fallserien, kleinere epidemiologische Untersuchungen und Übersichtsarbeiten reichen <i>nicht</i> aus

Herpesenzephalitis Aciclovir geben müssen, da dieser Off-label-Einsatz bereits gängige Praxis und die Wirksamkeit in Studien belegt war. In diesem Urteil wird festgelegt, dass der Arzt nach wissenschaftlichem Standard behandeln muss.

2. „Sandoglobulin-Urteil“ BSG, 19.03.2002, Az. B1KR37/00R

2.1. Streitfall: Off-label-Behandlung mit humanen Immunglobulinen (Sandoglobulin®) bei multipler Sklerose: Patient und Krankenkasse streiten über die Übernahme der Behandlungskosten. Nach Ansicht der Krankenkasse ist die Wirksamkeit der Behandlung nicht hinreichend gesichert, und es gibt zugelassene Präparate.

2.2. Entscheidung: Die Krankenkasse muss nicht zahlen. Für einen Off-label-Anwendung zulasten der Krankenkassen müssten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Die Krankheit ist schwerwiegend, d. h. lebensbedrohlich, oder beeinträchtigt die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig.
2. Es ist keine andere (zugelassene) Therapie verfügbar.
3. Aufgrund von Forschungsergebnissen besteht berechtigte Hoffnung auf einen Behandlungserfolg, z. B. weil die Zulassungserweiterung beantragt ist und eine veröffentlichte Phase-III-Studie die Wirksamkeit belegt oder zuverlässige Erkenntnisse veröffentlicht sind, aufgrund derer

in Fachkreisen Konsens über den Nutzen besteht.

Zum ersten Mal werden die Rahmenbedingungen für eine Refinanzierung einer Off-label-Anwendung durch die GKV höchststrichterlich festgelegt (Grundsatzurteil).

3. „Nikolaus-Beschluss“ Bundesverfassungsgericht, 06.12.2005, Az. 1BvR347/98

3.1. Streitfall: Off-label-Behandlung einer Duchenne-Muskeldystrophie mit Thymuspeptiden, Zytoplasma, homöopathischen Mitteln und Bioresonanztherapie bei einem Kind: Eltern und Krankenkasse streiten über die Übernahme der Behandlungskosten. Nach Ansicht der Kasse waren die angewandten Methoden nicht wissenschaftlich anerkannt. Verfassungsbeschwerde nach einem Urteil des BSG.

3.2. Entscheidung: Die Verfassungsbeschwerde ist begründet. Die Kostenübernahme für eine vom Patienten gewählte Behandlungsmethode darf nicht verweigert werden, wenn

1. eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung vorliegt,
2. es keine allgemein anerkannte Behandlung gibt und
3. eine nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

In diesem Urteil wird die von der Rechtsprechung entwickelten Voraussetzungen für die Refinanzierung einer Off-label-Anwendung durch die GKV bestätigt.

4. Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, 18.03.2010, Az. L9KR280/08

4.1. Streitfall: Stationäre Off-label-Behandlung mit Cyclophosphamid bei multipler Sklerose: Klinik und Krankenkasse streiten über die Kostenübernahme. Nach Ansicht der Kasse war keine stationäre Aufnahme nötig, und ambulant hätte sie die Off-label-Therapie nicht zahlen müssen.

4.2. Entscheidung: Die Krankenkasse muss die Behandlung zahlen. Die stationäre Aufnahme war nötig für die angestrebte, leitliniengerechte Therapie. Ob diese einen Offlabel use darstellt, ist unerheblich: Neuartige Behandlungsverfahren sind stationär nur von der Erstattung ausgeschlossen, wenn dazu eine negative Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorliegt.

5. BSG 13.12.2016, Az. B 1 KR 1/16 R (letztes höchststrichterliches Urteil) [3]

5.1. Streitfall: Das BSG hatte über die Revision gegen eine Entscheidung des Landessozialgerichts (LSG) Baden-Württemberg vom 17.11.2015 zu entscheiden. Eine Patientin mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) wollte von ihrer GKV die Kosten für eine i.v.-Immunglobulin-Therapie mit dem Arzneimittel Intratect® zur Behandlung einer Urtikariavaskulitis erstattet bekommen. Die Krankenkasse hatte dies abgelehnt. Sie erklärte, Intratect® sei für die Erkrankung der Patientin nicht zugelassen und für einen zulässigen Off label use fehle es an einer hinreichenden Studienlage. Das Gericht gab der Krankenkasse Recht.

5.2. Entscheidung: Das BSG sah im betreffenden Fall keine zulässige Off-label-Anwendung. Im Rahmen einer Krankenhausbehandlung gelten dieselben engen Voraussetzungen für eine Off-label-Anwendung wie im ambulanten Bereich. Die vorliegenden Fallberichte, Fallserien, kleinere epidemiologische Untersuchungen und Übersichtsarbeiten reichten dem Gericht nicht aus, um von

einer hinreichenden Studienlage auszugehen. Es seien keine Erkenntnisse in der Qualität einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (im Vergleich zu Standard oder Placebo) veröffentlicht (Tab. 1).

Diskussion

Die Urteile zeigen, dass der Arzt nach dem wissenschaftlichen Standard behandeln muss und es eine evidenzbasierte Off-label-Anwendung gibt (Urteil 1). Zudem wurden in den Urteilen 2 und 3 die von der Rechtsprechung entwickelten Voraussetzungen für die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung und zulasten der GKV festgelegt. Dieser Erstattungsrahmen geht über die sehr eingeschränkten Indikationen der Arzneimittel-Richtlinie [1] weit hinaus.

Das für die stationäre Behandlung günstige Urteil des LSG Baden-Württemberg (Urteil 4) wurde durch ein Urteil des BSG (Urteil 5) revidiert, und nun gelten auch für die Off-label-Anwendung im Krankenhaus die gleichen Kriterien wie in der ambulanten Versorgung. Eine Off-label-Anwendung zulasten der Krankenkassen ist nur nach den in Tab. 1 genannten Kriterien möglich [3].

Die Empfehlung einer Off-label-Anwendung in einer Leitlinie ist nicht ausreichend. So ist in der Leitlinie Multiple Sklerose (bei Erwachsenen) zu lesen: „Aufgrund der geringen Evidenz für positive Effekte bzw. potenziell gravierender Nebenwirkungen sollten diese Substanzen allenfalls in Einzelfällen im Sinne eines individuellen Heilversuchs mit entsprechend höheren Anforderungen an Dokumentation und Monitoring eingesetzt werden. Cyclophosphamid kann in Einzelfällen sekundär bei chronisch progredienten Krankheitsverläufen mit rascher Progredienz bei jüngeren Patienten (<40 Jahre) erwogen und dann mit 650 mg/m² Körperoberfläche in 8- bis 12-wöchentlichen Abständen verabreicht werden“ [4]. Für das Gericht war entscheidend, dass die Therapie als Option ohne ausreichende Evidenz enthalten war.

Da laut Gerichtsbeschluss Fallberichte, Fallserien, unkontrollierte Be-

Monatsschr Kinderheilkd 2020 · 168:628–633 <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00869-0>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

W. Rascher · S. Wimmer · A. Neubert · Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK)

„Off-label“-Anwendung in der Klinik – Welche Folgen hat ein Urteil des Bundessozialgerichts für die Pädiatrie?

Zusammenfassung

In zunehmendem Maß wird die Zulassungsüberschreitende Verordnung von Arzneimitteln („off label use“) in der Kinder- und Jugendmedizin problematisiert. Im Jahre 2016 hat ein rechtskräftiges Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) festgelegt, unter welchen Voraussetzungen Medikamente außerhalb der Zulassung in der stationären Versorgung von den gesetzlichen Krankenkassen (GKV) vergütet werden. Es ist zu erwarten, dass der Medizinische Dienst der Krankenkassen (MDK) die Zulassungsüberschreitende Anwendung bei teuren Medikamenten, für die z. B. ein Zusatzentgelt gezahlt wird, überprüft und die Klinik dann einen Regress fürchten muss.

Auch hat das Urteil des BSG Folgen für die Leitlinienentwicklung. Ziel des Artikels ist die Darstellung von 5 höchstrichterlichen Urteilen deutscher Gerichte (1990–2016) über die Off-label-Anwendung sowie die Konsequenzen und mögliche Lösungsansätze für die Pädiatrie. Auch wenn die meisten Gerichtsurteile die Erwachsenenmedizin betreffen, haben die Urteile Auswirkungen auf die Verordnung von Medikamenten bei Kindern.

Schlüsselwörter

Medikamente · Off-label-Anwendung · Kinder · Zulassung · Rechtsprechung · Leitlinien

Off-label use in hospitals—what consequences does a verdict of the Federal Social Court have for pediatrics?

Abstract

The off-label prescription of medicines is becoming increasingly more problematic in pediatric and adolescent medicine. A legally binding judgment of the Federal Social Court (BSG) in 2016 has determined under which prerequisites statutory health insurance companies (GKV) can reimburse off-label prescription in inpatient care. It is to be expected that in future the medical service of the health insurance companies (MDK) will inspect the off-label prescription of expensive drugs for which an additional fee is paid and consequently the hospitals face the risk that reimbursement will be

denied. The judgement of the BSG also has consequences for the development of guidelines. The aim of the article is the presentation of five supreme court judgments of German courts (1990–2016) on off-label use and the consequences and possible solution approaches for pediatrics. Although most court decisions involve adult medicine, the judgments affect the prescription of medicines for children.

Keywords

Medication · Off label use · Children · Approval · Court · Guidelines

obachtungsstudien oder Reviews nicht zu einer Refinanzierung der Off-label-Anwendung ausreichen, muss für eine Off-label-Anwendung die Evidenz quasi durch eine kontrollierte Phase-III-Studie hinterlegt sein, da nur so die Off-label-Anwendung wissenschaftlich begründet werden kann. Auch Leitlinien, in denen zwar die Anwendung empfohlen wird, aber die Basis der Anwendung z. B. durch Hinweis auf Studiendaten oder ein systematisches Review fehlt, werden nicht ausreichen, einen Regress zu vermeiden. Somit wird das BSG-Ur-

teil auch weitreichende Auswirkungen auf die Leitlinienerstellung haben. Bei allen Therapieempfehlungen muss die entsprechende Evidenz z. B. durch eine systematische Recherche in der Leitlinie hinterlegt sein.

Die Rechtsprechung berücksichtigt Fälle von Erwachsenen und behandelt nicht die besonderen Probleme der Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen. Aber die neue Rechtsgrundlage zeigt schon erste Auswirkung in MDK-Gutachten bei Kindern. Ein Off-label-Anwendung kann bei einer lebens-

bedrohenden Krankheit eines Kindes notwendig werden, wenn die zugelassene Therapie nicht wirksam ist und/oder es keine geeigneten Therapiealternativen gibt. Bei teuren Medikamenten mit Zusatzentgelt muss die Verschreibung gut begründet sein und der Nachweis der nichtausreichenden Wirkung der zugelassenen Therapie geführt werden (fehlende Therapieoption). Idealerweise sollte in Zukunft eine Genehmigung bei der Krankenkasse eingeholt werden. Eine Off-label-Anwendung bedarf der wissenschaftlichen Evidenz und darf nicht in Erwägung gezogen werden, wenn das Medikament im Rahmen eines pädiatrischen Prüfplans („paediatric investigation plan“) bei der Patientengruppe geprüft werden soll (Evidenzgenerierung). Klinische Forschung für Kinder darf nicht durch einen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln verhindert oder sogar umgangen werden [11].

Konsequenzen für die Kliniken

Anders als bisher muss v.a. bei Medikamenten mit Zusatzentgelt die Sozialgesetzkonformität einer Off-label-Anwendung analog den oben genannten bekannten Kriterien geprüft werden. Andernfalls muss mit einer Streichung des entsprechenden Zusatzentgelts bei der Krankenhausvergütung bei Prüfung durch den MDK gerechnet werden. Wenn der Patient ausschließlich für die Gabe des Medikaments stationär oder teilstationär behandelt wird, kann die Kasse eine primäre oder sekundäre Fehlbelegung gelten machen, wenn die Notwendigkeit einer stationären Überwachung nach Gabe eines Arzneimittels nicht mehr gültig ist, weil das Medikament ohne die vorliegenden Voraussetzungen für eine Off-label-Anwendung eingesetzt wurde. In diesem Fall entfällt die Vergütung der stationären oder teilstationären Behandlung vollständig.

Das BSG hat einem für Krankenhäuser günstigen Rechtsstandpunkt nun eine Absage erteilt, weil die unterschiedlichen gesetzlichen Ausgestaltungen bezüglich der Regelung des § 137c Abs. 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V sich nur auf neuartige Behandlungsmethoden (NUB)

beziehen [2]. Der G-BA überprüft auf Antrag des Spitzenverbandes der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zulasten der GKV im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Darunter fallen zulassungsübergreifende Arzneimittelanwendungen aber nicht. Deshalb dürfen stationär behandelten gegenüber ambulant behandelten Patienten keine besseren Bedingungen zukommen. Für die Off-label-Anwendung von Medikamenten gelten bei der Behandlung im Krankenhaus dieselben engen Voraussetzungen wie im ambulanten Bereich [6].

Es ist damit zu rechnen, dass der MDK in Zukunft Zusatzentgelte hinsichtlich des zulassungskonformen Einsatzes überprüft. Für Medikamente in der Off-label-Anwendung, die mit der Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Pauschale abgegolten werden, ergeben sich keine Änderungen, d.h., in diesen Fällen ist kein Regress zu befürchten, es sei denn, sie werden zur Weiterbehandlung im ambulanten Bereich verschrieben.

Empfehlungen

1. Zulassungsstatus kennen, Fachinformation lesen. Wenn irgend möglich, zugelassene Medikamente verwenden.
2. Bei Off-label-Anwendung die wissenschaftliche Basis in der Krankenakte hinterlegen (z. B.):
 - a) Zulassung bei Erwachsenen (in der Indikation) erteilt, Krankheit bei Kindern und Jugendlichen hat die gleiche Pathogenese, Übertragbarkeit ist möglich, keine zugelassenen Therapie für Kinder bekannt, es ist keine Alternative zur Off-label-Therapie gegeben.
 - b) Gute Evidenz bei Erwachsenen (dort auch keine Zulassung in

der Indikation), aber gleiche Pathogenese (z. B. Rituximab bei granulomatöser Polyangiitis [früher Wegener-Granulomatose] oder nach Organtransplantation), wenn die bisherige Therapie nicht ausreichend wirksam ist oder wegen unerwünschter Wirkung nicht möglich ist.

- c) Zulassung in gleicher Indikation, aber in einer anderen Altersklasse (z. B. Therapie einer Uveitis bei Kindern im Alter unter 2 Jahren) (ohne Off-label-Gabe von Methotrexat und Adalimumab drohende Amblyopie).
 - d) Wenn keine Notfallbehandlung, Genehmigung bei der Krankenkasse einholen.
3. Bei gut begründeter Indikation einer Off-label-Medikation, die von der Krankenkasse streitig gestellt wird, gemeinsam mit der Rechtsabteilung der Klinik das Klageverfahren vor dem Sozialgericht erwägen.

Handlungsoptionen

Zulassungsüberschreitende Anwendungen können nach Beauftragung vom G-BA über die Expertengruppe Off-Label am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs nach § 35b Absatz 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V bewertet werden, mit der Frage, ob eine Off-label-Anwendung wissenschaftlich begründet ist [5]. Die Expertengruppe Off-Label gibt den wissenschaftlichen Sachstand an das Bundesministerium für Gesundheit und den G-BA weiter, die aufgrund des wissenschaftlichen Erkenntnisstands die Kostenübernahme durch die GKV bei einer Off-label-Anwendung festlegen können [5].

Eine Aufstellung, welche Medikamente in nichtzugelassener Indikation über die GKV verordnungsfähig sind, findet sich in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [1]. In dieser Liste (letzte Änderung in Kraft getreten am 13.07.2018) sind aber auch die Medikamente aufgelistet, die nach Prüfung durch die Expertengruppe nicht ver-

Infobox Entscheidungsweg bei geplanter Off-label-Anwendung

- Wenn irgend möglich, zugelassene Medikamente verwenden
- Wissenschaftliche Basis in der Krankenakte hinterlegen (z. B.)
 - Bisheriges Therapiearsenal ausgeschöpft (bisherige Therapie unwirksam oder wegen Nebenwirkung nicht einsetzbar)
 - Indikation bei Erwachsenen und gleicher Krankheit zugelassen, keine zugelassene Therapie für Kinder bekannt
 - Gute Evidenz bei Erwachsenen bei gleicher Krankheit, keine andere Therapiealternative
 - Zulassung in gleicher Indikation, aber nur in einer anderen Altersklasse. Keine andere Therapieoption
 - Wenn keine Notfallbehandlung, Genehmigung bei der Krankenkasse einholen

ordnet werden dürfen. Als *Beispiele* seien angeführt [1]:

- Off-label-verordnungsfähig: Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter, Mycophenolatmofetil bei Myasthenia gravis, intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Myasthenia gravis.
- *nicht* Off-label-verordnungsfähig: Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen, IVIG bei HIV/Aids im Erwachsenenalter (auch als Adjuvans).

Auf jeden Fall ist es für die Kliniker notwendig, die zugelassenen Indikationen zu kennen (s. auch ZAK-Datenbank mit den Fachinformationen, <https://www.zak-kinderarzneimittel.de/>) und bei zulassungsüberschreitender Anwendung nicht nur die Patienten und ihre Eltern zu informieren, sondern auch zu prüfen, ob die wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz des Medikaments ausreicht, um eine Prüfung durch den MDK zu bestehen (Infobox).

Bisher hat der MDK regelmäßig nur die Notwendigkeit, Richtigkeit und Dauer einer stationären Behandlung überprüft. Aufgrund des Urteils kann er bei den Zusatzentgelten prüfen, ob die Anwendung des Medikaments, für das ein Zusatzentgelt in Rechnung gestellt wird,

auch indikationsgerecht und zulassungskonform erfolgt ist.

Pädiater werden in Zukunft neue, v. a. teure Medikamente, die ausschließlich für Erwachsene zugelassen sind, nicht mehr bei Kindern einsetzen können, ohne einen Regress zu fürchten. Somit ergibt sich bei neuen Medikamenten die Notwendigkeit, Kinder umgehend nach den pädiatrischen Prüfplänen (Paediatric investigation plan) der pharmazeutischen Unternehmer für die Studien zu rekrutieren. Kinder können dann durch Teilnahme an klinischen Studien die neuen Medikamente erhalten und dazu beitragen, dass diese auch zeitnah für Kinder zugelassen werden. Alternativ bleibt nur die Möglichkeit, vorab von der Krankenkasse auf Antrag die Zustimmung einzuholen und im Notfall den Einsatz wissenschaftlich individuell für den Patienten zu begründen.

Ob lebenswichtige Medikamente, die derzeit ohne Zulassung z. B. in der pädiatrischen Onkologie eingesetzt werden, von der Expertengruppe Off-Label [5] oder der Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) [8] in Zukunft bearbeitet werden, ist offen. Im Errichtungserlass von 2008 der KAKJ ist zwar als Aufgabe aufgeführt „zu Arzneimitteln, die nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen zugelassen sind, den anerkannten Stand der Wissenschaft dafür festzustellen, unter welchen Voraussetzungen diese Arzneimittel bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden können“ [8], aber bisher wurde der KAKJ diesbezüglich noch kein Arbeitsauftrag vom BfArM oder Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erteilt.

Wir Pädiater sind aufgefordert, durch systematische Reviews die Evidenz von Medikamenten zusammenzustellen, die wir im Off-label-Status verordnen. Ein Ansatz dafür ist eine evidenzbasierte Dossierungsdatenbank für Kinder, die derzeit im Rahmen des durch den Innovationfonds geförderten Projektes „KiDSafe“ wissenschaftlich untersucht wird [9]. In dieser Datenbank ist der zulässige Off-label-Einsatz für viele Medikamente durch hinterlegte systematische Reviews nachzulesen. Aber neue Medikamente, die nur in der Klinik eingesetzt werden, sind teilweise noch nicht recherchiert und damit

noch nicht in die Datenbank eingegangen. Bei Weiterentwicklung des Projekts ist es denkbar, hier eine evidenzbasierte Therapieempfehlung zu hinterlegen. Ohne entsprechende Daten aus kontrollierten Studien mit Kindern wird dies jedoch nicht möglich sein. In Zukunft wird eine Expertenmeinung oder eine Leitlinie ohne Darlegung der wissenschaftlichen Basis nicht ausreichen, eine Off-label-Anwendung bei Kindern zu rechtfertigen. Wir sind aufgefordert, durch klinische Studien die evidenzbasierte Arzneimitteltherapie bei Kindern zu verbessern.

Fazit für die Praxis

Bei der Verordnung von Medikamenten mit Zusatzentgelt muss der verordnende Arzt den Zulassungsstatus kennen und bei Off-label-Anwendung die Evidenz hinterlegen, um einen Regress zu vermeiden. Die Benachteiligung der Kinder bei der Arzneimitteltherapie muss in der Politik und Öffentlichkeit bekannt gemacht werden, und die Dringlichkeit für klinische Studien zum Nachweis der Evidenz eingefordert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher
Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
Loschgstraße 15, 91054 Erlangen, Deutschland
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

Mitglieder der Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK). Prof. Dr. Reinhard Berner (Dresden); Prof. Dr. Joachim Boos (Münster); Prof. Dr. Bernhard Erdlenbruch (Minden); Priv. Doz. Dr. Jost Kaufmann (Köln); Dr. Dirk Mentzer (Langen); Prof. Dr. Antje Neubert (Erlangen); Dr. Dr. Helmut Pabel (Herford); Prof. Dr. Wolfgang Rascher (Erlangen); Dr. Sabine Scherer (Bonn); Prof. Dr. Matthias Schwab (Stuttgart); Prof. Dr. Norbert Wagner (Aachen); Prof. Dr. Fred Zepp (Mainz, Vorsitzender)

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Rascher, S. Wimmer und A. Neubert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/>#tab/beschluesse/details/3413. Zugriffen: 22. Dez. 2018
2. Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus. https://dejure.org/gesetze/SGB_V/137c.html. Zugriffen: 15. Dez. 2018
3. Bundessozialgericht Urteil vom 13.12.2016, B 1 KR 1/16 R. <http://juris.bundessozialgericht.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bsg&Art=en&nr=14499>. Zugriffen: 31. Jan. 2019
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014) Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Leitlinie Entwicklungsstufe: S2e, 2012, Ergänzung August 2014. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_abgelaufen.pdf. Zugriffen: 22. Dez. 2018
5. Expertengruppe Off Label am BfArM. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene_Arzneimittel/Expertengruppen_OffLabel/_node.html. Zugriffen: 15. Dez. 2018
6. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung, § 137c. https://www.gesetze-im-internet.de/sjb_5/BJNR024820988.html. Zugriffen: 31. Jan. 2019
7. Kimland E, Odland V (2012) Off-label drug use in pediatric patients. Clin Pharmacol Ther 9:796–801
8. Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ). https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittel_fuer_Kinder/KAKJ/_node.html. Zugriffen: 22. Dez. 2018
9. Neubert A, Urschütz M, Schwab Rascher MW (2019) KidSafe-Verbesserung der Arzneimitteltherapie-sicherheit bei Kindern und Jugendlichen. Kinder Jugendarzt 50:30–33
10. Neelmeier EM (2018) Vorsicht beim Off-Label Use. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/202054/Recht-Vorsicht-beim-Off-Label-Use>. Zugriffen: 15. Dez. 2018 (Dtsch Arztebl 115 (43): Rubrik Recht)
11. Rascher W (2017) Fehlende Medikamentenzulassungen für Kinder – ein ethisches Dilemma. Pädiatrie. Sonderh Ethik Kinderheilkd 29:32–34
12. Rojahn J, Stute A (2012) Off-Label-Use: Zwischen Freiheit und Pflicht. Lege artis 2:10–15
13. Wimmer S, Neubert A, Rascher W (2015) The safety of drug therapy in children. Dtsch Arztebl Int 112:781–787

Korinthenberg R., Panteliadis C.P., Hagel C. (Hrsg.)

Neuropädiatrie

Evidenzbasierte Therapie

München: Elsevier GmbH 2020, 3. Aufl, 488 S., (ISBN: 978-3-437-23077-6), Gebunden; 109,- EUR

Angesichts enormer Fortschritte in moderner Diagnostik sowie der Einführung neuer kausaler Therapieansätze erlebt das Fachgebiet Neuropädiatrie in den letzten Jahren enorme Entwicklungen. Diagnostische Fortschritte vor allem in den Bereichen der Bildgebung, der Metabolik und Genetik eröffnen erweiterte Kenntnisse zur Ätiologie zahlreicher neuropädiatrischer Krankheitsbilder, einschließlich seltener Epilepsien und Enzephalopathien, Entwicklungsstörungen, neuro-metabolischer und -immunologischer sowie neuromuskulärer Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund kommt zudem der Implementierung einer strukturierten Transition in die Versorgungsstrukturen der Erwachsenenmedizin eine zunehmend wichtige Bedeutung zu.

Die neue Ausgabe des kompakten Werkes **Neuropädiatrie. Evidenzbasierte Therapie** hat sich vor diesem Hintergrund die Aktualisierung von Therapieempfehlungen zu einem umfassenden Spektrum neuropädiatrischer Erkrankungen zum Ziel gesetzt und spricht somit Kinderärzte und Neuropädiater in Weiterbildung sowie erfahrene Fachärzte gleichermaßen an. Als praktische Orientierungshilfe werden etablierte, neue und (einzelne) zukünftige Therapien nach Evidenzstärke klassifiziert und von den Fachexperten differenziert und kritisch gewürdigt. In die aktualisierte Ausgabe wurde als neues Kapitel das Thema „Transition chronisch kranker und behinderter Jugendlicher in die Strukturen der Erwachsenenmedizin“ aufgenommen. Neben etablierten Themen der Entwicklungsneurologie werden Therapiekonzepte bei seltenen genetischen, neurometabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen unter besonderer Beachtung spezifischer krankheitsmodifizierender Behandlungen bis hin zu Genomik-orientierten Therapieansätzen detailliert dargestellt und evidenzbasiert diskutiert. Insbesondere wird im Kapitel „Neuromuskuläre Erkrankungen“ den neuen therapeutischen Entwicklungen einschließlich genterapeutischer Ansätze mit einem in Bezug auf Evidenzstärken dis-

kutierten Überblick Rechnung getragen und ein Ausblick auf mögliche zukünftige Optionen gegeben. Der Leser erhält umfassende Informationen zu den aktuellen Entwicklungen in der Behandlung von immunvermittelten Erkrankungen des ZNS bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Multipler Sklerose und Autoimmun-Enzephalitiden. Therapieempfehlungen aus der Neuroonkologie, zu hereditären und erworbenen Bewegungsstörungen sowie zu zerebrovaskulären Erkrankungen sind weitere Inhalte. Detaillierte Updates zu neuropädiatrisch relevanten Aspekten der Ophthalmologie, Pädaudiologie, der Schmerztherapie und Neurorehabilitation stellen zudem eine wertvolle Weiterentwicklung des Buches dar.

Das Buch zeichnet sich durch eine umfassende und verständliche Vermittlung komplexer und klinisch relevanter Themen unter Einbeziehung zahlreicher Abbildungen und Übersichtstabellen aus. Es ist als wertvoller Begleiter für evidenzbasierte neuropädiatrische Therapieentscheidungen in Klinik und Praxis zu empfehlen.

R. Trollmann (Erlangen)