



# **Off-label Anwendung, aber mit Evidenz**

Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen,  
Arzt für Kinder- und Jugendmedizin,  
Vorstandsmitglied der AkdÄ

# Interessenserklärung

## Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

**1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition** – Nein

**2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit**

Als Mitglied der AkdÄ habe ich den G-BA und das IQWiG beraten und Gutachten erstellt.

**3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds** - Nein

**4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz** - Nein

**5. Honorare** - Nein

**6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen** - Nein

**7. Andere finanzielle Beziehungen**

Reisekostenerstattungen zu Sitzungen der AkdÄ (BÄK)



# Herausforderung bei der Pharmakotherapie

Die Ärztin und der Arzt haben schon bei der Verordnung einen ethischen Konflikt, da sie nicht nach dem Zulassungsstatus, sondern nach dem **wissenschaftlichen Standard** behandeln müssen.

## Off-label Anwendung

Zulassungsüberschreitender Einsatz:

1. Indikation
2. Dosierung
3. Patientengruppen
4. Applikationsweg
5. Darreichungsformen
6. Behandlungsdauer
7. Vorgeschriebenen Vor- oder Begleittherapie



# Thesen zur Off-label Anwendung

Zulassungsüberschreitender Einsatz:

1. kann medizinisch geboten und notwendig sein,
2. kann den bestimmungsgemäßer Gebrauch darstellen,
3. kann von der GKV erstattet werden.

## Aber:

Zulassungsüberschreitender Einsatz:

1. kann der Arzt für das Produkt haften müssen,
2. kann durch unerwünschte Wirkung schädigen,
3. kann zum Arzneimittel-Regress führen.
4. Muss durch Evidenz belegt sein
5. Aber wissenschaftliche Evidenz bedeutet nicht Expertenmeinung (z.B. in einer Leitlinie oder in der Erfahrungsmedizin)

# „Aciclovir-Urteil“ Oberlandesgericht Köln, 30.05.1990, Aktenzeichen 27U169/89



## Streitfall:

Stationäre off-label-Behandlung einer **Herpesenzephalitis** bei einem 1,5-jährigen Kind mit Aciclovir:

Klinik wurde verklagt, **Therapie zu spät**, Kind bleibende Schäden  
Ansicht des Krankenhauses: **off-label-Therapie** war rechens,  
aber erst nach gesicherter Diagnose.

## Entscheidung:

**Das Krankenhaus muss Schadenersatz und Schmerzensgeld zahlen.** Ärzte **grober Behandlungsfehler**:

Schon bei Verdacht auf Herpesenzephalitis war Aciclovir indiziert; off-label-Einsatz war bereits gängige Praxis und die **Wirksamkeit in Studien belegt**.



# Bundessozialgericht 13.12.2016, Aktenzeichen B 1 KR 1/16 R

## Streitfall:

Revision Entscheidung des Landessozialgerichts (LSG) Baden-Württemberg vom 17.11.2015.

Patientin mit **systemischem Lupus erythematoses (SLE)** wollte von ihrer gesetzlichen Krankenversicherung die Kosten für eine **intravenöse Immunglobulin-Therapie** mit Intratect® zur Behandlung einer **Urtikariavaskulitis** erstreiten.

Die Krankenkasse hatte dies abgelehnt. Intratect® für die Indikation nicht zugelassen und für eine zulässigen off-label-Anwendung fehlt eine hinreichenden Studienlage. Das Gericht gab der Krankenkasse Recht.



# **Bundessozialgericht 13.12.2016,** **Aktenzeichen B 1 KR 1/16 R**

Entscheidung:

**Das Bundessozialgericht 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.**

Fallberichte, Fallserien, kleinere epidemiologische Studien 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** (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht.



**Off-label-Anwendung** zulasten der GKV kommt nur dann in Betracht, 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.

### **Begründete Aussicht erfordert**

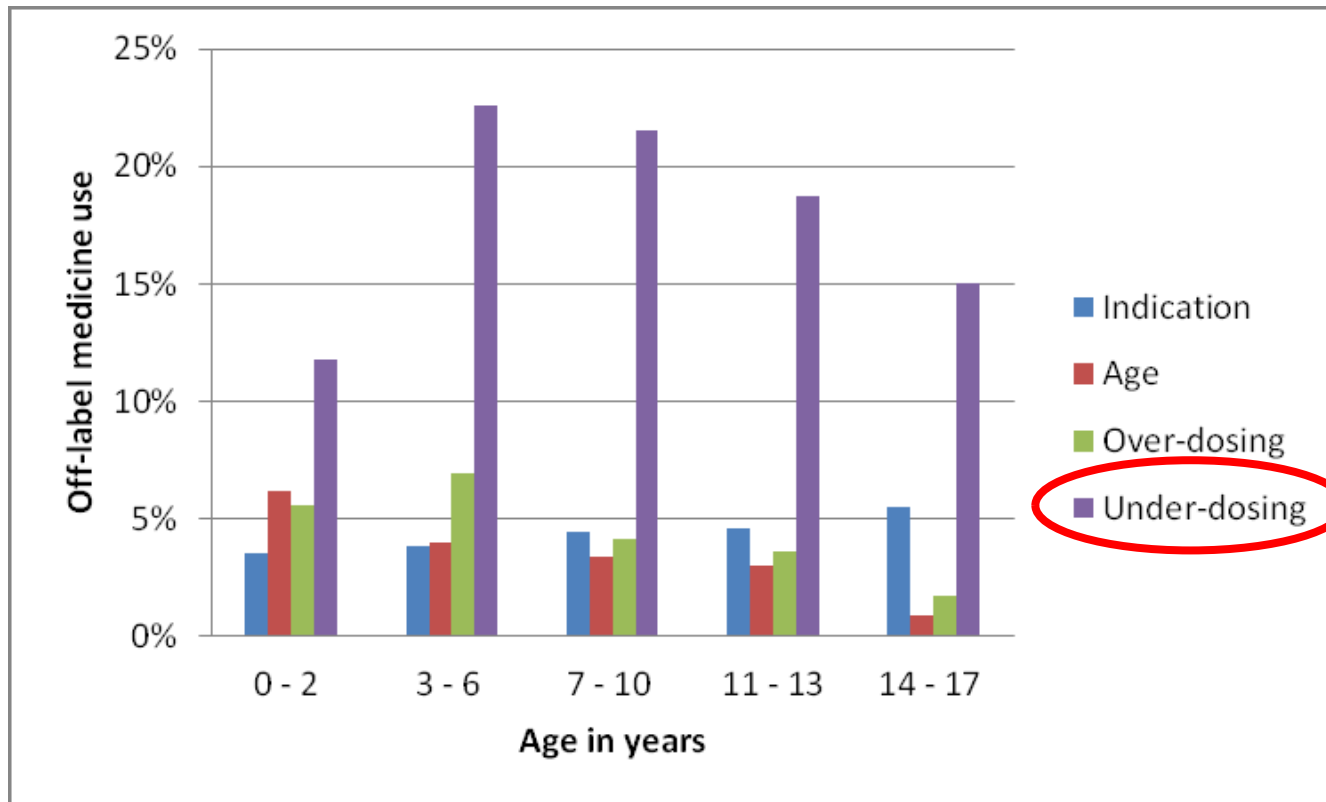
1. Erkenntnisse in der Qualität einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) mit klinisch relevantem Nutzen bei vertretbaren Risiken.
2. Erkenntnisse, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel für die relevante Indikation zugelassen werden kann.
3. Ausschließlich Fallberichte, Fallserien, kleinere epidemiologische Untersuchungen und Übersichtsarbeiten reichen nicht aus.





# Off-Label in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe (ambulant)

In den letzten 7 Tagen erhielten von 17.450 Kindern und Jugendlichen:  
8.899 (50,9%) 14.588 Medikamente (1,62 pro Pat.), (38,8% Selbstmed.)  
**Off-label:** Kinder und Jugendliche: 40,2%, Medikamente: 30,0%



**Knopf H et al.**  
**BMC Public Health.**  
**2013; 13:631**

## Fallbericht:

6 Monate alter Junge, 7,8 kg, Cerebraler Krampfanfall

Krampfanfall bei Fieber – Diazepam Rectiole 2 x 2,5 mg

Nicht ausreichend wirksam – **Intraossäre Nadel** – (i.o.)

Gabe von **Lidocain** (Lidocard® 2%) 10 mg i.o. zur  
Schmerzstillung

- Midazolam 3 mg i.o.

Abfall der Herzfrequenz, Arrhythmie (Torsade de Pointes)

Therapierefraktärer Herz-Kreislauf-Stillstand

# Nicht-sachgerechte Off-Label Anwendung

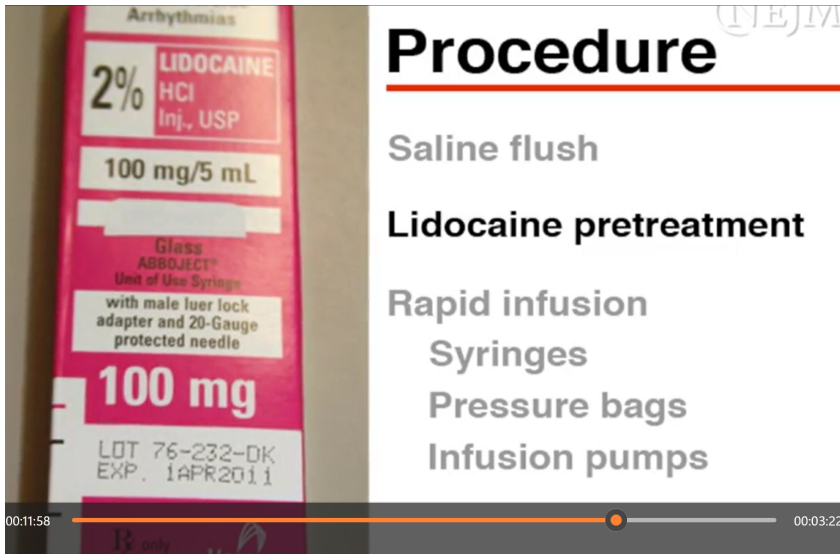
Intraossärer Zugang als Übertherapie, ohne ausreichende Therapiealternative, u.a. intranasale Gabe von Midazolam.

Cerebraler Krampfanfall: Kein Grund für prophylaktische intraossäre Schmerztherapie mit Lidocain

Widersprüchliche Applikation: Lidocain intraossär – lokal („intraossäre Regionalanästhesie“)!

Leichtfertige gefährliche off-label Anwendung und Empfehlung einer ‚lokal-systemischen‘ Schmerztherapie bei Kindern ohne Evidenz.

# Nicht-sachgerechte intraossäre Schmerztherapie mit Lidocain (Off-Label Anwendung)



Bei wachen Kindern:  
Intraossären  
Schmerztherapie mit  
Lidocain in einer Dosis von  
0,5 mg/kg

**Datenlage inakzeptabel**

**Nagler J, Krauss B. Videos in clinical medicine.  
Intraosseous catheter placement in children. N Engl J  
Med. 2011 Feb 24;364(8):e14**

# Leserbrief

Thim T, Løfgren B, Grove EL. Intraosseous catheter placement in children. *N Engl J Med.* 2011; 364:2171; author reply 2171

Wirksamkeit und Sicherheit einer intraossären Lidocaingabe wird bezweifelt, da es keine belastbaren Daten gibt.

Die Antwort der Autoren des Videos war nicht überzeugend.

**Problem:** Empfehlung einer systemischen Gabe von Lidocain bei wachen Kinder mit Schmerzen bei intraossärer Infusion wird in die Leitlinien übernommen.

**AWMF-Register 001 / 042** Die intraossäre Infusion in der Notfallmedizin.

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-042l\\_S1\\_Der-intraossaere-Gefaesszugang-in-der-Notfallmedizin\\_2018-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-042l_S1_Der-intraossaere-Gefaesszugang-in-der-Notfallmedizin_2018-02.pdf)

Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, et al. **European Resuscitation Council** Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation.* 2021; 161:327-387

**Empfehlungen zur off-label Anwendung in Leitlinien müssen Datenlage recherchieren und die Evidenz belegen.**



# AkdÄ-Mitteilung

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“

## Intraossäre Gabe von Lidocain zur Schmerztherapie bei pädiatrischen Patienten – eine nicht sachgerechte, potenziell gefährliche Off-Label-Empfehlung

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 119  
| Heft 48 | 2. Dezember 2022

Aus Sicht der AGNN sollen die Veröffentlichungen und die kritische Haltung der AkdÄ Anlass geben, um die Standardarbeitsanweisungen für Notfallsanitäterinnen und Notfallsanitäter zu überarbeiten und in diesem Punkt anzupassen. Außerdem sollen Training und Anwendung des intraossären Zugangs sowie der Schmerzbehandlung bei Kindern für alle in der Notfallmedizin Tätigen aktualisiert und an die Empfehlungen angepasst werden.

### Interessenkonflikt

---

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

### Autorinnen/Autoren

---

Dr. med. Florian Reifferscheid und der Vorstand der AGNN e.V.

### Korrespondenzadresse

---

Arbeitsgemeinschaft in Norddeutschland  
tätiger Notärzte (AGNN) e.V.

**Notarzt 2023; 39: 19**



# Off-label Anwendung: Gratwanderung zwischen notwendiger Versorgung und Regress

- Verordnungsfähigkeit nach Evidenz (Phase III-Studie oder nur Beobachtungsstudien, well established use)?
- Erstattungsfähigkeit – Einzelantrag bei der Krankenkasse
- Erstattungsfähigkeit – über G-BA nach Evidenzlage (SGB V § 35c – Aufnahme in die Arzneimittelrichtlinie)
- PUMA Zulassung (paediatric use marketing authorisation) (10 Jahre Unterlagenschutz soll die Marktexklusivität des kindgerechten Präparats sichern).

# Aufnahme in die Arzneimittel-Richtlinie § 35c SGB V

Anlage VI zum Abschnitt K Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. off-label-use)

Teil A Arzneimittel, die ..... verordnungsfähig sind  
**Erwachsene: Topiramate zur Migräneprophylaxe**

Teil B Wirkstoffe, die ..... nicht verordnungsfähig sind  
**Kinder und Jugendliche: Topiramate zur Migräneprophylaxe**

10.07.2019

Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c SGB V zur Anwendung von „Amitriptylin, Topiramate zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“

[https://www.kbv.de/media/sp/Schnelluebersicht\\_Arzneimittel.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/Schnelluebersicht_Arzneimittel.pdf)





# PUMA-Zulassung

Seit 2008 in der EU **nur 6 Arzneimittel** mit PUMA zugelassen:

- Midazolam                      bukkale Applikation (akuter Krampfanfall)
- Propranolol                    Therapie von proliferativen Hämangiomen
- Glycopyrronium              Hemmung des Speichelflusses
- Hydrocortison                Neugeborene und Kleinkinder
- Melatonin                      Schlafstörung bei Autismus
- Vigabatrin                      Krampfanfälle Säuglingen und Kleinkinder

# Arzneimittelinformationssystem für Kinder

Kinderformularium.DE

Home Änderungsverzeichnis Neuigkeiten Zusatzinformationen Datenschutz Disclaimer Nutzungshinweise UAW-Meldung

Suche Wirkstoff oder Handelsname ...

Monographien 548

1. ERKLÄR-MONOGRAPHIE  
Fertigarzneimittelnamen, Synonyme, ggf. weitere ATC-Codes desselben Wirkstoffs

Abacavir  
Ziagen®

Abatacept  
Orencia®

Acetazolamid  
Diamox®, Glaupax®, Acemit®

Acetylcystein  
Bromuc®, ACC®, NAC®, Flumucil®; Syn: N-Acetylcystein

Acetylsalicylsäure  
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®, Syn: ASS

Aciclovir - kutan  
Zovirax, Acic®

Aciclovir - okulär  
Acic®-Ophthal®, Acivisio®, Virupos®, Xorox®, Zovirax®


Aciclovir - oral und intravenös  
Acic®, Wariviron®, Zovirax®

Über das Kinderformularium

Das Kinderformularium.DE stellt unabhängige, evidenzbasierte Informationen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung. Die Informationen werden regelmäßig aktualisiert.

Die Entwicklung und Etablierung der Datenbank wird durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Rahmen des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland gefördert (PaedDos1, Förderkennzeichen 2516ATS002; PaedDos2, Förderkennzeichen 2519ATS006; PaedDos3, Förderkennzeichen 2522ATS002).

Gefördert durch:

 Bundesministerium für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages

Privater Modus

Wenn der private Modus aktiviert ist, speichert die Webseite diese Daten nicht auf Ihrem Gerät.

Privaten Modus deaktivieren



Bereitstellung und Anwendung des aktuell verfügbaren Wissens über Kindermedikamente (evidenzbasierte off-label Anwendung)



## Lidocain

[Vergleiche ...](#)[Kommentare](#)[Speichern](#)

Nierenfunktionsstörungen



Ähnliche Wirkstoffe



Unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Kontraindikationen  
Warnhinweise und  
Vorsichtsmaßnahmen



Wechselwirkungen



Referenzen



Änderungsverzeichnis

### Arrhythmien

#### o 1 Monat bis 18 Jahre

[2]

- **Initialdosis:** 1 mg/kg/Dosis in 2-3 Minuten, max: 3 mg/kg/Tag. Kumulative Dosen. Bei Bedarf Initialdosis nach 5-10 Minuten wiederholen (max. 2x).
- **Erhaltungsdosis:** 0,5 - 1,5 mg/kg/Stunde, Dauerinfusion.
- Bei einer intravenösen Infusion über mehr als 24 h kann die Eliminationsgeschwindigkeit abnehmen. Eine Senkung der Infusionsgeschwindigkeit kann erforderlich sein.  
*Behandlung durch oder nach Rücksprache mit fachärztlichem Personal (Schwerpunkt Kinderkardiologie), das Erfahrung in der Anwendung von Lidocain in dieser Indikation hat.*  
*Es wurden keine Studien bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit von Lidocain bei Kindern mit Arrhythmien publiziert.*

off-label

### Neonatale epileptische Anfälle

#### Intravenös

#### o Frühgeborene, Gestationsalter < 36 Wochen und 0,8 bis 1,5 kg

[3]

- **Initialdosis:** 2 mg/kg in 10 min
- **Erhaltungsdosis** : 5 mg/kg/h über 4 h, dann folgendermaßen ausschleichen:  
2,5 mg/kg/h über 6 h  
1,25 mg/kg/h über 12 h, danach vollständig absetzen
- **EKG-Kontrolle während der Verabreichung, da Herzrhythmusstörungen auftreten können.**  
**Bei wiederkehrenden Anfällen: Levetiracetam verabreichen**

off-label

# Fazit

Off-label Anwendung erfordert die Kenntnis der Evidenz

**Erwachsene:** Off-label Empfehlungen in Leitlinien reichen nicht zur Refinanzierung durch die Kostenträger, es muss die Evidenz (durch eine hochwertige Studie) hinterlegt werden.

**Kinder und Jugendliche:**

Off-label Anwendung sind zur sachgerechten Pharmakotherapie notwendig und werden refinanziert, aber es muss die Evidenz (z.B. durch Beobachtungsstudien, well established use) hinterlegt werden und ist abhängig von den Therapiealternativen.

Evidenz für Kinder und Jugendliche ist hinterlegt im:

