

Arzneimittel für Kinder

Nina-Kim Ottenjann
Nina Rocker
Kristin Rüschen
Farah Sammouri
Sara Sanatgar

SS 2007



Altersklassifikation nach der ICH

Kategorie	Alter
Frühgeborene	< 36 SSW, 0 - 27 Tage
Neugeborene	0 – 27 Tage
Säuglinge/ Kleinkinder	28 Tage – 23 Monate
Kinder	2 -11 Jahre
Jugendliche	12-17 Jahre

Arzneimittel für Kinder - wenig erforscht

- 20% der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel sind hinreichend für Kinder geprüft und für pädiatrische Indikationen zugelassen
- fehlende Prüfung von bereits für Erwachsene zugelassene Arzneimittel für die Anwendung an Kindern

Gründe:

- wegen vergleichsweise geringen Bedarfs: sehr teuer
- ethische Bedenken
- Probleme bei klinischen Studien
 - Studien an gesunden Probanden im Kindesalter nicht möglich
 - placebo-kontrollierte Studien problematisch:
kein Benefit für das Kind in der Placebo-Gruppe
 - Studien in unterschiedlichen Altersgruppen erforderlich

Off-Label-Use

- **Definition:** die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten Gebrauchs hinsichtlich Dosierung, Indikation, etc.
- Prozentuale Anteile des Off-Label-Uses:
 - 13% der ambulant verschriebenen Arzneimittel bei Kinderärzten
 - 66% im stationären Bereich
 - 90% auf der Neugeborenen-Intensivstation
- Arzt ist für richtiges Dosierungsschema verantwortlich
- sinnvoll wäre zentrales Netzwerk, in dem alle Erfahrungen gesammelt und ausgewertet werden könnten

Neue EU-Verordnung über Kinderarzneimittel

- am 26.01.2007 in Kraft getreten
- unmittelbare Verbindlichkeit für alle EU-Mitgliedstaaten
- soll starke Auswirkungen auf die Entwicklung und Zulassung von Arzneimittel haben
→ Ziel: Förderung der Entwicklung von Kinderarzneimitteln

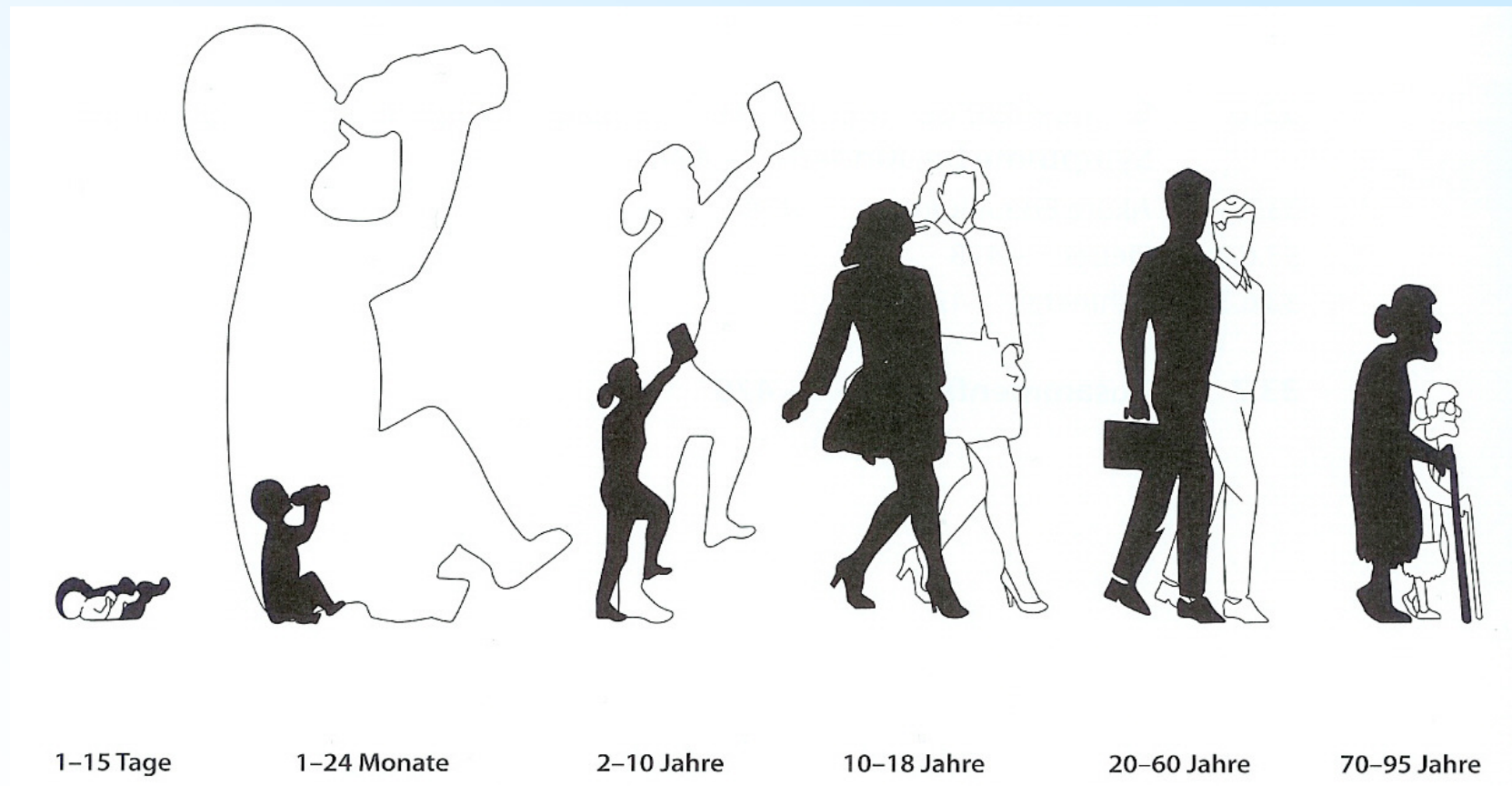
Verpflichtungen

- ab dem 26. Juli 2008 muss für jedes neu zuzulassende AM ein pädiatrisches Prüfkonzzept vorgelegt werden, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für eine Anwendung an Kindern beschrieben wird
- Prüfkonzzept muss vom Pädiatrieausschuss genehmigt werden und ist integraler Bestandteil der Zulassungsunterlagen für jedes neue AM

Anreize

- Verlängerung des Patentschutzes um 6 Monate als Ausgleich für den Mehraufwand der pädiatrischen Untersuchungen
- 12 Jahre Schutzzertifikat für “Orphan drugs”
- kostenfreie Konsultation bei der EMEA

Altersabhängigkeit von Gesamtkörper-Clearance und Gesamtkörpervolumen



- **Gesamtkörper-Clearance** —→ **grau**
- **Gesamtkörpervolumen** —→ **schwarz**

Pharmakokinetische Besonderheiten bei Kindern

Niere

Säugling

- renale und hepatische Eliminationswege nicht vollständig entwickelt
 - ▶ herabgesetzte Eliminationsgeschwindigkeit + Notwendigkeit einer Dosisverminderung
- ab dem 2. Lebensjahr ist die Niere voll funktionstüchtig

Pharmakokinetische Besonderheiten bei Kindern

Metabolisierung

Säugling

- unreife Enzymausstattung
 - ▶ oxidative Biotransformation (Cytochrom P₄₅₀)
 - ▶ Konjugation (vor allem Glucuronidierung)
- 

Es dauert 2-3 Wochen bis die Leber zu Oxidationsreaktionen fähig ist
Bei Konjugationsreaktionen etwa 3 Monate

- ▶ Werte erreichen annähernd die Erwachsenennorm

Kinder

- **metabolisieren Arzneistoffe häufig schneller als Erwachsene**
 - ▶ benötigen höhere mg/kg Dosen als Erwachsene, um vergleichbare Arzneistoffspiegel zu erzielen

Pharmakokinetische Besonderheiten bei Kindern

Wasserverteilung

Das Gesamtkörperwasser pro kg Körpergewicht nimmt mit zunehmendem Alter ab.

- beim **Frühgeborenen** beträgt der Wasseranteil **80 %**
 - beim **Neugeborenen** **50%**
 - beim **Fünfjährigen** **25%**
- gleiche Dosis eines Arzneistoffs ist bei einem Säugling in einer geringeren Konzentration im Körperwasser vorhanden als beim Erwachsenen

Pharmakokinetische Besonderheiten bei Kindern

Haut

- Talgdrüsen produzieren bis zum Eintritt in die Pubertät kein Fett
 - ▶ Lipidschutzmantel weniger ausgeprägt als bei Erwachsenen
- Stratum corneum enthält mehr Wasser
- Textur des Stratum corneum ist lockerer, weil weniger Kollagenfasern eingelagert sind

 **hohe Penetration, bessere Resorption**

Systemische Wirkung topisch applizierter Arzneistoffe

- Campher , Menthol
 - ▶ Glottisödem bei Säuglingen und Kleinkindern
- Corticosteroide
 - ▶ Hemmung der Nebennierenrindenfunktion
Ödembildung/ Cushingsyndrom
- Salicylsäure (großflächige Anwendung)
 - ▶ Gefahr der Intoxikation bei Kindern

Pharmakokinetische Besonderheiten bei Kindern

Blut-Hirn-Schranke

- dichtet sich bei Säuglingen nicht so gut ab wie bei Erwachsenen
 - ▶ es könne zentrale NW beobachtet werden

Magen-Darm-Trakt

- Kinder haben ein Magen -pH von $\sim 5-7$
- Passagezeit durch GI-Trakt kann bis zu einer Woche betragen
- passive und aktive Transport von Arzneistoffen im Dünndarm kann in den ersten Lebensmonaten verlangsamt sein
 - ▶ maximale Plasmaspiegel werden verzögert oder gar nicht erreicht

“Kinder sind keine kleinen Erwachsenen”

- **Wachstum ist kein linearer Prozeß**

→ Organe und ihre Funktionen sind je nach Alter unterschiedlich ausgeprägt

- Parameter wie Absorption, Verteilung, Elimination von Arzneistoffen unterliegen in Abhängigkeit vom Lebensalter dramatischen Veränderungen

→ Clearance folgt keiner linearen Entwicklung

Berechnungsmöglichkeiten pädiatrischer Arzneidosen

1. Kinder bis 12 Jahre:
$$\% \text{ Dosis}_{\text{Erwachsener}} = \frac{\text{Alter in Jahren}}{(\text{Alter in Jahren} + 12)} \times 100$$
2.
$$\% \text{ Dosis}_{\text{Erwachsener}} = 4 \times \text{Lebensjahr} + 20$$
3.
$$\text{pädiatrische Dosis} = \frac{\text{Gewicht [kg]} \times 2,2 \times \text{Erwachsenendosis}}{150}$$
4. ab dem 7. Lebensmonat:
$$\frac{\text{Normdosis}_{\text{Kind}}}{\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]}} = \frac{\text{Normdosis}_{\text{Erwachsener}}}{1,73 \text{ m}^2} \times$$

Ermittlung der Körperoberfläche

Berechnung:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \text{Gewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times 0,007184$$

Beispiel:

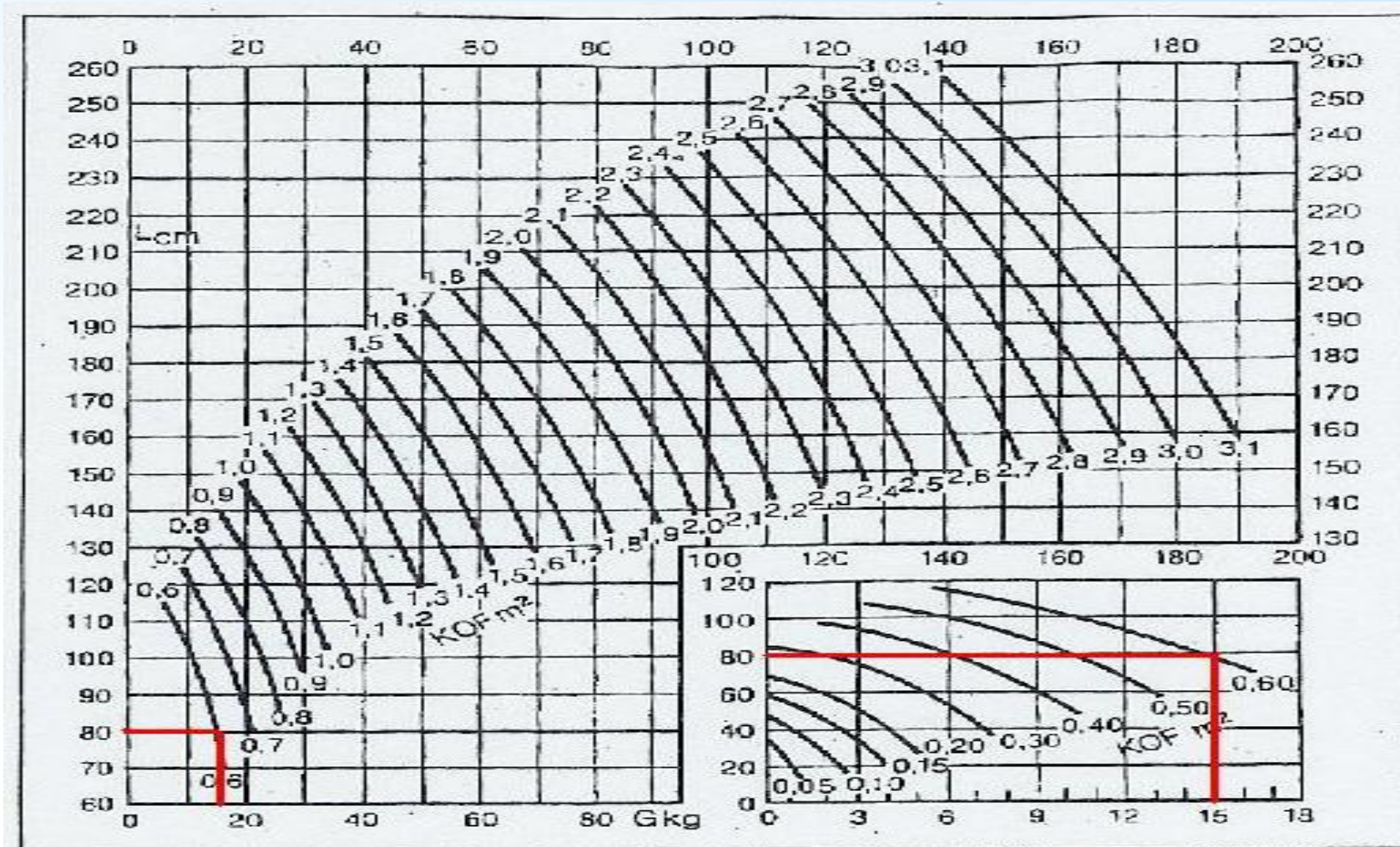
Kind: 15 kg, 80 cm

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 15 \text{ kg}^{0,425} \times 80 \text{ cm}^{0,725} \times 0,007184$$

→ 0,54 m²

Ermittlung der Körperoberfläche

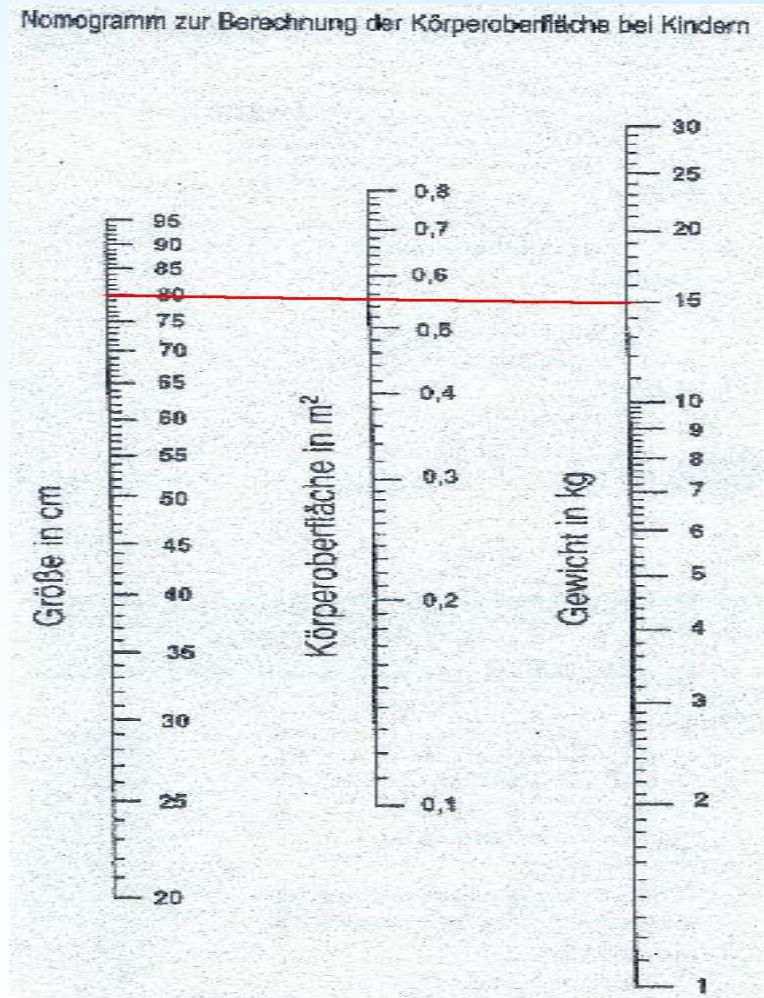
Nomogramm 1:



→ 0,6 m²

Ermittlung der Körperoberfläche

Nomogramm 2:



→ 0,55 m²

Vergleich der Berechnungsmöglichkeiten pädiatrischer Dosen

Kind: 3 Jahre, 15 kg, 80 cm
Erwachsenendosis: 100 mg

Methode	Ergebnis
nach Alter 1	20 mg
nach Alter 2	32 mg
nach Gewicht	22 mg
nach Oberfläche	31,2 mg

Bewertung

- Alter u. Körpergewicht sind als Maßstäbe unzureichend
- Oberfläche gilt als besserer Maßstab, da Korrelation mit dem Verteilungsvolumen
 - aber: keine Berücksichtigung von Veränderungen des Extrazellulärraums (Erbrechen, Ödembildung, ...) u. Veränderungen von Leber- u. Nierenfunktion

Empfehlungen zur Dosierung

- schriftliche Dosierungsanleitungen der Arzneimittelhersteller
- Standardwerke zur AM-Dosierung bei Kindern, z.B. Pädiatrische Dosistabellen
- AM mit geringer therapeutischer Breite:
individuelle Dosisanpassung durch
Bestimmung der Serumspiegel
(Therapeutisches Drug Monitoring)

Pädiatrische Dosistabellen

(v. Harnack, Janssen; WVG Stuttgart)

Medikament (i. a. Freiname)	Handels- präparate (Beispiele)	Arznei- form	Arznei- menge	Indikation	Dosis pro m ² Körper- ober- fläche (mg)	Dosis pro kg		Alter in Jahren						Er- wach- sene	Do- sis- ein- heit	Ein- zel- dosis (E) Ta- ges- dosis (T)	Art der Zu- fuhr	Originalpackung													
						im Alter von 3 Mo- naten (mg)	bei Er- wach- senen (mg)	1/4	1/2	1	3	7 1/2	12																		
																			Durchschnittliches Körpergewicht in kg												
																			5,5	7,5	10	14	24	38	65						
																										Körperoberfläche im Vergleich zum Erwachsenen					
																										1/6	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3

● Azathioprin	Imurek®	Tabl. Tabl. Inj.-Fl.	25 50 50	Immunsup- pression z.B. Colitis ulcerosa, chron. aggressive Hepatitis, Transplan- tation	-	1,5-3	1,5-3	-	-	1/2-1 1/2	1/2-1 1/2	1/2-1 1/2	1-2	2-4	Tabl.zu 50mg	T	p.o.	100 Film-Tabl.	
								UAW: Gastrointest. Sympt., Knochenmarksdepression, Myopathie, Exanthem, Herabsetzung der Infektionsabwehr. Haarausfall. Hepatotox.											
Azithro- mycin	Zithro- max®	Kps. Saft (5 ml)	250 200	Makro- lid-Anti- biotikum	290	15	8	75	100	125	160	250	350	500	mg	T	p.o.	6 Kps. 15 ml Susp. 30 ml Susp.	
								1 Dosis/Tag, 3-5 Tage lang. Vor den Mahlzeiten (1 Std.) UAW: Exantheme, hepatotox., nephrotox.											

Besonderheiten einiger ausgewählter AS und AS-Gruppen

- Acetylsalicylsäure und –Derivate
 - lösen bei Kindern Reye-Syndrom aus
 - wurde meist nach überstandenen Virusinfektionen (z.B. Grippe, Windpocken) beobachtet, die zuvor mit ASS behandelt wurden
 - Kinder sollten daher während oder nach einer fieberhaften Erkrankung nicht mit Aspirin oder anderen Acetylsalicylsäure-haltigen Medikamenten behandelt werden (Alternative zum Fiebersenken und gegen Schmerzen: Paracetamol)

Besonderheiten einiger ausgewählter AS und AS-Gruppen

- zentralwirksame Analgetika
 - nicht bei Kindern unter einem Jahr anwenden
 - Säuglinge und Kinder reagieren empfindlich auf atemdepressive Wirkung der zentralen Analgetika
 - durch zentrale Analgetika Empfindlichkeit gegen CO₂ herabgesetzt

Besonderheiten einiger ausgewählter AS und AS-Gruppen

- **Glucocorticoide**
 - können Hirndruck steigern und verlangsamten Wachstum
 - bei Kindern zwischen 6-12 Jahren nur unter strengster Indikationsstellung verordnen
 - Dosierungsintervall von 48 Std. mindert die Wachstumsverzögerung, da Nebenniere nicht so stark atrophiert

Besonderheiten einiger ausgewählter AS und AS-Gruppen

- Tetracycline
 - Komplexbildung mit Calcium
 - hemmen so reversibel Wachstum von Röhrenknochen
 - Schädigung des Zahnschmelzes
 - bräunlich-gelbe Verfärbung der Milchzähne bereits nach 3 Anwendungstagen mit je 1g/Tag

Besonderheiten einiger ausgewählter AS und AS-Gruppen

- Dopaminantagonisten
 - KI: Kinder unter 14 Jahren
 - Benommenheit bei hohen Dosen
 - bei Kleinkindern Methämoglobinbildung und/oder dyskinetische Symptome
 - Bsp: Metoclopramid, Domperidon (letzteres besitzt gute Blut-Hirnschrankengängigkeit)

Probleme

- **Hilfsstoffe**

- auch Daten für Hilfsstoffe sind nicht oder nur bedingt auf Kinder übertragbar
- bestimmte Hilfsstoffe beim Erwachsenen problemlos einsetzbar; bei Früh- oder Neugeborenen aber möglicherweise toxisch
- Bsp.: Konakion[®] Ampullen f. Neugeborene
 - Propylenglykol
 - Polyoxyethylen - Rizinusöl
 - Phenol

➔ NW bzw. Toxizität für Neugeborene beschrieben



Probleme



- **Applikationsweg**

- häufig eingesetzt:
 - flüssige Oralia (Suspensionen, Emulsionen, Lösungen)
 - rektale AM → oft zu geringe BV, z.B. Penicillin nicht als Zäpfchen formulierbar
 - Parenteralia
- Tablettenschlucken ist für kleinere Kinder oft schwierig (frühestens ab 3 Jahren)
- geschmackliche Akzeptanz

Geschmackliche Akzeptanz

- Clarosip® → Antibiotikum als Granulat in einem Strohhalm



Geschmackliche Akzeptanz

- fraglich: Nicotinlollys in den USA zur Raucherentwöhnung bei Jugendlichen
 - ➔ Differenzierbarkeit zw. AM und Süßigkeit sollte gegeben sein

Probleme

- **Dosierung**

- je kleiner das Kind, desto schwerwiegender wirken sich Dosierungsfehler aus
- Bsp.: Zytostatikum Mercaptopurin; nur als 50 mg Tablette; Teilung ist gefährlich (Substanzstaub); BV von Kapseln zu gering; am besten wäre eine Suspension
- in England  dispergierbare 10 mg Mikrotablette

- **Ausblick:**

- lose Pellets, Granulate, Mini/Mikrotablette, Bukkaltablette zur besseren Dosierung

Dosierung



- Bsp.: Amoxicillin Trockensaft
 - Messlöffelproblematik
 - Abmessen eines $\frac{1}{4}$ Messlöffels ist schwierig
 - ➔ zu hohe Amoxicillin-Dosis
 - $\frac{1}{2}$ Dosis ist besser, aber auch nicht optimal abmessbar
- Ausblick: Dosierspritzen



Wichtige Internetadressen

- www.zak-kinderarzneimittel.de
 - Infos über Zulassungsstatus für bestimmte AM
- www.vfa.de/kinder
 - Verband forschender Arzneimittelhersteller
 - Zulassungen in den letzten beiden Jahren

- Aktuelle Themen
- Neues aus Studien
- Woran wir forschen
- Wer woran forscht
- Datenbanken zu Arzneimitteln
- So funktioniert Pharmaforschung
- Biotech-Partnering
- Themenarchiv
- Stichwortsuche

Suche nach

start

deutsch english

Aus F&E

- **Krankheiten wirksam vorbeugen:**
Neue Impfstoffe dank Biotech
- **Hirntumoren:**
Ermutigende Fortschritte in der Behandlung des Glioblastoms erzielt
- **Überleben nach Krebs:**
Besserer Schutz vor Rückfällen bei Brustkrebs dank Aromatasehemmern

Kooperationen



- **Biotech-Partnering:**
Biotech-Start-Up sucht

Arzneimittel für Kinder: 34 Zulassungen in den letzten beiden Jahren



Kleiner Mann, kleine Dosis?

Um Arzneimittel für Kinder zur Verfügung zu stellen, genügt es nicht, ihre Dosierung von der für Erwachsene herunterzurechnen und vielleicht noch etwas Erdbeeraroma einzuarbeiten. Vielmehr müssen die Medikamente hinsichtlich der geeigneten Dosierung für jede Altersgruppe neu untersucht und ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in eigenen Studien nachgewiesen werden. Häufig ist auch noch die Entwicklung einer eigenen kindgerechten Darreichungsform (z.B. eines Saftes) oder einer speziellen Einnahmehilfe (etwa eines Inhalators) erforderlich.

In den letzten Jahren konnten einige der bestehenden Lücken in der "Kinderapothek" durch neue Präparate geschlossen werden. Allein in den Jahren 2005 und 2006 wurden 34 neue schulmedizinische Medikamente und Applikationshilfen für Kinder und Jugendliche zugelassen (neu bedeutet, dass Präparate mit diesem Wirkstoff oder dieser Darreichungsform zuvor höchstens für Erwachsene verfügbar war). Dazu kommen noch jährlich hunderte von Zulassungen für Generika (also ebenfalls schulmedizinische Präparate, die Originalpräparaten mit Kinderzulassung nachgebildet sind) sowie Zulassungen für Homöopathika und einige andere besondere Formen von Arzneimitteln.

Zu den Einsatzgebieten der neuen Medikamente von 2005 und 2006 zählen unter anderem Epilepsie, Lungenhochdruck, Leukämie, seltene angeborene Stoffwechselstörungen wie Morbus Pompe und der Impfschutz vor Infektionskrankheiten wie Brechdurchfall.

Aufgrund der neuen europäischen Verordnung für Kinderarzneimitteln, die Ende Januar 2007 in Kraft getreten ist, dürfte sich die Zahl der jährlichen Minderjährigen-Zulassungen für neue Präparate in einigen Jahren verdreifachen.

2007 - (Stand 15.6.2007)

Retapamulin;
SalbeKurzzeitbehandlung: ab 9 Monaten
Impetigo; infizierte kleine bis 17 Jahren
Hautverletzungen,
Schürfwunden oder

Aktuelles VFA-Weblog



- Prominente Autoren bloggen zum Thema Pharmapatente und Entwicklungsländer

Informationskampagne



- Mehr über die Kampagne der forschenden Arzneimittelhersteller...

Aktuell



- **Der VFA zum Gutachten des Sachverständigenrats im Gesundheitswesen:**
Am Wettbewerb führt kein Weg vorbei
- **VFA zu den Ergebnissen des G8-Gipfels zu Afrika:**
Richtige Weichenstellungen für Aids-Bekämpfung in Afrika
- **VFA zur Erörterung eines IQWiG-Vorberichts:**
Bewertungsversuch bringt Bluthochdruckpatienten in Gefahr

**Vielen Dank für Eure
Aufmerksamkeit**