

**Diplomarbeit**

**Off-Label Verwendung von Medikamenten an einer  
neonatologisch-pädiatrischen Intensivstation**

eingereicht von

**Anna Horcicka**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde**

**LKH Hochsteiermark Standort Leoben**

unter der Anleitung von

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhold Kerbl**

Graz, 04. März 2020

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 04.03.2020*

*Anna Horcicka eh*

## **Danksagungen**

Ich möchte mich vielmals bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhold Kerbl für die fachliche Unterstützung und Betreuung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Großeltern und meinen Freunden, die mich nicht nur im Zuge der Erstellung meiner Diplomarbeit, sondern insbesondere während meines ganzen Medizinstudiums bedingungslos unterstützt, gestützt und begleitet haben.

## Zusammenfassung

Die Arzneimittelsicherheit in der Kinder- und Jugendheilkunde ist schon seit Jahrzehnten ein vielfach diskutiertes Thema. Insbesondere kommt es bei sehr kleinen Kindern mit schweren Krankheitsbildern zu Einschränkungen im Rahmen der Arzneimittelgabe, da viele Medikamente für diese Patientenpopulation nicht autorisiert und offiziell zugelassen sind. Aufgrund dessen sind Pädia-terinnen und Pädia-ter gezwungen, Off-Label Medikationen nach bestem Wissen und Gewissen anzuwenden.

Diese Arbeit gibt einen Überblick über häufige off-label verschriebene Medikamente auf der neonatologisch-pädiatrischen Intensivstation des Landeskrankenhauses Hochsteiermark Standort Leoben, über Gesetzesgrundlagen und internationale und nationale Entwicklungen, über zu beachtende Besonderheiten bei der Arzneimittelgabe bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, den Umgang und die Handhabung eines Off-Label Use und eventuelle Verbesserungsmöglichkeiten, um auch den kleinen Patientinnen und Patienten eine bestmögliche, offiziell autorisierte, Therapie zukommen zu lassen.

Im Rahmen eines Off-Label Use werden Medikamente verabreicht, die zwar im jeweiligen Land offiziell zugelassen sind, es jedoch in Bezug auf Patientenalter, Indikationen, Dosierungen oder die Applikationsform keine oder eine nur eingeschränkte Arzneimittelfreigabe gibt. Betroffen von einer derartigen Anwendung sind vorwiegend – oftmals mangels klinischer Studien – pädiatrische Patientinnen und Patienten. In den letzten Jahren gab es auf unionsrechtlicher Ebene mehrere Initiativen und Konklusionen, um die Situation zu verbessern und die Forschung auf diesem Gebiet voranzutreiben.

Durch physiologische Besonderheiten im Neonatal-, Kindes- und Jugendalter, die meist auf einen Entwicklungsprozess der teils noch unreifen Organsysteme zurückzuführen sind, ergeben sich pharmakokinetische Unterschiede, die es bei der Applikation von Medikamenten zu beachten gilt.

Zu den häufig off-label verschriebenen Medikamenten auf der neonatologisch-pädiatrischen Intensivstation des LKH Leoben zählen in erster Linie jene zur analgetisch-sedativen und zur antiinfektiven Therapie.

Folgende 15 Medikamente wurden in einem Untersuchungszeitraum von einem Monat off-label verwendet (nach ihrer Häufigkeit gereiht): Paracetamol, Povidon-Iod, Nalbuphin, Midazolam, Ichthammolum und Hamamelis, Chloralhydrat, Enoxaparin-Natrium, Meropenem, Diclofenac und Orphenadrin, Propofol, Fenoterol und Ipratropium, Kalium L Malat, Nystatin, Natriumbicarbonat und Salbutamol.

Die Frühgeburtlichkeit, perinatale Asphyxie und Anpassungsstörung stellen die in einem Untersuchungszeitraum von einem Monat am häufigsten aufgetretenen Krankheitsbilder dar.

Ferner wird ein pharmakologischer Überblick über diese oben genannten Medikamente hinsichtlich ihrer Wirkstoffgruppe, ihres Wirkmechanismus, ihrer Anwendungsgebiete, der aktuell im Zulassungsland vorliegenden Kontraindikationen für eine Verabreichung und häufig auftretender Nebenwirkungen gegeben. Schließlich werden für das jeweilige Arzneimittel aktuelle Richtlinien zur pädiatrischen Off-Label Use und Dosierungsempfehlungen – falls vorhanden – angegeben.

Um die aktuelle nationale und internationale Lage der Off-Label Medikationen zu verbessern, erfolgen intensive Bemühungen von Seiten pädiatrischer Netzwerke. Eine Weiterentwicklung von Arzneimitteln in der Pädiatrie erfordert jedoch auf vielen Ebenen einen großen Mehraufwand – finanziell, politisch, klinisch, pharmakologisch, industriell u.v.a. – weswegen ein Fortschritt nur sukzessive erkennbar wird.

## **Abstract**

Drug safety in paediatric patients has been widely discussed for decades, particularly in very small children, as officially authorized medications are strictly limited. As a result, pediatricians are forced to use off-label medications to the best of their knowledge and belief.

The term “off-label” use defines drugs that are officially licensed in their country of registration but there is no license for a specific age group, certain indications, dosage or drug application.

This work provides an overview of commonly off-label prescribed medications in the neonatal-paediatric intensive care unit of the state hospital Leoben Hochsteiermark. The off-label drugs prescribed most often in the neonatal-pediatric intensive care unit at the LKH Leoben predominantly include analgesics, anti-infectives and sedatives. Prematurity, perinatal asphyxia and adaptation problems were found to be the most common diseases treated with off-label medication in the investigation period of one month.

In recent years, several important steps and decisions have been made by the European Union in order to improve the lack of research concerning drug use in paediatric settings.

When administering medications in newborns, infants and adolescence, physiological peculiarities, such as immature organ systems that result in aberrant pharmacokinetics, must be taken into consideration.

To improve the current national and international situation of off-label medication, a great deal of additional effort on many levels (financial, political, clinical, pharmacologic, industrial etc.) is required.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b>	<b>ii</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b>	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>xi</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>xii</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>13</b>
1.1 <i>Terminologie</i>	13
1.2 <i>Rechtliche Grundlagen</i>	14
1.2.1 Vorgehen auf unionsrechtlicher Ebene	16
1.3 <i>Pharmakodynamische und pharmakokinetische Besonderheiten bei Kindern</i>	20
1.3.1 Altersgruppen in der Pädiatrie	20
1.3.2 Physiologische und pathophysiologische Besonderheiten der einzelnen Entwicklungsgruppen	21
1.3.3 Auswirkungen der kindlichen Entwicklungsstadien auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekte einer Arzneimittelverabreichung	22
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>31</b>
<b>3 Ergebnisse – Resultate</b>	<b>33</b>
3.1 <i>Statistische Auswertung der gesammelten Daten</i>	33
3.2 <i>Pharmakologischer Überblick über die einzelnen Wirkstoffe und deren Besonderheiten in der Pädiatrie</i>	39
3.2.1 Paracetamol	39
3.2.2 Povidon-Iod Lösung	41
3.2.3 Nalbuphin	42

3.2.4	Midazolam	44
3.2.5	Ichthammolum und Hamamelis-Salbe	46
3.2.6	Chloralhydrat	48
3.2.7	Enoxaparin-Natrium	50
3.2.8	Meropenem	51
3.2.9	Diclofenac und Orphenadrin Infusionslösung	53
3.2.10	Propofol 1%	55
3.2.11	Fenoterol und Ipratropium Inhalationslösung	57
3.2.12	Kalium-L-Malat	59
3.2.13	Nystatin	61
3.2.14	Natriumbicarbonat	62
3.2.15	Salbutamol Dosieraerosol	64
3.3	<i>Häufige Krankheitsbilder im Rahmen der Off-Label Therapie</i>	65
3.3.1	<i>Frühgeburtlichkeit, peripartale Anpassungsstörung und Asphyxie</i>	67
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>69</b>
4.1	<i>Früh- und Neugeborene im Fokus</i>	69
4.2	<i>Subjektive Anpassung von Dosierungen</i>	70
4.3	<i>Lösungsansätze und Verbesserungsmöglichkeiten</i>	71
4.4	<i>Handhabung und Umgang mit Off-Label Use in der Praxis</i>	72
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>

## Glossar und Abkürzungen

u.v.a.	und viele andere
etc.	et cetera
bzw.	beziehungsweise
ÖGARI	Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin
AMG	Arzneimittelgesetz
EU	Europäische Union
z.B.	zum Beispiel
PPK	pädiatrisches Prüfkonzept
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
lt.	laut
RSV	Respiratory Syncytial Virus
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
u.a.	und andere
UDP	Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase
ml	Milliliter
min	minute
sog.	sogenannte/r
ca.	circa
et al.	lat. et alii/aliae/alia; und andere
DME	drug metabolizing enzyme
HWZ	Halbwertszeit
CYP	Cytochrom P450
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
h	lat. hora; Stunde
d	lat. dies; Tag
m	lat. mensis, Monat
a	lat. annus; Jahr
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
KOF	Körperoberfläche

i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
s.c.	subcutan
MCT	medium-chain triglycerides; Mittelkettige Triglyceride (MKT)
p.i.	per inhalationem
p.o.	per os
mosmol	Milliosmol; Stoffmengenkonzentration
l	Liter
mg	Milligramm
COX	Cyclooxygenase
ZNS	zentrales Nervensystem
NAPQI	N-Acetyl-p-benzochinonimin
bzw.	beziehungsweise
v.a.	vor allem
KG	Körpergewicht
g	Gramm
HIV	Human Immunodeficiency Virus
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
DEV	Droge-Extrakt-Verhältnis
V/V	Volumsprozent
TVT	tiefe Venenthrombose
LE	Lungenembolie
NMH	Niedermolekulare Heparine
I.E.	Internationale Einheit
mind.	mindestens
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
KHK	koronare Herzkrankheit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
mmol	Millimol
H <sup>+</sup>	lat. hydrogenium; Wasserstoff
max.	maximal
Na <sup>+</sup>	Natrium

HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Hydrogencarbonat
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
H <sub>2</sub> O	Wasser
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kohlensäure
PEEP	positive end-expiratory pressure; positiver endexpiratorischer Druck
u.v.m.	und viele mehr
SIOF	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique; International Society of Paediatric Oncology
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
PENTA	Paediatric European Network for the Treatment of AIDS
ÖGKJ	�sterreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
OKIDS	�sterreichische Organisation für Kinderarzneiforschung
m.b.H	mit beschränkter Haftung

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Entwicklungsphasen des Kindes lt. ICH(8)	<b>20</b>
<b>Abbildung 2:</b> Altersabhängige Veränderungen der Aktivität der Enzyme CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 und UGT2B7(14)	<b>29</b>
<b>Abbildung 3:</b> Prozentuelle Häufigkeitsverteilung der Off-Label Medikamente im Untersuchungszeitraum	<b>36</b>
<b>Abbildung 4:</b> Darstellung der Medikamente anhand ihrer pharmakologischen Wirkweise	<b>37</b>
<b>Abbildung 5:</b> Aufteilung der im Untersuchungszeitraum off-label verabreichten Medikamente nach Patientenalter	<b>38</b>
<b>Abbildung 6:</b> Indikationen zur Behandlung mit Medikamenten im Rahmen des Off-Label Use	<b>66</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Arzneimittelbezeichnung, Referenztext zur Off-Label Verwendung, Anzahl der Applikationen im Untersuchungszeitraum und Prozentanteil an allen off-label verschriebenen Medikamenten	<b>33</b>
<b>Tabelle 2:</b> APGAR-Score(43)	<b>68</b>

# 1 Einleitung

Als ständig präsenten Thema in der Pädiatrie führt die Off-Label Verwendung von Arzneimitteln immer wieder zu Diskussionen. Im Zuge einer Off-Label Verwendung von Arzneimitteln begibt sich die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt in eine Grauzone, die zumindest ein fundiertes Wissen über das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil gewisser Arzneimittel, über rechtliche Grundlagen und die notwendige Aufklärung der Patientinnen und Patienten bedingt. So können bei Kindern Nebenwirkungen auftreten, die Erwachsene aufgrund anderer physiologischer Gegebenheiten nicht oder kaum betreffen. Andererseits kann es sein – da keine optimale Dosiervorschrift für Kinder erforscht wurde – dass die einzelnen Arzneimittel eventuell für den kindlichen Körper unterdosiert sind bzw. gar nicht erst die gewünschte Wirkung erzielen.

In den folgenden Kapiteln wird der Begriff der Off-Label Verwendung erläutert, die aktuelle Rechtslage dargestellt und anschließend ein Überblick der Besonderheiten in der pädiatrischen Pharmakologie geschaffen.

## 1.1 Terminologie

Als „**Off-Label Use**“ wird eine zulassungsüberschreitende Anwendung eines bereits für den Markt freigegebenen Arzneimittels außerhalb der von der Zulassung inkludierten Anwendungsgebiete bezeichnet. Hiervon spricht man, wenn die Zulassung des Arzneimittels in Bezug auf einzelne Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Patientengruppen nicht gegeben ist und bei der Anwendung zumindest eine dieser Säulen überschritten wird(1) .

So haben das österreichische Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, die ÖGARI und die Patientenanwaltschaft Österreichs folgende Definition ausgegeben:

*„Unter „Off-Label-Use“ versteht man die Anwendung eines Arzneimittels im Rahmen der medizinischen Heilbehandlung außerhalb der Informationen in der Fachinformation. Eine rechtlich verbindliche Definition ist dem österreichischen Recht, insbesondere dem Arzneimittelgesetz, nicht zu entnehmen.“(2)*

Im Rahmen der „**Compassionate Use**“ werden der behandelnden Ärztin und dem behandelnden Arzt wesentlich engere Grenzen hinsichtlich der Verwendung von Arzneimitteln auferlegt.

Das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte definiert hier den Begriff als den *„Einsatz von Arzneimitteln, die noch nicht genehmigt oder zugelassen sind, in besonderen Härtefällen. Ein Härtefall liegt vor, wenn eine Gruppe von Patientinnen oder Patienten, die an einer Erkrankung leiden, welche zu einer schweren Behinderung führen würde oder lebensbedrohend ist, nicht zufriedenstellend mit einem genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel behandelt werden kann.“*(3) Bedingungen für die Verabreichung jener Arzneimittel sind jedoch nichtsdestotrotz ausreichende Kenntnisse über Sicherheit und Wirkung des Arzneimittels.(3)

Hingegen versteht man unter dem Begriff der „**Unlicensed Use**“ die Verabreichung eines Arzneimittels, das im Verschreibungsland keine Zulassung besitzt.(4) So ist hier im Vergleich zur „Compassionate Use“ für das Arzneimittel auch kein Zulassungsprozess vorgesehen.

In Form der „Compassionate Use“ und „Off-Label-Use“ begeben sich behandelnde Ärztinnen und Ärzte in *„juristische Graubereiche“*(1). Christian Kopetzky spricht von *„unsicheren Gratwanderungen und unvertretbaren Haftungsrisiken jener Ärzte, die sich aus therapeutischen Erwägungen über den Zulassungsrahmen „hinwegsetzen“ und die – so eine gängige Befürchtung – nur mehr die Wahl zwischen zwei gleichermaßen unerträglichen und haftungsrelevanten Alternativen haben: der Vorenthaltung des medizinisch Gebotenen oder der rechtlich bedenklichen Anwendung nicht zugelassener Medikamente.“* (1)

## **1.2 Rechtliche Grundlagen**

Hinsichtlich des Off-Label Gebrauchs schreibt das österreichische Bundesministerium für Sicherheit im Gesundheitswesen Folgendes:

*„Off-Label-Use ist grundsätzlich nicht verboten, bedarf jedoch erhöhter Sorgfalts- und besonderer Aufklärungspflichten. Die Verantwortung dafür trägt aus Sicht des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen der behandelnde Arzt.“*(2)

*„Dieser hat im Rahmen der ärztlichen Therapieverantwortung insbesondere hierfür auch die medizinische und therapeutische Notwendigkeit, nach dem aktuellen Stand der Medizin (nach bestem medizinischem Wissen unter Berücksichtigung der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz) im Einzelfall zu begründen.“(2)*

In Österreich unterliegen Definition, Herstellung und Inverkehrbringen eines Arzneimittels dem Arzneimittelgesetz (AMG). Im Zulassungsprozess werden die Prüfung eines aktuellen Stands der Wissenschaften und die Sicherheit eines Arzneimittels in den Fokus gerückt. Folgend wird die Verwendung des Arzneimittels hinsichtlich unerwünschter Wirkungen bzw. Nebenwirkungen und die Qualität der Produktion weiter überwacht. Bei der Anwendung eines auf eine Indikation zugelassenen Arzneimittels haftet der Hersteller für eine grundsätzliche Arzneimittelsicherheit. Diese Sicherheit ist jedoch vorab speziell auf die zugelassene Indikation geklärt, worauf sich der Anwender auch berufen kann. Jede Arzneimittelzulassung bedingt zudem ein entsprechendes vom Hersteller betriebenes klinisches Prüfungsverfahren. Darüber hinaus können sich im Rahmen der kaum stillstehenden Forschung stetig neue Anwendungsmöglichkeiten und Indikationen entwickeln. Dieser Umstand, der nun auf eine Off-label Verwendung schließen lässt, wird ebenso im Arzneimittelgesetz berücksichtigt. Bedingung für die Off-Label Use ist jedoch, dass bereits zugelassene Medikamente keinen ausreichenden Therapieerfolg erzielen, der zumindest mit jener einer Off-Label Medikation vergleichbar wäre. Außerdem gibt es eine zusätzliche Einschränkung der Verwendung solcher Arzneimittel auf bestimmte Personengruppen. *„Dem AMG und den Vorgaben der Europäischen Union kann keine Bestimmung entnommen werden, die andere Gründe als die Abwehr einer Lebensbedrohung oder schwerer gesundheitlicher Schädigungen (§ 8 AMG) bzw. einer zur Invalidität führenden chronischen oder schweren Erkrankung leiden berücksichtigt. Insbesondere werden ökonomische Gründe im Arzneimittelgesetz nicht berücksichtigt“ (5)*

Laut der Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht in der ÖGARI wird hinsichtlich der Regelung der Anwendung nicht zugelassener bzw. beschränkt zugelassener Arzneimittel auf EU-Ebene betont, dass bei den Begriffen „Compassionate Use“ und „Off-Label Use“ vor allem zu entscheiden ist, ob das Medikament im EU-Raum grundsätzlich zugelassen ist, eine solche beantragt wurde, oder ein Verfahren zur Bewertung des Medikaments prinzipiell noch ausständig ist. Diese EU-Verordnung setzte man 2009 im Zuge des Bundesgesetzes über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (AMG) in die österreichische Rechtsordnung um.(5)

### **1.2.1 Vorgehen auf unionsrechtlicher Ebene**

Im Jahre 2006 hat die Europäische Union eine Verordnung mit überarbeiteten Richtlinien in Bezug auf die Handhabung von Arzneimitteln in der Kinderheilkunde erlassen. Ziel ist es, *„die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Arzneimitteln zur Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu erleichtern, zu gewährleisten, dass die zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe verwendeten Arzneimittel im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt und eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt werden, sowie die über die Verwendung von Arzneimitteln bei den verschiedenen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen verfügbaren Informationen zu verbessern. Diese Ziele sollten verwirklicht werden, ohne die pädiatrische Bevölkerungsgruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen und ohne die Genehmigung eines Arzneimittels für andere Altersgruppen zu verzögern.“* (6)

In der Verordnung sind der Prozess vom Antrag des Arzneimittels, die Prüfungen durch einen ausgewählten Pädiatrieausschuss bis zur Genehmigung definiert. Außerdem wird anhand von Datenveröffentlichung bezüglich der Off-Label Medikation versucht, unnötigen weiteren pädiatrischen Studien entgegenzuwirken. So soll eine allgemeine Grundlage für die Verabreichung von Medikamenten an pädiatrischen Patientinnen und Patienten geschaffen werden und die Gabe, deren Indikation und Verabreichung individuell und anhand von medizinischer Erfahrung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt in den Hintergrund rücken. Ziel war es zusätzlich, Firmen zu animieren, neu entwickelte Arzneimittel auch in Bezug auf pädiatrische Patientinnen und Patienten zu testen.(6)

Gut 10 Jahre nach dem Erscheinen der Verordnung, im Jahre 2017, veröffentlichte die Europäische Union eine Stellungnahme hinsichtlich dieses Amtsblattes. Es wurde ein Bericht in Form eines Rückblickes auf die letzten 10 Jahre und die sich ändernde Situation in Bezug auf Kinderarzneimittel in der EU verfasst. Sehr übersichtlich werden in diesem Bericht noch einmal die drei Hauptziele der damaligen Verordnung zusammengefasst:

- *„Förderung und Ermöglichung einer hochwertigen Forschung zur Entwicklung von Kinderarzneimitteln;*
- *Gewährleistung, dass im Laufe der Zeit die Mehrzahl der Kinder verabreichten Arzneimittel eigens für eine solche Verwendung zugelassen wird, und zwar mit geeigneten Darreichungsformen und Formulierungen; und*
- *Verbesserung der Verfügbarkeit hochwertiger Informationen über Arzneimittel, die Kindern verabreicht werden.“(7)*

Mit der Absicht, die Menge an Arzneimitteln für pädiatrische Indikationen zu vermehren, basiert die Verordnung auf der Idee, die Unternehmen dazu zu verpflichten, die von ihnen entwickelten Arzneimittel auf ihre Eignung als Kinderarzneimittel zu prüfen.(7)

Dank der Verabschiedung der neuen Arzneimittelverordnung ist es seit 2007 nun in bestimmten Fällen nicht mehr notwendig, ganze Tabletten zu halbieren, zu pulverisieren und so zu versuchen, nur einen Bruchteil der Erwachsenenendosis altersadaptiert einem Kind zu verabreichen. Die Kommission spricht in dem Bericht von einem Off-Label Gebrauch von Arzneimitteln in zahlreichen Therapiebereichen von häufig über 50%. Nicht nur aus ethischen Gründen wurden in den letzten Jahrzehnten wenig Studien zur pharmakologischen Wirksamkeit gewisser Arzneimittel bei Kindern durchgeführt. Auch liegt es an der ständig notwendigen Altersadaptierung der Pharmaka, da ein Säugling natürlich anderen biologischen sowie physiologischen Eigenschaften unterliegt als ein Jugendlicher. Im Jahre 2013 wurde außerdem ein Zwischenbericht veröffentlicht, in dem bereits Fortschritte erwähnt und diskutiert wurden.(7)

Die Entwicklung von Kinderarzneimitteln in der EU wurde durch Pharmaunternehmen übernommen und als fixer Bestandteil im Entwicklungsprozess von Arzneimitteln inkludiert. Hauptsächlich durch die Anforderungen der Verordnung resultierte daraus von 2007 bis 2016 die Zulassung von mehr als 260 neuen Arzneimitteln für Kinder. Es wurden nicht nur neue Lizenzen für das Inverkehrbringen, sondern auch zusätzlich neue Indikationen bei schon zugelassenen Arzneimitteln entwickelt.(7)

In dem Bericht wird von einem deutlichen Erfolg der Verordnung bezüglich der Neuzulassungen gesprochen. Auch im internationalen Vergleich.

*„In Rechtssystemen mit entsprechenden Bestimmungen liegt die Anzahl der neuen Kinderarzneimittel deutlich höher.“(7)*

Natürlich hängt aber die langsame und schrittweise Dezimierung der Off-Label Anwendung von Medikamenten nicht nur von der fortschreitenden Zulassung der Medikamente, sondern auch von der Häufigkeit der in der Praxis von der Ärztin oder vom Arzt verordneten Arzneimitteln ab. Außerdem kann *„die rechtzeitige Verfügbarkeit der Kinderarzneimittel auch dadurch beeinflusst werden, dass sich der Abschluss der pädiatrischen Studien gegenüber dem Abschluss und der Zulassung des entsprechenden Arzneimittels für Erwachsene verzögert.“(7)*

Weitere Probleme stellen die Entwicklung und Prüfung von Kinderarzneimitteln im Rahmen von neu entwickelten Studien zu Medikamenten zur Behandlung von immer häufiger auftretenden Krankheiten im Erwachsenenalter dar. Angeführt wird hier beispielhaft der Typ II Diabetes, im Rahmen dessen die Forschung neuer Arzneimittel immer mehr in den Vordergrund rückt, die Krankheit jedoch im Vergleich zum Erwachsenenalter kaum Relevanz bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten hat und somit eine sehr niedrige Anzahl verfügbarer pädiatrischer Studienteilnehmer und Teilnehmerinnen aufweisen kann. Auf der anderen Seite hängt die Durchführung pädiatrischer Studien im Bereich der Kinderkrankheiten (z.B. Kinderkrebs) nun sehr von strategischen Entscheidungen eines Unternehmens ab.(7)

*„Die meisten abgeschlossenen PPK gibt es derzeit im Bereich der Immunologie/Rheumatologie (14 %), bei den Infektionskrankheiten (14 %), bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen und im Bereich der Impfstoffe (je 10 %); nur 7 % der abgeschlossenen PPK entfallen auf die Onkologie und die Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen.“(7)*

Gleichzeitig werden mit der Verordnung die Pharmaunternehmen aufgefordert, pädiatrische Forschung zu betreiben, die sie ansonsten möglicherweise nicht durchgeführt hätten. Es werden ihnen jedoch im Rahmen dieser Forschung zusätzliche finanzielle Investitionen und Arbeit auferlegt. Der drohenden Nachlässigkeit seitens der Pharmaunternehmen in Europa genau diese Medikamentenweiterentwicklung voranzutreiben, versucht man in Form eines Bonussystems entgegenzuwirken. Es bietet den Unternehmen die Möglichkeit, extra entstandene Kosten in Form von *„erweiterten Schutzfristen“*(7) wieder ausgleichen zu können. So sieht zum Beispiel die Arzneimittelbehörde in den USA derartige Bonusregelungen nicht vor.(7)

Unterschieden wird nun zwischen zwei Formen von Bonus:

- Bonus in Form einer Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats
- Bonus für Arzneimittel für seltene Leiden (7)

Da sich die Boni gegenseitig ausschließen und verschiedene Zwecke verfolgen, jedoch beide das Inverkehrbringen von Konkurrenzprodukten verzögern, ermöglichen sie somit den Pharmaunternehmen einen monetären Mehrwert.(7)

Zusammenfassend lässt sich aus dem Bericht ableiten, dass durch die EU-Verordnung ein signifikanter Fortschritt in der Entwicklung von Arzneimitteln für pädiatrische Patientinnen und Patienten entstanden ist. *„Die Kombination aus Verpflichtungen und Boni scheint eine wirksame Methode zu sein, mehr Aufmerksamkeit auf die pädiatrische Entwicklung von Arzneimitteln zu lenken.“*(7)

## 1.3 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Besonderheiten bei Kindern

Alters- und entwicklungsbedingt sollte man bei der Anwendung von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen immer physiologische und pathophysiologische Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen beachten. Ontogenetische Prozesse im Bereich der kindlichen Entwicklung stellen die Grundlage für unterschiedliche und zum Teil auch unerwünschte Arzneimittelreaktionen in den Stadien der kindlichen Entwicklung dar. Außerdem bringt jede Altersgruppe spezifische Erkrankungen und pathophysiologische Entwicklungsmerkmale mit sich. Auch diese gilt es, vor allem im Bereich der Off-Label Anwendung, zu beachten.(8)

### 1.3.1 Altersgruppen in der Pädiatrie

Im Folgenden sind die vom International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) definierten Altersgruppen in der Pädiatrie angeführt.

- Frühgeborene (< 36 Schwangerschaftswochen)
- Reife Neugeborene (0-27 Lebenstage)
- Säugling und Kleinkind (28 Lebenstage bis 23 Monate)
- Kindergarten- und Schulkind (2 Jahre bis 11 Jahre)
- Jugendliche (12 bis 16-18 Jahre)(9)

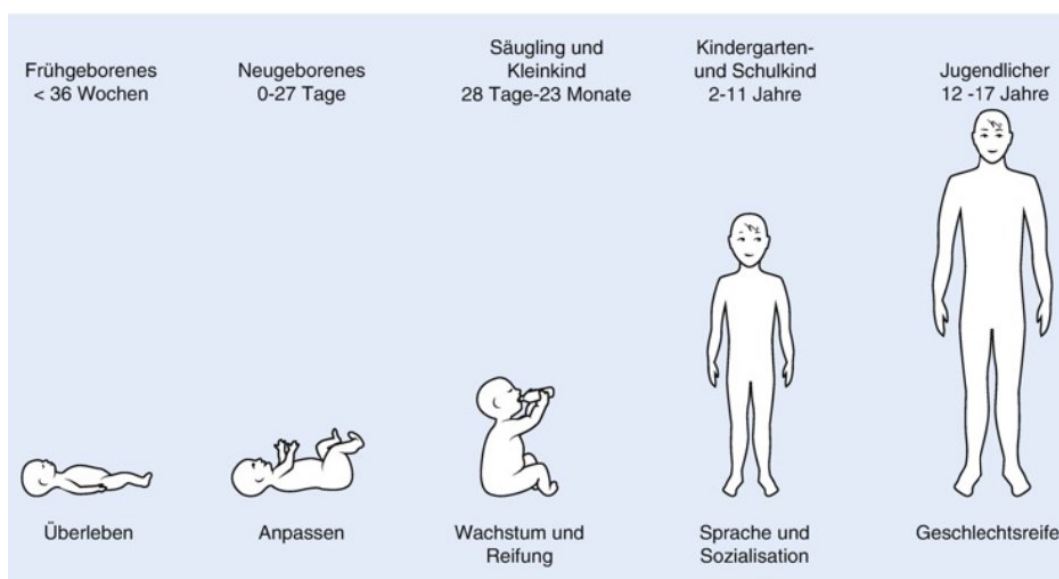


Abbildung 1: Entwicklungsphasen des Kindes lt. ICH(8)

### **1.3.2 Physiologische und pathophysiologische Besonderheiten der einzelnen Entwicklungsgruppen**

Bei Frühgeborenen, also Kindern unter der 37. Schwangerschaftswoche, finden sich vor allem kardiorespiratorische Krankheitsbilder, die sich zum einen durch eine unvollständige bzw. fehlende Lungenentwicklung mit konsekutivem Atemnotsyndrom und zum anderen durch den bestehenden fetalen Kreislauf äußern.(8) Vom primären Surfactantmangel betroffen sind in der Regel Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 32-34 Wochen.(10) So kann es nach der Geburt und Entfaltung der Lunge zum hämodynamisch wirksamen Links-Rechts-Shunt der Lunge und folgender pulmonaler Hypertonie kommen, die wiederum zur Sauerstoffmangelversorgung führt.(8)

Die zentrale unreife Regulation des Atemzentrums zieht Apnoen mit sich. Durch eine fehlende Autoregulation der Perfusion von Organen, wie Gehirn und Niere, kann es außerdem zu hämorrhagischen Infarkten und zum Nierenversagen kommen. Weitere bedeutsame häufige Krankheitsbilder in dieser Altersgruppe sind zusätzlich die nekrotisierende Enterokolitis und eine Frühgeborenenretinopathie.(8)

Nicht nur bei Frühgeborenen, sondern auch bei reifen Neugeborenen sollte man speziell postpartal auf eine Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur und auf eine eventuelle Flüssigkeitssubstitution achten. Es gilt hier, Hypothermie und Volumenmangel zu vermeiden. Außerdem müssen hypoglykämische und hypocalcämische Stoffwechsellagen sowie eine Hyperbilirubinämie berücksichtigt werden. Auch septische Zustandsbilder und epileptogene Krampfanfälle stehen hier im Fokus.(8)

Im Säuglings- und Kleinkindalter treten aufgrund der Anatomie des kindlichen Respirationstrakts Atemwegsinfekte in den Vordergrund. Zu den häufigsten zählen hier die meist durch RSV bedingte Bronchiolitis (vorwiegend im Säuglingsalter), obstruktive Bronchitiden und das klassische Bild des Pseudokrups. Ferner finden sich in dieser Altersgruppe oftmals Otitiden, Fieberkrämpfe und Meningitiden.(8)

Im Schulkindalter stehen, bedingt durch die zunehmende Mobilität, Entwicklung der Sprache und des sozialen Verhaltens, Unfälle durch fehlende Selbsteinschätzung und andererseits aufgrund der Weiterentwicklung der spezifischen Immunabwehr allergisch bedingte Erkrankungen im Vordergrund. Zusätzlich findet man rheumatische Erkrankungen und Erkrankungen mit steigender Inzidenz wie Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und Verhaltensstörungen (z.B. ADHS).(8)

Das Jugendalter wird vor allem durch das Ende des Wachstums und die Geschlechtsreife geprägt. Wachstumsstörungen, Menstruationsstörungen, orthostatische Kreislaufdysregulationen, Essstörungen, depressive Episoden sowie Drogen-, Alkohol- und Nikotinkonsum dominieren diese Entwicklungsphase.(8)

### **1.3.3 Auswirkungen der kindlichen Entwicklungsstadien auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekte einer Arzneimittelverabreichung**

Um Verständnis für die unterschiedlichen Wirkungsweisen von Arzneimitteln in der Pädiatrie und somit auch eine Risikoabschätzung von Off-label-Medikamenten zu erhalten, ist es vorerst wichtig, einen kurzen Überblick über allgemeine pharmakologische Aspekte zu schaffen.

#### **1.3.3.1 Pharmakokinetik**

Abhängig von den pharmakokinetischen Eigenschaften und der Dosierung eines Medikaments ergibt sich eine gewisse Arzneimittelkonzentration im Organismus. Jene spielt die entscheidende Rolle für das Auftreten von erwünschten und unerwünschten Wirkungen.(11)

Im Folgenden sind die wichtigsten grundlegenden Prozesse der Pharmakokinetik erläutert:

- **Absorption:** Der Aufnahmeprozess eines Arzneimittels spiegelt sich in erster Linie in seiner Fähigkeit, über chemische, physikalische, mechanische und biologische Barrieren in den Körper zu gelangen. (12)
- **Resorption und Bioverfügbarkeit:** Unter diesen Begriffen versteht man jene Komponenten eines Pharmakons und seiner Anteile, die nach Aufnahme den systemischen Kreislauf erreichen. Somit handelt es sich um das *„Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit der der therapeutisch wirksame Bestandteil eines Arzneimittels nach extravasaler Applikation aus der Formulierung freigesetzt, resorbiert und am Wirkort verfügbar wird.“*(11)  
Entwicklungsphysiologische Unterschiede im Rahmen der Absorption wie z.B. über den Gastrointestinaltrakt, die Haut, das bronchopulmonale System u.a. können die Bioverfügbarkeit beeinflussen.(12)
- **Distribution:** Die Verteilung eines Wirkstoffes im Körper hängt in erster Linie vom Verteilungsvolumen und seiner Bindung an Proteine im Plasma ab. Das Verteilungsvolumen kennzeichnet das Ausmaß der Ausbreitung eines Wirkstoffes vom Plasma in den Extravasalraum und ins Gewebe. Außerdem verändert sich die Arzneimittelwirkung in Abhängigkeit von den für die Bindung zur Verfügung stehenden Proteinen und deren Eigenschaften. Nur der freie Plasmaanteil eines Wirkstoffes ist pharmakodynamisch von Bedeutung.(8,11)
- **Metabolismus:** Im Zentrum der Verstoffwechslung und der Biotransformation steht die Leber. Aufgabe der Metabolisierung ist es, eine optimale Eliminierung herzustellen und unpolare Stoffe zu polaren zu transformieren, damit diese besser ausgeschieden werden können. Es erfolgt eine Aktivierung, Inaktivierung bzw. Modifizierung pharmazeutischer Wirkstoffe. Dabei wird zwischen zwei Phasen unterschieden. Bei Phase-I-Reaktionen kommt es zur Umwandlung von funktionellen Gruppen.(8,11,12)

Katalysiert werden diese Reaktionen hauptsächlich durch Cytochrom-P450-Enzyme. Reaktionen der Phase II, Konjugationsreaktionen, führen im Allgemeinen zur Inaktivierung und Entgiftung durch Konjugation von Xenobiotika mit kleinen Molekülen wie UDP-Glucuronsäure, Glutathion oder Acetyl-Coenzym A. Diese Reaktionen werden durch eine Vielzahl von Enzymen katalysiert, deren Aktivität mit der kindlichen Entwicklung in Zusammenhang steht.(8,11,12)

- **Elimination:** Für die Eliminierung verantwortlich sind in erster Linie Leber und Niere. Die wichtigste Größe für die renale Elimination und auch die Dosierung eines Arzneimittels ist die Clearance. Sie wird in ml/min angegeben und entspricht somit jener Plasmamenge, die, bezogen auf die Zeit, von einem Arzneistoff befreit wird. Die Gesamtplasmaclearance setzt sich somit aus den einzelnen Clearances zusammen. Eine weitere und für das Verständnis des Abbaus eines Arzneimittels wichtige Größe ist die Eliminationshalbwertszeit. Sie charakterisiert jene Zeit, in der die Konzentration eines Stoffes im Organismus um 50% sinkt.(8,11)

Diese oben angeführten Parameter stellen die Kernpunkte der Pharmakokinetik dar, und deren Verständnis bildet die Grundlage für die entwicklungsphysiologischen Unterschiede einer pharmakologischen Therapie im Kindes- und Jugendalter.

### **1.3.3.2 Pharmakologische Besonderheiten und Unterschiede in der Entwicklung eines Kindes**

Im Folgenden werden zu beachtende pharmakologische Unterschiede im Rahmen der Arzneimittelapplikation in verschiedenen Altersgruppen und Entwicklungsstadien angeführt.

#### **Gastrointestinaltrakt**

Vor allem bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen findet sich eine reduzierte und in ihrer Intensität schwankende Peristaltik mit konsekutiv verlängerter Magen-Darm-Entleerungsdauer.(8,12)

Bereits im Kleinkindalter ist jedoch eine Zunahme der Motilität vor allem im unteren Gastrointestinaltrakt zu beobachten. Diese Veränderungen bewirken eine verlangsamte Absorption und verzögert eintretende Wirkung von Arzneimitteln. Betroffen ist hier die orale Applikation. Zusätzlich kommt es zu einer geringeren Bioverfügbarkeit bei rektaler Gabe von Medikamenten.(8,12)

Außerdem zeigt sich im Vergleich zum Erwachsenen bei Neugeborenen ein erhöhter intragastraler pH-Wert (Werte meist > 4).(13)

Dadurch verändern sich der ionisierte Anteil eines Arzneistoffes und seine Stabilität. Dies hat wiederum Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des Medikaments. Makrolidantibiotika und Penicilline werden aufgrund ihrer erhöhten Säureempfindlichkeit im Neugeborenenalter besser aufgenommen. Arzneimittel mit einem höheren Ionisierungsgrad wie z.B. Phenytoin und Phenobarbital, die als schwache organische Säuren wirken, können kaum absorbiert werden.

Durch eine erniedrigte Gallensekretion werden außerdem fettlösliche Vitamine (D,E,K) schlechter resorbiert. Zusätzlich herrscht ein Lipasen- bzw. Carboxylasenmangel, der dafür sorgt, dass weniger aktive bzw. inaktive Wirkstoffe (Prodrugs) in eine aktive Form umgewandelt werden, was wiederum die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels vermindert.

Aufgrund des bis kurze Zeit nach der Geburt noch offenen Ductus venosus, der die Vena umbilicalis und die Vena cava inferior unter Umgehung der Leber miteinander als fetalen Kurzschluss verbindet, wird der sog. First-Pass-Effekt, die Metabolisierung und Elimination eines Wirkstoffes und in weiterer Folge die systemische Verfügbarkeit nach oraler Applikation beeinflusst.(8,12)

### **Haut und Schleimhäute**

Durch ein dünneres Stratum corneum bei Neugeborenen sowie eine erhöhte Durchblutung der Haut, eine erhöhte Hydratation und größere Ratio von Körperoberfläche zu Körpergewicht bei Neugeborenen und Säuglingen kommt es zu einer besseren Aufnahme von Medikamenten bei perkutaner Applikation. Topische Medikamente werden im Vergleich zum Erwachsenenalter besser absorbiert. Dies stellt potentiell eine erhöhte Gefahr von Überdosierung und toxischen Nebenwirkungen dar und erfordert eine eventuelle Dosisreduktion.(12)

## **Kompartimente**

Im Neugeborenen- und Säuglingsalter stellen einerseits die erniedrigten Fett- und Muskelanteile, andererseits der erhöhte extrazelluläre Flüssigkeitsraum und ein sehr hoher Gesamtkörperwasseranteil (Wassergehalt des Neugeborenen ca. 80 % , im 5. Lebensmonat ca. 60 %(8)) pharmakologische Besonderheiten dar. Arzneimittel, die sich im Muskel- und Fettgewebe ablagern, besitzen somit ein niedrigeres Verteilungsvolumen und erfordern eine geringere Initialdosis. Hydrophile Arzneimittel weisen ein größeres Verteilungsvolumen auf und erfordern somit eine höhere initiale Dosierung. So werden in Relation zum Körpergewicht meist höhere Medikamentendosierungen benötigt, um therapeutische Plasmakonzentrationen zu erreichen. Zu beachten sind in diesen Fällen immer die hydrophilen bzw. lipophilen Eigenschaften eines Wirkstoffes.(8,12)

Zentral wirksame Medikamente wirken bei Früh- und Neugeborenen schneller und besser, da diese im Vergleich zu Erwachsenen in Relation zur Gesamtkörperoberfläche einen großen Schädel besitzen und die Blut-Liquor-Schranke noch nicht vollständig entwickelt ist. Intensiviert wird diese Wirkung zusätzlich aufgrund der weiter oben schon erwähnten geringeren Fettdepots in diesem Patientenalter, da zentral wirksame Arzneimittel (z.B. Anästhetika) meist lipophile Eigenschaften haben und sich somit im Fettgewebe ablagern.(8)

Im Kindes- und Jugendalter findet man zunehmend verminderte Anteile von Gesamtkörperwasser und Körperfett. Zusätzlich erhöht sich der Anteil an Muskulatur.(8)

Vor allem im Jugendalter sollte man bei der Medikamentenapplikation auf die oft ausgeprägte Muskulaturzunahme von männlichen Jugendlichen achten, zusätzlich Abweichungen vom normalen Körperwachstum berücksichtigen (Übergewicht oder Mangelernährung) und die Dosierung von lipophilen Arzneimitteln bzw. von Medikamenten, die an Muskelgewebe binden, anpassen.(8)

## **Plasmaproteinbindung**

Neugeborene besitzen eine erniedrigte Albumin- und Alpha-1-Säure-Glykoprotein-Konzentration mit einer gleichzeitig verminderten Bindungsaffinität von Wirkstoffen an diese Proteine.(8,12)

Dies führt zu erhöhten freien ungebundenen Arzneimittelkonzentrationen im Plasma, einem erhöhten Verteilungsvolumen und gleichzeitig auch zu einer größeren Gefahr von toxischen Nebenwirkungen. Hinzu kommt das Konkurrieren um die Eiweißbindung der Wirkstoffe mit unkonjugiertem Bilirubin (>80–90 % an Plasmaproteine gebunden (8)), wodurch sich der freie und somit für die Wirkung verfügbare Anteil des Arzneimittels erhöht. Falls das Arzneimittel eine im Vergleich zum Bilirubin überwiegende Plasmaproteinbindung besitzt und somit das Bilirubin aus der Bindung verdrängt, sollte man vor allem bei ikterischen Neonaten daran denken, dass dadurch Kernikterus bzw. Enzephalopathie getriggert werden können. Seyberth et al. verweisen diesbezüglich auf Medikamente wie Ceftriaxon, Diazepam, Sulfonamide, Digoxin, Furosemid und Ibuprofen. So sollte man vor allem bei Wirkstoffen mit einer hohen Bindungsaffinität die Dosierung anpassen, um eine Plasmakonzentration am unteren Ende der therapeutischen Dosierung zu erreichen bzw. aufrechtzuerhalten.(8,12)

### **Drug metabolizing enzymes (DMEs)**

Aufgrund ihrer unreifen Formen der Cytochrom P450 und Phase II – Enzyme kommt es bei Neugeborenen und Säuglingen zu einer erniedrigten Medikamentenclearance und verlängerten Halbwertszeit. Deswegen ist im Rahmen der Medikamentenapplikation bei Neugeborenen und Säuglingen auf ausgedehnte Dosierungsintervalle und eine reduzierte Erhaltungsdosis zu achten. Bei Klein- und Schulkindern findet sich eine erhöhte Aktivität für bestimmte DMEs, die sich jedoch im weiteren Alter immer mehr jener von Erwachsenen annähert. Da es hier zu einer erhöhten Plasmaclearance und erniedrigten HWZ kommt, sollte man für ausgewählte Medikamente Dosierungen eventuell erhöhen und Dosierungsintervalle verkürzen.(12)

So finden sich kurz nach der Geburt hohe Konzentrationen des in der Neonatalperiode dominanten CYP3A7 (exprimiert in der fetalen Leber), die jedoch im Laufe der Entwicklung wieder sinken und bei jungen Erwachsenen kaum bis gar nicht mehr zu finden sind. Innerhalb von Stunden nach der Geburt werden CYP2E1 und CYP2D6 aktiviert. In der ersten Lebenswoche finden sich bereits CYP3A4 und CYP2C (CYP2C9 und CYP2C19). Anders verhält es sich mit CYP1A2, das das letzte CYP-Leberenzym in der Entwicklung repräsentiert (ca. 1 bis 3 Lebensmonate).(14)

Die Clearance von Midazolam nach intravenöser Gabe, die vor allem von der Aktivität der hepatischen Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 abhängt, erhöht sich während der ersten drei Lebensmonate von 1.2 auf 9 ml pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht. Koffein und Theophyllin, beides Substanzen, die häufig im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung bei Früh- und Neugeborenen verabreicht werden, unterliegen der Aktivität der CYP1A2-Enzyme.(14)

Wie Kearns et al. berichten, erreicht die Plasmaclearance von Koffein ab einem Lebensalter von rund vier Monaten jene eines Erwachsenen, ab einem Lebensalter von sechs Monaten wird die Plasmaclearance von Theophyllin bei Erwachsenen bereits übertroffen.(14)

CYP2C8, eines der wichtigsten P-450-Isoenzyme, das immunologisch in der adulten Leber nachgewiesen wurde, fehlt in der fetalen Leber vollständig. Das Fehlen dieses Enzyms ist für die sehr geringe bis vernachlässigbare Aktivität gegenüber verschiedenen Substraten wie Mephenytoin oder Benzopyren verantwortlich. Anders verhält es sich mit dem CYP2D6-Isoenzym, das in den meisten Fällen in der ersten Lebenswoche zu steigen beginnt (unabhängig vom Gestationsalter), jedoch ab dem ersten Lebensmonat kaum mehr zu detektieren ist und an der Biotransformation verschiedener Arzneimittel wie Beta-Blocker, Tricyclische Antidepressiva und antitussive Medikamente sowie Opioide wie z.B. Dextromethorphan, Tramadol oder Codein beteiligt ist.(15)

Die Phase-II-Enzyme beinhalten unter anderem die Isoformen der Glukuronosyltransferase (UGT), die in der Entwicklung eine entscheidende Rolle spielen. Am Beispiel von Morphin (ein UGT2B7 Substrat) lässt sich eine mit dem Lebensalter schwankende Plasmaclearance demonstrieren. Die Glucuronidierung von Morphin steht in einer positiven Korrelation mit dem postkonzeptionellen Alter und vervierfacht sich zwischen der 27. und 40. Woche post conceptionem. Dies wiederum bedeutet, dass in diesem Zeitraum die Dosierung im Rahmen einer Schmerztherapie bei Früh- bzw. Neugeborenen angepasst werden muss, um eine adäquate Analgesie zu erreichen.(14)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bis zum ca. 10. Lebensjahr die Dosierung von Medikamenten, die in der Leber metabolisiert werden, gewichtsadaptiert im oberen Zielbereich stattfinden soll.(14)

Das Gewicht der Leber als Prozentsatz der gesamten Körpermasse erreicht zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr ein Maximum und sinkt im Jugendalter zunehmend auf Erwachsenenwerte. Es wird die größere Arzneimittelclearance bei Säuglingen und Kleinkindern nicht nur allein auf eine überproportionale Zunahme der Lebermasse zurückgeführt, sondern oben genannte Prozesse spielen hier eine wesentliche Rolle. Diese Behauptung scheint insbesondere für Arzneimittel zu gelten, die durch Enzyme mit erheblicher extrahepatischer Expression metabolisiert werden.(14)

Die folgende Grafik repräsentiert die Aktivität ausgewählter Cytochrom-P450-Enzyme im Laufe der kindlichen Entwicklung.

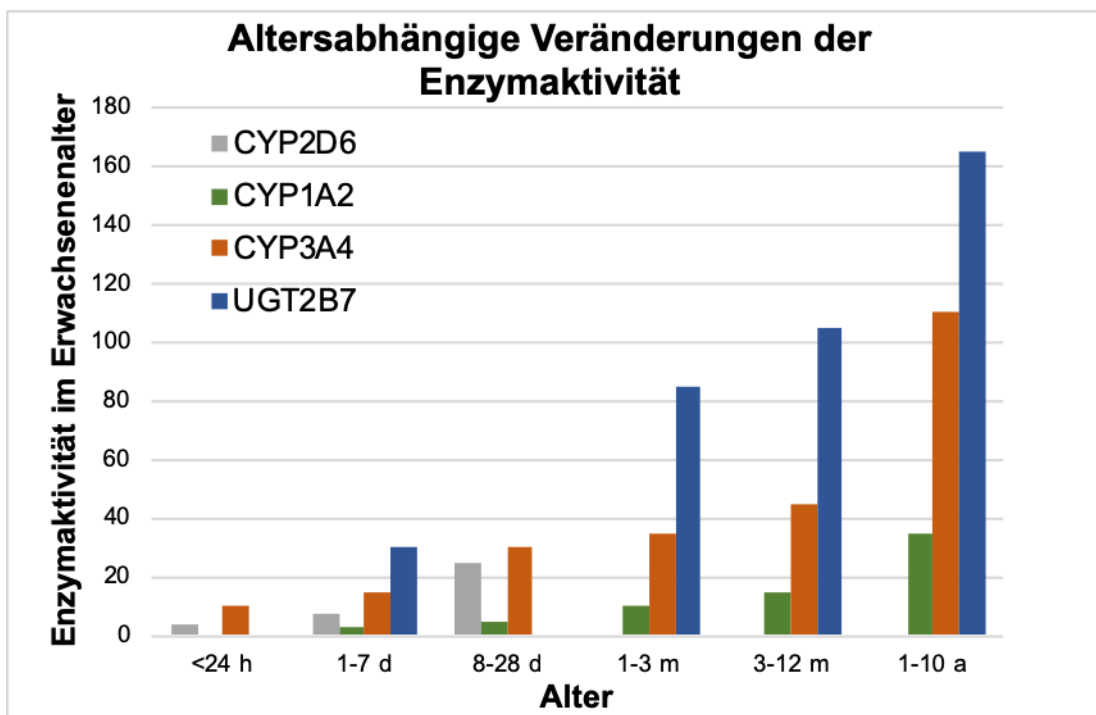


Abbildung 2: Altersabhängige Veränderungen der Aktivität der Enzyme CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 und UGT2B7(14)

### Renale Elimination

In den ersten sechs Lebensmonaten findet man eine deutlich erniedrigte Glomeruläre Filtrationsrate und eine reduzierte aktive tubuläre Sekretion.(12)

Mit GFR-Werten von rund 2-4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KOF bei reifen Neugeborenen sind im Vergleich jene von Frühgeborenen mit Werten unter 0,6-0,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> deutlich erniedrigt. Die GFR steigt jedoch signifikant in den ersten zwei Lebenswochen. Danach erhöht sie sich kontinuierlich. Mit dem ersten vollendeten Lebensjahr werden Werte wie jene eines Erwachsenen erreicht.(14)

So kommt es zu einer Akkumulierung von Medikamenten, die einer renalen Ausscheidung unterliegen, zu aktiven Metaboliten mit reduzierter Plasmaclearance und erhöhter Halbwertszeit. Dies tritt vor allem innerhalb der ersten drei Lebensmonate auf. In diesem Fall sollte man bei Neugeborenen und Säuglingen auf verlängerte Dosierungsintervalle und eine erniedrigte Erhaltungsdosis achten.(12)

Als Beispiel wird in der Literatur die im Neonatalalter sehr häufige Anwendung von Cephalosporinen, die organische Säuren darstellen, genannt. Bis zum siebten Lebensmonat kommt es aufgrund einer reduzierten Kapazität der organischen Anionentransporter, die für die Ausscheidung dieser Arzneimittel verantwortlich sind, zu einer Verlängerung der Halbwertszeit dieser Wirkstoffe. Einen Vorteil der späten Nierenreifung sieht man wiederum in der daraus resultierenden verminderten Nephrotoxizität gewisser Arzneimittel in der Neugeborenenperiode, wie es z.B. bei Aminoglykosiden der Fall ist. Um eine toxische Wirkung zu erzielen, müssen Aminoglykoside aktiv in die proximalen Tubuluszellen aufgenommen werden.(8)

Seyberth et al. sprechen vom sog. „Toddler-Overshoot“, der die fehlende Linearität von Metabolisierung und Elimination im Laufe der kindlichen Entwicklung repräsentiert. So ist das Gewicht von Niere und Leber in Bezug auf das Gesamtkörpergewicht beim Säugling und Kleinkind höher als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Demzufolge kommt es zu einer gesteigerten Metabolisierung und Elimination und dies erfordert wiederum eine Anpassung der Medikamentendosierung. Als Beispiel wird hier die Halbwertszeit von Diazepam angeführt, die im Säuglings- und Kleinkindalter am kürzesten und bei Frühgeborenen und Erwachsenen um das Dreifache verlängert ist.(8)

## 2 Material und Methoden

Die Datenerhebung und Dokumentation der verordneten und verabreichten Medikamente an der pädiatrisch-neonatologischen Intensivstation am LKH Hochsteiermark Standort Leoben erfolgten im September 2019 (01.09. – 30.09.2019). Erhoben wurden alle Medikamentenverordnungen und -applikationen in dem oben genannten Zeitraum, anschließend kam es zu einer Überprüfung dieser hinsichtlich einer Off-Label Verwendung. Auf die Applikationsart, die Dauer des Intensivaufenthaltes und den Therapieerfolg wurde im Rahmen der Auswertung keine Rücksicht genommen. Inkludiert sind intravenöse, perorale, rektale, lokal topische sowie inhalative Medikamentenverabreichungen. Analgosedierungen im Rahmen von ambulanten Eingriffen und die hierfür verwendeten Medikamente wurden miteingeschlossen, da diese auch Bestandteil der pädiatrisch intensivmedizinischen Abteilung sind. Die auf der Intensivstation verwendeten Medikamente wurden bezüglich eines Off-Label Use überprüft, ihrer Häufigkeit nach gereiht, und hinsichtlich Indikation und Patientenalter ausgewertet. In die Datenerhebung miteinbezogen wurden Patientinnen und Patienten von 0-18 Jahren beider Geschlechter.

Ausgeschlossen wurden jene Patientinnen und Patienten, die eine ambulante oder stationäre Therapie aufgrund einer malignen Erkrankung auf der Intensivstation erhielten. Hier wurden weder Off-Label Gaben noch allgemeine Medikamentenverordnungen miteinbezogen.

Es kam insgesamt zu 225 Medikamentenverordnungen und der Gabe von 48 unterschiedlichen Medikamenten. In diesem Setting wurden 66 Off-Label Medikamentenverordnungen von 15 unterschiedlichen Medikamenten eruiert.

Es erfolgte im Untersuchungszeitraum die Aufnahme an die pädiatrisch-neonatologische Intensivstation am LKH Hochsteiermark Standort Leoben von insgesamt 40 Patientinnen und Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes eine Behandlung mit Off-Label Medikamenten erhielten. Davon waren 26 Patientinnen und Patienten Frühgeborene, 7 Patientinnen und Patienten Neugeborene und die restlichen Patientinnen und Patienten Säuglinge, Kleinkinder und Jugendliche.

Allgemeine Informationen zu den Themen Pharmakologie, Physiologie und Pädiatrie wurden Fachbüchern und ausgewählten Artikeln aus Fachzeitschriften entnommen. Außerdem fand eine Überblicksrecherche über „Google Scholar“ und eine anschließend ergänzende Recherche in der bibliographischen Datenbank „Pubmed“ statt. Die aus der Suche resultierenden Ergebnisse sind auf Aktualität und Relevanz überprüft und bei Bedarf mit weiteren gezielteren Suchbegriffen ergänzt worden.

Die genauen Daten zu den einzelnen Wirkstoffen entstammen größtenteils dem Arzneispezialitätenregister des Österreichischen Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister>). Die aktuell gültigen Fachinformationen und somit gültigen Richtlinien hinsichtlich Anwendung, Dosierung und weiteren Gebrauchs stehen auf der Webpage zum Download zur Verfügung. Außerdem wurde eine vergleichende Recherche hinsichtlich Arzneimittelfachinformationen auf den Websites „Diagnosia“, (<https://premium.diagnosia.com/index/drug/search>), „Univadis®“ (<https://www.univadis.at>) und „Gelbe Liste Pharmindex“ (<https://www.gelbe-liste.de>) durchgeführt. Letzteres ermöglicht einen Zugang für Arzneimittelinformationen in Deutschland und wurde in dieser Arbeit hinzugezogen, falls für ein Arzneimittel keine oder nicht ausreichende Informationen in österreichischen Verzeichnissen gefunden wurden. So wurden beispielsweise für den Wirkstoff Nalbuphin Arzneimittelinformationen aus zwei Fachinformationen entnommen. Es werden im Text beide angeführt.

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Statistische Auswertung der gesammelten Daten

Wie in Kapitel 2 im Detail beschrieben, wurden im Untersuchungszeitraum 40 Patientinnen und Patienten mit Medikamenten im Rahmen des Off-Label Use behandelt, 26 Patientinnen und Patienten davon waren Frühgeborene, 7 Patientinnen und Patienten Neugeborene und die restlichen Patientinnen und Patienten Säuglinge, Kleinkinder und Jugendliche.

In der nachstehenden Tabelle finden sich die im Untersuchungszeitraum häufigsten Off-Label Medikamentenverordnungen sowie eine die Off-Label Verwendung betreffende Referenz der derzeit gültigen Fachinformation (entnommen aus in Kapitel 2 genannten Quellen). Absolute im Vergleich zu relativen Kontraindikationen werden nicht extra berücksichtigt, jedoch ausformuliert angeführt.

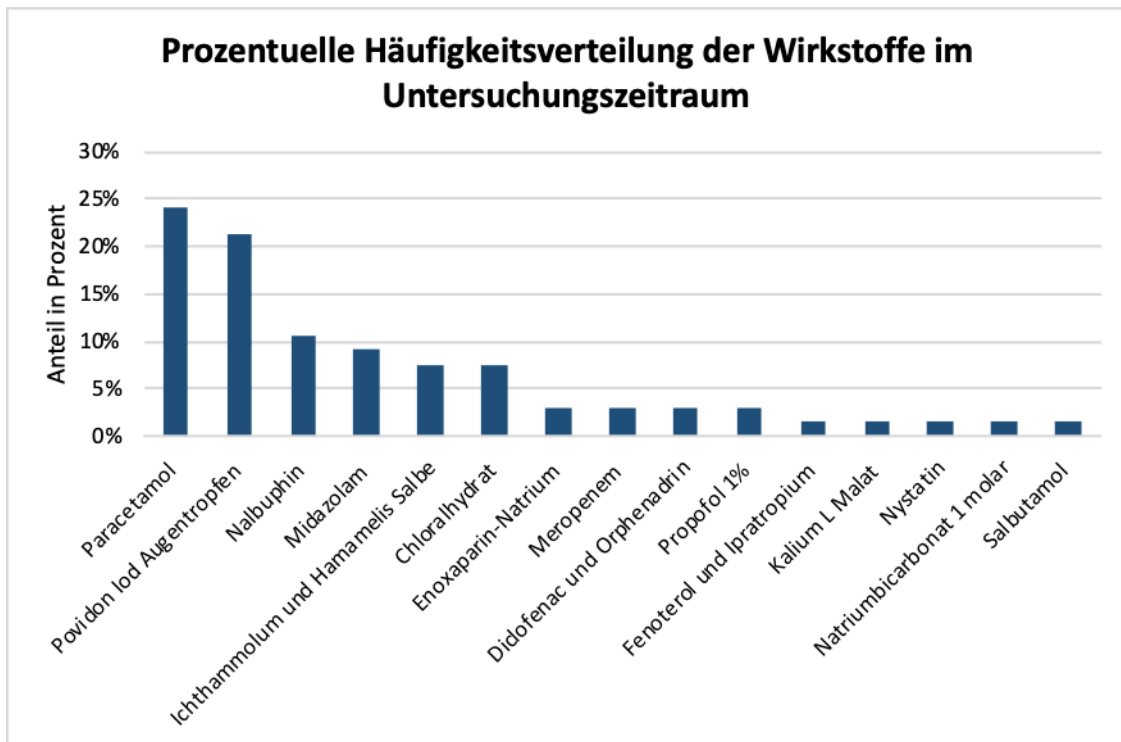
**Tabelle 1:** Arzneimittelbezeichnung, Referenztext zur Off-Label Verwendung, Anzahl der Applikationen im Untersuchungszeitraum und Prozentanteil an allen off-label verschriebenen Medikamenten

Medikament (Applikationsart)	Off-Label Verwendung laut aktuell gültiger Fachinformation	Anzahl der Applikation(en)	Prozentanteil
<b>Paracetamol (i.v.)</b>	<i>„...nur für reife Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder [...] vorgesehen [...] Frühgeborene: Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Frühgeborenen vor.“(16)</i>	16	24,24 %
<b>Povidon-Iod Lösung (Augentropfen lokal)</b>	<i>„Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zum Alter von 6 Monaten ist Betaisodona Lösung standardisiert nur nach strenger Nutzen/Risikoabwägung durch den Arzt und äußerst limitiert anzuwenden [...] Gegebenenfalls sollte die Schilddrüsenfunktion überwacht werden.“(17)</i>	14	21,21 %
<b>Nalbuphin (i.v.)</b>	<i>„Für die Behandlung von Kindern unter 1,5 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor.“(18)</i>	7	10,60 %

Medikament (Applikationsart)	Off-Label Verwendung laut aktuell gültiger Fachinformation	Anzahl der Applika- tion(en)	Prozent- anteil
<b>Midazolam (i.v.)</b>	<i>„Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten werden intravenöse Bolusgaben nicht empfohlen.“(19)</i>	6	9,09 %
<b>Inotyol®-Salbe (lokal)</b>	<i>„Kinder und Jugendliche: Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung vor.“(20)</i>	5	7,58 %
<b>Chloralhydrat (per oral über Magensonde und rectal)</b>	<i>Weichkapseln (per os): „...ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht vorgesehen.“(21)</i> <i>Rectiole: „Zur Sedierung von Kindern und Kleinkindern ab 12 kg vor diagnostischen Eingriffen oder therapeutischen Eingriffen.“(22)</i>	5	7,58 %
<b>Enoxaparin-Natrium (s.c.)</b>	<i>„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.“(23)</i>	2	3,03 %
<b>Meropenem (i.v.)</b>	<i>„Meropenem ist für eine Anwendung bei Kindern älter als 3 Monate zugelassen [...] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Meropenem bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht erwiesen und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt.“(24)</i>	2	3,03 %
<b>Diclofenac-Natrium und Orphenadrin-citrat Infusionslösung (i.v.)</b>	<i>„Neodolpasse ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.“(25)</i>	2	3,03 %
<b>Propofol 1% (i.v.)</b>	<i>„Die Anwendung von Propofol bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da diese Patientengruppe nicht ausreichend untersucht wurde [...] Die Anwendung von Propofol „Fresenius“ 1 % mit MCT zur Allgemeinanästhesie bei Kindern unter 1 Monat wird nicht empfohlen.“(26)</i>	2	3,03 %

Medikament (Applikationsart)	Off-Label Verwendung laut aktuell gültiger Fachinformation	Anzahl der Applikation(en)	Prozentanteil
<b>Fenoterolhydrobromid und Ipratropiumbromid Inhalationslösung (p.i.)</b>	<i>„Kinder &lt; 6 Jahren (unter 22 kg Körpergewicht): Für diese Altersgruppe liegen nur sehr eingeschränkte Erfahrungen vor.“(27)</i>	1	1,52 %
<b>Kalium L Malat (i.v.)</b>	<i>„Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor.“(28)</i>	1	1,52 %
<b>Nystatin (p.o.)</b>	<i>„Wegen der hohen Osmolarität von Mycostatin-orale Suspension (ca. 2800 mOsmol/l) wird die Anwendung bei Frühgeborenen nicht empfohlen.“(29)</i>	1	1,52 %
<b>Natriumbicarbonat 1molar (i.v.)</b>	<i>„Es sind keine Daten zur Dosierung bei Kindern und Jugendlichen vorhanden.“(30)</i>	1	1,52 %
<b>Salbutamol-sulfat Dosier-aerosol (p.i.)</b>	<i>„Sultanol – Dosieraerosol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen, und Kindern ab 4 Jahren. [...] Die Erfahrung bei Kindern unter 4 Jahren ist begrenzt.“(31)</i>	1	1,52 %

Nachstehend wird die prozentuelle Verteilung der 15 häufigsten Off-Label verwendeten Medikamente, die im oben angeführten Zeitraum eruiert wurden, grafisch dargestellt.



**Abbildung 3:** Prozentuelle Häufigkeitsverteilung der Off-Label Medikamente im Untersuchungszeitraum

Im Allgemeinen lassen sich drei große pharmakologische Gruppen erkennen, die alle drei eine bedeutende Rolle auf pädiatrischen Intensivstationen spielen. Hierzu zählen Arzneimittel zur Schmerztherapie, Arzneimittel zur antiinfektiven Therapie und Arzneimittel zur Sedierung.

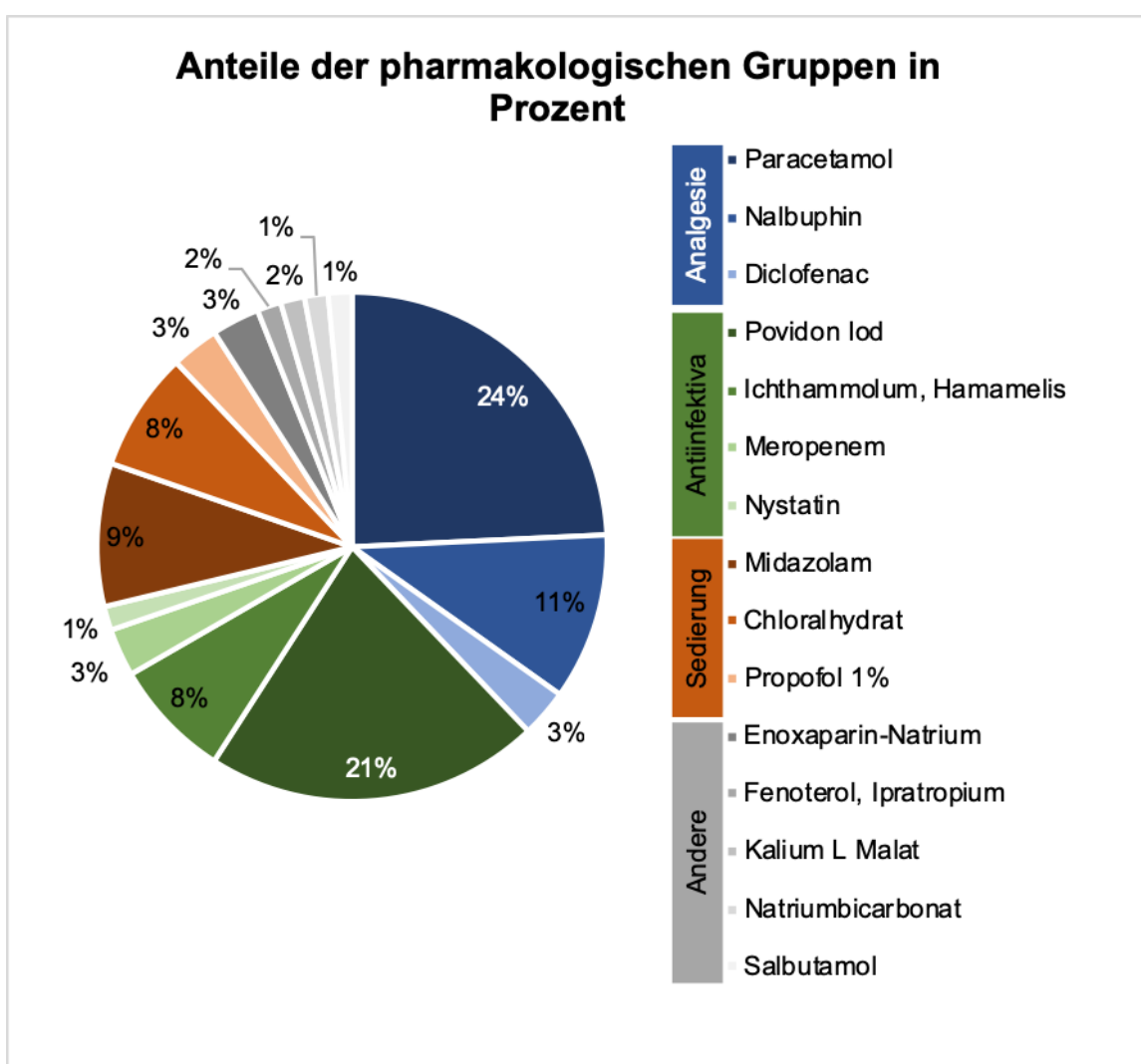
Zur Gruppe der Analgetika zählen hier Paracetamol, Nalbuphin und Diclofenac. Außerdem spielt die antiinfektive Therapie eine unersetzbare Rolle, die auch im Rahmen der Off-Label Anwendung, in dieser Auswertung vertreten durch Meropenem und Nystatin, immer wieder in den Diskussionsfokus rückt.

Obwohl Povidon-Iod und die unter dem Handelsnamen bekannte Inotyol®-Salbe mit Ichthammolium und Hamamelisextrakt nicht direkt in die Gruppe der Antiinfektiva klassifiziert werden können, zählen sie doch zur zumindest präventiven antiinfektiven Therapie, da sie, wie weiter unten beschrieben, desinfizierende, antimikrobielle und antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen. Somit werden sie in der nachfolgenden Grafik in die Kategorie Antiinfektiva aufgenommen.

Sedierende Arzneimittel sind hier Midazolam, Chloralhydrat und Propofol. Obwohl Nalbuphin auch hypnotische Eigenschaften aufweist, wird es im Rahmen dieser Auswertung zur Wirkstoffgruppe der Analgetika gezählt.

Weitere im Rahmen einer pädiatrisch-neonatologischen Intensivbehandlung erwähnenswerte Medikamentengruppen sind vor allem Arzneimittel zur antiobstruktiven Therapie.

Die folgende Grafik veranschaulicht die Aufteilung der häufigsten Medikamentengaben hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkgruppe.

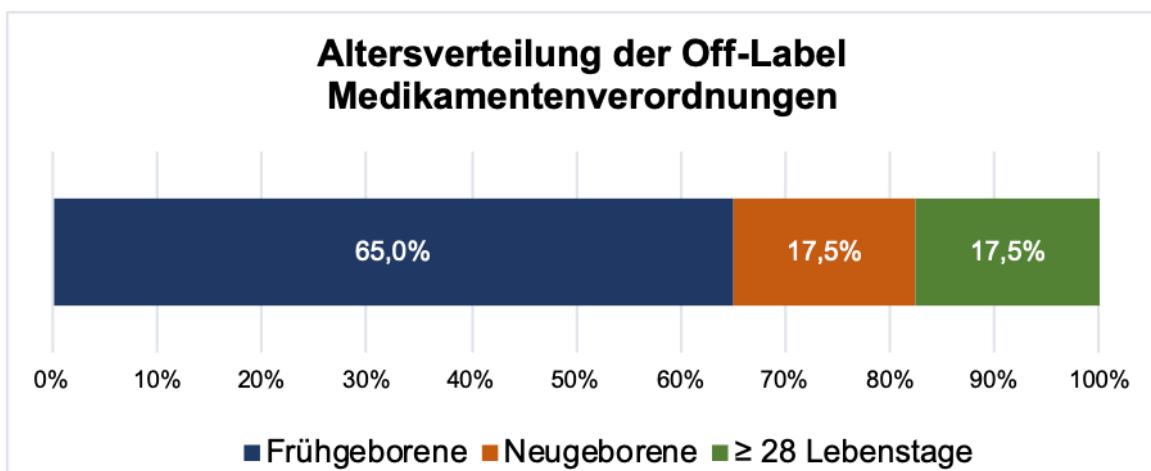


**Abbildung 4:** Darstellung der Medikamente anhand ihrer pharmakologischen Wirkweise

Auffallend ist außerdem eine sehr häufige Off-Label Anwendung bei Frühgeborenen.

Da insbesondere bei dieser Patientengruppe kaum Daten zur Anwendung und Dosierung von Arzneimitteln vorliegen, deckt die Altersgruppe ein sehr großes Feld der Off-Label Medikamentenverordnungen ab.

Die nachstehende Grafik zeigt prozentuell die im Untersuchungszeitraum off-label verabreichten Medikamente bei Frühgeborenen im Verhältnis zu Neugeborenen und Kindern mit einem Alter  $\geq 28$  Lebensstage. Von allen Patientinnen und Patienten, die eine Off-Label Therapie erhielten, waren 26 Frühgeborene und 7 Neugeborene.



**Abbildung 5:** Aufteilung der im Untersuchungszeitraum off-label verabreichten Medikamente nach Patientenalter

Die oben angeführte Grafik deutet außerdem darauf hin, dass Früh- und Neugeborene jene Patientengruppe darstellen, die am häufigsten auf die Intensivstation aufgenommen wurde und eine Off-Label Gabe im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung unumgänglich war.

## **3.2 Pharmakologischer Überblick über die einzelnen Wirkstoffe und deren Besonderheiten in der Pädiatrie**

### **3.2.1 Paracetamol**

Paracetamol ordnet sich in die Gruppe der Analgetika, Antipyretika und Anilide ein. In Bezug auf die Zusammensetzung des Arzneimittels sind in 1ml insgesamt 10mg Paracetamol enthalten.(16)

#### **Wirkmechanismus**

Der genaue Wirkmechanismus von Paracetamol ist bis jetzt noch nicht geklärt, man geht jedoch in erster Linie von einer zentralen Wirkung aus, die auch der Grund für die gute gastrale Verträglichkeit und den geringen entzündungshemmenden Effekt des Medikamentes ist. Im Zentrum der Diskussionen rund um die Wirkung steht hier die eventuelle Inhibition einer Cyclooxygenase (COX) im ZNS. Jedoch sollen auch periphere Mechanismen eine Rolle spielen.(16,32)

#### **Indikationen**

Laut aktueller Fachinformation ist Paracetamol zurzeit für folgende Indikationen zugelassen:

- *„Kurzzeit-Behandlung von mäßig starken Schmerzen, besonders nach Operationen*
- *Kurzzeit-Behandlung von Fieber“*(16)

#### **Kontraindikationen**

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen lt. Fachinformation Folgende:

- *„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Propacetamolhydrochlorid (Prodrug von Paracetamol) [...]*
- *Schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)“* (16)

## **Nebenwirkungen**

In der Literatur findet man in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach einer Paracetamolgabe sehr selten Berichte über allergisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem an der Haut. Häufiger kann Paracetamol jedoch einen Lebertransaminasenanstieg verursachen. Die Hepatotoxizität erklärt sich durch mögliches Anfallen von lebertoxischen Metaboliten, insbesondere von N-Acetyl-P-Benzochinon-Imin (NAPQI), das ein Zwischenprodukt in der Verstoffwechslung von Paracetamol darstellt. Aufpassen sollte man diesbezüglich bei chronischer Malnutrition, chronischem Alkoholmissbrauch und bei Glutathionmangelzuständen bzw. CYP-Induktion (v.a. CYP2E1; z.B. durch Barbiturate, Carbamazepin u.a.).(16,32,33)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

Bis auf die Halbwertszeit, die bei Säuglingen und Kindern im Vergleich zu Erwachsenen etwas kürzer (1,5–2 h) und bei Neugeborenen verlängert (3,5 h) ist, ähnelt die Pharmakokinetik von Paracetamol bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten jener von Erwachsenen.(16)

Demzufolge sollte man bei Säuglingen und Kindern auf verkürzte Dosierungsintervalle achten, jedoch im Neugeborenenalter die Intervalle im Vergleich zur Gabe bei Kindern im Kleinkindalter verlängern.

Für Frühgeborene findet man in der aktuellen Fachinformation Folgendes:

*„Frühgeborene: Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für Frühgeborene vor.“(16)*

## **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Die Dosierung sollte an das Gewicht der Patientinnen und Patienten angepasst werden. Somit werden für Patientinnen und Patienten  $\leq 10$  kg KG für die Einzelgabe 7,5mg/kg KG Paracetamol empfohlen. Dies entspricht 0,75ml/kg KG. Eine maximale Tagesdosis von 30mg/kg KG darf nicht überschritten werden.(16)

### **3.2.2 Povidon-Iod Lösung**

Povidon-Iod wird in die Gruppe der Antiseptika eingeordnet. Die Lösung ist in Österreich unter dem Handelsnamen Betaisodona® verfügbar. In 100 ml der Lösung sind 10g Povidon-Iod mit einem Gehalt von 11% verfügbarem Iod enthalten.(17)

#### **Wirkmechanismus**

Povidon-Iod wirkt als Komplex (Polyvinylpyrrolidon und Iod). Die eigentliche Wirkung entsteht jedoch durch das freie nicht gebundene Iod. Der Komplex kann somit als Depot gesehen werden, aus dem stetig Iod durch eine Gleichgewichtsreaktion freigesetzt wird und somit ist eine fortwährende Konzentration des mikrobizid wirksamen Iods gegeben. Außerdem kommt es durch die Komplexbindung zu einer verminderten lokalen Reizung des Iods. Daraus resultiert eine breite mikrobizide Wirkung mit folgendem Spektrum: „*gram-positive und gram-negative Bakterien, Gardnerella vaginalis, Mykoplasmen, Treponema pallidum, Chlamydien; Pilze (z.B. Candida); Viren (einschließlich Herpes und HIV); Protozoen (z.B. Trichomonaden) sowie Sporen*“.(17)

#### **Indikationen**

Povidon-Iod wird zur Desinfektion und antiseptischen Therapie von Haut und Schleimhäuten verwendet. Eine wichtige Indikation bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist die Anwendung am Auge zur Prophylaxe einer Ophthalmia neonatorum.(17)

#### **Kontraindikationen**

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen neben allgemeiner bekannter Überempfindlichkeit gegen Povidon-Iod, Schilddrüsenüberfunktionen bzw. -erkrankungen, Morbus Duhring und eine Anwendung im Rahmen einer Radiojodtherapie.(17)

### **Nebenwirkungen**

Selten werden lokale Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben, noch seltener kommt es zu systemischen anaphylaktischen Reaktionen. Achten sollte man jedoch bei prädisponierten Patientinnen und Patienten auf durch Iod verursachte Hyperthyreosen.(17)

### **Besonderheiten in der Pädiatrie**

Lt. aktueller Fachinformation darf die Lösung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zu einem Lebensalter von 6 Monaten nur nach strikter Indikationsstellung angewendet werden. Begründet wird dies durch eine hohe Sensibilität der kindlichen Haut und ein somit erhöhtes Risiko einer auftretenden Schilddrüsenerkrankung nach lokaler Anwendung.(17)

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Für die prophylaktische Gabe der Ophthalmia neonatorum soll die Lösung im Verhältnis 1:4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und in jedes Auge ein Tropfen verabreicht werden.(17)

### **3.2.3 Nalbuphin**

Nalbuphin ist ein gut schmerzstillend wirkendes Arzneimittel aus der Klasse der Opioide. Pro Milliliter sind 10mg des Wirkstoffes enthalten.(18,34)

### **Wirkmechanismus**

Nalbuphin bindet an Opioidrezeptoren und wirkt agonistisch an  $\kappa$ - und partiell antagonistisch an  $\mu$ -Rezeptoren. Da bei Opioiden immer Morphin als Referenz mit dem Ausgangswert von 1 in Bezug auf die analgetische Potenz betrachtet wird, findet man bei Nalbuphin eine ca. 0,5- bis 0,8-fache schmerzstillende Wirksamkeit.(32) Aus der antagonistischen Wirkung an  $\mu$ -Rezeptoren ergibt sich eine in Bezug auf die opioidinduzierte Atemdepression günstige Wirkung. So kann Nalbuphin sogar nach Narkosen angewendet werden, da es nur die atemdepressiven Eigenschaften anderer Opioide antagonisiert, nicht jedoch die analgetischen.(33,34)

## **Indikationen**

Nalbuphin wird zur kurzzeitigen analgetischen Therapie mittelstarker bis starker Schmerzen, zur Antagonisierung einer durch Opioide verursachten Atemdepression nach einer Narkose und für Kombinationsnarkosen angewendet.(34)

## **Kontraindikationen**

Herstellerabhängig wird als Gegenanzeige in aktuell gültigen Fachinformationen einerseits rein die „*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff*“(18,34) angeführt. Andererseits finden sich zusätzlich für die Gabe von Nalbuphin Kontraindikationen bei Nieren- und Lebererkrankungen und einer gleichzeitigen Therapie mit anderen Opioiden, die agonistisch an  $\mu$ -Rezeptoren wirken.(18)

## **Nebenwirkungen**

Die Gabe von Nalbuphin kann zu Atemdepression, Obstipation, Sedierung, Juckreiz und einer körperlichen Abhängigkeit führen. Außerdem können halluzinogene Wirkungen auftreten.(32) Im Vergleich zu anderen Opioiden kommt es nach Gabe von Nalbuphin weniger häufig zu Übelkeit und Erbrechen.(35)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

„Für die Behandlung von Kindern unter 1,5 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor.“(18)

„Die Halbwertszeit von Nalbuphinhydrochlorid ist bei Kindern und Jugendlichen gegenüber Erwachsenen vermindert, die Wirkungsdauer beträgt 3 bis 4 Stunden.“(34) Dementsprechend ist für eine ausreichende Wirkung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten auf eine häufigere Gabe im Vergleich zu Erwachsenen zu achten.

## **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Die Dosierung bei Kindern bewegt sich im Bereich von 0,1 – 0,2 mg/kg KG. Die Gabe kann repetitiv nach 3 bis 6 Stunden je nach Notwendigkeit erfolgen. Maximal sollten jedoch nicht mehr als 0,2 mg pro kg KG verabreicht werden.(18)

### 3.2.4 Midazolam

Der Wirkstoff ordnet sich in die Klasse der kurzwirksamen Benzodiazepine. Je nach Lösung beträgt die Wirkstoffkonzentration in einer Ampulle entweder 1mg/ml oder 5mg/ml.(19)

#### Wirkmechanismus

In Abhängigkeit von der Dosierung kommt es nach einer Benzodiazepingabe zu einer amnestischen (im Sinne einer anterograden Amnesie), anxiolytischen, antikonvulsiven, sedierenden, hypnotischen und muskelrelaxierenden Wirkung. Benzodiazepine binden an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor im zentralen Nervensystem (Rezeptor der  $\gamma$ -Aminobuttersäure). Dieser besteht aus 5 Untereinheiten, meist aus  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Untereinheiten. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, die sich überwiegend aus  $\alpha$ 1-Untereinheiten zusammensetzen, scheinen vor allem eine sedierende, jene, die hauptsächlich aus  $\alpha$ 2-Untereinheiten bestehen, vermehrt eine anxiolytische und jene aus  $\alpha$ 3-Untereinheiten eine muskelrelaxierende Wirkung aufzuweisen. Hauptsächlich findet man Bindungsstellen für diese Substanzgruppe in Gegenden im ZNS, in denen GABA eine wesentliche Funktion als hemmender Neurotransmitter hat.(32,33) Der Metabolismus erfolgt über CYP3A4-Enzyme.(36)

#### Indikationen

Midazolam wird sowohl bei Erwachsenen als auch pädiatrischen Patientinnen und Patienten zur Analgosedierung, Narkose und Sedierung auf der Intensivstation angewendet.(19)

#### Kontraindikationen

In der aktuell gültigen Fachinformation werden unter den Gegenanzeigen folgende Punkte angeführt:

- *„Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine [...]*
- *Analgosedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression“(19)*

## **Nebenwirkungen**

Durch die dämpfende Wirkung der Benzodiazepine kommt es zu geistiger und physischer Müdigkeit und einer Herabsetzung des Reaktionsvermögens. Außerdem besteht die Gefahr einer Atem- und bei hohen Dosen einer Kreislaufdepression. Ferner werden immer wieder paradoxe Reaktionen beobachtet. Bei Einnahme über einen längeren Zeitraum weisen Benzodiazepine ein sehr hohes Abhängigkeitspotential auf, woraus eine durch die Toleranzentwicklung bedingte notwendige Dosiserhöhung resultiert.(19,36)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

Die Besonderheiten bei der Gabe von Midazolam werden getrennt für die drei entsprechenden Indikationsgebiete angeführt.

Für die Analgosedierung gilt Folgendes: *„Säuglinge und Kleinkinder < 5 Jahren benötigen möglicherweise wesentlich höhere Dosen (mg/kg) als ältere Kinder und Jugendliche. [...]Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb wird die Anwendung einer Analgosedierung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen. Rektale Anwendung: [...] Die Anwendung bei Kindern bis zu 6 Monaten wird aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen. [...]“*(19)

Im Rahmen einer Narkose wird die Applikation von Midazolam bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten unter 6 Monaten *„aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen.“*(19)

Für eine Sedierung auf der Intensivstation finden sich folgende Empfehlungen: *„Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten werden intravenöse Bolusgaben nicht empfohlen.“*(19)

Im Speziellen gelten einschränkende Bestimmungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten bis zu einem Lebensalter von 6 Monaten. *„In dieser Altersgruppe ist Midazolam nur für die Sedierung auf der Intensivstation angezeigt. Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Die Dosiserhöhung bis zur klinischen Wirkung muss daher in kleinen Schritten erfolgen, und es ist eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich.“*(19)

Außerdem wird bei allen drei Indikationen auf Folgendes hingewiesen: „Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sollte die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.“(19)

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Zur i.v.-Analgesiedierung werden bei Patientinnen und Patienten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren Anfangsdosen von 0,05 – 0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 6 mg empfohlen.(19)

Ab einem Lebensalter von 6 Jahren bis 12 Jahren Anfangsdosen von 0,025 - 0,05 mg/kg bis zu einer Gesamtdosis von <10 mg. Bei i.v.-Dosierungen im Rahmen der Sedierung auf der Intensivstation erfolgen bei Früh- und Neugeborenen noch Anpassungen aufgrund des Gestationsalters. Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter ≤32 Wochen wird eine Förderrate von 0,03 mg/kg/h geraten. Ab einem Gestationsalter >32 Wochen bis zu 6 Monaten soll eine Förderrate von 0,06 mg/kg/h eingestellt werden. Ab einem Lebensalter von 6 Monaten sind auch für die Sedierung auf der Intensivstation wieder Bolusgaben erlaubt. Die Dosierung ähnelt jener von Analgesiedierungen. Eine Bolusgabe von 0,05 - 0,2 mg/kg mit einer folgenden kontinuierlichen Applikation mittels Perfusor von 0,06 - 0,12 mg/kg/h wird empfohlen.(19)

### **3.2.5 Ichthammolum und Hamamelis-Salbe**

Die in Österreich unter dem Handelsnamen Inotyol® bekannte zinkhaltige Salbe setzt sich wie folgt zusammen: „1g Ichthammolum, 1g Hamamelis-Fluidextrakt (DEV 1:1) Extraktionsmittel: Ethanol 45% V/V, 15g Zinkoxid, 5 g Titandioxid“ (20)

### **Wirkmechanismus**

Das Arzneimittel weist eine entzündungshemmende, antimikrobielle und antibakterielle Wirkung auf. Es kann außerdem zu einer erhöhten Photosensibilität kommen. Durch den Hamamelisextrakt kommt es zu antiinflammatorischen und adstringierenden Effekten. Zinkoxid wirkt sich zudem positiv auf die Wundheilung aus.(20)

## **Indikationen**

Zu den häufigsten Indikationen und Anwendungsgebieten zählen folgende:

- *„akute und chronische Ekzeme*
- *Wunden, Abschürfungen, Schrunden*
- *Verbrennungen leichten Grades (z.B. Sonnenbrand)*
- *Sonstige Hautreizungen: Rötungen, Frostbeulen, Risse, offene Hautblasen*
- *Windeldermatitiden ohne Superinfektion“*(20)

## **Kontraindikationen**

Inotyol® sollte bei Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Bestandteile der Salbe, bei thermischen Verletzungen, insbesondere zweiten oder dritten Grades, und bei anderen schweren Läsionen der Haut nicht angewendet werden.(20)

## **Nebenwirkungen**

Es kann bei lokaler Gabe von Inotyol® zu Kontaktallergien und unerwünschten Reaktionen durch Unverträglichkeit kommen.(20)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

*„Kinder und Jugendliche: Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung vor.“*(20)

## **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Zur lokalen Anwendung und Dosierung der Inotyol®-Salbe bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten findet man in der aktuell gültigen Fachinformation keine konkreten Angaben. Bei Erwachsenen soll die Salbe 1-2 mal täglich auf die Haut aufgetragen werden.(20) Da unter dem Punkt „Indikationen“ die Windeldermatitiden angeführt werden, kann man nur annehmen, dass zumindest für Säuglinge ähnliche Dosierungsempfehlungen herrschen. Mangels fehlender Ausführung fällt dies somit jedoch unter den Off-Label Gebrauch.

### 3.2.6 Chloralhydrat

Chloralhydrat (Hydrat des Trichloracetaldehyds) ist ein Schlafmittel, das jedoch heute meist nur mehr als Reservemittel bei Unverträglichkeit von Benzodiazepinen, vor allem bei Auftreten von paradoxen Reaktionen, eingesetzt wird.(33,35)

#### Wirkmechanismus

Nach der Aufnahme kommt es im Körper zur Umwandlung in den aktiven Metaboliten Trichlorethanol, welcher vor allem die hypnotische Wirkung des Medikaments verursacht. Der Wirkmechanismus ist auf eine Beeinflussung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zurückzuführen.(21,33,35)

#### Indikationen

Chloralhydrat Kapseln werden „zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen“(21) angewendet, Chloralhydrat Rectiolen „zur Sedierung von Kindern und Kleinkindern ab 12 kg vor diagnostischen Eingriffen oder therapeutischen Eingriffen.“(22)

**Kontraindikationen:** Bei folgenden Krankheitsbildern dürfen Chloralhydrat Kapseln nicht eingenommen werden:

- *„Bei Überempfindlichkeit gegen Chloralhydrat [...]*
- *bei schweren Leber- und Nierenschäden*
- *bei schwerer Herz- und Kreislaufschwäche*
- *in der Schwangerschaft und Stillzeit*
- *unter der Behandlung mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ*
- *von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren“(21)*

Zusätzlich zu den oben genannten Krankheitsbildern dürfen Chloralhydrat Rectiolen nur nach strenger Indikation bei Porphyrien angewandt werden. Als Gegenanzeige für die rektale Gabe bei Kindern wird eine Kilogramm-Körpergewicht-Grenze von 12 kg gesetzt: *„Chloralhydrat-Rectiolen sind nicht zur Anwendung bei Kindern unter 12 kg geeignet.“(22)*

Außerdem stellt die Antikoagulantientherapie für die rektale Anwendung keine absolute Kontraindikation dar.(22)

## **Nebenwirkungen**

Neben den sedativ-hypnotischen, zentral dämpfenden Wirkungen führt die Gabe von Chloralhydrat oftmals zu Kopfschmerzen, einer mäßigen Atemdepression, Verwirrtheit und paradoxen Reaktionen. Außerdem können allergisch bedingte Hautveränderungen auftreten. Es sollte zudem auf die QT-Zeit geachtet werden, da es in manchen Fällen zu einer Verlängerung dieser kommen kann.(22)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

Wie in den Kontraindikationen schon angeführt, dürfen Chloralhydrat Rectiolen nicht bei Kindern unter 12 kg angewendet werden.(22)

Ferner finden sich Hinweise auf unerwünschte Wirkungen bei Kindern mit speziellen Begleiterkrankungen. *„Bei Kindern mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom besteht das Risiko einer akuten lebensbedrohlichen respiratorischen Insuffizienz.“*(22) Die Gegenanzeige einer rektalen Gabe bei Neugeborenen wird u.a. durch folgendes Statement begründet: *„In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass nach lang dauernder Anwendung von Chloralhydrat an Neugeborenen eine Hyperbilirubinämie auftreten kann, die möglicherweise auf die lange Halbwertszeit des Metaboliten Trichlorethanol zurückzuführen ist.“*(22). Zusätzlich wird auf eine stetige Überwachung nach Verabreichung bei Kindern hingewiesen, da es zu einer Einschränkung des Bewusstseins kommt.(22)

Die orale Gabe von Chloralhydrat-Kapseln bis zum 18. Lebensjahr stellt eine absolute Kontraindikation dar.(21)

## **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Hinsichtlich der oralen Gabe liegen für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren keine Dosierungsempfehlungen und -richtlinien vor. Bei Erwachsenen mit Schlafstörungen sollen 1-2 Kapseln (250 – 500 mg) eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 1500mg.(21) Bei der rektalen Gabe werden bei Kindern für die Sedierung vor diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen ab 12kg KG eine Rectiole à 600mg und ab 24 kg KG 2 Rectiolen empfohlen.(22)

### 3.2.7 Enoxaparin-Natrium

Enoxaparin ist ein Vertreter der niedermolekularen Heparine und wirkt somit antithrombotisch und antikoagulativ.(23,36)

#### Wirkmechanismus

Als niedermolekulares Heparin bezeichnet man Heparin, das durch Spaltung, enzymatisch oder chemisch, hergestellt werden kann und ein Molekulargewicht von 4000 bis 6500 Dalton hat. Es weist im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin eine spezifischere Wirkung auf und beruht hauptsächlich auf einer Inaktivierung des Faktors Xa. In geringerem Ausmaß kommt es auch zu einer Inhibierung der Faktor IIa- bzw. Thrombin-Aktivität. Die Vermittlung dieser antikoagulativen Eigenschaften resultiert aus der Interaktion mit Antithrombin III.(23,32)

#### Indikationen

Enoxaparin kann zusammengefasst bei folgenden Krankheitsbildern angewendet werden (diese gelten jedoch nur für Erwachsene):

- „*Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen [...]*
- *Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) [...]*
- *Akutes Koronarsyndrom [...]*“(23)

#### Kontraindikationen

Neben einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere niedermolekulare Heparine zählen eine heparininduzierte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte, eine akute Blutung und allgemeine Risiken für klinisch relevante Blutungen und die Spinal- und Periduralanästhesie zu den Gegenanzeigen der Enoxaparin-Gabe.(23)

#### Nebenwirkungen

Zu den häufig auftretenden unerwünschten Wirkungen nach Gabe von NMH gehören unter anderem Blutungen und daraus resultierende Komplikationen wie Anämie und Veränderungen der Thrombozytenzahlen, allergische Reaktionen (v.a. Urtikaria, Juckreiz, Hautrötungen), Kopfschmerzen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hämatome. Besonders häufig kommt es zu einer Erhöhung der Leberwerte (v.a. Transaminasen).(23)

### **Besonderheiten in der Pädiatrie**

*„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.“(23)*

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Da es keine Angaben für pädiatrische Patientinnen und Patienten gibt, werden hier die Erwachsenenendosierungen für die Prophylaxe venöser Thrombembolien bei Patientinnen und Patienten mit internistischen Krankheitsbildern angegeben, da dies die Indikation für die Gabe bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Rahmen der Datenauswertung dieser Arbeit war.

Es sollen einmal täglich 4000 I.E. (entsprechend 40 mg) s.c. für mind. 6-14 Tage verabreicht werden.(23)

### **3.2.8 Meropenem**

Meropenem ist ein der Klasse der Carbapeneme zugehöriges Antibiotikum. Die Gruppe zählt zu den bedeutendsten Antibiotika für die initiale intensivmedizinische Therapie lebensbedrohlicher Infektionen.(32,33)

#### **Wirkmechanismus**

Ähnlich der Wirkung der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika resultiert jene der Carbapeneme aus einer Hemmung der Zellwandsynthese. Somit kommt es zu einem bakteriziden Effekt. Außerdem sind Carbapeneme  $\beta$ -lactamasefest und weisen ein weites Spektrum auf (breiter als jenes der Gruppe 3-Cephalosporine), eine hohe Aktivität zeigt sich bei Meropenem in erster Linie im gramnegativen Bereich. Vor allem bei septischen Zuständen stellt es jedoch ein Reserveantibiotikum dar und soll nur mit Vorsicht angewendet werden, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden. Bei MRSA-Keimen (Methicillin-resistente Staphylokokken) wirkt Meropenem allerdings nur bedingt. Die Besonderheit von Meropenem im Vergleich zu anderen Carbapenemen ist, dass es kaum von dem renalen Enzym Dehydropeptidase hydrolysiert wird, somit fast unverändert in den Harn gelangt und hier seine Wirkung gut entfalten kann. Außerdem wirkt Meropenem durch eine gute Passage der Blut-Hirn-Schranke auch im ZNS und kann dadurch für die Behandlung der bakteriellen Meningitis eingesetzt werden.(32,33)

## **Indikationen**

Meropenem soll bei folgenden schweren Infektionen angewandt werden:

- „Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhauses- oder beatmungsassoziierte Pneumonien,
- Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose,
- komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege,
- komplizierte intraabdominelle Infektionen,
- Intra- und postpartale Infektionen,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen,
- akute bakterielle Meningitis“(24)

Zusätzlich dient es der Therapie von Bakteriämien, die in Verbindung mit einer der oben angeführten Krankheitsbilder stehen.(24)

## **Kontraindikationen**

Wie oftmals nach Antibiotikagabe kann es auch bei Meropenem zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Somit findet sich unter den Gegenanzeigen nicht nur die generelle Überempfindlichkeit gegen Meropenem, sondern auch eine solche gegen andere Carbapeneme und  $\beta$ -Lactam-Antibiotika.(24)

## **Nebenwirkungen**

Zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zählen u.a. Diarrhö, Exantheme, Übelkeit und Erbrechen sowie lokale Entzündungen nach i.v.-Gabe. Außerdem kann es laborchemisch zu einem Anstieg der Thrombozyten sowie der Leberenzyme kommen. Zusätzlich wurden in seltenen Fällen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Verwirrheitszustände, Kopfschmerzen, Parästhesien, Krampfanfälle u.a. beobachtet.(24,32,33)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

„Meropenem ist für eine Anwendung bei Kindern älter als 3 Monate zugelassen.“(24)

Die altersbedingte Zulassung resultiert primär, wie schon sehr oft in dieser Arbeit angeführt, aus fehlenden klinischen Daten in Bezug auf das Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit von Meropenem.(24)

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Je nach Schweregrad und Behandlungsresistenz der Infektionen bei Kindern kann eine Dosierung von bis zu 40 mg/kg KG bis zu 3mal täglich erfolgen.(24)

Für Kinder mit einem Lebensalter < 3 Monaten gilt Folgendes: *„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Meropenem bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht erwiesen und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessene Behandlung hindeuten.“*(24)

### **3.2.9 Diclofenac und Orphenadrin Infusionslösung**

Die in Österreich unter dem Handelsnamen bekannte Neodolpasse®-Infusionslösung ist ein Kombinationspräparat. In 250 ml Lösung sind 75 mg Diclofenac-Natrium und 30mg Orphenadrincitrat enthalten.(25)

#### **Wirkmechanismus**

Diclofenac gehört der Wirkstoffgruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) an und wirkt als Phenyllessigsäurederivat über die Hemmung der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 und der Prostaglandinbiosynthese. Es kommt zu einem analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Effekt. Außerdem führen höhere Dosen zu einer herabgesetzten Bildung von Leukotrienen.(25,36). Orphenadrin wirkt zentral muskelrelaxierend, jedoch hauptsächlich an Muskelgruppen mit gesteigertem Tonus. Schmerzen, die vor allem aus Spasmen und einer Tonuserhöhung der Skelettmuskulatur resultieren, werden durch Orphenadrin gelöst. Zusätzlich weist der Wirkstoff anticholinerge und lokalanästhetische Eigenschaften auf. Durch die Kombination der beiden Substanzen erfolgt eine Aufhebung der Muskelspastik und gleichzeitige analgetische und antiphlogistische Behandlung entzündlich bedingter Schmerzen.(25)

#### **Indikationen**

Da Diclofenac ein stark wirksames NSAR ist, wird es vor allem zur Schmerzbehandlung angewendet.(33)

## **Kontraindikationen**

Die Gabe von Neodolpasse®-Infusionslösung weist eine Reihe an Gegenanzeigen auf. Hierzu zählen u.a. eine bekannte Allergie gegen die Wirkstoffe, gastrointestinale Ulcera und Blutungen, Analgetikaasthma, hämatologische Krankheitsbilder, akute Blutungen, bekannte vaskuläre arteriosklerotische Erkrankungen (KHK, pAVK), ausgeprägte Nieren- oder Leberinsuffizienz, Schwangerschaft im letzten Trimenon, Myasthenia gravis, tachykarde Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus und gastrointestinale Stenosen und Blasenentleerungsstörungen durch Engstellen in den ableitenden Harnwegen.(25) Außerdem wird in der aktuell gültigen Fachinformation die Gabe bei Patientinnen und Patienten „bis zum vollendeten 18. Lebensjahr“(25) als absolute Kontraindikation angeführt.(25)

## **Nebenwirkungen**

Im Zentrum des Nebenwirkungsprofil stehen vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Ulcera, Perforationen und Blutungen und die daraus resultierenden den Magen-Darm-Trakt betreffenden Symptome (Nausea, Emesis, allgemeine Schmerzen im Bereich des Abdomens u.a.). Außerdem wurde das Auftreten von Ödemen, arteriellem Hypertonus und Herzinsuffizienz nach Gabe der Infusionslösung beobachtet.(25)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

*„Neodolpasse ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.“(25)*

Diclofenac findet jedoch aufgrund seiner guten analgetischen Wirkung sehr häufig bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten Anwendung. Eine im Jahre 2009 von J. F. Standing et al. veröffentlichte prospektive Studie zeigte, dass Kinder nach Diclofenactherapie (im Rahmen von chirurgischen Eingriffen) kürzere Krankenhausaufenthalte aufwiesen im Vergleich zu jenen, die keine erhielten. Die Dosierung bei Kindern erfolgte mit 1mg/kg KG und entspricht somit beinahe jener von Erwachsenen. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils kam es bei Kindern nach Diclofenacgabe zu ähnlichen unerwünschten Wirkungen, wie man sie auch bei Erwachsenen vorfindet. Ferner war die Inzidenz für das Auftreten von schweren Nebenwirkungen nach der Gabe von Diclofenac bei Kindern äußerst gering.(37)

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Da die Gabe bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten an sich kontraindiziert ist, findet man für diese Altersgruppe auch keine offiziellen Dosierungsempfehlungen.

Die Dosierung für Erwachsene soll eine Infusion à 250ml pro Tag nicht überschreiten, in Ausnahmefällen können maximal 2 Gaben pro Tag erfolgen.(25)

### **3.2.10 Propofol 1%**

Propofol zählt zur Klasse der kurzwirksamen Anästhetika. Da das alkylierte Phenol in Wasser nicht löslich ist, kommt es als weiße Öl-in-Wasser-Emulsion zum Einsatz.(26,35)

### **Wirkmechanismus**

Der genaue Wirkmechanismus dieses Medikaments ist noch nicht zur Gänze bekannt, jedoch scheint eine Aktivierung von zentralen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren eine wichtige Rolle für die hypnotischen Effekte zu spielen. Die Wirkung tritt innerhalb weniger Sekunden (30-40s) ein und dauert in der Regel 5 Minuten an.(26,33)

### **Indikationen**

Das Arzneimittel deckt folgende Anwendungsgebiete ab:

- *„Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 1 Monat,*
- *Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 1 Monat,*
- *Sedierung bei beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung“*(26)

## **Kontraindikationen**

Die Gegenanzeigen für Propofol 1% bewegen sich in einem überschaubaren Rahmen, weswegen das Arzneimittel u.a. sehr häufig zur Anwendung kommt.

- *„Überempfindlichkeit gegen Propofol [...]*
- *Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Erdnüsse oder Soja [...]*
- *Patienten im Alter von 16 Jahren oder jünger zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung“*(26)

## **Nebenwirkungen**

Zu den häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung zählen vor allem die brennenden Schmerzen im Rahmen der Injektion. Außerdem kommt es bei zu schneller Gabe zu einer Hypotonie, da das Arzneimittel eine Vasodilatation und negativ inotrope Wirkung am Herzkreislaufsystem verursacht. In der Aufwachphase nach einer Narkose können Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Charakteristisch sind zusätzlich während der Narkoseeinleitung Schluckauf und Veränderungen der Herzfrequenz.(26,35)

Wichtig bei der Gabe von Propofol ist, auf eventuelle kardiovaskuläre Grunderkrankungen zu achten, da deren Schweregrad mit dem Ausmaß der unerwünschten Wirkungen korreliert. Außerdem sollte man bei Sedierung auf der Intensivstation den Fettanteil im Rahmen einer parenteralen Ernährung miteinbeziehen.(26,35)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

Sowohl Sedierung als auch Narkose werden laut aktuell gültiger Fachinformation erst ab dem ersten Lebensmonat empfohlen.(26)

*„Die Anwendung von Propofol bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da diese Patientengruppe nicht ausreichend untersucht wurde.“*(26) Zusätzlich darf das Medikament *„bei Patienten im Alter von 16 Jahren und jünger zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Propofol zur Sedierung in dieser Patientengruppe nicht belegt ist.“*(26)

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Für die Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen ab dem ersten Lebensmonat werden Bolusgaben von 1-2mg/kg KG empfohlen. Für eine Aufrechterhaltung über eine Spritzenpumpe ist eine Förderrate zwischen 1,5-9 mg/kg/h einzustellen.(26)

Die Sedierung im Zuge einer Intensivbehandlung ab dem 16. Lebensjahr soll zu Beginn mit 0,3 – 4,0 mg/kg/h erfolgen und eine Dauer von 7 Tagen nicht überschreiten. Außerdem sollte die Dosierung über die obere Grenze von 4 mg/kg/h nicht hinausgehen.(26)

#### **3.2.11 Fenoterol und Ipratropium Inhalationslösung**

Die Inhalationslösung besteht aus den Wirkstoffen Fenoterolhydrobromid und Ipratropiumbromid, die beide bronchodilatierende Eigenschaften aufweisen. (27)

Fenoterol klassifiziert sich in die Gruppe der  $\beta$ 2-Sympathomimetika, Ipratropium in jene der Parasympatholytika.(36)

#### **Wirkmechanismus**

Fenoterol ist ein  $\beta$ 2-selektives Sympathomimetikum mit hoher bronchospasmolytischer Wirkung. Eine Stimulation der  $\beta$ 1-Rezeptoren erfolgt erst nach größeren Dosen. Es kommt zur Relaxierung der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen sowie zu einer verminderten Freigabe bronchokonstriktorisch und inflammatorisch wirkender Mediatoren aus Mastzellen. Außerdem erhöht es die mukoziliäre Clearance und verbessert so eine bestehende Dyskrie. Die orale bzw. intravenöse Gabe führt zusätzlich zu einer Relaxierung der glatten Muskelzellen des Uterus und einer Tokolyse.(27,36)

Ipratropium als Vertreter der Parasympatholytika weist keine direkte bronchodilatierende Wirkung auf, es inhibiert jedoch die Bronchokonstriktion von Acetylcholin, das an Muskarin-Rezeptoren der glatten Muskulatur wirkt. Außerdem wird die mukoziliäre Clearance gesteigert und die visköse Schleimproduktion vermindert. Anticholinergika wirken der Steigerung der  $Ca^{2+}$ -Konzentration in der Zelle entgegen. Durch die Kombination beider Wirkstoffe erfolgt eine effektive Erweiterung der Bronchien und Spasmolyse.(27,36)

Die Dosierung von Fenoterolhydrobromid bewegt sich somit im unteren Bereich, um sympathomimetische Nebenwirkungen am Herzkreislaufsystem letztendlich so gering wie möglich zu halten.(27,36)

### **Indikationen**

Die Inhalationslösung wird für die Prophylaxe und Therapie von Atemnot, die in Zusammenhang mit bronchospastischen Krankheitsbildern stehen, angewendet.(27)

### **Kontraindikationen**

Neben einer bekannten Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe und andere  $\beta$ -Sympathomimetika und Parasympatholytika darf die Inhalationslösung bei tachykarden Herzrhythmusstörungen und einer hypertroph obstruktiven Kardiomyopathie nicht angewendet werden.(27)

### **Nebenwirkungen**

Die meisten unerwünschten Wirkungen sind auf die  $\beta$ -adrenergen und anticholinergen Eigenschaften der Wirkstoffe zurückzuführen. Außerdem kann es wie oftmals nach inhalativen Medikamentengaben zu Reizungen im Rachenraum kommen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor, Dysphonie, Tachykardie und Palpitationen, Hypertonie, Husten und allgemeine Unruhe. Selten führt die Gabe der Inhalationslösung zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks mit eventueller Folge eines Glaukoms und zu einer Hypokaliämie.(27)

### **Besonderheiten in der Pädiatrie**

*„Die Anwendung bei Kindern darf nur auf ärztliche Anweisung und unter Aufsicht von Erwachsenen erfolgen. Kinder < 6 Jahren (unter 22 kg Körpergewicht): Für diese Altersgruppe liegen nur sehr eingeschränkte Erfahrungen vor.“(27)*

### **Dosierungen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Es wird empfohlen, die folgenden Dosierungen für Kinder <6 Jahren und < 22kg KG nur bei Gabe unter enger ärztlicher Aufsicht und strenger Indikationsstellung anzuwenden.(27)

Je nach Schweregrad des bronchospastischen Anfalls sollen bei Kindern < 6 Jahren 0,1 ml pro kg KG bis maximal 0,5 ml der Inhalationslösung gegeben werden. Von 6 bis 12 Jahren können 0,5-2ml und ab 12 Jahren 1-2,5 ml (bis maximal 4ml) verabreicht werden. Um die inhalativen Dosisgaben zu erleichtern, werden die Milliliter zusätzlich in Tropfen angegeben. 0,1 ml entsprechen 2 Tropfen.(27)

### **3.2.12 Kalium-L-Malat**

Kalium-L-Malat wird als Additivum für intravenöse Lösungen bzw. Infusionen verwendet. In einer 20ml-Ampulle sind 85% Kaliumhydroxid (1,320 g) und L-Apfelsäure (2,682 g) enthalten. Dies entspricht 1 mmol K<sup>+</sup>/ml und 1 mmol mono-L-Malat<sup>-</sup>/ml.(28)

#### **Wirkmechanismus**

Als Elektrolyt hat Kalium verschiedenste Aufgaben. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials und der Entstehung von Aktionspotentialen und somit der Erregbarkeit von Muskelzellen. So kann es beim Absinken des Kaliumspiegels im Serum zu einer reduzierten Inotropie des Herzmuskels, aber auch der restlichen glatten und gestreiften Muskulatur kommen. Außerdem katalysiert es Schritte von Stoffwechselprozessen wie der Glykolyse und beteiligt sich als Enzymkatalysator an der Atmungskette. Da Kalium intrazellulär das quantitativ bedeutendste Kation darstellt, ist es maßgeblich an der Regulierung des Zellvolumens und der Erhaltung eines konstanten osmotischen Drucks beteiligt. Ferner trägt Kalium zur Aufrechterhaltung des pH-Wertes bei, da Protonen (H<sup>+</sup>) und Kalium gegeneinander intra- und extrazellulär ausgetauscht werden können.(28,38)

L-Malat fungiert als Anion zum Kalium. Es weist einen hohen Stabilisierungseffekt auf und hat zudem eine für eine vorherrschende Hypokaliämie günstige „*ansäuernde Wirkung*.“(28)

### **Indikationen**

Die Gabe von Kalium-L-Malat soll einerseits bei Hypokaliämie, herbeigeführt durch ungenügende Zufuhr oder erhöhte Verluste und andererseits bei Vorliegen einer azidotischen Stoffwechsellage mit Kaliummangel erfolgen.(28)

### **Kontraindikationen**

Neben einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Lösung darf Kalium-L-Malat bei Hyperkaliämie und Krankheitsbildern, die oftmals zu solch einer führen (Exsikkose u.a.), nicht gegeben werden. Außerdem wird in der aktuell gültigen Fachinformation eine unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz als Gegenanzeige angeführt.(28)

### **Nebenwirkungen**

Die Gabe von Kalium-L-Malat kann zu kardialen Nebenwirkungen wie Rhythmusstörungen (insbesondere bei zu rascher Infusion), zu gastrointestinalen Beschwerden wie Nausea und Emesis, lokalen Schmerzen während der Verabreichung und zu Hyperkaliämien in Kombination mit einer Niereninsuffizienz bzw. Nebennierenrindeninsuffizienz, mit einer erheblichen Kaliumzufuhr über die Nahrung oder der gleichzeitigen Gabe von kaliumsparenden Diuretika führen.(28)

### **Besonderheiten in der Pädiatrie**

*„Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor.“(28)*

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Es gibt keine Angaben zur Anwendung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

Für Erwachsene wird je nach Stoffwechsellage eine maximale Infusionsrate von 20 mmol K<sup>+</sup>/h und max. 100-120 mmol K<sup>+</sup>/d angegeben.(28)

### **3.2.13 Nystatin**

Nystatin zählt zur Gruppe der lokal anwendbaren Antimykotika und ist in Form einer oralen Suspension, wobei 1 ml 100.000 I.E. Nystatin enthalten, verfügbar.(29)

#### **Wirkmechanismus**

Nystatin ist neben Amphotericin B ein wichtiger Vertreter der Polyene. Auch als Porenbildner bezeichnet kommt es durch diese Wirkstoffe zur Ausbildung von hydrophilen Poren in der Membran des Zytoplasmas.(33)

Durch die gemeinsame Einlagerung mit Ergosterin, das der Membran von Pilzen als Baustein dient, entstehen Membranlecks. Daraus resultieren die fungiziden Eigenschaften des Wirkstoffes. Die Wirkung richtet sich vor allem gegen Candida.(33)

#### **Indikationen**

Die Suspension soll zur lokalen Therapie von Mundsoor und zur Behandlung gastrointestinaler Hefemykosen, insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter und bei Patientinnen und Patienten mit Dysphagie angewendet werden. Außerdem wird es häufig für die Prophylaxe sekundärer Pilzkrankungen (v.a. Candida-Infektionen) nach Gabe von Breitspektrumantibiotika, Zytostatika oder Glucocorticoiden eingesetzt.(29)

#### **Kontraindikationen**

Als einzige absolute Gegenanzeige wird in der aktuell gültigen Fachinformation eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder mit Nystatin verwandte Wirkstoffe angeführt.(29)

#### **Nebenwirkungen**

Oftmals werden vor allem bei hohen Dosen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe beobachtet. Seltener kann es zum Exanthem und zu allergischen Reaktionen wie Urtikaria kommen.(29)

### **Besonderheiten in der Pädiatrie**

„Wegen der hohen Osmolarität [...] (ca. 2800 mOsmol/l) wird die Anwendung bei Frühgeborenen nicht empfohlen.“(29)

Eine perorale Verabreichung von Medikamenten mit zu hoher Osmolarität kann vor allem bei Früh- und Neugeborenen zu einer Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut führen.(39)

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Für die Behandlung von Mundsoor werden für pädiatrische Patientinnen und Patienten von einem Lebensalter von 28 Tagen bis 23 Monaten 0,5 – 1ml 4 bis maximal 6 mal täglich der oralen Suspension empfohlen.(29)

Ab einem Lebensalter von 2 Jahren kann 4-6 mal täglich 1 ml verabreicht werden. Für beide Fälle gilt jedoch, eine maximale Tagesdosis von 6ml nicht zu überschreiten.(29)

### **3.2.14 Natriumbicarbonat**

1 Ampulle Natriumbicarbonat à 20ml enthält 1,68 g Natriumhydrogencarbonat, dem entsprechen 20 mmol Na<sup>+</sup> und 20 mmol HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.(30)

### **Wirkmechanismus**

Durch die Gabe von Natriumbicarbonat kommt es zur Basendefizitkorrektur durch Bicarbonat, welches an überschüssige H<sup>+</sup>-Ionen bindet und somit das Säure-Basen-Gleichgewicht wiederherstellt. Im Rahmen dieser Pufferung wird CO<sub>2</sub> freigegeben, deswegen ist eine intakte Lungenfunktion wichtig, um somit das entstandene CO<sub>2</sub> auch wieder abzuventilieren zu können. Die elementare Gleichung für das Wiederherstellen des Säure-Basen-Gleichgewichts wird durch das Enzym Carboanhydrase katalysiert:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$  (30,38)

### **Indikationen**

Natriumbicarbonat kann einerseits bei Natriummangel im Sinne einer hyperchlorämischen Hyponatriämie und andererseits zur Behandlung einer metabolischen Azidose angewendet werden.(30)

### **Kontraindikationen**

Zu den wichtigsten Gegenanzeigen zählen neben der Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Lösung die „*Hypernatriämie, Hypocalcämie, Hypochlorhydrie, Alkalosen, respiratorische Azidose, Hypoventilation*“.(30)

### **Nebenwirkungen**

Die Gabe von Natriumbicarbonat kann zu einer Hypernatriämie mit Hyperosmolarität führen, viel häufiger jedoch kommt es aufgrund des hohen pH-Wertes und der erhöhten Osmolarität zu lokalen Schmerzen und eventuellen Irritationen und Entzündungen der Vene.(30)

### **Besonderheiten in der Pädiatrie**

*„Es sind keine Daten zur Dosierung bei Kindern und Jugendlichen vorhanden.“*(30)

### **Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten**

Da es keine Empfehlung zur Dosierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten gibt, werden jene für Erwachsenen angeführt. Die Dosierung richtet sich nach dem vorliegenden Basendefizit, als Orientierung dient jedoch folgende Formel:

Lösung [ml] = entsprechendes Basendefizit [mmol/l] x 0,3 x Körpergewicht [kg]. Zu Beginn soll nur die Hälfte der aus der oben genannten Formel resultierenden Menge infundiert und danach je nach verbleibendem Basendefizit weiter vorgegangen werden. Außerdem sollen pro Stunde maximal 1,5 ml der Lösung/kg KG entsprechend 1,5 mmol Natriumbicarbonat pro kg KG und Stunde verabreicht werden.(30)

### **3.2.15 Salbutamol Dosieraerosol**

Salbutamol zählt zur Klasse der kurzwirksamen  $\beta$ 2-Adrenozeptor-Agonisten.(35)

#### **Wirkmechanismus**

Salbutamol ist wie das weiter oben genannte Fenoterol ein  $\beta$ 2-Sympathomimetikum, das bronchodilatatorische Eigenschaften aufweist. Zusätzlich führt die Gabe zu einer Steigerung der mukoziliären Clearance, einer damit einhergehenden Förderung des Abtransports von Schleim und einer Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen. Durch die inhalative Anwendung kommt es zu einer direkten Wirkung am Respirationstrakt.(32,35)

#### **Indikationen**

Salbutamol wird bei obstruktiven akuten und chronischen Erkrankungen des Bronchialsystems angewendet.(31)

#### **Kontraindikationen**

Salbutamol darf, wie auch Fenoterol, bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Betamimetika, bei tachykarden Herzrhythmusstörungen und bei einer hypertroph obstruktiven Kardiomyopathie nicht angewendet werden. Da Salbutamol auch als Tokolytikum eingesetzt werden kann, wird in der aktuell gültigen Fachinformation auf diese Indikation eingegangen und eine nicht intravenöse Applikation von Salbutamol darf im Zusammenhang mit frühzeitiger Wehentätigkeit oder drohendem Abort nicht erfolgen.(31)

#### **Nebenwirkungen**

Nach Therapie mit Salbutamol können, wie auch nach Gabe von anderen  $\beta$ 2-Sympathomimetikern, Herzrhythmusstörungen (insbesondere Tachykardien), Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Tremor, eine Hyperglykämie sowie eine Hypokaliämie auftreten. Außerdem ist zu beachten, dass es bei fortwährender Verabreichung zu einer Down-Regulation der  $\beta$ -Adrenozeptoren kommen kann. Ob dies klinisch von Bedeutung ist, wird jedoch kontrovers diskutiert.(32,35)

## **Besonderheiten in der Pädiatrie**

Laut aktuell gültiger Fachinformation liegen nur eingeschränkte Kenntnisse über die inhalative Gabe von Salbutamol bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zum 4. Lebensjahr vor. *„Die Erfahrung bei Kindern unter 4 Jahren ist begrenzt.“*(31)

Es gibt keine eindeutigen Empfehlungen für die inhalative Gabe von Salbutamol für Kinder unter 4 Jahren, es wird jedoch für diese Altersgruppe angemerkt: *„Pädiatrische klinische Studien, die mit empfohlener Dosierung [...] an Patienten unter 4 Jahren mit Bronchospasmus, der mit reversibler obstruktiver Atemwegserkrankung assoziiert war, durchgeführt wurden, zeigen für die Anwendung des Dosieraerosols in dieser Altersgruppe ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei Kindern  $\geq$  4 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen.“*(31)

## **Dosierung**

Bei Kindern ab 4 Jahren können bei obstruktiven Bronchitiden 1-2 Sprühstöße, max. bis zu 4-mal tägl. angewendet werden. Für Kinder unter 4 Jahren wird keine Hubanzahl angegeben, jedoch auf wird eine Anwendung nach Bedarf bis ebenfalls maximal 4-mal pro Tag hingewiesen und die Verwendung einer Inhalationsmaske empfohlen.(31)

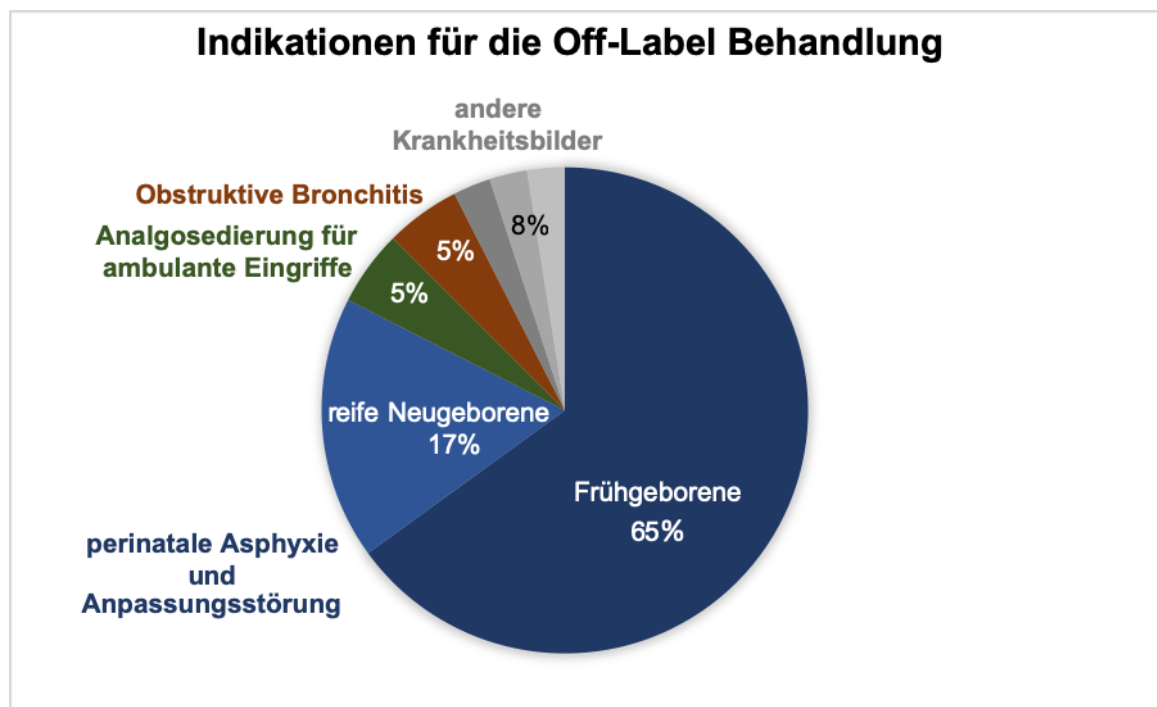
### **3.3 Häufige Krankheitsbilder im Rahmen der Off-Label Therapie**

Die Indikation für die Aufnahme auf die Intensivstation war in den meisten Fällen eine durch Frühgeburtlichkeit bedingte peripartale Asphyxie mit Anpassungsstörung und einem zumindest initial verminderten APGAR-Score. In diesem Falle wurden einige Medikamente, wie z.B. Paracetamol, Nalbuphin, Chloralhydrat u.a. off-label zur Schmerz- und Unruhebehandlung verwendet. Ferner kam es zu Off-Label Gaben bei Frühgeborenen zur Prävention von Infektionen, zur Behandlung einer Sepsis, einer daraus resultierenden Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts und zur Prophylaxe der Ophthalmia neonatorum.

Im Säuglings- und Kleinkindalter führte vor allem die Therapie von obstruktiven Bronchitiden zu einer Off-Label Verabreichung von Medikamenten.

Außerdem wurde in dieser Altersgruppe Propofol als Hypnotikum im Rahmen einer Analgosedierung bei ambulanten Eingriffen off-label angewendet. Bei Jugendlichen fand man hingegen nur wenige Off-Label Verabreichungen, diese beschränkten sich hauptsächlich auf eine Schmerztherapie bei Appendizitis und Myokarditis sowie auf die Thromboseprophylaxe Letzterer.

Die folgende Grafik veranschaulicht den großen Prozentsatz der perinatalen Asphyxie und Anpassungsstörung bei Früh- und Neugeborenen. Der Prozentanteil repräsentiert die Anzahl der auf die pädiatrische Intensivstation aufgenommenen Patientinnen und Patienten, die beim entsprechenden Krankheitsbild eine Off-Label Therapie bekamen.



**Abbildung 6:** Indikationen zur Behandlung mit Medikamenten im Rahmen des Off-Label Use; andere Krankheitsbilder: Appendizitis, Myokarditis, Fieberkrampf; Auswertung auf ganze Zahlen gerundet

Da die perinatale Anpassungsstörung und Asphyxie – meist bedingt durch eine Frühgeburtlichkeit – die in der Auswertung im Rahmen einer Off-Label Medikamentenverordnung eindeutig am meisten vorkommenden Krankheitsbilder sind, soll im folgenden Kapitel darauf eingegangen werden.

### 3.3.1 Frühgeburtlichkeit, peripartale Anpassungsstörung und Asphyxie

Die Frühgeburtlichkeit ist meist bedingt durch Pathologien der Plazenta, aufsteigende Infektionen oder maternale Erkrankungen, welche wiederum zum vorzeitigen Blasensprung bzw. einer frühzeitigen Wehentätigkeit führen können und somit einen komplizierten und oft prolongierten Geburtsverlauf mit sich ziehen. Daraus kann entweder schon während der Geburt oder danach eine Asphyxie und Anpassungsstörung entstehen.(40)

Weitere Krankheitsbilder, deren Hauptursache die Frühgeburtlichkeit und daraus resultierende unreife Organfunktionen darstellt, sind neurologische Erkrankungen wie intrazerebrale Hämorrhagien und die periventrikuläre Leukomalazie, die nekrotisierende Enterokolitis, Stoffwechsellstörungen, die Frühgeborenenretinopathie, das Atemnotsyndrom u.v.a.(41)

Im Rahmen einer perinatalen Asphyxie durch einen prolongierten Geburtsverlauf oder andere Ursachen kommt es zu einer Organminderperfusion. Die deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin hat folgende Definition der perinatalen Asphyxie der American Academy of Pediatrics und des American College of Obstetrics and Gynecology in ihre Leitlinie zur Therapie dieser aufgenommen: *„unmittelbar perinatales Ereignis mit nachgewiesener Azidose (pH von  $\leq 7,0$  und Basendefizit  $\geq 12$  mmol/l, bestimmt aus Nabelarterienblut oder einer unmittelbar nach der Geburt entnommenen Blutprobe) und nachgewiesenen Organfunktionsstörungen“*.(42) In die Definition mit eingeschlossen wird mittlerweile auch ein Apgar-Score  $< 6$  Punkte nach 5 Minuten.(42)

Durch den Score nach Virginia Apgar wird jedem Kind unmittelbar nach der Geburt nach 1, 5 und 10 Minuten eine Punktzahl verliehen, um somit eine peripartale kindliche Adaptierung zu bestimmen. Maximal sind für jeden Zeitpunkt 10 Punkte zu erreichen. In die physische Untersuchung des Kindes werden 5 Parameter miteingeschlossen: Herzfrequenz, Atmung, Muskeltonus, Reflexe und das Hautkolorit. Ab einem Score von 7 oder mehr Punkten spricht man von einer adäquaten Adaptierung.(43)

**Tabelle 2: APGAR-Score(43)**

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
<b>Herzfrequenz</b>	keine	< 100/min	> 100/min
<b>Atmung</b>	keine	unregelmäßig, Bradypnoe	normale Atmung
<b>Muskeltonus</b>	schlaff	vermindert und träge	normal
<b>Reflexe (auf Absaugen)</b>	keine Reaktion	grimassieren	schreien, aktive Abwehrbewegung
<b>Hautkolorit</b>	blass, zyanotisch	Zyanose an den Akren, zentral jedoch rosig	rosig

Durch eine Minderversorgung wichtiger Organe kommt es zur anaeroben Glykolyse und einer Ansammlung von Lactat im Gewebe, was wiederum den Säure-Basenhaushalt beeinträchtigt und die Sauerstoffaufnahme bei meist bereits bestehender Hypoxie erschwert. Insbesondere die Zellschädigung des Gehirns kann im späteren Verlauf ein schlechtes neurologisches Outcome mit sich ziehen.(42)

Therapeutische Ziele: Nach einer adäquaten Primärversorgung, wo vor allem die effektive Stimulation des Neugeborenen, der Wärmeerhalt und bei Nichtansprechen der Erstmaßnahmen die gute Oxygenierung mittels PEEP im Vordergrund stehen, soll das Kind rasch auf die neonatologische Intensivstation verlegt werden, um weitere Maßnahmen durchführen zu können. Diese beinhalten bei Verdacht auf erhöhten intracerebralen Druck durch Minderversorgung des Gehirns und konsekutiver Entwicklung eines Hirnödems eine optimale Lagerung mit erhöhtem Oberkörper und ein ständiges Monitoring der Vitalfunktionen. Eine Stabilisierung von Atmung und Kreislauf stehen im Vordergrund. Da die Asphyxie jedoch Schäden an jedem Organsystem verursachen kann, soll auch auf eine Störung der Nierenfunktion und gastrointestinale Probleme (wie z.B. eine nekrotisierende Enterokolitis) geachtet werden. Überdies wird eine eventuell notwendige Behandlung von Stoffwechselstörungen, hämatologischen Krankheitsbildern und die Therapie von Infektionen angeführt.(42)

## 4 Diskussion

Einige wichtige im Rahmen einer Off-Label Use zu beachtende Besonderheiten und Auffälligkeiten sowie Möglichkeiten und primäre Ansätze zur Verbesserung jener Situation sind in den folgenden Punkten angeführt.

### 4.1 Früh- und Neugeborene im Fokus

Ähnliche Resultate der Off-Label Use wie jene an der pädiatrisch-neonatalogischen Intensivstation am LKH Hochsteiermark Standort Leoben im Untersuchungszeitraum finden sich auch in internationaler Literatur.

Deutlich ist eine häufigere Off-Label Anwendung von Medikamenten im Rahmen der Früh- und Neugeborenenintensivmedizin im Vergleich zu jener der chirurgischen und allgemein pädiatrischen Intensivmedizin erkennbar. Es gilt: Je jünger und kränker eine Patientin oder ein Patient ist, desto eher wird gezwungenermaßen auf eine Behandlung im Rahmen eines Off-Label Use zurückgegriffen. Die allgemeine Off-Label Gabe für pädiatrische Patientinnen und Patienten resultiert einerseits aus einem mangelnden ärztlichen Wissen über rechtliche Verschreibungsgrundlagen der Arzneimittel und andererseits aus fehlenden klinischen Studien und sich daraus ergebenden offiziellen Leitlinien. Getragen wird der Off-Label Use durch ein Gerüst ärztlicher klinischer Erfahrung mit dem Umgang dieser Medikamente. Gerade, wenn eine Notwendigkeit zur Off-Label Applikation ausgewählter Medikamente – wie es in der Neu- und Frühgeborenenintensivmedizin häufig der Fall ist – besteht, ist jedoch eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung wesentlich.(44)

Da pädiatrische Patientinnen und Patienten allgemein einem erhöhten Risiko für toxische Nebenwirkungen erliegen, sollte stets ein sorgfältiger Umgang mit Medikamentenverordnungen bei dieser Patientenpopulation gewährleistet werden, um Krankheitsbilder wie z.B. das Grey-Baby-Syndrom nach Chloramphenicolgabe zu vermeiden. Das wohl größte Risiko bezieht sich vermutlich auf das fehlende evidenzbasierte Wissen hinsichtlich Anwendung und Dosierung dieser Arzneimittel. Ob nun ein erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen nach Off-Label Medikamentengabe bei den meisten Arzneimitteln besteht, ist jedoch unklar und wird in der Literatur kontrovers diskutiert.(45,46)

Vielmehr kommt es vor allem bei Früh- und Neugeborenen unabhängig vom Off-Label Gebrauch zu allgemeinen Fehlern der Medikamentenverabreichungen, wie falschen Verdünnungen, undurchführbaren Applikationen u.a. Deutlich wird aber, dass, um eine adäquate Therapie gewährleisten zu können, bei dieser Patientengruppe häufig auf einen Off-Label Use zurückgegriffen werden muss.(47) Aufgrund der rechtlichen Grauzone sollte man aber umso mehr im Zuge eines Off-Label Use die physiologischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Unterschiede bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bei der Applikation von Medikamenten beachten. Im Speziellen gilt dies für Früh- und Neugeborene. Für diese Patientengruppe sind derzeit leider noch sehr eingeschränkt offiziell autorisierte Medikamente verfügbar, insbesondere im Rahmen intensivmedizinischer Behandlungen.(48)

## **4.2 Subjektive Anpassung von Dosierungen**

Wie im oberen Kapitel schon erwähnt, treten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Rahmen eines Off-Label Use Dosierungsanwendungen auf, deren Menge auf keinen offiziellen Leitlinien und Fachinformationen fundiert. Ärztlichem Personal bleiben kaum mehr Möglichkeiten, als auf eigene Erfahrungen und Richtwerte der Erwachsenenendosierung zurückzugreifen.

In Bezug auf die in dieser Arbeit erörterten Medikamente richten sich auch hier die Dosierungen an jene von aktuellen Empfehlungen entweder für Kinder, die aus dem Off-Label Use ausscheiden oder gar für Erwachsene. Auffällig ist jedoch, dass vor allem bei Früh- und Neugeborenen im Rahmen der Analgesie und Sedierung Dosierungen über den für ältere Patientinnen und Patienten von den offiziellen Leitlinien und Fachinformationen angegebenen Grenzwerten verwendet wurden.

Einen außerdem sehr widersprüchlichen Punkt stellt u.a. die lokale Anwendung von Inotyol® dar, da es einerseits keine Empfehlungen zu Dosierungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten gibt, die Salbe jedoch andererseits bei Windeldermatitiden angewendet werden kann.(20) Daraus lässt sich erneut ein Mangel an evidenzbasiertem Wissen ableiten und die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt hat abermals in diesem Graubereich Risiko-Nutzen der Verwendung basierend auf eigenen Erfahrungen abzuwägen.

### **4.3 Lösungsansätze und Verbesserungsmöglichkeiten**

Um die derzeitige Situation auf nationaler und internationaler Ebene weiterhin zu verbessern und eine höhere Arzneimittelsicherheit für pädiatrische Patientinnen und Patienten zu erlangen, bedarf es mehrerer lösungsorientierter Ansätze.

Um mehr evidenzbasierte Leitlinien zur Arzneimittelapplikation dieser Patientenpopulation zu erlangen und die Termini Off-Label und Unlicensed Use in den Hintergrund zu drängen, sind unbedingt Veränderungen auf gesetzlicher Ebene notwendig. Da Studien mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten kein besonders lukratives Konzept darstellen (durch gering gehaltene Anzahl an Patientinnen und Patienten, hohe Heterogenität der Patientinnen und Patienten aufgrund der verschiedenen Entwicklungsstadien, Seltenheit der Krankheitsbilder, aufwändige Informationsweitergabe an Sorgeberechtigte, notwendige Flexibilität und Bedürfnisanpassung der Patientinnen und Patienten u.v.m.), braucht es Fortschritte und Vorschriften auf gesetzlicher Ebene. Forschungsnetzwerke mit Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus der Pharmaindustrie, Politik und dem klinischen Alltag sollen gemeinsam Konzepte ausarbeiten, die die gegenwärtige Situation verbessern können. Anschließend ist eine Umsetzung der im Rahmen solcher Kooperationen erarbeiteten Lösungsansätze auf rechtlicher Ebene erforderlich. Erste Ansatzpunkte diesbezüglich präsentiert die in Kapitel 1.2 angeführte EU-Verordnung über Kinderarzneimittel aus dem Jahr 2006. Außerdem gibt es bereits einige solcher oben beschriebenen Netzwerke, die sich insbesondere für die Zulassung von Arzneimitteln bei spezifischen Erkrankungen in der Pädiatrie einsetzen.

Allen voran stehen hier onkologische Krankheiten, da deren Therapie – vergleichbar mit jener von Neugeborenen und Säuglingen – große Lücken in der autorisierten Arzneimittelbehandlung und -forschung entstehen lässt.(49)

Vorreiter auf internationaler Ebene sind hier die „*International Society for Pediatric Oncology (SIOP)*“(49), „*International Study Group for Childhood Leukaemia*“(49) und das „*Paediatric European Network on the Treatment of AIDS (PENTA)*“(49). All jene und viele mehr sind engagiert und bemüht, bessere Bedingungen in Bezug auf Kinderarzneimittel zu schaffen. Auch in Österreich gibt es zunehmend Bemühungen, in diesem Bereich Fortschritte zu erzielen.(49)

Die Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) gründete im Jahr 2013 die österreichische Organisation für Kinderarzneiforschung (OKIDS), die hinsichtlich der Arzneimittelforschung und -weiterentwicklung in erster Linie im Rahmen von erweiterten Arzneimittelstudien und -überprüfungen Projektpläne und Entwürfe entwickelten. Leider gibt es hierfür nur begrenzte öffentliche Förderungen. Eine Anerkennung und Umsetzung auf politischer Ebene ist dringend notwendig und derzeit leider noch fehlend.(49)

Als Fazit der bisher durchgeführten Bemühungen und Bestrebungen, die Situation national und international zu verbessern, bedarf es eines Fortschritts auf vielen Ebenen – finanziell, pharmakologisch-industriell, verbesserte Informationsweitergabe, politisch, nicht zu vergessen innerklinische Aspekte in den Bereichen Aufklärung und Umgang mit dieser Thematik.

#### ***4.4 Handhabung und Umgang mit Off-Label Use in der Praxis***

Insbesondere innerklinisch erfordert ein adäquater Umgang mit Off-Label Medikationen im Sinne der rechtlichen Sicherheit der behandelnden Ärztinnen und Ärzte und der allgemeinen Sicherheit der kleinen Patientinnen und Patienten einen hohen Mehraufwand. Eine Off-Label Verwendung bedingt somit für die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt eine intensive Aufklärung der Patientinnen und Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte über die Notwendigkeit und Indikationen der Off-Label Gabe (und warum keine Therapie mit einem offiziell autorisierten Medikament des vorliegenden Krankheitsbildes möglich ist), über den Wirkmechanismus und potentielle Nebenwirkungen und Risiken. Außerdem muss eine präzise Dokumentation der Verordnung und Verwendung des Medikaments erfolgen. Nicht zuletzt sollte für jedes off-label verwendete Medikament eine Unterschrift der Sorgeberechtigten von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt eingeholt werden. Dies ist jedoch im klinischen Alltag aus Kapazitätsgründen nicht immer möglich.

Ferner wurde von der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. ein offizielles Formular erstellt, das jeder Patientin und jedem Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten Informationen zur Off-Label Behandlung bietet und auf jenem oben stehende Punkte hinsichtlich der Aufklärung einer Off-Label Medikation von aufklärenden Ärztinnen und Ärzten zu dokumentieren sind.

Außerdem soll dieses Dokument von beiden Parteien (Ärztinnen und Ärzte und Patientinnen und Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte) unterzeichnet werden. Solche Maßnahmen sind notwendig, um eine rechtliche Absicherung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte zu gewährleisten und eine professionelle Informationsweitergabe an Patientinnen und Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte sicherzustellen. Ob nun eine Zustimmung zur Off-Label Behandlung erfolgt, liegt somit in deren Hand. In den meisten Fällen sind jedoch Patientinnen und Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte – speziell im intensivmedizinischen Bereich, wo meist ein früher Handlungsbedarf notwendig ist – kaum gegen die Anwendung der empfohlenen Medikationen. Was bleibt ihnen auch anderes übrig, als auf die klinische Expertise, Erfahrung und Empfehlung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes zu vertrauen?

## 5 Literaturverzeichnis

1. Kopetzki C. „Off-label-use“ von Arzneimitteln. In: Über Struktur und Vielfalt im Öffentlichen Recht. 2008. p. 73–103.
2. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Off-Label-Use - BASG [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 3]. p. 1. Available from: <https://www.basg.gv.at/news-center/patientinnen/arzneimittel/off-label-use/>
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. BfArM - Glossar - Compassionate Use [Internet]. 2013 [cited 2019 Dec 16]. p. 1. Available from: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/C/Compassionate\\_Use.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/C/Compassionate_Use.html)
4. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58(5–6):316–22.
5. Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht in der ÖGARI. Verwendung von Arzneimitteln ohne Zulassung. 2018 p. 1–6.
6. Europäische Union. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004; Amts. 2006;1–19.
7. Europäische Kommission. Bericht der Kommission an das europäische Parlament und den Rat, Situation in Bezug auf Kinderarzneimittel in der EU – Zehn Jahre EU-Verordnung über Kinderarzneimittel. 2018 p. 1–23.
8. Seyberth HW, Neumann E, Schwab M. Grundlagen der Pharmakologie und Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter. In: *Pädiatrie.* 2019. p. 1–22.
9. ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Guideline E11 plus Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. *Effic Guidel.* 2017;18.
10. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. *Pädiatrie.* 4. Auflage. 2012. 1–939 p.
11. Mörike K, Eichelbaum M. Grundlagen der Arzneimitteltherapie und pharmakokinetische Grundbegriffe. *Internist.* 2000;41(4):328–31.
12. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacological research in pediatrics: From neonates to adolescents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(1):4–14.
13. Hübler A, Jorch G, Arenz S, Avenarius S, Bachmaier N, Beck JF, et al. *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen.* 1. Aufl. Thieme Verlag; 2010. 1–720 p.

14. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157–67.
15. Treluyer J -M, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem.* 1991;202(2):583–8.
16. Fresenius Kabi Austria GmbH. Paracetamol Kabi 10 mg / ml Infusionslösung. <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2019 p. 1–6.
17. Mundipharma. Betailsodona Lösung standardisiert. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2016 p. 1–9.
18. Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH; Mitvertrieb Amomed Pharma GmbH. NALPAIN 10 mg / ml Injektionslösung. Fachinformation <https://www.gelbe-liste.de>; 2017 p. 1–4.
19. Roche Austria GmbH. Dormicum “Roche” 5mg/5ml Injektionslösung [Internet]. Fachinformation. 2018 [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://premium.diagnosia.com/index/drug/544e0ed5606167108dda2fd6d6abf735.pdf>
20. C.Brady. Inotyol-Salbe. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2016 p. 1–4.
21. Desitin Arzneimittel GmbH. Chloraldurat ® 250 mg Weichkapseln. Fachinformation <https://www.gelbe-liste.de>; 2014 p. 1–6.
22. Bausch & Lomb GmbH. Chloralhydrat-Rectiole® [Internet]. Fachinformation. Deutschland; 2008 [cited 2020 Feb 3]. Available from: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/4577.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/4577.pdf)
23. sanofi-aventis GmbH. LOVENOX 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2018 p. 1–25.
24. Fresenius Kabi Austria GmbH. Meropenem Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2017 p. 1–13.
25. Fresenius Kabi Austria GmbH. Neodolpasse - Infusionslösung. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2019 p. 1–16.
26. Fresenius Kabi Austria GmbH. Propofol „Fresenius“ 1 % mit MCT - Emulsion zur Injektion oder Infusion. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2018 p. 1–13.
27. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. Berodualin® - Inhalationslösung. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2014 p. 1–13.
28. Fresenius Kabi Austria GmbH. Kalium-L-malat „Fresenius“ 1molar - Infusionszusatz - Ampullen. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2014 p. 1–7.
29. Dermapharm GmbH. Mycostatin®- orale Suspension. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2015 p. 1–6.

30. Fresenius Kabi Austria GmbH. Natriumbicarbonat „Fresenius“ 1molar - Infusionszusatz-Ampullen. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2016 p. 1–6.
31. GlaxoSmithKline Pharma GmbH. Sultanol - Dosieraerosol. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2014 p. 1–9.
32. Tonner PH, Lutz H. Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin, Grundlagen und klinische Konzepte. 1. Auflage. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg; 2011. 1–439 p.
33. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen, Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. 18. Auflag. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016. 1–704 p.
34. Amomed Pharma GmbH. Nalbuphin Amomed 10 mg/ml Injektionslösung. Fachinformation <https://aspreregister.basg.gv.at>; 2016 p. 1–9.
35. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004. 1–1216 p.
36. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie, gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 3. Auflage. Wien: Springer-Verlag; 2011. 1–281 p.
37. Standing JF, Ooi K, Keady S, Howard RF, Savage I, Wong ICK. Prospective observational study of adverse drug reactions to diclofenac in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(2):243–51.
38. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe Physiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. 1–848 p.
39. Pohlandt F. Prophylaxe und Behandlung der nekrotisierenden Enterokolitis des Neugeborenen aus pädiatrischer Sicht. *Eur J Pediatr Surg.* 1990;45(5):267–72.
40. Spätling L, Schneider H. Frühgeburtlichkeit. In: Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2000. p. 469–88.
41. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. 1–1110 p.
42. Flemmer AW, Maier RF, Hummler H. Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. *Klin Padiatr.* 2014;226(1):29–37.
43. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 2001;344(7):467–71.
44. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: A review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(5):703–18.
45. Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in children: Implications for safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3(2):81–3.

46. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: A one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(3):147–52.
47. Roth B. Off-label-use und Anwendung von unlizenzierten Arzneimitteln in der neonatologischen Intensivmedizin. *Klin Pädiatrie.* 2009;221(05):275–7.
48. Prandstetter C, Tamesberger M, Wagner O, Weissensteiner M, Wiesinger-Eidenberger G, Lechner E. Verschreibep Praxis von Arzneimitteln bei Früh- und Neugeborenen auf einer österreichischen neonatologischen Intensivstation – Nicht zugelassene und off-label Medikamente auf einer Neugeborenenintensivstation. *Klin Padiatr.* 2009;221(5):312–7.
49. Ladenstein R, Peters C, Benesch M, Huemer C. Sichere Arzneimittel und Therapien im Kindes- und Jugendalter : In Österreich eine Utopie ? In: Kerbl R, Thun-Hohenstein L, Damm L, Waldhauser F, editors. *Kind und Recht.* Wien: Springer-Verlag; 2010. p. 131–43.