

Stellungnahme zum Off label use von Medizin Produkten unter Berücksichtigung der neuen europäischen Medizinprodukteverordnung (Medical Device Regulation, MDR)

Beschluss: DGPK-Vorstand am 18.02.2022

Autoren: PD Dr. Harald Bertram (Lead Author) für die „Task Force Medical Device Regulation“ und die Leitlinienkommission der DGPK

Off-label Anwendung von Medizinprodukten in der Pädiatrischen Kardiologie: Folgen der neuen Gesetzesvorgaben für die Patientenversorgung

- **Die Kinder- und Jugendkardiologie ist speziell in der operativen und katheterinterventionellen Behandlung auf den Off-label Einsatz von Medizinprodukten angewiesen**
- **Die Umsetzung der neuen EU-Verordnung droht kurz- bzw. mittelfristig zu Einschränkungen in der Versorgung pädiatrischer Patienten zu führen**

Der 26. Mai 2021 war Geltungsbeginn der neuen europäischen Medizinprodukteverordnung (Medical Device Regulation, MDR). Sie hat Gesetzescharakter und die Inhalte beschreiben damit geltendes Recht in der EU.

Prinzipiell sind Patientensicherheit, Gesundheitsschutz und Innovationsförderung die Ziele dieser Verordnung, die sich nicht nur auf neue Medizinprodukte (MP) bezieht, sondern auch auf solche, die bereits seit Jahren oder Jahrzehnten erfolgreich am Markt angewendet werden.

Kinderkardiolog:innen weltweit verwenden seit Jahrzehnten für diagnostische Herzkatheteruntersuchungen und Behandlungen im Rahmen von Herzkatheterisierungen (sog. Interventionen) regelhaft spezielle Herzkatheter, Drähte, Ballonkatheter und andere Systeme (z.B. Schirmchen, Stents, Verschlussysteme, etc.), die nicht explizit für die jeweilige Altersgruppe oder für das jeweilige Einsatzgebiet (d.h. die jeweilige Indikation) zugelassen sind (sogenannter ‚Off-label-Use‘). Für einige Indikationen fallen bis zu 90% der in der Pädiatrischen Kardiologie verwendeten Ballons und Stents darunter (1).

All diese Materialien sind jedoch zugelassene Medizinprodukte und generell für den Einsatz bei – überwiegend erwachsenen - Patienten in langwierigen Studienverfahren entsprechend der Zulassungsregularien getestet. Ihre Anwendung außerhalb der ursprünglichen Zulassung durch entsprechend qualifiziertes medizinisches Personal ist legal, in vielen Fällen alternativlos und Bestandteil einer bewährten und qualitativ hochwertigen Patientenversorgung.

Sie bezieht ihre inhaltliche Legitimation durch Expertenkonsens, wissenschaftliche Publikationen und Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften (1, 2).

Es liegen zahlreiche Publikationen über den Einsatz von Medizinprodukten im Kindesalter bzw. für die speziellen Indikationen vor. Nur so war und ist es möglich, sowohl den individuellen Besonderheiten gerade der kleinen und kleinsten Patienten als auch den speziellen Besonderheiten angeborener Herz-Gefäßfehlbildungen gerecht zu werden und schonende medizinische Behandlungen anzubieten. Die Entwicklung und Etablierung von modernen Behandlungsstrategien für komplexe kardiovaskuläre Fehlbildungen basiert daher auf der Anwendung medizinischer Implantate außerhalb der primären Zulassung (2, 3).

Bei Kindern, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit angeborenen Herz- und Gefäßfehlern liegt eine große Vielfalt von anatomischen, individuell sehr unterschiedlichen Varianten vor. Es war und ist daher nicht möglich, für alle diese besonderen Situationen eine detaillierte Medizinproduktezulassung gemäß kritischer Auslegung dieser Regelungen zu erlangen. Auch besteht von Seiten der Medizinproduktehersteller wegen der oft sehr geringen Nachfrage, den jetzt sehr hohen Kosten für eine Zulassung sowie aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen keine Möglichkeit und kein wirtschaftliches Interesse, für diese sog. *Nischenprodukte* einen aufwendigen und teuren Zulassungsprozess zu beginnen.

Die DGPK sowie die Arbeitsgruppe Interventionelle Kinderkardiologie befürworten auch zukünftig dieses gut erprobte und international anerkannte Vorgehen. Nach individueller Abwägung durch die behandelnden Kolleginnen und Kollegen können und sollen etablierte Medizinprodukte auch außerhalb ihrer primären Zulassung verwendet werden, um eine effektive Behandlung unserer pädiatrischen Patienten zu ermöglichen. Maßstab des ärztlichen Handelns für die bestmögliche individuelle Therapie sollte auch zukünftig die fachliche Expertise sein, um die medizinische Versorgung auf höchstem Niveau weiterhin zu gewährleisten (2, 4).

Darüber hinaus muss aber auch die Finanzierung der Behandlung mit Off-Label Produkten durch die Kostenträger gewährleistet bleiben, wenn deren Anwendung durch eine(n) Ärztin/Arzt indiziert wurde, eine effektive Therapie erwartet werden darf und kein für diese Indikation und Altersgruppe zugelassenes, gleichwertiges und mit vertretbarem Risiko zu verwendendes MP zur Verfügung steht.

Ferner sollten rasch Ausnahmeregelungen für den Einsatz von Medizinprodukten im Kindesalter beschlossen werden, um die optimale Versorgung von Kindern zu ermöglichen (2).

Da nun sowohl neue innovative Entwicklungen wie auch die Bestandsprodukte nach neuer Verordnung aufwendig und kostenintensiv (re-)zertifiziert werden müssen, ist zu erwarten, dass es zu einem Innovationsstopp und zu einer Verknappung der für Kinder und Jugendliche zur Verfügung stehenden Produkte kommen wird. Der dokumentarische, zeitliche sowie finanzielle Aufwand des (Re-)Zertifizierungsprozesses ist enorm gestiegen, so dass viele dieser sehr gut etablierten Produkte für die Hersteller wirtschaftlich unrentabel werden. Es ist daher zu erwarten, dass es aufgrund der aktualisierten gesetzlichen Regelungen zu einer weiteren Verknappung des Produktangebots kommen wird und seit Jahren etablierte MP vom Markt verschwinden. Der dokumentarische und organisatorische Aufwand, bei einem indizierten Off-label Einsatz eine individuelle Ausnahmegenehmigung zu erlangen, ist in der Praxis nicht umsetzbar. Damit werden den behandelnden Ärzt:innen noch weniger geeignete passagere und dauerhafte MP zur Behandlung zur Verfügung stehen, was sich negativ auf die Versorgung der Patienten auswirken kann.

Natürlich wäre es sehr zu begrüßen, wenn speziell für pädiatrische Patienten verschiedener Altersgruppen innovative Medizinprodukte entwickelt würden. Ein häufiges Argument gegen den Off-Label Einsatz von Medikamenten und Medizinprodukten ist, dass hierdurch die Entwicklung spezifischer pädiatrischer Produkte behindert würde. Die Erfahrungen der letzten Jahre zeigen allerdings, dass auch zukünftig die zeit- und kostenintensive Entwicklung und Zertifizierung der Nischenprodukte für eine kleine Subpopulation von komplexen Patienten nicht zu erwarten ist (3, 4).

Aufgaben der Pädiatrischen Kardiologie:


Dieses Dilemma muss sowohl mit Eltern und Patientenorganisationen angesprochen, aber auch mit den primär betreuenden Kinder- und Jugendärzt:innen kommuniziert werden. Die formale Aufklärung der Angehörigen vor einem Eingriff sollte bereits vorab durch informelle Gespräche mit den Familien begleitet werden, um nicht direkt vor den Eingriffen eine zu große Unsicherheit auszulösen. Für die bestmögliche Behandlung der Kinder wird die Off-label-Anwendung zugelassener Medizinprodukte auch zukünftig unverzichtbar sein.

Um eine effektive Behandlung unserer komplexen Patientengruppe mit medizinischen Implantaten unter diesen Rahmenbedingungen zu unterstützen, sollten sich ferner alle pädiatrischen Kardiolog:innen in der Nachbeobachtung der mit Medizinprodukten im Off-Label Einsatz behandelten Patienten engagieren, um die Daten für eine Nachzertifizierung etablierter Implantate zu erheben und eine Auswertung zu ermöglichen. Dieser Anspruch betrifft alle in der Patientenversorgung beteiligten Kolleg:innen in Praxis, MVZ, allgemein-pädiatrischen Kliniken, Kinderherzzentren und Universitätskliniken, und keinesfalls nur die implantierenden Spezialist:innen.

Eine mehrjährige Nachsorge nach Implantation permanenter Medizinprodukte und die Datenerfassung in speziellen Registern ist notwendig, um deren Effektivität und Sicherheit zu belegen.

Die DGPK wird sich in Kooperation mit anderen pädiatrischen Fachgesellschaften, der AG Kinderherzchirurgie der DGTHG und der europäischen kinderkardiologischen Fachgesellschaft (AEPC) um eine aktive organisatorische Prozessgestaltung bei der Datenakquise engagieren. Hierzu schlagen wir die Kopplung dieser Datensammlung an eine allgemein verpflichtende Nationale Qualitätssicherung vor, wobei die organisatorischen Details, die notwendigen personellen Strukturen und nicht zuletzt die Finanzierung dieses Prozesses noch zu klären sind.

Anfangen mit der Dokumentation der Häufigkeit des Off-Label Einsatz von Medizinprodukten in der Pädiatrie über eine Auflistung permanenter Implantate, deren Verfügbarkeit durch die beschriebenen Anforderungen gefährdet erscheint, bis zur Erstellung eines ‚Nachsorgeplans‘ für die einzelnen Implantate müssen verschiedene Aktivitäten entwickelt und koordiniert werden – eine Mammutaufgabe, die die Fachgesellschaft in den kommenden Jahren beschäftigen wird.

Off-label Einsatz von Medizinprodukten	
Kernaussagen	
	
<ul style="list-style-type: none">• Der Off-label Einsatz von Medizinprodukten ist ein notwendiger und angemessener Teil der Patientenbehandlung, wenn kein für die spezifische pädiatrische Indikation zugelassenes gleichwertiges Medizinprodukt verfügbar ist• Der Off-label Einsatz von Medizinprodukten in der Pädiatrie ist seit Jahren gelebte Praxis und auch in der Literatur incl. Leitlinien gut dokumentiert	

- Ein Off-label Einsatz von Medizinprodukten ist nicht unsachgemäß, illegal oder kontraindiziert, sondern oft die bestmögliche Therapie
- Ein grundsätzlicher Verzicht auf einen Off-label Einsatz von Medizinprodukten gefährdet Kinder und kann eine sachgemäße Behandlung unmöglich machen.
- Auch mit gesetzgeberischen Anpassungen wird die Entwicklung von spezifisch pädiatrischen Medizinprodukten unzureichend für die therapeutischen Bedürfnisse der Patienten sein

Off-label Einsatz von Medizinprodukten	
Handlungsempfehlungen	
Für die Behandlung von Kindern sollen Therapieentscheidungen auf wissenschaftlicher Evidenz und klinischer Erfahrung basieren und nicht allein aufgrund des Zulassungsstatus erfolgen.	
Anwender sollen hinreichende Kenntnisse zum angewendeten Medizinprodukt haben – unabhängig von dessen Zulassungsstatus.	
Der Off-Label Einsatz von MP sollte außerhalb von Notfalltherapien möglichst vorab mit den Sorgeberechtigten besprochen werden.	
Für pädiatrische Altersgruppen zugelassene, gleichwertige Medizinprodukte sollten bevorzugt werden	
Ärzte und Ärztinnen, die MP außerhalb der zugelassenen Indikation anwenden, sollten vigilant gegenüber neuen Erkenntnissen und Publikationen sein.	
Die Finanzierung der Behandlung mit Off-Label Produkten durch die Kostenträger muss gewährleistet bleiben, wenn deren Anwendung durch eine(n) Ärztin/Arzt indiziert wurde, eine effektive Therapie erwartet werden darf und kein für diese Indikation und Altersgruppe zugelassenes MP zur Verfügung steht.	



Literatur (Auszug):

(1) Sutherland J. Off-label use of medical devices in pediatric interventional cardiology: prerogative or necessity? *Interv. Cardiol.* 2011;3 (5), 549–555

(2) The American Academy of Pediatrics. Off-Label Use of Medical Devices in Children *PEDIATRICS* 2017; 139 (1): e2 0163439

(3) *JAMA Network Open* 2021;4(6): e2112562 doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.12562

(4) Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen. S2k Leitlinie der DGKJ 2021. AWMF Register 027/071.