

Arzneimittelentwicklung für Kinder – ein schwieriger Weg

Trotz gesetzgeberischer Bemühungen stellt die Arzneimittelsicherheit bei Kindern ein fortbestehendes Problem dar. Nach wie vor sind viele Arzneimittel, die Kindern verordnet werden, nicht für die entsprechende Alterklasse zugelassen und führen so zum Off-Label-Use.

Unter Off-Label-Use versteht man die Verordnung eines Fertigarzneimittels außerhalb seines von den Behörden durch das Zulassungsverfahren genehmigten Gebrauchs. Dies kann die Indikationen betreffen, aber auch Dosierung, Behandlungsdauer oder eben die Patientengruppe.

Anhand von Verordnungsdaten wurde von Mühlbauer et al. vor kurzem das Ausmaß der Off-Label-Verordnungen für Kinder im ambulanten Bereich analysiert. Von 726 Wirkstoffen, die im Jahr 2002 Kindern (0 bis 16 Jahre) einer großen gesetzlichen Krankenversicherung verordnet wurden, waren 66,1 Prozent für diese Altersgruppe zugelassen, 15,7 Prozent dagegen nicht. Zwischen den Altersgruppen zeigten sich große Unterschiede: Von den für Neugeborene verordneten Arzneimitteln waren nur 20 Prozent geeignet, bei Säuglingen waren es 40 Prozent und in den weiteren Altersgruppen 52 bis 70 Prozent (vgl. Abb. 1, Seite 12). Der Anteil von Wirkstoffen, bei denen sich die Eignung für Kinder aufgrund mangelhafter Angaben in den Fachinformationen nicht einmal feststellen ließ, war mit durchgängig 20 Prozent durch alle Altersgruppen auffällig hoch. Selbst wenn pädiatrische Patienten Erwähnung fanden, so war der Begriff „Kinder“ häufig nicht differenziert für die verschiedenen Altersgruppen. Neue gesetzliche Bestimmungen für die Formulierung von Fachinformationen lassen hoffen, dass sich das in Zukunft verbessert. Neben dem Frühgeborenen erscheint eine Unterscheidung in sechs Entwicklungsphasen als notwendig: das Neugeborene in der Anpassungsphase, der Säugling in der Phase der Proliferation und des raschen Wachstums, das Kleinkind in der Phase der Persönlichkeitsentwicklung,

das Schulkind in der Phase des Differenzierens und der Adolescent mit dem Gewinn der Reproduktionsfähigkeit und dem Eintreten in das Erwachsenenalter. Somit sollen altersgruppenspezifisch entwicklungsbedingte dynamische Veränderungen berücksichtigt werden, die nicht linear verlaufen und sehr individuelle Anpassungen der Arzneimitteldosierungen und Verabreichungsformen erfordern. So kann es bei Unreife Arzneimittel-metabolisierender Enzyme oder bei eingeschränkter renaler Eliminationskapazität zur Überdosierung kommen. Ebenso können unerwünschte Spätfolgen bei Interventionen in Entwicklungsprozesse wie Wachstum, kognitive Entwicklung, Geschlechtsreife und Immunkompetenz auftreten.

Arzneimittelversorgung von Kindern in Krankenhäusern

Eine ganz aktuelle Veröffentlichung von Breitkreutz et al., beschreibt die Verhält-

nisse für die stationäre Arzneimittelversorgung von Kindern. In 40 Krankenhausapotheken, die für pädiatrische Abteilungen galenische Dienstleistungen anbieten, wurde der „unlicensed-use“ von Medikamenten untersucht. Dies bedeutet, dass die ursprüngliche Verabreichungsform modifiziert wird, z. B. Tabletten zermörsert und als Suspension verabreicht werden, oder eine Erwachsenen-dosierung in eine für Kinder entsprechend kleinere Dosierung umgewandelt wird. In dieser Untersuchung fand sich ein ähnliches Bild wie im ambulanten Bereich: bei Herz-Kreislaufmitteln beispielsweise waren nur acht von 20 von den pädiatrischen Abteilungen angeforderten Wirkstoffen für Kinder zugelassen, kein Präparat wurde in spezieller altersgerechter Darreichungsform angeboten.

Somit besteht offensichtlich erheblicher Bedarf an der Entwicklung kindgerechter Zubereitungen von Arzneimitteln sowie an der Gewinnung einer wissenschaftlichen Datenbasis zur Bewertung ihres Nutzen-Schaden-Verhältnisses in dieser Patientengruppe. Neben neuen Substanzen kann dies durchaus auch seit langem in der Pädiatrie eingesetzte Arzneimittel betreffen. Natürlich würde angesichts der breiten klinischen Erfahrung niemand klinische Studien an Kindern zu Paracetamol fordern. Aber dass Dimenhydramin (z. B. Vomex®) bei Kindern den



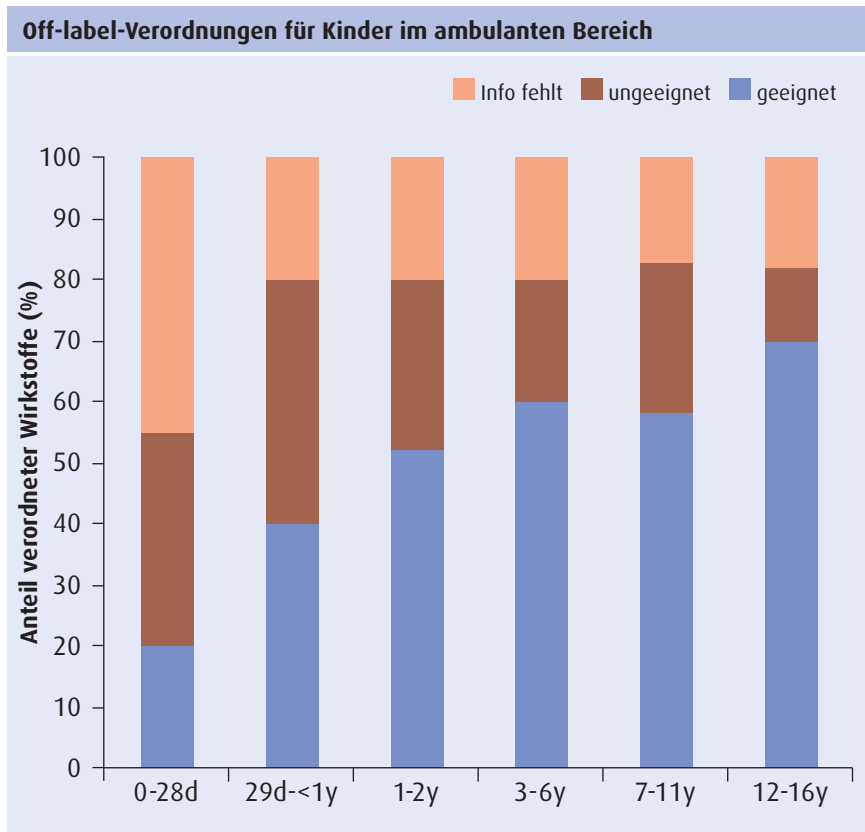


Abb. 1: Verteilung der Kindern verordneten Wirkstoffe (n=726) einer gesetzlichen Krankenversicherung auf die Bewertungen „geeignet“, „ungeeignet“ und „fehlende Information“ in Abhängigkeit von den sechs gebildeten Altersgruppen (d, Tage; y, Jahre).

Verlauf einer Gastroenteritis nicht günstig beeinflusst, musste erst durch eine kontrollierte klinische Studie bewiesen werden, um der umstrittenen, aber verbreiteten Verschreibung (bei jedem fünften Kind, wie dieselbe Arbeitsgruppe zuvor erhoben hatte) dieser keineswegs nebenwirkungsfreien Substanz entgegenzutreten.

Durch klinische Prüfungen wird die Arzneimittelsicherheit verbessert, durch kindgerechte Galenik werden die Akzeptanz der kleinen Patienten erhöht und Dosierungsfehler verringert. Es wird geschätzt, dass das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Fehlen zugelassener Zubereitungen zweimal höher ist als bei wissenschaftlich valide geprüfter Nutzen-/Risiko-Bilanz. Die Verfügbarkeit gezielt für Kinder entwickelter Arzneimittel ist also schon lange überfällig.

Klinische Arzneimittelforschung trotz Förderung unbefriedigend

Auch im europäischen Parlament wurde das so gesehen und bereits um die Jahrtausendwende gefordert, nach dem Vorbild eines amerikanischen Anreizprogrammes in den 1990er Jahren gesetzliche Regelungen zur Förderung klinischer Arzneimittelforschung bei Kindern zu

schaffen. Sieben Jahre später trat die EU-Verordnung 1901/2006 „Better Medicines for Children“ in Kraft, die die Arzneimittelsicherheit und -versorgung im Kindesalter verbessern soll. Seitdem sind pharmazeutische Hersteller verpflichtet, bei der Entwicklung eines neuen Wirkstoffes mit entsprechenden Studien auch früh Indikationen, Dosierungen und Darreichungsformen für Kinder zu prüfen, wenn der Wirkstoff nach Meinung eines an der EMA angesiedelten pädiatrischen Ausschusses (PDCO) auch für die Behandlung von Kindern in Frage kommt. Dies erfolgt nun regelmäßig, da der Hersteller als Anreiz eine sechsmonatige Verlängerung seines Patentschutzes, und zwar für alle Indikationen einschließlich derer im Erwachsenenalter, erhält.

Anders sieht es für ältere zugelassene Arzneimittel aus, deren Patentschutz abgelaufen ist. Hier wurde als Anreiz die PUMA-Regelung geschaffen (Pediatric Use Marketing Authorization). Bei Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie geeigneter Darreichungsform erhält der Hersteller eine zehnjährige Marktexklusivität für die Anwendung bei Kindern. Doch die bisherige Bilanz ist niederschmetternd: Kein einziges pädiatrisches Medikament wurde seither nach

dieser Regelung zugelassen. Die Erklärung ist leicht auszumachen. Sie findet sich im eng kontrollierten Erstattungsweisen der Mitgliedsstaaten, besonders für Generika. So lässt die deutsche Festbetragsregelung keine Ausnahmen zu, wie sie für ein Arzneimittel in einer spezifischen neuen Zubereitungsform gelten könnte. Der Preis wird nach dem Bezugswirkstoff festgesetzt und darüber hinaus auf eine definierte Dosis bezogen. Da naturgemäß Kinder kleinere Gesamtdosen erhalten als Erwachsene, würden sich regelmäßig Preise der Kinderarzneimittel ergeben, die noch unter den Kosten für Herstellung und Verpackung liegen. Dass mit diesen Marktaussichten ein Unternehmen keine Produktentwicklung beginnen wird, kann ihm selbst bei kritischer Haltung gegenüber der pharmazeutischen Industrie nicht verübelt werden.

Was also ist der Stand der Dinge? Die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Entwicklung von wirksamen und sicheren Arzneimitteln für Kinder in altersgerechten Zubereitungen sind endlich gegeben, sogar Anreizinstrumente stehen bereit. Sollten nun noch die Politik und die Kostenträger im Gesundheitswesen zu den erforderlichen Veränderungen bereit sein, steht einer positiven Entwicklung nichts im Wege. ■

Literatur bei den Verfassern.



Prof. Dr. Bernd Mühlbauer,
Institut für Pharmakologie,
Klinikum Bremen Mitte

Dr. Linda Belau,
Institut für Pharmakologie,
Klinikum Bremen-Mitte