

R. Bücheler<sup>1, 4</sup>  
C. Meisner<sup>3</sup>  
B. Kalchthaler<sup>4</sup>  
H. Mohr<sup>4</sup>  
H. Schröder<sup>5</sup>  
K. Mörike<sup>1</sup>  
P. Schwoerer<sup>4</sup>  
M. Schwab<sup>2</sup>  
C. H. Gleiter<sup>1, 6</sup>

## „Off-label“ Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen<sup>1</sup>

*Prescribing of drugs in pediatric outpatients in Germany*

**Hintergrund und Fragestellung:** Stationär erfolgen bis zu 90% aller Arzneimittelverordnungen bei Kindern und Jugendlichen außerhalb („off-label“) oder ohne eine formale Zulassung („unlicensed“). Da für die ambulante Versorgung in Deutschland keine systematischen Untersuchungen vorliegen, analysierten wir den „off-label“ Gebrauch bei ambulanten Arzneimittelverordnungen für Kinder und Jugendliche.

**Patienten und Methodik:** 1,74 Mio Rezeptverordnungen zu Lasten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Baden-Württemberg für 455661 Kinder und Jugendliche von 0–16 Jahren wurden retrospektiv analysiert, die im I. Quartal 1999 von 6886 Pädiatern, Allgemeinmedizinern und Internisten ausgestellt worden waren. 1 592 006 identifizierbare Verschreibungen über mehr als 10 000 Arzneimittel wurden fünf verschiedenen Altersgruppen sowie verschiedenen Hauptklassen und Untergruppen des ATC-Codes (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code für Arzneimittel) zugeordnet und hinsichtlich ihres Zulassungsstatus beurteilt. Referenzdokumente waren die „Fachinformation“, die „Rote“- und „Gelbe“ Liste.

**Ergebnisse:** 13,2%, d.h. 210528 von 1,59 Mio Verordnungen, erfolgten „off-label“. Für 75% davon fehlten Angaben zur altersspezifischen Anwendung des Arzneimittels im Referenzdokument. Die höchsten „off-label“ Anteile zeigten Externa für Augen und Ohren (78,6%), Dermatika (57,9%), kardiovaskulär wirksame Medikamente (55,2%), Mittel für Muskel- und Skelettsystem (45,2%), Antidepressiva (36,6%) sowie Urologika inkl. Sexualhormone (48,5%).

**Folgerung:** Obwohl Kinder und Jugendliche ambulant seltener als in der Klinik zulassungsüberschreitende Verordnungen erhalten, ist ein „off-label“ Anteil von 13,2% bei hohen absoluten Verschreibungszahlen nicht zu vernachlässigen. Wegen seiner klinisch-therapeutischen und rechtlichen Auswirkungen sollten Ärzte aller Fachgruppen, die Kinder behandeln, den altersspezifischen Zulassungsstatus eines Medikamentes berücksichtigen.

**Background and objective:** Hospitalised children receive up to 90% of their drug prescriptions without („unlicensed use“) or outside („off-label use“) the terms of their product license. As no data are available for pediatric outpatients in Germany, we determined „off-label“ use in a representative cohort of children and adolescents.

**Patients and methods:** We analyzed 1.74 million prescriptions, written from January 1<sup>st</sup> through March 31<sup>st</sup>, 1999, to 455 661 children and adolescents aged 0 to 16 years by 6886 specialists in pediatric, general or internal medicine. All prescriptions were covered by the public health insurance, Allgemeine Ortskrankenkasse, (AOK) Baden-Wuerttemberg. License status of 1592006 identifiable prescriptions comprising more than 10000 differently branded drugs was determined in 5 age groups and in different groups of the Anatomical Therapeutical Chemical Classification (ATC). As reference documents for licensing status we used the „Fachinformation“ (summary of product characteristics), the „Rote“ and „Gelbe“ Liste, respectively.

**Results:** 13.2%, i.e. 210528 of the 1.59 million prescriptions, were „off-label“. 75% of these „off-label“ prescriptions were due to a lack of information on pediatric use in the summary of product characteristics. The highest „off-label“ fractions were found in drugs topically used in eyes and ears (78.6%), dermatological (57.9%), cardiovascular drugs (55.2%), drugs für musculoskeletal (45.2%) and urogenital disorders (48.5%) and antidepressants (36.6%).

**Conclusion:** „Off-label“ prescribing in outpatient children is less frequent than in pediatric inpatients. Considering the high absolute number of prescriptions however, 13.2% cannot be neglected. Doctors prescribing drugs for children and adolescents should be aware of their actual licensing status because of its medical and legal consequences.

<sup>1</sup> Teilaspekte aus der Auswertung dieses Datensatzes wurden an anderer Stelle veröffentlicht. [5]

### Institut

<sup>1</sup> Abteilung Klinische Pharmakologie, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>2</sup> Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart

<sup>3</sup> Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>4</sup> Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Baden-Württemberg, Lahr/Schwarzwald

<sup>5</sup> Wissenschaftliches Institut der AOK, Bonn

<sup>6</sup> Koordinierungszentrum für Klinische Studien am Universitätsklinikum Tübingen (KKS-UKT gGmbH)

### Korrespondenz

Professor Dr. med. Christoph H. Gleiter · Abteilung Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum Tübingen · Otfried-Müller-Straße 45 · 72076 Tübingen · Tel.: 07071/2978277 ·  
Fax: 07071/295035 · E-Mail: christoph.gleiter@med.uni-tuebingen.de

eingereicht: 3.5.2002 · akzeptiert: 22.9.2002

### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2551–2557 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation der WHO (ATC-Code) am Beispiel des Präparates Voltaren® 100mg Suppositorien.

Stufen	Bezeichnung	Bedeutung	Voltaren® 100mg Suppositorien	Codierung
			Bedeutung	
1. Ebene	Anatomische Hauptklasse	primäres Zielorgan	Muskeln und Gelenke	M
2. Ebene	Therapeutische Hauptgruppe	wichtigste Indikation	systemisch angewandtes Antiphlogistikum/Antirheumatikum	M 01
3. Ebene	Pharmakologische Hauptgruppe	pharmakologisches Wirkprinzip	nicht-steroidales Antiphlogistikum	M 01 A
4. Ebene	Chemisch-therapeutische Untergruppe	chemische Stoffgruppe	Essigsäurederivate	M 01 A B
5. Ebene	Chemische Substanz	Wirkstoff	Diclofenac	M 01 A B 05
ATC-Code M01AB05 codiert für systemisch appliziertes Diclofenac				

Das gesetzliche Zulassungsverfahren für Arzneimittel garantiert Patienten und Ärzten einen Mindeststandard an Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für ein auf dem Markt erhältliches Medikament. Versorgungsstudien aus den USA, Israel und Europa haben gezeigt, dass 25–90% der *stationären* Arzneimittelverordnungen für Kinder und Jugendliche in ihrer Dosierung, ihrer Darreichungsform oder in ihrer Indikation nicht durch die Bestimmungen der geltenden Zulassung abgedeckt waren („*off-label use*“) bzw. dass die nationale Zulassung für das verschriebene Präparat komplett fehlte („*unlicensed use*“) (7, 14, 18, 32, 34). „*Off-label*“ bzw. „*unlicensed*“ Gebrauch von Medikamenten im Kindes- und Jugendalter erhöht jedoch nachweislich das Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (35).

Systematische Untersuchungen zur *ambulant* „*off-label*“ und „*unlicensed*“ Verordnung von Arzneimitteln an einem größeren Kollektiv von Kindern und Jugendlichen fehlen bisher. Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung war es, bei Kindern und Jugendlichen für den Altersbereich 0–16 Jahre den Anteil des „*off-label*“ Gebrauchs von Arzneimitteln in einer repräsentativen Stichprobe ambulanter Verschreibungen zu bestimmen.

## Methodik

### Datenbasis

Basis dieser Analyse war die zentrale Datenbank der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Baden-Württemberg, die sämtliche, von den Apothekenrechenzentren zu Lasten der AOK eingelösten Rezepte, in elektronischer Form enthält. Es wurden 1,74 Millionen Verordnungen im Zeitraum zwischen dem 1. Januar und dem 31. März 1999 registriert, die von Pädiatern, Allgemeinärzten und Internisten verschrieben worden waren. Trotz verschlüsselter Identität von Patienten und Ärzten war jeder Patient als Einzelperson abgrenzbar.

Eine Arzneimittelpackung (z.B. eine Packung mit zehn Stück Voltaren® 100mg Suppositorien, der Firma Novartis Pharma GmbH) ist in Deutschland durch einen siebenstelligen numerischen Code (z.B. 2092265), die Pharmazentralnummer (PZN), eindeutig charakterisiert. Sie kennzeichnet verkehrsfähige Fertigarzneimittel, die von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattet werden. Da die PZN jedoch keine systematische Information über Wirkstoffklassen oder Einzelwirkstoffe des verschriebenen Arzneimittels enthält, mussten ergänzend alle Verschreibungen dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Code der Weltgesundheitsorganisation (ATC-Klassifikation) zugeordnet werden (38). Der 5-stufige Aufbau dieses Klassifikationssystems, welches weltweit einen Arzneimittelwirkstoff eindeutig definiert, wird in **Tab. 1** an einem konkreten Beispiel verdeutlicht.

### Datenmatching und Datenclearing

Jeder PZN-Verordnung wurde durch das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) elektronisch ein entsprechender ATC-Code zugeordnet. Daraus ergab sich die zu analysierende Datenbank. Wenn eine PZN zunächst elektronisch keinen ATC-Code erhalten hatte, wurde dieser einzeln nachbestimmt. Beim Datenclearing wurden unvollständige PZN entfernt. Kosmetika, Hygieneartikel, Diätetika und medizinische Hilfsmittel wurden in die Auswertung ebenfalls nicht eingeschlossen.

### Datenstrukturierung durch Einteilung in Altersgruppen

Die Europäische Zulassungsbehörde (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use, EMEA) empfiehlt – unter Berücksichtigung kindlicher Entwicklungsstufen in biologischer, pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Hinsicht – eine Stratifizierung von Kindern in klinischen Arzneimittelstudien nach den folgenden Altersklassen: Frühgeborene, Neugeborene (Alter 0–27 Tage), Kleinkinder und Krabbelkinder (1 Monat bis 24 Monate), Kinder (Alter 2–11 Jahre) und Jugendliche (12–16 oder 18 Jahre) (30). Da eine Altersdifferenzierung von Kindern im Alter <1 Jahr in unserer Datenbank nicht möglich war, und wir Unterschiede im Arzneimittelkonsum zwischen Schulkindern und Vorschulkindern erfassen wollten, modifizierten wir die Altersgruppeneinteilung der EMEA wie folgt: 0–12 Monate, 1–2 Jahre, 3–6 Jahre, 7–11 Jahre, 12–16 Jahre. Jede Arzneimittelverordnung wurde einer der 5 Altersklassen zugeteilt.

### Zulassungsstatus der verordneten Präparate

Zunächst wurde von allen verordneten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen die Verordnungshäufigkeit in verschiedenen Altersgruppen bestimmt. Anschließend wurde für jedes einzelne Präparat der Zulassungsstatus in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt. In Deutschland erhalten Arzneimittel, die auch für Erwachsene nicht zugelassen sind (= „*unlicensed*“ Status), keine spezifische PZN. Diese Präparate werden für die Abrechnung – ebenso wie z.B. in Apotheken gefertigte Rezepturen – mit einer Pseudo-PZN belegt. Diese ermöglicht jedoch keine Identifizierung des Präparates. Deshalb kann in der vorliegenden Erhebung nur eine Aussage über den „*off-label*“ Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter gemacht werden, die in Deutschland zugelassen sind. Für die Definition des Zulassungsstatus wurden die folgenden, von Turner und Mitarbeitern (34) definierten, Kriterien angewandt, um die Daten mit der internationalen Literatur vergleichen zu können: Als „*off-label*“ galten Verschreibungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppe, in einer nicht alterskonformen Darreichungsform oder in einer nicht-altersadäquaten Wirkstoffmenge pro Dosierungseinheit, sowie Verschreibungen, deren Dosis und Anwendungsweise nicht oder nur unzureichend den Referenzdo-

Tab. 2 Verschreibungszahlen sowie „off-label“ Anteile der ambulanten Verordnungen im Quartal I/1999 bezogen auf das Alter der Patienten.

Altersklassen	0–11 Monate	1–2 Jahre	3–6 Jahre	7–11 Jahre	12–16 Jahre	Alle Altersgruppen
Patienten	6093	78669	129032	130193	111674	455661
Gesamtzahl aller Verordnungen	19063	383428	478964	386530	324021	1592006
Verordnungen pro Patient	3,1	4,9	3,7	3,0	2,9	3,5
„off-label“ Anteil	16,9%	17,9%	11,7%	10,5%	13,0%	13,2%

kumenten beschrieben waren. Beurteilt wurde der Zulassungsstatus einzelner Verordnungen ausschließlich anhand der Medien, die auch den Ärzten im I. Quartal 1999 zur Verfügung standen: „Fachinformation (Ausgabe I/1999)“, die „Rote Liste 1999“ und die elektronische Form der „Gelben Liste (Ausgabe I/1999)“ (3,21,24).

### Statistik

Die absolute Häufigkeit der Kinder und der Rezeptverordnungen wurde in jeder der fünf Altersgruppen bestimmt. Für die verschiedenen Altersklassen sowie für die Arzneimittelgruppen des ATC-Codes wurde der jeweilige „off-label“ Anteil der Verordnungen in % angegeben.

### Ergebnisse

455661 Kinder und Jugendliche im Alter von 0–16 Jahren, die bei der AOK Baden-Württemberg versichert waren, erhielten vom 1. Januar 1999 bis zum 31. März 1999 1740238 Rezeptverordnungen. Von diesen mussten 148232 (8,5%) von der weiteren Auswertung ausgenommen werden, da ihre PZN keine eindeutige Zuordnung zu einem Wirkstoff des ATC-Codes ermöglichte bzw. kein Pharmakon codierte.

Insgesamt wurden im ersten Quartal 1999 1592006 identifizierbare Verordnungen über insgesamt 10452 verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen für Patienten von 0–16 Jahren erstellt. 742 Kinderärzte veranlassten etwas mehr als die Hälfte (54,7%, d.h. 870384) aller Verschreibungen. 45,3% (721622) der Verschreibungen erfolgten durch Allgemeinärzte und Internisten, wobei 4651 Allgemeinärzte 40,4% und 1493 Internisten 4,7% aller untersuchten Verordnungen rezeptiert hatten.

Bei den 1- bis 2-jährigen lag die Zahl der Verordnungen mit durchschnittlich 4,9 pro Patient am höchsten, bei Jugendlichen im Alter von 12–16 Jahren mit 2,9 Verordnungen pro Patient am niedrigsten (Tab. 2). Bezogen auf alle Altersklassen (0–16 Jahre), wurden 13,2% (210528) der 1,59 Millionen Verschreibungen „off-label“ verordnet. Die Altersklasse mit dem höchsten „off-label“ Anteil von 16,9% waren die 1- bis 2-jährigen. 7- bis 11-jährige erhielten mit 10,5% am seltensten „off-label“ Verordnungen.

### Ursachen für „off-label“ Gebrauch

75% aller 210528 „off-label“ Verordnungen resultierten aus fehlenden bzw. unzureichenden Angaben zu Dosierung oder Anwendung des Arzneimittels für das gesamte Kindes- und Jugendalter (0–18 Jahre) oder für eine bestimmte Altersgruppe.

16,8% (35534) der 210528 „off-label“ Verordnungen ignorieren die Hinweise des Herstellers für die betreffende Altersgruppe. Obwohl in der Fachinformation ausdrücklich *nicht empfohlen* angegeben war, wurden sie dennoch verordnet. Dies war

z.B. bei 161 Verordnungen des Antidiarrhoikums Loperamid (z.B. Imodium®) der Fall, welches laut Fachinformation für Kinder unter 2 Jahren kontraindiziert ist (3). Ein weiteres Beispiel für diese Art des „off-label“ Gebrauchs ist das 687-mal für 1–2-jährige verordnete Antitussivum Dihydrocodein, welches in der Fachinformation von z.B. Paracodin®N-Tropfen für Kinder bis 4 Jahre als kontraindiziert ausgewiesen wird (3).

Bei 5,5% (11586) aller „off-label“ Verschreibungen wurde vereinbarungsgemäß „off-label“ Gebrauch angenommen, wenn zur Festlegung des Zulassungsstatus medizinische Informationen (z.B. über die konkrete Behandlungssituation) notwendig gewesen wären, die unsere Datenbank nicht enthielt: Laut Fachinformation ist das Mukolytikum Acetylcystein (z.B. Fluimucil® Kindersaft) bei Säuglingen nur dann offiziell zugelassen, wenn eine vitale Indikation vorliegt und das Medikament unter strengster ärztlicher Kontrolle angewandt wird (3). Trotzdem fanden sich im I. Quartal 1999 32 Verschreibungen für Säuglinge, obwohl eine vitale Indikation in diesem Kollektiv – sofern kein hereditäres Lungenleiden vorliegt – bei ambulant behandelten Kindern eher unwahrscheinlich ist. Auch beim Protonenpumpeninhibitor Omeprazol (102 Verordnungen von z.B. Antra MUPS® Tabletten) kann wegen nicht vorhandener Informationen über die individuelle Behandlungsindikation ein „off-label“ use nicht ausgeschlossen werden. Die Fachinformation rät aufgrund fehlender Erfahrungen vom Einsatz bei Kindern bei den üblichen Indikationen wie Sodbrennen und Ulkustherapie ab. Eine offizielle Zulassung ist nur bei der schweren Refluxösophagitis bei Kindern ab einem Jahr gegeben (3).

Die restlichen 2,7% (5745) der „off-label“ Verordnungen betreffen Arzneimittel, für die keinerlei Informationen in den von uns definierten Referenzquellen vorlagen. Dies betrifft auch die Harnstoffsalbe Laceran® 10% Urea (57 Verordnungen) und das als Magen- und Ulkustherapeutikum eingesetzte Carbenoxolonpräparat Neogel® (6 Verordnungen). Beide Arzneimittel werden weder in der „Fachinformation“ 1/1999 noch in der „Roten“ oder „Gelben“ Liste 1999 beschrieben.

### „Off-label“ Gebrauch in verschiedenen Hauptklassen des ATC-Codes

Die häufigsten „off-label“ Verschreibungen fanden sich in den Hauptklassen S (topische Arzneimittel zur Anwendung an Auge und Ohren) mit 78,6% und D (Dermatika) mit 57,9% (Dermatika). Aus beiden Hauptklassen stammen mehr als die Hälfte (55,1%) aller „off-label“ Verordnungen. Von den überwiegend systemisch angewandten Arzneimitteln wurden kardiovaskulär wirksame Medikamente (Hauptklasse C), Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems und Sexualhormone (Arzneimittelhauptklasse G) und Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems (Hauptklasse M) in hohen Anteilen (55,2%, 48,5% bzw. 45,2%) außerhalb der Zulassung verordnet (Abb. 1).

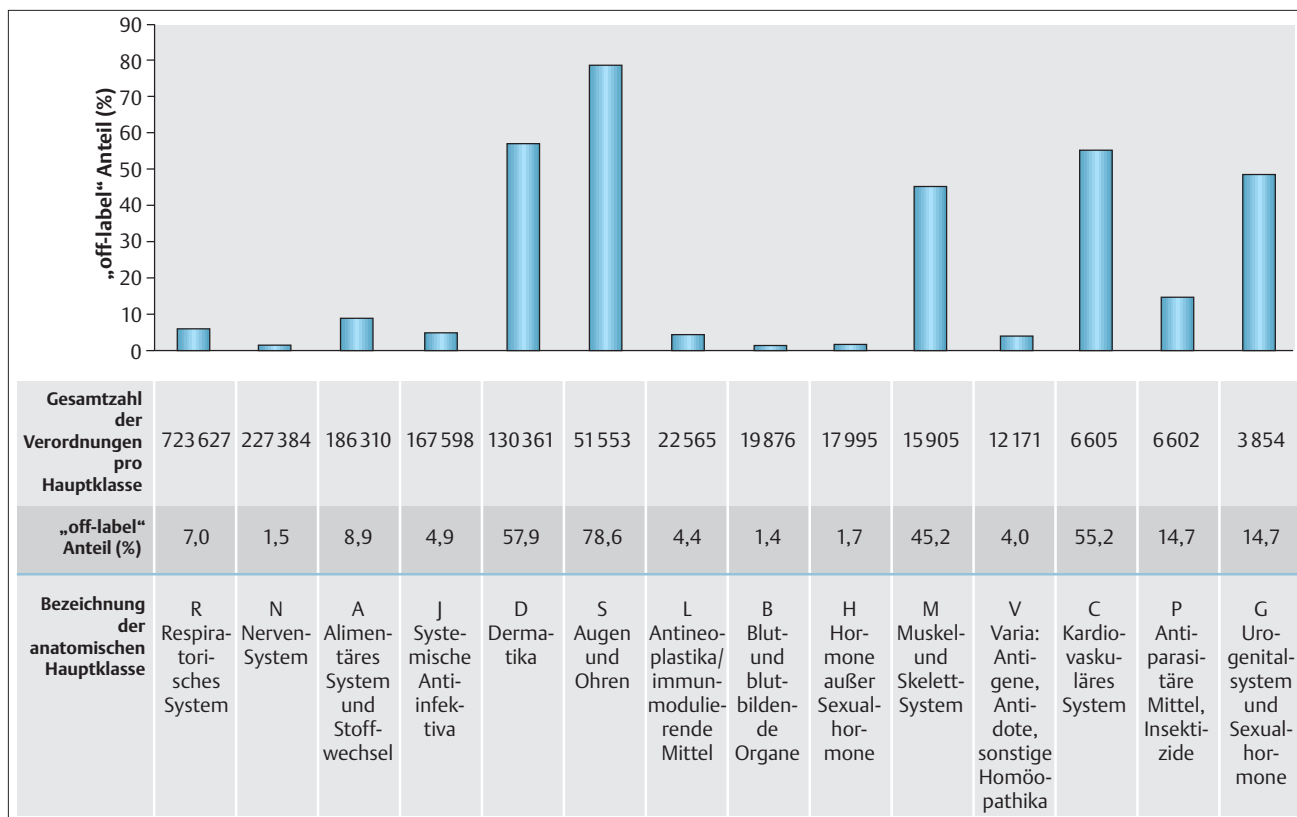


Abb.1 Verordnungshäufigkeiten und „off-label“ Fraktionen in 14 Arzneimittelhauptklassen des ATC-Codes. Im 1. Quartal 1999 wurden insgesamt 1 592 006 Verordnungen von Pädiatern, Allgemeinmedizinern und Internisten für – bei der AOK Baden-Württemberg versicherte – Kinder und Jugendliche ausgestellt.

Innerhalb der anatomischen Hauptklassen mit häufiger „off-label“-Verordnung zeigte sich auf der Ebene der *therapeutisch/pharmakologischen Hauptgruppen*, z.B. der 218-mal verschriebenen  $\beta$ -Rezeptorenblocker ein „off-label“ Gebrauch von 90,4%. Die so genannten „Herztherapeutika“ (Herzglykoside, Antiarrhythmika, Katecholamine, Phosphodiesterasehemmer, Koronardilatoren und pflanzliche Wirkstoffe wie z.B. Crataegus und Campher) wurden nur in 17,1% von insgesamt 2376 Verschreibungen „off-label“ rezeptiert (**Tab.3**). Innerhalb der Arzneimittel des Muskel- und Skelettsystems (Hauptklasse M) war die „off-label“ Fraktion mit 82,6% bei den 4 453 verordneten, *systemisch angewandten Antiphlogistika und Antirheumatika* am größten. Bei *topisch angewandten Substanzen der Hauptklasse M* lag der „off-label“ Anteil bei 31,6%.

In der verordnungsstarken, anatomischen Hauptklasse N (*Medikamente des Nervensystems*), die 14,3% (227384) aller 1,59 Millionen Verordnungen repräsentiert, unterscheiden sich die „off-label“ Anteile der verschiedenen therapeutischen Hauptgruppen erheblich: *Analgetika* wurden nahezu ausschließlich in zulassungskonformer Weise verschrieben („off-label“ Anteil 0,6%). Die „off-label“-Anteile für *Antidepressiva* mit 36,6%, für *Antiepileptika* mit 14,2% und für *Antipsychotika* mit 10,2% lagen dagegen deutlich höher. In 32 Fällen war eine Verschreibung von *Antidementiva* (Ginkgo- oder Nicergolin-Präparate) mit einem „off-label“ Anteil von 34,4% nachzuweisen.

Innerhalb der in **Tab.3** nicht aufgeführten Hauptklasse G (Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems), wurden *gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika* am häufigsten „off-label“ verordnet (94,4% von 338 Verordnungen).

Es folgen die „off-label“ Anteile bei *Sexualhormonen und Modulatoren des Genitalsystems*, darunter auch orale Antikonceptiva und topische Östrogene (53,9% von 1233 Verordnungen). Die einzelnen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, die im I. Quartal 1999 in den 14 verschiedenen Arzneimittelhauptklassen am häufigsten in „off-label“ Status verordnet worden waren, sind im Internet unter [www.thieme-connect.de](http://www.thieme-connect.de) dargestellt.

## Diskussion

Diese systematische Untersuchung zur Verschreibung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–16 Jahren zeigt anhand einer umfangreichen Datenbasis, dass in Deutschland „off-label“ Gebrauch nicht nur in der *stationären* (14), sondern auch in der *ambulant* pädiatrischen Versorgung stattfindet. Bei der hohen absoluten Zahl von ca. 1,6 Millionen Verordnungen im I. Quartal 1999 in Baden-Württemberg ist ein „off-label“ Anteil von 13,2% nicht zu vernachlässigen. Die ermittelten Daten sind insofern repräsentativ, da 1999 rund 42% der Einwohner Baden-Württembergs bei der AOK versichert waren und die in der Analyse erfassten Kinder und Jugendlichen etwa 26% der gleichaltrigen Bevölkerung Baden-Württembergs darstellten (28).

Bis vor kurzem lagen Zahlen über die zulassungsüberschreitende Arzneimittelverschreibung bei Kindern und Jugendlichen im *ambulant* Bereich nur von kleinen Patientenkollektiven aus England und Frankreich vor: In England wurden 1175 Kinder *einer einzigen Allgemeinanzpraxis* über den Zeitraum eines Jahres beobachtet (20).

Tab. 3 „Off-label“-Anteile in therapeutischen Hauptgruppen der anatomischen Hauptklassen C, M und N.

anatomische Hauptklasse C = Arzneimittel des kardiovaskulären Systems									
therapeutische Hauptgruppe	Vasoprotektoren (topische Hämorrhoidenmittel, Antivarikosa, kapillarstabilisierende Mittel)	Beta-blocker	Calziumkanalblocker	ACE-Hemmer	Lipidsenkende Mittel	Diuretika	Antihypotonika	Herztherapeutika (Herzglykoside, positiv inotrope Substanzen, Antiarrhythmika, Koronardilatoren)	
Gesamtzahl (n) der Verordnungen	2 542	218	81	158	78	239	869	2 376	
„off-label“	97,9%	90,4%	72,8%	64,6%	59,0%	46,4%	23,5%	17,1%	
anatomische Hauptklasse M = Arzneimittel des Muskel- und Skelettsystems									
therapeutische Hauptgruppe	systemische Antiphlogistika und Antirheumatika	Gichtmittel	topische Substanzen gegen Muskel- u. Gelenkschmerzen	andere Mittel (z. B. Gelatine)	Muskelrelaxantien				
Gesamtzahl (n) der Verordnungen	4 453	103	10 161	835	350				
„off-label“	82,6%	74,8%	31,6%	22,6%	11,1%				
anatomische Hauptklasse N = Arzneimittel des Nervensystems									
therap. Hauptgr.	Antidepressiva	Antidementiva	Antiepileptika	Antipsychotika	Hypnotika u. Sedativa	Anxiolytika	Psychostimulantien	Antiparkinsonmittel	Analgetika
Gesamtzahl (n) der Verordnungen	680	32	6 583	527	9 353	1 820	5 167	365	202 435
„off-label“	36,6%	34,4%	14,2%	10,2%	6,9%	4,0%	3,5%	2,7%	0,6%

Die französische Studie (6) untersuchte Verordnungen aus 95 Kinderarztpraxen bei 989 Kindern an einem einzigen Junitag in 1999. Der „off-label“ Anteil der englischen Studie liegt mit 10,5% etwas niedriger als in unserem Patientenkollektiv (5). Die französischen Daten dokumentieren einen höheren „off-label“ Anteil von 29%. Dieser höhere Wert als in unserer Analyse ist möglicherweise Ausdruck eines saisonbedingt anderen Verordnungsschwerpunktes (Sommermonat mit weniger Erkältungsmedikamenten versus Winterquartal 1999). Zusätzlich könnte er darauf zurückzuführen sein, dass Verordnungen für Kinder unter 24 Monaten nicht wie in unserer Datenbank nur 25,3%, sondern mehr als die Hälfte (57,2%) aller Verordnungen bildeten. Gerade in dieser Altersgruppe ist der „off-label“ Gebrauch aufgrund fehlender klinischer Studien besonders hoch (7).

Zusammen mit den Eckdaten unserer Versorgungsanalyse [5] wurden vor wenigen Wochen zwei Datenbankanalysen aus den Niederlanden veröffentlicht, die unsere Beobachtungen weitgehend bestätigen: Die Arbeitsgruppe von 't Jong et al. ermittelte anhand elektronischer Akten aus 17453 Verordnungen (ausgestellt durch 150 Allgemeinärzte) für 6141 Kinder in 1998 einen „off-label“ Anteil von 15,3% (33). Die Arbeitsgruppe von Schirm et al. (26) untersuchte eine Datenbank mit 68019 Verschreibungen für 19283 Patienten von 0–16 Jahren, aus dem Jahr 2000, welche zu 83,7% ebenfalls von Allgemeinärzten stammten. Es wurde ein „off-label“ Anteil von 22,7% ermittelt.

Ebenso wie wir identifizierten die holländischen Studien das Fehlen von Dosierungs- und Anwendungshinweisen in den Gebrauchsinformationen für Kinder und Jugendliche bzw. für bestimmte Altersklassen als Hauptursache der zulassungsüberschreitenden Verordnungsweise (5,26,33). *Ophthalmika* und *Otologika* wurden mit 94% (6), 79,4% (26) und 78,6% (5) ebenso wie *Dermatika* am häufigsten „off-label“ rezeptiert. Es folgen *kardiovaskulär wirksame Medikamente* mit einem „off-label“

Anteil von 48,3% (26) – 55,2% (5) und *Urologika, Sexualhormone* bzw. Kontrazeptiva mit 48,5% (5) – 85,9% (26). Nur in unserer Untersuchung zeigt sich ein besonders ausgeprägter „off-label“ Gebrauch bei den Arzneimitteln für Muskeln und Gelenke, hier insbesondere für die systemisch angewandten *nichtsteroidalen Antiphlogistika*, wie z. B. Diclofenac.

#### Limitationen der Datenbankanalyse

Unsere Verordnungsdatenbank ermöglichte nur eine Beurteilung der „off-label“ Kriterien *Alter*, *Formulierung* und *Dosiseinheit*. Sie dokumentierte *nicht* die individuellen Diagnosen und die vom Arzt erteilten Dosierungsvorschriften. Daher ist anzunehmen, dass der tatsächliche „off-label“ Anteil bei ambulant behandelten Kindern mit 13,2% eher unterschätzt wurde. Darauf deuten Ergebnisse der französischen Studie hin, in der nicht-zugelassene Dosierungsvorschriften und Indikationen bis zu 23% des gesamten „off-label“ Gebrauchs verursacht haben (6).

Eine weitere Besonderheit unserer Datenbank ist die Kodierung jeder Arzneimittelverordnung durch eine Pharmazentralnummer (PZN), die in Deutschland ein verkehrsfähiges Fertigarzneimittel eindeutig charakterisiert. Es ist nicht auszuschließen, dass die mit einer Pseudo-PZN gekennzeichneten Präparate weder für Kinder noch für Erwachsene zugelassen waren. Sie müssten dann als „unlicensed“ eingestuft werden. Setzt man diese 1,9% unseres Rohdatenpools bildenden Verordnungen mit einem „unlicensed“ Gebrauch gleich, so liegt dieser Wert zwischen den Angaben aus England (0,3%) und Frankreich (4,0%), wo ein „unlicensed“ Status getrennt vom „off-label“ Gebrauch untersucht werden konnte (6,20). Er liegt jedoch unter dem Anteil des „unlicensed“ Gebrauchs, den die holländischen Untersuchungen mit 16,6% (26) und 6,1% (33) ermittelten. Betroffen waren überwiegend dermatologische Externa und Flüssigarzneimittel (26).

## Konsequenzen für die pädiatrische Arzneimitteltherapie

**1. Einfluss auf Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit:** Die jährliche Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der ambulanten, pädiatrischen Versorgung wurde mit 14,1 /1000 Kinder bestimmt (22). Generell waren bei bis zu 51% der Kinder, die im häuslichen Umfeld Medikamente erhielten, Unsicherheiten und Fehler bei der Einnahme bzw. auch toxische Erscheinungen beobachtet worden (17,19,23,27). Fehlen nun in der Packungsbeilage Anweisungen zur korrekten Arzneimittelanwendung oder liegt keine altersadäquate Arzneimittelformulierung vor, wird dieses Risiko noch größer (25). In unserer Datenbank zeigt sich dieses Gefährdungspotenzial z.B. an den 172-mal verordneten Johanniskrautpräparaten, welche als pflanzliche Arzneimittel 25,3% aller Antidepressivaverschreibungen für Kinder ausmachten. Trotz Hinweisen auf eine Wirksamkeit von Johanniskraut bei kindlichen und jugendlichen Depressionen sind Daten aus prospektiven, kontrollierten Arzneimittelstudien bislang nicht verfügbar (13). Johanniskraut wirkt photosensibilisierend. Es induziert die Bildung von Transportproteinen und metabolisierenden Enzymen und besitzt ein umfangreiches Interaktionspotenzial mit Wirkstoffen wie Ciclosporin, Phenprocoumon, Digoxin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon, dem Proteinaseinhibitor Indinavir und oralen Kontrazeptiva (9,12). Jedoch nur 12 der 22 verordneten Johanniskrautpräparate wiesen in ihren Gebrauchsinformationen umfassend auf potenzielle Nebenwirkungen, Interaktionen mit anderen Pharmaka, oder auf die unzureichend belegte Wirksamkeit für Kinder unter 12 Jahren hin (3,21,24).

Nicht nur die Sicherheit, sondern auch die Wirksamkeit der Behandlung kann gefährdet sein, wenn der Arzt dazu gezwungen ist, Dosisschemata bei „off-label“ eingesetzten Medikamenten aus den Angaben für Erwachsene z.B. anhand von Körpergewicht oder Körperoberfläche auf Kinder zu übertragen, weil Zulassungsstudien für die entsprechende Altersgruppe fehlen. Dies zeigte sich in unserem Patientenkollektiv bei den kardiovaskulär wirksamen Arzneimitteln, die nur 0,4% aller Verordnungen ausmachten und die zu mehr als der Hälfte „off-label“ verschrieben worden waren. Aufgrund ihres geringen Marktanteiles fehlt selbst für schon lange vertriebene Präparate eine formale Zulassung für das Kindes- und Jugendalter. So zeigen kürzlich publizierte Daten, dass die optimale Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern oder Sotalol bei Kindern nicht aus den Dosierungen für Erwachsenen, sondern nur in klinischen Studien für die entsprechenden Altersklassen ermittelt werden kann (4). Für den ACE-Hemmer *Enalapril* erbrachte eine Studie an 40 hypertensiven Kindern im Alter von 2 Monaten bis 15 Jahre den überraschenden Nachweis, dass sich die Pharmakokinetik von nierengesunden Kindern aller Altersklassen nicht wesentlich von der gesunder Erwachsener unterscheidet (37). Sotalol wiederum, ein  $\beta$ -Rezeptorenblocker mit antiarrhythmischer Wirkung und enger therapeutischer Breite, muss für ausreichende Effekte bei Kleinkindern und Kindern – bezogen auf ein Kilogramm Körpergewicht – wesentlich höher als bei Erwachsenen dosiert werden (15,16).

**2. Diskrepanz von Zulassungsstatus und evidenzbasiertem Wissenstand:** Die Kennzeichnung einer Arzneimittelanwendung als zulassungsüberschreitend oder „off-label“ ist nicht zwangsläufig mit einer fehlerhaften oder unwirksamen Behandlung gleichzusetzen. Dies zeigt sich z.B. in der antidepressiven Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen: Die Prävalenz von Depressionen liegt in

dieser Patientengruppe zwischen 0,4 und 10%. Jährliche Suizidraten von 21/100000 bei männlichen Jugendliche zeigen, dass in vielen Fällen neben psychotherapeutisch-psychozialen Maßnahmen rasch wirkende Arzneimittel notwendig sind. Nachdem für herkömmliche *trizyklische Antidepressiva* in plazebokontrollierten Studien für kindliche Depressionen kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden konnte, liegen für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), z.B. *Fluoxetin* – in unserer Datenbank 21-mal verordnet – auch kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor (2,36). Obwohl internationale Leitlinien wie z.B. die der *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)* Fluoxetin und Paroxetin sowie die gesamte Substanzklasse der SSRI vor allem wegen der geringeren Nebenwirkungsrate bei schweren kindlichen Depressionen als Pharmaka der ersten Wahl empfehlen, müssen diese Wirkstoffe infolge der fehlenden Zulassung für Altersklassen unter 18 Jahren nahezu ausschließlich im „off-label“ Status verordnet werden (1,31). Dieses Problem besteht auch bei der evidenzbasierten Behandlung kindlicher Psychosen mit atypischen Neuroleptika (10).

**3. Rechtsunsicherheit für Ärzte und Patienten:** Während bei zugelassenen Arzneimittelanwendungen nach §84 des Deutschen Arzneimittelgesetzes der pharmazeutische Hersteller für das Auftreten schwerer gesundheitlicher Schäden nach bestimmungsgemäßem Gebrauch haftet, trägt bei zulassungsüberschreitender Verordnungsweise der verordnende Arzt das gesamte Haftungsrisiko, selbst wenn die Anwendung evidenzbasierten Leitlinien entspricht (10,25).

Dieses Risiko kann zwar umgangen werden, wenn der Behandler sich strikt auf altersadäquat zugelassene Arzneimittel beschränkt. Dadurch kann er jedoch in Konflikt mit dem, im fünften Sozialgesetzbuch verbrieften Recht eines jeden gesetzlich Versicherten auf Behandlung nach dem allgemeinen Stand der Wissenschaft (§2(1) SGB V), geraten. Strafrechtlich setzt er sich sogar dem Vorwurf der unterlassenen Hilfeleistung aus. Dies belegt ein Urteil des Oberlandesgerichtes Köln (AZ.: 27 U 169/89 vom 30.05.1990). Es attestierte Krankenhausärzten, die einen 17 Monate alten Jungen trotz dringenden Verdachts auf Herpes-Enzephalitis erst am 3. Hospitalisationstag mit Aciclovir behandelten, einen groben Behandlungsfehler. Obwohl das Virostatikum 1987, zum Therapiezeitpunkt, für den Einsatz bei diesem Krankheitsbild noch nicht zugelassen war, befand das Gericht, dass aufgrund der damaligen Datenlage ein frühzeitiger „off-label“ Einsatz des Wirkstoffes nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft indiziert gewesen wäre.

**4. Erstattungsrechtliche Probleme:** Da die Gesetzliche Krankenkasse (GKV) nach dem Wirtschaftlichkeitsgebot des Sozialgesetzes nicht zur Kostenübernahme eines Arzneimitteleinsatzes außerhalb der zugelassenen Behandlungsindikationen verpflichtet ist, kann eine zulassungsüberschreitende Verordnung eine fehlende Kostenerstattung für den Patienten bzw. Regressforderungen an den behandelnden Arzt nach sich ziehen. Ein aktuelles Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 19. 03. 2002 (Az.: B1 KR 37/00 R) bestätigte, dass für eine in dieser Indikation nicht zugelassene Immunglobulinbehandlung bei Multipler Sklerose wegen mangelnder Wirksamkeitsnachweise *keine* Leistungspflicht der GKV besteht. Im Gegensatz zu früheren Urteilen konstatiert das BSG diesmal jedoch explizit Mängel des geltenden Arzneimittelrechts: „Off-label use“ wird im medizinischen Alltag unter bestimmten Voraussetzungen

als unverzichtbar anerkannt (z.B. in der Pädiatrie, Onkologie-Hämatologie, Geriatrie). Deshalb soll die Verschreibung von Medikamenten außerhalb ihrer zugelassenen Indikation bei prognostisch oder symptomatisch schwerwiegenden Erkrankungen, bei denen es keine therapeutische Alternative gibt, zu Lasten der GKV möglich sein, sofern die aktuelle wissenschaftliche Datenlage einen palliativen oder kurativen Erfolg durch diese Form der Behandlung erwarten lässt.

## Konsequenzen und Folgerungen

- Im Alltag registrieren niedergelassene Ärzte den „off-label“ Status durchschnittlich nur bei 8% aller Zulassungsüberschreitenden Arzneimittelverordnungen (6). Aufgrund medizinisch-therapeutischer sowie potenzieller zivil- und strafrechtlicher Folgen ist jedoch die Kenntnis des altersbezogenen Zulassungsstatus eines Medikaments notwendig. Die Gabe von Arzneimitteln außerhalb ihrer zugelassenen Dosierung und Indikationen erfordert vom verschreibenden Arzt eine besondere Anstrengung bei der Aufklärung des Patienten bzw. der Sorgeberechtigten über Durchführung, Nutzen und Risiken sowie über zugelassene Alternativen der geplanten Behandlung.
- Der ärztliche Entscheidungsprozess für oder gegen einen Zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz beinhaltet unter Umständen eine zeitaufwendige Literaturrecherche. Im Interesse von Patienten, Ärzten und Kostenträgern sollten deshalb – als Sofortmaßnahme – verfügbare Informationen über seit langem auf dem Markt befindliche Wirkstoffe mit pädiatrischer Relevanz erfasst, gesammelt und ihr therapeutischer Stellenwert durch ein unabhängiges Gutachtergremium anhand der wissenschaftlichen Evidenz bestimmt werden. Diese Übersichten könnten den behandelnden Arzt bei der konkreten, therapeutischen Entscheidung unterstützen.
- Primär ist zu fordern, dass für neu entwickelte Arzneimittel, für die ein pädiatrischer Einsatzbereich absehbar ist, eine Zulassung für definierte Altersgruppen angestrebt wird. Dies wurde in den USA durch Modifikation gesetzlicher Rahmenbedingungen wesentlich gefördert (11). Voraussetzungen und erfolgversprechende Ansätze zur Realisierung von ethisch und methodisch exzellenten Arzneimittelprüfungen an minderjährigen Patienten wurden an anderer Stelle bereits ausführlich dargestellt (8,27). Für bereits vertriebene Arzneimittel ohne pädiatrische Zulassung müssen Versorgungsstudien therapeutisch relevante Fragestellungen als Ausgangspunkt für methodisch hochwertige, klinische Studien ermitteln.

**Danksagung:** Wir danken der Hauptverwaltung der AOK Baden-Württemberg, insbesondere Frau Doris Merz, für die Überlassung, Pseudonymisierung und Extraktion der Ordnungsdaten. Prof. Dr. med. C.H. Gleiter und PD Dr. med. K. Mörike werden vom deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), FK O1EC 0001, sowie vom Ministerium für Wissenschaft und Kunst, Baden-Württemberg, gefördert. Dr. med. M. Schwab wird von der Robert-Bosch-Stiftung, Stuttgart, unterstützt.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen zu einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

## Literatur

- 1 American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) – Medical Speciality Society. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 635–83S(Suppl 10)
- 2 Baving L, Schmidt MH. Evaluierter Behandlungsansätze in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Z Kinder-Jugendpsychiatr* 2001; 29: 206–220
- 3 BPI Service GmbH. Fachinfo: Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Berlin 1999, Satz-Rechen-Zentrum: Ausgabe CD, 1999/1
- 4 Buchhorn R, Ross RD, Hulpke-Wette M et al. Effectiveness of low dose captopril versus propranolol therapy in infants with severe congestive failure due to left-to-right shunts. *Int J Cardiol* 2000; 76: 227–233
- 5 Bücheler R, Schwab M, Mörike K et al. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 1311–1312
- 6 Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B et al. Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. *Arch Dis Child* 2000; 83: 502–505
- 7 Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000; 320: 79–82
- 8 Dahl M, Wiesemann C. Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven. *Ethik Med* 2001; 13: 87–110
- 9 Di Carlo G, Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 292–297
- 10 Fegert JM, Rotharmel S. Psychisch kranke Kinder und Jugendliche als Waisenkinder des Wirtschaftlichkeitsgebots? *Praxis Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2000; 49: 127–132
- 11 Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Pub Law 105–115; USC 355a; 111 Stat 2296, 1997 Nov 21
- 12 Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–138
- 13 Hübner WD, Kirste T. Experience with St John's Wort (*Hypericum perforatum*) in children under 12 years with symptoms of depression and psychovegetative disturbances. *Phytother Res* 2001; 15: 367–370
- 14 Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A. Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148: 904–908
- 15 Laer S, Meibohm B et al. Termination of automatic atrial tachycardia in an infant by adequate sotalol dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 181–182
- 16 Laer S, Wauer I, Behn F et al. M. Pharmacokinetics of sotalol in different age groups of children with tachycardia. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2001; 6: 50–69
- 17 Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 394–397
- 18 Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R. Use of unlicensed and off-label drugs in hospital children. *Harefuah* 1999; 137: 532–534, 591
- 19 Madlon-Kay DJ, Mosch FS. Liquid medication dosing errors. *J Fam Pract* 2000; 49: 741–744
- 20 McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescription of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498–501
- 21 MediMedia Medizinische Medien Informations GmbH. Gelbe Liste Pharmindex. Neu-Isenburg, CD 1/1999, 1999
- 22 Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L for the Italian Paediatric Pharmacovigilance Multicenter Group. Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000; 355: 1613–1614
- 23 Mintegui RS, Benito FJ, Vasquez RM, Fernandez LA, Gortazar AP, Grau BG. Emergency department visits for poisoning. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 23–29
- 24 Rote Liste Service GmbH. Rote Liste. Aulendorf, Editio Cantor Verlag, 1999
- 25 Schwab M, Gleiter CH, Brochhausen C, Seyberth HW. Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie verbessern. *Dt Ärztebl* 2000; 97: C1404–C1405
- 26 Schirm E, Tobi H, de Jong-van den de Berg LTW. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. *BMJ* 2002; 324: 1312–1313
- 27 Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R. Probleme der pädiatrischen Pharmakologie und deren internationale Lösungsansätze. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 218–225
- 28 Statistisches Landesamt Baden-Württemberg 2002. Bevölkerungsentwicklung in Baden-Württemberg seit 1950 nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse der Bevölkerungsforschung zum Jahresende. <http://www.statistik.baden-wuerttemberg.de/BevoelkGebiet/Landesdaten/MZbevAlter.asp>. 1999
- 29 Steffensen GK, Pachai A, Pedersen SE. Peroral medicinsk behandling af born-er der problem? *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 2249–2252
- 30 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Topic E11 Step 4. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. (CPMP/ICH/2711/99 – adopted London, July 2000), <http://www.emea.eu.int/hums/ich/efficacy/ichfin.htm>.
- 31 Thorpe L, Withney DK, Kutcher SP, Kennedy SH and the CANMAT Depression Work Group. Clinical Guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations. *Can J Psychiatr* 2001; 46: 635–765
- 32 't Jong GW, Vulto AG et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108: 1089–1093
- 33 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM et al. Unlicensed and off label prescription of drugs to children. *BMJ* 2002; 324: 1313–1314
- 34 Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in pediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998; 316: 343–345
- 35 Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to „unlicensed“ and „off-label“ drugs on paediatric wards. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965–968
- 36 Volz HP, Möller HJ, van Schayck R. SSRI in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, In: Gleiter CH, Volz HP, Möller HJ (Hrsg.). Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. *Pharmakologie und therapeutischer Einsatz*. 1999: 137–138
- 37 Wells T, Rippley R, Hogg R. The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1064–1074
- 38 WIdO, Wissenschaftliches Institut der AOK. Fricke U (Hrsg.). Aktuelle ATC-Klassifikation mit deutscher Erweiterung in ausdruckbarer Form, Stand Mai 2000, <http://www.WIdO.de/Arzneimittel/ATC/index.html>.