



# 1. Einleitung

## 1.1. Off-label und unlicensed use

Im Jahr 2009 waren von 500 Mio. Einwohnern der 27 EU-Staaten 15,6% (78 Mio.) 14 Jahre oder jünger (Eurostat, 2011). Ungefähr ein Drittel hiervon (26 Mio.) ist jünger als 5 Jahre - eine Zahl, vergleichbar mit der Gesamtbevölkerung Belgiens und der Niederlande. Doch sofern eine Krankheit keine ausgeprägte Prävalenz in Kindern und Jugendlichen zeigt, werden indizierte Arzneistoffe aus mehreren Gründen oft nicht für Kinder zugelassen (Nahata und Allen Jr, 2008). Zum einen sind für die Erschließung eines relativ kleinen Absatzmarktes hohe Investitionen nötig, zum anderen stellen klinische Studien mit Kindern besondere Ansprüche hinsichtlich regulatorischer Vorgaben und juristischer Haftung (Nahata und Allen Jr, 2008). Zwar erlaubt das deutsche Arzneimittelgesetz seit 2004 Studien mit Kindern auch ohne gesicherten Individualnutzen, doch bleibt es schwierig, ausreichende Patientenzahlen in allen pädiatrischen Altersgruppen zu erreichen.

In der Konsequenz fehlen speziell bei der Therapie schwerer Erkrankungen im Kindesalter kindgerechte Arzneimittel. Medikamente werden daher außerhalb ihrer zugelassenen Bestimmung (*off-label use*), in veränderter Darreichungsform oder als Rezepturarzneimittel im Rahmen eines Therapieversuchs (*unlicensed use*) eingesetzt (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Definition *des unlicensed-* und *off-label use* nach Hermes *et al.* (2010) und Conroy *et al.* (1999)

<i>unlicensed use</i> Veränderung eines Arzneimittels oder Herstellung eines Rezepturarzneimittels	<i>off-label use</i> Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels, die nicht durch die Zulassung abgedeckt ist
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abgabe in anderer Darreichungsform</li> <li>▪ Herstellung eines Rezepturarzneimittels aus einem Fertigarzneimittel</li> <li>▪ klinische Prüfpräparate vor der Zulassung</li> <li>▪ Gabe von Arzneizubereitungen aus Chemikalien / Arzneistoffen im Rahmen eines Therapieversuchs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ abweichende Dosierung (höhere Dosen, kürzere Dosierintervalle)</li> <li>▪ Gabe an Patientengruppen, für die das Präparat nicht zugelassen ist</li> <li>▪ Gabe trotz ausdrücklicher Kontraindikation</li> <li>▪ Gabe auf alternativem Applikationsweg</li> </ul>



Die Problematik wurde Ende der 60er Jahre in den USA thematisiert und der Begriff der „therapeutischen Waisen“ (*therapeutic orphans*) geprägt (Shirkey, 1968). Wie verbreitet diese Praxis in Europa ist, zeigte eine Studie in fünf europäischen Krankenhäusern (Conroy *et al.*, 2000). Ihr zufolge erhielten 67% der Patienten auf pädiatrischen Stationen mindestens ein Medikament außerhalb der zugelassenen Bestimmung. Andere, zur gleichen Zeit durchgeführte Studien in Großbritannien und Israel ermittelten 36 bzw. 42% (Turner *et al.*, 1998; Gavrilov *et al.*, 2000). Von niedergelassenen Pädiatern in Frankreich erhielten 56 bzw. 42% der Patienten mindestens ein Medikament außerhalb der Zulassung verordnet (Chalumeau *et al.*, 2000; Horen *et al.*, 2002). Aktuellere Studien lassen den Schluss zu, dass sich an der Situation nicht viel geändert hat. Sie stellten in Deutschland, Finnland und Schweden mit 61, 76 und 67% ein vergleichbares Ausmaß fest (Hsien *et al.*, 2008; Lindell-Osuagwu *et al.*, 2009; Olsson *et al.*, 2011).

Studien aus der stationären wie ambulanten Pädiatrie zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Kindern, wenn sie mit Medikamenten außerhalb der Zulassung behandelt werden (Turner *et al.*, 1998; Horen *et al.*, 2002). Einer dänischen Studie zufolge waren 17% der berichteten UAW mit *off-label use* assoziiert, bei Herz-Kreislauf-Medikamenten sogar 42% (Aagaard und Hansen, 2011). In ihrem Review fanden Mason *et al.* (2011) allerdings einen eindeutigen Zusammenhang nicht bestätigt.

## 1.2. EU-Verordnung 1901/2006

Mit der im Januar 2007 in Kraft getretenen EU Verordnung 1901/2006 reagierte die Europäische Kommission auf die aufgezeigten Missstände in der Arzneimittelversorgung von Kindern (EU, 2006). Ihr Ziel ist es, die Verfügbarkeit von Arzneimitteln sowie die Qualität von für Kinder zugelassenen Medikamenten zu steigern. Für neue Arzneistoffe soll dies durch Auflagen bei der Zulassung erreicht werden. Daneben sollen finanzielle Anreize die pharmazeutischen Unternehmen bewegen, für bereits zugelassene Wirkstoffe geeignete Darreichungsformen anzubieten oder neue klinische Studien durchzuführen.

Die Verordnung gliedert sich in drei wesentliche Bausteine:

### Neue Wirkstoffe (Artikel 7):

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens für ein Produkt mit neuem Wirkstoff muss ein pädiatrisches Prüfkonzept (*paediatric investigation plan* – PIP) vom Antragsteller ausgearbeitet werden. Es soll sicherstellen, dass für das neue Medikament ausreichend Daten zur Anwendung bei Kindern erhoben wurden und eine kindgerechte Darreichungsform entwickelt wurde. Der



Antragsteller kann in begründeten Fällen auf die Untersuchung in bestimmten oder allen Altersgruppen verzichten (*waiver*), oder diese auf einen Zeitpunkt nach Markteinführung verschieben (*deferral*). Anlass können Sicherheitsbedenken, aber auch fehlender Nutzen für die Pädiatrie sein. Über den PIP entscheidet der Pädiatrieausschuss (*paediatric committee* – PDCO) der zuständigen EU-Behörde (*European Medicines Agency* – EMA).

Dieses Element soll langfristig die Qualität der Arzneimittelversorgung für Kinder verbessern.

#### Bereits auf dem Markt befindliche, noch unter Patentschutz stehende Arzneimittel (Artikel 8):

Um auch für bereits zugelassene Arzneimittel Verbesserungen zu erzielen, wurde ein Anreiz in Form einer sechsmonatigen, bei bedeutendem klinischen Nutzen einjährigen Verlängerung der Marktexklusivität (*supplementary protection certificate* – SPC) geschaffen. Sie wird vom nationalen Patentamt erteilt, sollte der Antragsteller durch zusätzliche Studiendaten eine Ausweitung der Indikation auf pädiatrische Patienten erlangen oder eine kindgerechte Darreichungsform entwickeln. Im Falle einer Anerkennung als Medikament zur Behandlung seltener Leiden (*orphan drug*) kann der Patentschutz um 24 Monate verlängert werden.

#### Nicht mehr patentgeschützte Wirkstoffe (Artikel 30):

Über ein pädiatrisches Prüfkonzept kann ein pharmazeutisches Unternehmen eine Genehmigung zur pädiatrischen Verwendung (*paediatric use marketing authorisation* – PUMA) beantragen. Es muss hierfür, z.B. durch neue Studien, Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern nachgewiesen haben. Auf diese Daten erhält das Unternehmen einen zehnjährigen Verwendungsschutz; bezugnehmende Zulassungen von Mitbewerbern sind nicht möglich. Da in diesem Zeitraum die Daten von jedem Mitbewerber neu erhoben werden müssten – verbunden mit erheblichem finanziellen Aufwand – ergibt sich aus dem Verwendungsschutz eine Marktexklusivität.

### **1.3. Subgruppen der pädiatrischen Population: Begriffsdefinition und Abgrenzungen**

Die EU-Verordnung fasst unter dem Begriff der „pädiatrischen Population“ den Teil der Bevölkerung zwischen Geburt und einem Alter von 18 Jahren zusammen und differenziert ebenso wenig wie der übliche Begriff „Kinder“ zwischen unterschiedlichen Entwicklungsstufen. Daher ist eine Einteilung in Subgruppen sinnvoll. Die EMA adaptierte die Differenzierung der *International Conference on Harmonisation* (ICH) in fünf Altersgruppen, wobei die Gruppen „Säuglinge/Kleinkinder“ (28 Tage bis 23 Monate) sowie „Kinder“ (2 bis 11 Jahre) große Entwicklungsschritte umfassen (ICH, 2001; EMA, 2001). Eine zusätzliche Differenzierung in



„Vorschulkinder“ (2 bis 5 Jahre) und „Schulkinder“ (6 bis 11 Jahre) ist daher sinnvoll. Die ZAK<sup>®</sup> Datenbank ergänzt diese Einteilung um eine Zuordnung nach Körpergewicht und grenzt die Begriffe „Säugling“ und „Kleinkind“ voneinander ab (HEXAL-Initiative Kinderarzneimittel, 2012). Hierauf basiert eine Einteilung in sieben Altersgruppen (Tabelle 2). Sofern nicht anders erwähnt, erfolgt die Bezeichnung bestimmter Altersgruppen in dieser Arbeit gemäß Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Zuordnung pädiatrischer Subgruppen und Korrelation von Alter und Körpergewicht; modifiziert nach ZAK<sup>®</sup> Datenbank

Körpergewicht [kg]	Alter	Bezeichnung der Altersgruppe
		Frühgeborene
	0 bis 27 Tage	Neugeborene
5 bis 9	28 Tage bis 11 Monate	Säuglinge
10 bis 15	12 bis 23 Monate	Kleinkinder
16 bis 20	2 bis 5 Jahre	Vorschulkinder
20 bis 39	6 bis 11 Jahre	Schulkinder
ab 40	ab 12 Jahre	Jugendliche

## 1.4. Altersgerechte Darreichungsformen

Die schnelle körperliche Entwicklung in den ersten Lebensmonaten und Jahren erfordert eine regelmäßige, individuelle Anpassung der Medikation. Daraus resultieren Ansprüche an die Darreichungsform und Dosierbarkeit, aber auch an die Zusammensetzung eines Arzneimittels. Gleichzeitig müssen Applikationsweg und Arzneiform eine ausreichende Bioverfügbarkeit gewährleisten, ohne die Lebensqualität über das notwendige Maß hinaus einzuschränken. Parenteralia wie Injektionslösungen sind für die Akuttherapie geeignet; für die langfristige Therapie werden Oralien bevorzugt (Nunn und Williams, 2005). Nach Ansicht der EMA sind bei peroraler Applikation flüssige Darreichungsformen bis zu einem Alter von 6 Jahren den festen vorzuziehen (EMA, 2009). Das Volumen einer Einzeldosis sollte für Kinder bis 5 Jahre maximal 5 ml, für ältere Kinder maximal 10 ml betragen. Als Dosierhilfen kommen Tropfendosierer, Messlöffel, Messbecher oder Dosierspritzen (Messpipetten) in Betracht. Dosierangaben und Skalierung der Dosierhilfen stimmen allerdings häufig nicht überein (Yin *et al.*, 2010). Die Dosierungsgenauigkeit bei Verwendung einer Dosierspritze ist der eines Messlöffels oder Bechers überlegen und macht sie somit zur Applikationshilfe der Wahl (Grießmann *et al.*, 2007; Walsh *et al.*, 2011). Wichtig sind konsistente Angaben zur Dosierung in Patienteninformation und auf der Dosierhilfe.



Bei flüssigen Zubereitungen für Erwachsene kann auf Hilfsstoffe zurückgegriffen werden, deren Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern aufgrund der Toxizität vermieden werden sollte, z.B. Propylenglykol oder Ethanol. Andere Substanzen werden zwar häufiger in der Pädiatrie eingesetzt, sind aber z.T. umstritten. So werden für Parabene, neben dem bekannten allergenen Potential, eine östrogenähnliche, möglicherweise reproduktionstoxische Wirkung sowie eine Beteiligung an der Krebsentstehung diskutiert (Vo *et al.*, 2010; Harvey und Everett, 2012). Bei der peroralen Applikation hat - besonders bei Kindern - der Geschmack erheblichen Einfluss auf die Akzeptanz des Arzneimittels (Matsui, 2007). Unangenehm schmeckenden Zubereitungen werden daher häufig Aromen, Süßstoffe oder geschmacksmaskierende Substanzen zugesetzt. Da Hilfsstoffe nicht den gleichen toxikologischen Sicherheitsanforderungen wie Arzneistoffe unterliegen, können diese Bestandteile, zumal bei Kindern, eine kritische Rolle spielen (Pawar und Kumar, 2002). Derzeit baut die *European Paediatric Formulation Initiative* (EuPFI) eine europäische Datenbank auf, die Informationen zu ausgewählten, in der Pädiatrie eingesetzten Hilfsstoffen sammelt (European Paediatric Formulation Initiative, 2012). Ziel ist es, für die wichtigsten Hilfsstoffe ein verlässliches Sicherheitsprofil für das Kindesalter zur Verfügung zu stellen, um Intoxikationen und klinische Doppeluntersuchungen zu vermeiden.

## 1.5. Rezepturarzneimittelanalyse (2006)

Der Klinikbedarf an kindgerechten Zubereitungen in Deutschland wurde von Barnscheid (2007) in einer umfangreichen Studie im Jahr 2006 erhoben. 4800 Rezepturarzneimittelverordnungen für pädiatrische Patienten aus 40 deutschen Krankenhäusern wurden in anonymisierter Form gesammelt und ausgewertet. Die Auswertung, sortiert nach Wirkstoffen, erfolgte sowohl nach Zahl der verordneten Einzeldosen als auch nach Verbreitungshäufigkeit in den teilnehmenden Krankenhäusern. 19 Wirkstoffe mit kardiovaskulärer Indikation wurden in einer detaillierten Darstellung, unterteilt in fünf Stoffgruppen, betrachtet. Es konnten diejenigen Wirkstoffe identifiziert werden, die häufig in der Pädiatrie zum Einsatz kommen, jedoch nicht in geeigneter Darreichungsform zur Verfügung stehen. Demnach bestand der größte Bedarf bei den Diuretika Hydrochlorothiazid und Spironolacton, für die im Rahmen zweier Dissertationen kindgerechte Darreichungsformen erarbeitet wurden (Barnscheid, 2007; Stoltenberg, 2012). Neben den Diuretika wurden ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten, Betablocker, gefäßwirksame Antihypertensiva und Antiarrhythmika in unterschiedlichen Dosisstärken und Darreichungsformen registriert.



## 2. Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer kindgerechten Zubereitung für einen in der Pädiatrie dringend benötigten, bisher nicht als kindgerechtes Arzneimittel verfügbaren Wirkstoff.

Auf Basis der 2006 erhobenen Daten zur Rezeptur Arzneimittelverordnung sollte zunächst geklärt werden, wie sich die EU-Verordnung seit 2007 auf die Verfügbarkeit kindgerechter Arzneimittel ausgewirkt hat und in welchem Indikationsgebiet aktuell ein Mangel an altersgerechten Arzneimitteln für Kinder besteht.

Für einen aus diesem Indikationsgebiet zu wählenden Wirkstoff sollte eine Zubereitung entwickelt werden, die für möglichst viele pädiatrische Altersgruppen geeignet ist und eine kindgerechte, sichere Arzneimitteltherapie ermöglicht. Ihre Charakterisierung sollte daher mit besonderem Hinblick auf die chemische Wirkstoffstabilität, die individuelle, genaue Dosierbarkeit und der Anwendungssicherheit erfolgen.

Neben den von der EMA bevorzugten flüssigen Arzneizubereitungen sollte auch die neu etablierte Plattformtechnologie der orodispersiblen Mini-Tablette in die Untersuchung miteinbezogen werden. Dabei galt es zu prüfen, ob sich diese innovative Darreichungsform zur bedarfsgerechten Applikation von Einzeldosen mit niedrigem Arzneistoffgehalt eignet.