

Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

*Heinrich Heine*  
HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT  
DÜSSELDORF

2004

*Heinrich Heine*



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf**

**2004**



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2004**

**Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:  
em. Univ.-Prof. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2005  
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf  
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität  
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen  
Beratung: Friedrich-K. Unterweg  
Satz: Friedhelm Sowa, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X  
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg  
Gesetzt aus der Adobe Times  
ISBN 3-9808514-3-5

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	11
<b>Gedenken</b> .....	15
<b>Rektorat</b> .....	17
ALFONS LABISCH (Rektor) Autonomie der Universität – Ein Leitbild für die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	19
VITTORIA BORSÒ Internationalisierung als Aufgabe der Universität .....	33
RAIMUND SCHIRMEISTER und LILIA MONIKA HIRSCH Wissenschaftliche Weiterbildung – Chance zur Kooperation mit der Wirtschaft? .....	51
<b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	67
WOLFGANG H.M. RAAB (Dekan) Die Medizinische Fakultät – Entwicklung der Lehre .....	77
THOMAS RUZICKA und CORNELIA HÖNER Das Biologisch-Medizinische Forschungszentrum .....	81
DIETER HÄUSSINGER Der Forschungsschwerpunkt Hepatologie .....	87
IRMGARD FÖRSTER, ERNST GLEICHMANN, CHARLOTTE ESSER und JEAN KRUTMANN Pathogenese und Prävention von umweltbedingten Erkrankungen des Immunsystems .....	101
MARKUS MÜSCHEN Illusionäre Botschaften in der malignen Entartung humaner B-Lymphozyten .....	115

**Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät**

<i>Dekanat</i> .....	127
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	129
PETER WESTHOFF (Dekan)	
Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Was hat das Jahr 2004 gebracht? .....	141
DIETER WILLBOLD	
Die Rolle des Forschungszentrums Jülich für die Mathematisch-Naturwissenschaftliche und die Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	147
DAGMAR BRUSS	
Verschränkt oder separabel? Moderne Methoden der Quanteninformationstheorie .....	155
STEPHANIE LÄER	
Arzneimitteltherapie bei Kindern – Eine Herausforderung besonderer Art für Forschung und Praxis .....	167
HILDEGARD HAMMER	
„Vor dem Abitur zur Universität“ – Studium für Schülerinnen und Schüler an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	183

**Philosophische Fakultät**

<i>Dekanat</i> .....	195
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	197
BERND WITTE (Dekan)	
Zur Lage von Forschung und Lehre an der Philosophischen Fakultät .....	203
WOLFGANG SCHWENTKER	
Geschichte schreiben mit Blick auf Max Weber: Wolfgang J. Mommsen .....	209
DETLEF BRANDES	
„Besinnungsloser Taumel und maßlose Einschüchterung“. Die Sudetendeutschen im Jahre 1938 .....	221
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, HANS KÖRNER und JÜRGEN WIENER	
Kunstgeschichte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Innovationen und Kooperationen .....	241
GERHARD SCHURZ	
Der Mensch – Ein Vernunftwesen? Kognition und Rationalität aus evolutionstheoretischer Sicht .....	249

RALPH WEISS	
Medien – Im blinden Fleck öffentlicher Beobachtung und Kritik? .....	265
REINHOLD GÖRLING	
Medienkulturwissenschaft –	
Zur Aktualität eines interdisziplinären Faches .....	279
BERND WITTE	
Deutsch-jüdische Literatur und literarische Moderne.	
Prolegomena zu einer deutsch-jüdischen Literaturgeschichte .....	293
<b>Gastbeitrag</b>	
WOLFGANG FRÜHWALD	
Das Geschenk, „nichts erklären zu müssen“.	
Zur Neugründung eines Instituts für Jüdische Studien .....	307
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	321
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	323
HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME (Dekan)	
Der Stabilitäts- und Wachstumspakt –	
Lästiges Übel oder notwendige Schranke? .....	325
GUIDO FÖRSTER	
Verlustverrechnung im Beteiligungskonzern .....	341
ALBRECHT F. MICHLER	
Die Effizienz der Fiskalpolitik in den Industrieländern .....	363
GERD RAINER WAGNER, RÜDIGER HAHN und THOMAS NOWAK	
Das „Montréal-Projekt“ – Wirtschaftswissenschaftliche	
Kompetenz im internationalen Studienwettbewerb .....	381
<b>Juristische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	393
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	395
HORST SCHLEHOFER (Dekan)	
Zehn Jahre Juristische Fakultät – Rückblick und Ausblick .....	397
ULRICH NOACK	
Publizität von Unternehmensdaten durch neue Medien .....	405
DIRK LOOSCHELDERS	
Grenzüberschreitende Kindesentführungen im Spannungsfeld	
von Völkerrecht, Europäischem Gemeinschaftsrecht und	
nationalem Verfassungsrecht .....	423

RALPH ALEXANDER LORZ

Die unmittelbare Anwendbarkeit des Kindeswohlvorzugs nach  
Art. 3 Abs. 1 der UN-Kinderrechtskonvention im nationalen Recht ..... 437

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.**

OTHMAR KALTHOFF

Jahresbericht 2004 ..... 459

**Forschergruppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

SEBASTIAN LÖBNER

Funktionalbegriffe und Frames – Interdisziplinäre Grundlagenforschung  
zu Sprache, Kognition und Wissenschaft ..... 463

HANS WERNER MÜLLER, FRANK BOSSE, PATRICK KÜRY, KERSTIN  
HASENPUSCH-THEIL, NICOLE KLAPKA UND SUSANNE GRESCHAT

Die Forschergruppe „Molekulare Neurobiologie“ ..... 479

ALFONS SCHNITZLER, LARS TIMMERMANN, BETTINA POLLOK,  
MARKUS PLONER, MARKUS BUTZ und JOACHIM GROSS

Oszillatorische Kommunikation im menschlichen Gehirn ..... 495

MARKUS UHRBERG

Natürliche Killerzellen und die Regulation der KIR-Rezeptoren ..... 509

**Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf –  
Das Deutsche Diabetes-Zentrum**

GUIDO GIANI, DIRK MÜLLER-WIELAND und WERNER A. SCHERBAUM

Das Deutsche Diabetes-Zentrum –  
Forschung und Klinik unter einem Dach ..... 521

WERNER A. SCHERBAUM, CHRISTIAN HERDER und STEPHAN MARTIN

Interaktion von Inflammation, Lifestyle und Diabetes:  
Forschung an der Deutschen Diabetes-Klinik ..... 525

DIRK MÜLLER-WIELAND und JÖRG KOTZKA

Typ-2-Diabetes und Metabolisches Syndrom als Folgen einer  
„entgleisten“ Genregulation: Forschung am Institut für Klinische  
Biochemie und Pathobiochemie ..... 533

GUIDO GIANI, HELMUT FINNER, WOLFGANG RATHMANN und  
JOACHIM ROSENBAUER

Epidemiologie und Public Health des Diabetes mellitus in Deutschland:  
Forschung am Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen  
Diabetes-Zentrums ..... 537

**Universitätsverwaltung**

JAN GERKEN und HERMANN THOLE Moderne Universitätsplanung .....	547
---	-----

**Zentrale Einrichtungen der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

JAN VON KNOP und DETLEF LANNERT Gefahren für die IT-Sicherheit und Maßnahmen zu ihrer Abwehr .....	567
--	-----

MICHAEL WETTERN und JAN VON KNOP Datenschutz im Hochschulbereich .....	575
---	-----

IRMGARD SIEBERT und KLAUS PEERENBOOM Ein Projekt zur Optimierung der Selbstausleihe. Zur Kooperation der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf mit der 3M Deutschland GmbH .....	591
---	-----

SILVIA BOOCHS, MARCUS VAILLANT und MAX PLASSMANN Neue Postkartenserie der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ...	601
--	-----

**Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

MAX PLASSMANN Autonomie und ministerielle Steuerung beim Aufbau der neuen Fakultäten der Universität Düsseldorf nach 1965 .....	629
---	-----

**Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

ROLF WILLHARDT Jahreschronik 2004 .....	643
--	-----

<b>Autorinnen und Autoren .....</b>	<b>657</b>
-------------------------------------	------------



STEPHANIE LÄER

## Arzneimitteltherapie bei Kindern – Eine Herausforderung besonderer Art für Forschung und Praxis

### Einleitung

Die Verschreibung eines Arzneimittels ist die häufigste therapeutische Maßnahme in der Medizin. Dies gilt nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern. Kinderärzte nehmen Platz 2 auf der Verschreibungsrangliste ein und stellen im Durchschnitt mehr als 35 Arzneimittelverordnungen pro Tag aus.<sup>1</sup> Etwa jedes dritte dieser Medikamente besitzt im stationären Bereich für Kinder keine Zulassung.<sup>2</sup> Das kann ein hohes Risiko für den kindlichen Heilungsprozess bedeuten.

In den letzten Jahren haben die beiden führenden Arzneimittelzulassungsbehörden, zuerst die Food and Drug Administration (FDA) der USA und dann die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), einen Richtungswechsel in der Gesetzgebung eingeschlagen. Dieser führt die Arzneimitteltherapie für Kinder aus der oben skizzierten Grauzone, indem Anreize geschaffen werden, Arzneimittelstudien im Kindesalter im Rahmen der Gesetzgebung durchzuführen. Parallel zu dieser Entwicklung sind in den letzten Jahren in den klinisch-pharmakologischen Forschungsgebieten neue Techniken wie pharmakokinetisch/pharmakodynamisches Modeling, Populationspharmakokinetik und Studiensimulation entwickelt worden. Mit diesen Techniken eröffnet sich die Möglichkeit, den Informationsgewinn einer klinischen Studie zu steigern. In der modernen Arzneimittelentwicklung tragen diese Techniken neben den traditionellen Konzepten der Arzneimittelentwicklung dazu bei, schneller effektivere und sicherere Arzneimitteltherapien zu entwickeln (Abb. 1).<sup>3</sup>

Dieser Beitrag stellt im ersten Teil den Stand der aktuellen Entwicklung der Gesetzgebung in den USA und in Europa vor. Im zweiten und dritten Teil werden klinisch-pharmakologische Besonderheiten und Herausforderungen in der Durchführung von klinischen Arzneimittelstudien in der Pädiatrie diskutiert. Die mit modernen klinisch-pharmakologischen Methoden entwickelten Therapieregime können auf den therapeutischen Alltag im Krankenhaus und in der Kinderarztpraxis übertragen werden und verbessern so die Heilungsmöglichkeiten für Kinder.

### Gesetzliche Bestimmungen für einen sicheren Umgang mit Arzneimitteln bei Kindern

Es erscheint paradox: Wichtige Verbesserungen für den sicheren Umgang mit Arzneimitteln bei Erwachsenen wurden als Reaktion auf Arzneimittelkatastrophen eingeleitet, die

---

<sup>1</sup> Vgl. Nink *et al.* (2003).

<sup>2</sup> Vgl. Conroy *et al.* (2000).

<sup>3</sup> Vgl. Peck *et al.* (2003) sowie Meibohm und Derendorf (2002).

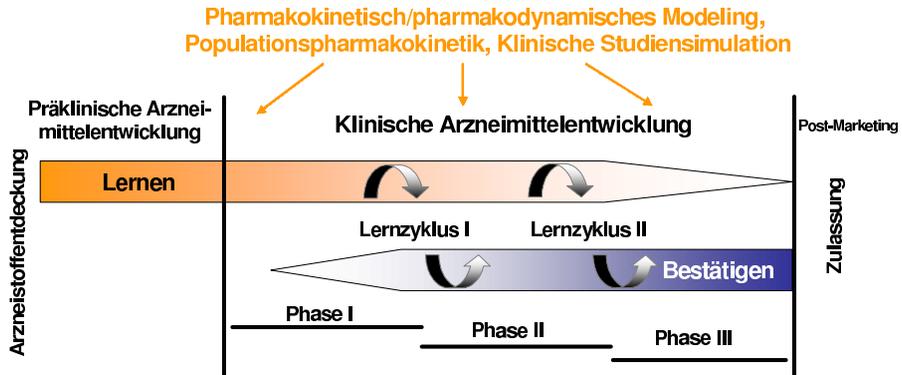


Abb. 1: Schematische Darstellung der Arzneimittelentwicklung entsprechend der traditionellen Abfolge von präklinischer und klinischer Arzneimittelentwicklung (Phasen I bis III) bis zur Zulassung. Zusätzlich angegeben ist ein neues Konzept nach Sheiner *et al.* (1997), das von Meibohm und Derendorf (2002) so skizziert wurde. Hiernach wird der Informationsgewinn in der klinischen Arzneimittelentwicklung in zwei aufeinander folgenden Zyklen einer Lern- und Bestätigungsphase beschrieben: Im ersten Zyklus (traditionell Phasen I und IIa) lernt man, welche Dosis der gesunde Proband verträgt, und bestätigt, dass diese Dosis einen messbaren Nutzen in der Zielpopulation besitzt. Ein positiver Ausgang des ersten Zyklus ist dann die Rechtfertigung, in den zweiten, größeren und kostenaufwändigeren Zyklus einzusteigen (Phasen IIb und III). Man lernt jetzt, wie man ein Maximum im Nutzen-/Risikoprofil des Arzneimittels in der repräsentativen Population erzielen kann und bestätigt dann in einer großen Patientenpopulation, dass dieses Arzneimittel ein akzeptables Nutzen-/Risikoverhältnis besitzt. Die klinisch-pharmakologischen Methoden tragen insbesondere dazu bei, aus den Studien die maximale Information zu gewinnen, und spielen daher für die Lernphase eine Rolle.

bei Kindern auftraten. Erwachsene Patienten erhielten einen höheren Schutz, während sich die Situation für Kinder nicht wesentlich verbesserte. Ein wichtiges Beispiel hierfür sind die schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Thalidomid (Contergan<sup>®</sup>) aufgetreten waren. Von 1958 bis 1961 kamen etwa 10.000 Kinder mit schweren Fehlbildungen von Armen und Beinen zur Welt. Ihre Mütter hatten in der Schwangerschaft Thalidomid zur Schlafverbesserung eingenommen. Als Reaktion darauf wurden weltweit so genannte Pharmakovigilanzabteilungen zur unmittelbaren Registrierung und Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in allen Zulassungsbehörden und in der pharmazeutischen Industrie etabliert. Damit sollte sichergestellt werden, dass bei Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der klinischen Prüfung von Arzneimitteln und nach deren Zulassung vom Gesetzgeber schnell reagiert werden kann. Auf die Arzneimittelsicherheit bei Kindern hat sich dieses Ereignis jedoch in der Vergangenheit nur marginal ausgewirkt: Eine Erhebung in fünf europäischen Ländern aus dem Jahr 2000 zeigt, dass 67 Prozent der Arzneimittel für Kinder nicht zugelassen sind oder entgegen ihrer Zulassung eingesetzt werden.<sup>4</sup> Und

<sup>4</sup> Vgl. Conroy *et al.* (2000).

diese Zahlen unterscheiden sich nicht wesentlich von Erhebungen aus dem Jahr 1968,<sup>5</sup> bei denen etwa 80 Prozent der Arzneimittel nicht für Kinder zugelassen waren. Damals schon wurde der Begriff von Kindern als therapeutische Waisen geprägt.

Der Contergan<sup>®</sup>-Fall ist in zweierlei Hinsicht interessant. Erstens zeigt er den Stellenwert, den Kinder in der therapeutischen Forschung einnehmen, und zweitens wurde hier ein scheinbar harmloses Medikament schwangeren Müttern empfohlen, ohne die Auswirkungen auf den kindlichen Organismus zu bedenken. Mit dem Wissen um die grundsätzlich unterschiedlichen Empfindlichkeiten des unreifen Organismus gegenüber Arzneimitteln hätte diese Katastrophe vielleicht verhindert werden können.

### Gesetzeslage in den USA

In den letzten Jahren hat sich die Gesetzeslage deutlich verändert. Vorreiter gesetzlicher Vorgaben sind die USA, aber auch die Europäische Union hat zumindest vergleichbare Gesetze und Vorschriften auf den Weg gebracht, um hier in Europa die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen. In den USA wurde 1997 mit dem Food and Drug Administration Modernization Act<sup>6</sup> die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit auch für Kinder gesetzlich festgeschrieben. Durch diese Gesetzesinitiative gelang es, pharmakologische Daten zur Sicherheit im Umgang mit den Arzneimitteln bei Kindern unterschiedlicher Altersgruppen zu erheben. Eine sechsmonatige Patentschutzverlängerung verschaffte einen zusätzlichen wirtschaftlichen Anreiz. Inzwischen verfügt man in den USA über eine etwa achtjährige konsequente Sammlung wissenschaftlicher Daten auf der Basis von klinischen Studien in der pädiatrischen Population.

### Gesetzeslage in Europa

Seit September 1997 gilt eine Richtlinie des wissenschaftlichen Komitees der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde, die „Note for Guidance of Clinical Investigation of Medicinal Products in Children“.<sup>7</sup> In dieser Richtlinie wird die Notwendigkeit von klinischen Arzneimittelprüfungen bei Kindern festgeschrieben. Sie wurde durch die Internationale Harmonisierungskonferenz (ICH) den Regelungen der Arzneimittelprüfungen durchführenden Nationen angepasst, weiter ausgeführt und trat im Januar 2001 in Kraft.<sup>8</sup> Als Weiterentwicklung wurde diese Verordnung 2004 als Vorschlag für die erste Lesung im Europäischen Parlament vorgelegt.<sup>9</sup> Übergeordnetes Ziel ist es, die Gesundheit der Kinder in Europa zu verbessern, indem Erforschung, Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln zur Verwendung bei Kindern intensiviert werden. Ein endgültiger Gesetzestext wird Ende 2006 erwartet. Dieses Gesetz soll dann ähnlich wie in den USA und sogar darüber hinaus Anreize für die Durchführung von klinischen Studien für Kinder beinhalten. Für patentgeschützte Arzneimittel soll eine Patentverlängerung von sechs Monaten gewährt werden. Für Arzneimittel, die nicht mehr unter Patentschutz stehen, wird eine zehnjährige Datenexklusivität diskutiert.

---

<sup>5</sup> Vgl. Shirkey (1968).

<sup>6</sup> Vgl. FDA Modernization Act (1997).

<sup>7</sup> Vgl. EMEA (1997).

<sup>8</sup> Vgl. Steering Committee of the International Conference on Harmonisation (1999).

<sup>9</sup> Vgl. Kommission der Europäischen Gemeinschaft (2004).

Auch die Instrumente, die in den USA eingesetzt wurden, um neben den gesetzlichen Rahmenbedingungen und Anreizen für die forschende pharmazeutische Industrie die wissenschaftliche Infrastruktur aufzubauen, sind in Europa, bzw. der Bundesrepublik Deutschland, geschaffen worden. Ähnlich wie in den USA, wo ein kooperatives Netzwerk für kinderpharmakologische Untersuchungen (Network of Pediatric Pharmacology Research Units, PPRU) 1998 vom National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) gegründet worden war, wurde in der Bundesrepublik im Jahr 2002 das Pädiatrische Netzwerk zur Arzneimittelentwicklung und -prüfung bei Kindern und Jugendlichen eingerichtet. Diese sind an die Koordinierungszentren für Klinische Studien angeschlossen (PAED-Net) und bisher an den Universitätskliniken Freiburg, Heidelberg, Köln, Leipzig, Mainz und Münster angesiedelt.

### **Pharmakologische Besonderheiten von Arzneimitteltherapien bei Kindern**

Diese Initiativen geben Hoffnung, die bisher aufgrund der fehlenden Datenlage unzureichend sicheren Arzneimitteltherapien zukünftig verbessern zu können. Damit würde die bislang gängige Praxis, Dosisextrapolationen aus der Erwachsenentherapie auf Kinder anzuwenden, durch wissenschaftlich fundierte Dosierungsregime abgelöst werden. Denn die Dosisextrapolationen berücksichtigen nicht die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten eines sich entwickelnden Organismus. Arzneistoffe können jedoch ein gegenüber dem Erwachsenenorganismus sehr unterschiedliches Profil erwünschter und unerwünschter Wirkungen aufweisen, wie das Beispiel Thalidomid gezeigt hat. Die Pharmakokinetik beschreibt den Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus, wobei Arzneistoffabsorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung unterschieden werden. Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung des Arzneistoffs in Abhängigkeit von seiner Konzentration auf den Organismus.

Je nach Entwicklungsstufe, Organreife und Krankheitszustand unterscheiden sich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Wirkstoffs, so dass bei Kindern bis zum Erwachsenenalter differenziert werden muss. Dosierungsregime in der Pädiatrie sollen daher Alter, Entwicklungszustand und natürlich auch Erkrankungsstatus mit einbeziehen. Eine Missachtung dieser Prinzipien kann in wirkungslosen Behandlungen resultieren oder zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen bis hin zu Arzneimittelvergiftungen führen. Leider ist bis heute die klinische Pharmakologie der meisten Arzneistoffe in der Pädiatrie unzureichend untersucht.

Ein historisches Beispiel für toxische Arzneimittelwirkungen aufgrund von pharmakokinetischen Besonderheiten bei Kindern geht auf den Einsatz des Antibiotikums Chloramphenicol im Jahr 1959 zurück. Eine hohe Sterblichkeit bei Neugeborenen im Rahmen einer antibiotischen Therapie war auf die Gabe von Chloramphenicol zurückzuführen.<sup>10</sup> In diesem Fall starben Neugeborene mit bleicher Hautfarbe, aufgetriebenem Leib und Herz-Kreislaufkollaps (Grau-Syndrom) nach einer fünftägigen Behandlung. Sie hatten eine Chloramphenicoldosis erhalten, die korpergewichtsadaptiert aus der Erwachsenentherapie auf den kindlichen Körper extrapoliert worden war. Der Chloramphenicolplasmaspiegel lag in diesem Fall sechsfach oberhalb des therapeutischen Bereichs. Spätere Untersuchun-

<sup>10</sup> Vgl. Sutherland *et al.* (1959) sowie Burns *et al.* (1959).

gen<sup>11</sup> führten diese hohen Chloramphenikolkonzentrationen auf die physiologische Unreife hinsichtlich der Metabolisierung von Chloramphenicol über eine Glukuronidierung zurück. Dadurch konnte Chloramphenicol beim Neugeborenen nicht ausgeschieden werden und reichert sich im Organismus an.

Das Chloramphenicolbeispiel ist aber kein Einzelfall. Zahlreiche weitere Beispiele zeigen, dass eine Extrapolation von Erwachsenendosen auf der Grundlage von Körpergewicht oder Körperoberfläche risikobehaftet ist.<sup>12</sup> Aufgrund der Mannigfaltigkeit und Unterschiedlichkeit der am Stoffwechsel und der an der Arzneimittelwirkung beteiligten Organ- und Enzymsysteme bei einem verabreichten Arzneistoff ist eine Vorhersage für ein optimales Therapieergebnis in der entsprechenden Altersgruppe des Kindes nicht möglich. Um diesen Zusammenhang in seiner Vielschichtigkeit darzustellen, werden im Folgenden wichtige Entwicklungsprozesse vorgestellt, die die Ausscheidung und die Metabolisierung sowie die Wirkung von Arzneistoffen beeinflussen.

### **Entwicklungsprozess 1: Altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik bezüglich der Nierenfunktion**

Die Reifung der Nierenfunktion ist ein dynamischer Prozess, der mit der fetalen Organogenese beginnt und in der frühen Kindheit abgeschlossen ist. Die Nephrogenese beginnt in der neunten Gestationswoche und ist in der 36. Woche beendet. Nach der Geburt verändert sich der renale und intrarenale Blutfluss. Die Filtrationsrate erhöht sich in den ersten zwei Wochen sehr schnell und steigt stetig bis zum Lebensalter von acht bis zwölf Monaten an. Ebenso wie die Filtration ist auch die tubuläre Sekretion unmittelbar nach der Geburt noch unreif und entwickelt sich innerhalb des ersten Lebensjahres. Diese Veränderungen der Nierenfunktion können auf Arzneistoffe mit vorwiegender Ausscheidung über die Niere einen erheblichen Einfluss ausüben. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs wird durch seine Clearance wiedergegeben und beschreibt das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit vom Arzneistoff befreit wird. Die Clearance des Aminoglykosidantibiotikums Tobramycin korreliert mit der renalen Filtrationsrate. Bei Neugeborenen muss Tobramycin täglich appliziert werden, bei Frühgeborenen hingegen kann die Gabe im Rhythmus von zwei Tagen erfolgen. Generell besitzen die Aminoglykosidantibiotika nur eine enge therapeutische Breite. Passt man die Dosis nicht an, können Hörverluste oder Nierenschäden eintreten. Ein weiteres Beispiel ist Sotalol, ein Betarezeptorblocker und Klasse-III-Antiarrhythmikum. Es wird zur Therapie von supraventrikulären Herzrhythmusstörungen bei Kindern eingesetzt. Auch Sotalol wird vorwiegend renal ausgeschieden. Neugeborene scheiden es aufgrund der unreifen Nierenleistung langsamer aus als Erwachsene.<sup>13</sup> Würde also die Sotaloldosis bei den Neugeborenen nicht entsprechend niedriger gewählt, könnte als unerwünschte Wirkung eine übermäßige Verlängerung der QT-Zeit im Oberflächen-EKG auftreten und man müsste mit einem höheren Risiko von Torsades-de-Pointes-Tachykardien, lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, rechnen.<sup>14</sup>

---

<sup>11</sup> Vgl. Weiss *et al.* (1960).

<sup>12</sup> Vgl. Kearns *et al.* (2003).

<sup>13</sup> Vgl. Læier *et al.* (2001).

<sup>14</sup> Vgl. Saul *et al.* (2001).

### **Entwicklungsprozess 2: Altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik bezüglich der Leberfunktion**

Auch die Leberenzyme, die an der Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneistoffen beteiligt sind, entwickeln sich entsprechend dem Reifegrad der Leber. Dabei kann sich die Aktivität der einzelnen Leberenzyme zeitlich sehr unterschiedlich entwickeln. Die Vielfalt des Stoffwechsels wird besonders deutlich, wenn man sich die entwicklungsabhängige Aktivität der Arzneimittel abbauenden Zytochrom-P450-Isoenzyme (CYP450) in der Leber anschaut.<sup>15</sup> Das Isoenzym Cytochrom P450A7 (CYP3A7) kommt vorwiegend in der Leber des Fötus vor, fällt aber kurz nach der Geburt sehr schnell auf nicht mehr messbare Werte innerhalb der ersten Tage ab. Ein anderes Isoenzym, CYP2E1, wird innerhalb von Stunden nach der Geburt aktiviert, ebenso wie die Enzyme CYP2D6 und CYP2C. Das Isoenzym CYP1A2 entwickelt seine volle Aktivität erst innerhalb der ersten drei Monate nach der Geburt.

Diese Entwicklung der Enzyme spiegelt sich auch direkt in der Arzneistoffclearance wider. Beispielsweise ist die Plasmaclearance von intravenös appliziertem Midazolam, einem kurzwirksamen Benzodiazepin, das im Rahmen der Prämedikation von Operationen eingesetzt wird, primär eine Funktion der hepatischen CYP3A4- und CYP3A5-Aktivität. Die Clearance erhöht sich von 1,2 auf 9 ml/Minute pro Kilogramm Körpergewicht während der ersten drei Lebensmonate. Ein weiteres Beispiel sind die Enzyme CYP2C9 und CYP2C19. Sie sind verantwortlich für die Biotransformation des Antiepileptikums Phenytoin. Die Halbwertszeit von Phenytoin unterscheidet sich zwischen einem Frühgeborenen und einem Neugeborenen um den Faktor 10. Beträgt sie beim Frühgeborenen etwa 75 Stunden, vermindert sie sich auf etwa 20 Stunden in reifen Neugeborenen und sinkt dann während der ersten Lebenswoche auf etwa acht Stunden ab. Die maximale Geschwindigkeit der Phenytoinverstoffwechslung (die die CYP2C9-Aktivität widerspiegelt) vermindert sich von im Mittel 14 mg/kg pro Tag bei Säuglingen bis zu 8 mg/kg pro Tag bei jungen Erwachsenen. Diese bedeutsamen Unterschiede müssen sich für eine erfolgreiche Therapie in den täglichen Dosierungsregimen widerspiegeln.<sup>16</sup> Carvedilol, ein Betarezeptorblocker mit vasodilatierenden Eigenschaften, wird über verschiedene CYP-Enzyme verstoffwechselt.<sup>17</sup> Da bei der Therapie der Herzinsuffizienz die Dosis den Therapieerfolg wesentlich bestimmt, ist das Wissen um eine bei Säuglingen höhere Clearance gegenüber Erwachsenen für die Therapie der Herzinsuffizienz im Kindesalter von größter Bedeutung.<sup>18</sup>

### **Entwicklungsprozess 3: Altersabhängige Veränderungen der Pharmakodynamik**

Obwohl allgemein akzeptiert ist, dass die Organentwicklung auch auf die Arzneimittelwirkung im Sinne der Pharmakodynamik einen Einfluss hat, gibt es bislang nur wenig Information über die Interaktion zwischen Arzneistoff und Wirkort. Häufig ergeben sich Wirkunterschiede nur als Folge von Unterschieden in der Pharmakokinetik. Zum Beispiel sind die Wirkunterschiede von Famotidin, einem H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker zur Ulkustherapie, bei Neugeborenen gegenüber Erwachsenen nichts anderes als eine Folge der altersabhän-

---

<sup>15</sup> Vgl. Kearns *et al.* (2003).

<sup>16</sup> Vgl. Kearns *et al.* (2003).

<sup>17</sup> Vgl. Oldham und Clark (1997).

<sup>18</sup> Vgl. Lärer *et al.* (2002).

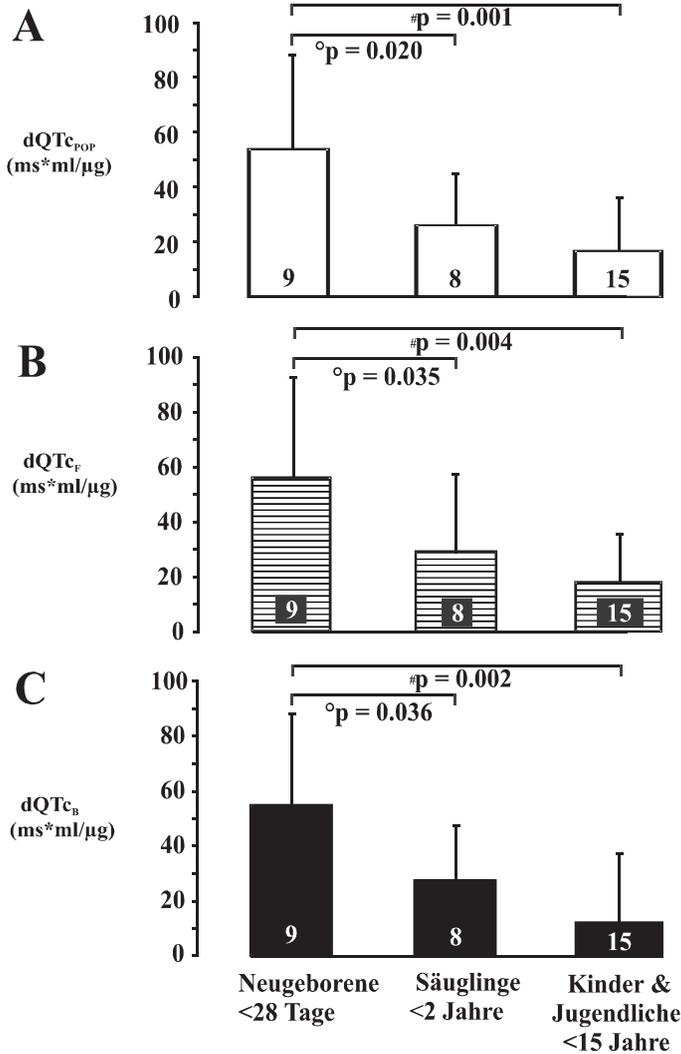


Abb. 2: Auf die Sotalolkonzentrationen normierte QT-Intervallverlängerungen bei Neugeborenen (< 28 Tage), Säuglingen (< zwei Jahre), Kindern und Jugendlichen (< 15 Jahre). In **A** bis **C** sind die Ergebnisse unter Verwendung dreier verschiedener Algorithmen für die Herzfrequenzkorrektur des QT-Intervalls dargestellt. **A** ( $dQTc_{POP}$ ), **B** ( $dQTc_F$ ) und **C** ( $dQTc_B$ ). Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichungen. P-Werte entsprechen einer ANOVA-Analyse mit *post-hoc* Tukey's honestly significant difference test (#) und least significance difference test (°) (vgl. Læer *et al.*, 2005).

gig unterschiedlichen Plasmaclearance von Famotidin und spiegeln damit die entwicklungsbedingt verminderte renale Filtrationsrate wider.<sup>19</sup> Einen Wirkunterschied durch entwicklungsbedingte Unterschiede am Wirkort kann man nur ableiten, wenn man die Wirkung in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration beschreibt und diese sich dann altersabhängig unterschiedlich darstellt. So ist die Verlängerung des QT-Intervalls von Sotalol bei Neugeborenen größer als bei Säuglingen und Kleinkindern (Abb. 2)<sup>20</sup> und spiegelt vermutlich entwicklungsbedingte Unterschiede in der Expression kardialer Kaliumkanäle wider. Kaliumkanäle beeinflussen die Erregbarkeit der Herzmuskelzelle. An diesem Beispiel wird auch deutlich, dass entwicklungsbedingt sowohl Pharmakokinetik als auch Pharmakodynamik beeinflusst sein können. Sotalol wird bei Neugeborenen langsamer als bei Erwachsenen ausgeschieden, weil die Niere noch nicht ausgereift ist. Darüber hinaus verlängert Sotalol bei Neugeborenen das QT-Intervall, weil vermutlich der Wirkort empfindlicher gegenüber Sotalol ist. Das bedeutet, dass eine reine pharmakokinetische Adjustierung noch nicht ausreicht; auch die Pharmakodynamik muss berücksichtigt werden.

### **Verbesserung der Durchführung von klinischen Studien bei Kindern**

Um dieses unterschiedliche Profil erwünschter und unerwünschter Wirkungen von Arzneistoffen bei Kindern in die Arzneimittelentwicklung zu integrieren und dann einem Zulassungsprozess zuzuführen, müssen klinische Arzneimittelprüfungen bei Kindern durchgeführt werden. Gegenüber einem eher traditionellen Ansatz, Studien allein als Bestätigung oder Widerlegung einer Hypothese anzusehen, ist ein Paradigmenwechsel eingetreten, der eine klinische Studie neben einer Hypothesentestung vor allen Dingen als Lernexperiment begreift (Abb. 1).<sup>21</sup> Dieses Konzept enthält moderne pharmakostatistische Techniken wie pharmakokinetisch/pharmakodynamisches Modeling, Populationspharmakokinetik und klinische Studiensimulation. Es bildet einen wissenschaftlichen Rahmen für eine rationalere, effizientere und informativere klinische Arzneimittelstudie. Das ist für die Arzneimitteltherapie bei Kindern von höchstem Interesse, da diese Patientenpopulation durch einen breiten Altersbereich, eine begrenzte Anzahl an Patienten in den unterschiedlichen Entwicklungsstadien, ein altersbegrenzttes Fenster für diagnostische und therapeutische Maßnahmen sowie eine altersabhängig unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber pharmakologischen und toxikologischen Effekten gekennzeichnet ist.<sup>22</sup>

Für den erfolgreichen Einsatz dieser Werkzeuge in Kinderstudien sind jedoch wichtige Aspekte zu bedenken.<sup>23</sup> Drei solcher Aspekte werden im Folgenden diskutiert.

1. Die adäquate Standardisierung von Körpermaßen für die Durchführung einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Kindern.
2. Strategien zum limitierten Probensammeln aufgrund des geringen Blutvolumens von kleinen Kindern.

---

<sup>19</sup> Vgl. James *et al.* (1998).

<sup>20</sup> Vgl. Lärer *et al.* (2005).

<sup>21</sup> Vgl. Peck *et al.* (2003).

<sup>22</sup> Vgl. Kearns *et al.* (2003).

<sup>23</sup> Vgl. Meibohm *et al.* (im Druck).

3. Einsatz von Simulationstechniken zum Entwickeln von Dosierungsregimen und zum Optimieren von Studiendesigns.

### **Adäquate Standardisierung von Körpermaßen für die Durchführung einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Kindern**

Populationspharmakokinetik ist eine Methode, die mit einem mathematischen Modell den Verlauf von Arzneistoffplasmakonzentrationen in einer Population beschreibt und auch zur Vorhersage von Plasmakonzentrationen eingesetzt werden kann. Der Einsatz einer Populationspharmakokinetik wird in der Richtlinie der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) für die Durchführung von klinischen Studien in der Pädiatrie empfohlen.<sup>24</sup> Für eine adäquate Durchführung einer Populationspharmakokinetik in einer pädiatrischen Population muss bedacht werden, dass Patienten unterschiedlich groß und schwer sind. Die wichtigen pharmakokinetischen Parameter wie Clearance und Verteilungsvolumen sind üblicherweise eine Funktion der Körpermasse. Um andere ebenfalls bedeutsame Einflussgrößen im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse zu identifizieren, sollten pharmakokinetische Parameter wie Clearance oder Verteilungsvolumen standardisiert werden.

Methodisch stehen zwei Verfahren für die Standardisierung zur Verfügung. Das erste wird als allometrische Anpassung bezeichnet, das zweite als empirische Anpassung.

#### **Allometrische Anpassung**

Unter Allometrie versteht man eine Methode, die Erscheinungsform und Körperfunktion mit den Körpermaßen eines Organismus ins Verhältnis setzt. In der Pharmakokinetik, insbesondere in der Arzneimittelentwicklung, wird eine allometrische Skalierung in großem Umfang angewendet, um pharmakokinetische Parameter von verschiedenen Tierspezies oder von präklinischen Daten auf den Menschen zu übertragen.<sup>25</sup> Diese Vorgehensweise ist wissenschaftlich akzeptiert.<sup>26</sup> In der allometrischen Größenanpassung sind die pharmakokinetischen Parameter angelehnt an das Körpergewicht eines Individuums und werden mit einem Modell  $P_I = P_S * KG^b$  beschrieben. Dabei stellt KG das Körpergewicht des Individuums in Kilogramm,  $P_S$  den Standardparameter angepasst an das Gewicht von 1 kg und  $P_I$  den pharmakokinetischen Parameter des Individuums dar. Der allometrische Koeffizient  $b$  hat den Wert 0,75 für Clearance, 1 für das Verteilungsvolumen und 0,25 für die Halbwertszeit. Die allometrische Skalierung ist wiederholt bei pharmakokinetischen Analysen in der Pädiatrie eingesetzt worden. Sie stellt einen mechanistischen Ansatz dar, der auf einem wohldefinierten wissenschaftlichen Hintergrund basiert und auf physiologische Funktionen zurückgeführt werden kann. Daher werden die allometrischen Körpermaßanpassungen häufig als eine feste theoretische Größe festgelegt, auf deren Grundlage dann sekundäre Einflussgrößen bestimmt werden können. Solch festgelegte Größen müssen natürlich nicht für alle Studienpopulationen zutreffen.<sup>27</sup> Daher besitzt dieses Verfahren auch seine Grenzen.<sup>28</sup> Individuen mit ungewöhnlicher Körperzusammensetzung, wie z. B. sol-

<sup>24</sup> Vgl. Steering Committee of the International Conference on Harmonisation (1999).

<sup>25</sup> Vgl. Mahmood (1999) sowie (2002).

<sup>26</sup> Vgl. West *et al.* (1997) sowie (1999).

<sup>27</sup> Vgl. Holford (1996).

<sup>28</sup> Vgl. Agutter (2004).

che mit extremem Übergewicht, können unter Umständen nicht durch einen Clearance-Exponenten von 0,75, der für „normale“ Individuen gilt, adäquat wiedergegeben werden. In diesem Fall muss wahrscheinlich statt des Körpergewichts das ideale Körpergewicht eingesetzt werden. Oder aber es muss ein anderer allometrischer Exponent ermittelt werden, der das Verhältnis der Körpermaße und der Clearance besser widerspiegelt. Andererseits könnte natürlich durch Anwendung einer allometrischen Anpassung der Versuch unternommen werden, den Faktor „Übergewicht“ zu quantifizieren. Das könnte z. B. eine Gelegenheit bieten, die Pharmakokinetik eines Arzneimittels besser in dieser speziellen Population im Vergleich zur „normalen“ Population zu bestimmen.

### **Empirische Anpassung**

Bei der empirischen Anpassung stehen Körpermaße wie Gewicht und Oberfläche traditionell im Mittelpunkt; andere wie ideales Körpergewicht, fettfreie Masse, Körperzellmasse und Lebergewicht können aber auch eingesetzt werden. Körpergewicht und Körperoberfläche stellen die am häufigsten eingesetzten empirischen Körpermaße für eine Anpassung im Rahmen einer populationskinetischen Analyse dar. Sie stehen im Allgemeinen in einer linearen Beziehung zueinander. Feste Regeln, wann welcher Parameter eingesetzt wird, gibt es dabei nicht. Die Körperoberfläche wird häufig in der Onkologie, aber auch in der Pädiatrie zur Standardisierung angewandt. Sie wird in der Regel auf der Basis von Körpergewicht und Körpergröße mit der klassischen Dubois-Formel<sup>29</sup>, der Methode von Gehan und George<sup>30</sup> oder Mosteller<sup>31</sup> berechnet.

Die Ermittlung des Körpergewichts als empirische Körpermaßenanpassung für pharmakokinetische Parameter bietet Vorteile, weil dieses sich leichter in körpergewichtsbasierte Dosierungsregime übersetzen lässt. Es ist damit für Dosisempfehlungen (Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht) speziell im klinischen Alltag geeignet. Auf der Basis des Körpergewichts ist das Verteilungsvolumen mit einer linearen Beziehung korrekt wiedergegeben, vergleichbar zu dem allometrischen Ansatz mit  $b = 1$ . Allerdings ist sehr wohl bekannt, dass die Clearance eines Organs nicht linear mit dem Körpergewicht korreliert und der Parameter Körperoberfläche im Allgemeinen eine bessere Vorhersagekraft besitzt als der des Körpergewichts.<sup>32</sup> Der lineare Ansatz für die Körperoberfläche befindet sich relativ nah an der allometrisch-angepassten Körpergewichtsadjustierung ( $b = 0,75$ ) mit einem Koeffizienten von  $b = 0,67$ . Der entscheidende Nachteil bei einer Normierung auf die Körperoberfläche liegt darin, dass es sich nur um eine indirekt messbare Größe handelt und es sich sekundär aus Körpergewicht und Körpergröße über eine empirische Beziehung errechnet. Dadurch ergeben sich zusätzliche Fehlermöglichkeiten in der Vorhersage der pharmakokinetischen Parameter. Bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg unterscheiden sich die allometrische Größenanpassung und der empirische Ansatz basierend auf den linearen Beziehungen von Körpergewicht und Körperoberfläche nur geringfügig. Die Abweichungen werden allerdings größer, je geringer das Körpergewicht wird. Individuen unterhalb des ersten Lebensjahres zeigen erhebliche Abweichungen.<sup>33</sup>

---

<sup>29</sup> Vgl. Dubois und Dubois (1916).

<sup>30</sup> Vgl. Gehan und George (1970).

<sup>31</sup> Vgl. Mosteller (1987).

<sup>32</sup> Vgl. Reilly und Workman (1993).

<sup>33</sup> Vgl. Holford (1996).

Das bedeutet, dass eine korrekte Körpergrößenanpassung besonders für die pädiatrische Population von großer Bedeutung ist. Daher ist der allometrische Ansatz für eine populationspharmakokinetische Analyse zu bevorzugen.

### **Strategien zum limitierten Probensammeln aufgrund des geringen Blutvolumens von kleinen Kindern**

Das geringe Blutvolumen bei Kindern ist eine der größten Hürden für pharmakokinetische Untersuchungen. Wenn man sich vorstellt, dass eine 2,5 ml Blutentnahme bei einem Neugeborenen vergleichbar einer Entnahme von 70 ml Blut bei einem Erwachsenen ist, wird deutlich, dass Methoden und Strategien zur Entnahme, Analyse und Auswertung von Plasmaproben für pharmakokinetische Untersuchungen in pädiatrischen Studien von besonderer Bedeutung sind. Für diese pharmakokinetischen Untersuchungen werden üblicherweise 1 bis 2 ml Blut pro Plasmakonzentrationsbestimmung benötigt. Bei einem Neugeborenen oder Säugling wären damit nicht mehr als zwei Plasmakonzentrationen bestimmbar. Für einen vollständigen pharmakokinetischen Datensatz bräuchte man minimal neun Messzeitpunkte. Es müssen daher Methoden entwickelt werden, die entweder mit nur wenigen Datenpunkten auskommen oder aber nur geringste Mengen an Blut benötigen, um pharmakokinetische Informationen akkurat und ohne Verzerrung zu berechnen. Die Arbeitsgruppe Panetta *et al.* (2002) nutzte zum Beispiel mathematische Modelle: Mit diesen berechnen sie die optimalen Blutabnahmezeitpunkte nach Einnahme des Arzneimittels. Auch mit diesen wenigen Plasmakonzentrationen können die pharmakokinetischen Parameter exakt berechnet werden. Diese Strategie ist beispielhaft bei der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie mit Etoposid angewendet worden. Um Fragen der Effektivität und Toxizität von Etoposid in einer pädiatrischen Population zu beantworten, reichten schon zwei Probenentnahmen nach drei bzw. fünfeinhalb Stunden nach Arzneimittelgabe aus.<sup>34</sup> Selbst mit diesen wenigen Messzeitpunkten lag der Fehler der pharmakokinetischen Analyse unter acht Prozent.

Elshoff und Läger (2005) nutzten hingegen die Technik der intravenösen Mikro dialyse, um Plasmakonzentrationen zu bestimmen (Abb. 3). Dabei wird eine Mikro dialyse sonde über einen Verweilkatheter in ein Blutgefäß positioniert und mit einer physiologischen Ringerlösung durchspült. Über die Mikro dialyse membran diffundiert die proteinungebundene Fraktion des Arzneistoffs entlang des Konzentrationsgradienten des Blutes in die Ringerlösung. Zur exakten Konzentrationsbestimmung wird das Verfahren mit einem internen Standard kontrolliert, so dass Abweichungen vom konventionellen Verfahren nicht größer als zehn Prozent sind. Ein Vergleich zwischen der Plasmakonzentrationsbestimmung von Arzneistoffen mit der Mikro dialyse methode und der konventionellen Blutentnahmemethode ist in Abbildung 3 dargestellt.

### **Klinische Studiensimulation (*Clinical Trial Simulation*)**

Zum Abschluss sei die Methode der klinischen Studiensimulation erwähnt. Ihr Einsatz beschränkt sich in der Pädiatrie bislang hauptsächlich auf pharmakokinetische Studien.<sup>35</sup> Sie kann aber genutzt werden, um erwünschte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen

---

<sup>34</sup> Vgl. Panetta *et al.* (2002).

<sup>35</sup> Vgl. Meibohm *et al.* (im Druck).

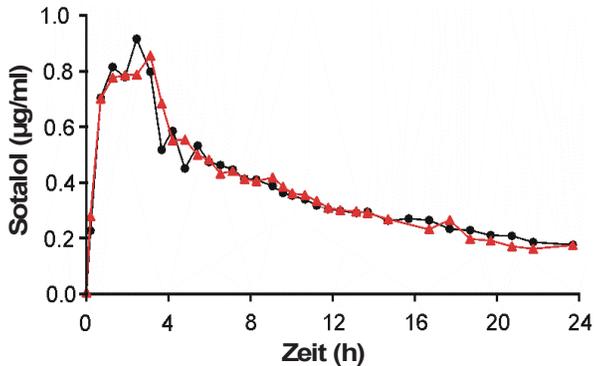


Abb. 3: Konzentrations-Zeitprofil von Sotalol nach oraler Applikation von 160 mg Sotalol bei einem gesunden Freiwilligen. Die Dreiecke repräsentieren Sotalolkonzentrationen aus einem intravasalen Mikrodialyseexperiment (Kubitalvene), die Kreise Sotalolplasmakonzentrationen aus konventionell entnommenen Blutproben (vgl. Elshoff und Laer, 2005).

in klinischen Studien auf der Grundlage von pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Beziehungen vorauszusagen, Studiendesigns zu definieren oder Dosierungsregime zu entwickeln.

Als Beispiel sei die Entwicklung eines altersentsprechenden Dosierungsschemas auf der Grundlage von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für Sotalol zur Therapie von supraventrikulären Tachykardien bei Kindern vorgestellt.<sup>36</sup> Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die Pharmakotherapie die Therapie der ersten Wahl. Eine Katheterablation ist in dieser Altersgruppe aufgrund der kleinen anatomischen Strukturen nicht sicher durchführbar. Bei 15 Patienten war die Beziehung zwischen Pharmakokinetik und antiarrhythmischer Wirkung ermittelt worden. Zusammen mit einer populationspharmakokinetischen Untersuchung auf der Grundlage von 76 Kindern unterschiedlicher Altersgruppen wurden dann über acht Tagesdosen (1 mg/kg pro Tag bis 8 mg/kg pro Tag) die zu erwartenden Sotaloltalpiegel (Abb. 4) und dann auch die entsprechende antiarrhythmische Wirkung mit jeweils 125 Individuen pro Altersgruppe simuliert. Im Ergebnis konnte daraus ein altersabhangiges Dosierungsschema (Angaben in mg/kg pro Tag) abgeleitet werden (Abb. 5). Eine Empfehlung für den klinischen Alltag wäre dann, Neugeborenen zwischen 2 bis 4 mg/kg, Kindern unter sechs Jahren zwischen 3 und 6 mg/kg und Kindern älter als sechs Jahre zwischen 2 und 4 mg/kg Sotalol pro Tag mit einer 50- bis 95-prozentigen Erfolgswahrscheinlichkeit für die Unterdrückung ihrer supraventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörung zu verabreichen. Sollte bei Erreichen der Zieldosis immer noch kein ausreichender Therapieerfolg eingetreten sein, kann der Patient im Sinne eines Drug-Monitorings über Bestimmung von Sotaloltalpiegelkonzentrationen individuell therapiert werden.

<sup>36</sup> Vgl. Laer *et al.* (2005).

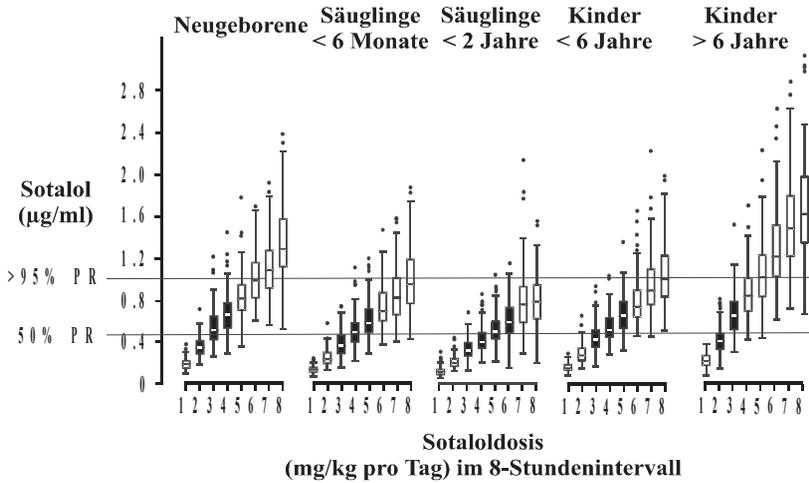


Abb. 4: Simulierte Sotalolaltspiegel mit je 125 Patienten pro Gruppe und Dosierungsstufe für Kinder mit supraventrikulären Tachykardien. Die Linien stellen die 50-prozentige (PR) und mehr als 95-prozentige (PR) Wahrscheinlichkeit einer effektiven Unterdrückung der Rhythmusstörung dar. Die schwarz markierten Boxplots repräsentieren den abgeleiteten Dosierungsbereich (vgl. Lær *et al.*, 2005).

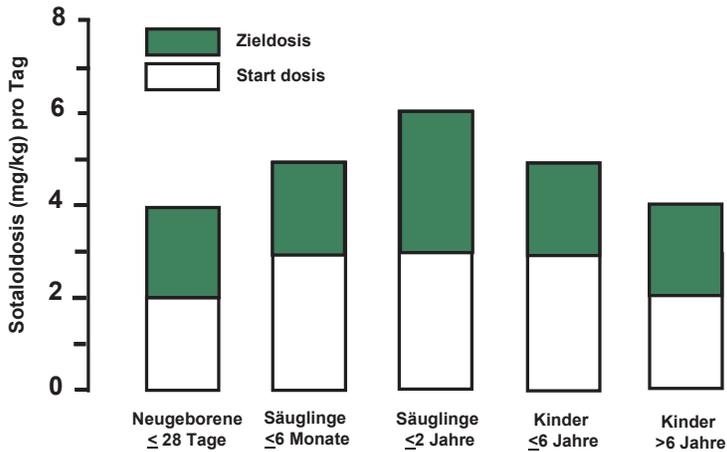


Abb. 5: Aus der Studiensimulation abgeleitetes altersentsprechendes Dosierungsregime für Sotalol zur Therapie von supraventrikulären Herzrhythmusstörungen bei Kindern (vgl. Lær *et al.*, 2005).

## Fazit

Die Gesetzeslage zur Durchführung von klinischen Prüfungen in der Pädiatrie befindet sich in der Europäischen Union kurz vor dem Erreichen eines Meilensteins. Gelingt es in den nächsten Jahren, die wohlüberlegten und im Rahmen der internationalen Richtlinien abgestimmten Konzepte in Verordnungen und Richtlinien der einzelnen Länder der Europäischen Union umzusetzen, wird sich für die Millionen kranker Kinder und Jugendliche in Europa die Arzneimittelversorgung und damit auch der Gesundheitszustand verbessern können. Dies wird durch den Einsatz moderner Studienkonzepte aus der klinischen Pharmakologie unterstützt. Erste Erfolge einer solchen Vorgehensweise sind in den USA bereits zu erkennen. Zusammen mit der Entwicklung von kindgerechten Darreichungsformen rückt damit auch für Kinder und Jugendliche der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und vor allem Unbedenklichkeit, wie er im Arzneimittelgesetz gefordert ist, in greifbare Nähe. Da Kinder genauso wie die Erwachsenen ein Anrecht auf eine sichere und effektive Therapie ihrer Erkrankungen haben, sollten alle Kräfte mobilisiert werden, dieses Ziel zu erreichen.

## Literatur

- AGUTTER, P.S. und D.N. WHEATLEY. „Metabolic scaling: consensus or controversy?“, *Theoretical Biology & Medical Modelling* 1 (2004), 13.
- BURNS, L.E., J.E. HODGMAN und A.B. CASS. „Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol“, *New England Journal of Medicine* 261 (1959), 1318-1321.
- CONROY, S., I. CHOONARA, P. IMPICCIATORE, A. MOHN, H. ARNELL, A. RANE, C. KNOEPEL, H. SEYBERTH, C. PANDOLFINI, M.P. RAFFAELLI, F. ROCCHI, M. BONATI, G. JONG, M. DE HOOG und J. VAN DEN ANKER. „Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children“, *British Medical Journal* 320 (2000), 79-82.
- DUBOIS, D. und E. DUBOIS. „A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known“, *Archives of Internal Medicine* (1916), 17863-17871.
- ELSHOFF, J.P. und S. LAER. „Development of an intravenous microdialysis method for pharmacokinetic investigations in humans“, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 52 (2005), 251-259.
- EMA – EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION FOR MEDICINAL PRODUCTS. „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children CPMP/EWP/462/95“. 1997. <http://www.emea.eu.int/htms/human/ewp/ewpfin.htm>. (20.06.2005).
- FDA MODERNIZATION ACT. „Food and drug administration modernization act of 1997“. 1997. <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm> (20.06.2005).
- GEHAN, E.A. und S.L. GEORGE. „Estimation of human body surface area from height and weight“, *Cancer Chemotherapy Reports* 54 (1970), 225-235.
- HOLFORD, N.H. „A size standard for pharmacokinetics“, *Clinical Pharmacokinetics* 30 (1996), 329-332.
- STEERING COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. „Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11, PMP/ICH/2711/99“. 2000. [http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@\\_ID=487&@\\_MODE=GLB](http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=487&@_MODE=GLB) (20.06.2005).

- JAMES, L.P., T. MAROTTI, C.D. STOWE, H.C. FARRAR, B.J. TAYLOR und G.L. KEARNS. „Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine in infants“, *Journal of Clinical Pharmacology* 38 (1998), 1089-1095.
- KEARNS, G.L., S.M. ABDEL-RAHMAN, S.W. ALANDER, D.L. BLOWEY, J.S. LEEDER und R.E. KAUFFMAN. „Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children“, *New England Journal of Medicine* 349 (2003), 1157-1167.
- KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT. „Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004“. 2004. [http://europa.eu.int/eur-lex/de/com/pdf/2004/com2004\\_0599de01.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/de/com/pdf/2004/com2004_0599de01.pdf) (20.06.2005).
- LÄER, S., I. WAUER, F. BEHN, H. SCHOLZ, T.S. MIR, J. WEIL, B. MEIBOHM und M. HULPKE-WETTE. „Pharmacokinetics of sotalol in different age groups of children with tachycardia“, *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 6 (2001), 50-59.
- LÄER, S., J.P. ELSHOFF, B. MEIBOHM, J. WEIL, T.S. MIR, W. ZHANG und M. HULPKE-WETTE. „Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia“, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005), 1322-1330.
- LÄER, S., T.S. MIR, F. BEHN, M. EISELT, H. SCHOLZ, A. VENZKE, B. MEIBOHM und J. WEIL. „Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters“, *American Heart Journal* 143 (2002), 916-922.
- MAHMOOD, I. „Allometric issues in drug development“, *Journal of Pharmaceutical Science* 88 (1999), 1101-1116.
- MAHMOOD, I. „Interspecies scaling: predicting oral clearance in humans“, *American Journal of Therapeutics* 9 (2002), 35-42.
- MEIBOHM, B. und H. DERENDORF. „Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in drug product development“, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 91 (2002), 18-31.
- MEIBOHM, B., S. LÄER, J.C. PANETTA und J.S. BARRETT. „Population Pharmacokinetic studies in pediatrics: issues in design and analysis“, *The AAPS Journal* (im Druck).
- MOSTELLER, R.D. „Simplified calculation of body-surface area“, *New England Journal of Medicine* 317 (1987), 1098.
- NINK, K., H. SCHRÖDER und G.W. SELKE. „Arzneiverordnungen nach Arztgruppen“, in: U. SCHWABE und D. PAFFRATH (Hrsg.). *Arzneiverordnungsreport*. Berlin u. a. 2003, 652-662.
- OLDHAM, H.G. und S.E. CLARK. „In vitro identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of R(+)- and S(-)-carvedilol“, *Drug Metabolism and Disposition* 25 (1997), 970-977.
- PANETTA, J.C., M. WILKINSON, C.H. PUI und M.V. RELLING. „Limited and optimal sampling strategies for etoposide and etoposide catechol in children with leukemia“, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 29 (2002), 171-188.
- PECK, C.C., D.B. RUBIN und L.B. SHEINER. „Hypothesis: a single clinical trial plus causal evidence of effectiveness is sufficient for drug approval“, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 73 (2003), 481-490.
- REILLY, J.J. und P. WORKMAN. „Normalisation of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? A review of theoretical and practical considerations“, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 32 (1993), 411-418.
- SAUL, J.P., B. ROSS, M.S. SCHAFFER, L. BEERMAN, A.P. MELIKIAN, J. SHI, J. WILLIAMS, J.T. BARBEY, J. JIN, P.H. HINDERLING. „Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sotalol in a

- pediatric population with supraventricular and ventricular tachyarrhythmia“, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69 (2001), 145-157.
- SHIRKEY, H. „Therapeutic orphans“, *The Journal of Pediatrics* 72 (1968), 119-120.
- SUTHERLAND, J.M. „Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol“, *A.M.A. Journal of Diseases of Children* 97 (1959), 761-767.
- WEISS, C.F., A.J. GLATZKO und J.K. WESTON. „Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses“, *New England Journal of Medicine* 262 (1960), 787-794.
- WEST, G.B., J.H. BROWN und B.J. ENQUIST. „A general model for the origin of allometric scaling laws in biology“, *Science* 276 (1997), 122-126.
- WEST, G.B., J.H. BROWN und B.J. ENQUIST. „The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms“, *Science* 284 (1999), 1677-1679.



