

Update Zulassung von Psychopharmaka für Minderjährige in Deutschland und Österreich

Mercedes Huscsava*, Wien, Martin Reinhardt*, Rostock, Paul L. Plener, Wien/Ulm, Jörg M. Fegert, Ulm, und Michael Kölich, Rostock

Die psychopharmakotherapeutische Behandlung im Kindes- und Jugendalter bleibt durch ein geringes Repertoire an zugelassenen Substanzen gekennzeichnet. In diesem Beitrag wird ein Update zur Zulassungslage in Deutschland und Österreich gegeben. Wenngleich die Zahl der zugelassenen Arzneimittel nur gering angestiegen ist, so ergaben sich zum Teil Veränderungen in der Zulassung. Die Datenlage zur Wirksamkeit und zur Versorgungspraxis dagegen erhöht sich kontinuierlich. Hinsichtlich der Rechtslage zum „Off-Label-Use“ haben sich keine Veränderungen ergeben, die Expertengruppe „Off-Label“ beim BfArM hat sich bisher noch mit keinen Substanzen für die Behandlung psychischer Störungen bei Minderjährigen im engeren Sinne befasst.

Schlüsselwörter: Psychopharmaka, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Zulassung, Off-Label-Use

Psychopharmakotherapie 2020;27:44–52.

Bereits Grau et al. (2015) [8] haben einen Überblick über die zugelassenen Substanzen und die Evidenz einzelner Substanzen bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter gegeben. Der vorliegende Beitrag soll auf Basis des Beitrags von Grau et al. ein Update hinsichtlich der Zulassung und der Veränderungen von Zulassungen geben.

Hinsichtlich der Versorgungsepidemiologie ergaben sich in den letzten Jahren einige neuere Erkenntnisse. Ein systematischer Review hat für Deutschland aufgezeigt, dass es steigende Verordnungshäufigkeiten insbesondere bei Psychostimulanzien und Antipsychotika gibt, wobei bei den Stimulanzien im Jugendalter inzwischen sogar ein Rückgang zu verzeichnen ist. Die absolut höhere Zahl an Verordnungen ist auf die Verordnung von zwischenzeitlich zugelassenen Stimulanzien für Erwachsene zurückzuführen [1, 6]. Scholle et al. (2019) [15] konnten bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Langzeitverlauf zeigen, dass über einen 5-Jahres-Zeitraum nur ein Drittel der mit ADHS diagnostizierten Kinder und Jugendlichen jemals eine Medikation erhielt (1/10 erhielt nur Psychotherapie). Mehr als ein Viertel der medikamentös behandelten Kinder und Jugendlichen erhielten zusätzlich zur Medikation Psychotherapie. Eher wahr-



Update: Licensed psychopharmaceuticals for use in children and adolescents in Germany and Austria

The number of licensed psychopharmaceuticals for the treatment of children and adolescents to date remains limited. This report provides an update on the respective substances in Germany and Austria. Although the total number of thus licensed pharmaceuticals increased only slightly, there have partly been changes in the scope of individual licenses. In contrast, the evidence concerning efficacy and established medical practice increases continuously. There have been no changes in the jurisdiction concerning “off-label-use”; the Commission “Off-Label-Use” of the G-BA has not yet dealt with any substances for use in treatment of psychiatric disorders in children and adolescents.

Key words: psychopharmaceuticals, child and adolescent psychiatry, licensing, off-label-use

scheinlich war eine medikamentöse Behandlung bei Jungen, bei einem ADHS mit Hyperaktivität, und wenn zusätzliche Störungen wie Depression, Entwicklungsstörungen oder Störung des Sozialverhaltens vorlagen [15]. Dies sind aus der Praxis nachvollziehbare Parameter, die zeigen, dass es in der Versorgung in Deutschland keineswegs so ist, dass generell eine psychopharmakologische Behandlung vorschnell eingeleitet wird. Die steigenden Verordnungen für Antipsychotika im sogenannten „behavioral use“ sind inzwischen bereits länger

* geteilte Erstautorschaft

Dr. Mercedes Huscsava, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, E-Mail: mercedes.huscsava@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Paul L. Plener, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, und Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm, Steinhoevelstraße 5, 89075 Ulm

Dr. Martin Reinhardt, **Prof. Dr. Michael Kölich**, Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter, Universitätsmedizin Rostock, Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock, E-Mail: michael.koelch@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. Jörg M. Fegert, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm, Steinhoevelstraße 5, 89075 Ulm, E-Mail: joerg.fegert@uniklinik-ulm.de

bekannt; hier ist der Trend offenbar, dass vor allem Jugendliche häufiger behandelt werden als früher. Ebenso werden Antipsychotika bei bestimmten psychiatrischen Störungen wie Tic-Störungen oder Autismus häufiger verordnet [6]. Bezüglich der Antidepressiva haben sich für Deutschland in den letzten beiden Jahren keine neuen Versorgungsdaten ergeben. Der DAK-Bericht (2019) [9] zeigt auf, dass im Jugendalter etwa 20 % der mit einer Depression diagnostizierten Betroffenen Antidepressiva erhielten, wobei Mädchen häufiger als Jungen mit Antidepressiva behandelt werden.

Zur Evidenz haben sich keine bahnbrechenden neuen Erkenntnisse ergeben. In einigen Metaanalysen wurden beispielsweise die Daten zu Antidepressiva ausgewertet und die Ergebnisse sind recht übereinstimmend mit früheren Studien: Es liegen nur für einige wenige Antidepressiva hinreichende Daten vor, die deren Wirksamkeit in den Indikationen Depression, Angst und Zwang belegen. Die Effektstärken für Zwangsstörungen scheinen aber kleiner zu sein als früher angenommen [10]. Evidenz für den Einsatz von zum Beispiel Venlafaxin bei Minderjährigen besteht weiter nicht.

Veränderungen in der Zulassung können sich einerseits durch Vorlage von Daten im Rahmen eines Zulassungsverfahrens bei der European Medicines Agency (EMA) oder dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ergeben oder aber im Rahmen von Kinder-Worksharing-Verfahren der EMA, bei denen analysiert wird, wie die Datenlage zu bereits vorhandenen Arzneimitteln ist, und ob sich auch ohne entsprechende Zulassungsstudien aufgrund der Datenlage eine Zulassung rechtfertigen lässt. Im Rahmen des regulären Zulassungsverfahrens ist entscheidend, dass der Antragsteller Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels belegen kann. Die Zulassung wird für ein Arzneimittel für den Einsatz bei einer bestimmten Patientengruppe (Altersgruppe) bei bestimmten Erkrankungen (Indikation) erteilt, ein Einsatz außerhalb der Altersgruppe oder der Indikation gilt dann als „off Label“.

Andererseits bestehen sowohl in Deutschland als auch in Österreich einige vor allem historische Zulassungen, die auf heute kaum mehr verwertbaren oder akzeptierten Studien beruhen. Zum Teil werden diese Zulassungen inzwischen (europaweit) überarbeitet, beispielsweise durch die Kinderarzneimittelkommission (KAKJ) beim BfArM im Rahmen der europäischen Harmonisierung der Fachinformationen. So können Zulassungen wegfallen oder eingeschränkt werden, wenn diese nicht durch entsprechende Studien unterlegt sind, und wenn nicht entsprechende Daten oder klinische Notwendigkeiten bestehen. Ein Beispiel hierfür ist Haloperidol, das bisher ab einem Altersbereich von drei Jahren mit breiter Indikation zugelassen war, inzwischen aber sinnvollerweise eine eingeschränktere Indikation hat.

Der Zulassungsstatus eines Psychopharmakons ist mitunter durchaus dynamisch. Häufig kommt es basierend auf neuen

Erkenntnissen oder dem Auslaufen von bestimmten Präparaten zu Änderungen der Zulassungsbereiche. Insofern kann diese Übersicht nur den Stand zur Jahresmitte 2019 referieren. Behandler tragen selbst Verantwortung, sich jeweils entsprechend aktuell zu informieren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, einen aktuellen Überblick über im Fachbereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie gängige und für Minderjährige in Deutschland und/oder Österreich zugelassene psychotrope Pharmaka zu geben.

Methodik

Für die in Deutschland zugelassenen Psychopharmaka erfolgte eine Recherche in den Online-Datenbanken von „ROTE LISTE“ [13] bzw. „fachinfo.de“ [5] und „Gelbe Liste Online“ [7]. Die Recherche der in Österreich zugelassenen Pharmaka erfolgte über das „Arzneispezialitätenregister“ [2] des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen. Anhand der aktuell gültigen ATC-Klassifikation von 2019 [3] wurden folgende Medikamentenklassen ausgewählt:

N03 (Antiepileptika; nur Valproinsäure, Lamotrigin, Carbamazepin), N05 (Psycholeptika) mit N05A (Antipsychotika), N05AN (Lithium), N05B (Anxiolytika) und N05C (Hypnotika und Sedativa), sowie N06 (Psychoanaleptika) mit N06A (Antidepressiva) und N06B (Psychostimulanzien, ADHS-Medikamente, Nootropika).

Diese wurden analog zur Vorarbeit von Grau et al. anhand der Einordnung von Mühlbauer et al. [11] als „zugelassen“ oder „nicht zugelassen“ bewertet.

Es wurden insgesamt nur rezeptpflichtige, chemisch definierte Substanzen berücksichtigt, nicht jedoch Phytopharmaka und Mischpräparate.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Recherche sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst. Die Tabellen sind dabei nach einem einheitlichen Schema gegliedert:

Zunächst werden die Psychopharmaka mit Zulassung sowohl in Deutschland als auch in Österreich alphabetisch dargestellt. Bei bestehenden Detailunterschieden in den Zulassungsumfängen werden die Spezifika jeweils mit dem ISO-Länderkürzel „DE“ für Deutschland und „AT“ für Österreich angeführt. Es folgen Psychopharmaka mit Zulassungen in nur einem der beiden Länder. Psychopharmaka, die etwa anhand von Leitlinien oder der Fachliteratur regelmäßig Verwendung finden, jedoch weder in Deutschland noch Österreich eine Zulassung in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen haben, folgen am Tabellenende. Präparate, die unter Berücksichtigung aller Altersgruppen und inhaltlichen Indikationen in nur einem der beiden Länder zugelassen sind, werden in den Tabellen auch gesondert gelistet (betrifft sowohl Substanzen mit einem „Label“ als auch „off Label“ gebrauchte Präparate).

N03 Antiepileptika

In dieser ATC-Klasse werden hier nur Wirkstoffe mit stimmungsstabilisierender und phasenprophylaktischer Wirkung aufgeführt (Tab. 1).

N05 (Psycholeptika)

N05A (Antipsychotika) und N05AN

(Lithium)

Die dargestellten Zulassungen der Antipsychotika (Tab. 2) betreffen ausschließlich die orale Darreichungsform; antipsychotische Depotpräparate sind im Kindes- und Jugendalter insgesamt „off Label“. Intramuskulär zu verabreichende Antipsychotika beispielsweise zur „Akutmedikation“ sind bis auf Levomepromazin- und Promethazin-Injektionslösung in Deutschland ebenfalls „off Label“, in Österreich sämtlich „off Label“.

Angaben zum Zulassungsstatus von Lithium sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

N05B (Anxiolytika)

N05BA Benzodiazepine

In Tabelle 4 werden nur Benzodiazepine aufgeführt, die eine Zulassung für Kinder und Jugendliche für eine psychiatrische Indikation haben; so fehlt beispielsweise Clobazam, da nur eine Indikation zur Epilepsiebehandlung besteht. Lorazepam wurde aufgrund der häufigen Verordnungsroutine trotzdem aufgeführt.

Andere Anxiolytika

Angaben zum Zulassungsstatus von anderen Anxiolytika sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

N05C (Hypnotika und Sedativa)

Im Bereich der Barbiturate, Aldehyde (z. B. Chloralhydrat) und Benzodiazepin-verwandten Substanzen (Zopiclon, Zolpidem) gibt es keine für Kinder und Jugendliche zugelassenen Präparate.

N05CD (Benzodiazepine)

Auch hier werden nur Benzodiazepine aufgeführt, die eine Zulassung zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen bei einer psychiatrischen Indikation haben (Tab. 6). Viele Wirkstoffe dieser Klasse haben vor allem die Zulassung zur Analgosedierung im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe sowie zur Allgemeinanästhesie und zur Sedierung auf Intensivstation. So ist beispielsweise Lormetazepam nur zur „Prämedikation und postoperativ bei chirurgischen und diagnostischen Eingriffen“ bei Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Tab. 1. Zulassungsstatus von Antiepileptika (ATC-Klasse N03) bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen ausschließlich in Deutschland/in Österreich „off Label“			
Carbamazepin	Ab 6 J.	Prophylaxe manisch-depressiver Phasen	Nach Lithium
„off Label“ < 18 J.			
Valproat retard	„off Label“ < 18 J.	Manische Episoden + Phasenprophylaxe	Nach Lithium, cave: weibliche Patienten
Lamotrigin	„off Label“ < 18 J.	Phasenprophylaxe depressiver Episoden bei bipolarer Störung	Langsame Eindosierung, nicht für Akuttherapie manischer/depressiver Phasen, cave: Hautreaktion

Andere Hypnotika und Sedativa

Die Angaben zu weiteren Hypnotika und Sedativa sind in Tabelle 7 zusammengefasst. In der ATC-Klassifikation wird Promethazin als Hypnotikum aufgeführt. In diesem Artikel haben wir uns jedoch für die Zuordnung zu den Antipsychotika entschieden.

N06 (Psychoanaleptika)

N06A (Antidepressiva)

Bei den meisten Antidepressiva finden sich inzwischen allgemeine Hinweise zur antidepressiven Behandlung bei Kindern und Jugendlichen.

Monoaminoxidasehemmer, selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI; Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Reboxetin) und andere Antidepressiva (Mirtazapin, Bupropion, Tianeptin, Agomelatin) besitzen keine Zulassung für Kinder und Jugendliche.

In der Wirkstoffgruppe der nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmer finden sich Wirkstoffe mit zum Teil unterschiedlicher Zulassung je nach Hersteller. Daher wurden hier explizit die Hersteller bzw. Markennamen mit aufgenommen.

Als Beispiel für einen komplexen Zulassungsstatus soll Clomipramin-neuraxpharm® dienen: In der Fachinformation [12] findet sich einerseits der Satz „Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten zur Behandlung von depressiven Erkrankungen nur im Ausnahmefall mit Clomipramin behandelt werden.“ Danach finden sich pädiatrische Dosierungsangaben ab fünf Jahren, was faktisch eine Zulassung zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit depressivem Syndrom, Zwangsstörung, Phobien bedeutet. Unter Warnhinweisen findet sich andererseits dann der Vermerk: „Clomipramin-neuraxpharm® sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden“, was nach der Definition von Mühlbauer et al. (2009) [11] dem Status „nicht zugelassen“ entspricht.

Tab. 2. Zulassungsstatus von Antipsychotika (ATC-Klasse N05A) bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen in Deutschland und Österreich			
Aripiprazol	Ab 15 J.	Schizophrenie	
	Ab 13 J.	Mäßige bis schwere manische Episoden (bipolare Störungen)	Für bis zu 12 Wochen, < 18 J.: Phasenprophylaxe = „off Label“
Clozapin	Ab 16 J.	Therapieresistente Schizophrenie	Cave: Agranulozytose und Myokarditis; genaue Definition „therapieresistent“ siehe Fachinformation
Haloperidol	Ab 13 J.	Schizophrenie	Nach Versagen anderer therapeutischer Maßnahmen
	Ab 6 J.	Schwere Aggressionen bei Autismus	
	Ab 10 J.	Tic-Störung bei starker Beeinträchtigung	
Paliperidon	Ab 15 J.	Schizophrenie	
Risperidon	Ab 5 J.	Aggressionen bei Verhaltensstörung und unterdurchschnittlicher Intelligenz	Für bis zu 6 Wochen; besondere Überwachung < 18 J.: Behandlung der Schizophrenie = „off Label“
Sulpirid	Ab 6 J.	Akute und chronische Schizophrenie	DE: „strenge fachärztliche Nutzen-Risiko-Abwägung“ < 18 J.: Behandlung der therapieresistenten Depression = „off Label“
Tiaprid	DE: „Kinder“ AT: ab 12 J.	DE: „Neuroleptika-induzierte Spätdyskinesien, vorwiegend oro-bucco-lingualer Art“ AT: „Dyskinesien und Bewegungsanomalien“	DE: „fachärztliche Nutzen-Risiko-Abwägung“; Tics = „off Label“
Ziprasidon	Ab 10 J.	Manische oder gemischte Episoden bei bipolarer Störung	< 18 J.: Phasenprophylaxe = „off Label“ (fragliche Wirksamkeit)
Zugelassen ausschließlich in Deutschland/in Österreich „off Label“			
Amisulprid	Ab 15 J.	Akute und chronische Schizophrenien (produktive und primär negative Zustände)	„Sofern Behandlung absolut erforderlich ist“
Melperon	Ab 12 J.	Erregungszustände, Schlafstörungen, Psychosen, „Psychoneurosen“	
Levomepromazin	Ab 16 J.	Erregungszustände bei psychotischen Syndromen und manischen Episoden	Auch zur Kombinationstherapie bei chronischen oder schweren Schmerzen
Chlorprothixen	Ab 3 J.	Erregungszustände im Rahmen akut psychotischer Syndrome; manifforme Syndrome	„Bereits bei niedrigen Dosierungen Störungen des Bewegungsablaufs“
Zugelassen ausschließlich in Deutschland (insgesamt keine Zulassung in Österreich)			
Pipamperon	Keine Einschränkungen	Erregungszustände, Schlafstörungen	„Unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“
Pimozid	Ab 3 J.	Chronische schizophrene Psychosen	„off Label“ bei Tic-Störungen
Promethazin	Ab 2 J.	Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankung	„Nur bei zwingender Indikation“; nicht bei Schlafstörungen
„off Label“ < 18 J.			
Cariprazin	„off Label“ < 18 J.	Schizophrenie	Zulassung Ende 2017
Olanzapin	„off Label“ < 18 J.	Schizophrenie; manische Episoden; Phasenprophylaxe (bipolare Störung)	Bei Kindern und Jugendlichen: erhöhte Gefahr metabolischer Nebenwirkungen
Quetiapin	„off Label“ < 18 J.	Schizophrenie; manische u. depressive Episoden (bipolare Störung); Phasenprophylaxe; Add-on bei Depression	Bei Kindern und Jugendlichen: erhöhte Gefahr metabolischer Nebenwirkungen; eher niedrige Dosierung wählen
Zuclopenthixol	„off Label“ < 18 J.	Erregungszustände bei geistiger Behinderung und Demenz; akute und chronische Schizophrenie; Manie	„Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen“

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 3. Zulassungsstatus von Lithium (ATC-Klasse N05AN) bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen ausschließlich in Deutschland/in Österreich „off Label“			
Lithiumcarbonat	Ab 12 J.	Phasenprophylaxe (auch schizoaffektive Psychose und Major Depression); manische Episoden; akute Depression (Therapieresistenz)	Gegebenenfalls in Kombination mit Neuroleptika oder Antidepressiva
Zugelassen ausschließlich in Deutschland (insgesamt keine Zulassung in Österreich)			
Lithiumsulfat	Ab 12 J.	Phasenprophylaxe (auch schizoaffektive Psychose und endogene Depression); Manische und hypomane Zustände	Auch in Kombination mit Neuroleptika

Tab. 4. Zulassungsstatus von Benzodiazepinen als Anxiolytika (ATC-Klasse N05BA) bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen in Deutschland und Österreich			
Bromazepam	DE: ohne Altersbeschränkung AT: Ab 6 J.	Akute und chronische Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände	Nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, Behandlung so kurz wie möglich
Diazepam	DE: Ab 6 Monaten	Akute und chronische Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände	„Nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“/„nur bei zwingender Indikation“
	AT: ab 1 J. (10 kg KG)	Initiale Behandlung von akuten schweren Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen	Gilt nur für den Rektaltubus
	AT: Ab 6 J.	Angst und Spannungszustände, kurzfristig bei Schlafstörungen, Alkoholentzugstherapie	„Nur bei zwingender Indikation“
Zugelassen ausschließlich in Deutschland/in Österreich „off Label“			
Oxazepam	Ab 6 J.	Akute und chronische Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände	„Nur unter besonders sorgfältiger Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“
„off Label“ < 18 J.			
Lorazepam	„off Label“ < 18 J.	Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände	Ab 6 J. zur Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen

KG: Körpergewicht

Tab. 5. Zulassungsstatus von Hydroxyzin (ATC N05BB01) und Buspiron (ATC N05BE01) bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen ausschließlich in Deutschland / in Österreich „off Label“			
Hydroxyzin	Ab 10 J.	Psychogen bedingte Schlafstörungen	Ab 6 J. bei Juckreiz und zur Prämedikation < 18 J.: Behandlung von Angst- und Spannungszuständen = „off Label“
„off Label“ < 18 J. (Zulassung nur in Deutschland, in Österreich insgesamt keine Zulassung)			
Buspiron	„off Label“ < 18 J.	Angstzustände	Nicht wirksam bei generalisierter Angststörung

Aufgrund der bei diesen Substanzen komplexeren Unterschiede in den Zulassungsumfängen in Deutschland und Österreich sind manche Präparate doppelt gelistet (Tab. 8).

N06B (Psychostimulanzien, ADHS-Medikamente, Nootropika)
Die Angaben zu dieser Wirkstoffgruppe sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Im vorliegenden Kontext sind ausschließlich Substanzen aus der ATC-Klasse N06BA (zentral wirksame Sympathomimetika) von Bedeutung.

Tab. 6. Zulassungsstatus von Benzodiazepinen als Hypnotika/Sedativa (ATC-Klasse N05CD) bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen ausschließlich in Deutschland/in Österreich „off Label“			
Midazolam	„Kinder und Jugendliche“	DE: Schlafstörung (nur Lösung zum Einnehmen, ein Hersteller) [Analosedierung, Allgemeinanästhesie, Sedierung auf Intensivstation]	„Nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“
Nitrazepam	„Kinder und Jugendliche“	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	Nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses; verschiedene Hersteller schließen explizit „Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen“ aus
Zugelassen ausschließlich in Deutschland (insgesamt keine Zulassung in Österreich)			
Flurazepam	„Kinder und Jugendliche“	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	Nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Tab. 7. Zulassungsstatus von anderen Hypnotika und Sedativa bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen in Deutschland und Österreich			
Melatonin (ATC N05CH01)	2–18 J.	Schlafstörung (Insomnie) bei Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom	„Wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren“ Cave: Unterschiede im Zulassungsumfang nach Hersteller!
Zugelassen ausschließlich in Deutschland/in Österreich „off Label“			
Doxylamin (ATC N05CM21)	Ab 6 Monaten	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen (nur Lsg.)	< 18 J. nach Rücksprache mit dem Arzt
Zugelassen ausschließlich in Österreich/in Deutschland „off Label“			
Diphenhydramin (ATC N05CM20)	Ab 12 J.	Kurzzeitbehandlung von Ein- und Durchschlafstörungen	Nach zweiwöchiger Einnahme reevaluieren! DE: ab 3 Jahren zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen zugelassen AT: (auch als Hypnotikum/Sedativum): Saft zugelassen ohne Altersbeschränkung, Ampullen ab 2 Jahren, Dragees ab 12 Jahren
„off Label“ < 18 J. (Zulassung nur in Deutschland, in Österreich insgesamt keine Zulassung)			
Clomethiazol (ATC N05CM02)	„off Label“ < 18 J.	Prädelir, Delirium tremens und akute Entzugssymptome	„Unter kontrollierten stationären Bedingungen“

Diskussion

Wie in der Übersicht gezeigt, hat sich im Bereich der Psychopharmaka wenig Veränderung im Bereich der Zulassung für Kinder und Jugendliche ergeben. Aufgrund der Harmonisierung der Fachinformationen wurde beispielsweise bei Haloperidol eine Einschränkung der historischen Zulassung vorgenommen, die aus fachlicher Sicht auch sinnvoll ist. Insgesamt ist festzustellen, dass die Möglichkeiten zum Einsatz von zugelassenen Arzneimitteln im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie sich nicht wesentlich verbessert haben. Weiterhin bleibt das Problem bestehen, dass Präparate mit identischem Wirkstoff, jedoch von unterschiedlichen Herstellern unterschiedliche Zulassungen (sowohl bezogen auf das Alter, wie auch auf die Indikation) haben können. Hieran merkt man,

dass die formalistische Zulassung, die letztlich auch davon abhängt, ob ein Hersteller eine Zulassung beantragt, in der Praxis zu absurden Situationen führen kann und nicht immer sinnvoll ist.

Das Zulassungsverfahren beinhaltet die Prüfung, ob ein Arzneimittel wirksam und unbedenklich ist und die erforderliche pharmazeutische Qualität vorliegt. Die dazu notwendigen Zulassungsunterlagen werden von dem pharmazeutischen Unternehmer eingereicht, der das Arzneimittel auf den Markt bringen möchte. Bestandteile der Zulassungsunterlagen sind analytische, pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfungen sowie entsprechende Sachverständigengutachten. Nicht zuletzt ist die genaue Beschreibung des vorgesehenen Pharmakovigilanz- bzw. Risikomanagement-Systems Teil der

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 8. Zulassungsstatus von Antidepressiva (ATC-Klasse N06A) bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen in Deutschland und Österreich			
Amitriptylin	Saroten®, Amineurin® u. a.: ab 6 J.	Therapieresistente Enuresis nocturna	„Kein Ansprechen auf alle anderen Verfahren“
Clomipramin	DE: -1A® ab 6 J. -neuraxph.® ab 5 J. AT: ab 5 J.	Zwangsstörungen	AT: Zulassung gilt nur für Anafranil®-Dragees, nicht für Retardtabletten
Fluoxetin	Ab 8 J.	Mittelgradige bis schwere Depression	Cave: lange Halbwertszeit < 18 J.: Behandlung von Bulimie und Zwangsstörung = „off Label“
Fluvoxamin	Ab 8 J.	Zwangsstörungen (in AT für max. 10 Wochen)	2-mal tgl. einzunehmen < 18 J.: Behandlung von Depression = „off Label“
Sertralin	Ab 6 J.	Zwangsstörungen	Cave: QTc-Zeit-Verlängerung < 18 J.: Behandlung von Depression = „off Label“
Zugelassen ausschließlich in Deutschland/in Österreich „off Label“			
Amitriptylin	-neuraxph.® und -dura® ab 6 J.	Depressive Erkrankungen	„Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abwägen“
Clomipramin	Anafranil® ab 5 J. -neuraxph.® ab 5 J.	Funktionelle Enuresis nocturna (Zwangsstörungen – bereits oben erwähnt) Depressive Syndrome, Phobien	„Nach Ausschluss organischer Ursachen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts“ „Behandlung von depressiven Erkrankungen nur im Ausnahmefall“ + „sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden“
Opi Pramol	Je nach Hersteller: ab 6 J.	Generalisierte Angststörung; Somatoforme Störungen	
Zugelassen ausschließlich in Deutschland (insgesamt keine Zulassung in Österreich)			
Doxepin	Ab 12 J.	Depressionen, Angstsyndrome; leichte Entzugssymptome	„Nur in Ausnahmefällen“
Imipramin	Ab 5 J.	Enuresis, Pavor nocturnus	Depressionen = „off Label“
„off Label“ < 18 J.			
Citalopram	„off Label“ < 18 J.	Depressive Erkrankung; Panikstörung	
Escitalopram	„off Label“ < 18 J.	Major Depression, Panikstörung, soziale Phobie, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung	
Mirtazapin	„off Label“ < 18 J.	Depressive Erkrankung	
Paroxetin	„off Label“ < 18 J.	Siehe Escitalopram + posttraumatische Belastungsstörung	
Trazodon	„off Label“ < 18 J.	Depressive Erkrankung mit oder ohne Angstkomponente oder Schlafstörungen	
Venlafaxin	„off Label“ < 18 J.	Episoden einer Major Depression, Rezidivprophylaxe, generalisierte Angststörung, soziale Angststörung, Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie	

Zulassungsunterlagen. Die gesetzliche Grundlage der Zulassung in Deutschland ist § 21 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG), dort sind die inhaltlichen Anforderungen an die Zulassungsunterlagen in den §§ 22 bis 24 festgelegt. In Österreich bildet

ebenfalls das AMG die gesetzliche Grundlage. Generell wurden die Arzneimittelgesetze europaweit möglichst harmonisiert, um EU-rechtskonform zu sein und die Verfahren zu erleichtern. Die meisten Arzneimittel werden im EU-Raum

Tab. 9. Zulassungsstatus von Psychostimulanzien (hier: ATC-Klasse N06BA) bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Alter	Indikation	Anmerkung
Zugelassen in Deutschland und Österreich			
Atomoxetin	Ab 6 J.	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms	
Methylphenidat	Ab 6 J.	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie	Hinweise zur Überwachung und Langzeitanwendung beachten
Lisdexamfetamin	Ab 6 J.	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn Ansprechen auf MPH klinisch unzureichend	Hinweise zur Überwachung und Langzeitanwendung beachten
Guanfacin	6–17 J.	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und wenn eine Behandlung mit Stimulanzien nicht infrage kommt oder unverträglich ist oder sich als unwirksam erwiesen hat	Im Rahmen einer umfassenden therapeutischen Gesamtstrategie + Überwachung und Langzeitbehandlung beachten
Zugelassen ausschließlich in Deutschland (insgesamt keine Zulassung in Österreich)			
Dexamfetamin	6–17 J.	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn klinisches Ansprechen auf MPH unzureichend	Hinweise zur Überwachung und Langzeitanwendung beachten

über das zentrale Zulassungsverfahren beantragt, das es dem Antragsteller ermöglicht, mit einem einzigen Antrag die Zulassung für ein Arzneimittel in allen Mitgliedsstaaten des europäischen Wirtschaftsraums (EU-Mitglieder, Island und Norwegen) zu erhalten.

Ebenfalls auf europäischer Ebene gab es Hoffnung, dass über die EU-Verordnung vom 26. Januar 2007, die sogenannte Kinderarzneimittelverordnung, eine Verbesserung der Zulassungssituation von Arzneimitteln für Minderjährige folgt. Sämtliche neu zugelassene Arzneimittel sollten auch in klinischen Studien an Minderjährigen überprüft werden, wobei bei risikoreichen Arzneimitteln ein Aufschub gewährt werden kann, bis hinreichende Sicherheitsdaten aus Studien an Erwachsenen vorliegen, oder aber, wenn das Arzneimittel absehbar keine Indikation bei Kindern hat, ganz auf eine Prüfung verzichtet werden kann. Auch müssen Kinderstudien vorgelegt werden, wenn die Indikation eines patentgeschützten Produkts für die Anwendung bei Minderjährigen bis zu 17 Jahren geändert werden soll.

De facto hat die EU-Verordnung keine Verbesserung für den Bereich psychisch kranker Kinder erbracht. Auch die Regelung zu den Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) hat bisher kaum Effekte gezeigt. Eine PUMA soll für ein Arzneimittel gewährt werden, das bereits eine Zulassung bei Erwachsenen hat und nun speziell in einer Indikation für Minderjährige getestet wird. Bisher haben wenige Arzneimittel eine PUMA erhalten: ein Präparat gegen Hämangiome, ein Medikament zur nasalen Applikation von Diazepam bei epileptischen Anfällen sowie Glycopyrroniumbromid als spezielles Kinderarzneimittel für Kinder ab drei Jahren bei Sialorrhö. Des Weiteren wurde Vigabatrin zum Einsatz beim West-Syndrom mit einer

PUMA versehen. Für die Kinder- und Jugendpsychiatrie interessant war die im Beitrag dargestellte Zulassung für Melatonin (Slenyto®) bei Schlafstörungen von Kindern mit Autismus.

Von Interesse für die Zukunft in Deutschland könnte sein, dass eine Expertengruppe „Off-Label“ beim BfArM besteht, die jedoch bisher keine Entscheidungen zu Psychopharmaka im engeren Sinne bei Minderjährigen getroffen hat.

Weiterhin ist kein offizielles, pharmaindustriunabhängiges System zur automatisierten Abfrage des Zulassungsstatus vorhanden. Die Internetseite „zak-kinderarzneimittel.de“ „informiert [...] über Arzneimittel, die für Kinder in sechs Altersgruppen vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen zugelassen sind“ [14]. Als eine von der pharmazeutischen Industrie mitgetragene Internetseite enthält sie jedoch nur Fachinformationen der beteiligten Firmen.

Für Deutschland besteht mit dem „PharmNet.Bund-Portal“ des BfArM ein Portal, welches „Arzneimittel-Daten der Bundesoberbehörden zentral und transparent der Öffentlichkeit zur Verfügung“ [4] stellt. Eine Möglichkeit, explizit nach zugelassenen Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche zu suchen, besteht nicht, sodass dort ebenfalls das genaue Lesen der Fachinformationen notwendig ist.

In Österreich steht mit dem Arzneispezialitätenregister, das vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen betrieben wird, eine industriunabhängige Online-Plattform zur Verfügung, auf der nach einzelnen Substanzen gesucht werden kann.

Interessenkonflikterklärung

Mercedes Huscsava, Martin Reinhardt, Paul L. Plener, Jörg M. Fegert, Michael Kölbl: kein Interessenskonflikt

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Literatur

- Bachmann CJ, Wijlaars LP, Kalverdijk LJ, Burcu M, et al. Trends in ADHD medication use in children and adolescents in five western countries, 2005–2012. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:484–93.
- Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. *Arzneispezialitätenregister*. 27.12.2019;16:29. https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afzLoop=2664348424952411&_afzWindowMode=0&_adf.ctrl-state=hvfne90k9_4 (Zugriff am 27.12.2019).
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.). *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre ... / erstellt vom GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo)*. Im Auftrag des Bundesministerium für Gesundheit. Berlin: WiDo, 2005.
- Diers K, Neubert J. *PharmNet.Bund-Website*. 2019. <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html> (Zugriff am 13.12.2019).
- Fachinfo-Service®. <https://www.fachinfo.de/> (Zugriff am 27.12.2019).
- Franke C, Fegert JM, Krüger U, Kölch M. Verordnungshäufigkeiten von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen in Deutschland. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2016;44:259–74.
- Gelbe Liste Online. <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff am 27.12.2019).
- Grau K, Fegert JM, Plener PL. Psychopharmakologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Deutschland: Off-Label-Use und Zulassungen verfügbarer Fertigarzneimittel. *Psychopharmakotherapie* 2015;22:240–9.
- Greiner W, Witte J, Batram M. *DAK Kinder- und Jugendreport 2019: Gesundheitsversorgung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Schwerpunkt: Ängste und Depressionen bei Schulkindern*. 1. Auflage. Heidelberg: medhochzwei Verlag, 2019.
- Locher C, Koechlin H, Zion SR, Werner C, et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1011–20.
- Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:25–31.
- neuraxpharm. *Text Fachinformation Clomipramin-neuraxpharm*: Stand: 09/2014.
- ROTE LISTE®. <https://www.rote-liste.de/> (Zugriff am 27.12.2019).
- Rudolph M, Franken A. *ZAK® – Zugelassene Arzneimittel für Kinder*. 2019. <https://www.zak-kinderarzneimittel.de/> (Zugriff am 13.12.2019).
- Scholle O, Fegert JM, Kollhorst B, Öztürk EE, et al. Predictors for receiving medication and/or psychotherapy in children newly diagnosed with ADHD: A longitudinal population-based cohort study. *J Atten Disord* 2020;24:255–64.

Termine Kongresse | Symposien | Workshops

25. bis 29. April 2020

Philadelphia (USA)

APA (American Psychiatric Association) Annual Meeting 2020

Information:

<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/meetings/annual-meeting>

23. bis 26. Mai 2020

Paris, Frankreich

6th Congress of the European Academy of Neurology (EAN)

Information:

<http://www.ean.org/paris2020>

10. bis 13. Juni 2020

Freiburg

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V

Information:

www.epilepsie-tagung.de/

19. bis 20. Juni 2020

Berlin

AGNP-Psychopharmakologie-Tage

Information: <http://www.agnp.de>

8. bis 10. Oktober 2020

Mühlheim a. d. Ruhr

11. Kongress der Deutschen Alzheimer Gesellschaft

Demenz: Neue Wege wagen?!

Information:

<https://www.alzheimer-kongress.de/home.html>

29. bis 31. Oktober 2020

Essen

28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Information:

www.dgsm-kongress.de

4. bis 7. November 2020

Berlin

93. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Information:

www.dgn.org

25. bis 28. November 2020

Berlin

DGPPN-Kongress 2020

Information:

www.dgppn.de/

30. April bis 2. Mai 2021

Berlin

Berlin Brain Summit

Information:

www.berlin-brain-summit.de

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter www.ppt-online.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de