

## **Stellungnahme der Kommission Entwicklungspsychopharmakologie zum Off-label use**

**J. M. Fegert, M. Kölch, H.-D. Lippert, K.-U. Oehler und die Mitglieder  
der Kommission Entwicklungspsychopharmakologie<sup>1</sup>**

### **Einleitung**

Die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung (Alter, Indikation) wird als off-label use bezeichnet. Der off-label use macht seit geraumer Zeit einen relevanten Anteil der Verordnungen auch bei Minderjährigen aus [7, 20], verschiedene pharmakoepidemiologische Studien belegten das internationale wie nationale Ausmaß dieses Problems in der Pädiatrie [8, 16, 21, 26, 33] [4, 34], [3, 7, 30, 31]. Auch in der Kinder - und Jugendpsychiatrie stellt der off-label use von Psychopharmaka unverändert ein Problem in der Therapie dar, da zudem auch pharmakoepidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Anzahl der pharmakologischen Interventionen mit psychotropen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen zunehmen [1, 2, 6, 28, 29, 34, 35].

Da viele der im Kindesalter verwendeten Arzneimittel keine Zulassung für diesen Altersbereich haben, fehlen oftmals Alternativen für eine rationale Pharmakotherapie. Gerade in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ergibt sich das Problem, dass zwar einige Substanzgruppen aus historischen Gründen (gemeinsame Zulassung mit Erwachsenen bei schmaler

---

<sup>1</sup> Mitglieder der Kommission: Dr. Oliver Bilke, Prof. Dr. Jörg M. Fegert, Prof. Dr. Manfred Gerlach, Dr. Michael Meusers, Dr. Klaus- Ulrich Oehler, Prof. Dr. Götz-Erik Trott, Prof. Dr. Renate Schepker, PD Dr. Benno Schimmelmann, Prof. Dr. Eberhard Schulz. Beratend für diese Stellungnahme: Dr. Hans-Dieter Lippert und Dr. Michael Kölch.

Datenlage) als Psychopharmaka für den Einsatz bei Minderjährigen zugelassen sind, jedoch durch Studien deren Wirksamkeit nicht belegt ist, während wirksame neuere Substanzen keine Zulassung für Kinder besitzen. In der Praxis führen zum Teil widersprüchliche und irrationale Sozialgerichtsurteile zu einer Verunsicherung von Verordnern (Befürchtung von Regressen) und Patienten.

### **Zulassung, Zulassungsverfahren und Definition des off-label use**

Die Zulassung eines Arzneimittels ist in der Regel sowohl auf eine bestimmte Altersgruppe oder einen bestimmten Altersbereich, als auch auf eine bestimmte Indikation bezogen. Verordnet ein Arzt ein Arzneimittel **außerhalb** einer zugelassenen **Altersgruppe** so bedeutet dies, dass er „off-label“ verordnet [11]. Verordnet er ein Arzneimittel **außerhalb** der **Indikation**, handelt es sich ebenfalls um so genannten off-label use. Hat das Arzneimittel überhaupt keine Zulassung in Deutschland, so handelt es sich um einen sogenannten „**unlicensed-use**“. Ein Arzt darf prinzipiell jeden Stoff als Arzneimittel im Rahmen seiner Therapiefreiheit im individuellen Heilversuch verordnen, wenn er den Patienten und seine Eltern darüber informiert, wie der Zulassungsstatus des verordneten Präparates ist und welche Nebenwirkungen zu erwarten sind, und auch darüber welche zugelassenen Alternativen es gibt. Neben der ganz praktischen Auswirkung, dass ein off-label verordnetes Arzneimittel von der Kasse nicht erstattet werden muss, haftet auch der Hersteller prinzipiell nicht für etwaige Folgen oder Nebenwirkungen eines off-label eingesetzten Medikaments. [13, 25]

Das Zulassungsverfahren in Deutschland regelt in erster Linie die Vermarktung, also das in Verkehr bringen eines Arzneimittels, weniger die Verordnung durch den Arzt. Die nationalen Zulassungsbehörden sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul Ehrlich-Institut (PEI). Erstes ist für Arzneimittel und Medizinprodukte, zweites für Blutprodukte, Gentransfer-Arzneimittel, Impfstoffe etc. zuständig. Supranational fungiert innerhalb der Europäischen Union die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) als Zulassungsbehörde. Die Zulassung kann über verschiedene Wege erreicht werden, nur national, in mehreren EU-Staaten oder für die gesamte EU. Für das Zulassungsverfahren bedeutet das, dass entweder in einem nationalen Verfahren, im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition), in einem dezentralisierten Verfahren, in dem in mehreren Mitgliedsstaaten gleichzeitig die Zulassung beantragt wird, oder in einer zentralisierten Beantragung Zulassungen erlangt werden können.

Rechtsgrundlagen sind das Arzneimittelgesetz (AMG) und das Medizinproduktegesetz (MPG) in Deutschland sowie diverse EU-Verordnungen. Für die Zulassung entscheidend ist aktuell, dass der Antragssteller die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels belegen kann.

Dieser Wirksamkeitsnachweis ist nicht immer zwingend zur Erlangung der Zulassung notwendig. Phytopharmaka oder homoöpathische Arzneimittel müssen z.B. nur den Nachweis über die Unschädlichkeit, nicht aber den der Wirksamkeit erbringen. So kann man aus dem Zulassungsstatus eines Arzneimittels nicht unmittelbar auf seine Sicherheit und seine Wirksamkeit schließen. Trizyklische Antidepressiva z. B. sind zwar für den Gebrauch bei Minderjährigen zugelassen, haben aber eine hohe Nebenwirkungsquote und besitzen ein hohes Mortalitätsrisiko bei willentlicher (etwa in suizidaler Absicht [17]) oder unwillentlicher Überdosierung. Sie zeigen in klinisch kontrollierten Studien keine Überlegenheit gegenüber Placebo und damit keine nachgewiesene Wirksamkeit auf die Zielsymptome der Depression bei Minderjährigen [18].

Ethisch und bezogen auf die medizinjuristische Rechtsprechung ist es nicht zu vertreten, sich „sicherheitshalber“ auf den Zulassungsstatus bei der Verordnung von Psychopharmaka im Kindesalter zurückzuziehen. Am Zulassungsstatus orientiert wären bei schizophrenen Psychosen von Minderjährigen vornehmlich klassische Neuroleptika einzusetzen, mit den bekannten Risiken hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, etwa der Spätdyskinesien. Dies wäre gerade bei einem frühen Erkrankungsbeginn etwa in der Pubertät und bei langfristiger Behandlungsnotwendigkeit bei Vorliegen nebenwirkungsärmerer Alternativen ethisch nicht vertretbar[10]. Für die Behandlung von Tic-Störungen stünde als zugelassene Medikation aktuell allein Haloperidol (Haldol®) zur Verfügung (obwohl hier mit Blick auf mögliche Spätdyskinesien und

andere Nebenwirkungen durchaus Güterabwägungen, auch zugunsten des Einsatzes von Tiaprid, welches zwar nie für diese Indikation zugelassen zwar, aber einen Wirkhinweis in der alten Fachinformation besaß, oder von einem Atypikum ausfallen können), für die Behandlung der Impulskontrollstörung einzig Risperidon (Risperdal®) bei intelligenzgeminderten Kindern. Zu diesem Arzneimittel ist allerdings ein erhöhtes metabolisches Risiko bekannt, welches etwa bei einer bestehenden Prädisposition zu einer weiteren, zum Teil relevanten Gewichtszunahme führt und von daher gerade bei einem längerfristigen Einsatz bei jüngeren Kindern problematisch sein kann. Diese Abwägungen zwischen Zulassungsstatus und der ethischen Fragestellung, ob der Einsatz dieses zugelassenen Präparats bei dem einzelnen Patienten (Kinder und Eltern) auch gerechtfertigt und vertretbar ist, müssen individuell vom behandelnden Arzt getroffen werden und mit den Patienten besprochen werden. Diese prinzipiellen ethischen Güterabwägungen werden gestützt vom sogenannten Aciclovir-Urteil des OLG Köln (30. 5. 1990 – 27 U 169/87), welches den aktuellen internationalen Erkenntnisstand und nicht die deutsche Zulassung zum entscheidenden Kriterium erhob.

### **Rechtliche Probleme beim off-label use in der Kinder- und Jugendpsychiatrie**

Die Verordnung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs ist nicht im Sinne des §21 I (AMG) ein Verstoß gegen das Verkehrsverbot, sondern eine therapeutische Anwendung und daher nicht eine „Abgabe“ oder ein

„Inverkehrbringen“ im Sinne des AMG. Insofern stellt der individuelle Heilversuch rechtlich kein Problem dar, solange der Arzt seine Aufklärungspflicht nicht verletzt.

Problematisch ist die off-label Verordnung neuerdings wieder vermehrt unter **sozialrechtlichen Gesichtspunkten**, insbesondere dem **Wirtschaftlichkeitsgebot**, das dem in der kassenärztlichen Versorgung tätigen Arzt auferlegt ist (vgl. Urteil des 1. Senats des Bundessozialgerichts 19.3.2002). Im SGB V ist verankert, dass Versicherte der Krankenkassen einen Rechtsanspruch auf Versorgung mit Medikamenten haben, die notwendig sind, um ihre Krankheit zu heilen, deren Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern (§§ 27, 31). Dabei gelten solche Arzneimittel als ausreichend (§ 28), deren Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, aber die auch den medizinischen Fortschritt berücksichtigen. Die Notwendigkeit der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels ist nach § 2 SGB V festgeschrieben. Unwirtschaftliche Arzneimittel können von der Versorgung, gemeint ist die Erstattung der Kosten, ausgeschlossen werden (§ 34 SGB V). Die Kassen müssen eine unwirtschaftliche Verordnung nicht erstatten (§ 12 SGB V) bzw. diese kann zu Regressen gegen den Arzt führen (§ 106 SGB V).

Bedingungen für eine wirtschaftliche Verordnung außerhalb zugelassener Indikationsgebiete sind nach der ständigen Rechtsprechung der

Sozialgerichte schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankungen, wenn keine andere Therapie verfügbar ist und wenn die Datenlage eine begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg erlaubt. Die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht definitionsgemäß, wenn eine Erweiterung der Zulassung für ein Arzneimittel bereits beantragt ist, veröffentlichte Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III vorliegen, wenn ein klinischer Beleg für Wirksamkeit besteht, oder wenn Erkenntnisse, die außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnen wurden, veröffentlicht wurden [19]. Unter dem Aspekt, dass es nunmehr Daten aus Zulassungsstudien in den USA unter anderem zu Aripiprazol und Risperidon gibt, kann man etwa im Falle eines Einsatzes von atypischen Neuroleptika hinsichtlich der sozialrechtlichen Frage argumentieren, die Datenlage sei für einen off-label use auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten genügend. Für besondere, in der Versorgung dringend gebrauchte Arzneimittel (allerdings bislang nicht für Psychopharmaka) hat das BMG jüngst die Möglichkeit eröffnet, über eine fachspezifische Expertenkommission beim BfArM und den GBA eine off-label-Verordnung erstattungspflichtig zu machen.

Leider lassen sich immer wieder Kinder- und Jugendpsychiater durch irrationale oder nicht nachvollziehbare Sozialgerichtsurteile, wie z. B. das SSRI-Urteil aus 2006 des Sozialgerichts Dresden, oder das Urteil des Sozialgerichts Düsseldorf aus 2008 (S2 KA209/06) zur Behandlung von Erwachsenen mit Methylphenidat verunsichern. Die Tatsache, dass häufig

mangels der Bereitschaft der betroffenen Patienten gegen solche irrationalen Urteile vorzugehen, solche Urteile rechtskräftig werden, darf nicht dazu führen, ärztlicherseits überzureagieren. Angesichts der relativ klaren landes- und bundessozialgerichtlichen Rechtsprechung, welche eindeutige und nachvollziehbare Kriterien für den off-label-Gebrauch herausgearbeitet hat, ist folgendes Vorgehen zu empfehlen. Liegen ausreichende Erkenntnisse zur Wirksamkeit, sowohl aus Zulassungsstudien wie aus veröffentlichten Studien vor und sind die Eingangskriterien im Sinne der Chronizität und Belastung durch die Erkrankung gegeben, dann sind die Voraussetzungen für eine Entscheidung des Arztes, zusammen mit seinem Patienten – hier auch einem Jugendlichen! (s.u.) - , für einen erstattungsfähigen off-label use grundsätzlich gegeben.

Da der Arzt/die Ärztin, ohnehin in dieser Situation Kinder und Jugendliche und ihre Eltern besonders aufklären muss, wird es ihm in der Regel im Einzelfall auch gelingen, mit den Eltern zu seiner Sicherheit ein Prozedere, welches zunächst die Verordnung eines Privatrezeptes vorsieht, zu besprechen, falls er sich tatsächlich massiv durch Regresse bedroht fühlt.

Von einem Regress, d. h. Rückforderungen von Arzneimittelkosten sind Kollegen bedroht, die bezüglich ihrer Verordnung signifikant von den Verschreibungsgewohnheiten ihrer Fachgruppe abweichen. Die Feststellung dieser „Abweichung“ ist regional bezogen, auf der Datenbasis der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung. Arbeitet also in einer Region ein Kinder- und Jugendpsychiater vorwiegend biologisch psychiatrisch, während seine Kollegen hauptsächlich Psychotherapie anbieten, kann es hier zu Abweichungen des Verschreibungsverhaltens vom Durchschnitt

der Fachgruppe kommen, obwohl absolut leitlinienkonform gehandelt wird. Für frei wirtschaftende Praxisbetreiber sind solche Regressforderungen deshalb existenzbedrohend, weil sie mit einer Latenz von z. T. mehreren Jahren auftreten und also nicht schnell Konsequenzen gezogen werden können, sondern damit zu rechnen ist, dass nach einem solchen Regress auch für die Folgejahre entsprechende Regressforderungen anstehen. Im Einzelfall fühlen sich Kollegen deshalb wirtschaftlich massiv existenzbedroht und können nur darauf hoffen, dass ein fachliches Prüfverfahren eine Befreiung von der Regressdrohung ergibt. Diese Prüfverfahren werden durch die Kassenärztlichen Vereinigungen durchgeführt. Teilnehmer sind ein Jurist der Kassenärztlichen Vereinigung, ein Prüfungsvorsitzender, meist Allgemeinmediziner, sowie Vertreter der Krankenkassen. Darüber hinaus ist ein **fachgebundener Prüfarzt** hinzu zu ziehen. Dies sollte ein Fachkollege des zu prüfenden Arztes sein, der nicht aus der unmittelbaren Region kommt, um kollegiale Konflikte zu vermeiden. Findet sich kein spezifischer Prüfarzt, wird ein fachfremder Arzt, z. B. Internist, Orthopäde etc. bestimmt. Die Kommission Entwicklungspsychopharmakologie regt deshalb an, dass sämtliche KV Regionen Deutschlands mit Prüfarzten aus dem kinder- und jugendpsychiatrischen Fachbereich besetzt werden sollten, um für die regressbedrohten Kollegen eine fachkompetente Beurteilung zu gewährleisten. Bedingung ist, dass sich im Rahmen der ärztlichen Selbstverwaltung genügend Freiwillige aus unserem Fach finden, die diese zusätzliche Aufgabe im Zweifelsfall übernehmen würden. Sollte dieser Vorschlag auf Interesse stoßen, ist die Kommission Entwicklungspsychopharmakologie bereit, z. B. am Rande der großen

Fachkongresse oder auch am Rande des Curriculums Entwicklungspsychopharmakologie, entsprechende KV Prüfarzturse zu organisieren.

Eine andere Möglichkeit jetzt schon das Risiko zu reduzieren, kann eine routinemäßige Anfrage beim Kostenträger, also der Krankenversicherung des Patienten sein mit der Bitte, generell zu erklären, dass im vorliegenden Fall, welcher individuell begründet werden muss, beim Prüfungsausschuss keine Feststellung eines sonstigen Schadens wegen der unzulässigen Verordnung eines Medikamentes im off-label use zu Lasten der Krankenkassen beantragt werden wird. Solche Schreiben sind von den Kassen wiederholt positiv beantwortet worden, während die **verfehlte Bitte um Genehmigung eines off-label use** von den Krankenkassen aus rechtlichen Gründen regelmäßig negativ beantwortet werden muss. Es bleibt der Güterabwägung des Behandlers überlassen, ob solche Vorgehensweisen tatsächlich angemessen sind und ob das Regressrisiko in der jeweiligen Region wirklich so hoch ist. Erfahrungsgemäß halten sich die Krankenkassen vielerorts bewusst mit der Infragestellung des off-label use bei Kindern und Jugendlichen zurück, weil sie um das epidemiologische Ausmaß des off-label use wissen und auch sehr wohl wissen, dass keine realen Alternativen zur Verfügung stehen. Etwas anders ist hier zugegebenermaßen die Situation der Behandlung von jungen Erwachsenen mit einer ADHS. Generell bleibt hier festzuhalten, dass Gerichte durch Diskussion ihrer Entscheidungen, z. B. in der Fachpresse, vor allem aber durch berichtigende Entscheidungen höherer

Instanzen lernen. Insofern ist zu bedauern, dass solche Fälle häufig trotz gelegentlich von den Richtern dilettantisch geführter Beweissicherung, z. B. mit eigener Internetrecherche, ohne wissenschaftliche Gewichtung der aufgefundenen Literaturstellen, nicht angegriffen werden.

Die Rolle der Fachgesellschaften und der Kommission ist es, in dieser Situation durch rechtzeitige Stellungnahmen, durch die Überarbeitung der entsprechenden Leitlinien und durch Auskunftsbereitschaft mit zur Verfügungstellung aktueller Informationen einen zeitnahen Orientierungsmaßstab zu geben. Dabei erweist es sich als ein gewisses Problem, dass die Rahmenbedingungen für Forschung und Lehre in Deutschland uns zunehmend dazu zwingen, zur Sicherung der akademischen Erfolgsparameter in weltweit anerkannten englischsprachigen Zeitschriften zu publizieren, diese Literatur aber von Deutschen Gerichten dann kaum rezipiert wird.

So liegt z. B. zu der immer wieder kontrovers diskutierten Frage des Einsatz von Methylphenidat bei Erwachsenen eine methodenkritische Metaanalyse einer deutschen Arbeitsgruppe[22] vor, aus der allein schon zu entnehmen ist, wie viele placebokontrollierte, wissenschaftliche Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt wurden und wie diese Ergebnisse global zu bewerten sind. Die Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der drei kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften regt deshalb dringend an, dass Kolleginnen und Kollegen, die in solche

Verfahren verwickelt sind, im Rahmen der Beweiserhebung in den einzelnen Fällen auf entsprechende wissenschaftliche Publikationen, Metaanalysen und Übersichten verweisen und dass man es nicht den verständlicherweise darin ungeübten Juristen überlässt, entsprechende medizinische Literatur aufzufinden und zu interpretieren.

### **Patientensicherheit und Aufklärung**

Der Patient und bei Minderjährigen auch die Sorgeberechtigten sind über den Einsatz außerhalb der Zulassung und entsprechende Therapiealternativen aufzuklären. Eine Studie ergab, dass aber gerade bei der Aufklärung große Mängel bestehen [27]. Viele Jugendliche wurden nicht über zugelassene Therapiealternativen aufgeklärt, wenn es diese gibt bzw. mit welchen Risiken diese wiederum behaftet sind. Erschwerend kommt hinzu, dass es sich bei einem off-label eingesetzten Arzneimittel zwar um den medizinischen Alltag handelt, ein solcher Einsatz aber nicht zu den Angelegenheiten des alltäglichen Lebens zählt. Deshalb sind bei getrenntlebenden Elternteilen beide Sorgeberechtigte [9] über den beabsichtigten Einsatz des Arzneimittels aufzuklären. Im Off-label-Status kommt der Partizipation des betroffenen Jugendlichen eine besonders große Bedeutung zu – stimmt er einer Medikation nicht bzw. nicht mehr zu, muss diese abgesetzt werden,

Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit bereitet der off-label use Schwierigkeiten, denn er führt weder zu einem Gewinn an Daten zur

Pharmakosicherheit, noch zu Daten über Pharmakokinetik oder –dynamik. Der Einsatz generiert also über die individuelle Erfahrung des einzelnen Arztes hinaus keinen Wissensgewinn. Zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit allerdings können mittels eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) Daten zu Nebenwirkungen und therapeutischen Spiegeln systematisch gesammelt werden [15]. Ansätze dafür wurden inzwischen auf Initiative der drei kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften, über die Kommission Entwicklungspsychopharmakologie, geschaffen und erste Ergebnisse etwa zu therapeutischen Spiegeln von Quetiapin bei Minderjährigen liegen vor [12, 14].

**Nur** durch klinische Prüfungen lässt sich der hohe Anteil von off-label verwendeten Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen verringern [5, 8, 24]. Bisher wurden verschiedene Hemmnisse für das Forschungsdefizit zu Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter benannt, die wirtschaftliche, ethische und rechtliche Hintergründe haben, aber auch den Hintergrund, dass es schwierig ist, angemessene Studiendesigns bei geringen Gruppengrößen aufgrund kleiner Populationen zu entwickeln [32].

### **Fazit für die Praxis**

Aktuell wird kein Kinder- und Jugendpsychiater ohne off-label eingesetzte Psychopharmaka in der Praxis auskommen. Entscheidend für den Einsatz ist die Aufklärung des Patienten und seiner Eltern über den Zulassungsstatus. Ethisch ist es nicht zu vertreten, etwa bei affektiven Störungen

oder schizophrenen Psychosen auf zwar zugelassene, aber wirkungslose, oder deutlich nebenwirkungsreichere Substanzen auszuweichen. In der Zukunft kann sich eine Entspannung der Situation durch die obligate Durchführung klinischer Studien an jungen Patienten aufgrund der EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln [23] ergeben.

## Literatur

1. Alacqua M, Trifiro G, Arcoraci V, Germano E, Magazu A, Calarese T, Di Vita G, Gagliano C, Spina E (2008) Use and tolerability of newer antipsychotics and antidepressants: a chart review in a paediatric setting. *Pharm World Sci* 30:44-50. Epub 2007 Jun 2021.
2. Aras S, Varol Tas F, Unlu G (2007) Medication prescribing practices in a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. *Child Care Health Dev* 33:482-490.
3. Bua J, L'Erario I, Barbi E, Marchetti F (2008) When off-label is a good practice: the example of paracetamol and salbutamol. *Arch Dis Child* 93:546-547
4. Bucheler R, Schwab M, Morike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schroder H, Schwoerer P, Gleiter CH (2002) Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *Bmj* 324:1311-1312
5. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC (2004) Clinical trials in children. *Lancet* 364:803-811.
6. Clavenna A, Rossi E, Derosa M, Bonati M (2007) Use of psychotropic medications in Italian children and adolescents. *Eur J Pediatr* 166:339-347. Epub 2006 Oct 2007.
7. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J (2000) Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. Bmj* 320:79-82
8. Dell ML, Vaughan BS, Kratochvil CJ (2008) Ethics and the prescription pad. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 17:93-111, ix
9. Fegert JM (2000) Das neue Kindschaftsrecht. Erweiterte Aufklärungspflicht. *Deutsches Ärzteblatt* 2000 97:A29-A31
10. Fegert JM, Häßler F, Rothärmel S (1999) Atypische Neuroleptika in der Jugendpsychiatrie. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York
11. Fegert JM, Kölch M, Lippert H-D (2003) Sichere und wirksame Arzneimittel auch für Kinder. *Zeitschrift für Rechtspolitik* 36:446 -450
12. Gerlach M, Hunnerkopf R, Rothenhofer S, Libal G, Burger R, Clement HW, Fegert JM, Wewetzer C, Mehler-Wex C (2007) Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry* 40:72-76
13. Gerlach M, Klampfl K, Mehler-Wex C, Warnke A (2008) Besonderheiten der Therapie im Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. In: Gerlach M, Mehler-Wex C, Waliza S, Warnke A, Wewetzer C (eds) *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie.* Springer, Wien New York in Press
14. Gerlach M, Rothenhofer S, Mehler-Wex C, Fegert JM, Schulz E, Wewetzer C, Warnke A (2006) [Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry--practical recommendations]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 34:5-13
15. Gerlach M, Schulz E, Fegert JM (2005) ["Therapeutic drug monitoring", a strategy for improving drug safety in child and adolescent psychiatry and psychotherapy]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 33:157-158

16. Groleger U (2007) Off-label use of antipsychotics: rethinking "off-label". *Psychiatr Danub* 19:350-353.
17. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J (2006) Suicidality in Pediatric Patients Treated With Antidepressant Drugs. *Arch Gen Psychiatry* 63:332-339
18. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D (1995) Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *Bmj* 310:897-901
19. Hopf G (2002) „Off-Label-Use“: Urteil schafft Klarheit. *Dtsch Arztebl* 99:1069
20. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M (2002) Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 54:665-670.
21. Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Bottiger Y (2007) Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr* 166:527-532
22. Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S (2008 - online first, June 18) Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit-hyperactivity-disorder. *Journal of Psychopharmacology*
23. Kölch M, Allroggen M, Fegert JM (2008 - in Press) Off-label use von Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – ein andauerndes ethisches, medizinisches und rechtliches Problem. *Der Nervenarzt*
24. Kölch M, Schnoor K, Fegert J (2007) The EU-regulation on medicinal products for paediatric use. Impacts on child and adolescent psychiatry and clinical research with minors. *European Child and Adolescent Psychiatry* 16:229 - 235
25. Nissen G, Fritze J, Trott GE (2004) *Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. Urban und Fischer, München
26. Rivkees SA (2007) Should off-label drug use be off-the-table? *J Pediatr Endocrinol Metab* 20:171-172
27. Rothärmel S, Dippold I, Wiethoff K, Wolfslast G (2006) *Patientenaufklärung, Informationsbedürfnis und Informationspraxis in der Kinder- und Jugendpsychiatrie*. Göttingen
28. Trott GE (2004) Off-Label-use. In: Nissen G, Fritze J, Trott GE (eds) *Psychopharmaka im Kindes -und Jugendalter*. Urban & Fischer, München, pp 157 - 161
29. Trott GE (2004) *Pharmakotherapeutische Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter*. In: Nissen G, Fritze J, Trott GE (eds) *Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. Urban & Fischer, München, pp 192 - 197
30. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I (1998) Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 316:343-345.
31. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I (1999) Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 88:965-968.
32. Vitiello B (2007) Research in child and adolescent psychopharmacology: recent accomplishments and new challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 191:5-13. Epub 2006 May 2023.
33. Waller DG (2007) Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? *Br J Clin Pharmacol* 64:1-2.
34. Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, Safer DJ, Fegert JM, Greenhill L (2008) Off-label psychopharmacologic prescribing for children: History supports close clinical monitoring. (2008a). *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2:24 doi:10.1186/1753-2000-1182-1124

35. Zito JM, Safer DJ, Valluri S, Gardner JF, Korelitz JJ, Mattison DR (2007) Psychotherapeutic medication prevalence in Medicaid-insured preschoolers. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:195-203.