

# Psychopharmakologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Deutschland

## Off-Label-Use und Zulassungen verfügbarer Fertigarzneimittel

Katharina Grau, Jörg M. Fegert und Paul L. Plener, Ulm

Die psychopharmakologische Behandlung von Kindern und Jugendlichen unterliegt in Deutschland aufgrund der eingeschränkten Studienlage zahlreichen Einschränkungen. Diese Übersichtsarbeit fasst den Stand der Zulassungen von häufig im Kindes- und Jugendalter verschrieben psychotropen Substanzen zusammen. Es zeigte sich ein im Vergleich zum Erwachsenenalter weiterhin deutlich eingeschränktes Spektrum an psychopharmakologischen Behandlungsoptionen. Mitunter wird dadurch eine evidenzbasierte psychopharmakologische Behandlung beeinträchtigt. Zudem existieren sozialrechtliche Implikationen, die ein Risiko für den Leistungserbringer hinsichtlich der Refinanzierung seiner Leistungen bedeuten können.

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

*Psychopharmakotherapie* 2015;22:240–9.

Pharmakoepidemiologische Daten zeigen eine Zunahme der Verordnungshäufigkeit von psychotropen Arzneimitteln bei Minderjährigen. Hier lässt sich vor allem ein Anstieg der Verordnungen von Antipsychotika [3] sowie von Antidepressiva und Stimulanzien [2] beobachten.

Im Kindes- und Jugendalter ist jedoch nur eine beschränkte Anzahl von Psychopharmaka zugelassen bzw. zugelassene Arzneimittel in dieser Altersgruppe haben sich in weiterführenden Studien als nicht wirksam erwiesen. Aufgrund der sehr eingeschränkten Zahl an zugelassenen Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter ist es gängige und notwendige klinische Praxis, dass Arzneimittel auch außerhalb ihres definierten Zulassungsbereichs eingesetzt werden, was dem verschreibenden Arzt im Rahmen eines individuellen Heilversuchs möglich ist.

Handelt es sich um den Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels in einem Anwendungsgebiet, auf das sich dessen Zulassung nicht erstreckt, spricht man von einem „Off-Label-Use“. Es ist wichtig zu beachten, dass die Zulassung für spezifische, definierte Pa-

rameter besteht. Verordnet der Arzt etwa höhere Dosen eines Präparats als im Rahmen der Zulassung vorgesehen, befindet er sich bereits im Off-Label-Use. Ebenso handelt es sich um einen Off-Label-Use, wenn außerhalb der entsprechenden Indikation oder zugelassenen Altersgruppe verordnet wird.

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 2015 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 zugelassene psychotrope Pharmaka zu geben.

### Methode

Es erfolgte eine Recherche über das Online-Fachinformationsverzeichnis fachinfo.de bzw. ROTE LISTE® Online

hinsichtlich gängiger, im Kindes- und Jugendalter eingesetzter Psychopharmaka. Die Auswahl der Psychopharmaka orientierte sich hierbei an einschlägigen Fachbuchttexten [7, 14, 15]. Ergänzend erfolgten direkte Herstelleranfragen zu einzelnen Präparaten. Elektronische Systeme, die eine automatische Abfrage des Zulassungsstatus ermöglichen, stehen gegenwärtig für Deutschland nicht zur Verfügung. Das BfArM als Zulassungsbehörde verfügt über keinen entsprechenden Service. Die über die oben genannten Websites angezeigten oder durch direkte Herstelleranfragen erhaltenen Fachinformationen der entsprechenden Pharmaka wurden bezüglich ihrer Zulassung im Kindes- und Jugendalter und die in der Zulassung vorgesehenen Indikationen überprüft. Die Recherche erfolgte zwischen dem 01.09.2014 und dem 15.07.2015, wobei die Präparate hinsichtlich ihrer Indikation dargestellt

Dr. Katharina Grau, Prof. Dr. med. Jörg M. Fegert, Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. univ. Paul L. Plener, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm, Steinhövelstraße 5, 89075 Ulm, E-Mail: katharina.grau@uniklinik-ulm.de

wurden. In Orientierung an einer Arbeit von Mühlbauer et al. erfolgte die Einordnung der Präparate/Wirkstoffe als „zugelassen“, wenn Dosierungsangaben für die entsprechende Altersgruppe aus der jeweiligen Fachinformation ersichtlich waren, beziehungsweise der Einsatz bei Kindern und/oder Jugendlichen im Rahmen der benannten Anwendungsgebiete ausdrücklich bestimmt war [17]. Als „zugelassen“ wurden außerdem Pharmaka klassifiziert, bei welchen sich Anwendungsbeschränkungen oder relative Kontraindikationen für den Einsatz im Kindes- und Jugendalter aus den Fachinformationen ergaben. Entsprechende Einschränkungen wurden bei der Aufführung des Wirkstoffs im Text berücksichtigt. Als „nicht zugelassen“ wurden Fertigarzneimittel/Wirkstoffe klassifiziert, welche nach Angaben der Herstellerfirmen nicht für Kinder geeignet/bestimmt waren oder bei Kindern nicht angewendet werden sollten. Hierbei fanden unter anderem folgende Formulierungen Berücksichtigung:

- „Darf/soll/sollte nicht angewendet werden bei Kindern (...)“
- „Ist nicht geeignet/indiziert (...)“
- „Keine Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren“
- „Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kinder und Jugendlichen ist nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.“

Die nun folgenden Angaben erheben dabei keinen Anspruch auf Vollständigkeit und sollen ausschließlich dem orientierenden Überblick über die gegenwärtige Zulassungssituation psychotroper Substanzen im Kindes- und Jugendalter dienen. Für eine möglichst aktuelle und vollständige Auflistung sei auf entsprechende Nachschlagewerke (z. B. Rote Liste®, Gelbe Liste) verwiesen. Die Autoren, die Herausgeber der Zeitschrift und der Verlag können keine Haftung bezüglich der Richtigkeit der Angaben übernehmen (siehe oben).

### Ergebnisse

Es fanden sich 27 Wirkstoffe mit einer Zulassung für das Kindes- und Jugendalter. Nicht aus allen überprüften Fachinformationen waren spezifische Al-

**Tab. 1. Methylphenidat-haltige Präparate in retardierten und unretardierten Formulierungen verschiedener Hersteller**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)	Indikation
<b>Unretardierte Formulierungen</b>			
Tabletten	5 mg	Medice (Medikinet®)	ADHS bei
	10 mg	Novartis (Ritalin®)	Kindern und
	20 mg	Shire (Equasym®)	Jugendlichen
	Ritalin®: nur 10 mg	TAD Pharma GmbH (Methylpheni TAD®)	ab 6 Jahren
<b>Retardierte Formulierungen</b>			
Retardtabletten	18 mg	Janssen (Concerta®)	ADHS bei
	27 mg (nur Concerta®)	Neuraxpharm (Methylphenidat-hydrochlorid-neuraxpharm®)	Kindern und
	36 mg		Jugendlichen
	54 mg		ab 6 Jahren
Hartkapseln	5 mg (nur Medikinet® retard)	Medice (Medikinet® retard)	
	10 mg	Shire (Equasym® retard)	
	20 mg	Novartis (Ritalin® LA)	
	30 mg		
	40 mg (nur Ritalin® LA und Medikinet® retard)		
	50 mg (nur Medikinet® retard)		
	60 mg (nur Medikinet® retard)		

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

tersgrenzen klar zu identifizieren, wenn sich die Zulassung auf „Kinder“ bezog. In diesem Fall werden in unten stehenden Tabellen „Kinder und Jugendliche“ auch entsprechend ohne Altersangaben aufgeführt.

### ADHS

Zur Erstlinien-Pharmakotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes- und Jugendalter sind gegenwärtig zwei Wirkstoffe, *Methylphenidat* und *Atomoxetin*, zugelassen (**Tab. 1**). Für die Verabreichung individueller Dosierungen erfolgte in den letzten Jahren die Einführung neuer Dosisstärken (Medikinet retard® 50 mg/60 mg und Strattera® 25 mg/80 mg/100 mg). Zwischenzeitlich sind weitere Methylphenidat-Generika erhältlich.

Bei Versagen der Erstlinientherapie inklusive weiteren nichtmedikamentösen Maßnahmen ist eine Therapie mit *Dexamfetamin* (Attentin® 5 mg, Fa. Medice) möglich. Die Zulassung erstreckt sich auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren. Weiterhin steht für diese Altersgruppe, nach unzureichendem Effekt einer Methylphenidat-Behandlung, *Lisdexamfetamin* (Elvanse®, Fa. Shire) zur Verfügung. Hiervon sind Hartkapseln der Dosisstärken 30 mg, 50 mg und 70 mg erhältlich, was jeweils einem Dexamfetamin-Gehalt von 8,7 mg, 14,8 mg bzw. 20,8 mg entspricht.

### Depression

Als gegenwärtig einziger selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) für die Behandlung mittelgradi-

**Tab. 2. Fluoxetin-haltige Präparate verschiedener Hersteller mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Tabletten	10 mg	Neuraxpharm	Kinder und Jugendliche ab
	20 mg	Beta, Neuraxpharm, Stada, Ratiopharm, Teva	8 Jahren, bei mittelgradiger bis schwerer Episode einer Major Depression, wenn die Depression nach 4 bis 6 Sitzungen nicht auf eine „psychologische Behandlung“ anspricht.
	40 mg	Neuraxpharm	
Hartkapseln	20 mg	AbZ, Beta, Dura, Neuraxpharm, Krewel-Meuselbach (Fluxet®), Stada, Teva	

\*Bei Generika, deren Name sich aus dem Arzneistoffnamen und einer Kurzform des Herstellernamens zusammensetzt, ist lediglich diese Kurzform angegeben

ger bis schwerer depressiver Episoden von Kindern und Jugendlichen ab acht Jahren ist *Fluoxetin* zugelassen. Gemäß den entsprechenden Fachinformationen müssen vor Beginn der Medikation vier bis sechs Sitzungen „psychologischer Behandlung“ ohne hinreichenden Effekt auf die depressive Symptomatik erfolgt sein. Eine gleichzeitige psychotherapeutische Behandlung während der Anwendung des Präparats ist obligat. Mögliche Präparate für obige Indikation sind aus **Tabelle 2** zu entnehmen. *Fluctin*<sup>®</sup> (Fa. Lilly) wird seit dem Jahr 2012 nicht mehr vertrieben. Die Präparate *Fluxet*<sup>®</sup> 20 mg *Snap-Tab*<sup>®</sup> (Fa. Krewel-Meuselbach), *Fluoxgamma*<sup>®</sup> 20 mg Hartkapseln (Fa. Wörwag) sowie *Fluoxetin-ratiopharm*<sup>®</sup> 20 mg/5 ml Lösung haben keine geeignete Zulassung für das Kindes- und Jugendalter und sind somit nur im Rahmen eines formalen Off-Label-Use einzusetzen.

### Angststörungen

Für die Behandlung von Angststörungen konnte das Trizyklikum *Opipramol* als zugelassener Wirkstoff identifiziert werden. Die Zulassung erstreckt sich dabei auf die Indikation der generalisierten Angststörung in der Altersgruppe ab sechs Jahren. Als weitere zugelassene Indikation in diesem Alter wird außerdem die somatoforme Störung genannt. Allerdings wird in den Fachinformationen der jeweiligen Fertigarzneimittel jeweils darauf verwiesen, dass die angegebene Dosierungsempfehlung nur eine Rahmenrichtlinie darstellt, da die Erfahrung mit *Opipramol* in der Pädiatrie begrenzt ist. Aus **Tabelle 3** sind entsprechende Präparate zu entnehmen, die unter dieser Voraussetzung zum Einsatz kommen können. Einige Generika haben – gemäß Fachinformation – keine Zulassung für pädiatrische Patienten.

*Doxepin* ist im Erwachsenenalter für die Behandlung von depressiven Erkrankungen, Angstsyndromen, leichten Entzugssyndromen bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit sowie bei Unruhe, Angst oder Schlafstörungen in Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten

**Tab. 3. Opipramol-haltige Präparate unterschiedlicher Darreichungsformen mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Filmtabletten	50 mg	AbZ, Actavis (nur 100 mg),	Ab 6 Jahren
	100 mg	Beta, CT, Ratiopharm, Stada	Generalisierte Angststörung Somatoforme Störung <i>Fachinfo:</i> „Da die Erfahrungen in der Pädiatrie begrenzt sind, stellt diese Dosierungsempfehlung nur eine Rahmenrichtlinie dar.“

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

Entzugssyndromen zugelassen. Den entsprechenden Fachinformationen ist zu entnehmen, dass *Doxepin* „nur im Ausnahmefall“ beziehungsweise nur „unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“ bei Kindern über 12 Jahren und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden soll (**Tab. 4**). Es fehlen explizite Angaben zur Dosierung bei pädiatrischen Patienten. Es wird lediglich darauf verwiesen, dass Kinder über 12 Jahren und Jugendliche aufgrund des geringeren Körpergewichts „deutlich niedrigere Dosen“ benötigen. Gleichzeitig ist den Fachinformationen zu entnehmen, dass *Doxepin* nicht zur Behandlung dieser Altersgruppe angewendet werden sollte. In der Fachinformation von *Doxepin 10/25/50/75/100 1A Pharma*<sup>®</sup> wird dabei nur auf die Behandlung von Depressionen bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren Bezug genommen. Der Einsatz bei Kindern unter 12 Jahren

stellt eine absolute Kontraindikation dar. Weiterhin wird darauf verwiesen, dass „keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie kognitiver Entwicklung (und Verhaltensentwicklung)“ vorliegen.

### Zwangsstörungen

Für die Behandlung von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter haben aktuell zwei Wirkstoffe eine Zulassung. *Fluvoxamin* ist ab einem Alter von acht Jahren zur Behandlung von Zwangsstörung zugelassen und von einigen Generikaherstellern erhältlich. Für jüngere Kinder (ab sechs Jahren) ist *Sertralin* für diese Indikation zugelassen. Auch hier werden zahlreiche Präparate vertrieben. Zu beachten ist jedoch, dass beispielsweise *Sertralin*-Filmtabletten 50 mg/100 mg der Firmen Teva und Aristo nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen sind (siehe **Tab. 5** und **6**).

**Tab. 4. Doxepin-haltige Präparate unterschiedlicher Darreichungsformen mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Filmtabletten	10 mg	1A	„Jugendliche über 12 Jahren nur im Ausnahmefall“
	25 mg	1A, Holsten	„...sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren angewendet werden“
	50 mg	1A, AL, Dura, Holsten,	
	100 mg	Stada	
Hartkapseln	75 mg	1A, Holsten	Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen, Angstsyndromen, leichten Entzugssyndromen bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit sowie Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen
	10 mg	Dura, Sandoz	Nur 1A: „...sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren angewendet werden“
	25 mg		
	50 mg		
	75 mg	Sandoz	
	100 mg		

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

Tab. 5. Fluvoxamin-haltige Präparate mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Filmtabletten	50 mg 100 mg	Abbott (Fevarin®), AL, Neuraxpharm	Ab 8 Jahren bei Zwangsstörungen

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

Tab. 6. Sertralin-haltige Präparate verschiedener Hersteller mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Filmtabletten	50 mg 100 mg	Pfizer (Zoloft®), 1A, AbZ, Bluefish, CT, Dura, Heumann, Hormosan, Krewel-Meuselbach (Sertralon®), Ratiopharm, Stada	Ab 6 Jahren bei Zwangsstörungen
Konzentrat zur Herstellung einer Lösung	20 mg/ml	Pfizer (Zoloft®)	

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

Weiterhin hat das Trizyklikum *Clomipramin* (Fa. Sandoz®) eine Zulassung für die Behandlung von Symptomen einer Zwangsstörung bei Kindern über fünf Jahren. Für die Behandlung von depressiven Syndromen, Phobien und Panikstörungen besteht keine Zulassung im Kindes- und Jugendalter. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass bei zahlreichen Clomipramin-haltigen Fertigarzneimitteln (z. B. der Fa. CT, Ratiopharm) bei Minderjährigen keine Zulassung besteht. Anafranil® 10 mg/25 mg kann gemäß Fachinformation bei Enuresis ab fünf Jahren eingesetzt werden.

**Manische Episoden/bipolare Störung**

*Ziprasidon* ist für die Behandlung manischer oder gemischter Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen bei Kindern und Jugendlichen ab zehn Jahren zugelassen. In den Fachinformationen wird jeweils ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Prävention von Episoden bipolarer Störungen durch den Wirkstoff nicht nachgewiesen ist. Seit 2013 sind zahlreiche Generika erhältlich (Tab. 7), jedoch sind nicht alle für einen Einsatz im Kindes- und Jugendalter zugelassen. So ist der Fachinformation von Ziprasidon-Ratiopharm® Hartkapseln zu entnehmen, dass eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen wird. Auch die Zeldox® 20 mg/ml Injektionslösung ist hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit

im Kindes- und Jugendalter nicht untersucht.

Zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung, von Episoden einer Major Depression sowie zur Behandlung der manischen Episode sind einige *Lithium*-Präparate (Tab. 8) zugelassen. Der Einsatz von Lithium ist ab einem Alter von 12 Jahren möglich. Zusätzlich stehen die Lithium-Präparate Hypnorex® retard (Fa. Sanofi) und Quilonum® retard (Fa. GSK) zur Behandlung bestimmter Depressionen, beispielsweise bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit

Tab. 7. Ziprasidon-haltige Präparate unterschiedlicher Formulierungen mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Hartkapseln	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg	1A, AL, Hexal, Hormosan, Neuraxpharm, Pfizer (Zeldox®), Stada	Ab 10 Jahren Manische oder gemischte Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen bei Kindern und Jugendlichen
Suspension zum Einnehmen	10 mg/ml	Pfizer (Zeldox®)	

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

Tab. 8. Lithium-haltige Präparate verschiedener Hersteller mit Zulassung im Jugendalter

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)	Indikation
Lithiumsulfat	12 mmol	Vifor (Lithiofor®)	Ab 12 Jahren zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung und Episoden einer Major Depression sowie die Behandlung der manischen Episode.
Lithiumcarbonat	10,8 mmol 12,2 mmol	Sanofi (Hypnorex® retard) GSK (Quilonum® retard)	Bestimmte akute Depressionen (therapieresistent, Unverträglichkeit von Antidepressiva) → Hypnorex® und Quilonum® anfallsweise auftretender oder chronischer Cluster-Kopfschmerz (Bing-Horton-Syndrom) → nur Quilonum®

lichkeit von Antidepressiva, zur Verfügung. Ebenfalls zur Behandlung manischer Episoden der Bipolar-I-Störung von mäßigem bis schwerem Schweregrad ist *Aripiprazol* bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren zugelassen. Wichtig zu berücksichtigen ist, dass die Behandlung auf die Dauer von bis zu zwölf Wochen beschränkt ist. Eine weitere Indikation, für welche dieser Wirkstoff zugelassen ist, ist die Behandlung der Schizophrenie bei Jugendlichen ab einem Alter von 15 Jahren. Es sind verschiedene Darreichungsformen zur oralen Applikation (Tabletten, Schmelztabletten und Lösung) erhältlich. Die Injektionslösung sowie die Depotinjektionssuspension haben gegenwärtig keine Zulassung für die Altersgruppe unter 18 Jahren. Der Tabelle 9 sind einige Aripiprazol-haltige Präparate für oben genannte Indikationen zu entnehmen.

**Schizophrenie**

Gegenwärtig sind für die Behandlung von Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises bei Kindern und Jugendlichen vorwiegend konventionelle Antipsychotika zugelassen. Für Minderjährige haben die atypischen Antipsychotika

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

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



**Tab. 9. Aripiprazol-haltige Präparate zur oralen Verabreichung verschiedener Hersteller mit Zulassung im Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Tabletten	5 mg	AbZ, Beta, Bristol-Myers Squibb/ Otsuka (Abilify®), Ratiopharm	Ab 15 Jahren: Schizophrenie Ab 13 Jahren: ≤ 12 Wochen dauernde Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung (Abilify®)
	10 mg		
	15 mg		
	30 mg		
	20 mg	AbZ, Beta, Ratiopharm	
Schmelztabletten	10 mg	Bristol-Myers Squibb/Otsuka (Abilify®)	
	15 mg		
Lösung zum Einnehmen	1 mg/ml	Bristol-Myers Squibb/ Otsuka (Abilify®)	

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

Quetiapin, Olanzapin und Risperidon in Deutschland keine Zulassung für die Indikation Schizophrenie, während – wie bereits oben beschrieben – *Aripiprazol* bei Jugendlichen ab 15 Jahren zugelassen ist und *Risperidon* eine Zulassung zur Behandlung von Impulskontrollstörungen im Kindes- und Jugendalter besitzt (s. unten).

*Haloperidol* ist zur Behandlung akuter und chronischer schizophrener Syndrome und psychomotorischer Erregungszustände (psychotischer Genese!) für Kinder ab drei Jahren zugelassen. Ein weiterer Indikationsbereich erstreckt sich auf Tic-Störungen und Erbrechen. Eine wichtige Einschränkung hierbei ist, dass der Einsatz von Haloperidol nur „nach Ausschöpfen aller anderen Behandlungsmöglichkeiten“ bei diesen Indikationen erfolgen kann. Auch hier stehen nicht alle Präparate für Kinder und Jugendliche und/oder für die oben beschriebenen Indikationen zur Verfügung. Die **Tabellen 10** und **11** geben diesbezüglich einen orientierenden Überblick.

Als weiterer Wirkstoff ist *Sulpirid* zur Behandlung von akuten und chronischen Schizophrenien zugelassen. Der Einsatz von Sulpirid ist gemäß der Fachinformationen bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren möglich. Bei einigen Tabletten der Dosisstärke 200 mg (**Tab. 12**) liegt das entsprechende Mindestalter bei zehn Jahren. Auch hier ist die parenterale Darreichungsform bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (Dogmatil®, Fa. Sanofi).

Des Weiteren ist für Erkrankungen des schizophrener Formenkreises der Ein-

satz von *Perazin* bei Jugendlichen ab 16 Jahren möglich. Die Anwendungsgebiete erstrecken sich neben akuten psychotischen Störungen und katatonen Syndromen auch auf chronisch verlaufende endogene und exogene

Psychosen (hierbei sowohl zur Symptomsuppression als auch zur Rezidivprophylaxe), maniforme Syndrome und psychomotorische Erregungszustände. Als Perazin-haltige Präparate mit entsprechender Zulassung sind *Taxilan®* (Fa. Lundbeck) in Drageeform (25 mg und 100 mg) und als Tabletten (100 mg) erhältlich, außerdem sind Filmtabletten (25 mg, 100 mg, 200 mg) der Firma Neuraxpharm verfügbar.

Zur Erhaltungs- und Therapie bei chronischen Psychosen des schizophrener Formenkreises hat außerdem *Pimozid* eine Zulassung im Kindes- und Jugendalter. Hier ist unter anderem das Präparat *Orap®* (Fa. Janssen) zu nennen. Gemäß der Fachinformation werden bei Kindern und Jugendlichen die Tabletten der Dosisstärke 1 mg empfohlen. Es wird

**Tab. 10. Haloperidol-haltige Präparate in Tablettenform verschiedener Hersteller**

Tabletten [mg]	1				2			5		10
	Janssen	Neuraxpharm	Ratiopharm	Teva	Janssen	Ratiopharm	Hexal	Ratiopharm	Teva	Ratiopharm
Akute und chronische schizophrene Syndrome, psycho-motorische Erregungszustände psychotischer Genese, akute manische Syndrome	Ø	Ø	X	X	Ø	X	X	X	X	X
Organische Psychosen	Ø	Ø	X	X	Ø	X	X	X	X	X
Tics	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	Ø	Ø	Ø
Erbrechen	Ø	Ø	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	Ø	X <sup>#</sup>	Ø	Ø	Ø	Ø

X: zugelassen für Kinder ab 3 Jahren; Ø: nicht zugelassen für Kinder und Jugendliche, <sup>#</sup>nach Ausschöpfen aller anderen Behandlungsmöglichkeiten

**Tab. 11. Haloperidol-haltige Präparate als Lösung zum Einnehmen sowie zur parenteralen Verabreichung verschiedener Hersteller**

	Lösung zum Einnehmen 2 mg/ml					Injektionslösung 5 mg/ml	
	CT	Janssen	Neuraxpharm	Ratiopharm	Teva	Ratiopharm	Teva
Akute und chronische schizophrene Syndrome, psychomotorische Erregungszustände psychotischer Genese	X	Ø	Ø	X	X	X	X
Akute manische Syndrome	X	Ø	Ø	X	X	Ø	Ø
Organische Psychosen	X	Ø	Ø	X	X	Ø	Ø
Tics	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	Ø	Ø
Erbrechen	X <sup>#</sup>	Ø	Ø	X <sup>#</sup>	X <sup>#</sup>	Ø	Ø

X: zugelassen für Kinder ab 3 Jahren; Ø: nicht zugelassen für Kinder und Jugendliche, <sup>#</sup>nach Ausschöpfen aller anderen Behandlungsmöglichkeiten

**Tab. 12. Sulpirid-haltige Präparate zur oralen Verabreichung mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Tabletten	50 mg (nicht Dolorgiet, Sanofi, Hennig) 100 mg (nur Hennig) 200 mg	Sanofi (Dogmatil® forte), Dolorgiet (Meresa®), CT, Hormosan, Ratiopharm#, Teva#, Hennig (Sulpivert®)#	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren (Dogmatil® forte ab 10 Jahren) Akute und chronische Schizophrenien
Kapseln	50 mg	Hormosan, Hennig (Sulpivert®)	#200 mg/ für Kinder < 10 Jahren nicht geeignet

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

**Tab. 13. Clozapin-haltige Präparate verschiedener Hersteller mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Tabletten	25 mg 50 mg 100 mg 200 mg (AbZ, CT, Neuraxpharm, Ratiopharm)	Novartis (Leponex®), Pfizer (Elcrit®), Ratiopharm, CT, AbZ, Neuraxpharm	Ab 16 Jahren Therapieresistente Schizophrenie
Suspension zum Einnehmen	50 mg/ml	Neuraxpharm	

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

jedoch darauf hingewiesen, dass die Erfahrungen hinsichtlich des Einsatzes dieses Präparats in der Altersgruppe < 3 Jahren „sehr begrenzt“ sind.

Für die Behandlung therapieresistenter Schizophrenien bei Jugendlichen ab 16 Jahren steht weiterhin Clozapin zur Verfügung. Therapieresistenz ist gemäß der Fachinformationen über das Ausbleiben einer befriedigenden klinischen Besserung trotz Verwendung angemessener Dosen von mindestens zwei verschiedenen Antipsychotika definiert. Diese müssen für eine angemessene Dauer verabreicht worden sein. Auch hier sind einige Generika verfügbar, die exemplarisch in Tabelle 13 dargestellt sind.

**Bewegungsstörungen**

Tiaprid hat im Kindes- und Jugendalter ausschließlich eine Zulassung für die Indikation Antipsychotika-induzierter Spätdyskinesien der vorwiegend orobukko-lingualen Art. Konkrete Altersangaben lassen sich aus der zur Verfügung stehenden Fachinformation nicht ableiten.

Zwar sind auch hier zahlreiche Generika auf dem Markt, jedoch zeigte sich im Rahmen der Recherche, dass gegenwärtig nur Tiapridex® (Fa. Sanofi) eine

Zulassung für obengenannte Indikation innehat. Einschränkend hinzuzufügen ist, dass dies nur für die oralen Darreichungsformen gilt. Die parenterale Anwendung wird gemäß der Fachinformation nicht empfohlen.

**Akute Erregungszustände und Aggression**

Zur medikamentösen Therapie akuter Erregungszustände im Kindes- und Jugendalter stehen mehrere Wirkstoffe zur Verfügung. Dennoch sind die in der

**Tab. 14. Chlorprothixen-haltige Pharmaka verschiedener Hersteller mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Filmtabletten	15 mg 50 mg	Holsten, Neuraxpharm	Ab 3 Jahren Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen akuter psychotischer Syndrome, Behandlung von maniformen Syndromen

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

**Tab. 15. Pipamperon-haltige Präparate verschiedener Hersteller mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Tabletten	40 mg 120 mg (nur Neuraxpharm)	Hexal, Janssen (Dipiperon®), Neuraxpharm	Kinder und Jugendliche Schlafstörungen
Saft/Sirup	4 mg/ml	Hexal, Janssen (Dipiperon®), Neuraxpharm	Psychomotorische Erregungszustände

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

Zulassung definierten Indikationen sowie entsprechende Mindestaltersgrenzen relativ heterogen, sodass es diese vor dem Einsatz zunächst zu überprüfen gilt, möchte man sich nicht im Off-Label-Use bewegen. Beispielsweise ist Chlorprothixen zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände zugelassen, allerdings nur, wenn diese im Rahmen von psychotischen Syndromen auftreten. Ergänzend ist hinzuzufügen, dass Truxal® Dragees 15 mg und 50 mg der Firma Lundbeck seit Sommer 2014 nicht mehr im Handel sind. Alternativ stehen jedoch Chlorprothixen-haltige Präparate in Tablettenform der Firmen Neuraxpharm und Holsten zur Verfügung (Tab. 14).

Pipamperon ist bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation „psychomotorische Erregungszustände“ zugelassen ohne dass in der Fachinformation ihre Genese definiert ist (Tab. 15).

Außerdem sind Perazin und Haloperidol zur Dämpfung psychomotorischer Erregungszustände zugelassen. Für Haloperidol ist dies jedoch nur bei psychotischer Genese des Erregungszustandes der Fall (Tab. 10 und 11).

Levomepromazin ist ab dem Alter von 16 Jahren zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Syndrome sowie bei leichten akuten psychotischen Syndromen mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen und Ich-Störungen zugelassen. Eine weitere Indikation, für

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

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

**Tab. 16. Levomepromazin-haltige Präparate unterschiedlicher Darreichungsformen mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Tabletten	25 mg	Hexal (Levium®)	Ab 16 Jahren, zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Syndrome, leichte akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen und Ich-Störungen, maniforme Syndrome und zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von chronischen oder schweren Schmerzen
	100 mg		
	10 mg	Neuraxpharm	
	25 mg 50 mg 100 mg		
Filmtabletten	25 mg	Bayer (Neurocil®)	
	50 mg		
Tropfen zum Einnehmen	40 mg/ml	Bayer (Neurocil®), Neuraxpharm	#Levomepromazin-neuraxpharm® Injektionslösung: ab 16 Jahren, > 50 kg
Injektionslösung	25 mg/ Ampulle	Bayer (Neurocil®), Neuraxpharm#	

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

die Levomepromazin in dieser Altersgruppe eingesetzt werden kann, sind maniforme Syndrome und zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von chronischen oder schweren Schmerzen (**Tab. 16**).

Im Bereich der Benzodiazepine besteht in dieser Indikationsgruppe eine Zulassung für *Diazepam*-Präparate (**Tab. 17**). Das Benzodiazepin *Lorazepam* hat im Kindes- und Jugendalter (ab 6 Jahren) nur eine Zulassung zur Prä-

medikation chirurgischer Eingriffe bzw. in seiner parenteralen Darreichungsform beim Status epilepticus. Die Verabreichung von *Lorazepam* bei Angst- und Erregungszuständen bei Patienten unter 18 Jahren fällt somit auch unter den Off-Label-Use.

*Thioridazin* hat für Jugendliche eine Zulassung für die Behandlung von Patienten mit chronischen schizophrenen und „anderen“ Psychosen, bei denen psychomotorische Unruhe und Erre-

**Tab. 17. Diazepam-haltige Präparate unterschiedlicher Darreichungsformen mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Tablette	5 mg	AbZ, Ratiopharm	Kindes- und Jugendalter: Prämedikation vor operativen oder diagnostischen Eingriffen und postoperativen Medikation
	10 mg		
Tropfen	10 mg/ml	AbZ, Ratiopharm	
Rektallösung	5 mg	Desitin	Zur akuten klinischen Intervention bei akuten und chronischen Angst-, Erregungs-,
	10 mg		
Zäpfchen	10 mg	Ratiopharm	Spannungs- und Unruhezuständen (Kinder > 1 Monat)
Injektionslösung	10 mg/2 ml	AbZ, Braun (Diazepam-®Lipuro), Ratiopharm	Zustände mit erhöhtem Muskeltonus
			Parenteral:
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetanus</li> <li>• Status epilepticus</li> </ul>
			Rektal (nur Desitin):
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieberkrampf</li> </ul>

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

**Tab. 18. Melperon-haltige Präparate verschiedener Hersteller mit Zulassung im Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)*	Indikation
Filmtabletten	10 mg	AbZ (nur 50 mg), CT, Ratiopharm, Teva (nur 25 mg und 100 mg)	Ab 12 Jahren Schlafstörungen, Verwirrheitszustände, psychomotorische Unruhe und Erregungszustände
	25 mg		
	50 mg (nicht Teva)		
	100 mg		
Lösung zum Einnehmen	5 mg/ml	CT, Ratiopharm, Teva	

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

gungszustände im Vordergrund stehen. Vorgesehen ist Thioridazin insbesondere als Alternative oder Begleitmedikation, wenn „andere Standardtherapeutika“ nicht ausreichend wirksam sind. Es stehen hier Melleril® retard 30 mg und 200 mg der Firma Teva zur Verfügung. Zu beachten ist, dass 2005 der weltweite Vertrieb von Melleretten® durch die Firma Novartis eingestellt wurde, nachdem sich Hinweise auf ausgeprägte QT-Verlängerungen und konsekutive kardi-ale Effekte ergaben.

*Melperon* ist für Minderjährige ab 12 Jahren zur Therapie von Schlafstörungen, „Verwirrheitszuständen“, psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen zugelassen. Eine Übersicht einiger zugelassener *Melperon*-haltiger Fertigarzneimittel ist **Tabelle 18** zu entnehmen. Ebenfalls zur Behandlung von Unruhe- und Erregungszuständen kann *Promethazin* eingesetzt werden. Dies ist gemäß der Fachinformationen bereits ab dem Alter von zwei Jahren möglich. Als weitere Indikationsbereiche sind außerdem „Erbrechen“ und „wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren“ zu nennen (**Tab. 19**).

Für die symptomatische Pharmakotherapie „anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung“ von Kindern und Jugendlichen ab fünf Jahren ist *Risperidon* zugelassen. Die Behandlungsdauer beschränkt sich auf sechs Wochen. Auch ist der Einsatz dieses Wirkstoffs bei oben genannter Indikation auf Kinder und Jugendliche mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung begrenzt. Gemäß den entsprechenden Fachinformationen sind nur orale Darreichungsformen zugelassen. **Tabelle 20** gibt einen orientierenden Überblick über erhältliche orale Darreichungsformen und Dosisstärken einzelner Hersteller. Auch hier ist eine parenterale Darreichungsform für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen.

### Enuresis

Für die medikamentöse Enuresis-Behandlung hat als psychotrope Substanz das Trizyklikum *Imipramin* (z. B. To-

**Tab. 19. Promethazin-haltige Präparate unterschiedlicher Darreichungsformen mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller (Präparat)	Indikation
Tropfen zum Einnehmen	20 mg/ml	Bayer (Atosil®), Aristo (Prothazin liquidum®)	Ab 2 Jahren
Injektionslösung	50 mg/Ampulle	Bayer (Atosil®)	Behandlung von Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen Bei Erbrechen, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren Atosil® Injektionslösung: + akute allergische Erkrankungen und Reaktionen

franyl® 25, Fa. Dolorgiet) eine Zulassung für Kinder ab fünf Jahren. Vor dem Einsatz ist der Ausschluss einer organischen Ursache erforderlich. Weiterhin finden sich in der Fachinformation Dosierungsangaben für die Behandlung von depressiven Syndromen sowie des Pavor nocturnus in dieser Altersgruppe. Allerdings wird außerdem darauf hingewiesen, dass Imipramin nicht zur Behandlung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden sollte.

Außerdem ist *Clomipramin* (z.B. Anafranil® 10 mg/25 mg, Fa. Dolorgiet) zur Pharmakotherapie der funktionellen Enuresis ab dem fünften Lebensjahr zu-

gelassen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass dies beispielsweise auf Clomipramin-haltige Präparate der Firmen Neuraxpharm, Ratiopharm, Sandoz, und CT nicht zutrifft. Alleinig Clomipramin der Firma Sandoz hat für die Indikation „Zwangsstörung“ ab dem Alter von fünf Jahren eine Zulassung (s. o.).

**Diskussion**

Die Zulassungssituation in der psychopharmakologischen Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist trotz steigender Verordnungszahlen bei Stimulanzien und atypischen Antipsychotika [2, 3, 9] immer noch als sehr unbefrie-

**Tab. 20. Risperidon-haltige Präparate mit Zulassung im Kindes- und Jugendalter**

Hersteller (Präparat)*	Dosis [mg]								Indikation	
	0,25	0,5	1	2	3	4	6	8		
<b>Filmtabletten</b>										
Stada, AL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Ab 5 Jahren Symptomatische Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung
CT, Dolorgiet	X	X	X	X	X	X	X	X		
Ratiopharm	X	X	X	X	X	X	X			
Wörwag (Risperigamma®)		X	X	X	X	X	X	X		
Hennig, Heumann, Pfizer, Ratiopharm		X	X	X	X	X	X	X		
Janssen (Risperdal®), Mylan Dura, Hormosan, AbZ, Teva		X	X	X	X	X	X			
Mibe (Risocon®), Neuraxpharm		X	X							
<b>Schmelztabletten</b>										
Janssen (Risperdal® Quicklet)			X	X	X	X				
CT, Ratiopharm		X	X	X						
Teva				X	X					
<b>Lösung zum Einnehmen 1 mg/ml</b>										
AL, Janssen (Risperdal®), AbZ, CT, Mylan Dura, Neuraxpharm, Ratiopharm, Stada										

\*Siehe Anmerkung Tab. 2

digend zu bezeichnen. In der von uns durchgeführten Recherche zum aktuellen Zulassungsstatus zeigten sich bislang kaum aktuelle Entwicklungen, obwohl bereits im Zuge der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes im Jahr 2004 eine Neuregelung der Rahmenbedingungen für die Forschung an Minderjährigen erfolgte [10]. Grundlage dieses Änderungsgesetzes war die GCP-Verordnung vom 4. April 2001 [12]. Gemäß oben genannter Gesetzesnovelle dürfen Minderjährige auch dann in eine Studie eingeschlossen werden, wenn für sie kein individueller Nutzen zu erwarten ist, sondern von einem Nutzen für die Gruppe betroffener Gleichaltriger auszugehen ist. Mit der späteren EU-Verordnung 1901/2006 über Kinderarzneimittel [11], welche Anfang 2007 in Kraft trat, sollte außerdem dem noch weit verbreiteten „Off-Label-Use“ bei pädiatrischen Patienten entgegen gewirkt werden. Im Rahmen der sogenannten „Kinderverordnung“ wurden neue Verfahren entwickelt, um die Anzahl der für Kinder zugelassenen Arzneimittel zu erhöhen. Afentaki untersuchte die Auswirkungen dieser neuen Verfahren zwischen Inkrafttreten der Verordnung und Februar 2014 [1]. Es konnte aufgezeigt werden, dass durch das neu eingeführte „Kinderprüfplan-Verfahren“ in diesem Zeitraum 54 Arzneimittel für Kinder neu zugelassen worden sind. Demgegenüber bestand eine hohe Zahl beschiedener, aber noch nicht umgesetzter Prüfpläne. Als mögliche Ursache dieser Diskrepanz verweist die Autorin darauf, dass die Genehmigung des Kinderprüfplans bereits in einer sehr frühen Phase der Arzneimittelentwicklung erfolgen muss. Über das „Kinderworksharing-Verfahren“ waren 19 Arzneimittel für die pädiatrische Population neu zugelassen worden. Dieser Zahl stehen 182 abgeschlossene Verfahren gegenüber.

Als problematisch muss die Verschreibungspraxis von Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter zur Behandlung von Verhaltensproblemen (behavioral use) gesehen werden. In der KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen

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

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



in Deutschland) wurde von den befragten Eltern berichtet, dass 1,09 von 1000 Kindern in den letzten sieben Tagen ein *Antipsychotikum* eingenommen haben [16]. Bachmann und Kollegen berichteten von einer Zunahme der Antipsychotika-Verordnungen von 0,1 % auf 0,24 % in den Jahren 2005 bis 2012 in einer Versichertenstichprobe der BARMER GEK [3]. Fernab der bestehenden Indikationen scheinen Antipsychotika vor allem zur Beeinflussung von externalisierendem Verhalten (im Rahmen eines sogenannten „behavioural use“) zur Anwendung zu kommen [16]. In der Untersuchung im Rahmen der KiGGS-Studie wurde von keinem einzigen Elternteil als Indikation für eine Antipsychotika-Verordnung bei ihrem Kind eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis genannt [16]. Diese Beobachtung wird durch eine aktuelle Studie einer Versichertenstichprobe gestützt, in der gezeigt werden konnte, dass als Indikation für den Antipsychotika-Einsatz vor allem externalisierende Verhaltensstörungen berichtet wurden [2]. Dabei wurden unter den Antipsychotika am häufigsten Risperidon, Pipamperon, Quetiapin, Tiaprid und Aripirazol im Kindes- und Jugendalter verschrieben [3].

Im Rahmen der KiGGS-Studie wurde von 0,71/1000 der Befragten die Einnahme einer *antidepressiven Medikation* innerhalb der letzten sieben Tage berichtet, wobei sich hier eine deutliche Geschlechterwendigkeit (mehr weibliche Nutzer) zeigte [16]. Während aus einer Versichertenpopulation in den Jahren 2000 bis 2003 eine 12-Monats-Prävalenz von 3,74/1000 von Antidepressiva-Verschreibungen an Versicherte unter 20 Jahren berichtet wurde [6], zeigte sich einer aktuelleren Auswertung der Daten von 12- bis 18-Jährigen aus einer Versichertenstichprobe eine 12-Monats-Prävalenz von 5,84/1000 [9]. Während in der früheren Studie im Zeitraum 2000 bis 2003 die Mehrzahl der Verschreibungen auf Johanniskraut und tri- oder tetrazyklische Antidepressiva entfiel und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) nur etwa 15 % der Verschreibungen aus-

machten [6], zeigte sich in den aktuelleren Daten aus dem Jahr 2009, dass SSRI am häufigsten verschrieben wurden (55,6%), gefolgt von trizyklischen Antidepressiva (17,9%) und Johanniskraut (8,5%) [9]. In einem direkten Vergleich des Verschreibungsverhaltens anhand der Daten einer Versichertenstichprobe aus den Jahren 2005 und 2012 zeigt sich eine Zunahme an Antidepressiva-Verordnungen bei Kindern und Jugendlichen von 0,32 auf 0,48%. Dabei zeigte sich auch hier, dass Johanniskraut, das 2005 noch das zweithäufigste verschriebene Antidepressivum im Kindes- und Jugendalter in Deutschland war, 2012 nur mehr den sechsten Platz in der Häufigkeitswertung belegte [8]. Zusammengefasst können die berichteten Trends durchaus im Sinne einer zunehmend besseren Evidenzbasierung der antidepressiven psychopharmakologischen Therapie im Kindes- und Jugendalter in Deutschland gewertet werden [18]. Nicht zuletzt ist hier darauf zu verweisen, dass laut Daten aus der KiGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts etwa 30% der Präparate, die bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von emotionalen Problemen und Verhaltensstörungen zum Einsatz kommen, ohne Verschreibungen (OTC) verabreicht werden [16]. Die im Rahmen dieser Übersicht zusammengefassten Indikationen und der Zulassungsstatus der psychopharmakologischen Interventionen machen deutlich, dass in der klinischen Behandlung häufig die Notwendigkeit eines individuellen Heilversuchs besteht. Die wenigen Zulassungen im Kindes- und Jugendalter zwingen den Kliniker zu einem Off-Label-Use, will er dem in § 630a BGB definierten Anspruch gerecht werden, dem Patienten eine Behandlung zukommen zu lassen, die „nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden allgemein anerkannten fachlichen Standards“ erfolgt. Dies ist der Maßstab, der seit dem Aciclovir-Urteil des OLG Köln vom 30.05.1990 [5] generell angelegt wird. Vor allem für die niedergelassenen Kollegen ist neben der klinischen Bewertung des aktuellen medizinischen Erkenntnisstan-

des die Frage der sozialrechtlichen Erstattungsfähigkeit von Belang. Obwohl es aufgrund der allgemeinen Zulassungssituation im Kindes- und Jugendalter, welche Kinder zu „Waisenkindern“ der Pharmakotherapie macht, seit Jahren Absprachen mit den Krankenkassen gab [4, 5, 19], in Einzelfällen lokal doch immer wieder Versuche unternommen wurden, wegen eines Off-Label-Use Regresse gegen verordnende Kinder- und Jugendpsychiater durchzuführen. Die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen hinsichtlich einer „abweichenden Leistung“ erstreckt sich gemäß § 2 Abs. 1a des SGB V auf Versicherte mit einer „lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung“. Natürlich sind psychische Störungen im Entwicklungsverlauf oft mit einer drohenden seelischen Behinderung verbunden und können wertungsmäßig, hinsichtlich der erheblichen drohenden Beeinträchtigung und dem Verlust von qualitätskorrigierten Lebensjahren (quality of life years [QALY]), ähnlich angesehen werden. Doch dies sind Ermessensspielräume. Da es sich bei vielen der vorgestellten Indikationen nicht zwingend um eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung oder um eine vergleichbare Erkrankung handelt, besteht also seitens der Krankenkassen die theoretische Möglichkeit, die Kostenzusage für nicht zugelassene Medikamente zu verweigern und etwa darauf hinzuweisen, dass zugelassene Mittel zur Verfügung stehen. Dies kommt in der Praxis in Einzelfällen immer wieder vor. Gleichzeitig weigern sich manche Kostenträger, auch im Vorfeld theoretisch über die Kostenzusage zu reflektieren. Damit wird das finanzielle Risiko der Behandlung auf den fallführenden Kollegen abgewälzt. Hier wird die eigentliche Problematik der fehlenden Zulassungen im Kindes- und Jugendalter deutlich und es muss festgehalten werden, dass Kinder hier gegenüber Erwachsenen deutlich schlechter gestellt sind – ein Umstand, der sich seit den Bemühungen der europäischen Arzneimittelkommission um

vermehrte Zulassungsstudien im Kindes- und Jugendalter nicht gravierend geändert hat. Hier benötigt es aus Sicht der Autoren Regelungen, die die Kostenübernahme für eine evidenzbasierte psychopharmakologische Intervention im Kindes- und Jugendalter sicherstellen.

Weiterhin sollte Klarheit hinsichtlich der Auslegung der „aut-idem“-Regelung (vergl. § 129 Absatz 1 SGB V [13]) geschaffen werden. Gemäß dieser Regelung ist der Apotheker zur Abgabe eines preisgünstigen Arzneimittels in den Fällen verpflichtet, in denen der verordnende Arzt ein Arzneimittel nur unter seiner Wirkstoffbezeichnung verordnet oder die Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ausgeschlossen hat. Denn gerade bei pädiatrischen Patienten kann diese formal zu einem Off-Label-Use führen, da die Anwendungsbereiche (auch unter Berücksichtigung der Altersgruppen) gemäß Zulassung von Original- und generischen Präparaten nicht zwingend identisch sind. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass nicht alle Generika gleichermaßen für Minderjährige zugelassen sind. So kann ein Präparat eine Zulassung für eine bestimmte Indikation auch für Kinder und/oder Jugendliche haben, bei einem wirkstoffgleichen Präparat eines anderen Herstellers wird dagegen in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass dieses nicht bei Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden sollte.

Wie sich die Aut-idem-Regelung bei sich daraus ergebendem, formalem Off-Label-Use hinsichtlich eines erhöhten Haftungsrisikos beim verordnenden Arzt auswirkt, der ein Arzneimittel nur unter Angabe des Wirkstoffs verordnet bzw. eine Substitution des von ihm ausgewählten Präparats nicht ausschließt, wird unter Medizinrechtlern unterschiedlich bewertet. Zum einen wird auf die Haftungsrisiken eines klassischen Off-Label-Use verwiesen. Im Gegensatz dazu wird die Position vertreten, dass der Einsatz von Generika mit eingeschränkteren Anwendungs-

gebieten als das Originalpräparat mit einem Off-Label-Use im eigentlichen Sinne nicht vergleichbar sei [20]. Diese Diskrepanz sollte sich der verordnende Arzt bewusst machen, bis eine eindeutige Klärung der oben geschilderten Problematik herbeigeführt wurde.

#### Interessenkonflikterklärung

KG erklärt, keine Interessenskonflikte zu haben. PLP erhielt im Rahmen klinischer Studien Förderungen durch das BfArM, das BMBF und Lundbeck Pharmaceuticals. Kein Aktienbesitz, keine Beteiligung an Firmen der pharmazeutischen Industrie.

JMF erhielt im Rahmen klinischer Studien Forschungsförderung von EU, DFG, BMG, BMBF, BMFSFJ, LZ, keine Beteiligung an Firmen der pharBaWn, Pn EU, DFG, BMG, BMBF, BMFSFJ, LZ. Im Hauptamt: Reisebeihilfen von Shire und im Rahmen klinischer Prüfungen und Beratertätigkeit von Servier und Lundbeck. Kein Aktienbesitz, keine Beteiligung an Pharmafirmen, Mehrheitseigner 3LI (www.3li.ch).

#### Psychopharmacological treatment in child and adolescent psychiatry in Germany: off-label and licensed use

The psychopharmacological treatment of children and adolescents in Germany is often restricted due to a limited scope of studies in this field. The review aims to characterize the state-of-the-art of licensed psychotropic substances for children and adolescents. In comparison to adults, there is still a limited spectrum of psychopharmacological treatment options, which may have a negative impact on evidence-based treatment. Furthermore social law legislation may pose a risk for service provider for receiving reimbursement, when administering psychotropic medication off-label.

**Key words:** psychotropic medication, child and adolescent psychiatry, license, off-label use

#### Literatur

1. Afentaki A. Arzneimittel für Kinder und „Off-Label-Use“ 5 Jahre nach Inkrafttreten der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006. Bundesgesundheitsbl 2014;57:1111–9.
2. Bachmann CJ, Hoffmann F. Ambulante Verordnungen von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen. BARMER GEK Gesundheitsreport 2013. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. St. Augustin: Asgard, 2013: 243–61.
3. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents – an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005–2012. Dtsch Arztebl Int 2014;111:25–33.
4. Essex C, Rylance G. Children have rights to medicines. BMJ 1997;315:62.
5. Fegert JM, Häbeler F, Rothärmel S. Atypische Neuroleptika in der Jugendpsychiatrie. Stuttgart – New York: Schattauer Verlag, 1999.

6. Fegert JM, Kölch M, Zito JM, Glaeske G, et al. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. J Child Adolesc Psychopharmacology 2006;16:197–206.
7. Goldbeck L, Plener PL, Resch F, Fegert JM. Therapie. In: Fegert JM, Eggers C, Resch F (Hrsg.). Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters. 2. Ausgabe. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012;177–225.
8. Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Trends in antidepressant prescriptions for children and adolescents in Germany from 2005 to 2012. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014;23:1268–72.
9. Hoffmann F, Glaeske G, Petermann F, Bachmann CJ. Outpatient treatment in German adolescents with depression: an analysis of nationwide health insurance data. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21:972–9.
10. [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//%5B@attr\\_id='bgbl104s2031.pdf'%5D#\\_bgbl\\_%2F%2F%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl104s2031.pdf%27%5D\\_\\_1437502680351](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//%5B@attr_id='bgbl104s2031.pdf'%5D#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl104s2031.pdf%27%5D__1437502680351) (Zugriff am 19.07.2015).
11. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf) (Zugriff am 19.07.2015).
12. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&from=DE> (Zugriff am 19.07.2015).
13. [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_129.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_129.html) (Zugriff am 19.07.2015).
14. Kölch M, Fegert JM, Hellenschmidt T, Brunner R. Kinder- und jugendpsychiatrische Notfälle. In: Fegert JM, Eggers C, Resch F (Hrsg.). Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters. 2. Ausgabe. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012: 971–81.
15. Kölch MG, Plener PL, Fegert JM. Psychostimulanzien und verwandte Substanzen bei psychisch Kranken. In: Gründer G, Benkert O (Hrsg.). Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012: 765–73.
16. Kölch MG, Prestel A, Singer H, Keller F, et al. Psychotropic medication in children and adolescents in Germany: prevalence, indications, and psychopathological patterns. J Child Adolesc Psychopharmacology 2009;19:765–70.
17. 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.
18. Plener PL, Fegert JM, Kölch MG. Psychopharmakologische Behandlung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter – Entwicklungen und Standards seit der „Black Box“ Warnung. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2012;40:365–71.
19. Shirkey H. Therapeutic orphans. J Pediatr 1968;72:199–20.
20. Stüwe H. Aut-idem-Regelung – AOK: Kein größeres Haftungsrisiko für Ärzte. Dtsch Arztebl 2009;106:A-1694, B-1458, C-1426.