

Pädiatrie

Adäquate Dosierung, aber wie?



Arzneimittel **kindgerecht** zu dosieren, stellt Ärzte wie Forscher vor Herausforderungen. Neue Modellsimulationen könnten das ändern, hieß es auf einer Tagung des IQWiG. Sie sollen nun in klinischen Studien geprüft werden.

„Pädiatrische Patientengruppen sind klein und extrem heterogen. Schon die grobe Einteilung in Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche deutet an, wie unterschiedlich die Anforderungen an eine Arzneimitteltherapie sind“, sagt Prof. Stephanie Läer, Leiterin der Klinischen Pharmazie und Pharmakotherapie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Zudem schränken die hohen ethischen Anforderungen die Möglichkeiten zur kindgerechten Durchführung klinischer

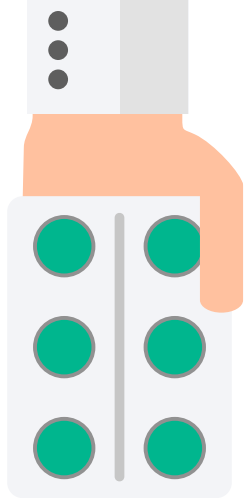
Studien ein – und damit auch den Erkenntnisgewinn für eine adäquate Dosierung. Die Messlatte liegt also hoch und neue Lösungsansätze sind nötig. Denn die lineare Extrapolation bildet die Pharmakodynamik und -kinetik bei Kindern unzureichend ab, da sie viele Daten außen vor lässt, unter anderem zu kindlichen Entwicklungsfaktoren.

Entwicklungsfaktoren einschließen

Während zum Beispiel die Ausreifung der Verteilungsräume für Fett und Wasser nach den ersten Lebenswochen bis Monaten abgeschlossen ist, braucht es rund ein Jahr, bis die Niere vollständig funktioniert. Hingegen reifen manche Leberenzyme und bestimmte gastrointestinale Funktionen über Jahre hinweg aus. „Das alles beeinflusst die Arzneimitteltherapie. Mit Physiologie- und Populations-basierten Modellen haben wir nun Modelle, die dieses Wissen integrieren“, erläutert Läer. Die Modellsimulationen schließen Daten wie Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht oder Erkrankung(en) ebenso ein wie systemspezifische Faktoren. Zu ihnen zählen etwa Organgröße, Blutfluss, beteiligte Enzyme und Plasma-Proteine oder die Transit-Zeit. Auch arzneimittelspezifische Faktoren wie Löslichkeit, Permeabilität oder Metabolismus fließen in die Berechnungen ein. „Alle Daten werden computerbasiert in Modelle gegossen, an Erwachsenen geprüft und dann mittels Physiologie-basiertem Modell für die unterschiedlichen Kinder-Altersgruppen extrapoliert“, erklärt Läer das Vorgehen.



Es gibt zu wenige Studien mit Kindern und daher auch zu wenig Erkenntnisse über eine adäquate Dosierung.



Geriatrie



„Funktion vor Diagnose“

Dosierung genauer abschätzen

So habe etwa die Modellbildung – Physiologie- und Populations-basiert – für die Carvedilol-Therapie bei Kindern mit Herzinsuffizienz gezeigt, dass die wirksame Dosis bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen deutlich höher sein muss, als es die lineare Extrapolation angezeigt habe. Zudem konnte durch ein populationskinetisches Modell mit 21 Kindern die wirksame Carvedilol-Dosis für jedes Alter individuell extrapoliert werden – vom einen Monat alten Säugling bis zum Jugendlichen.

Das derzeit laufende, EU-finanzierte LENA-Projekt (Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents) soll die Voraussagesicherheit des Modell-Ansatzes nun in der Enalapril-Therapie von Kindern mit Herzinsuffizienz prüfen. Für das pädiatrische Dosierungsschema wurde hier für jede Altersgruppe eine Dosis simuliert, die zu einer vergleichbaren Wirkung wie bei Erwachsenen führt. Die Analyse der pädiatrischen Studien wird zeigen, ob sich die vorausgesagten Dosierungen bestätigen oder ob korrigiert werden muss.

Dass solche Modelle im Kommen sind, zeigt eine Untersuchung der amerikanischen Behörde FDA zum Einsatz Physiologie-basierter Verfahren in Zulassungsstudien. Hier wurden in 17 Prozent der pädiatrischen Arzneimittelantragsverfahren und bei 61 Prozent aller Arzneimittelinteraktionsstudien entsprechende Modellsimulationen angewendet.

Thomas Kresser,
Redaktionsbüro ContentQualitäten

Quellen: IQWiG-Herbst-Symposium 2017

Die Therapieziele geriatrischer Patienten sollten sich verändern, damit diese so lange wie möglich **autonom und selbstständig** leben können, zeigte sich Geriater PD Dr. Ulrich Thiem bei einer IQWiG-Tagung überzeugt. „Funktion vor Diagnose“ laute das Paradigma.

„Der funktionelle Blickwinkel ersetzt die Defizit-Sicht. Autonomie und Unabhängigkeit stehen als Therapieziele im Vordergrund“, sagt PD Dr. Ulrich Thiem, Chefarzt am Geriatrie-Zentrum Haus Berge, Elisabeth-Krankenhaus Essen, bei der IQWiG-Herbsttagung. Er veranschaulicht das am Beispiel der Schlaganfall-Therapie in der Post-Akut-Phase: Ein 85-jähriger Patient hat eine Hemiparese und kann den Arm nicht mehr höher als 90 Grad heben. „Therapieziel ist also, dass er den Arm wieder frei bewegen kann. Das ist richtig, aus geriatrischer Sicht kann das trotzdem falsch sein.“

Warum? Weil dieser geriatrische Patient schon vorher einen Rollstuhl brauchte und außerdem multimorbide ist. Er ist

an Arthrose, Demenz, Diabetes, KHK und Osteoporose erkrankt und hat sowohl eine Retino- als auch Nephropathie. „Sein Ziel ist es nicht, den Arm wieder frei bewegen zu können. Das kann er, wegen eines Schulter-Arm-Syndroms, seit drei Jahren nicht mehr“, so Thiem. Dieser Patient wolle mittels Schmerz-, Physio- und Ergotherapie wieder so fit werden, dass er einige Meter allein zur Toilette gehen kann.

Autonomie wichtigstes Therapieziel

„Es ist nicht so wichtig, wie ausgeprägt das einzelne Defizit ist“, ergänzt Thiem. Vielmehr müsse der Arzt einschätzen, wie beeinträchtigt der Patient psychisch,