

## Medikamentöse Therapie bei Neugeborenen: Off-Label-Use an der Tagesordnung

Es besteht inzwischen ein breiter Konsens darüber, dass Kinder Zugang zu Arzneimitteln haben sollten, die speziell für die Anwendung bei jungen Patienten entwickelt und erforscht wurden (1). Die in der Europäischen Union (EU) 2006 verabschiedete und im Januar 2007 in Kraft getretene Verordnung über Kinderarzneimittel (Nr. 1901/2006; 1, 2) verfolgt deshalb drei Hauptziele:

1. Förderung und Ermöglichung einer hochwertigen Forschung zur Entwicklung von Kinderarzneimitteln;
2. Gewährleistung, dass im Laufe der Zeit die Mehrzahl der Kindern verabreichten Arzneimittel speziell für eine solche Verordnung zugelassen wird, und zwar mit geeigneten Darreichungsformen und Formulierungen;
3. Verbesserung der Verfügbarkeit hochwertiger Informationen über Arzneimittel, die Kindern verabreicht werden (1).

Um diese Hauptziele zu erreichen und die Arzneimittel(therapie)sicherheit in der Pädiatrie zu erhöhen, muss jedes Arzneimittel, das in der EU neu zugelassen werden soll, für die Anwendung an Kindern und Jugendlichen geprüft werden (1, 2).

Von 2007 bis 2016 wurden mehr als 260 neue Arzneimittel für Kinder (neue Genehmigungen für das Inverkehrbringen und neue Indikationen) zugelassen (1). Trotz dieser Fortschritte in Bezug auf Kinderarzneimittel in der EU, die allerdings vor allem neue Arzneimittel und weniger die Wirkstoffe betreffen, die bereits vor 2007 auf dem Markt waren, ist der Off-Label-Use (OLU) von Arzneimitteln in der Pädiatrie weiterhin ein großes Problem (3). Repräsentative Untersuchungen ergaben beispielsweise, dass in der Neonatologie und auf pädiatrischen Intensivstationen der Anteil an zulassungsüberschreitender Anwendung eines Arzneimittels bei bis zu 90% liegt (4, 5). Grundsätzlich muss bei OLU von Arzneimitteln häufiger mit Nebenwirkungen gerechnet werden (5; vgl. 6).

Das Verschreibungsverhalten in Kinderkliniken ist sehr unterschiedlich, wobei die Häufigkeit des OLU mit geringerem Alter der Kinder zunimmt, also bei den Kleinsten relativ am häufigsten ist (7). In nationalen Kohortenanalysen wurden in Italien 34%, in den USA 35% und in Deutschland 38% aller Verschreibungen in Relation zum Gestationsalter als OLU eingestuft (8). Über deutliche Unterschiede im Ordnungsverhalten intensivmedizinischer Neonatologen bei der Analgosedierung Frühgeborener mit besonders niedrigem Gewicht wird in einer deutschen Studie berichtet (9). Bei

Neugeborenen und auch bei Kindern sind Antibiotika die am häufigsten verordneten Arzneimittel, gefolgt von Arzneimitteln zur Behandlung von Atemwegserkrankungen und Analgetika (zit. nach 10).

Jetzt wurde in einer von der „Netherlands Organisation for Health Research and Development ZonMw“ finanzierten, retrospektiven Kohortenstudie das Verschreibungsverhalten von Neonatologen auf vier verschiedenen Intensivstationen in den Niederlanden analysiert, und zwar zu vier Indikationen: Schmerz, Intubation, zerebrale Krampfanfälle und Hypotension (10). Dazu wurden die Behandlungsprotokolle von insgesamt 1.491 Neugeborenen über einen Zeitraum von 12 Monaten ausgewertet (insgesamt 32.182 Behandlungstage). Das mediane Gestationsalter betrug 32 Wochen und das mediane Geburtsgewicht lag bei 1.865 g, wobei 14,5% der Neugeborenen ein Gewicht von 1000 g hatten. Im Median verbrachten die Neugeborenen 12 Tage (5-32 Tage) auf der Intensivstation.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 181 verschiedene Arzneimittel in knapp 11.000 Verschreibungen verordnet, von denen 23% als OLU im Hinblick auf das Gestationsalter der Neugeborenen bewertet wurden. Unter OLU wurde hier eine Anwendung verstanden, die in der Produktinformation nicht zur Anwendung bei Neugeborenen ausgewiesen ist, definiert als 1 Monat seit der Geburt, oder eine Anwendung, die nicht generell für Kinder zugelassen ist.

Bis zur Entlassung hatten 54% der Neugeborenen mindestens einmalig eine Medikation als OLU erhalten. Die Zahl der verordneten Medikamente lag im Median bei 5. Welche Wirkstoffklassen (nach ATC-Index) verordnet und wie viel Prozent der Wirkstoffe als OLU bewertet wurden, ist aus Tab. 1 ersichtlich.

Die insgesamt am häufigsten verordneten Wirkstoffe waren Vitamin K, Cholecalciferol, Coffein, Amoxicillin, Gentamicin, Tobramycin, Benzylpenicillin, Paracetamol, Surfactant und Morphin, die sämtlich zugelassen sind für die Anwendung bei Neugeborenen. Die Unterschiede im Verschreibungsverhalten zwischen den vier einbezogenen Intensivstationen waren umso größer, je weniger reif die Neugeborenen waren, wobei in dieser Studie der OLU mit abnehmendem Gestationsalter abnahm.

Eine gesonderte Analyse wurde über die Unterschiede im Ordnungsverhalten der vier Intensivstationen in Abhängigkeit vom Gestationsalter für die beiden Kategorien kardiovaskulär und neurologisch wirksame Medikamente durchgeführt. Die Autoren orientierten sich bei der Bewertung der Dosierung an verschiedenen internationalen pädiatrischen Dosierungstabellen wie The British National Formulary, Pediatric Dosages by Lexicomp, Micromedex oder Pediatric Injectable Drugs. Seit 2017 erscheint The Dutch Paediatric Formulary mit regelmäßigem Update (11). Klare Empfehlungen bzgl. der Indikation sind in diesen Tabellen aber nicht enthalten. Bei der speziellen Analyse fiel ein sehr unterschiedlicher Umgang mit Katecholaminen und der Analgosedierung auf den vier Intensivstationen auf. Bei den Verordnungen kardiovaskulärer Wirkstoffe für Frühgeborene 26 Wochen bestanden Unterschiede zwischen 0 und 6 verordneten Medikamenten. Hinsichtlich Antiepileptika ergaben sich weniger deutliche Unterschiede, vermutlich als Folge einer – allerdings nur auf Expertenmeinung basierenden – nationalen Leitlinie mit Empfehlungen für die Anwendung von antiepileptisch wirksamen Medikamenten als OLU bei Neugeborenen (12).

Auch 10 Jahre nach Verabschiedung der Verordnung über Kinderarzneimittel in der EU werden bei Kindern generell und insbesondere bei Neugeborenen Arzneimittel häufig zulassungsüberschreitend verordnet. Sowohl der OLU als auch die teilweise sehr unterschiedlichen Verordnungen von Arzneimitteln in den vier holländischen Intensivstationen verdeutlichen die fehlende Evidenz für eine rationale Arzneitherapie, insbesondere bei den kleinsten Neugeborenen. Auch ist der Begriff eines "Neugeborenen" im Zusammenhang mit Arzneimitteltherapie unpräzise, weil er lediglich das Alter von bis zu 30 Tagen nach der Geburt meint und das pharmakokinetisch und pharmakodynamisch relevante Ausmaß der Frühgeburtlichkeit nicht berücksichtigt. Stuft man die Anwendung eines Arzneimittels, das nur die allgemeine Zulassung für Kinder, jedoch keine explizite Zulassung für Frühgeborene hat, auch als OLU ein, würde der Anteil des OLU bei Neugeborenen in dieser Studie von 23% auf 41% aller Verordnungen ansteigen. Bei den kardiovaskulär wirksamen Medikamenten stiege der OLU-Anteil sogar von 30% auf 94%, bei Antibiotika von 4% auf 24% und bei ZNS-wirksamen Medikamenten von 31% auf 46%.

**Fazit:** Der Anteil am Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln ist in der Neonatologie weiterhin hoch. Es müssen noch mehr Anstrengungen unternommen werden, sowohl von Seiten der europäischen Gesetzgebung (vgl. 2) zur Verordnung von Kinderarzneimitteln als auch in der – meist von Pädiatern und nicht von pharmazeutischen Unternehmen initiierten – klinischen Forschung (13), um mehr Evidenz in der Arzneimitteltherapie für die Kleinsten unserer Gesellschaft zu generieren und sie vor allem auch sicherer zu machen.

## Literatur

1. <https://ec.europa.eu/...> [Link zur Quelle](#)
2. <https://ec.europa.eu/...> [Link zur Quelle](#)
3. Afentaki, A.: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014, **57**, 1111. [Link zur Quelle](#)
4. Korzilius, H.: Dtsch. Arztebl. 2017, **114**, A-296. [Link zur Quelle](#)
5. Hsieh, E.M., et al.: Am. J. Perinatol. 2014, **31**, 811. [Link zur Quelle](#)
6. AMB 2015, **49**, 49 [Link zur Quelle](#) . AMB 2008, **42**, 81. [Link zur Quelle](#)
7. Kimland, E., und Odlind, V.: Clin. Pharmacol. Ther. 2012, **91**, 796. [Link zur Quelle](#)
8. Neubert, A., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010, **66**, 87. [Link zur Quelle](#)
9. Mehler, K., et al. (GNN = **G**erman **N**eonatal **N**etwork): Europ. J. Pediatr. 2013, **172**, 1633. [Link zur Quelle](#)
10. Flint, R.B., et al. (DINO = Population PK/PD of Off Label Drugs in Premature Neonates): Br. J. Clin. Pharmacol. 2018, **84**, 1313. [Link zur Quelle](#)
11. van der Zanden, T.M., et al. (NKFK = Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen): Arch. Dis. Child. 2017, **102**, 357. [Link zur Quelle](#)
12. Smit, L.S.: [Link zur Quelle](#)
13. Laughon, M.M., et al.: JAMA Pediatr. 2014, **168**, 130. [Link zur Quelle](#)

**Tabelle 1**  
**Am häufigsten verordnete Wirkstoffklassen bei Neugeborenen auf vier Intensivstationen (nach 10)**

Wirkstoffklassen nach ATC-Index	Anteil Gesamtverordnungen	Anteil Off-Label-Use	Zahl der Wirkstoffe	Spannweite der Verordnungen/1000 Neugeborene
Antinfektiva zur systemischen Anwendung (J01)	29%	4%	36	1828-2306
Nervensystem (N)	23%	31%	29	919-2278
Blut und blutbildende Organe (B)	13%	28%	17	554-1465
Alimentäres System und Stoffwechsel (A)	12%	17%	19	621-1292
Kardiovaskuläres System (C)	9%	30%	26	238-952
Respirationstrakt (R)		36%	13	193-458