



Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen

Internationales Konsortium von Kinderformularien als Grundlage für die bestverfügbare Evidenz

Christoph Male¹ · Antje Neubert² · Helene Grytli³ · Christina Gradwohl^{1,4} · Barbara Strommer¹ · Florian B. Lagler⁵ · Wolfgang Rascher² · Thomas Halvorsen⁶ · Saskia N. de Wildt^{7,8,9} · Tjitske M. van der Zanden^{7,9,10}

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ² Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; ³ The Norwegian Medicines Manual for Health Personnel, Oslo University Hospital, Oslo, Norwegen; ⁴ Anstaltsapothek des Allgemeinen Krankenhauses Wien, Wien, Österreich; ⁵ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde und Institut für Angeborene Stoffwechselerkrankungen, Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg, Österreich; ⁶ Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Haukeland University Hospital, Medicines for Children Network, Norway, Bergen, Norwegen; ⁷ Dutch Knowledge Center Pharmacotherapy for Children on behalf of the Dutch Pediatric Pharmacotherapy Expertise Network NKFK (Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen), Den Haag, Niederlande; ⁸ Intensive Care and Department of Pediatric Surgery, Erasmus MC Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Niederlande; ⁹ Department of Pharmacology and Toxicology, Radboud University Medical Center, Radboud Institute for Health Sciences, Nijmegen, Niederlande; ¹⁰ Department of Pediatrics, Erasmus MC Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Niederlande

Zusammenfassung

Trotz verbesserter gesetzlicher Rahmenbedingungen bei der Entwicklung von Arzneimitteln (AM) für Kinder bestehen für viele pädiatrische Therapiebereiche und v. a. die jüngsten Altersgruppen immer noch große Defizite in der AM-Versorgung. Daher müssen viele AM für Kinder außerhalb der Zulassung (off-label) und somit ohne pädiatrische Fachinformationen angewendet werden. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko für inadäquate Dosierungen sowie fehlende oder unerwünschte Wirkungen. In der Off-label-Anwendung haben Verschreibende eine erhöhte Verantwortung, auf die bestverfügbare Evidenz zurückzugreifen, um altersentsprechende Dosierungen zu wählen sowie Nutzen und Risiko zu bewerten. Dieser Verantwortung können einzelne Verschreibende kaum gerecht werden, weil die wenigen verfügbaren pädiatrischen Daten oft von heterogener Qualität und nicht unmittelbar verfügbar sind.

Das internationale Konsortium von Kinderformularien stellt eine Kollaboration in derzeit vier europäischen Ländern dar (Niederlande, Deutschland, Österreich, Norwegen) dar und baut auf dem niederländischen Kinderformularium auf. Das Konsortium hält AM-Informationen für Kinder und Jugendliche, basierend auf bestverfügbarer Evidenz, bereit; diese werden anhand von systematischen Recherchen, kritischen Evaluationen, ExpertInnenreviews, internationaler Harmonisierung sowie regelmäßigen Aktualisierungen erstellt und transparent referenziert. Die Plattform ist webbasiert und Nutzern in der jeweiligen Landessprache frei zugänglich.

Das internationale Konsortium von Kinderformularien bietet die Grundlage der Off-label-Anwendung von AM bei Kindern und Jugendlichen, um nach bestverfügbarer Evidenz altersentsprechende Dosierungen zu wählen sowie Nutzen und Risiko abzuwägen.

Schlüsselwörter

Arzneimittelverschreibung · Zulassung · Formularium · Informationsplattform · Nutzen-Risiko-Abwägung

Christoph Male, Antje Neubert und Helene Grytli sowie Saskia N. de Wildt und Tjitske M. van der Zanden haben jeweils gleichermaßen zu diesem Artikel beigetragen.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hintergrund

In der Vergangenheit wurden Arzneimittel (AM) aufgrund zahlreicher Hürden kaum systematisch für den Einsatz bei Kindern geprüft und zugelassen. Daher müssen AM für Kinder vielfach außerhalb der Zulassung (off-label) und somit ohne pädiatrische Fachinformationen angewendet werden. Inzwischen wurde im Gesetz die ethische und medizinische Notwendigkeit von systematisch an Kindern erhobenen Daten anerkannt [6, 9], und es wurden auch regulatorische Initiativen in den USA und der EU zur Stimulierung von AM-Entwicklungen für Kinder geschaffen [4, 7]. Diese pädiatrischen Regulationen beinhalten Systeme von Verpflichtungen und finanzielle Anreize für Pharmafirmen, AM auch an Kindern zu prüfen und zur Zulassung zu bringen, sowie Begleitmaßnahmen, wie Förderprogramme für pädiatrische Studien und pädiatrische Forschungsnetzwerke.

Die pädiatrischen Initiativen haben in den letzten 20 Jahren eine Zunahme von AM-Studien bei Kindern bewirkt und vermehrt zu pädiatrischen Zulassungen, neuen pädiatrischen Indikationen und pädiatrischen Darreichungsformen geführt [4, 24]. Dies hat also punktuell bereits Verbesserungen der AM-Versorgung von Kindern bewirkt, die weitreichenden Defizite sind aber bei Weitem noch nicht ausgeglichen [23]. Gründe sind, dass Schwerpunkte der AM-Entwicklungen primär durch den Bedarf bei Erwachsenen bestimmt sind, während manche therapeutischen Bedürfnisse von Kindern kaum adressiert werden. Des Weiteren ist die AM-Entwicklung für Kinder ein langsamer Prozess, denn pädiatrische Studien erfolgen zumeist zeitversetzt zur Entwicklung bei Erwachsenen, unterliegen vielen methodischen Herausforderungen und sind aufwendiger in der Durchführung, nicht zuletzt da multiple Altersgruppen evaluiert werden müssen [11]. Zudem besteht die große Altlast von AM außerhalb des Patentschutzes, die seit Jahrzehnten in der Pädiatrie verwendet werden, für die neue Studien und Zulassungen kaum machbar oder finanzierbar sind.

Zusammengefasst sind also trotz verbesserter gesetzlicher Rahmenbedingungen und vermehrter Aktivitäten zu AM-Entwicklungen für Kinder viele pädiatri-

sche Therapiebereiche noch unzureichend versorgt, und es mangelt besonders an Daten zu den problematischen jüngsten Altersgruppen (Säuglinge, Neugeborene, Frühgeborene). Folglich besteht weiterhin die Notwendigkeit der Off-label-Anwendung in der Pädiatrie, die nie komplett vermeidbar sein wird.

Off-label-Anwendung

Unter off-label versteht man die Anwendung eines AM außerhalb seiner Zulassung bezüglich eines oder mehrerer der folgenden Aspekte: Patientenalter, Indikation, Dosisempfehlungen, Darreichungsform und Weg der Verabreichung. Über die letzten Jahrzehnte wurden zahlreiche Untersuchungen zum Ausmaß der Off-label-Anwendung von AM in der Pädiatrie durchgeführt und auch in Metaanalysen zusammengefasst [1, 2, 21]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind sehr heterogen, was durch variable Definitionen von Off-label-Anwendung, durch verschiedene Methoden der Erfassung sowie unterschiedliche Gesundheitssysteme und gesetzliche Rahmenbedingungen erklärbar ist. In einem systematischen Review europäischer Studien rangierte die Häufigkeit von Off-label-Anwendungen bei hospitalisierten Kindern zwischen 13 und 69% sowie außerhalb des Krankenhauses zwischen 2 und 100% [28]. Generell kann gesagt werden, dass die Häufigkeit der Off-label-Anwendung mit jüngerem Alter, mit der Komplexität der Erkrankung und mit der Zahl der bei einem Patienten eingesetzten AM steigt. Die qualitativen Defizite an für Kinder zugelassenen AM werden durch das „inventory of needs for paediatric medicines“ der European Medicines Agency (EMA) unterstrichen, wonach der größte Bedarf in altersgerechten Verabreichungsformen sowie Dosis-, Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten v. a. für die jüngsten Altersgruppen besteht [10]. Eine Reihe von Studien hat die Häufigkeit von Off-label-Anwendungen vor und nach der pädiatrischen Regulation verglichen, ergibt aber keinen klaren Hinweis, dass sich das Ausmaß der Off-label-Anwendung bei Kindern bislang wesentlich verringert hat [15, 16, 28].

Arzneimittel ohne Prüfung bei Kindern zu verwenden, bedeutet Informationen

zu Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit implizit von Erwachsenen auf Kinder zu übertragen, was aber aufgrund physiologischer, pathophysiologischer und pharmakologischer Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern sowie zwischen Kindern verschiedener Entwicklungsstufen oft nicht gerechtfertigt ist. Es bestehen altersabhängige Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie im Wirkungs- und Sicherheitsprofil, wobei manche unerwünschte Wirkungen nur bei Kindern auftreten, z. B. wenn sie das Wachstum oder die Entwicklung betreffen [12]. Zudem gibt es kinderspezifische Erkrankungen bzw. Krankheitsspektren, z. B. Frühgeburtlichkeit, Epilepsie, Leukämie, für die AM spezifisch geprüft werden müssen. Die Anwendung nichtgeprüfter Medikamente ist mit potenziellen Risiken verbunden, wie ineffektiver Dosierung, fehlender Wirksamkeit, Überdosierung mit toxischen Wirkungen und unbekanntem unerwünschten Wirkungen, die evtl. nicht dem AM zugeschrieben werden, sondern der Erkrankung des Kindes. Die Verwendung extemporärer Darreichungsformen, z. B. pulverisierter Tabletten, bedeutet ein Risiko für Verunreinigung und ungenaue Dosierung. Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Off-label-Anwendung häufiger sind als bei zugelassenen Medikamenten [8].

» Die Verantwortung für die Off-label-Anwendung trägt der Verschreibende

Trotz der erhöhten Risiken ist die Off-label-Anwendung bei Kindern aufgrund mangelnder Alternativen eine medizinische Notwendigkeit. Off-label-Anwendung ist gesetzlich nicht verboten, sondern sogar geboten, wo keine Alternativen bestehen und die verfügbare Datenlage einen Einsatz in der gegebenen Situation ausreichend belegt [20]. Bei zugelassenen AM wurden die verfügbaren Daten vonseiten der Behörde geprüft, es liegen Dosisempfehlungen vor, und es wurde eine Bewertung der Wirksamkeit-Sicherheitsbalance vorgenommen. Bei der Off-label-Anwendung liegt hingegen die Verantwortung beim Verschreibenden, sich einen Überblick über die verfügbaren Daten zu

Hier steht eine Anzeige.



Infobox 1

Bedingungen für Off-label-Anwendungen von Arzneimitteln bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen. (Nach Schrier et al. [20])^a

1. Keine Alternative verfügbar
2. Verschreiber muss kompetent sein (pädiatrische Expertise)
3. Beste Option für die therapeutischen Bedürfnisse des Patienten
4. Verschreibung rational und klinisch angemessen (Dosierung und Nutzen-Risiko-Abwägung nach bestverfügbarer Evidenz)
5. Information von Patienten und/oder Eltern
6. Monitoring von Wirksamkeit und unerwünschten Effekten
7. Anwendung im Rahmen von klinischen Studien, soweit möglich

^aGemeinsame Stellungnahme der European Academy of Paediatrics und European Society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology

verschaffen und diese zu bewerten. Off-label-Anwendung bedeutet nicht unbedingt „Off-evidence“-Anwendung [3, 18]. Auch bei Fehlen von Zulassungsstudien gibt es oft Daten aus akademischen Studien und/oder praktische Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern. Solche Daten sind aber von heterogener Qualität und zumeist für den Verschreibenden nicht unmittelbar verfügbar. Umgekehrt muss eine „On-label“-Anwendung nicht immer der bestverfügbaren Evidenz entsprechen. Manche Zulassungen können aufgrund neuerer Daten überholt sein, z.B. wenn bessere Dosierungsdaten existieren, wie für Aminoglykoside bei Neugeborenen, oder neue Daten können die Wirksamkeit oder Sicherheit infrage stellen, z.B. die Anwendung von Antihistaminika für die akute Gastroenteritis bei Kleinkindern [5].

In einer gemeinsamen Stellungnahme haben die *European Academy of Paediatrics* und die *European Society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology* Bedingungen definiert, die für die Off-label-Anwendung von AM bei Kindern erfüllt sein und unter Verschreibern als Checkliste für gute Praxis dienen sollen (■ **Infobox 1**; [20]). Aus diesen Bedingungen, v. a. der Verantwortung, off-label nach bestverfügbarer Evidenz zu verschreiben, leiten die Gesellschaften als wichtigste Forderung ab, dass Medizin-

Infobox 2

Inhalte einer Arzneimittelmonografie im Kinderformularium

- Dosisempfehlungen
 - Nach Indikationen
 - Applikationsrouten
 - Für verschiedene pädiatrische Altersgruppen
- Dosisempfehlung bei Nierenfunktionsstörung
- Allgemeine Informationen
 - Zulassungsstatus der Dosisempfehlung
 - Verfügbare Darreichungsformen und Stärken
 - Präparate mit für Kinder potenziell problematischen Hilfsstoffen
 - Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Kindern
- Ähnliche Wirkstoffe
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (kinderspezifisch; allgemein)
- Warnhinweise und Kontraindikationen (kinderspezifisch; allgemein)
- Wechselwirkungen
- Referenzen

fachpersonen, die AM bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen anwenden, Zugang zu verlässlichen und aktuellen Informationen für alle benötigte AM haben sollten. Als beste Quelle solcher Informationen können pädiatrische Formulardien, deren Inhalte auf systematischer Literaturrecherche und Bewertung der Datenqualität nach einem strukturierten und harmonisierten Prozess beruhen [20].

Internationales Konsortium von Kinderformularien

Ausgangssituation

International existieren zahlreiche Dosis-handbücher für die pädiatrische AM-Therapie, deren Empfehlungen sich teils substanzial unterscheiden. Es wurden auch diverse pädiatrische Formulardien entwickelt, wie z.B. das *British National Formulary for Children* [14], die *SwissPeddose* [22] oder das *WHO Model Formulary for Children* [29]. Wesentliche Limitation dieser Formulardien ist, dass sie die Primärliteratur, die den Informationen zugrunde liegt, nicht ausweisen oder auf andere Handbücher oder Formulardien verweisen.

Niederländisches Kinderformularium als „Best-practice“-Modell

Das Best-practice-Modell ist das niederländische Kinderformularium (www.kinderformularium.nl), das seit 2005 vom Niederländischen Kompetenzzentrum für Pharmakotherapie bei Kindern entwickelt wurde und 2008 seinen öffentlichen Launch hatte [26]. Es handelt sich um eine webbasierte, frei und kostenlos zugängliche Informationsplattform für die AM-Therapie von Kindern. Informationen zu jedem AM sind in einer Monografie zusammengefasst, deren Hauptfokus auf separat nach Indikationen getrennten Dosisempfehlungen für die verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen liegt. Darüberhinaus sind allgemeine Informationen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Warnhinweise und Kontraindikationen, verfügbare Darreichungsformen und Zulassungsstatus enthalten (■ **Infobox 2**). Aktuell enthält [kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl) etwa 820 Monografien. Die Inhalte beruhen auf der bestverfügbaren Evidenz, die systematisch recherchiert und kritisch bewertet wird und einen Peer review durchläuft (Details siehe nächstes Kapitel). Alle Prozesse laufen standardisiert ab und unterliegen einer Qualitätssicherung und -kontrolle (Dokumentation von Änderungen und ihrer Rationale; Autorisierung durch zweite Person).

» Die Inhalte der ca. 820 Monografien des [Kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl) beruhen auf der bestverfügbaren Evidenz

Die Plattform versteht sich als AM-Formularium, das kinderspezifische Informationen für AM bereitstellt, für die sich der Verschreiber entschieden hat. Es ist kein Kompendium, das AM für bestimmte Indikationen empfiehlt oder mehrere Therapieoptionen vergleicht. Für Letzteres wird der Verschreiber auf Behandlungsleitlinien oder Konsensusempfehlungen für das jeweilige Therapiegebiet oder pädiatrische Lehrbücher verwiesen. Das [Kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl) wurde im Laufe seiner Entwicklung von den akademischen Kinderspitälern in den Niederlanden, der Niederländischen Pädiatrischen Gesellschaft, der Pharma-

Tab. 1 Internationales Konsortium von Kinderformularien				
Name	www.kinderformularium.nl	www.kinderformularium.de	www.kindermedika.at	www.koble.info
Land	Niederlande	Deutschland	Österreich	Norwegen
Aufbau	2005	2012	2019	2018
Launch	2008	2021	2021	2021
Team	3 (2 VbE)	6 (2,5 VbE)	4 (1,5 VbE)	8 (1,9 VbE)
Expert-Innenbeirat	Ja	Ja	Ja	Ja
Förderung	Gesundheitsministerium, Gesundheitsversicherungen, verschiedene akademische Gesellschaften und Stiftungen	Gesundheitsministerium	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, gemeinsame Gesundheitsziele aus dem Pharmarahmenvertrag, österreichische Sozialversicherungsträger	Ministerium für Gesundheits- und Pflegedienste
VbE Vollbeschäftigteinheit				

zeutischen Gesellschaft und Gesellschaft für Krankenhauspharmazeuten als Referenzstandard anerkannt. Dies hat zu seiner weitverbreiteten Nutzung unter allen betroffenen Berufsgruppen und zur Harmonisierung der AM-Therapie von Kindern in den Niederlanden geführt. Das Kinderformularium.nl wurde für den Aufbau und die Erhaltung vom niederländischen Gesundheitsministerium sowie durch weitere Förderungen von der Vereinigung der Gesundheitsversicherungen und verschiedenen akademischen Gesellschaften und Stiftungen finanziert.

Kollaboration zwischen den Niederlanden, Deutschland, Österreich und Norwegen

Ausgehend von Kinderformularium.nl hat sich eine internationale Kollaboration mit derzeit drei weiteren europäischen Ländern entwickelt, die zum Aufbau von länderspezifischen Kinderformularien in Deutschland, Österreich und Norwegen geführt hat ([25]; **Tab. 1**). Die Zusammenarbeit beruht auf einem nichtprofitorientierten Lizenzmodell, bei dem die nationalen Formularien die Inhalte und die IT-Plattform von Kinderformularium.nl nützen. Die Inhalte wurden in die jeweilige Landessprache übersetzt, von den nationalen Teams geprüft und an die lokalen Gegebenheiten, wie Zulassungsstatus der Dosisempfehlungen, Verfügbarkeit von Darreichungsformen etc., angepasst, bzw. diese wurden ergänzt. Die zentralen Inhalte, vorrangig die

evidenzbasierten Dosisempfehlungen, sind für alle vier Formularien konsistent und in einer gemeinsamen englischsprachigen Datenbank abgelegt, während länderspezifische Inhalte in den jeweiligen nationalen Versionen enthalten sind. Nur in Einzelfällen wurden Dosisempfehlungen an nationale Standards angepasst, wie z. B. für die Vitamin-K-Prophylaxe im jeweiligen Land. Alle Formularien nutzen die gleiche Oberfläche und Struktur der Website, mit national unterschiedlichen Farbdesigns, Namen und Logos (**Abb. 1**). Hosting sowie technische Betreuung der Datenbank und Websites erfolgen in den Niederlanden.

» Die internationale Zusammenarbeit beruht auf einem nichtprofitorientierten Lizenzmodell

Die internationale Kollaboration beinhaltet auch die gemeinsame Arbeit an den Inhalten der Formularien, mit Inputs von den nationalen Teams und ExpertInnen der jeweiligen Länder. So wurden für einige AM, die nicht im niederländischen Kinderformularium enthalten, aber in den anderen Ländern für Kinder zugelassen sind, in Zusammenarbeit der nationalen Teams neue Monografien erstellt, z. B. für Ampicillin, Mefenaminsäure, Metamizol oder Isotretinoin. Durch die Inputs von nationalen ExpertInnen gab es auch eine Reihe von Ergänzungen zu Indikationen und Dosisempfehlungen in der internationalen Datenbank. Diese inhaltliche internationale Zusammenarbeit soll weiterausgebaut

werden, mit gemeinsamer, abgestimmter Erarbeitung neuer AM-Monografien und zyklischer Aktualisierung bestehender Monografien, sowie dem Aufbau eines internationalen Editorial Board zur internationalen Harmonisierung unter Mitwirkung von ExpertInnen aus allen Mitgliedsländern.

Kinderformularium in Deutschland.

Das Kinderformularium in Deutschland, www.Kinderformularium.de, wird von einem Projektteam an der Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum Erlangen entwickelt [30]. In einer ersten Projektphase wurde seit 2012 eine evidenzbasierte Datenbank für etwa 100 häufig an Kinder verschriebene AM generiert und ein Prototyp für eine webbasierte Informationsplattform entwickelt. Diese wurden in einer On-line-Nutzerumfrage unter medizinischem Personal bezüglich ihrer Inhalte, Struktur und Praktikabilität evaluiert. In der zweiten Projektphase sollte das Feedback aus der Nutzerumfrage eingearbeitet und die Datenbank auf eine größere Zahl von AM ausgeweitet werden. Für das weitere Vorgehen wurde entschieden, durch Kollaboration mit dem niederländischen Kinderformularium.nl seit 2017 aufgrund der Synergien eine höhere Effizienz im weiteren Ausbau zu erreichen. Die übersetzten Inhalte aus der internationalen Datenbank werden vom Projektteam aus Pharmazeutinnen und Pädiatern mithilfe eines ExpertInnenbeirats von unabhängigen ExpertInnen nationaler pädiatrischer

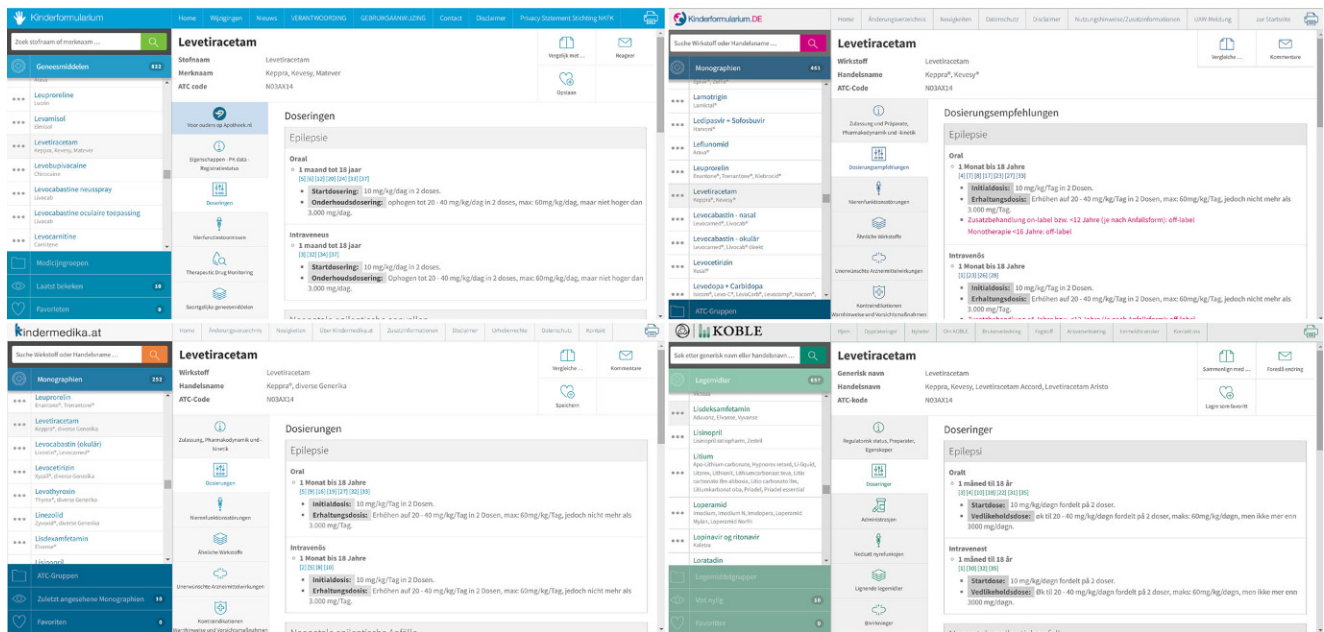


Abb. 1 ▲ Nutzeroberflächen der nationalen Kinderformularen

Fachgesellschaften geprüft und um länderspezifische Informationen erweitert.

» Der Launch des Kinderformularium.de ist im Januar 2021 erfolgt

Aktuell enthält Kinderformularium.de etwa 450 Monografien. Das Kinderformularium.de ist vom deutschen Gesundheitsministerium gefördert. Es ist auch Gegenstand des Projekts Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit (KiDSafe), das die Medikationssicherheit bei Kindern verbessern soll und vom deutschen Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss gefördert wird. Der Launch des Kinderformularium.de ist im Januar 2021 erfolgt. Initial war die Nutzung nur für einen beschränkten Anwenderkreis aus medizinischen Berufen vorgesehen, die sich registrieren mussten. Die Registrierungspflicht wurde inzwischen verlassen, um die Nutzung zu erleichtern und einen größeren Anwenderkreis zu erreichen.

Kinderformularium in Österreich. Das Kinderformularium in Österreich, www.kindermedika.at, ist ein Projekt der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) und wird von ei-

nem Projektteam an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien und der Anstaltsapotheke, Medizinische Universität Wien, entwickelt [17].

Im Vorfeld war ein Survey zur AM-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in Österreich durchgeführt worden, der die Grundlage zur Priorisierung der am häufigsten angewandten AM für die Datenbank darstellte [19]. Die Aufbauphase von 2019 bis 2021 wurde durch eine Förderung vonseiten der Sozialversicherungen und der ÖGKJ ermöglicht. Das Projekt basiert von Anfang auf der Kollaboration mit Kinderformularium.nl. Kindermedika.at baut nicht nur auf den Inhalten der internationalen Datenbank auf, sondern arbeitet auch eng mit dem Team des deutschen Formulariums zusammen, was sich aufgrund der gleichen Sprache und ähnlicher AM-Verfügbarkeiten bzw. Verschreibungspraxis anbietet. Die Inhalte der Monografien werden von einem Team aus ApothekerInnen übersetzt und geprüft, um nationale Informationen ergänzt und mit einem ExpertInnengremium aus KinderärztInnen der verschiedenen Subspezialitäten (Arbeitsgruppen der ÖGKJ), KrankenhausapothekerInnen und einem Vertreter der Zulassungsbehörde abgestimmt. Der Launch des Kindermedika.at erfolgte mit April 2021, und die Website ist frei und öffentlich zugänglich. Derzeit sind

etwa 250 Monografien veröffentlicht. Für die weitere Ausbau- und Erhaltungsphase erhält Kindermedika.at eine Förderung vom Dachverband der österreichischen Sozialversicherungsträger.

Kinderformularium in Norwegen. Das Kinderformularium in Norwegen, www.koble.info, wird von der Redaktion des norwegischen Arzneimittelhandbuchs für medizinisches Fachpersonal verantwortlich und in Zusammenarbeit mit dem nationalen Kompetenznetz für Kinderarzneimittel, der Norwegischen Pädiatrischen Gesellschaft und der Norwegischen Arzneimittelbehörde entwickelt [13]. Das Kernteam besteht aus KrankenhausapothekerInnen mit Arbeitserfahrung an Kinderabteilungen. Die Kooperation mit dem Kinderformularium.nl begann 2018, und die Aufbauphase von KOBLE fand zwischen 2019 und 2021 statt. Nach einer Probezeit mit einer vorläufigen Version und ausgewählten Nutzern ab Januar 2021 erfolgte der öffentliche Launch im November 2021. Aktuell sind etwa 660 AM-Monografien veröffentlicht. Während der Aufbauphase wurde ein Großteil der AM-Monografien aus der internationalen Datenbank primär übersetzt, der Ergänzungsprozess auf norwegische Bedingungen, wie Produktverfügbarkeiten, ist aber noch im Gange. Die Monografien wurden auch mit den

Hier steht eine Anzeige.



jeweiligen norwegischen Produkt- und Patienteninformationen verlinkt. Das KOBLE-Team arbeitet eng mit Vertretern der Norwegischen Pädiatrischen Assoziation und deren Subspezialitäten zusammen, um die Indikationen und Dosisempfehlungen der internationalen Datenbank mit der norwegischen Praxis und nationalen Empfehlungen zu vergleichen. KOBLE wird vollständig vom Ministerium für Gesundheits- und Pflegedienste finanziert.

» Die Zusammenarbeit im Konsortium fördert die internationale Harmonisierung pädiatrischer AM-Therapie

Durch die Schaffung der gemeinsamen internationalen AM-Informationsplattform konnten viele Synergien beim Aufbau der einzelnen nationalen Formulare genutzt werden, womit Ressourcen gespart und der Aufbau in jedem Land beschleunigt werden konnten. Darüber hinaus ermöglicht die Zusammenarbeit im Konsortium, die AM-Therapie von Kindern in den beteiligten Ländern zu harmonisieren und auf höchstmöglichem Niveau zu halten. Es besteht das Ziel, das Konsortium in der Zukunft weiter auszubauen und die Kollaboration auf weitere Länder oder bereits existierende Kinderformulare auszuweiten.

Evaluation der bestverfügbaren Evidenz

Grundprinzip für die Inhalte der Monografien der Kinderformulare ist, dass sie auf der bestverfügbaren Evidenz beruhen. Das bedeutet nicht unbedingt Evidenz von höchster Qualität, weil für viele AM systematische Studien mit Kindern fehlen. Das Ziel ist, auf Basis einer unabhängigen und systematischen Recherche und Evaluation aller verfügbaren Daten und Konsensus unter multidisziplinären ExpertInnen zu den bestmöglichen Empfehlungen zu gelangen. Dies beinhaltet auch die transparente Referenzierung der zugrunde liegenden Daten und ihrer Qualität [26].

Für AM mit pädiatrischen Zulassungen bzw. für zugelassene Indikationen oder Altersgruppen beruhen Monografien auf Informationen aus der Produktinformation. Für manche AM mit älteren Zulassun-

gen, die nicht unbedingt den aktuellen Standards der Zulassung entsprechen oder hinsichtlich jüngerer Daten noch nicht aktualisiert wurden, werden zusätzliche Informationen oder Warnhinweise, basierend auf neuerer Evidenz, ergänzt. In solchen Fällen können Dosisempfehlungen in den Monografien von der Zulassung abweichen. Über die Produktinformation hinausgehende Ergänzungen für zugelassene AM durchlaufen den Review durch das Editorial Board. Für nicht zugelassene AM bzw. Indikationen oder Altersgruppen basieren Monografien auf einer systematischen Literaturrecherche nach sämtlichen verfügbaren Daten aus der Fachinformation, akademischen Studien zu Pharmakokinetik und -dynamik, Dosisfindung, klinischer Wirksamkeit und Sicherheit, systematischen Reviews, Metaanalysen, Dosishandbüchern, nationalen und internationalen Fachempfehlungen, klinischen Erfahrungsberichten und Konsensusempfehlungen. Dieser Prozess erfolgt standardisiert in einer „Risiko-Benefit-Analyse (RBA)“, die eine kritische Bewertung der Daten vornimmt sowie Vorschläge zu Indikationen und Dosisempfehlungen entwickelt. Die Evidenz und Empfehlungen werden von einem multidisziplinären Editorial Board geprüft (AllgemeinpädiaterInnen, Vertreter der akademischen Kinderkrankenhäuser, ExpertInnen verschiedener pädiatrischer Spezialbereiche, PharmakologInnen, klinische PharmazeutInnen), ergänzt und freigegeben. Für AM, für die keine relevanten Daten in der Literatur gefunden werden, basieren Dosisempfehlungen auf einem Konsensus des Editorial Board. Der gesamte Prozess der Datenrecherche, -bewertung und Entscheidungsfindung erfolgt nach Standardprozessen und wird dokumentiert. Im Zuge der systematischen Literatursuche werden auch die jeweiligen Suchstrategien in den Suchmaschinen hinterlegt, um in Zukunft Benachrichtigungen über neu erschienene Studien zu erhalten. Daraus ergeben sich in manchen Fällen Ad-hoc-Ergänzungen von Monografien. In jedem Fall werden die Monografien in regelmäßigen Zyklen nach demselben Muster aktualisiert.

Eine Weiterentwicklung der strukturierten Evaluation der verfügbaren Evidenz stellt das Rahmenwerk Benefit and Risk

Assessment for Off-label Use (BRAVO) dar, für das ein von der Zulassungsbehörde verwendetes Entscheidungsfindungsinstrument (*Problem, Objectives, Alternatives, Consequences, Trade-offs, Uncertainty, Risk attitudes, and Linked decisions, PROACT-URL*) speziell zur Evaluation von AM für die Off-label-Anwendung bei Kindern adaptiert wurde [27]. Das Rahmenwerk BRAVO sieht die kritische Evaluation folgender Aspekte vor:

- medizinische Notwendigkeit des Einsatzes bei Kindern, Alternativen,
- Ziele: Daten zu Wirksamkeit, Sicherheit, adäquaten altersentsprechenden Dosierungen als Grundlage für informierte Entscheidungen,
- Konsequenzen: Recherche und Bewertung der Daten,
- Abschätzen der Nutzen-Risiko-Balance,
- Unsicherheiten,
- Risikotoleranz,
- weitere mit den Ergebnissen verbundene Entscheidungen.

Das erst kürzlich vorgestellte BRAVO-Rahmenwerk wurde anhand einzelner Beispiele von pädiatrischen Indikationen pilotgetestet. Plan ist, die Praktikabilität von BRAVO an weiteren AM zu testen und in Zukunft in die Arbeitsprozesse der Kinderformulare zu integrieren.

» Monografien nicht zugelassener AM, Indikationen oder Altersgruppen basieren auf standardisierten RBA

Zusammenfassend sollen also auch für AM, die nicht mithilfe prospektiver Zulassungsstudien entwickelt wurden, altersentsprechende Dosisempfehlungen und Nutzen-Risiko-Abwägungen als Grundlage der Off-label-Anwendung geschaffen werden. Dies soll durch systematische Evaluation der bestverfügbaren Evidenz mithilfe von Methoden und Kriterien, die der AM-Zulassung vergleichbar sind, erfolgen.

Fazit für die Praxis

- Verbesserte gesetzliche Rahmenbedingungen haben zwar eine Zunahme der Arzneimittel(AM)-Entwicklungen und -Zulassungen für Kinder und Jugendliche bewirkt, dies hat aber nicht zur ausreichen-

den Versorgung in allen pädiatrischen Therapiebereichen und Altersgruppen geführt.

- Folglich wird die Off-label-Anwendung von AM bei Kindern und Jugendlichen auch weiterhin in vielen Bereichen notwendig sein.
- Eine Off-label-Anwendung bedeutet eine erhöhte Verantwortung für Verschreibende, auf die aktuell bestverfügbare Evidenz zurückzugreifen.
- Das internationale Konsortium von Kinderformularen stellt Informationen zu AM für Kinder und Jugendliche auf Basis bestverfügbarer Evidenz bereit; diese basieren auf systematischen Recherchen, kritischen Evaluationen, Expertenreviews, regelmäßigen Aktualisierungen und internationalen Harmonisierungen.
- Die Informationsplattform bietet die Grundlage der Off-label-Anwendung von AM bei Kindern und Jugendlichen, um nach bestverfügbarer Evidenz altersentsprechende Dosierungen anzuwenden sowie Nutzen und Risiko abzuwägen.

Korrespondenzadresse

Christoph Male, M.Sc.

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
christoph.male@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Male, A. Neubert, H. Grytli, C. Gradwohl, B. Strommer, F.B. Lagler, W. Rascher, T. Halvorsen, S.N. de Wildt und T.M. van der Zanden geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz

beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Allen HC, Garbe MC, Lees J et al (2018) Off-label medication use in children, more common than we think: a systematic review of the literature. *J Okla State Med Assoc* 111:776–783
2. Balan S, Hassali MAA, Mak VSL (2018) Two decades of off-label prescribing in children: a literature review. *World J Pediatr* 14:528–540
3. Bonati M, Jacqz-Aigrain E, Choonara I (2017) Licensed medicines, off-label use or evidence-based. Which is most important? *Arch Dis Child* 102:53–54
4. Bourgeois FT, Kesselheim AS (2019) Promoting pediatric drug research and labeling—outcomes of legislation. *N Engl J Med* 381:875–881

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

5. Bundesinstitut Für Arzneimittel Und Medizinprodukte (Bfarm) (2017) Risikobewertungsverfahren Dimenhydrinat und Diphenhydramin: Überdosierung oraler und rektaler Darreichungsformen bei Kindern bis 3 Jahre. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/antihistaminika.html. Zugegriffen: 23-Nov-2021.
6. European Commission (2001) DIRECTIVE 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use. *Off J Eur Communities* 311:67–122
7. European Commission (2006on) Regulation (EC) no1901/2006 and 1902/2006 of the European parliament and of the council of 12 december 2006 on medicinal products for paediatric use. *Off J Eur Communities* 18:L378/371–L378/320
8. European Medicines Agency (2004) Evidence of harm from off-label or unlicensed use in children (EMA/126327/2004)
9. European Medicines Agency (2001) ICH topic E 11, clinical investigation of medicinal products in the paediatric population
10. European Medicines Agency (2017) Need for paediatric medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/needs-paediatric-medicines>. Zugegriffen: 23-Nov-2021.
11. Hwang TJ, Tomasi PA, Bourgeois FT (2018) Delays in completion and results reporting of clinical trials under the paediatric regulation in the European Union: a cohort study. *PLoS Med* 15:e1002520
12. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW et al (2003) Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 349:1157–1167
13. Koble, Norwegian national paediatric formulary (2021) Paidos. <https://paidos.no/koble-engryende-suksesshistorie/>. Zugegriffen: 23. Nov. 2021
14. Lenney W (2015) The development of a national children's formulary. *Br J Clin Pharmacol* 79:441–445
15. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K et al (2014) Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union paediatric regulation. *J Clin Pharm Ther* 39:144–153
16. Lizano-Diez I, Aldalur-Uranga I, Figueiredo-Escribá C et al (2021) Effects of the off-label drug prescription in the paediatric population in Spain from the adoption of the latest European regulation: a pre-post study. *Pharmaceutics* 13:588. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040588>
17. Male C (2021) Kindermedika.at: jetzt online. *Monatsschr Kinderheilkd* 169:585–588
18. McGivney WT (2006) The issue is “off-evidence,” not “off-label.” *J Natl Compr Canc Netw* 4:529–530
19. Rauch E, Lagler FB, Herkner H et al (2018) A survey of medicine use in children and adolescents in Austria. *Eur J Pediatr* 177:1479–1487
20. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T et al (2020) Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European academy of paediatrics and the European society for developmental perinatal and pediatric pharmacology. *Eur J Pediatr* 179:839–847
21. Shuib W, Wu XY, Xiao F (2021) Extent, reasons and consequences of off-labeled and unlicensed drug

Evidence-based off-label use of drugs for children and adolescents. International consortium of pediatric formularies providing the best-available evidence

In spite of an improved regulatory framework to facilitate development of drugs for children, there are still large deficits in available drugs for many pediatric therapeutic areas and, in particular for the youngest age groups. Therefore, many drugs must be used off-label for children and consequently without pediatric product information. Off-label use is associated with increased risks of inadequate dosing, lack of efficacy or adverse effects. Off-label use implies an increased responsibility for prescribers to rely on the best-available evidence for using age-appropriate doses and assessing the benefits and risks. This responsibility cannot be left to the individual prescriber as the few existing data from academic studies are of heterogeneous quality and not readily available.

The international consortium of pediatric formularies is a collaboration of currently four European countries (The Netherlands, Germany, Austria, Norway), which builds on the Dutch *Kinderformularium*. The consortium provides drug information for children and adolescents based on best-available evidence; the information is compiled by systematic search, critical appraisal, expert review, international harmonization, and periodic updating, and is transparently referenced. The information is freely available for users on web-based platforms in the respective national language.

The international consortium of pediatric formularies provides the basis for off-label drug use in children and adolescents, by providing the best-available evidence for choosing age-appropriate doses and weighing the benefits versus the risks.

Keywords

Drug prescriptions · Authorization · Formulary · Information services · Benefit-risk assessment

- prescription in hospitalized children: a narrative review. *World J Pediatr* 17:341–354
22. Swisspeddose Nationale Datenbank zur Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern. <https://db.swisspeddose.ch/>. Zugegriffen: 23. Nov. 2021
23. Toma M, Felisi M, Bonifazi D et al (2021) Paediatric medicines in Europe: the paediatric regulation-is it time for reform? *Front Med (Lausanne)* 8:593281. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.593281>
24. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C et al (2017) Enabling development of paediatric medicines in Europe: 10 years of the EU paediatric regulation. *Paediatr Drugs* 19:505–513
25. Van der Zanden T, Neubert A, Zahn J et al (2019) Extending the Dutch paediatric formulary across Europe: successful development of country specific, parallel, paediatric drug formularies. 17th biannual congress of the European society for developmental perinatal and pediatric pharmacology (ESDPPP), Basel, Switzerland, 28–30 May 2019. *Arch Dis Child* 104(e1):59–60
26. van der Zanden TM, de Wildt SN, Liem Y et al (2017) Developing a paediatric drug formulary for the Netherlands. *Arch Dis Child* 102:357–361
27. van der Zanden TM, Mooij MG, Vet NJ et al (2021) Benefit-risk assessment of off-label drug use in children: the bravo framework. *Clin Pharmacol Ther* 110:952–965
28. Weda M, Hoebert J, Vervloet M et al (2017) Study on the off-label use of medicinal products in the European Union. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ecf85518-d376-11e9-b4bf-01aa75ed71a1/language-en>. Zugegriffen: 23-Nov-2021.
29. WHO (2010) WHO model formulary for children. WHO Press, Geneva, Switzerland
30. Zahn J, Wimmer S, Rödle W et al (2021) Development and evaluation of a web-based paediatric drug information system for Germany. *Pharmacy (Basel)* 9:8. <https://doi.org/10.3390/pharmacy9010008>