

## “Off-label use” of sugammadex in a neonate

F. Wunderer<sup>1</sup> · N. L'Allemand<sup>1</sup> · J. Kaufmann<sup>2,3</sup> · K. Zacharowski<sup>1</sup> · F. Piekarski<sup>1</sup>

► **Zitierweise:** Wunderer F, L'Allemand N, Kaufmann J, Zacharowski K, Piekarski F: „Off-Label-Anwendung“ von Sugammadex im Neugeborenenalter. *Anästh Intensivmed* 2021;62:293–296.  
DOI: 10.19224/ai2021.293

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski)
- 2 Kinderkrankenhaus der Kliniken der Stadt Köln gGmbH (Direktor: Prof. Dr. F. Wappler)
- 3 Fakultät für Gesundheit der Privaten Universität Witten/Herdecke

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Schlüsselwörter

Off-Label-Use – Sugammadex – Kinderanästhesie – Nutzen-Risiko-Abwägung

### Keywords

Off-label Use – Sugammadex – Paediatric Anaesthesia – Risk Assessment

### Zusammenfassung

Während sich über die letzte Dekade der Gebrauch des spezifischen Antidots Sugammadex zur Reversierung des nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans Rocuronium bei Erwachsenen und größeren Kindern in Europa etabliert hat, ist dessen Anwendung bei Kindern unter zwei Jahren bislang nicht zugelassen. Wir stellen den Fall eines Neugeborenen vor, bei dem es während einer Allgemeinanästhesie für eine elektive Leistenherniotomie zu einer akzidentellen Rocuronium-Überdosierung mit einem postoperativen Muskelrelaxans-Überhang kam. Um die Risiken einer prolongierten postoperativen Beatmung und Sedierung zu vermeiden, erfolgte nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung die Entscheidung zur Reversierung der Rocuronium-Wirkung mittels Sugammadex als Off-Label-Anwendung. Dabei wurde der Nutzen der Off-Label-Anwendung höher eingeschätzt als die formale Unsicherheit und die potenziellen Nebenwirkungen der konkreten Anwendung. Bei fehlender oder schwacher Evidenz kann die Off-Label-Behandlung bei Kindern zu einem ethischen Dilemma werden. Vom Anwender ist in diesem Fall eine besonders sorgfältige und individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung auf einem möglichst evidenzbasierten Fundament zu fordern.

### Summary

While the use of the specific antidote sugammadex to reverse a non-depolarising neuromuscular block by rocuronium

## „Off-Label-Anwendung“ von Sugammadex im Neugeborenenalter

in adults and older children has been established throughout Europe over the last decade, its use in toddlers under the age of two years has not been approved. We present the case of a neonate who experienced an accidental rocuronium overdose during general anaesthesia for elective inguinal herniotomy and developed an extended neuromuscular block after the operation. To avoid the risks of prolonged postoperative ventilation and sedation, the decision was made to reverse the rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex as an off-label use after thorough risk assessment. The benefit of this specific off-label use was considered to outweigh the formal uncertainty and potential side effects in this actual clinical situation.

In the absence of strong evidence, off-label treatment in children can become an ethical dilemma. In this case, a particularly careful and individual risk-benefit assessment on an evidence-based basis must be demanded of the prescriber.

### Einleitung

Das spezifische Antidot Sugammadex ist seit 2008 in Europa zur Aufhebung einer verbliebenen Restwirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien (NDMR) vom Aminosteroid-Typ für Erwachsene und Kinder ab zwei Jahren zugelassen. Sugammadex ist ein cyclisches Oligosaccharid, in dessen lipophiler Innenseite Muskelrelaxantien vom

Aminosteroid-Typ irreversibel gebunden („enkapsuliert“) werden. Anders als durch Cholinesterase-Inhibitoren (z. B. Neostigmin) sind durch diesen Mechanismus auch tiefe durch Rocuronium hervorgerufene neuromuskuläre Blockaden sicher zu reversieren. Zudem werden bei der Anwendung von Sugammadex erheblich seltener Nebenwirkungen beobachtet [1].

Wir berichten und diskutieren die Anwendung von Sugammadex bei einem 10 Wochen alten ehemals frühgeborenen Mädchen zur Aufhebung einer tiefen neuromuskulären Blockade durch Rocuronium, was einer „Off-Label-Anwendung“ entspricht und wozu keine etablierten Dosierungsempfehlungen bestehen.

### Fallbeschreibung

Ein ehemals frühgeborenes Mädchen wurde im Alter von 10 Wochen mit einem aktuellen Gewicht von 3.000 g zur Operation einer linksseitigen Leistenhernie vorgestellt. Das Kind war definitionsgemäß als „sehr kleines Frühgeborenes“ in einem Gestationsalter von 28 5/7 Wochen mit einem Geburtsgewicht von 1.219 g durch Sectio caesarea geboren worden. Ein Atemnotsyndrom machte postpartal eine Intubation mit maschineller Beatmung zwischen dem zweiten und vierten Lebenstag notwendig. Ein persistierender Ductus arteriosus Botalli konnte mit Ibuprofen medikamentös verschlossen werden, die echokardiographische Kontrolle im Alter von 4 Wochen sowie der weitere Verlauf waren unauffällig.

Die Narkoseeinleitung zur Leistenherniotomie im postpartalen Alter von 10 Wochen erfolgte inhalativ mit Sevofluran. Nach Etablierung des venösen Zugangs wurde zur neuromuskulären Blockade Rocuronium in einer Dosis von 1 mg (entsprechend 0,33 mg/kgKG) verordnet. Die endotracheale Intubation, die Anlage einer Kaudalanästhesie sowie der anschließende operative Verlauf gestalteten sich problemlos. Opioide wurden keine verabreicht.

Nach Beendigung der dreißigminütigen Operation und vollständigem Abatmen des volatilen Anästhetikums zeigten sich keine Zeichen einer Aufwachreaktion oder einer einsetzenden Atmung. Bei der Evaluation möglicher Ursachen und Überprüfung der verabreichten Medikamente wurde bemerkt, dass es im Rahmen der Einleitung zu einer akzidentellen Überdosierung von Rocuronium mit einer Verabreichung von 5 mg statt beabsichtigt 1 mg gekommen war (entsprechend 1,7 mg/kgKG). In der Relaxometrie am Adduktor pollicis zeigte sich sowohl bei der Train-of-Four (TOF)-Messung als auch nach einem Post-Tetanic-Count (PTC) mit 30 mA keine Reizantwort.

Nach Rücksprache mit der verantwortlichen Oberärztin erfolgte unter Abwägung des Risikos einer prolongierten Nachbeatmung die Entscheidung zur Reversierung der tiefen neuromuskulären Blockade mit Sugammadex. Nach der initialen Dosierung von 2 mg/kgKG (entsprechend 6 mg) kam es circa 30 Sekunden später zum Einsetzen der Spontanatmung, die durch das Beatmungsgerät druckunterstützt wurde. Im TOF waren 4 Zuckungen mit Fading palpabel, eine TOF-Ratio konnte nicht abgelesen werden. Um eine restliche neuromuskuläre Blockade sicher ausschließen zu können, wurden zwei weitere Dosen à 6 mg Sugammadex verabreicht. Eine Viertelstunde nach der ersten Gabe von Sugammadex konnte das Mädchen mit stabiler Spontanatmung, Vorhandensein von Schutzreflexen und einem kräftigen Muskeltonus an den oberen Extremitäten (bei noch wirkender Kaudalanästhesie) problemlos extubiert werden. Die Patientin war allzeit kardiorespiratorisch stabil. Der anschließende Aufenthalt im Kinderaufwachraum gestaltete sich unauffällig. Die Mutter des Kindes wurde darüber aufgeklärt, dass zur Behandlung ihrer Tochter nach Risikoabwägung ein Medikament zur Anwendung kam, welches für ihre Altersgruppe nicht explizit zugelassen ist, dessen Anwendung aber in vollem Umfang dem Stand der Wissenschaft entspricht.

### Diskussion

In dem von uns beschriebenen Fall war es bei einem kleinen Säugling zu einer akzidentellen Überdosierung von Rocuronium gekommen, die eine tiefe neuromuskuläre Blockade auch nach Operationsende bewirkte. Wir standen vor dem Dilemma, mit Sugammadex zwar einen hochwirksamen Antagonisten zur Verfügung zu haben, dessen Einsatz jedoch eine nicht zuvor aufgeklärte „Off-Label-Anwendung“ darstellte. Als Alternative zur Verwendung von Sugammadex wären eine erheblich verlängerte Narkose und Beatmung oder die Gabe eines Cholinesterase-Inhibitors erforderlich gewesen, beides ist bei kleinen Säuglingen sicher nicht wünschenswert.

### Dosierungsfehler

Entscheidend für das genannte Dilemma war die akzidentelle Überdosierung von Rocuronium. Bei der anästhesiologischen Versorgung Erwachsener wurde durch eine externe Begutachtung ein Medikamentenfehler bei jeder zweiten Narkose beobachtet, wobei hier neben Dosierungsfehlern viele weitere Fehlerarten gezählt wurden [2]. Bei Kindern muss generell in allen Versorgungsbereichen mit höheren Fehlerraten gerechnet werden, denn unter anderem werden hier individuelle altersgruppenspezifische Dosierungen und berechnete Dosen notwendig [3]. Zusätzlich besteht meist keine Vertrautheit mit einer „typischen“ Dosis wie in unserem Beispiel für einen Säugling mit einem Körpergewicht von 3 kg, sodass die missverständliche Dosis nicht als verdächtig wahrgenommen wurde. In unserem Fall wäre der Fehler nahezu sicher durch eine geschlossene Kommunikation („closed-loop“), also die kurze mündliche Rückversicherung, dass die richtige Dosis verabreicht werden soll, vermeidbar gewesen. Diese und weitere einfach umzusetzende und effektive Maßnahmen wurden ausführlich in der S2e-Leitlinie „Medikamentensicherheit in der Kinderanästhesie“ beschrieben und empfohlen [4].

Darüber hinaus wäre auch eine Durchführung der Operation in alleiniger Kau-

dalanästhesie oder die Durchführung der begleitenden Allgemeinanästhesie mit Larynxmaske möglich gewesen. Der Vorzug beider Verfahren liegt generell in einer geringeren Invasivität. Durch den Verzicht auf ein Muskelrelaxans wäre das Risiko einer akzidentellen Überdosierung gänzlich eliminiert worden.

### Anwendung von Sugammadex bei Neugeborenen und Säuglingen

Verglichen mit Cholinesterase-Hemmern ist Sugammadex ein Medikament mit sehr seltenen Nebenwirkungen [1], die jedoch im Falle einer Bradykardie oder Anaphylaxie lebensbedrohlich sein können. Eine retrospektive Arbeit aus Japan vermutet eine mögliche Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen von 0,04 %, vergleichbar mit der von Rocuronium [5]. Zusätzlich häufen sich im Rahmen der vermehrten Anwendung aber auch Berichte über bradykarde kardiovaskuläre Ereignisse bis hin zur Reanimation mit teilweise letalem Ausgang. Teilweise konnte bei solchen Ereignissen durch fehlenden Anstieg von Tryptase eine Anaphylaxie ausgeschlossen werden [6]. In den USA wurden zwischen 2009 und 2017 insgesamt 138 Fälle (9 mit Todesfolge) registriert [7]. Somit ist grundsätzlich bei der Gabe von Sugammadex eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich bradykarder und anaphylaktischer Komplikationen zu fordern. Die Bereitschaft zur sofortigen Intervention sowie das lückenlose Berichten an die zuständigen Behörden zur Pharmakovigilanz (in Deutschland das BfArM) müssen gewährleistet sein.

Bei der Anwendung von Sugammadex bei Kindern liegt die Inzidenz der Anaphylaxie mit 0,1 % möglicherweise höher als bei Erwachsenen [8]. Bradykardien wurden in einer prospektiven Anwendungsbeobachtung unter Einschluss von 221 Kindern bei 8 % beobachtet, wobei bei keinem der Fälle eine Intervention erforderlich war [9]. Die zusammenfassende Risikobeurteilung ist bei Kindern somit nicht abweichend von der oben dargestellten für Erwachsene [10,11].

Die pharmakologische Grundlage für die Dosierung von Sugammadex ist die äquimolare Enkapsulierung von Rocuronium. Das Molekulargewicht von Rocuronium beträgt 530 g/mol, das von Sugammadex 2.002 g/mol. Für 1 mg Rocuronium werden also ca. 4 mg Sugammadex benötigt. Die Dosis von 18 mg (3x6 mg) in unserem Fallbericht liegt daher im zu erwartenden Rahmen für 5 mg Rocuronium. Bei den Überlegungen zur Dosierung ist immer auch der Zeitfaktor seit der Rocuronium-Gabe zu berücksichtigen. Liegt diese schon länger zurück, sind geringere Dosen ausreichend. Wenn hingegen die Anschlagszeit von eminenter Bedeutung ist, dann muss die Dosis erhöht werden. Beim „emergency reversal“ werden daher 16 mg/kg empfohlen, obgleich nach 1,2 mg/kg Rocuronium schon 4 mg/kg und mehr noch 8 mg/kg Sugammadex eine ausgeprägte Wirkung haben [12].

### „Off-Label-Anwendung“

Da Sugammadex bislang nicht zur Anwendung bei Neugeborenen zugelassen ist, handelt es sich bei der beschriebenen Gabe um eine „Off-Label-Anwendung“. Bei Kindern sind solche Anwendungen aufgrund mangelnder Alternativen oft unvermeidbar. Zusätzlich haben viele Medikamente, die seit Jahrzehnten erfolgreich und unproblematisch in der Kinder- und Jugendmedizin eingesetzt werden, dafür keine formale Zulassung, obwohl in vielen Fällen langjährige klinische Erfahrung und Evidenz für ihre sichere Anwendung in der Literatur hinterlegt sind. Überblickend für die gesamte Pädiatrie hatten in den USA im Jahr 2012 nur 46 % aller bedeutsamen Medikamente eine formale pädiatrische Zulassung [13]. Differenziert für die Neonatologie ist diese Quote erheblich geringer und liegt in der Dimension von nur circa 20 % [14].

Die amerikanische Gesellschaft für Pädiatrie (AAP) hat dazu in Form einer Grundsatzklärung festgestellt, dass der Zweck der Verwendung von nicht zugelassenen Medikamenten der Nutzen für den einzelnen Patienten ist [15]. Daher bedeutet der Begriff „Off-Label-Anwendung“ keine unsachgemäße, ille-

gale, kontraindizierte oder investigative Verwendung. Ein grundsätzlicher Verzicht auf „Off-Label-Anwendungen“ würde Kinder gefährden, denn dies macht eine sachgemäße Behandlung unmöglich. Die therapeutische Entscheidungsfindung muss sich immer auf die besten verfügbaren Erkenntnisse und den Nutzen für den einzelnen Patienten stützen. Zur Feststellung einer rechtlich belastbaren Verwendung einer „Off-Label-Anwendung“ sollte dienen, dass keine andere Therapieoption besteht sowie die vorhandene Datenlage eine begründete Aussicht auf einen Handlungserfolg widerspiegelt [16,17]. Ist eine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorhanden, kann man sich somit auf einen sachgerechten Einsatz berufen.

Bei der hier beschriebenen Entscheidung zum Einsatz von Sugammadex besteht aufgrund der bekannten und sicheren Anwendbarkeit des Medikaments kein wirkliches ethisches Dilemma [18], sondern lediglich ein formaljuristisches. Durch die Verwendung von Sugammadex konnte aufgrund der vorliegenden Evidenz von einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen in dieser individuellen Situation des Säuglings ausgegangen werden. Diese Risikoreduktion überstieg klar die potenziellen individuellen Risiken bei der Verwendung des Medikaments.

### Fazit

In dieser Kasuistik stand ein möglicher Nutzen durch die „Off-Label-Anwendung“ von Sugammadex bei einem Neugeborenen dem „Risiko“ einer solchen Anwendung gegenüber. Der Nutzen lag hier in der Vermeidung der Risiken einer prolongierten postoperativen Beatmung und Sedierung, das Risiko lediglich in einer rechtlichen, nicht in einer fachlichen Unsicherheit. Das Risiko potenzieller Nebenwirkungen schien basierend auf Daten von Erwachsenen und Kindern sowie Fallberichten bei Neugeborenen vertretbar, und Sugammadex wurde zur Antagonisierung einer profunden Blockade erfolgreich eingesetzt. Der Fallbericht unterstreicht zudem die

dringende Notwendigkeit, die aktuell gültige S2e-Leitlinie zur „Medikamentensicherheit in der Kinderanästhesie“ zu implementieren.

### Literatur

- Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A: The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2018;73:631–641
- Nanji KC, Patel A, Shaikh S, Seger DL, Bates DW: Evaluation of Perioperative Medication Errors and Adverse Drug Events. *Anesthesiology* 2016;124:25–34
- Kaufmann J, Wolf AR, Becke K, Laschat M, Wappler F, Engelhardt T: Drug safety in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2017;118:670–679
- Kaufmann J, Becke K, Höhne C, Eich C, Goeters C, Güß T, et al: S2e-Leitlinie – Medikamentensicherheit in der Kinderanästhesie. *Anaesth Intensivmed* 2017;58:105–118
- Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, Hobo S, Inoue N, Muto M, et al: Incidence of Anaphylaxis Associated With Sugammadex. *Anesth Analg* 2018;126:1505–1508
- Bhavani SS: Severe bradycardia and asystole after sugammadex. *Br J Anaesth* 2018;121:95–96
- Hunter JM, Naguib M: Sugammadex-induced bradycardia and asystole: how great is the risk? *Br J Anaesth* 2018;121:8–12
- Gaver RS, Brenn BR, Gartley A, Donahue BS: Retrospective Analysis of the Safety and Efficacy of Sugammadex Versus Neostigmine for the Reversal of Neuromuscular Blockade in Children. *Anesth Analg* 2019;129:1124–1129
- Alsuehmani M, Sims T, Hansen JK, Hakim M, Walia H, Miller R, et al: Heart rate changes following the administration of sugammadex in children: a prospective, observational study. *J Anesth* 2020;34:238–242
- Grigg E: Sugammadex and neuromuscular reversal: special focus on neonatal and infant populations. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:374–380
- Carlos RV, Torres ML, de Boer HD: Rocuronium and sugammadex in a 3 days old neonate for draining an ovarian cyst. Neuromuscular management and review of the literature. *Braz J Anesthesiol* 2016;66:430–432
- de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M: Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007;107:239–244
- Sachs AN, Avant D, Lee CS, Rodriguez W, Murphy MD: Pediatric information in drug product labeling. *Jama* 2012;307:1914–1915
- Pandolfini C, Bonati M: A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552–558
- Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al: Off-label use of drugs in children. *Pediatrics* 2014;133:563–567
- Iltner KP, Koppenberg J, Walter U: Indikationsfremde Anwendung von Medikamenten und Medizinprodukten in der Notfallmedizin. *Der Notarzt* 2017;33:178–188
- Rascher W, Wimmer S, Neubert A, (KASK) KfAiK: „Off-label“-Anwendung in der Klinik – Welche Folgen hat ein Urteil des Bundessozialgerichts für die Pädiatrie? *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020;168:628–633
- Rascher W: Off-label-Anwendung – Wie kommen wir zur Evidenz? *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020;168:731–732.

### Korrespondenz- adresse



**Dr. med.  
Florian Wunderer**

Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-  
medizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main,  
Deutschland

E-Mail: Florian.Wunderer@kgu.de

ORCID-ID: 0000-0003-1559-0800