

# Sind pädiatrische Dosierungsempfehlungen on- oder off-label verfügbar?

## Eine deskriptive Analyse der Empfehlungen im Kinderformularium.DE

Ramona Möhrle<sup>1</sup>, Sonja Eberl<sup>1</sup>, Fabienne Aichert<sup>1</sup>, Ursula Gramlich<sup>1</sup>, Antje Neubert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen

### Hintergrund

Seit 2021 stellt die Datenbank Kinderformularium.DE (KF.DE) evidenzbasierte, altersgerechte Dosierungsempfehlungen für die Pädiatrie zur Verfügung [1]. Ziel der Arbeit war es, die Verfügbarkeit von Dosierungsempfehlungen im KF.DE in Abhängigkeit vom Zulassungsstatus für jedes pädiatrische Alter zu analysieren.

### Methode

Das KF.DE enthielt zum Zeitpunkt der Analyse 637 Wirkstoff-Monographien mit 834 Wirkstoff-Applikationsweg-Kombinationen. Für jede dieser Kombinationen wurde die Verfügbarkeit von on-label oder off-label Dosierungsempfehlungen im KF.DE in allen Altersstufen geprüft.

Bei unterschiedlichem Zulassungsstatus für verschiedene Indikationen innerhalb eines Datensatzes wurde dieser als teilweise off-label klassifiziert.

Das Alter wurde wie folgt stratifiziert: Frühgeborene (Gestationsalter <37 Wochen), Neugeborene (0 bis <1 Monat), Säuglinge (1 Monat bis <1 Jahr), je eine weitere Altersstufe pro Lebensjahr ≤17 Jahre.

Die Verfügbarkeit und die Anteile an on- / (teilweise) off-label Dosierungsempfehlungen wurden für die Altersstufen deskriptiv ausgewertet.

### Ergebnisse

#### Altersabhängige Verfügbarkeit von Dosierungsempfehlungen

Für die 834 Wirkstoff-Applikationsweg-Kombinationen ergab sich ein Datensatz von 13733 Kombinationen aus Wirkstoff, Applikationsweg und Altersstufe mit on- / (teilweise) off-label Dosierungsempfehlungen.

Abb. 1 zeigt die Verteilung der verfügbaren Dosierungsempfehlungen in den einzelnen Altersstufen:

- Für Frühgeborene sind Dosierungsempfehlungen für 11% (95/834) aller Wirkstoff-Applikationsweg-Kombinationen verfügbar.
- Für die 2- bis 17-Jährigen wird im KF.DE für 80 - 98 % (667/834 - 818/834) aller Kombinationen eine Dosierungsempfehlung gegeben.

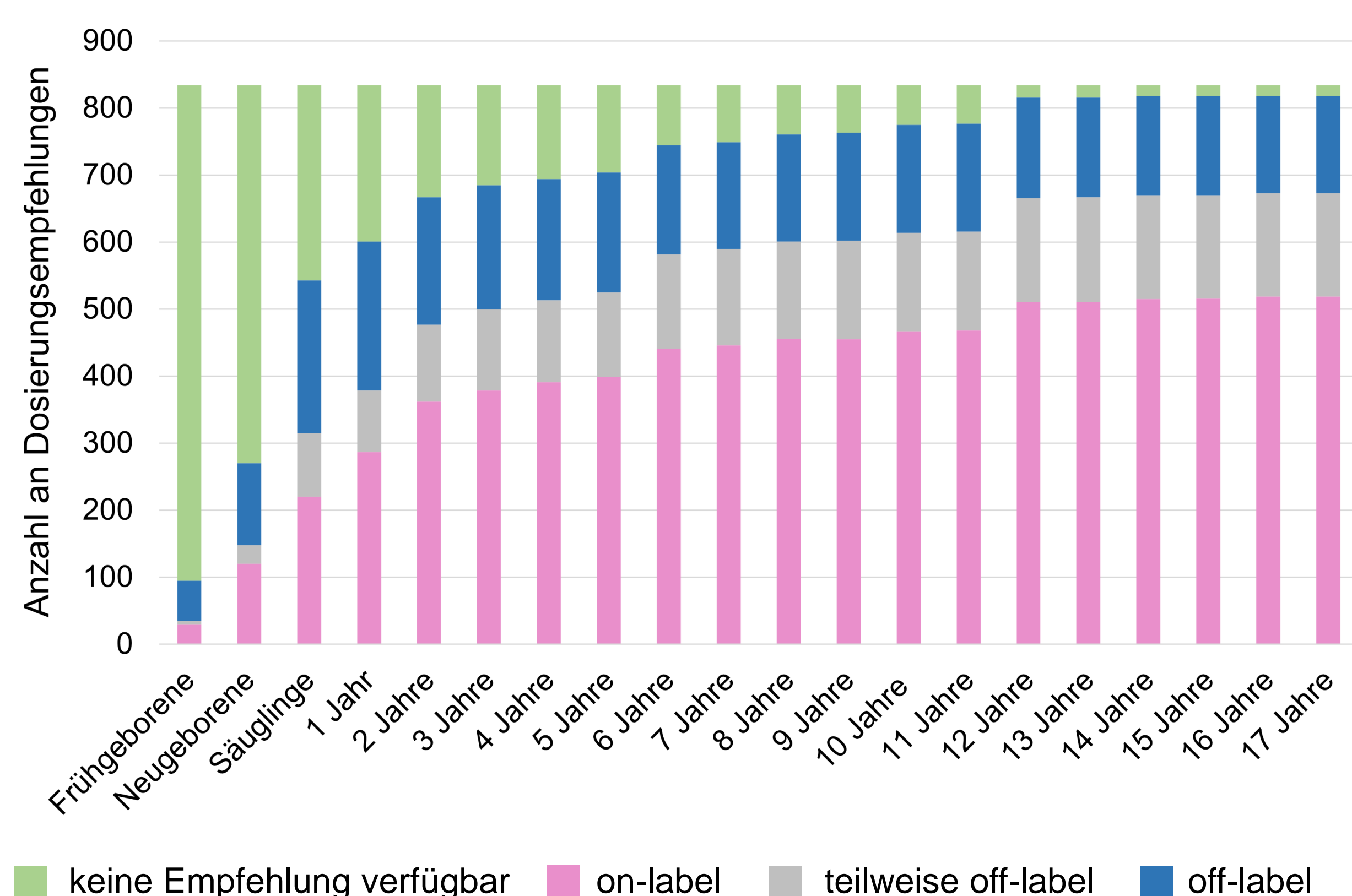
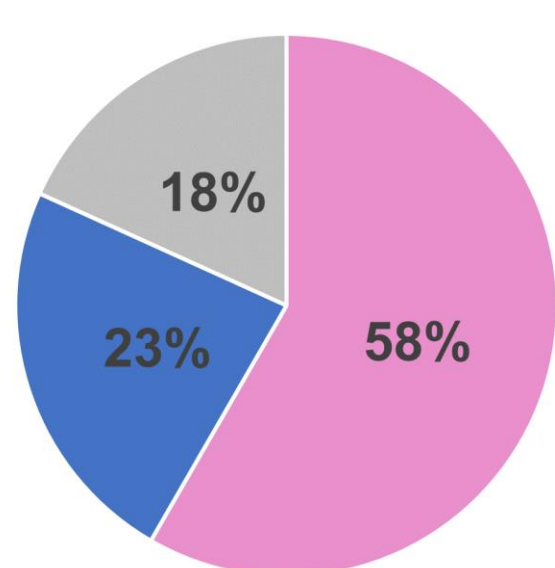


Abb. 1: Verfügbarkeit von Dosierungsempfehlungen für jede pädiatrische Altersstufe.

#### Zulassungsstatus der Dosierungsempfehlungen – Gesamt



Von den 13733 Datensätzen wurden

- 58% (n = 8012) als on-label,
- 18% (n = 2504) als teilweise off-label und
- 23% (n = 3217) als off-label klassifiziert.

Legend: on-label (pink), teilweise off-label (grey), off-label (blue)

Abb. 2: Zulassungsstatus der Dosierungsempfehlungen für alle Altersstufen gesamt.

#### Zulassungsstatus der Dosierungsempfehlungen – Altersstufen

Der Anteil der on- oder (teilweise) off-label Dosierungsempfehlungen innerhalb einer Altersstufe ist stark altersabhängig (vgl. Abb. 3):

- Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil an on-label-Dosierungsempfehlungen im KF.DE. Dieser Anstieg verläuft in den ersten Lebensjahren besonders deutlich, flacht bei Schulkindern und Jugendlichen jedoch ab und bleibt anschließend weitestgehend konstant.
- Im Gegensatz nimmt der off-label-Anteil mit steigendem Alter ab. Diese Abnahme ist in den ersten Lebensjahren besonders ausgeprägt und erreicht bei Schulkindern und Jugendlichen ein Plateau.
- Der Anteil an teilweise off-label-Dosierungsempfehlungen nimmt von den Frühgeborenen bis zu den Säuglingen zu und bleibt danach in jeder Altersgruppe stabil.

Insgesamt wurden bei den Frühgeborenen 32% (30/95) der Empfehlungen als on-label, 5% (5/95) als teilweise off-label sowie 63% (60/95) als off-label bewertet.

Im Vergleich handelt es sich bei den 17-Jährigen zu 63% (519/818) um on-label, zu 19% (154/818) um teilweise off-label und zu 18% (145/818) um off-label Empfehlungen.

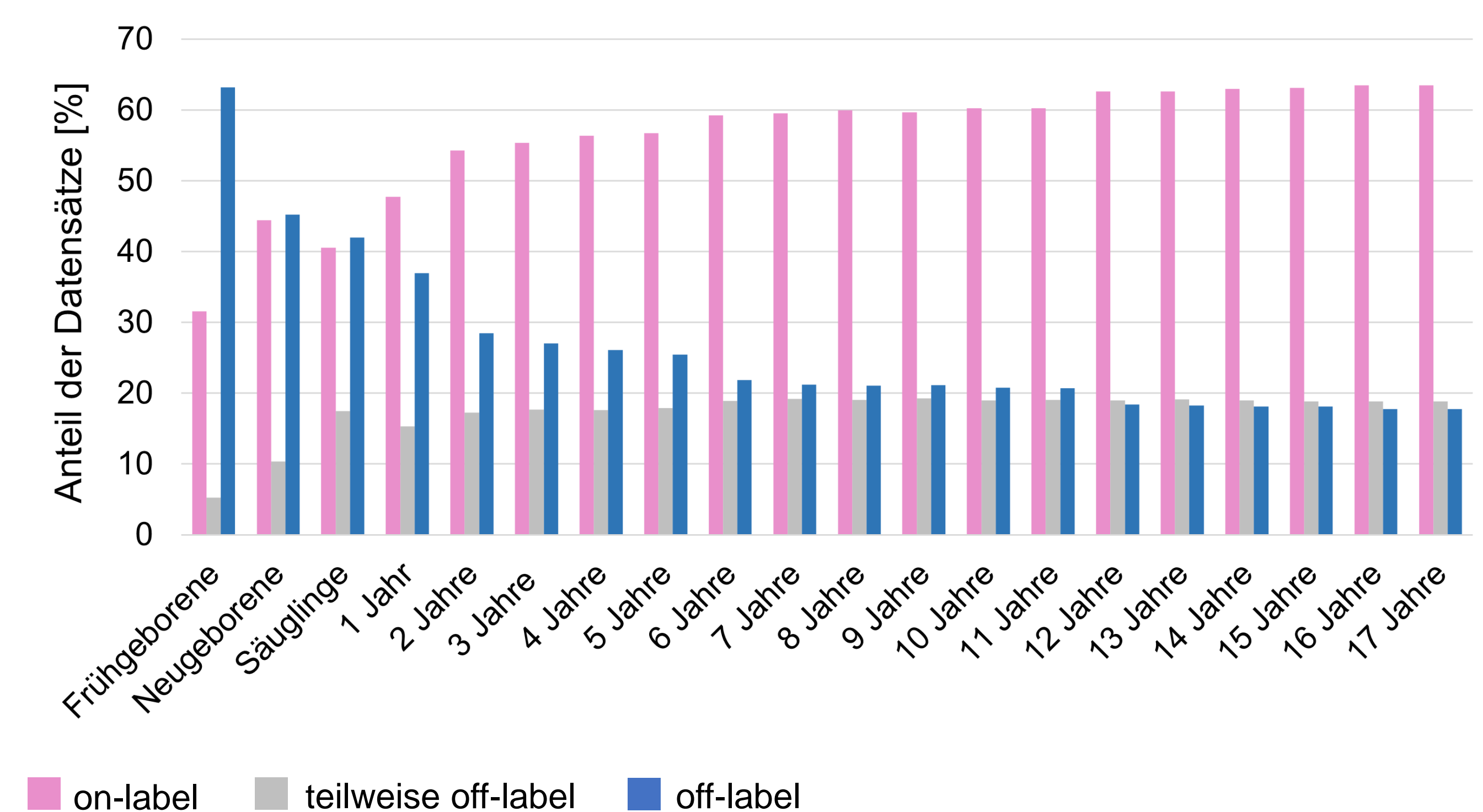


Abb. 3: Zulassungsstatus der Dosierungsempfehlungen für jede pädiatrische Altersstufe.

### Diskussion und Schlussfolgerung

Für ältere Kinder und Jugendliche liegen deutlich mehr Dosierungsempfehlungen vor als für Früh- und Neugeborene. Der Anteil an off-label Empfehlungen bei Früh- und Neugeborenen ist besonders hoch. Dies lässt sich mit einer deutlich verminderten Anzahl an Zulassungen sowie einer geringeren Bedeutung bestimmter Arzneistoffe in dieser Altersgruppe begründen [2] [3].

Ein Zusammenführen mit Verordnungsdaten könnte weitere Einblicke in den off-label und „off-evidence“-Use gewähren. Außerdem könnte das KF.DE zielgerichtet weiterentwickelt werden, wenn relevante Arzneistoffe identifiziert werden, die noch nicht durch die Datenbank abgedeckt sind.

### Referenzen

- [1] Zahn J. et al. Development and Evaluation of a Web-Based Paediatric Drug Information System for Germany. Pharmacy. 2021 Jan 5;9(1):8.
- [2] Gore R. et al. Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications. Curr Clin Pharmacol. 2017;12(1):18-25.
- [3] Rascher W. et al. Die Problematik der Off-Label-Anwendung bei Kindern am Beispiel von Fentanyl. Arzneiverordnung in der Praxis. 2023; 50(1):33-39.

### Kontakt

Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Zentrale für Klinische Studien in der Pädiatrie, Ramona Möhrle, E-Mail: ramona.moehrle@uk-erlangen.de