



*Sind Arzneimittel  
kindgerecht?*

Informationen für  
Eltern

## *Damit Sie den Überblick behalten*

### Das Inhaltsverzeichnis

- 4 Sind Arzneimittel kindgerecht?**  
Editorial - Informationen für Eltern  
Raimund Schmid, Dipl. Vw., Geschäftsführer Kindernetzwerk e.V.
  
- 5 Warum sind Kinder keine kleinen Erwachsenen?**  
Unterschiede in der Physiologie und Einfluss auf die Wirkung von Arzneimitteln  
Prof. Dr. med. Markus Knuf, Helios Kliniken Wiesbaden
  
- 10 Pharmaforschung**  
Wie entsteht ein Medikament?  
Dr. Thorsten Ruppert, vfa
  
- 16 Gesetzliche Grundlagen der Medikamentenherstellung**  
Wie sehen die aktuellen gesetzlichen Regelungen auf Bundes- und auf EU-Ebene aus?  
Dr. med. Dirk Mentzer, Paul-Ehrlich-Institut
  
- 20 Klinische Studien mit und für Kinder**  
Warum Kinder durch klinische Forschungen geschützt werden können  
Dr. Stefanie Breitenstein, Kinderärztin und klinische Expertin, Bayer Pharma AG
  
- 22 Hoffnungen und Ängste von Betroffenen**  
Arzneimittelprüfungen aus Sicht der in Studien einbezogenen Familien  
Monika Reif-Wittlich, JUVEMUS e.V.
  
- 26 Arzneimittelprüfungen bei Kindern aus Sicht des Bundesverbandes Herzranke Kinder e.V. (BVHK)**  
Mehr kindgerechte Zulassungen sind dringend notwendig  
Hermine Nock, BVHK
  
- 28 Wie kann in der Zukunft der Anteil von Off-Label-Medikamenten in der Pädiatrie reduziert werden?**  
EU-Kinderverordnung sorgt für sichere Handhabung und Dosierung  
Prof. Dr. med. Stephanie Läer, Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
  
- 30 Kindgerechte Arzneizubereitungen**  
Wie müssen kind- und elterngerechte Arzneien aussehen?  
Prof. Dr. Jörg Breitreutz, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**34 Rheuma und Arzneisicherheit für Kinder**

Ein Modell auch für andere Erkrankungen?

Prof. Dr. med. Kerstin Minden, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Charité, Universitätsmedizin Berlin, Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

**38 Arznei-Apps für Kinder und Jugendliche**

Ein Zukunftsmodell für junge Menschen?

Kai Sostmann, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Charité  
Stephan Lobitz, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité

## Sind Arzneimittel kindgerecht? Informationen für Eltern.

Von Raimund Schmid

*Das Thema „Arzneimittel für Kinder“ war eines der Schwerpunktthemen von Kindernetzwerk e. V. im Projektjahr 2015 gewesen. So ist im Frühjahr 2015 zunächst zum Thema „Kindgerechte Arzneimitteltherapie - Herausforderungen und Besonderheiten“ ein Kinder-Spezial-Schwerpunktheft erschienen. Ein weiteres Projekt zur Gesamthematik beschäftigt sich im Jahr 2015 zudem mit dem Thema von Klinischen Studien für und mit Kindern. Und nicht zuletzt fand im 6. Oktober 2015 im Frankfurter Messeturm eine Tagung zum Thema „Sind Arzneimittel kindgerecht?“ statt, die auch Basis dieser Handreichung war.*

Die nun vorliegenden (Online)-Publikation, die in Kooperation mit sämtlichen Autoren und dem Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) 2016 fertiggestellt werden ist, versucht, die Thematik in ihrer Gesamtheit und Komplexität möglichst vollständig zu erfassen. Zudem waren alle Beteiligten bemüht gewesen, eine verständliche Sprache zu wählen, weil sich die Handreichung primär an solche kranken Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit ihren Eltern und Angehörigen richtet, bei deren Behandlung die medikamentöse Therapie eine gewichtige Rolle spielt.

Da dieser schwierige Spagat weitgehend gelungen ist, bedankt sich das Kindernetzwerk bei allen Beteiligten nachdrücklich. Hoffentlich findet die Veröffentlichung im Internet und darüber hinaus möglichst viele User und Leser, die auf die darin enthaltenen Informationen besonders angewiesen sind.

Die nachfolgenden Texte erheben weder den Anspruch auf Vollständigkeit noch auf Ausschließlichkeit. Bei Fragen, die ein Text nicht beantworten konnte, wenden Sie sich gerne an die Geschäftsstelle von Kindernetzwerk e.V. ([info@kindernetzwerk.de](mailto:info@kindernetzwerk.de)).

## Warum sind Kinder keine kleinen Erwachsenen?

### Unterschiede in der Physiologie und Einfluss auf die Wirkung von Arzneimitteln

Von Prof. Dr. med. Markus Knuf

*Kinder und Jugendliche weisen im Vergleich zu Erwachsenen eine Reihe von Besonderheiten auf, die bei der Pharmakotherapie von besonderer Bedeutung sind, die aber zumeist viel zu wenig Beachtung finden.*

#### **Zu den wesentlichen Unterschieden gehören:**

- > "Wachsender, sich stetig verändernder" Mensch mit hoher Lebenserwartung
- > Spezifische anatomische und physiologische Verhältnisse
- > "Evolutionäres Kommunikations- und Sozialverhalten"
- > Sensible Phase der, insbesondere neurologischen (Synaptogenese, Myelinisierung), Entwicklung
- > Spezifischer Einfluss angeborener Erkrankungen und Fehlbildungen
- > Hohe Prävalenz von Infektionskrankheiten

Arzneimittel müssen in allen Altersgruppen sicher und wirksam sein. Darüber hinaus müssen unerwünschte Wirkungen in einem akzeptablen Verhältnis zur Krankheitslast stehen. Kinder und Jugendliche stellen über alles betrachtet die gesündeste Bevölkerungsgruppe mit der längsten Lebenserwartung dar. An Arzneimittel sind daher besonders hohe Anforderungen hinsichtlich der Langzeiteffekte zu stellen.

Die Applikation von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter setzt voraus, dass diese auch peroral oder intravenös eingenommen werden können. Die perorale Applikation ist mit einem regelrechten Schluckakt und der Akzeptanz der Darreichungsform (Saft, Tablette, Kapsel) verbunden. Insbesondere der Schluckakt ist bei Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen häufig gestört, die Akzeptanz einer Darreichungsform ist stark altersabhängig.

#### **Hochkomplexe Mechanismen**

Wachstum ist kein linearer Prozess. Hieraus folgt, dass Mechanismen, die am Stoffwechsel und an der Arzneimittelwirkung beteiligten Komponenten einerseits hoch komplex und andererseits altersspezifisch sind. Ein Beispiel hierfür ist der Zusammenhang zwischen Gesamtkörper-Clearance und Gesamtkörper-Volumen (Abb. 1). Im ersten Lebensmonat ist der Wassergehalt des Extrazellularrums mit 40 – 45% des Körpergewichts im Vergleich zum Erwachsenen (20% des Körpergewichts) deutlich vergrößert. Hieraus resultiert für hydrophile Pharmaka eine größere Verteilungsvolumen und eine verlängerte Halbwertszeit. Außerdem ist bei Neugeborenen in den ersten Lebenswochen das Plasma-Albumin an unkonjugiertem Bilirubin mit hoher Affinität gebunden. Die Verdrängung von unkonjugiertem, lipidlöslichem (kann Blut-Hirn-Schranke passieren) Bilirubin aus der Albuminbindung durch beispielsweise Antiinfektiva kann zu zentralnervösen Schäden („Kernikterus“) führen. Zusammenfassend führt das dargestellte, altersabhängige Verhältnis zwischen Gesamtkörper-Clearance und Gesamtkörper-Volumen zu weitreichenden Konsequenzen für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter.

Tabelle 1 fasst Beispiele für altersbedingte Veränderungen, die die Pharmakokinetik beeinflussen, zusammen.

Altersbedingte Veränderung	Betroffener kinetischer Parameter
Oberfläche der Magen-Darm-Schleimhaut ↓ Blutfluss im Splanchnikusgebiet ↓ Säureproduktion im Magen ↓ Magenentleerung ↓ Peristaltik/Verweildauer ↓	Resorption, Bioverfügbarkeit
Muskelmasse ↓ (-20%) Körperfett ↑ (+50-100%) Gesamtkörperwasser ↓ (-20%) Serumalbumin ↓ (-20%)	Verteilungsvolumen
Lebermasse ↓ (-40%) Leberdurchblutung ↓ (-50%) Leberenzymaktivität Leberenzyminduktion  Nierendurchblutung ↓ (-50%) Glomeruläre Filtration ↓ (-50%) Tubuläre Sekretion ↓	Hepatische Clearance, Bioverfügbarkeit

Tabelle 1: Altersbedingte Veränderung pharmakokinetischer Parameter

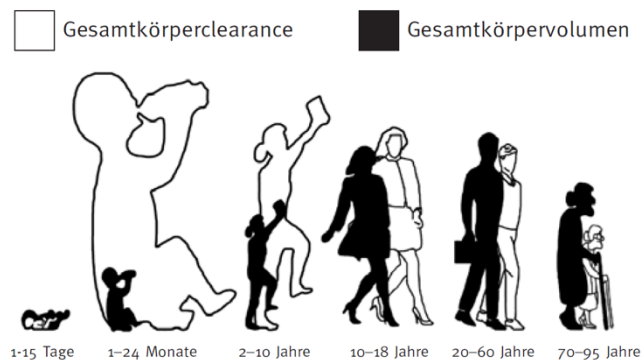


Abbildung 1: Vergleich von stark altersabhängiger Gesamtkörperclearance („Auswaschung von Arzneimitteln“) im Verhältnis zu Gesamtkörpervolumen (modifiziert nach 1)

### Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen

Die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die Kindern und Jugendlichen verabreicht werden, hängt von altersabhängigen, spezifischen Eigenschaften der Absorptionsoberflächen im Gastrointestinal-Trakt, auf der Haut und in der Lunge ab. So ist beispielsweise der pH-Wert im Magen von Neugeborenen - bedingt durch eine geringere Magensäure-Produktion und verringerter Gesamtsekretion - deutlich höher als bei Erwachsenen (Tab. 1). Hieraus folgt, dass Säure-stabile Substanzen bei Neugeborenen eine höhere Bioverfügbarkeit als bei älteren Säuglingen oder Schulkindern aufweisen. Die verzögerte Magenentleerung bei jungen Säuglingen hat praktisch keinen Einfluss auf die enterale Resorption von Penicillinen, beeinträchtigt aber sehr wohl die von antipyretischen Analgetika wie Paracetamol. Ein Grund – neben praktischen Erwägungen – Paracetamol eher rektal zu applizieren.

Viele Neugeborene weisen physiologischer Weise einen gastro-ösophagealen Reflux auf. Berücksichtigt man, dass die Magenpassagezeit sich relativ rasch nach der Geburt verkürzt und sich die Darmmotilität des Säuglings/ Kleinkindes von dem Erwachsenen unterscheidet, so hat dies einen bedeutsamen, jedoch bisher kaum untersuchten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln.

### Gefahr der Überdosierung

Bei der Gabe von topisch applizierten Medikamenten, wie z. B. Kortison-Präparaten, ist davon auszugehen, dass die Absorption über die Haut bei Kindern erhöht ist, woraus sich die Gefahr einer systemischen Wirkung mit Folgen der Überdosierung ergibt. Dieses Phänomen lässt sich bis weit in das Jugendalter hinein beobachten. Insbesondere bei frühen Neugeborenen ist die topische Anwendung von Medikamenten kritisch, da ein sehr dünnes Stratum corneum vorliegt. Außerdem ist die frühkindliche Haut wesentlich besser durchblutet. Zusammen mit dem erhöhten Verhältnis von Körper-Oberfläche zu Körper-Masse bei Säuglingen birgt dies die Gefahr einer systemischen Wirkung mit toxischen Effekten. Praktisch bedeutet dieses, dass eine möglichst kleine Areal topisch behandelt werden sollte (<10% der KOF).

Besonderheiten in der Lungenarchitektur und der ventilatorischen Kapazität können die systemische Absorption inhalativ verabreichter Arzneimittel begünstigen. Daneben spielt die altersabhängige Fähigkeit zur effektiven Inhalation eine erhebliche Rolle. Ein Neugeborenes wird kaum effektiv inhalieren können.

Abbildung 2 gibt einen Überblick zu wesentlichen, altersabhängigen gastrointestinalen Faktoren, die an der Absorption von Arzneimitteln beteiligt sind.

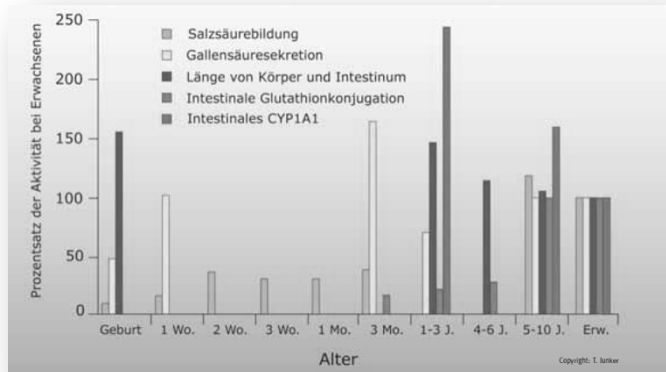


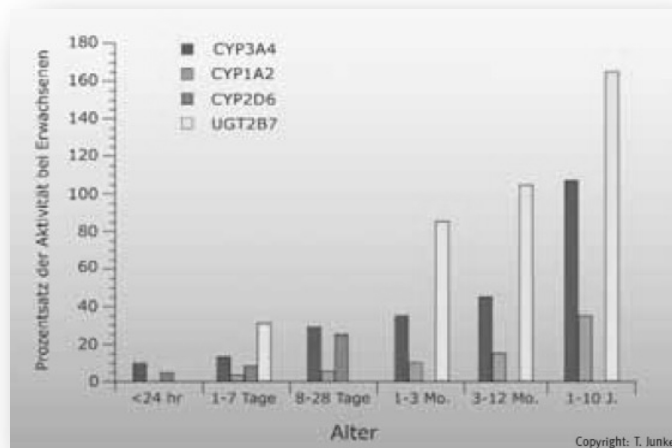
Abbildung 2: Altersabhängige Änderung wichtiger gastrointestinaler Faktoren, die für Arzneimittelabsorption von Bedeutung sind (modifiziert nach 1.2).

### Metabolisierung von Arzneistoffen über die Leber

Die Leber unterliegt Veränderungen hinsichtlich der Metabolisierung von Arzneimitteln durch eine altersspezifische Änderung der metabolischen Kapazität, insbesondere im Enzymsystem „Cytochrom P450“. Ferner ist zu berücksichtigen, dass durch den Umbau von fetalem Hämoglobin zu adultem Hämoglobin eine rege „Stoffwechselaktivität“ nach der Geburt stattfindet.



Abbildung 3 illustriert die Änderung der metabolischen Kapazität von Cytochrom P-Enzym in Bezug auf das Lebensalter.



**Abbildung 3:** Altersspezifische Änderung der metabolischen Kapazität durch veränderte Enzymaktivität (modifiziert nach 1,2).

Die „Abbaukapazität“ je Zeiteinheit ist im Vergleich zum Erwachsenen deutlich reduziert. Folgen sind höchst unterschiedliche Halbwertszeiten für grundsätzlich kurz wirksame Medikamente wie Midazolam oder aber auch für Phenytoin, Betablocker u.a. Medikamente.

Eine Folge sind weiterhin deutlich andere Dosierungen im Neugeborenen- und Säuglingsalter im Vergleich zum Erwachsenen. So wird beispielsweise Lorazepam mit 0,05 – 0,1 mg/kg Körpergewicht Säuglingen appliziert. Würde diese Dosis auf das Erwachsenenalter extrapoliert, so hieße dies, dass ein Erwachsener mit 70 kg KG 7 mg Midazolam (de facto 0,5 – 1 mg) erhielte!

### Elimination von Arzneistoffen über die Niere

Auch die Niere unterliegt erheblichen Veränderungen. Frühgeborene weisen eine inkomplette Nephrogenese auf. Nach der Geburt verändert sich insbesondere der renale Blutfluss. Die Filtrationsrate steigt in den ersten zwei Wochen sehr schnell an und erreicht ein Maximum im Alter von ca. 12 Monaten. Der Reifungsprozess ist sehr dynamisch. Hieraus ergeben sich wieder spezifische, vor allem Dosierungs-, Intervalle für Früh- und Neugeborene. Beispielsweise werden Aminoglykoside mit deutlich längerem Dosierungsintervall bei Frühgeborenen gegeben als bei reif Geborenen oder gar Kleinkindern. Digoxin „verweilt“ (Plasma-Halbwertszeit) in den ersten Lebenswochen um den Faktor 2 bis 5 länger im Kind als beim Erwachsenen.

### Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen bei der Inhalation oder die inhalative Therapie bei Infektionen können auf Grund physikalischer Spezifika altersabhängig lebensbedrohliche Folgen haben.



Abbildung 4 illustriert die Folgen für die Atemmechanik bei einem Kleinkind im Vergleich zu einem Erwachsenen, mit einer Schwellung im Bereich des Ringknorpels (4).



**Abbildung 4:** Altersabhängige Effekte auf die Atemmechanik in Folge einer Schwellung im Bereich des Ringknorpels (Modell, nach 4).

Säuglinge (200/100.000) weisen eine deutlich höhere Anfallsprävalenz auf als Erwachsene (30/100.000). Ein Grund stellt das empfindliche, sich entwickelnde Nervensystem dar (s.o.). Exzitatorisch wirkende Pharmaka (Antinfektiva, Analgetika (Ketamin) u.a.) können daher bei Säuglingen und Kleinkindern problematisch sein.

Der vergleichsweise hohe Hirnwassergehalt bei Neugeborenen (bis 90%) und Kleinkindern zusammen mit einer doppelt so hohen zerebralen Blutfluss Rate (5) im Vergleich zum Erwachsenen bedingt eine deutlich erhöhte Bereitschaft zur Hirnödemenwicklung.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Neugeborene und Säuglinge kaum in der Lage sind, das Herz-Zeit-Volumen über die Steigerung der Schließkraft (Inotropie) zu bewerkstelligen. Die Anpassung des Herz-Zeit-Volumens geschieht ausschließlich über eine Frequenz-Steigerung. Dieses ist bei der Applikation von kardial wirksamen Medikamenten zu berücksichtigen.

Abschließend ist anzumerken, dass (virale) Infektionskrankheiten (Akute respiratorische Infektionen, Gastroenteritis) im Säuglings- und Kleinkindesalter - nicht zuletzt bedingt durch Verhaltensbesonderheiten („unhygienisches Verhalten“) und die Unterbringung in Kinder- und Jugendgemeinschaftseinrichtungen - besonders häufig vorkommen und Einfluss auf die Resorption von Medikamenten haben.

Diese gilt auch für (noch nicht definitiv versorgte) angeborene Erkrankungen und Fehlbildungen (Dysphagie, Gastrointestinaltrakt u.a.).

#### Literatur:

1 Frobel A.-K., Lärer S; Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Kindern. Pharmazeutische Wissenschaft 2006, 7-8, 168-175

2 Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW et al.; Developmental Pharmacology – Drug disposition, action and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003, 349:1157-1167

3 Graefe KH et al.; Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie, 2011

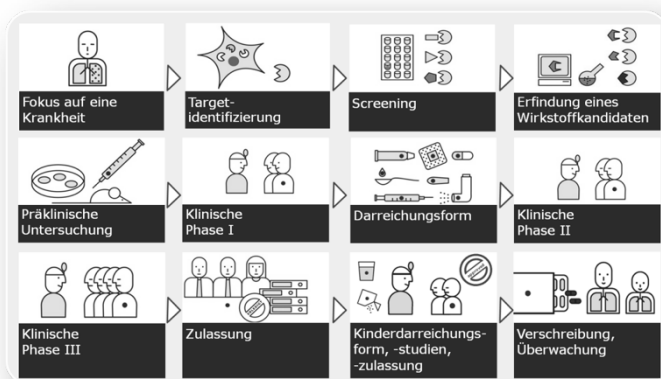
4 Klär-Hlawatsch B, Kamin W; Akute Luftnot im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2001, 449-465

# Pharmaforschung

## Wie entsteht ein Medikament?

Von Dr. Thorsten Ruppert

*Die Entwicklung eines neuen Medikaments verläuft über viele Stationen. Von der Idee bis zur ersten Zulassung dauert es in der Regel mehr als 13 Jahre; und es können weitere Jahre vergehen, bis es für alle Altersgruppen zur Verfügung steht, für die es sich letztendlich eignet.*



**Abbildung 1:** Die unterschiedlichen Stationen auf dem Weg eines Arzneimittels.

### 1. Fokussierung auf eine Krankheit

Vor dem Start jedes Arzneimittelprojekts stehen Fragen wie diese: Bei welchen Krankheiten besteht dringender Bedarf für die Zulassung neuer Medikamente? Gibt es neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung darüber, wo man wirksamer als bisher in den Krankheitsverlauf eingreifen könnte? Oder lässt sich ein Medikament finden, das weniger Nebenwirkungen hat als die bisherigen? Fallen die Antworten positiv aus, beginnt ein kleinschrittiger Prozess, der im Schnitt mehr als 13 Jahre dauert. Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen – Chemiker, Biologen, Mediziner, Pharmazeuten und viele andere – tragen mit ihren Kenntnissen zum Ziel des Projekts - der Zulassung des neuen Medikaments - bei.

### 2. Wo kann man eingreifen?

Zentraler Bestandteil jedes Medikaments ist sein Wirkstoff, also das Molekül, das beim Patienten eine heilende oder lindernde Wirkung erzielt.

Manchmal liegt es nahe, was ein geeigneter Wirkstoff zur Behandlung einer Krankheit sein könnte: nämlich dann, wenn Menschen deshalb krank sind, weil ihnen ein bestimmtes Molekül fehlt. Dann kann dieses Molekül den Kranken mit einem Medikament zugeführt werden. Beispiele hierfür sind Insulin für Diabetiker oder Gerinnungsfaktoren für Hämophilie-Patienten. Aber auch bei diesen vermeintlich einfachen Ansätzen ist viel Forschungsaufwand nötig, um zu ermitteln, wie diese Medikamente dosiert und angewendet werden müssen, um gut zu wirken und keine problematischen Nebenwirkungen hervorzurufen.

In den meisten Fällen müssen Pharmaforscher aber erst einmal eine Stelle im Krankheitsgeschehen finden, an der ein Wirkstoff eingreifen könnte – ein sogenanntes Target. Oft ist dies ein Molekül, das im Krankheitsprozess eine wichtige Rolle spielt.

An einer Krankheit sind stets viele verschiedene Moleküle im Körper beteiligt, doch nur an wenigen kann ein Wirkstoff eingreifen. Diese unter den vielen Molekülen herauszufinden, ist schwierig. In manchen Fällen finden Forscher Hinweise auf aussichtsreiche Targets in Experimenten im Labor, in Studien in der Klinik, in Publikationen oder Patentschriften. In anderen Fällen berichten ihnen kooperierende Forschergruppen davon. Eine große Hilfe ist dabei das seit Anfang der 2000er Jahre entzifferte menschliche Erbgut, denn aus den Genen ergeben sich viele Hinweise auf das Zusammenspiel der Moleküle im Körper.

### 3. Screening

Ist ein Target gefunden, suchen die Wissenschaftler nach Wirkstoffen, die imstande sind, darauf einzuwirken. „Einwirken“ bedeutet in der Regel, dass die Wirkstoffmoleküle sich an die Targetmoleküle anlagern und sie so am Funktionieren hindern. Manchmal müssen die Wirkstoffe ihr Target aber auch „anschalten“ können, damit der Behandlungseffekt eintritt.

In der Mehrzahl der Fälle suchen die Forscher nach chemisch-synthetischen Substanzen mit der gewünschten Wirkung. Deshalb wird dieses Vorgehen im Folgenden auch ausführlich beschrieben. In zunehmendem Maße entwickeln sie allerdings auch gentechnische Wirkstoffe, was bei den ersten Schritten ein anderes Vorgehen erfordert. Die Erprobung mit Menschen verläuft jedoch in beiden Fällen gleich.

### 4. Finden von Wirkstoffkandidaten

Haben die Forscher einen Treffer gefunden, versuchen sie, Moleküle zu finden, die Teile oder Eigenschaften mehrerer Treffer-Substanzen in sich vereinigen und sich deshalb noch besser an die Targetmoleküle binden. Aber gute Passform allein genügt nicht: Eine Substanz, die als Wirkstoff taugen soll, muss viele weitere gute Eigenschaften haben, um später als Basis für ein erfolgreiches Medikament zu dienen. Sie darf beispielsweise nicht völlig wasserunlöslich sein. Sie sollte im Körper möglichst nur auf das Target einwirken und nicht auch auf viele andere Moleküle. Soll die Substanz als Tablette eingenommen werden, muss sie den Weg aus dem Darm bis zu der Stelle, an der sie wirken soll, unbeschadet zurücklegen können.

Mehrere Jahre lang arbeiten deshalb die Pharmaforscher daran, das Molekül schrittweise so zu verändern, dass es immer besser all diesen Anforderungen genügt. An Möglichkeiten, Moleküle chemisch zu verändern, mangelt es nie. Um aber zu entscheiden, welche Veränderungen zielführend sind, brauchen die Pharmaforscher viel Erfahrung. Weil eine Molekülveränderung oft gleichzeitig eine Verbesserung bei einer Eigenschaft und eine Verschlechterung bei einer anderen bewirkt, ist der Optimierungsweg lang und kurvenreich. Meist werden im Verlauf mehrerer Jahre hunderte Veränderungen vorgenommen, bis die Forscher mit dem Ergebnis zufrieden sind.

Trauen die Wissenschaftler aber schließlich einigen so erarbeiteten Molekülen zu, das „Zeug zum Wirkstoff“ zu haben, dann melden sie diese zum Patent an. Sie geben sie anschließend als sogenannte „Wirkstoffkandidaten“ in die vorklinische Entwicklung.

### 5. Test auf Wirkung und Verträglichkeit

Ehe ein Wirkstoffkandidat mit Menschen erprobt werden kann, muss er ein umfassendes Prüfprogramm bestehen: die vorklinische Entwicklung. Dazu gehören insbesondere Tests auf mögliche schädliche Wirkungen: Toxikologen untersuchen dabei, ob (und wenn ja, ab welcher Konzentration) der Wirkstoffkandidat giftig ist, ob er Embryonen schädigt, Krebs auslöst oder Veränderungen des Erbguts hervorruft. Manches davon kann „im Reagenzglas“ oder mit Zellkulturen erprobt werden. Anderes jedoch lässt sich nur an lebenden Organismen studieren.

Deshalb sind bestimmte Versuche mit mindestens zwei Tierarten gesetzlich vorgeschrieben. Nur Wirkstoffkandidaten, die sich bei den Tierversuchen bewähren, kommen für eine Erprobung mit Menschen in Betracht. Bis zum Abschluss der vorklinischen Tests sind typischerweise bereits mehr als fünf Jahre seit Projektbeginn vergangen.

### **6. Phase I: Studien mit wenigen gesunden Erwachsenen**

In Phase I wird der Wirkstoffkandidat zunächst mit gesunden Freiwilligen getestet. Mit Gesunden lässt sich natürlich nicht feststellen, ob er wirkt. Vielmehr wird erst einmal geprüft, ob sich die Vorhersagen aus den Tierversuchen über Aufnahme, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung beim Menschen bestätigen. Es wird auch genau registriert, wie gut der Wirkstoffkandidat vertragen wird. Die Probanden erhalten ein Honorar für die aufgebrauchte Zeit und die Unannehmlichkeiten (zum Beispiel Blutentnahmen). Im Verlauf der Phase I wirken typischerweise 60 bis 80 Probanden mit. Alle klinischen Prüfungen müssen vor Beginn durch die Zulassungsbehörde und eine Ethik-Kommission genehmigt werden.

### **7. Entwicklung der Darreichungsform**

Aufbauend auf den Daten aus den Phase-I-Studien entwickeln sogenannte Galeniker die Darreichungsform, mit der aus dem Wirkstoff das eigentliche Medikament wird. Am häufigsten ist das eine Tablette; in Betracht kommen aber auch eine Kapsel, eine Injektions- oder Infusionslösung, eine Salbe oder Creme, ein inhalierbares Aerosol, ein Wirkstoffpflaster, ein Granulat zur Bereitung einer Trinklösung und viele andere Formen.

Die Darreichungsform trägt maßgeblich dazu bei, wie schnell und zuverlässig ein Wirkstoff die Stellen des Körpers erreicht, an denen er wirken soll. Sie kann ihn beispielsweise vor der Zerstörung durch den Magensaft bewahren oder ihm Türen in den Körper öffnen, etwa die Haut unter einem Wirkstoffpflaster durchlässig machen. Manche Darreichungsformen mindern Nebenwirkungen oder sorgen dafür, dass der Wirkstoff nach der Einnahme des Medikaments nicht sofort, sondern über viele Stunden verteilt ins Blut übertritt. Oft ist die Entwicklung der endgültigen Kombination von Wirkstoff und Hilfsstoffen ähnlich kompliziert wie die Erarbeitung des Wirkstoffs selbst.

### **8. Phase II: Studien mit wenigen kranken Erwachsenen**

In Phase II werden erstmals Patienten einbezogen; der Hersteller kooperiert dazu mit Kliniken und anderen medizinischen Einrichtungen. Deren Ärzte sprechen dann Patienten auf die Möglichkeit einer Studienteilnahme an und führen auch die Behandlungen im Rahmen der Studien durch. Typischerweise wirken 100 bis 500 Patienten an einer Phase-II-Studie mit. Es wird zum einen geprüft, ob sich der gewünschte Behandlungseffekt zeigt. Zum anderen wird auf Nebenwirkungen geachtet und festgestellt, welche Dosierung am besten geeignet ist.

### **9. Phase III: Studien mit vielen kranken Erwachsenen**

In Phase III erproben Ärzte das Arzneimittel dann an tausenden von Patienten, um zu sehen, ob sich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit auch bei vielen unterschiedlichen Patienten bestätigen lassen. Dabei werden auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten untersucht.

Bei Phase-II- und Phase-III-Studien werden stets unterschiedlich behandelte Patientengruppen verglichen. Typischerweise erhält eine Gruppe das neue Medikament, eine andere das bisherige Standardpräparat. In anderen Fällen erhalten beide Gruppen die gleiche medikamentöse Grundbehandlung, wobei eine Gruppe zusätzlich das neue Medikament erhält, die andere eine Nachbildung des neuen Medikaments ohne Wirkstoff, ein sogenanntes Placebo.

Solche vergleichenden Studien heißen auch kontrollierte Studien.

Wenn möglich, werden dabei die Patienten nach dem Zufallsprinzip (Ärzte sprechen von randomisiert) auf die beiden Gruppen verteilt. Wissen weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte, wer letztlich welcher Gruppe zugeteilt wurde, heißen solche Studien doppelblind. So soll vermieden werden, dass sich Hoffnungen oder Befürchtungen bezüglich der Medikation auf das Behandlungsergebnis auswirken.

## 10. Begutachtung durch die Zulassungsbehörde

Wenn alle Studien und Tests erfolgreich, kann der Hersteller bei den Behörden die Zulassung beantragen. Für Länder der Europäischen Union tut er dies meist direkt bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency); aber in einigen Fällen kann er den Antrag auch bei einer nationalen Zulassungsbehörde stellen. In Deutschland sind dies das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Andere nationale Zulassungsbehörden können dann diese zunächst nur in einem Land gültige Zulassung der Medikamente nach einer kurzen Prüfung übernehmen. Andere Länder außerhalb der EU wie die Schweiz, die USA und Japan haben eigene Zulassungseinrichtungen.

Mit dem Zulassungsantrag muss ein Unternehmen Unterlagen über die technische Qualität des Arzneimittels (z.B. seine Reinheit und die Haltbarkeit) und sämtliche vorklinischen und klinischen Studienergebnisse einreichen.

Die EMA bearbeitet die Zulassungsunterlagen nicht selbst, sondern delegiert dies an zwei nationale Zulassungsbehörden in EU-Staaten. Diese prüfen alle Daten und klären offene Fragen mit dem Hersteller. Das Bewertungsergebnis übermitteln sie an die EMA, deren wissenschaftliches Gremium CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dann die Zulassung („Positive Opinion“) oder die Ablehnung („Negative Opinion“) empfiehlt. Die eigentliche Zulassung der Medikamente erteilt dann ca. zwei bis drei Monate später die Europäische Kommission (in Zusammenarbeit mit Vertretern der EU-Mitgliedstaaten). Die Bearbeitung des Antrags bis zur endgültigen Zulassung der Medikamente durch die Europäische Kommission dauert im Schnitt 13 Monate einschließlich der Zeit für die Beantwortung von Rückfragen durch die Firmen.

Nach der Zulassung der Medikamente kann der Hersteller das Präparat in Deutschland unverzüglich Ärzten und Patienten zur Verfügung stellen. In vielen anderen Ländern Europas ist das erst nach Verhandlungen über die Erstattung durch das Gesundheitssystem der Fall. In Deutschland werden ebenfalls Preisverhandlungen geführt, jedoch erst nachdem das Präparat bereits verfügbar ist. Im Schnitt sind bei der Markteinführung eines Medikaments 13 Jahre seit Projektbeginn vergangen; eine Zeit, in der sich nur Kosten aufgehäuft haben. Erst nach der Markteinführung hat das Unternehmen die Chance, diese Kosten wieder einzuspielen.

## 11. Entwicklung einer Darreichungsform für Kinder, Studien mit Kindern, Zulassungsausweitung

Jedes neue Medikament muss in Europa auch mit Minderjährigen erprobt werden, wenn die betreffende Krankheit nicht nur Erwachsene betrifft.

Für welche Altersgruppen genau, und in welchen altersgerechten Darreichungsformen (z.B. ein Granulat, eine Minitablette oder eine Trinklösung), muss der Hersteller mit dem Paediatric Committee der EMA abstimmen. Die Entscheidung fällt typischerweise, wenn mit dem Medikament die Phase-I-Studien mit Erwachsenen abgeschlossen wurden. In der Regel werden die Studien mit Minderjährigen aber erst begonnen, wenn zumindest die Phase-II-Studien mit Erwachsenen abgeschlossen sind.

Nur bei lebensbedrohlichen Krankheiten kann es geboten sein, das Medikament zeitgleich mit Erwachsenen und Minderjährigen zu erproben. Medikamente gegen Krankheiten, die nur bei Kindern vorkommen, werden gleich

ab Phase II mit Kindern entwickelt. Phase-I-Studien mit gesunden Minderjährigen sind unzulässig. Fallen die Studienergebnisse positiv aus, beantragt der Hersteller die Ausweitung der Zulassung auch für Jugendliche oder Kinder.

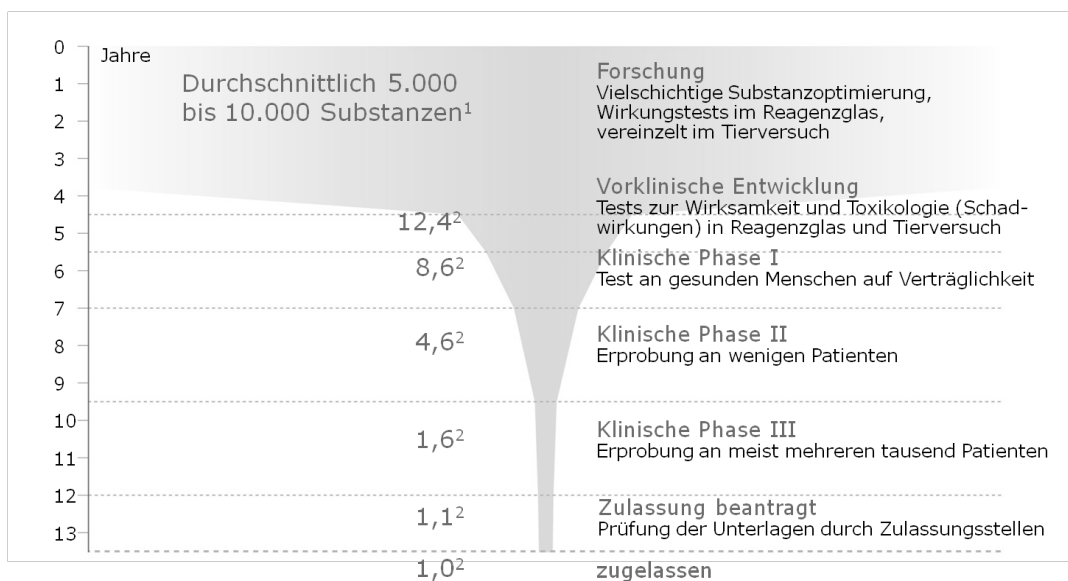
## 12. Anwendung, Beobachtung und Phase IV-Studien

Nach der Zulassung beobachten Anwender, Hersteller und Behörden das neue Medikament sehr aufmerksam. Denn vor der Zulassung können sehr seltene Nebenwirkungen (d.h. solche, die weniger als einen von 10.000 Patienten betreffen) nicht erkannt werden. Erfahren die Hersteller von Nebenwirkungen oder Zwischenfällen bei der Anwendung, teilen sie das den Behörden mit und werden für die Sicherheit der Patienten aktiv. Bei größeren Risiken unterrichten die Hersteller in Abstimmung mit den Behörden über ein Schnellwarnsystem die Ärzte und Apotheker. Anhand von anonymen Auszügen aus Krankenakten, die Ärzte zur Verfügung stellen, untersuchen die Hersteller zudem, wie sich das Präparat unter Alltagsbedingungen bewährt – solche Untersuchungen heißen Anwendungsbeobachtungen. In weiteren Studien wird noch genauer untersucht, wie sich das Medikament bei speziellen Patientengruppen, etwa bei Nierenkranken oder Herzkranken, bewährt. Oder es wird mit anderen Präparaten verglichen. Die Untersuchungen eines Medikaments nach seiner Zulassung werden auch als Phase IV-Studien bezeichnet.

Nach der Zulassung des Medikaments können aber auch weitere Phase-II- und -III-Studien durchgeführt werden, z.B. wenn erprobt werden soll, ob das Präparat auch gegen eine andere Krankheit eingesetzt werden kann oder wenn eine neue Anwendungsart für den Wirkstoff entwickelt wird.

### Nur wenige erreichen das Ziel

Eigentlich ist es erstaunlich, dass es überhaupt Medikamente gibt! Denn damit ein Molekül als Wirkstoff taugt, muss es eine außergewöhnliche Kombination von verschiedenen Eigenschaften mitbringen, wirksam und gut verträglich sein. Moleküle zu finden, die alle Kriterien zugleich erfüllen, ist äußerst schwierig.



<sup>1</sup> nach dem Screening, während der Optimierungsphase; Schätzung des vfa  
<sup>2</sup> Nach Paul, S. M., et al.: Nature Reviews Drug Discovery 9, 203-214 (2010)

Nicht jedes Projekt zur Entwicklung eines neuen Medikaments endet daher mit einer erfolgreichen Markteinführung, im Gegenteil: Die Mehrzahl der Projekte muss vorzeitig beendet werden. Von 5.000 bis

10.000 Molekülen, die nach dem Screening hergestellt und untersucht werden, kommen im Durchschnitt nur neun in ersten Studien mit Menschen zur Erprobung, und nur eines erreicht tatsächlich später den Markt (siehe Grafik). Eingestellt werden Projekte beispielsweise, weil das neue Präparat nicht genügend wirksam oder seine Nebenwirkungen zu schwerwiegend sind. Mitunter werden Projekte aber auch aus wirtschaftlichen Gründen gestoppt, etwa wenn andere Firmen ähnliche Präparate schneller auf den Markt bringen konnten.



# Gesetzliche Grundlagen der Medikamentenherstellung

## Wie sehen die aktuellen gesetzlichen Regelungen auf Bundes- und EU-Ebene aus?

Von Dr. Dirk Mentzer

*Bis vor wenigen Jahren wurde die systematische Entwicklung von Arzneimitteln, auf der Basis von klinischen Studien in der pädiatrischen Population, nur selten durchgeführt. Mit sehr weitreichenden Folgen für die Arzneimittelversorgung von Kindern.*

Denn lange Zeit wurden und werden immer noch Kinder regelmäßig mit Arzneimitteln behandelt, die zwar den geltenden Zulassungsanforderungen für Arzneimittel bezüglich der Behandlung von Menschen entsprechen, aber wegen der fehlenden klinischen Prüfung in der pädiatrischen Population nicht für die Behandlung in diese Altersgruppe zugelassen wurden.

### Allgemeine Aspekte der Medikamentenentwicklung

Die Erfahrung hat gezeigt, dass Arzneimittel, die für Erwachsene zugelassen und auf dem Markt erhältlich sind, in der Regel auch bei Kindern mit entsprechenden Krankheiten angewandt werden (sog. „Off-Label-use“). Diese Arzneimittel können sogar in etablierten pädiatrischen Leitlinien als Empfehlung für die entsprechende Behandlung gefunden werden, da zugelassenen Alternativen für Kinder meist nicht verfügbar sind (z.B. Kinder-Krebs-Therapie). Somit ist die Verwendung von Arzneimitteln im „Off-Label-use“ in der Behandlung von kranken Kindern seit Jahrzehnten eine notwendige und auch gängige Praxis.

Es muss jedoch betont werden, dass die Therapie mit Arzneimittel im „Off-Label-use“ aus Sicht der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht, so wie es bei der zugelassenen Arzneimitteltherapie für Erwachsenen gefordert wird.

Ein zusätzliches Problem in der Behandlung von Kindern mit Arzneimitteln im „Off-Label-use“ ist, dass eine altersentsprechende Darreichungsform speziell für kleine Kinder in der Regel nicht verfügbar ist und die Behandlung der Kinder dadurch nur äußerst suboptimal durchgeführt werden kann, z.B. durch Zerkleinern von zu großen Tabletten oder dem Öffnen von magenresistenten Kapseln wegen unzureichender Dosierung des Arzneimittels. In diesen Fällen können die Auswirkungen der veränderten Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit unvorhersehbare Folgen für die Behandlung der Kinder haben.

Das Fehlen von qualitativ hochwertigen und in klinischen Prüfungen in der pädiatrischen Population getesteten Arzneimittel hat dazu geführt, dass eine Vielzahl von (nur für Erwachsene) zugelassener Arzneimittel im Kindesalter nicht angewendet werden können und damit Kindern potenziell wirksame Arzneimittel vorenthalten werden <sup>[12]</sup>. Gleichzeitig ist es jedoch ethisch schwer vertretbar, die für Kinder nicht zugelassenen Arzneimittel, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der pädiatrischen Population durch kontrollierte klinische Prüfungen nicht eindeutig belegt ist, Kindern vorzuenthalten, wenn der Bedarf einer Arzneimitteltherapie medizinisch dringend angezeigt ist. <sup>[9]</sup>

Dies führt zu dem bekannten Konflikt, ob die Durchführung von klinischen Studien in der pädiatrischen Population aus ethischen Gründen vertretbar ist oder ob das Fehlen der Studien bei der Behandlung der Kinder schwerer wiegt. Insbesondere für die Therapie- und Patientensicherheit in der Pädiatrie sind evidenzbasierte Kenntnisse zur Sicherheit, Darreichungsform und Wirksamkeit der anzuwendenden Arzneimittel unverzichtbar. Dieser Aspekt sollte bei der Diskussion der ethischen Grundsätze für die Durchführung und Notwendigkeit von klinischen Studien in der pädiatrischen Population immer berücksichtigt werden. [4]

## EU Kindergesetzgebung als Lösung

Vor dem Hintergrund der unzureichenden Anzahl von zugelassenen Arzneimitteln, die speziell für die Anwendung in Pädiatrie geprüft wurden, wurde in der Europäischen Union (EU) im Dezember 2006 die Verordnung 1901/2006 (EG) vom Europäischen Parlament und Europäischen Rat verabschiedet. Diese trat dann im Januar 2007 in Kraft. Als EU-Verordnung ist dieses Gesetz mit Inkrafttreten automatisch auch national geltendes Recht. Eine Umsetzung in das Deutsche Arzneimittel Gesetz (AMG) ist daher nicht notwendig. Im AMG findet man daher auch nur entsprechende Verweise auf die Verordnung 1901/2006 (EG).

Mit der EU Verordnung 1901/2006 (EG), nachfolgend „Kinderarzneimittelverordnung“ genannt<sup>6)</sup>, hat das Bewusstsein gegenüber der Notwendigkeit einer funktionierenden, evidenzbasierten klinischen Prüfung und entsprechend auch einer effizienten Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie in den letzten Jahren deutlich an Aufmerksamkeit gewonnen.

In der Kinderarzneimittelverordnung ist festgelegt, dass in jedem Zulassungsantrag für ein neues Arzneimittel vom Antragsteller ein Nachweis über eine genehmigte Freistellung (Waiver) von der verpflichtenden klinischen Prüfung in der pädiatrischen Population oder ein genehmigter pädiatrischer Prüfplan (PIP) vorliegt, der die Arzneimittelentwicklung für Kinder beschreibt<sup>6)</sup>.

## Eigenes Experten Komitee Pädiatrie

Für die Bewertung und Beurteilung dieser pädiatrischen Prüfpläne wurde bei der Europäischen Arzneimittel Behörde (European Medicines Agency – EMA) ein Experten Komitee (Paediatric Committee – PDCO) eingerichtet, das jeden Monat über die eingereichten pädiatrischen Prüfpläne entscheidet.

Mittels dieser pädiatrischen Prüfpläne soll erreicht werden, dass neue Arzneimittel für Kinder und Jugendliche so früh wie möglich für die entsprechende Therapie zugelassen und für die Kinder in Europa verfügbar werden.

Ferner schreibt die Kinderarzneimittelverordnung vor, dass die analysierten Ergebnisse der klinischen Studien, die basierend auf den Vorgaben der genehmigten pädiatrischen Prüfpläne durchgeführt wurden, veröffentlicht werden müssen. Die Veröffentlichung ist unabhängig vom Ausgang der Studien und der Bewertung im Sinne der Zulassung für die pädiatrische Population. Die Ergebnisse aus klinischen Studien, die in einem pädiatrischen Prüfplan definiert sind, und die getroffenen Entscheidungen im Zulassungsverfahren bezüglich Indikationen, Kontraindikationen oder Warnhinweise müssen zukünftig in Absprache mit der zulassenden Behörde in der Produktinformation für diese Arzneimittel berücksichtigt werden. Dahinter steht das Bestreben alle Informationen aus der pädiatrischen Arzneimittel-Entwicklung der Bevölkerung und den behandelnden Ärzten möglichst transparent darzustellen.

## Verpflichtende Arzneimittelentwicklung für die pädiatrische Population

Nach Artikel 7 der Kinderarzneimittelverordnung<sup>6)</sup> muss dem PDCO ein pädiatrischer Prüfplan für ein Arzneimittel dann vorgelegt werden, wenn es bisher nicht in einem EU-Mitgliedstaat zugelassen wurde. Für die Beantragung eines Zulassungsverfahrens in einem EU-Mitgliedstaat - oder zentral bei der EMA- muss der Antragsteller einen vom PDCO genehmigten Pädiatrischen Prüfplan oder eine genehmigte Freistellung vorlegen.

Falls ein Arzneimittel mit bestehendem Patentschutz bereits in einem EU-Mitgliedstaat zugelassen ist und der Zulassungsinhaber eine Erweiterung der Zulassung des Arzneimittels plant, ist der Zulassungsinhaber nach Artikel 8 der Kinderarzneimittelverordnung<sup>6)</sup> ebenfalls verpflichtet, einen vom PDCO genehmigten pädiatrischen Prüfplan oder eine genehmigte Freistellung mit dem Antrag auf Änderung der Zulassung vorzulegen.

In beiden Fällen kann der Antrag auf Zulassung bzw. Änderung der Zulassung - einschließlich der Zulassung für die Erwachsenen - von einer Zulassungsbehörde in der EU nur dann bearbeitet und bewertet werden, wenn vom PDCO genehmigte Entscheidungen (PIP/ Waiver) mit eingereicht werden.

## Ziel ist die Zulassung für die Pädiatrie

Der vorgelegte pädiatrische Prüfplan sollte alle wesentlichen Elemente enthalten, die den Ablauf der präklinischen und klinischen Entwicklungsphasen beschreiben, mit dem Ziel einer Zulassung für die Arzneimitteltherapie in der Pädiatrie zu erhalten. Dies bedeutet in der Praxis, dass die pädiatrischen Prüfpläne eine klare

Beschreibung der Indikation, altersgerechte Formulierung(en), ein angepasstes präklinisches und klinisches Entwicklungsprogramm vorweisen müssen.

Darüber hinaus müssen diese Aspekte in dem pädiatrischen Prüfplan für alle pädiatrischen Altersgruppen diskutiert werden, die von der vorgeschlagenen Arzneimitteltherapie profitieren können. Hierbei kann entsprechend einer pharmakologischen, medizinischen Rechtfertigung eine Freistellung von der verpflichtenden Arzneimittelentwicklung in einzelnen pädiatrischen Altersgruppen<sup>6)</sup> erteilt werden.

Wenn ein solcher pädiatrischer Prüfplan nicht existiert, kann auch keine entsprechende Zulassung für Erwachsene erfolgen, es sei denn eine Freistellung (Waiver) von der verpflichtenden Arzneimittelentwicklung in der pädiatrischen Population wurde vom PDCO genehmigt.

### **Freistellung von Durchführung von klinischen Prüfungen in der Pädiatrie**

Sollte das Arzneimittel für die pädiatrische Population - gemäß der angenommenen Wirkungsweise - unwirksam sein oder liegen Hinweise vor, dass das Arzneimittel für Kinder bedenklich sein könnte, kann das PDCO dem Antragsteller eine Freistellung für die Durchführung der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung für die gesamte Pädiatrischen Population oder für einzelne Altersgruppen bescheinigen. Einen weiteren Grund für eine Freistellung ist die wissenschaftliche Erkenntnis, dass die Erkrankung, für deren Behandlung das Arzneimittel entwickelt werden soll, in der pädiatrischen Population nicht vorkommt. Mit einer vom PDCO genehmigten Freistellung entfällt die Verpflichtung für den Antragsteller, pädiatrische Studien in der im Freistellungsantrag aufgeführte Erkrankung und pädiatrischen Altersgruppe durchzuführen. Damit kann der Antragsteller eine Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen erhalten ohne Informationen zur Therapie bei Kindern vorzulegen, sofern eine Freistellung für die gesamte pädiatrische Population erteilt wurde.

Für den Fall, dass der zeitliche Rahmen zur Erfüllung des pädiatrischen Prüfplans die Zulassung des Arzneimittels für Erwachsene deutlich verzögern sollten, kann das PDCO mit dem Antragsteller eine Zurückstellung für die Durchführung der Studien in der pädiatrischen Population im PIP vereinbaren. In dem Fall muss der Antragsteller eine entsprechende wissenschaftlich-pharmakologische Rechtfertigung vorlegen. Nach erstatteter Zulassung für die Erwachsenen muss der Zulassungsinhaber der EMA einen jährlichen Bericht über den Fortschritt des pädiatrischen Arzneimittel Entwicklungsprogramms vorlegen.

### **Anreize für die Durchführung von klinischen Prüfungen in der Pädiatrie**

Für den Fall, dass der Antragsteller den PIP mit allen vereinbarten Studien und Maßnahmen (z.B. altersgerechte Darreichungsform) abgeschlossen hat und mit den verfügbaren Informationen aus den vereinbarten klinischen Prüfungen in allen EU Mitgliedsstaaten eine Marktzulassung erhalten hat, ist der Antragsteller berechtigt, eine Verlängerung des Patentschutzes von sechs Monaten für die Vermarktung des Arzneimittel zu erhalten.

Die Erfolge mit der Umsetzung der Kinderarzneimittelverordnung seit 2007 wurden in einem Zwischenbericht der Europäischen Kommission in 2013<sup>6)</sup> veröffentlicht. Eine Fortsetzung dieser Erhebung wird jährlich von der EMA durchgeführt und auf der EMA-Homepage veröffentlicht.<sup>6)</sup>

Des Weiteren arbeiten EMA und PDCO aktuell an dem Bericht, der die 10 jährigen Erfahrungen und Erfolge im Hinblick auf die Arzneimittelentwicklung und Zulassungen für die pädiatrische Population zusammenstellen wird. Eine Veröffentlichung des Berichtes durch die Europäische Kommission wird für 2017 erwartet.

### **Zusammenfassung zur Kinderarzneimittelverordnung**

Mit der Einführung der Kinderarzneimittelverordnung im Jahr 2007 wurde eine gesetzliche Verpflichtung für die forschenden und zulassenden Arzneimittelhersteller umgesetzt, die eine vergleichbar und qualitativ hochwertige Arzneimittelentwicklung von neuen Arzneimitteln für die pädiatrische Population vorschreibt.

Die Durchführung von klinischen Studien in der Pädiatrie zur Erforschung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln ist seit Einführung der Kinderarzneimittelverordnung somit ein verpflichtender Bestandteil. Hierdurch kann eine mehr evidenzbasierte Bewertung der Nutzen-Risiko- Abwägung für die pädiatrische Population im Zulassungsantrag vorgenommen werden.

Darüber hinaus können diese Ergebnisse zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus den kontrollierten klinischen Studien dazu beitragen, dass bestehende Wissenslücken in der Behandlung von Kindern weiter geschlossen werden können. Die genannten Aspekte der Kinderarzneimittelverordnung bedeuten allerdings nicht nur für die pharmazeutische Industrie eine Änderung ihrer Aufgabenschwerpunkte in der Arzneimittelentwicklung, sondern erfordern auch eine stärkere Aufmerksamkeit und Mitarbeit der Zulassungsbehörden, Kinderärzte, Kinder und Eltern, die in der Durchführung der pädiatrischen Prüfpläne in Zukunft eingebunden werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit der Einführung und Umsetzung der Kinderarzneimittelverordnung die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Population und die Aspekte der Nutzen und Risikoabwägung für die Arzneimitteltherapie im Kindesalter neue innovative Anforderungen für alle beteiligten Gruppen bedeuten (Kinder, Eltern, Ärzte, Arzneimittelindustrie und Zulassungsbehörden).

Diese neuen Grundsätze der Arzneimittelentwicklung und pädiatrischen Arzneimitteltherapie werden dazu beitragen, dass Arzneimittel für Kinder zukünftig einen vergleichbaren Standard für Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit vorweisen werden.

### Literatur

Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Off-label prescribing in pediatric outpatients, *Pediatrics*. 2015 ;135(1):49-58.

Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT, Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(1):1-13.

Kurz R, Gill D, Mjones S; Ethics Working Group of Confederation of European Specialists in Paediatrics. Ethical issues in the daily medical care of children. *Eur J Pediatr*. 2006;165(2):83-6.

Neubert A, Planner C, Cranswick N. The new European regulation on pediatric medicines: safety and ethics perspectives. *Paediatr Drugs*. 2008; 10(3): 147-9. Links

Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 27 December 2006 on medicinal products for paediatric use. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf)

5-year Report to the European Commission; General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09\\_paediatric\\_report-annex1-2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_paediatric_report-annex1-2_en.pdf)

EMA Homepage mit Information zum Pädiatrischen Komitee, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000265.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9d)

## Klinische Studien mit und für Kinder

# Warum Kinder durch klinische Forschungen geschützt werden können

Von Dr. Stefanie Breitenstein

*Die Faustregel ist durchaus gängige Praxis: Je jünger und kränker ein Kind ist, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass die angewendeten Arzneimittel für die Behandlung dieser Kinder nicht zugelassen sind.*

Doch warum sind Studien in der Kinderheilkunde und Jugendmedizin überhaupt erforderlich? Die klinische Forschung in der Pädiatrie ist erforderlich, da vielfach Arzneimittel, die an Kindern angewendet werden, mangels solider Datenbasis für diese Anwendung nicht zugelassen sind: Sind es bei den Schmerzmitteln ca. ein Drittel (Conroy et al., *Pediatric Anaest* 2001), sind es in der Gastroenterologie schon etwa 50 % (Dick et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2003) und in der Neonatologie bis zu 93 % der Arzneimittel (Barr et al., *Am J Perinatol* 2002).

Um diese Situation zu ändern, ist ein Paradigmenwechsel erforderlich. Und zwar weg vom Standpunkt, dass Kinder vor klinischer Forschung geschützt werden müssen hin zu dem Standpunkt, dass Kinder durch klinische Forschung geschützt werden können. Klinische Forschung ist hierbei die Voraussetzung für die Schaffung einer soliden Datenbasis für die sichere Verordnung von Medikamenten selbst für die Aller kleinsten.

Dieser Paradigmenwechsel ist in der Gesetzgebung bereits reflektiert: Die europäische Gesetzgebung erfordert seit 2006 von der pharmazeutischen Industrie die Erforschung von Arzneimitteln auch für Kinder, damit diese am wissenschaftlichen Fortschritt teilhaben können und um ihnen eine sichere und effektive Behandlung mit einer kindgerechten Darreichungsform zu ermöglichen (EU Regulation (EC) No. 1901/2006 and 1902/2006).

### Sehr breite Spanne im Kindesalter

Dabei sind klinische Studien in der Kinderheilkunde eine besondere Herausforderung, denn Kinder sind bekanntlich keine kleinen Erwachsenen. Die Pädiatrie umspannt in einzigartiger Weise die Behandlung von kleinsten und extrem unreifen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von manchmal unter 500 g bis hin zu jungen Erwachsenen. In der Zeit von der Geburt bis zum 18. Geburtstag erleben die Kinder eine enorme Entwicklung und Reifung von Körper und Geist. Frühgeborene und reife Neugeborene sowie junge Säuglinge haben noch unreife Organfunktionen (Kearns GL et al., *N Engl J Med* 2003;349:1157-67), und auch ältere Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche haben spezielle Bedürfnisse und Entwicklungsbesonderheiten wie z.B. die Pubertät, denen in der Erforschung und Anwendung neuer Medikamente Rechnung getragen werden muss.

Die genannten Besonderheiten haben weitreichende Folgen für die Planung der Studien und der anschließenden Zulassung: Erkrankungen im Kindesalter entsprechen oft nicht denen der Erwachsenen, für die die Medikamente entwickelt werden. Da die meisten Kinder glücklicherweise gesund sind, sind Kinder mit schweren Erkrankungen selten, was wiederum die Erforschung dieser Erkrankungen erschwert. Untersuchungsmethoden und Standardbehandlung unterscheiden Kinder- von Erwachsenenstudien, so dass Dosis und Darreichungsform eines neuen Medikaments in jedem Fall speziell an Kinder angepasst werden müssen. Die toxikologischen Eigenschaften eines neuen Medikaments müssen für die Anwendung in der Pädiatrie speziell untersucht und die Langzeitsicherheit besonders sorgfältig überwacht werden.

### Besonderer Schutz von Kindern muss gewahrt werden

Die Entwicklung von Medikamenten für Kinder erfordert also Kreativität, besondere Methoden und den Einsatz aller Beteiligten. Klinische Studien mit und für Kinder können nur gelingen, wenn bei Planung und Durchführung das kranke Kind und seine Familie ganz im Mittelpunkt stehen. Die Familien sind durch die Erkrankung des Kindes bereits extrem belastet, so dass die Teilnahme an einer klinischen Studie nur eine Option sein kann, wenn das Studiendesign und das Studienteam in der Klinik dies berücksichtigen. Dies bedeutet, dass Studienvisiten und invasive Maßnahmen wie Blutabnahmen auf das Nötigste beschränkt werden. Wie bei Studien für Erwachsene arbeiten Prüfärzte, Firmen, Behörden und Ethik-Kommissionen eng zusammen, um den besonderen Schutz von Patienten in Studien sicherzustellen. Patientenorganisationen sind wichtige Partner in der Medikamentenentwicklung und können aus Sicht der Patienten beurteilen, ob geplante Studien akzeptabel sind. In den

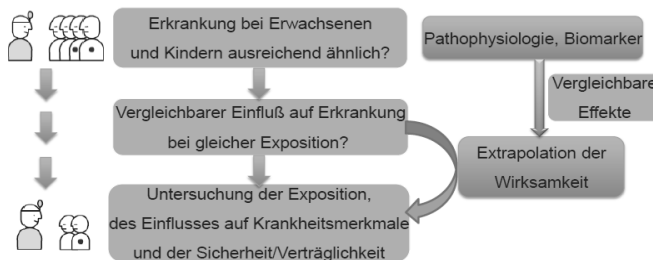


letzten Jahren gibt es auch immer mehr Initiativen, die darauf ausgerichtet sind, direkt die Meinung der betroffenen Kinder und Jugendlichen einzuholen (z.B. <http://nuffieldbioethics.org/project/children-research/>, ICAN (international children's advisory network), ScotCRN (Scottish Children's Research Network)).

In den meisten Fällen geht die Erforschung eines neuen Medikaments für Erwachsene den klinischen Studien für Kinder voran. Mit dem Wissen aus den Erwachsenenstudien kann dann am Computer die Wechselwirkung von Medikament und kindlichem Körper in allen Altersstufen modelliert und simuliert und die Dosierungen für Kinder berechnet werden. Wenn die Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, kann es dann ausreichen, die Wirksamkeit und Richtigkeit der Dosis bei Kindern zu bestätigen. So kann die Anzahl von Kindern in einer Studie durch wissenschaftliche Maßnahmen minimiert werden. Die Sicherheit der Anwendung kann aber nicht von Erwachsenen auf Kinder übertragen werden und muss immer ausführlich geprüft werden.

### Nur im großen Team ist klinische Forschung in der Pädiatrie möglich

Die Teilhabe von kranken Kindern am medizinischen Fortschritt und der Zugang zu neuen Medikamenten kann nur gelingen, wenn alle Beteiligten eng zusammenarbeiten. Durch die dargelegten Besonderheiten von Kindern können daher pädiatrische Entwicklungsprogramme nur im großen Team aus Patienten, Eltern, Familien, Pflegenden, Studienärzten, dem Studienteam der ausführenden pharmazeutischen Firma, den Behörden und Ethik-Kommissionen erfolgreich durchgeführt werden.



Es darf nicht unterschätzt werden, was betroffenen Familien dabei leisten, so dass die Teilnahme von Kindern und ihren Familien nicht genug gewürdigt werden kann.

Über den Nutzen für betroffene Kinder hinaus kann klinische Forschung in der Pädiatrie weitreichende Auswirkung durch innovative Ansätze haben und auch Studien für Erwachsene erleichtern.



## Hoffnungen und Ängste von Betroffenen Arzneimittelprüfungen aus Sicht der in Studien einbezogenen Familien.

Von Monika Reif-Wittlich

*In meiner Darstellung Pro und Contra Medikation und Arzneimittelprüfungen repräsentiere ich Familien von Juvemus e.V., der Vereinigung zur Förderung von Kindern und Erwachsenen mit Teilleistungsschwächen/ADHS. Die Beurteilung der Situation von Patienten mit lebensbedrohlichen oder seltenen Erkrankungen muss sicher ganz anders ausfallen.*

Hinsichtlich der Einstellung zu einer medikamentösen Behandlung allgemein und damit auch zu Arzneimittelprüfungen unterscheiden wir zwei Gruppen von Eltern:

### **Es gibt Befürworter...**

Zunächst die Befürworter einer medikamentösen Behandlung. Diese Eltern empfinden für sich und ihr Kind Vorteile aus der Anwendung von Medikamenten. Sie vertrauen darauf und erwarten eine kontrollierte und kontrollierbare Wirkung erprobter Substanzen. Sie verlassen sich auf Empfehlungen zu einer sicheren Handhabung und Dosierung. Sie erhoffen eine kurzfristig spürbare Wirkung in Form von Linderung der Beschwerden und im Idealfall Ausheilung der Erkrankung. Und sie nehmen gerne die Verantwortung des behandelnden Arztes für die Auswahl der geeigneten Medikamente an.

### **...aber auch Skeptiker**

Aber da gibt es auch die Gruppe der Skeptiker, der Kritiker und derer, die nach Alternativen suchen. Diese Eltern haben oft große Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen. Sie vertrauen nicht bedingungslos in die Chemie der Medizinprodukte, vor allem, wenn sie deren Wirkungsweise nicht verstehen. Manche Eltern befürchten eine physische oder psychische Abhängigkeit von Medikamenten, wenn ihre Kinder diese zu häufig und auch bei leichteren Befindlichkeitsstörungen einnehmen nach dem Motto – die Pille löst jedes Problem. Sie möchten eher versuchen, die Selbstheilungskräfte ihres Kindes zu aktivieren. Und manche von ihnen möchten die Verantwortung für ihr Kind nicht aus der Hand geben, möchten selbst entscheiden was ihm gut tut.

ADHS – die Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung nimmt in diesen Betrachtungen eine Sonderstellung ein. Eine Aufmerksamkeitsstörung wird sichtbar durch die Kernsymptome

- > Aufmerksamkeitsdefizit - Probleme die Aufmerksamkeit zielgerichtet aufzubauen und hinreichend lange aufrechtzuerhalten (und zwar in jeder Situation)
- > Impulssteuerschwäche, die sich in vielen Verhaltensweisen zeigt
- > Motorische Auffälligkeiten, die sich darstellen als Hyperaktivität = Motorische Unruhe oder als Hypoaktivität = Verträumtheit, Antriebsschwäche

ADHS zeigt sich als Verhaltensauffälligkeit, die allerdings ganz unterschiedliche, auch medizinische Ursachen haben kann. Aber vor allem nicht gut informierte Eltern stellen sich die Frage - mein Kind ist anders, aber doch nicht krank, warum soll es dann Medikamente nehmen?

### **Hohe Erwartungen an Studien**

Diese grundsätzlichen Unterschiede der Eltern in ihrer Einstellung zur Medikation allgemein wirken sich natürlich auch auf deren Bereitschaft zur Teilnahme an Medikamentenprüfungen aus. Die Notwendigkeit solcher Studien wird insgesamt durchaus als positiv angesehen – sie sind wichtig und unumgänglich bei der Zulassung



neuer Medikamente. Patienten und deren Familien erhoffen sich davon Erkenntnisse zur Wirkungsweise allgemein und im speziellen auch bei Kindern, wenn Medikamente bisher nur für Erwachsene zugelassen sind. Und sie erwarten Prüfungen zur Anwendungssicherheit, zu Nebenwirkungen, zu Unverträglichkeiten und zu Wechselwirkungen. Viele Eltern erwarten für sich von den zugelassenen Arzneimitteln auch eine Entscheidungshilfe und Entlastung bei der Auswahl der passenden Mittel, die ihnen eine gewisse Sicherheit vermitteln. Diese Arznei ist bei Kindern erprobt, sie wirkt und ist sicher und darum kommt etwas anderes nicht in Frage.

Manche Eltern, die Arzneimitteln eher kritisch gegenüberstehen, die sich gut informieren und mit unterschiedlichen Wirkungsweisen befassen, sind manchmal eher bereit, in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt und einem gewachsenen Vertrauensverhältnis Medikamente auch im Off-label-Use zu versuchen, sich selbst ein Urteil für ihren individuellen Anwendungsfall zu erlauben und möchten sich nicht unbedingt auf die Ergebnisse einer allgemeinen Studie verlassen und sich daher auch nicht so gerne darauf einlassen.

### **Kinder als Versuchskaninchen?**

Aber es gibt auch allgemeine, charakteristische Ängste in jeder Elterngruppe: Soll mein Kind Versuchskaninchen sein? Ist (m)ein Kind in der Lage, die Wirkungen zu bewerten und die Nebenwirkungen exakt zu beschreiben? Die Teilnahme an einer Studie/Arzneimittelprüfung bedarf einer intensiven Mitarbeit und auch der Bereitschaft der Eltern, sich gewisse Kenntnisse anzueignen. Manche haben Angst vor diesen Herausforderungen, nicht jeder fühlt sich in der Lage oder bereit dazu, z.T. auch dazu, durch die Bewertung eine Verantwortung zu übernehmen. Alleine der Zeitaufwand und die räumliche Entfernung zu den untersuchenden Einrichtungen sind für viele Eltern nicht zu leisten, gerade wenn es auch noch Geschwisterkinder gibt. Eltern, die sich ernsthafte Sorgen um die Entwicklung ihrer Kinder machen und sich eine kurzfristige Verbesserung wünschen, befürchten, dass ihr Kind in die Kontrollgruppe „abgeschoben“ werden könnte und dadurch kostbare Behandlungszeit verloren geht. Und insbesondere die hinsichtlich einer Medikation kritisch eingestellten Eltern haben Angst davor, ihren Einfluss auf die Behandlung der Kinder zu verlieren, die eventuell einem übergeordnetem Behandlungskonzept unterworfen werden. Sie möchten die Verantwortung nicht aus der Hand geben.

### **ADHS: Viele Fragen wühlen Eltern auf**

Auch hier bildet der Bereich ADHS eine Sondersituation: Eltern, die die Aufmerksamkeitsstörung alleine als Verhaltensauffälligkeit sehen stellen sich die Frage: Mein Kind ist doch nicht krank, warum soll es Medikamente nehmen, warum sollen irgendwelche Stoffe an ihm erprobt werden?

Soll ich mein Kind mit Hilfe von Medikamenten anpassen, evtl. es ruhigstellen? Gewöhne ich es da nicht an Drogen? Besteht nicht später eine Suchtgefahr, die Gefahr, bei Verhaltensauffälligkeiten und Befindlichkeitsstörungen vorschnell zu irgendwelchen Mitteln zu greifen? Eltern, sich mit den Stoffwechselprozessen im Gehirn befassen und sich mit der Wirkungsweise bisher bekannter Medikamente vertraut gemacht haben, äußern Bedenken hinsichtlich bisher unbekannter Einflussmechanismen neuer Medikamente auf Verarbeitungsprozesse im Gehirn. Manche Eltern fürchten sich auch vor späteren Vorwürfen ihrer Kinder „Ihr habt zugelassen, dass ich Drogen erprobe...“

Ein weiterer Gesichtspunkt im Bereich der Aufmerksamkeitsstörung ist der, dass bisher auf dem Markt befindliche Medikamente zugelassen sind für die Altersspanne 6 – 18. Arzneimittelprüfungen bei einer Neuzulassung wären dann eventuell am ehesten auf eine Ausweitung dieser Altersspanne ausgerichtet. Sie würden dann vor allem an Kindern im Alter unter 6 Jahren getestet, wozu die Familien eher weniger Bereitschaft zeigen. Oder sie erfassen Jugendliche im Übergang zum Erwachsenenalter, eine sicher nicht einfache Gruppe, bei der Probleme hinsichtlich Compliance, der Anwendungstreue und Regelmäßigkeit bei der Einhaltung der verordneten Anwendung zu erwarten sind.

### **Teilnahme an Studien: Vorteile transparent machen**

So stellt sich insgesamt die Frage: Wie können Vorbehalte zur Teilnahme an Medikamentenprüfungen in den Familien abgebaut werden, wie kann es gelingen sie von den Vorteilen zur Teilnahme an absolut wichtigen und notwendigen Arzneimittelprüfungen und klinischen Studien zu überzeugen?

**INFORMATION – AUFKLÄRUNG – BERATUNG** - das sind die wesentlichen Stichpunkte.

Eltern sind dann eher zur Teilnahme an einer Studie bereit, wenn sie Vorteile für ihr Kind, für ihre Familie erkennen. Daher sollten den Eltern diese Vorteile, die ihnen wahrscheinlich nicht bewusst sind, auch deutlich beschrieben werden. Sie sollten wissen, dass sie bei Teilnahme an einer Studie eine intensive Betreuung erfahren, eine detaillierte Aufklärung über das Krankheitsbild, eine Beratung, die über das sonst übliche Maß an Zeit und Zuwendung hinausgeht. Und das unabhängig davon, ob sich ihr Kind in der Gruppe der Anwender oder in der Kontrollgruppe befindet. Manche Kinder erhalten dadurch vielleicht die Chance einer Behandlung, die deren Familien ansonsten nicht finanzieren könnten. Und auch den kritisch eingestellten Eltern könnte vermittelt werden, dass sie bei Teilnahme ihres Kindes an einer Arzneimittelprüfung die Entscheidung für die optimale Behandlung keinesfalls aus der Hand geben. Vielmehr können sie durch ihre aktive Beteiligung und Mitwirkung ganz im Gegenteil konkret Einfluss nehmen. Auch der Appell an die Solidargemeinschaft, daran, dass bei Erfolg ein Nutzen für alle Betroffenen gewonnen werden kann, dass Studien für eine Zulassung absolut notwendig sind, könnte die Entscheidung für eine Teilnahme positiv beeinflussen.

Wichtig für eine erfolgreiche Teilnahme und gute Zusammenarbeit ist, dass für die Teilnehmer Bedingungen geschaffen werden, die im Familienalltag realisierbar sind. Lange Anfahrten für Interviews und Kontrollen, zermürbende Wartezeiten etc. sind es sicherlich nicht und halten Interessenten von einer Teilnahme ab. Hier sind kreative Lösungen gefragt wie etwa Hausbesuche oder Treffen mehrerer Familien an einem gut erreichbaren Ort in räumlicher Nähe.

#### **Auf die Anwendung kommt es an**

Motivierend für die Teilnahme an einer Studie könnte sich zudem auswirken, wenn Betroffene die Möglichkeiten hätten an deren Design mitzuarbeiten oder auch wenn ihre Wünsche und Erwartungen vorab erfragt werden. Dabei ergeben sich mitunter Fragestellungen, an die die Planer vorher nicht gedacht haben. So ist für Eltern nicht allein die Wirkungsweise wichtig, sondern auch die Applikation, die Form der Anwendung – Pillen, Kapseln, Tropfen, schlucken, lutschen, im Mund zergehen lassen, einreiben, einführen, Spritze, Klistier und vieles mehr. Diese Dinge sind nicht trivial und vor allem sind die bevorzugten Anwendungsformen in jedem Alter anders. Das macht eine Arzneimittelprüfung für Patienten vom Säuglingsalter über die Kleinkindphase und Schulzeit, über die Pubertät bis ins junge Erwachsenenalter aufwändiger als für Erwachsene alleine. Verschiedene Freisetzungs- und Wirkmechanismen müssten getestet werden. Vor allem wenn Medikamente mehrmals am Tag eingenommen werden müssen, hängt die Compliance ganz entscheidend von der Einnahmeform ab.



Ist es erforderlich, dass ein Erwachsener das Medikament einem Schulkind verabreicht oder kann es einem jungen Schüler evtl. dem Pausensnack beigegeben werden? Welche Darreichungsform ist für einen Teenager z.B. unauffällig anwendbar? Eine frühzeitige Einbeziehung auch der jungen Patienten ist für solche Fragestellungen empfehlenswert.

### **Wirkungsweise und Unverträglichkeiten**

Auch hier stellt die ADHS einen Sonderfall dar. Es gibt in dem Fall nicht die einfache Feststellung Fieber hoch oder gesenkt, Kopfweg vorhanden oder weg. Für die bei einer ADHS beobachteten Verhaltensauffälligkeiten mit den Kernsymptomen Aufmerksamkeitssteuerung, Impulskontrolle und motorische Aktivität gibt es vielschichtige Ursachen. Dies setzt eine differenzierte Diagnostik vor der Auswahl geeigneter Medikamente und eine ebenso differenzierte Bewertung der Wirkungsweise einer Medikation voraus. Eine alleinige Verhaltensbeobachtung reicht da nicht aus. Vielmehr müssen die Einflüsse eines Präparates auf unterschiedliche Verarbeitungsprozesse im Gehirn und auf Stoffwechselprozesse insgesamt getestet werden, auf Wahrnehmungs- und Verarbeitungsprozesse, die dadurch gesteuert werden, z.B. die Seh- und Hörverarbeitung.

Stoffwechselprobleme wie gewissen Unverträglichkeiten können Ursache dafür sein, dass der Wirkstoff zwar einen guten Effekt zeigt, aber unverträgliche Trägerstoffe die gewünschte Verstoffwechslung blockiert. Wichtig ist auch, dass Freisetzungsmechanismen dem tatsächlichen Bedarf und Tagesablauf des Kindes angepasst sind. Es nutzt z.B. für einen gelungenen Start in den Tag und Frieden in der Familie wenig, wenn ein Medikament, das einem Kind hilft, seine Aufmerksamkeit und Impulskontrolle zu steuern, erst während der Unterrichtszeit seine Wirkung entfaltet, die dann auch noch vielleicht gerade dann nachlässt, wenn Stress auf dem Heimweg in überfüllten Schulbussen oder die Hausaufgabenzeit eine besondere Aufmerksamkeit fordern.

### **Familien früh mit einbeziehen**

Fazit aus diesen Schilderungen: Die Familien sollten frühzeitig in das Design einer Studie/einer Arzneimittelprüfung einbezogen werden. Ihre Bedürfnisse und Möglichkeiten sollten erfragt werden und mit den Notwendigkeiten im Ablauf einer klinischen Studie koordiniert werden. Wichtig für eine erfolgreiche Zusammenarbeit aller am Prozess Beteiligten sind regelmäßiger Austausch, Beratung und Aufklärung.

Eine wichtige Rolle kommt dabei den Selbsthilfegruppen zu, die vor Ort beraten und unterstützen. Sie können die Anliegen und Sorgen der Betroffenen und deren Bezugspersonen, aber auch deren Erfahrungswissen mit dem Fachwissen der Ärzte/Verordner und Hersteller, den Anforderungen der Zulassungsstellen und der Krankenkassen koordinieren. Letztlich trivial, aber wichtig für die Rekrutierung von Teilnehmern ist das Wissen um eine Studie und deren Bekanntmachung. Auch hierbei könnten Patientenorganisationen einen wertvollen Beitrag leisten.

## Arzneimittelprüfungen bei Kindern aus Sicht des Bundesverbandes Herzranke Kinder e.V. (BVHK)

### Mehr kindgerechte Zulassungen sind dringend notwendig

Von Hermine Nock

*Einerseits haben Studien an Kindern keinen guten Ruf: vorschnell werden Assoziationen wach, wie „Experimente von Pharmafirmen“, die Kinder als „Versuchskaninchen“ benutzten. Doch sind diese Bedenken berechtigt?*

Das ist durchaus zu hinterfragen, werden doch andererseits auf Kinderstationen bis zu 50 %, auf pädiatrischen Intensivstationen bis zu 90 % der Medikamente ohne Zulassung bzw. kindgerechte Darreichungsform an Kinder verabreicht. Dadurch ist die lebensnotwendige Behandlung dieser kranken Kinder mit einem besonders hohen Risiko behaftet:

- > Über- oder Underdosierung, weil die Dosis wird anhand des Körpergewichts „geschätzt“ und kann zu gering und damit vergeblich sein - oder zu hoch und damit schädigend ausfallen. Das reicht bis zur Unwirksamkeit in einem riesigen „therapeutischen Korridor“.
- > Therapeutische Schäden - etwa Herzrhythmusstörungen - können nicht rechtzeitig gestoppt werden, sondern führen zu einer weiteren Verschlechterung des gesundheitlichen Zustands.
- > Unerwünschte Nebenwirkungen oder widrige Effekte der gleichzeitig verabreichten, aber nicht ausreichend geprüften Medikamente

#### **Beispiel: Gefährlicher Medikamentenmix**

Gleichzeitige Einnahme von Blutverdünnern und Antibiotika ist riskant: Sogenannte „Blutverdünner“ werden eingesetzt, um die Blutgerinnung zu verlangsamen, etwa bei Vorhofflimmern oder künstlichen Herzklappen. Zugleich geht mit der Einnahme dieser Mittel aber auch ein verstärktes Risiko von Blutungen einher, eine sehr schwere Nebenwirkung! Dieses Blutungsrisiko wird durch gleichzeitige Einnahme anderer Mittel wie Antibiotika noch zusätzlich erhöht und stellt damit eine ernsthafte Gefahr dar. Je nach Art des Antibiotikums ist das Blutungsrisiko einer Studie\* zufolge zwei bis fünf Mal so hoch verglichen mit Patienten, die kein Antibiotikum erhalten haben.

#### **Beispiel: Nebenwirkungen und keine Alternative in Sicht**

In Elternforen gehen oft Hilferufe ein, wie der folgende:

„Meine Tochter muss ACE-Hemmer nehmen. Gibt es eine Alternative zu LXXX I CXXX, evtl. EXXX? Vom CXXX bekam sie starken Husten, danach probierten wir es mit einem Betablocker. Den hat sie aber auch nicht vertragen. Da hat sie ihren Kopf immer gegen den Boden geschlagen. Sobald wir das Medikament abgesetzt haben, war es weg. Nun haben wir seit einiger Zeit LXXX. Damit leidet meine Tochter jetzt immer mehr unter Nervosität, Schlafstörungen und hat Herzrasen. Für uns alle ein untragbarer Zustand. Die Klinik meint, es könnten die Nebenwirkungen des Medikaments sein. Wegen ihres schweren Herzfehlers können wir das Medikament aber nicht absetzen Wer weiß Rat?“

Dieser Rat ist verbindlich erst möglich, wenn für mehr Arzneimittel kindgerechte Zulassungen erreicht wurden.

-----  
\* Universität zu Köln und der Uniklinik Köln in Kooperation mit dem Institut für Klinische Pharmakologie der Goethe-Universität in Frankfurt/Main, dem Wissenschaftlichen Institut der AOK sowie dem AOK Bundesverband.

### **Beispiel: Nutzung außerhalb der Zulassung**

Ein Medikament, das ursprünglich zur Behandlung von Erektionsstörungen beim Mann, also als Potenzmittel entwickelt wurde, wirkt auch bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH). Aus Studien mit Erwachsenen weiß man, dass das Medikament wirksam den Lungenhochdruck senkt und dadurch zu einem längeren Überleben bei den Betroffenen führt. Es gibt verschiedene Herzfehler, bei denen eine PAH als Folgeerkrankung auftritt. Dabei wird das Medikament „off-label“ eingesetzt, um eine bessere Belastbarkeit der Patienten zu erreichen.

### **Das bedeutet**

- > Für die Kinder, dass unter Umständen innovative Behandlungskonzepte nicht zeitnah angewendet werden können.
- > Für die Eltern, dass ihnen in verständlicher Form und gegebenenfalls wiederholt der so schwer nachvollziehbare Unterschied aufgezeigt werden muss zwischen Therapie-Optimierungsstudien + Placebo-kontrollierten Studien. Nur so können sie überhaupt entscheiden, ob sie ihr Kind an einer Arzneimittelstudie teilnehmen lassen.
- > Für die Forscher, dass Ergebnisse immer publiziert werden müssen, auch wenn eine Studie abgebrochen wird bzw. nicht zu einer Zulassung führt. Auf diese Weise kann es vermieden werden, dass „aussichtslose“ Studien andernorts nochmals begonnen werden.

## Wie kann in der Zukunft der Anteil von Off-Label-Medikamenten in der Pädiatrie reduziert werden?

### EU-Kinderverordnung sorgt für sichere Handhabung und Dosierung

Von Prof. Dr. Stephanie Lärer

*Beim „Off-Label Gebrauch“ wird ein Arzneimittel absichtlich für einen medizinischen Zweck nicht in Übereinstimmung mit der autorisierten Produktinformation verwendet. Wie wirkt sich das aber speziell auf die Anwendung bei Kindern aus?*

Seit einigen Jahrzehnten ist die Arzneimitteltherapie für Kinder weltweit ein zentrales Diskussionsthema in Arzneimittelzulassungsbehörden, in der Pharmazeutischen Industrie aber auch bei allen Beteiligten im Gesundheitswesen, den Kinderärzten, Apothekern, Pflegekräften und Patientenorganisationen. In der Diskussion taucht häufig der Begriff „Off-Label Gebrauch“ auf, was wörtlich übersetzt in etwa „außerhalb des Beipackzettels“ heißt. Der Beitrag geht der Frage, welche Instrumente zur Verringerung des „Off-Label Gebrauch“ in Europa eingesetzt werden.

#### Was ist „Off-Label Gebrauch“?

Gibt es zum Beispiel keine Informationen in der Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern liest man in Fach- und Gebrauchsinformationen zum Beispiel den Satz „Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht“, oder „Es gibt keine Erfahrungen“. Bei Verordnung für Patienten unter 18 Jahre wäre demnach die Verordnung außerhalb der Produktkennzeichnung, also „Off-Label“.

Manche Arzneimittel besitzen laut Fachinformation Produktkennzeichnungen für spezifische Altersgruppen oder Indikationen bei Kindern. Der ACE-Hemmer Enalapril zum Beispiel weist als Anwendungsgebiete die Hypertonie und die Herzinsuffizienz aus. In der Fachinformation Enalapril steht zur Anwendung bei Kindern: „... bei Kindern über 6 Jahren mit Hypertonie liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Zu den anderen Indikationen gibt es keine Daten“. Die Dosierungsempfehlung wird in der Produktinformation nur für die Anwendung bei Hypertonie beschrieben. Enalapril kann also „On-label“ für die Behandlung der Hypertonie bei Kindern ab einem Körpergewicht (entspricht etwa dem Alter von 6 Jahren) von 20 kg eingesetzt werden. Soll dagegen Enalapril zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern eingesetzt werden, muss es außerhalb der Produktkennzeichnung, also „Off-Label“, verordnet werden. Soll Enalapril bei herzinsuffizienten Kindern verordnet werden, ist der Arzt aufgrund seiner Therapiefreiheit berechtigt und sogar verpflichtet, das Medikament zulassungsüberschreitend, das heißt „Off-Label“, einzusetzen.

#### Minimierung des „Off-Label Gebrauchs“ in der Pädiatrie

Die EU Kinderverordnung (EG, Nr. 1901/2006) enthält Werkzeuge wie den Kinderprüfplan und das Kinder-Worksharing Verfahren um den „Off-Label Gebrauch“ zu reduzieren.

#### Der Kinderprüfplan

Für jedes patentgeschützte neue Arzneimittelprodukt oder jede Produkterweiterung muss geprüft werden, inwieweit Indikationen des Arzneimittels für Kinder relevant sind. Wenn dies der Fall ist, ist das Pharmazeutische Unternehmen verpflichtet zusammen mit der europäischen Zulassungsbehörde einen Kinderprüfplan auszuarbeiten und zu verhandeln. Dieser umfasst in der Regel nicht klinische und klinische Untersuchungen (auch bei Kindern), die die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in der pädiatrischen Population erfassen sollen. Untersuchungen zu Arzneistoffkonzentrationen bei Kindern gehören regelhaft dazu. Wenn die vereinbarten Untersuchungen des Kinderprüfplans erfolgt und dokumentiert sind, kann der Pharmazeutische Unternehmer die Zulassung des Arzneimittels bei der Arzneimittelbehörde beantragen.

Bei den Ergebnissen der Kinderstudien zählt allein die Berichterstattung in der Produktinformation, auch wenn die Studienergebnisse negativ sind. Entscheidend ist die sachgerechte und umfassende Information über die Sicherheit des Arzneimittels in der Kinderpopulation. Der Pharmazeutische Unternehmer wird für die durchgeführten zusätzlichen Untersuchungen nach dem Kinderprüfplan mit einer 6-montigen Verlängerung des Arzneimittel Schutzzertifikats belohnt. Diese Vorgehensweise stellt sicher, dass die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit



des Arzneimittels für Kinder gewährleistet wird. Es ermöglicht eine sichere Handhabung und Dosierung der Arzneimittel für Kinder.

Auch patentfreie Arzneistoffe in neuen kindgerechten Darreichungsformen können im Rahmen der sogenannten „Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA)“ ein 10-jähriges Schutzzertifikat erhalten, wenn sie Daten in der Kinderpopulation im Rahmen eines Kinderprüfplans erheben. Arzneimittelentwicklungen für ein PUMA werden für wichtige Arzneistoffe von der Europäischen Union finanziell gefördert. Im Falle eines EU Projektes für zum Beispiel Enalapril zur Therapie der kindlichen Herzinsuffizienz sollen Daten für ein PUMA erarbeitet werden, damit Informationen für eine sichere Dosierung und Handhabung von Enalapril insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen mit Herzinsuffizienz vorliegen und schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen in diesem Alter vermieden werden (<http://www.lena-med.eu/>).

### **Kinder-Worksharing-Verfahren**

Neben den Zulassungsverfahren auf dem Boden des Kinderprüfplans hat der Gesetzgeber das sogenannte Kinder-Worksharing-Verfahren ins Leben gerufen. Es handelt sich um ein retrospektives Verfahren, in dem auf schon erhobene Daten zugegriffen wird. Dieses Verfahren zielt auf patentfreie Arzneimittel ab, die sich schon seit Jahren im Markt befinden. Der pharmazeutische Unternehmer trägt alle vorhandenen Studiendaten zusammen und legt sie den nationalen Zulassungsbehörden zur Begutachtung vor. Am Ende des Verfahrens wird – wenn möglich – eine Empfehlung für die Texte der Fach- und Gebrauchsinformation zur Anwendung des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen gegeben. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist nach Abschluss des Verfahrens eine Änderungsanzeige zur Zulassung einzureichen; im Idealfall kann auch hier eine Zulassung für eine Anwendung des Arzneimittels bei Kindern ausgesprochen werden.

### **Fazit**

Wenn der Kinderarzt Medikamente zulassungsüberschreitend einsetzt, ist der sogenannte Off-Label Gebrauch in der Kinderheilkunde medizinisch geboten. Die EU Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 mit den Elementen Kinderprüfplanverfahren und Kinder-Worksharing Verfahren stellt Instrumente bereit, Daten über die Arzneimittelqualität, -wirksamkeit und -sicherheit für Kinder zu generieren und zusammengetragen. Damit wird das Ausmaß an „Off-Label“ Verschreibungen reduziert. Arzneimittel für Kinder werden so mit sicherer Handhabung und Dosierung verfügbar.

### **Referenzen**

European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 6 June 2013. EMA/873138/2011.

Fachinformation Enalapril-ratiopharm® Tabletten, Januar 2014.

REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.



## Kindgerechte Arzneizubereitungen

### Wie müssen kind- und elterngerechte Arzneien aussehen?

Von Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

*Viele bislang zugelassene und verwendete Arzneimittel werden den Bedürfnissen von Kindern aller Entwicklungsstufen nicht gerecht. Ein häufiger Grund ist das immer wieder zu Tage tretende Fehlen einer kindgerechten Darreichungsform des Arzneistoffs.*

Kindgerechte Arzneizubereitungen sind jedoch eine Grundvoraussetzung für die wirksame und unbedenkliche Arzneimitteltherapie von Krankheiten im Kindesalter. Kinder besitzen andere Bedürfnisse und stellen andere Anforderungen an ein Arzneimittel als Erwachsene. Durch die ständige Veränderung des kindlichen Organismus während des Wachstums und der Reifung stellt die Gruppe der Kinder und Jugendlichen kein homogenes Kollektiv dar. Aber auch eine komplizierte Herstellung vor der Anwendung oder eine schwierige Handhabung birgt das Risiko einer Fehldosierung durch die Eltern oder Betreuungspersonen. Im Januar 2007 trat die Europäische Richtlinie Nr. 1901/2006 „Arzneimittel für die pädiatrische Verwendung“ in Kraft, die eine Verbesserung der Versorgung der europäischen Bevölkerung mit kindgerechten Arzneimitteln zum Ziel hat. Danach muss der europäischen Behörde für Arzneimittelzulassungen (EMA) für neue Arzneistoffe stets ein Plan vorgelegt werden, wie die Entwicklung von Kinderarzneimitteln für diesen Stoff ablaufen soll. Für alte, nicht mehr patentgeschützte Wirkstoffe können pharmazeutische Unternehmen freiwillig kindgerechte Arzneizubereitungen entwickeln und erhalten dafür spezielle Schutzrechte.

Als „kindgerechte Arzneizubereitungen“ werden Arzneimittel für Kinder charakterisiert, bei denen folgende Kriterien berücksichtigt sind:

- > Ausreichende Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit des Arzneistoffs
- > Toxikologische Unbedenklichkeit und gute Verträglichkeit
- > Richtige und präzise Arzneistoffdosierung
- > Kindgerechte Verabreichung
- > Nicht vorhandene Stigmatisierung der Kinder
- > Einfache Handhabung und Anwendung

Kindgerechte Arzneizubereitungen stellen den Wirkstoff in der richtigen Menge und zur richtigen Zeit am vorgesehenen Wirkort zur Verfügung. Prinzipiell können bei Kindern die gleichen Applikationswege genutzt werden wie bei Erwachsenen. Verschiedene anatomische und physiologische Besonderheiten des Kindes, besonders bei Früh- und Neugeborenen, schränken jedoch die zur Verfügung stehenden Arzneiformen im Vergleich zu den Erwachsenen erheblich ein.

#### **Häufig ein schwieriger Balanceakt**

Die toxikologische Unbedenklichkeit und Verträglichkeit des Arzneistoffs kann in den meisten Fällen nur durch umfangreiche präklinische Modellexperimente und durch klinische Untersuchungen bei Erwachsenen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung abgeschätzt werden. Der Beweis erfolgt dann durch klinische Studien bei Kindern in unterschiedlichen Entwicklungsstufen. Bei Kindern stellt sich aber bereits vor der ersten Gabe der Arzneizubereitung an ein Kind zusätzlich die Frage nach der Toxizität der verwendeten Hilfsstoffe, da diese in der Vergangenheit und wohl auch in der Zukunft nicht bei Kindern systematisch untersucht werden. Die EMA verlangt daher bereits vor den ersten klinischen Untersuchungen entsprechende Nachweise für die Toxizität von Hilfsstoffen. Es ist ein schwieriger Balance-Akt für die beteiligten Forscher einerseits die Kinder nicht einer Gefahr auszusetzen, aber andererseits diese auch nicht von einem möglicherweise erheblichen medizinischen Fortschritt auszuschließen.

Ein Arzneimittel, dessen Einnahme von Kindern wegen des unangenehmen Geschmacks verschmäht wird, kann in der Praxis nicht wirksam und sicher verwendet werden. Es macht auch wenig Sinn, für diese Arzneizubereitung pharmakokinetische oder klinische Daten zu erheben, weil letztendlich die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs im Wesentlichen von der Compliance des Kindes bei der Einnahme bestimmt wird.

### **Geschmacksmaskierung nicht immer möglich**

Die pharmazeutischen Unternehmen arbeiten daher an unterschiedlichen Methoden der Geschmacksmaskierung von schlecht schmeckenden Arznei- und Hilfsstoffen. Partikel aus diesen Substanzen werden z.B. mit einem im Mund nicht löslichen dünnen, nahezu unsichtbaren Film überzogen oder sie werden in Wirtsmolekülen eingeschlossen, wodurch sie die Geschmacksrezeptoren im Mundraum vor dem Schlucken nicht mehr erreichen können. Fett- oder Wachsmatrices können die Freisetzung des Arzneistoffs im Mundraum reduzieren.

Die Möglichkeiten der Geschmacksmaskierung sind bei Kinderarzneimitteln für den pharmazeutischen Entwickler jedoch leider durch die zum Teil bislang unbekannte Toxizität der Hilfsstoffe eingeschränkt. Außerdem ist die Geschmackstestung, mit der die Effektivität der getroffenen Maßnahmen überprüft werden soll, in der Praxis schwierig durchzuführen. Wenn erst in den klinischen Untersuchungen herauskommt, dass die Kinder das Arzneimittel nicht einnehmen wollen, verliert der pharmazeutische Unternehmer viel Zeit und Geld. Wie soll er aber vor der ersten Anwendung beim Kind die spätere Akzeptanz einschätzen? Die Testung durch Erwachsene hilft in der Regel nicht viel, weil diese die Einnahme von Arzneimitteln gewohnt sind und möglicherweise den bitteren Geschmack sogar mit einer besonders guten Wirkung verbinden.

Die Forscher haben daher elektrochemische Messinstrumente, sogenannte elektronische Zungen, entwickelt (Abb.1), deren Sensoren ähnlich wie Rezeptoren auf der menschlichen Zunge funktionieren und eine Geschmacksprognose für Arzneizubereitungen erlauben sollen. Auch durch isolierte Zellen mit Geschmacksrezeptoren und mit speziellen Fütterungsversuchen bei Ratten wird dies versucht.



**Bildquelle:** T-online.de/Thinkstock by Getty-Images



**Abbildung 1:** Elektrische Zunge der Fa. Insent (Japan), mit einem Mess-Sensor (vergrößert).

In der Abbildung 1 erkennt man die Messmembran (gelb), die eine innere Lösung definierter Zusammensetzung von der Messlösung (außen) trennt und damit ein elektrochemisches Potential erzeugt. Je nach Zusammensetzung der Messmembran können unterschiedliche Geschmacksattribute (z. B. bitter, salzig, sauer, süß) bestimmt werden.

Die Dosierung von Arzneistoffen bei Kindern muss über einen weiten Dosisbereich möglich sein. Nur im Ausnahmefall wird ein pharmazeutischer Unternehmer mehrere Darreichungsformen desselben Wirkstoffs für die unterschiedlichen Altersgruppen entwickeln. Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt daher schon seit einiger Zeit feste, multipartikuläre Arzneiformen für Kinder, die eine hohe Flexibilität in der Dosierung besitzen, zu entwickeln. Hierfür war auch ein Grund, dass die Verwendung von flüssigen Arzneizubereitungen in vielen Ländern der Erde ungünstig beurteilt wird. Wirk- und Hilfsstoffe zersetzen sich häufig unter den dort herrschenden Klimabedingungen. Lagerung und Transport von Flüssigkeiten sind teurer als bei festen Arzneiformen.

Es fehlte jedoch bislang an Belegen, dass die geforderten multipartikulären Darreichungsformen für die Anwendung bei Kindern auch tatsächlich geeignet sind. In einer Serie von drei klinischen Studien mit wirkstofffreien Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm (Abb. 2) gelang uns kürzlich der Nachweis, dass diese kleinen Darreichungsformen sehr viel besser von Kindern akzeptiert werden als bisher gedacht.



**Abbildung 2:** Minitablette mit 2 mm Durchmesser.

In die ersten beiden Studien wurden Kinder zwischen 6 Monaten und 6 Jahren eingeschlossen. Wider Erwarten akzeptierten die Kinder die Minitabletten besser als 3 mL Zuckerlösung. Wir wiederholten die Untersuchung auch bei Früh- und Neugeborenen und stellten ebenfalls eine sehr gute Akzeptanz, sogar z.T. höher als bei älteren Kindern, fest. In weiteren Studien wird nun zu klären sein, wie viele der Minitabletten zugleich eingenommen werden können.

### **Trend geht hin zu Minitabletten**

Einige pharmazeutischen Unternehmen haben aufgrund dieser systematisch konzipierten und durchgeführten Akzeptanzstudien bereits einen Wechsel von der Entwicklung flüssiger Arzneiformen, wie Sirup, Tropfen oder Saft, zur Entwicklung von Minitabletten vollzogen. Die Minitabletten sind auf konventionellen Tablettenmaschinen herzustellen, kommen ohne bedenkliche Hilfsstoffe aus und zeigen meist eine größere Stabilität als die flüssigen Zubereitungen. Gelingt es dann noch, die Minitabletten orodispersibel, d.h. im Mund zerfallend, zu gestalten, ist praktisch eine ideale kindgerechte Arzneiform erreicht: fest und stabil in der Packung und während des Transports und der Lagerung, aber schnell auflösend und den Wirkstoff freisetzend nach der Verabreichung. Orodispersible Arzneiformen können auch diskret ohne Wasser verabreicht werden, so dass viele Kinder die Stigmatisierung durch Altersgenossen oder Lehrpersonal vermeiden.

Kindgerechte Arzneimittel müssen hinsichtlich der Handhabung auch elterngerecht sein, da zumeist die Eltern das Arzneimittel zur Applikation vorbereiten und anschließend bei den Kindern zur Anwendung bringen. Wenn etwa mehrere Minitabletten gleichzeitig verabreicht werden müssen, sind Tablettenzählgeräte sinnvoll, um Fehldosierungen durch Verzählen oder falsches Abmessen zu vermeiden.

### **Informationstexte müssen verständlich sein**

Von Bedeutung sind auch leicht verständliche und eindeutige Anweisungen in den Informationstexten der Arzneimittel, zum Beispiel in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie auf den Faltschachteln. Dies gilt auch und insbesondere, wenn die Eltern der Kinder der deutschen Sprache weniger mächtig sind.

Aus dem komplexen Anforderungsprofil an kindgerechte Arzneizubereitungen ergibt sich die Problematik, dass ein einziges Arzneimittel häufig nicht alle Kriterien zugleich erfüllen kann. In vielen Fällen müssen zunächst mehrere Zubereitungen eines Arzneistoffs für die unterschiedlichen Entwicklungsstufen der Kinder entwickelt werden, so dass die Gewinnspanne der pharmazeutischen Unternehmen sinkt. Es bleibt abzuwarten, ob unser Gesundheitssystem den Mehraufwand für alle Kinderarzneimittel belohnt oder nur die jetzt schon verpflichtende Entwicklung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Falls nicht, wird die Motivation der pharmazeutischen Industrie, weitere verbesserte Arzneimittel für Kinder zu entwickeln, gering ausfallen. Dann werden aber auch auf lange Sicht viele Kinder mit weiterhin ungeeigneten Arzneimitteln behandelt werden.

## Rheuma und Arzneysicherheit für Kinder Ein Modell auch für andere Erkrankungen?

Von Prof. Dr. Kerstin Minden

*Entzündlich-rheumatische Erkrankungen gehören zu den häufigsten chronischen Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Sie betreffen etwa jedes tausendste Kind. Wegen der großen Bedeutung der medikamentösen Behandlung kommt es gerade bei Rheuma entscheiden auf die Arzneysicherheit an.*

Klassische Vertreter des heterogenen Formenkreises rheumatischer Erkrankungen sind die einzelnen Formen der chronischen Gelenkentzündungen (d.h. die verschiedenen Kategorien der juvenilen idiopathischen Arthritis [JIA]) und Bindegewebserkrankungen wie der juvenile systemische Lupus erythematoses oder die juvenile Dermatomyositis. Diesen Erkrankungen ist gemeinsam, dass sie mit Schmerzen, Müdigkeit, Einschränkungen der Alltagsfunktion und Entwicklung der betroffenen Kinder und Jugendlichen einhergehen sowie ein hohes Risiko für Folgeschäden an den Gelenken und Organen bergen. Noch vor etwa 50 Jahren führten sie schicksalhaft zu dauerhaften Behinderungen und verkürzten die Lebenserwartung der Betroffenen z.T. erheblich. Mittlerweile lassen sich diese Erkrankungen sehr gut behandeln, wenngleich noch nicht heilen. Neue Therapiestrategien und innovative Medikamente (wie die Biologika) gestatten heutzutage in der Mehrheit der Erkrankten ein vollständiges Zurückdrängen des rheumatischen Entzündungsprozesses und gewährleisten, dass die Kinder und Jugendlichen ein weitgehend normales Leben führen können. Ihre Lebensperspektive hat sich dadurch entscheidend verbessert.

### Beeindruckende Studienlage

Voraussetzungen für die Verbesserung der medizinischen Versorgung und gesundheitlichen Situation der rheumakranken Kinder und Jugendlichen waren die EU-Initiative „Better Medicines for Children“ (2002) und Gesetzesänderungen, die Untersuchungen von Arzneimitteln bei Kindern explizit forderten. So wurden allein für die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) in den vergangenen 15 Jahren über 30 randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von konventionellen und biologischen krankheitsmodifizierenden Medikamenten (Disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs) durchgeführt. Sie trugen dazu bei, dass heute 10 (darunter 5 Biologika) und nicht mehr nur 3 DMARDs für die Behandlung dieser Kinder zur Verfügung stehen. Aufgrund der Seltenheit der einzelnen rheumatischen Erkrankungen, deren Prävalenz nahezu ausnahmslos unter 1:2000 liegt, stellt die Durchführung klinischer Studien allerdings eine erhebliche Herausforderung dar.

### Wo liegen die potentiellen Risiken?

Es verwundert deshalb nicht, dass die Zulassungsstudien für Biologika relativ kleine Patientenkollektive einschlossen (mit Fallzahlen von 69 bis 190), die über vergleichsweise kurze Zeiträume (von 150-450 Patientenjahren) beobachtet wurden. Insofern ist das Wissen zu Nebenwirkungen und Risiken dieser Substanzen auch nach deren Zulassung unzureichend. Noch lückenhafter sind die Kenntnisse zur Sicherheit von Pharmaka, die bei anderen Indikationen, wie den juvenilen Kollagenosen, ohne vorherige Prüfung bei Kindern und Jugendlichen bzw. Zulassung (und deshalb off-label) eingesetzt werden.

Trotzdem erwarten Rheumapatienten und ihre Eltern, wie alle anderen Familien chronisch kranker Kinder auch, eine adäquate Aufklärung und konkrete Informationen zu potenziellen Risiken der eingesetzten Arzneimittel. Das stellt Kinder- und Jugendrheumatologen vor eine nahezu unlösbare Aufgabe. Die Behandler müssen nämlich auch zu möglichen Auswirkungen einer jahrelangen (ggf. sogar lebenslangen) Medikamentenexposition Stellung beziehen. Denn obwohl die meisten Patienten unter einer antirheumatischen Therapie entzündungsfrei werden, dauert die Entzündungsfreiheit nach Absetzen der Medikamente selten lange an.

Dementsprechend bedürfen mindestens die Hälfte der Patienten mit chronischen Gelenkentzündungen oder Bindegewebserkrankungen auch im Erwachsenenalter, manchmal sogar lebenslang, einer medikamentösen Therapie. Das wirft Fragen zur Langzeitsicherheit der eingesetzten Substanzen auf.

Beantworten lassen sich solche Fragen nur durch eine umfassende und kontinuierliche Rückmeldung zu unerwünschten Wirkungen von Medikamenten aller am Behandlungsprozess Beteiligten (Angehörigen der Gesundheitsberufe, Patienten, Angehörigen), die auch in der Zeit jenseits des Kindes- und Jugendalters der Patienten fortgeführt wird.

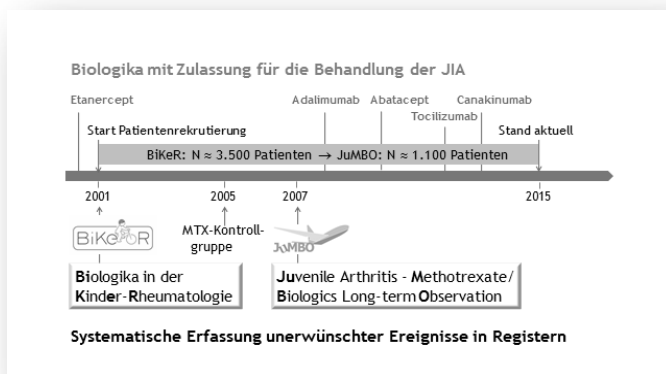
### Nationale Pharmakovigilanzmaßnahmen in der Kinderrheumatologie



Um das bestehende Informationsdefizit zu verringern, wurde mit der Einführung des ersten biologischen DMARDs vor nunmehr 15 Jahren ein aktives Erfassungssystem zur Registrierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Kinderrheumatologie etabliert. Das JIA-Register BiKeR (Biologika in der Kinder-rheumatologie) wurde gestartet.

Zunächst wurden nur Kinder und Jugendliche bei Beginn einer Therapie mit Enbrel® (dem ersten zugelassenen Biologikum für die JIA) aufgenommen. Nach Zulassung von Methotrexat (MTX) für die polyartikuläre JIA in 2005 wurde es dann auch für Patienten geöffnet, die neu auf MTX eingestellt wurden. Außerdem werden inzwischen auch mit anderen Biologika (d.h. Humira®, Orenzia®, Roactemra®, Ilaris®) therapierte Patienten in BiKeR erfasst.

Eine Fortsetzung erfuhr BiKeR im Jahr 2007 durch das Anschlussregister JuMBO (Juvenile arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation), in das Patienten mit Erreichen des 18. Lebensjahres bzw. bei Verlassen der kinderrheumatologischen Betreuung aufgenommen werden. Mit diesem Folgeregister wird eine Beobachtung der Patienten bis ins Erwachsenenalter gewährleistet und damit eine Erfassung von Langzeitnebenwirkungen bzw. auch von Reaktionen mit längerer Latenz möglich gemacht.



### Register liefern wertvolle Erkenntnisse

Beide Register befragen halbjährlich Patienten und Ärzte zu UAW und zu Gründen für Therapiewechsel, darüber hinaus zum Gesundheitszustand der Patienten, zur Krankheitsaktivität und aktuellen Therapie. Die gemeldeten UAWs werden nach einer internationalen Nomenklatur kodiert (MedDRA), nach Schweregrad graduiert und hinsichtlich eines möglichen kausalen Zusammenhangs mit der Therapie, die der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses (bzw. jemals) erhielt, bewertet. Auf Ereignisse von besonderem Interesse, deren Auftreten in möglichem Zusammenhang mit einer bestimmten Therapie stehen könnte, wird besonderes Augenmerk gelegt. Zu diesen gehören u.a. bösartige Erkrankungen und schwere bzw. medizinisch bedeutsame Infektionen.

Sie werden detailliert mit speziellen Meldeformularen erfasst. Alle beobachteten schweren unerwünschten Ereignisse (SUEs) werden halbjährlich an die Herstellerfirmen gemeldet, welche die Daten an die europäische Arzneimittelagentur (EMA) weiterleiten und die Register (mit unconditional grants) unterstützen.

Damit tragen die Register wesentlich zur Pharmakovigilanz in der Kinderrheumatologie bei. Die Register übersehen bisher insgesamt ca. 15.000 Patientenbeobachtungsjahre. Sie haben mit derzeit über 4000 Patientenexpositionsjahren umfangreichere Sicherheitsdaten als die Zulassungsstudie für das bislang am häufigsten in der Kinderrheumatologie angewandte Biologikum Etanercept geliefert.

### Unerwünschte Ereignisse bleiben nicht aus

Das in BiKeR/JuMBO erfasste Spektrum unerwünschter Ereignisse bei Patienten unter Etanercept umfasste in 2011 insgesamt 189 schwere UAW (= 4,5 SUEs/100 Expositionsjahre), davon weniger als 10% in möglichem Zusammenhang zur Therapie. Unter den schweren Ereignissen waren auch Malignome, auf die besonderes Augenmerk gelegt wird. Gerade das Risiko einer Tumorbildung bei Einsatz biologischer Rheuma-Medikamente im Kindes- und Jugendalter hat die Öffentlichkeit in den letzten Jahren sehr beschäftigt, nachdem im Jahr 2009 die

amerikanische Zulassungsbehörde eine Warnmeldung hinsichtlich eines möglicherweise unter Biologika höheren Tumorrisikos bei Kindern mit JIA veröffentlichte.

Zu einer Entkräftung dieser Bedenken trugen nun die Biologikaregister bei. Eine aktuelle Analyse der BiKeR- und JuMBO-Daten von über 3.000 Patienten, darunter 1.000 Erwachsenen mit einer Beobachtungsdauer von bis zu 13 Jahren, wies zwar im Vergleich zur altersentsprechenden Bevölkerung ein etwa dreifach höheres Tumorrisiko für die JIA-Patienten nach. Dieses Risiko wurde aber als therapieunabhängig eingeordnet. Die Daten gehen mit den Ergebnissen von sechs weiteren - bisher veröffentlichten Studien - an insgesamt über 20.000 Patienten mit juveniler Arthritis konform. Nach diesen liegt bei der JIA ein 2-4fach höheres Risiko für maligne Erkrankungen vor, welches heute als krankheits- und nicht therapiebedingtes und deshalb als Hintergrundrisiko bei der JIA angesehen wird.

### **Langzeitbeobachtungen erforderlich**

Des Weiteren konnten anhand der Register die Risiken für das Auftreten schwerer Infektionen und bestimmter autoimmunvermittelter Erkrankungen (wie z.B. entzündlicher Darmerkrankungen) bei mit bestimmten Rheumamedikamenten behandelten Kindern kalkuliert werden. Damit haben die Register bereits wertvolle Informationen zur Medikamentensicherheit in der Kinderrheumatologie vermittelt, die sich übrigens nicht nur auf neu zugelassene Substanzen (wie bestimmte Biologika), sondern auch auf seit langem angewandte konventionelle Therapeutika, wie Methotrexat, beziehen. Natürlich ermöglichten sie im Hinblick auf ihre Laufzeit und Zahl eingeschlossener Patienten noch keine abschließende Sicherheitsbewertung der heute angewandten Substanzen. Eine Fortführung der standardisierten Langzeitbeobachtung von Patienten in diesen Registern wird helfen, durch die Erfassung auch seltener und sehr seltener Ereignisse, die mit zeitlicher Latenz auftreten, sowie der Langzeitprognose der Patienten das Nutzen-Risiko-Profil von Rheumamedikamenten noch besser bewerten zu können.

### **Internationale Biologikaregister in der Kinderrheumatologie**

Nationale Register sind aufgrund der Seltenheit der rheumatischen Erkrankungen und schweren unerwünschten Ereignisse bei speziellen Fragestellungen auf eine internationale Kooperation angewiesen. Wie gut die internationale Zusammenarbeit zwischen Biologikaregistern funktionieren kann, haben die großen Biologikaregister aus der internistischen Rheumatologie vor Augen geführt. Erste Wege in diese Richtung wurden mit dem europaweiten webbasierten JIA-Pharmakovigilanz-Register „Pharmachild“ eingeschlagen. Dieses wurde von 2011 bis 2014 durch die europäische Studienorganisation PRINTO mit Finanzierung der EU aufgebaut. Es kooperiert mit den bestehenden nationalen Registern und ermöglicht Ländern ohne eigenes Register eine Erfassung von UAW bei Kindern mit JIA. Außer in Deutschland wurden JIA-Biologikaregister auch in anderen europäischen Ländern implementiert, z.B. die „BSPAR Etanercept Cohort Study“ und „Biologics for Children with Rheumatic Diseases Study (BCRD) – the extended biologics study“ in Großbritannien und das „Dutch Arthritis and Biologics in Children (ABC) Register“ in den Niederlanden.

Auch in den USA wurde ein Pharmakovigilanzregister (CARRA Consolidated Safety Registry = CoRe) etabliert. Letzteres nutzt das CARRA- (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) Register, um UAW bei der Behandlung juveniler rheumatischer Erkrankungen zu erfassen.

Sowohl in Europa als auch in Nordamerika sind somit Strukturen für eine aktive Pharmakovigilanz in der Kinderrheumatologie geschaffen worden. Diese Krankheits- bzw. Biologikaregister tragen maßgeblich zum Erkenntnisgewinn bei, wie sicher im Kindes- und Jugendalter eingesetzte Rheumamedikamente sind.

Mit der Beobachtung der Patienten mit juvenilen Erkrankungen über das Jugendalter hinaus stellen sie sich zudem den Herausforderungen der Transition und Akquise von Langzeit-sicherheits- und Prognosedaten.

### **Fazit und Schlussfolgerung**

Mit den Maßnahmen der systemischen Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen im klinischen Alltag haben die etablierten Kinderrheumaregister die Pharmakotherapie im Kindesalter an Rheuma Erkrankter sicherer gemacht. Frei von Risiken oder Nebenwirkungen ist sie aber dennoch nicht.

Das BiKeR-Register wird in Sankt Augustin von Prof. Dr. Gerd Horneff geführt und von den Firmen Pfizer, Abbvie und Chugai unterstützt, das am DREFZ geführte JUMBO-Register wird von den Firmen Pfizer und Abbvie durch einen unconditional grant unterstützt.

Literatur beim Verfasser.

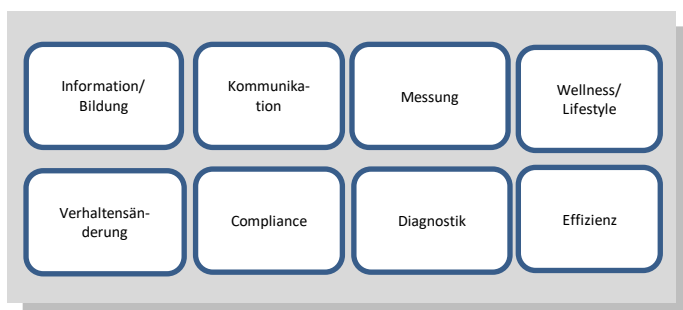


## Arznei-Apps für Kinder und Jugendliche Ein Zukunftsmodell für junge Menschen?

Von Kai Sostmann und Stephan Lobitz

*Smartphones sind zum selbstverständlichen Begleiter von deutschen Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren geworden. Doch wie hoch ist deren Nutzen speziell für Gesundheits-Applikationen und die digitale Gesundheitsversorgung?*

85 bis 90 Prozent aller Jugendlicher besitzen laut Bitkom-Studie (Stand 2015) bereits ein derartiges Endgerät mit der Leistungsfähigkeit eines Desktop-Rechners und hochauflösendem Bildschirm.



**Abbildung 1:**  
Anwendungsfelder von Apps mit Gesundheitsbezug.

Zugleich entwickelt sich der Markt für mobile, digitale Gesundheitsapplikationen rasant (eHealth). Daraus leiten viele etablierte und neue Unternehmen der Gesundheitsbranche neue Versorgungsszenarien ab, die unter dem Begriff digitale Gesundheitsversorgung zusammengefasst werden können. Mobile Anwendungen in diesem Bereich, die auf Smartphones eingesetzt werden können, werden im weiteren kurz Apps genannt. Die Anwendungsfelder von Applikationen mit Gesundheitsbezug im erweiterten Sinne, lassen sich in die in Abbildung 1 genannten Kategorien gliedern. Diese basieren auf den vielfältigen Funktionalitäten der Smartphones. Eingebaute Sensoren erlauben die Messung von Bewegungsmustern, Wegstrecken, Schrittzahlen, wie auch die Erfassung von Körperfunktionen. Die Erweiterbarkeit der Geräte erlaubt den Anschluss von Zusatzgeräten, die beispielsweise Blutzuckermessungen erlauben. Befunde können in elektronischen Patientenakten dokumentiert werden. Durch die eingebaute Kamera können Befunde direkt erhoben und zur weiteren Diagnostik an Ärztinnen und Ärzte weitergeleitet werden. Die Kamera kann ebenfalls zur Videokommunikation mit Gesundheitsdienstleistern, beispielsweise Onlinecoaches von Krankenkassen eingesetzt werden.

### Apps für gesundheitliche Zwecke

Der Schwerpunkt unter der 200.000 bereits existierenden Gesundheits-Applikationen liegt auf dem Wellnessbereich, mit hohen monatlichen Zuwachsraten. Die meisten dieser Apps wurden bisher für den englischen Sprachraum entwickelt und wenden sich primär an Erwachsene. Mittlerweile geben über 50 Prozent der Smartphone Nutzer an, Apps für gesundheitliche Zwecke einzusetzen. Diese Umfragen beziehen sich vornehmlich auf Erwachsene. Untersuchungen zeigen, dass den meisten dieser Apps keine gesundheitstheoretischen Konzepte zugrunde liegen. Das Besondere dieser eher dem Bereich Wellness zuzuordnenden Anwendungen liegt daher weniger in deren direkten gesundheitlichen Nutzen begründet, als vielmehr in der Tatsache, dass die Anwendungen nachweislich einen positiven Einfluss auf das Gesundheitsbewusstsein- und-verständnis ihrer Nutzer und Nutzerinnen nehmen können.

### Neue Potentiale durch Online Communities

Eine weitere Stärke des Einsatzes von Gesundheits-Apps für chronisch kranke Patienten kann der Einsatz von Community-Funktionen sein. Neben den Kommunikationsmöglichkeiten mit Fachpersonal, können die Nutzer beispielsweise mit Patienten und Angehörigen in Kontakt treten, die an der gleichen Erkrankung leiden. So konnten Bannink et al für Mütter von Kindern mit seltenen Erkrankungen zeigen, dass die Nutzung einer Online-Community für den Austausch mit anderen Eltern von erkrankten Kindern die Eltern durch die emotionale Unterstützung nachweislich psychisch weniger anfällig für

Belastungssymptome durch die Erkrankung ihrer Kinder sind. Für den Bereich der Arzt-Patienten-Kommunikation existieren Anwendungen für spezielle Patientengruppen wie zum Beispiel Kinder mit Sichelzellanämie, die über die App die Kommunikation mit den Ärzten aus der Sprechstunde direkt herzustellen vermögen und in der App wesentlich detaillierter als zuvor Symptome dokumentieren, um diese mit den Ärzten zu besprechen.

Die Compliance Domäne betrifft unmittelbar den Bereich der Arzneimitteltherapie. Die meisten Anwendungen verwenden einfache mechanistische Prinzipien, wie Wecker zur Erinnerung an die Medikamenteneinnahme, um einen Effekt bei den Anwendern zu erzielen. Nur wenige Anwendungen sind spezifisch für den medizinischen Bereich oder noch spezieller auf die gesundheitlichen Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen verschiedener Altersgruppen zugeschnitten.

### **Nur wenige Zulassungen als Medizinprodukt**

Insbesondere Jugendliche haben einen großen Bedarf, da sie mit zunehmendem Lebensalter selbst die Verantwortung für ihre Therapie übernehmen. Zugleich beginnt mit zwölf Jahren die pädagogisch empfohlene Altersgrenze für den sinnvollen Einsatz von Smartphones bei Patienten. Die Zahl der medizinisch anwendbaren mobilen Software-Applikationen für den Bereich der Kinder- und Jugendmedizin beschränkt sich auf einige Dutzend Anwendungen, für die beiden dominierenden Betriebssysteme Android und IOS. Von diesen besitzen wiederum nur weniger als Dutzend eine Zulassung als Medizinprodukt. Einen echten Wirkungsnachweis haben nur wenige mobile Gesundheitsapplikationen bisher erbracht. Dies ist aber unbedingt notwendig, um einer absehbaren Fehlentwicklung für die Versorgung von Kindern und Jugendlichen entgegen zu wirken. Daher müssen die gegenwärtigen Bemühungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie für Kinder- und Jugendliche auf den Bereich der digitalen Gesundheitsversorgung ausgedehnt werden.

### **Apps auf Rezept**

Bei vielen Apps besteht über die reine Informationsvermittlung hinaus der Möglichkeit, die Wirksamkeit von pharmakologischen Substanzen zu unterstützen oder gesundheitlich relevantes Verhalten in der Prävention von Erkrankungen oder in deren Behandlung zu begleiten. Damit medizinische Apps eine Wirkung auf das Gesundheitsverhalten entfalten, müssen sie den gleichen Entwicklungszyklus unterliegen, denen auch traditionelle Medizinprodukte unterworfen werden.

Bei der Konzeption und Entwicklung digitaler Gesundheitsapplikationen müssen etablierte Theorien aus dem Bereich der Gesundheitsversorgung eingesetzt werden und durch medizinisches Fachpersonal mit lebensnahen Praxisanleitungen kombiniert werden (Blended Health). Reine online Interventionen haben sich als nicht hilfreich erwiesen. In Kombination mit direktem und indirektem (online) Kontakt zu den Therapeuten weisen sie aber einen erhöhten Nutzen auf. Eine Verbesserung medizinischer Outcomes entsteht im Bereich der Kommunikation durch den Einsatz von medizinischen Online-Interventionen, die sich zum Beispiel in der Behandlung von Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen (Depressionen oder Alkoholabhängigkeit) als wirksam erwiesen haben. Ein Blended Health-Ansatz in diesem Bereich bedeutet, dass die digitalen Interventionen mit den Arztvisiten verbunden werden müssen. Zur Steigerung der Therapieadhärenz wurde dies unter anderem im Bereich der Hämatologie, Diabetologie und der Adipositasbehandlung erprobt.

### **Anforderungen an den Datenschutz**

Beispielsweise kann durch die Kombination von gezielt zu diesem Zweck gesendeten Textnachrichten mit medizinischer Beratung vor Ort eine Verbesserung der Therapieadhärenz bei der Einnahme von Medikamenten bei Kindern mit Sichelzellerkrankung erreicht werden. Damit die Apps verordnungsfähig werden, müssen sie den Kriterien des Medizinproduktegesetzes gerecht werden. Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat ebenso wie das amerikanische Pendant, die FDA valide Empfehlungen für die Definition von Apps als Medizinprodukt gegeben. Diese schließen bereits Apps, die interaktive Informationsvermittlung beinhalten, ohne therapeutische Ansätze, in diese Definition ein. Dies trifft auf die meisten gesundheitsrelevanten Apps zu. Damit würden datenschutzrechtlich hohe Sicherheitsanforderungen gewährleistet, denen die meisten Lifestyle Apps nicht gerecht werden. Dehling et al wiesen nach, dass viele Apps diesem Faktor noch zu wenig Wert beimessen. Eine sichere App zeichnet sich durch Datenverschlüsselung auf dem Smartphone selbst aus. Außerdem sollte sie Dritten nur Zugriff auf die Daten gewähren, sofern dies durch den Eigner der App selbst freigegeben wurde.

### Von der Entwicklung zum Studiendesign

Ein Erfolgsfaktor für die erfolgreiche Entwicklung von medizinisch wirksamen Apps ist der Einbezug der Patienten bereits während der ersten Schritte der Entwicklung. Dieser Ansatz wird User-centered Design (UX) genannt. Die App mySugr (mysugr.com) wird beispielsweise seit 2010 unter der Leitung von Diabetes-Patienten mit entwickelt. Neben der reinen Erfassung der Messwerte und Abbildung in einer elektronischen Patientenakte, kann die Compliance durch Kommunikation mit dem Gesundheitspersonal und den Erfahrungsaustausch mit anderen Erkrankten gesteigert werden. Dieser kombinierte Ansatz zeigte eine Verbesserung der HbA1c-Werte gegenüber der Vergleichsgruppe ohne App-Intervention. Die Behandlungsstrategien müssen für jede Patientengruppe neu überprüft und angepasst werden. Aktuelle Programmieretechniken und Erkenntnisse aus dem Bereich des Industriedesigns erleichtern die Erprobung neuer Apps. Die Patientenzentrierung bei der Entwicklung der Benutzeroberfläche ist für den Erfolg einer App entscheidend. Momentan wird die Nutzung der meisten kommerziellen Apps bereits nach wenigen Tagen oder Wochen wieder beendet (BITKOM). Für den nachhaltigen Einsatz medizinischer Apps werden kurze Entwicklungsschritte mit direkter Erprobung des Designs der Anwenderoberfläche noch vor der klinischen Erprobungsphase mit den potenziellen Anwendern empfohlen. Die Wünsche der Nutzer werden durch neue Programmieretechniken in kurzen Zeiträumen umgesetzt, um die neue Version dann wiederum direkt mit den Patienten zu erproben.

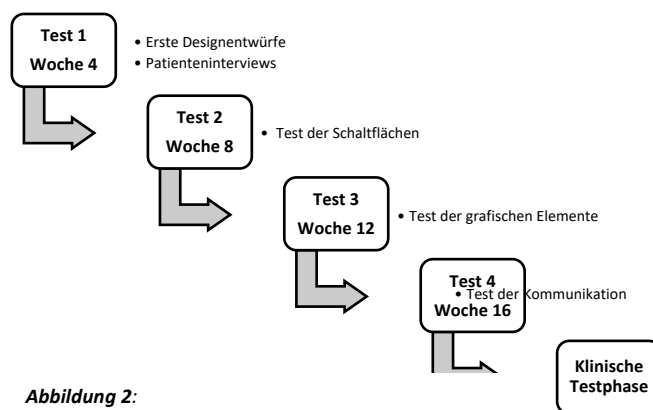


Abbildung 2:  
User-centered Design für medizinische Apps

Abbildung 2 zeigt exemplarisch, wie innerhalb von vier Monaten unter direktem Einbezug der Patienten in allen Entwicklungsstufen eine App bis in die klinische Überprüfungsphase entwickelt werden kann.

### Ausblick

Die Ausführungen zeigen, dass die Bemühungen für eine Verbesserung der Arzneimitteltherapie bei Kinder- und Jugendlichen gleichfalls auf den Bereich der mobilen digitalen Gesundheitsapplikationen angewendet werden sollten. Grundsätzlich muss die Forderung aufgestellt werden, Apps mit ernsthaftem medizinischem Anspruch generell als Medizinprodukte zuzulassen und dabei die speziellen Anforderungen von Kinder- und Jugendlichen in verschiedenen Altersgruppen zu berücksichtigen. Deren therapeutische Wirksamkeit muss mit klinischen Studien belegt und abrechnungsfähigen Leistungsziffern unterlegt werden. Patientenzentrierung wird durch den Einsatz neuer Entwicklungskonzepte wie dem User-centered Design Ansatz mit sehr kurzen Entwicklungszyklen gewährleistet. An diese müssen die neu zu entwickelnden klinischen Studiendesigns angepasst werden. Dies würde sicherstellen, dass diese Apps auch den hohen datenschutzrechtlichen Anforderungen, die an Medizinprodukte gestellt werden, gerecht werden müssten. Zukünftige Szenarien für digitale Gesundheitsapplikationen liegen zum einen in einer Verbesserung der Therapieadhärenz durch ein vertieftes Krankheitsverständnis und durch die Stärkung der Kommunikation zwischen medizinischen Fachpersonal und jugendlichen Patienten. In modernen Therapieansätzen können medizinische Apps im Zusammenspiel mit Pharmakotherapie einen Zusatznutzen für diese Patientengruppe entfalten, der der Wirksamkeit pharmakologischer Interventionen gleichkommt oder diese unterstützt. Voraussetzung dafür ist, dass ihre Wirksamkeit auf Basis klinischer Studien belegt wird. Dafür müssen auf beiden Seiten - Forschung wie ärztlicher Praxis - die Grundlagen geschaffen werden. Seitens der Ärzteschaft müssen Erfahrungen und Kenntnisse in der Anwendung von empfehlenswerten und

verschreibungspflichtigen digitalen Gesundheitsanwendungen gesammelt werden, um diese ihren Patienten zukünftig sicher verordnen zu können.

### Literatur

Bitkom Studie Kinder und Jugend 3.0; [https://www.bitkom.org/Presse/Anh%C3%A4nge-an-PIs/2014/April/bitkom\\_pk\\_kinder\\_und\\_jugend\\_3\\_0.pdf](https://www.bitkom.org/Presse/Anh%C3%A4nge-an-PIs/2014/April/bitkom_pk_kinder_und_jugend_3_0.pdf)

Bannink R, Broeren S, Joosten-van Zwanenburg E, van As E, van de Looij-Jansen P, Raat H; Effectiveness of a Web-Based Tailored Intervention (E-health4Uth) and Consultation to Promote Adolescents' Health: Randomized Controlled Trial; *J Med Internet Res* 2014;16(5):e143

Shah N, Jonassaint J, De Castro L. Patients welcome the Sickle Cell Disease Mobile Application to Record Symptoms via Technology (SMART). *Hemoglobin*. 2014;38(2):99-103. doi: 10.3109/03630269.2014.880716. Epub 2014 Feb 10.

Cho J, Park D, Lee HE; Cognitive Factors of Using Health Apps: Systematic Analysis of Relationships Among Health Consciousness, Health Information Orientation, eHealth Literacy, and Health App Use Efficacy; *J Med Internet Res* 2014;16(5):e125

Hilliard ME1, Hahn A, Ridge AK, Eakin MN, Riekert KA. User Preferences and Design Recommendations for an mHealth App to Promote Cystic Fibrosis Self-Management. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2014 Oct 24;2(4):e44. doi: 10.2196/mhealth.3599.

Orientierungshilfe Medical Apps; Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte; Online [http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Abgrenzung/medical\\_apps/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Abgrenzung/medical_apps/_node.html)

Estepp JH, Winter B, Johnson M, Smeltzer MP, Howard SC, Hankins JS. Improved hydroxyurea effect with the use of text messaging in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Nov;61(11):2031-6. doi: 10.1002/pbc.25177. Epub 2014 Aug 17.

Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M; Mobile Health Applications for the Most Prevalent Conditions by the World Health Organization: Review and Analysis; *J Med Internet Res* 2013;15(6):e120

Dehling T, Gao F, Schneider S, Sunyaev A.; Exploring the Far Side of Mobile Health: Information Security and Privacy of Mobile Health Apps on iOS and Android. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2015 Jan 19;3(1):e8. doi: 10.2196/mhealth.3672

Brannon EE, Cushing CC.; Is There an App for That? Translational Science of Pediatric Behavior Change for Physical Activity and Dietary Interventions: A Systematic Review. *J Pediatr Psychol*. 2014 Dec 13. pii: jsu108.

## Weitergehende Fragen? Nehmen Sie Kontakt auf

Dr. med. Stefanie Breitenstein  
Bayer Pharma Aktiengesellschaft  
Global Clinical Leader Pediatric Development  
Cardiovascular & Coagulation  
E-Mail: [stefanie.breitenstein@bayer.com](mailto:stefanie.breitenstein@bayer.com)

Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz  
Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
E-Mail: [Joerg.Breitzkreutz@uni-duesseldorf.de](mailto:Joerg.Breitzkreutz@uni-duesseldorf.de)

Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf  
Klinik für Kinder und Jugendliche  
HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden  
E-Mail: [Markus.Knuf@helios-kliniken.de](mailto:Markus.Knuf@helios-kliniken.de)

Prof. Dr. med. Stephanie Läer  
Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
E-Mail: [Stephanie.laeer@uni-duesseldorf.de](mailto:Stephanie.laeer@uni-duesseldorf.de)

Dr. med. Dirk Mentzer  
Leiter des Referates Arzneimittelsicherheit  
Vorsitzender im Päd. Komitee der EMA  
Paul-Ehrlich-Institut  
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
E-Mail: [mendi@pei.de](mailto:mendi@pei.de)

Prof. Dr. med. Kerstin Minden  
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Charité,  
Universitätsmedizin Berlin, Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie  
E-Mail: [minden@drfz.de](mailto:minden@drfz.de)

Hermine Nock  
Geschäftsführerin Bundesverband Herzranke Kinder e.V. (BVHK)  
E-Mail: [h.nock@bvhk.de](mailto:h.nock@bvhk.de)

Monika Reif-Wittlich  
Geschäftsführerin JUVEMUS e.V.  
E-Mail: [reif-wittlich@gmx.de](mailto:reif-wittlich@gmx.de)

Dr. Thorsten Ruppert  
Senior Referent  
Grundsatzfragen Forschung/Entwicklung/Innovation  
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)  
E-Mail: [t.ruppert@vfa.de](mailto:t.ruppert@vfa.de)

Raimund Schmid  
Geschäftsführer von Kindernetzwerk e.V.  
E-Mail: [schmid@kindernetzwerk.de](mailto:schmid@kindernetzwerk.de)

Kai Sostmann  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
E-Mail: [Kai.Sostmann@charite.de](mailto:Kai.Sostmann@charite.de)  
und  
Stephan Lobitz  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
E-Mail: [Stephan.Lobitz@charite.de](mailto:Stephan.Lobitz@charite.de)

# *Alles was Recht ist*

## **Impressum**

Herausgeber

**knw Kindernetzwerk e.V.**

Dachverband der Selbsthilfe von Familien  
mit Kindern und jungen Erwachsenen  
mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen

Hanauer Straße 8

63739 Aschaffenburg

Telefon: 0 60 21/1 20 30

E-Mail: [info@kindernetzwerk.de](mailto:info@kindernetzwerk.de)

Internet: [www.kindernetzwerk.de](http://www.kindernetzwerk.de)

### **Spendenkonto**

Sparkasse Aschaffenburg-Alzenau

Spendenkonto-Nr. 924 290

IBAN DE0279550000000924290

BIC BYLADEM1ASA

### **Vorstand**

Dr. Annette Mund (1. Vorsitzende)

Julia Rebbert (1. Stellvertretende Vorsitzender)

Volker Koch (2. Stellvertretender Vorsitzender)

Dr. Richard Haaser (Kassenwart)

Dr. Theodor Michael (Schriftführer)

Prof. Dr. Dr. h.c. Hubertus von Voß (Ehrevorsitzender)

### **Geschäftsführer**

Dipl. Volkswirt Raimund Schmid

### **Gestaltung**

Hartmut Kreutz

### **Fotos**

Hartmut Kreutz

### **Druck**

Kindernetzwerk e.V.

### **Stand**

März 2017

(Neugestaltung Oktober 2018)