

BCG REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010

Nutzen von Biopharmazeutika für Kinder



The Boston Consulting Group (BCG) ist eine internationale Managementberatung und weltweit führend auf dem Gebiet der Unternehmensstrategie. BCG unterstützt Unternehmen aus allen Branchen und Regionen dabei, Wachstumschancen zu nutzen und ihr Geschäftsmodell an neue Gegebenheiten anzupassen. In partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit den Kunden entwickelt BCG individuelle Lösungen. Gemeinsames Ziel ist es, nachhaltige Wettbewerbsvorteile zu schaffen, die Leistungsfähigkeit des Unternehmens zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an 69 Standorten in 40 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010

Nutzen von Biopharmazeutika für Kinder

Doris Michl

Axel Heinemann

Juni 2010

bcg.com

© 2010 The Boston Consulting Group GmbH. Alle Rechte vorbehalten

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter folgender Adresse:

The Boston Consulting Group GmbH
Marketing & Communications/Rechte
Ludwigstraße 21
80539 München

Fax: 089 2317-4718
E-Mail: marketing.de@bcg.com



Inhalt

1	Zusammenfassung	6
2	Ziel dieser Studie	8
3	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland	9
3.1	Die medizinische Biotechnologie behauptet sich in der Krise	9
3.2	In Deutschland sind knapp 200 Biopharmazeutika zugelassen	11
3.3	Die Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika wächst kontinuierlich	13
3.4	Die Zahl der Mitarbeiter bleibt trotz Wirtschaftskrise praktisch stabil	15
4	Biopharmazeutika für Kinder	18
4.1	Einführung	18
4.1.1	EG-Verordnung zur Kinderzulassung von Arzneimitteln	18
4.1.2	Die Krankheitslast für Kinder und ihre Familien bei schweren und chronischen Krankheiten	19
4.2	Insuline bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes	22
4.3	Einsatz von rekombinantem Wachstumshormon bei Wachstumsstörungen	24
4.4	Impfstoffe zur Prävention von Infektionskrankheiten	27
4.5	Biopharmazeutika zur Behandlung seltener Krankheiten	31
4.5.1	Lysosomale Speicherkrankheiten	31
4.5.2	Hämophilie	33
4.5.3	Schwere chronische Neutropenie	35
4.6	Einsatz von Biopharmazeutika bei Autoimmunerkrankungen	37
4.6.1	Juvenile idiopathische Arthritis	37
4.6.2	Schuppenflechte (Psoriasis)	40
4.6.3	Weitere Autoimmunerkrankungen	41
4.7	Antikörpertherapie bei Asthma	41
5	Ausblick	44
	Abbildungsverzeichnis und Quellen	46

Vorwort

vfa bio

Die medizinische Biotechnologie in Deutschland hat bisher die Wirtschaftskrise vergleichsweise gut überstanden. Ein moderates Wachstum der Biopharmazeutika-Umsätze um gut 5 % sowie sogar leicht gestiegene Beschäftigtenzahlen belegen dies für 2009. Mit rund 35.000 hoch qualifizierten Mitarbeitern leistet die medizinische Biotechnologie weiterhin einen respektablen Beitrag zum Wirtschafts- und Forschungsstandort Deutschland. Dies ergibt sich aus den Daten und Analysen der vorliegenden Studie, die The Boston Consulting Group für vfa bio – die Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen – erstellt hat.

Auch die Zukunftsaussichten sind vielversprechend, wie ein Blick in die Pipelines der Unternehmen zeigt. Demnach sind in den nächsten Jahren viele weitere Biopharmazeutika auf dem Markt zu erwarten. Die Zahl der laufenden Entwicklungsprojekte hat nämlich erneut erheblich zugenommen – ein Trend, der sich damit erfreulicherweise auch in den letzten beiden Krisenjahren ungebrochen fortgesetzt hat.

Der zweite Teil der diesjährigen Studie ist dem Nutzen von Biopharmazeutika für Kinder gewidmet. Rund zwei Drittel aller Biopharmazeutika sind auch oder ausschließlich für Kinder zugelassen. Dabei hatten die Unternehmen diese Biopharmazeutika oft schon von Anfang an mit Blick auf die Anwendung bei Kindern entwickelt – etwa im Falle der Wachstumshormone, der Insuline oder der Enzymersatztherapien. Damit nehmen sie in diesem Bereich eine Vorreiterrolle ein.

Trotz aller Fortschritte gibt es aber für Krankheiten bei Kindern wie Erwachsenen nach wie vor einen großen Be-

darf an neuen oder besseren Therapien. Die medizinische Biotechnologie kann hier vielfach Lösungen anbieten. Doch um sie zu realisieren, müssen die Unternehmen weiterhin hohe Aufwendungen in Forschung und Entwicklung tätigen, wofür wiederum angemessene und verlässliche Rahmenbedingungen erforderlich sind.

Die aktuelle Gesundheitspolitik zeigt indes in eine Richtung, die mich zweifeln lässt, ob wir auch in Zukunft eine ähnlich positive Bilanz wie in den vergangenen Jahren werden ziehen können. Nötig wäre es, das Gesundheitswesen endlich zu deregulieren und echten Wettbewerb zu ermöglichen. Es darf bei der Bewertung von Medikamenten nicht allein auf die Arzneimittelkosten geschaut, sondern es muss eine gesamtgesellschaftliche Perspektive eingenommen werden, bei der Einsparungen in anderen Bereichen wie Pflege oder Arbeitsunfähigkeit mit berücksichtigt werden. Die medizinische Biotechnologie braucht dringend eine Politik aus einem Guss, die Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik integriert. Eine Politik, die zukunftsweisende Forschung fördert, um so die Ernte für den Standort und vor allem für die Patienten einzufahren! Dann und nur dann kann aus Deutschland wirklich noch der führende Biotechnologie-Standort Europas werden.



Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio

Vorwort

The Boston Consulting Group

Einmal mehr hat die Biotechnologie – wie schon in den Jahren zuvor – die erwartete Leistung gebracht. So wurden in 2009 zwölf Produkte in Deutschland neu zugelassen; der Schnitt von acht Neuzulassungen in den letzten zehn Jahren wurde um die Hälfte übertroffen. Diese Kontinuität ist in Zeiten großer wirtschaftlicher und finanzieller Schwierigkeiten eher die Ausnahme als die Regel, und auch in den kommenden Jahren und Jahrzehnten sind weitere Erfolge als Ergebnis langjähriger harter Arbeit und großer Investitionen zu erwarten.

Besonders erfreulich ist, dass fast zwei Drittel der mittlerweile in Deutschland zugelassenen biotechnologischen Medikamente auch eine Zulassung für Kinder haben: Ob präventive oder therapeutische Impfstoffe gegen lebensbedrohliche Infektionen oder monoklonale Antikörper gegen zahlreiche schwerwiegende akute und chronische Erkrankungen – sie sind ein Segen für die betroffenen Kinder und deren Familien. Der Ohnmacht gegenüber dem Eintritt und den potentiellen Folgen dieser Erkrankungen kann damit in vielen Fällen wirkungsvoll begegnet werden – anstatt dem Leiden der Kinder häufig bis zu deren Tod tatenlos zusehen zu müssen.

Hinter diesen Ergebnissen steht eine den wissenschaftlichen Fortschritt und die Entwicklung von Produkten vorantreibende große Anzahl von Menschen in Wissenschaft und Wirtschaft. So bringen durchschnittlich mehr als zweitausend Mitarbeiter einer Firma ihr Wissen, ihre Arbeitskraft und ihre Erfahrung zur erfolgreichen Erforschung und Entwicklung eines biotechnologischen Präparates bis zu dessen Zulassung ein – hierbei unberücksichtigt etwa dieselbe Anzahl von Grundlagenforschern sowie wissenschaftlichen Mitarbeitern in staatlichen Wissenszentren, Hospitälern und Institutionen.

Neben der Aussicht auf einen wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Erfolg sind über oft mehr als ein Jahrzehnt hinweg

das hohe Risiko des vollständigen Scheiterns (in über 90 % der Fälle) und eine unermüdliche Leidenschaft die ständigen Wegbegleiter einer biotechnologischen Produktentwicklung.

Die Fokussierung der politischen und gesellschaftlichen Diskussionen in Deutschland nahezu ausschließlich auf die Fragen der Preise und Kosten ist daher nicht immer nachzuvollziehen. Sie lässt die herausragenden Leistungen der an erfolgreichen, aber auch misslungenen Produktentwicklungen beteiligten Menschen außer Acht. Immaterielle und materielle Belohnungen sind nach wie vor Ausdruck einer großen gesellschaftlichen Wertschätzung und damit immenser Motivationsanreiz für alle Beteiligten. Die Rettung eines Menschenlebens – sei es das eines Erwachsenen oder das eines Kindes – ist aber nicht mit Gold aufzuwiegen, zumindest gemäß dem bis dato gültigen ethischen Kodex der westlichen Welt.

Unsere Forscher und Entwickler sollen mit diesem Bericht anhand konkreter Beispiele bereits erzielter Erfolge zur unermüdlichen Fortsetzung ihres Engagements ermuntert werden. Den Eltern betroffener Kinder soll ein Überblick über Biopharmazeutika bei der Behandlung schwerer und chronischer Krankheiten eröffnet werden. Den Politikern und finanzierenden Institutionen soll eine größere Ausgewogenheit der zu betrachtenden Perspektiven nahegelegt werden.

Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und Managing
Director
BCG Düsseldorf



1 Zusammenfassung

Die medizinische Biotechnologie in Deutschland hat sich im Krisenjahr 2009 gut behauptet. Die Bedeutung von Biopharmazeutika hat weiter zugenommen. Dazu haben 112 kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen, die Produkte bereits vermarkten und/oder eine eigene innovative Produktpipeline besitzen, und 268 Unternehmen mit Technologieplattformen (aber ohne eigene Wirkstoffentwicklung) beigetragen.

- ◇ Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie blieb 2009 weiterhin praktisch stabil (+1 % im Vergleich zum Vorjahr).
- ◇ Der Umsatz mit Biopharmazeutika konnte 2009 im Vergleich zum Vorjahr um 5,4 % auf knapp € 4,7 Mrd. gesteigert werden. Er umfasst damit weiterhin 16 % des Gesamtpharmamarktes in Deutschland. Der Gesamtpharmamarkt wuchs im gleichen Zeitraum um knapp 4 %.
- ◇ Biopharmazeutika sind in bestimmten Therapiebereichen stark vertreten. So beträgt ihr Anteil am Umsatz in der Immunologie 67 %, im Bereich Stoffwechsel 32 %, in der Onkologie 29 % und in der Hämatologie 22 %.

- ◇ Im Jahr 2009 waren 12 von 44 neu zugelassenen Arzneimitteln Biopharmazeutika.
- ◇ 468 Biopharmazeutika befanden sich 2009 in der klinischen Entwicklung. Gegenüber 2008 ist die Pipeline um 12 % gewachsen. Entwicklungsschwerpunkte liegen insbesondere auf Krebspräparaten und Impfstoffen.
- ◇ Rund zwei Drittel aller Biopharmazeutika sind auch oder ausschließlich für Kinder zugelassen.

Im Mittelpunkt der diesjährigen Studie steht der Nutzen von Biopharmazeutika für Kinder. Die medizinische Biotechnologie übernimmt hier eine Vorreiterrolle: Biopharmazeutika wurden oft schon von Anfang an mit Blick auf die Anwendung bei Kindern entwickelt (z. B. Wachstumshormone, Insuline, Enzyersatztherapien). Diese Projekte wurden lange vor der EG-Verordnung für Kinderarzneimittel initiiert, die seit Mitte 2008 die pädiatrische Entwicklung für alle Arzneimittel, von denen Kinder einen Nutzen haben könnten, verpflichtend festlegt. Die Studie beschreibt die Verwendung von Biopharmazeutika für Kinder bei der Therapie von Diabetes, Wachstumsstörungen, Infektionskrankheiten, seltenen Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten sowie Asthma.



1 Executive Summary

Medical biotechnology in Germany mastered the crisis year 2009 well. The importance of biopharmaceuticals has further increased, aided by 112 small and medium-sized biotech companies, medium-sized and large drug manufacturers, and German subsidiaries of international pharmaceutical and biotech companies which are already marketing products and/or have their own innovative product pipeline, as well as 268 companies with technology platforms (but no own drug development).

- ◇ The number of employees in medical biotechnology remained largely stable in 2009 (+1% compared with the previous year).
- ◇ Sales of biopharmaceuticals in 2009 increased by 5.4% to about €4.7 billion compared with the previous year. It continues to constitute 16% of the total pharmaceutical market in Germany. In the same period, the total pharmaceutical market grew by almost 4%.
- ◇ Biopharmaceuticals are represented strongly in certain fields of therapy. For example, their revenue share is 67% in immunology, 32% in the area of metabolism, 29% in oncology, and 22% in hematology.

- ◇ In 2009, 12 of the 44 newly approved drugs were biopharmaceuticals.
- ◇ 468 biopharmaceuticals were in clinical development in 2009. Compared with 2008, the pipeline grew by 12%. The development focus was particularly on cancer drugs and vaccines.
- ◇ Approximately two-thirds of all biopharmaceuticals are approved also or exclusively for children.

The focus of this year's study is on the benefit of biopharmaceuticals for children, an area in which medical biotechnology has taken a leading role: Many biopharmaceuticals were developed from the very beginning with an eye on treatment for children (e.g., growth hormones, insulins, and enzyme replacement therapies). These projects were initiated long before the EU Paediatric Regulation has come into force. Since mid 2008 this regulation requires paediatric development for all medicines which could be beneficial for children. This study describes the use of biopharmaceuticals for children in the treatment of diabetes, growth disorders, infectious diseases, rare diseases, autoimmune diseases, and asthma.



2 Ziel dieser Studie

Die vorliegende Studie ist die fünfte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Studienreihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Sie analysiert – wie auch schon die Studien in den Jahren zuvor – die Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie arbeitenden Unternehmen. Die Bestandsaufnahme umfasst das Jahr 2009 im Vergleich zum Vorjahr und bezieht sich auf die biotechnologischen Aktivitäten dreier Firmengruppen in Deutschland: kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Ziel der diesjährigen Studie ist es, neben der Analyse der wirtschaftlichen Daten zur Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland schwerpunktmäßig den Nutzen von Biopharmazeutika für Kinder darzustellen. Zu diesem Zweck wurden folgende Krankheitsgebiete ausgewählt: Diabetes Typ 1, Wachstumsstörungen, Infektionskrankheiten, seltene Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie Asthma. Diese Krankheiten treten häufig bereits im Kindesalter auf und führen unbehandelt mitunter zum frühzeitigen Tod oder schränken die Lebensqualität der Kinder stark ein.

Die Beispiele zur Innovationskraft kommender Biopharmazeutika enthalten bestimmte, in die Zukunft gerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen Annahmen und Prognosen beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Im Hinblick auf die erwähnten Entwicklungskandidaten erhebt diese Studie keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Dieser Bericht stellt keine Verschreibungs- oder Therapiegrundlage für Ärzte dar, sondern soll einen Überblick über die Branche liefern und anhand ausgewählter Beispiele den durch Studien belegten Nutzen von Biopharmazeutika veranschaulichen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete, mögliche Nebenwirkungen und Gegenanzeigen sind insbesondere der Packungsbeilage bzw. Fachinformation der jeweiligen Medikamente zu entnehmen. Die Informationsbeispiele dieses Berichts ersetzen auch nicht die Beratung und Behandlung der Patienten durch entsprechende Ärzte.

3 Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Im Mittelpunkt dieser Studie steht – wie bei den vier vorangegangenen Studien – die medizinische Biotechnologie, die sich mit der Erforschung und Entwicklung biotechnologischer Therapieansätze beschäftigt. Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff Biopharmazeutika in dieser Studie Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Diagnostika wurden nicht berücksichtigt.

Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 380 Unternehmen einbezogen. Dazu gehören

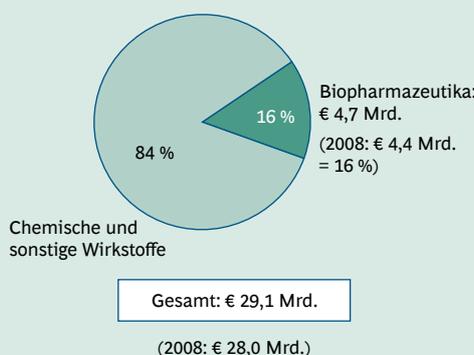
kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

3.1 Die medizinische Biotechnologie behauptet sich in der Krise

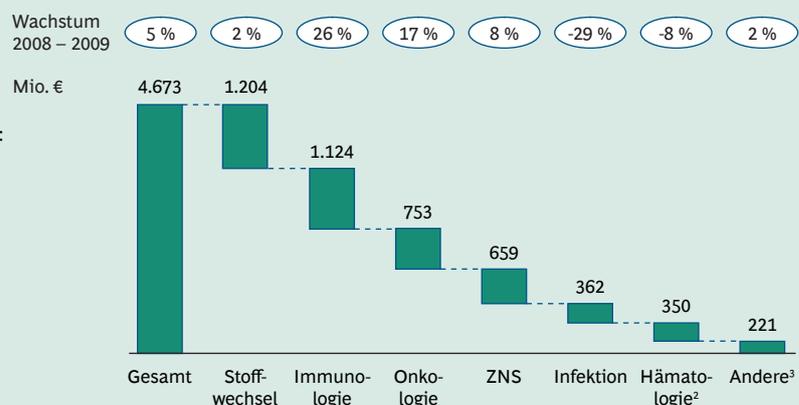
Im Jahr 2009 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von knapp € 4,7 Mrd. erwirtschaftet (Gesamtumsatz in Apotheke und Krankenhaus). Das entspricht einer moderaten Steigerung von 5,4 % gegenüber dem Vorjahr. Die Umsätze des gesamten deutschen

Abb. 1: Biopharmazeutika mit moderatem Wachstum

Anteil der Biopharmazeutika am gesamten deutschen Pharmamarkt¹ (2009)

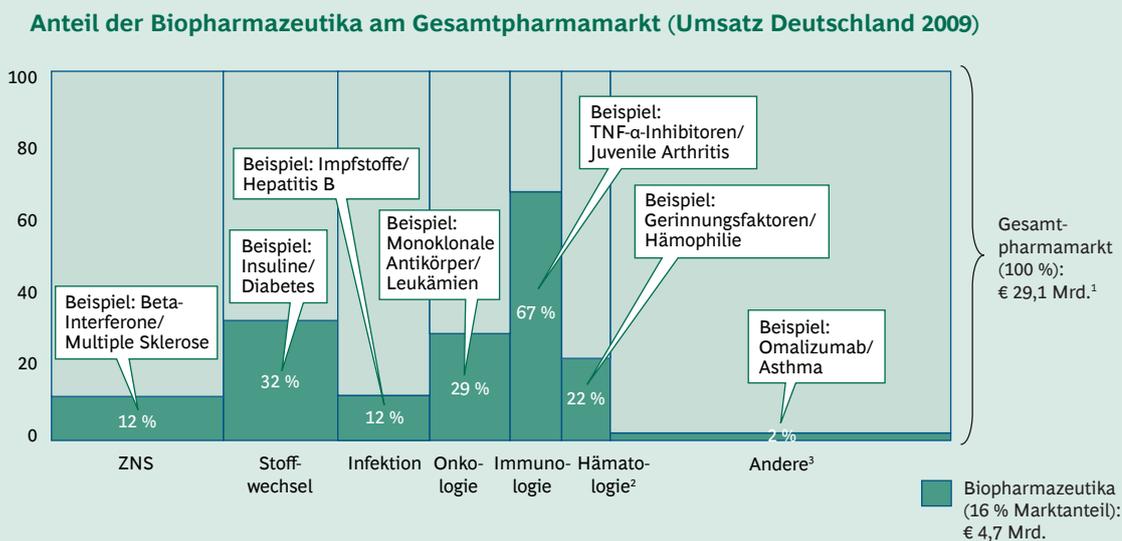


Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland (in Mio. €, 2009)



¹ Gesamtumsatz nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) ² Exklusive hämatologischer Onkologie ³ U. a. Gastroenterologie, Dermatologie, Urologie etc.
Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden; im Vergleich zu den Vorjahren veränderte Datenbasis aufgrund modifizierter Klassifizierung
Quelle: IMS; BCG-Analyse

Abb. 2: Biopharmazeutika mit significantem Anteil in wichtigen Therapiebereichen



¹ Gesamtumsatz nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) ² Exklusive hämatologischer Onkologie ³ U. a. Gastroenterologie, Dermatologie, Urologie etc.
 Quelle: IMS; BCG-Analyse

Pharmamarktes stiegen um 3,9 % im Vergleich zu 2008. In Zeiten der Wirtschaftskrise ist dieses Wachstum vor dem Hintergrund von Umsatzrückgängen in anderen Branchen sicherlich positiv zu sehen, allerdings haben sich die Umsatzsteigerungsraten der Biopharmazeutika über die letzten Jahre deutlich abgeschwächt: von 12 % bzw. 28 % in den Jahren 2006 und 2007 über 9 % 2008 auf nunmehr gut 5 % im Jahr 2009. Der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtpharmamarkt blieb 2009 stabil bei 16 % (Abb. 1).

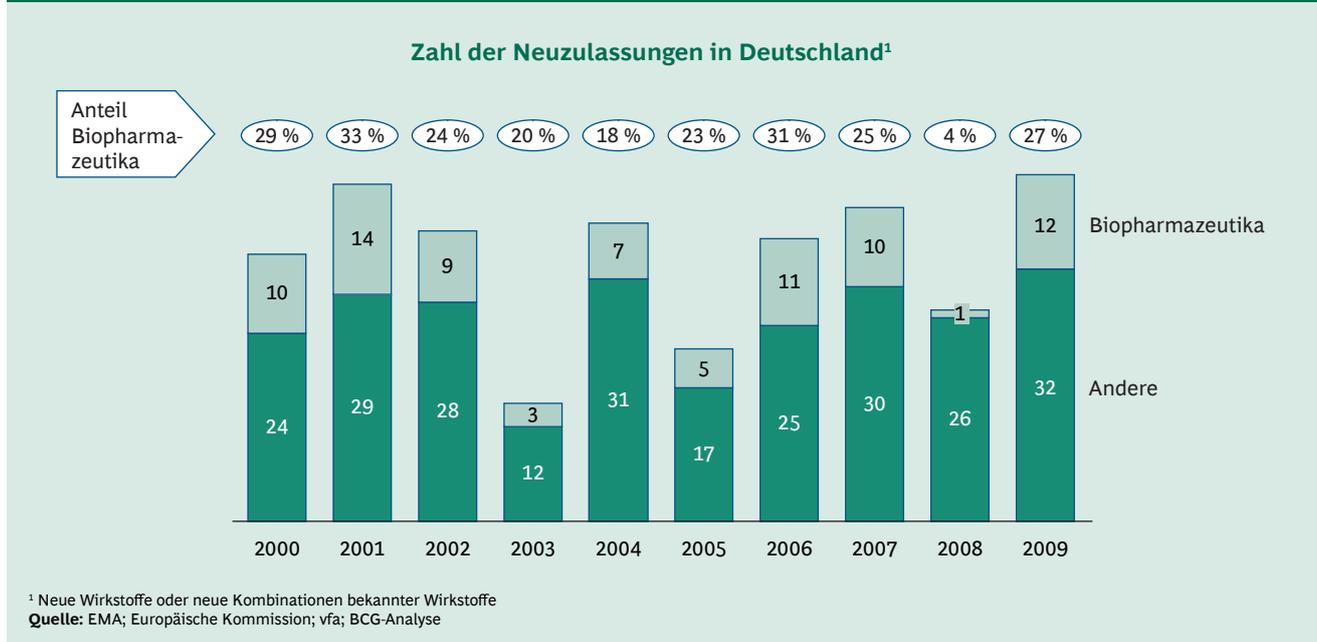
Die Erhöhung des Umsatzes im Jahr 2009 basiert vor allem auf Immunologie- und Krebsprodukten. Diese Therapiebereiche zeigten Zuwachsraten von 26 % bzw. 17 % im Vergleich zu 2008. Zum Wachstum haben insbesondere Präparate beigetragen, die zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis und weiterer Autoimmunkrankheiten eingesetzt werden, sowie Antikörperpräparate, die bei der Behandlung von z. B. Darm- und Brustkrebs Anwendung finden. Dieser hohe Anstieg macht deutlich, dass gerade in Bereichen, in denen ein "unmet medical need" herrscht, der Bedarf an innovativen Therapien sehr groß ist. Einen signifikanten Einbruch gab es hingegen bei den Antiinfektiva (Medikamenten zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionskrankheiten), deren Umsatz im

Vergleich zum Vorjahr um fast 30 % zurückgegangen ist. Dies liegt vor allem am rückläufigen Einsatz der beiden Impfstoffe zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs durch menschliche Papillomviren (HPV).

Biopharmazeutika gegen Stoffwechselerkrankungen (wie z. B. Insuline gegen Diabetes) und immunologische Präparate machen mit € 1,2 Mrd. bzw. € 1,1 Mrd. jeweils ein Viertel des Umsatzes mit Biopharmazeutika aus. Es folgen Krebs- und ZNS-Präparate, die einen Marktanteil von 16 % bzw. 14 % haben. Antiinfektiva und hämatologische Produkte weisen jeweils einen Marktanteil von ca. 7 % auf. Hämatologische Präparate (exklusive hämatologischer Onkologie) verzeichnen seit Jahren einen Umsatzrückgang, der unter anderem durch strengere Anwendungsleitlinien verursacht wurde (Abb. 1).

Aus manchen Therapiebereichen ist die medizinische Biotechnologie nicht mehr wegzudenken. Der 16%ige Anteil am Gesamtpharmamarkt wird in einzelnen Gebieten sogar deutlich überschritten, so z. B. in der Immunologie – hier machen die Biopharmazeutika bereits zwei Drittel des Umsatzes aus (67 %). In den Bereichen Stoffwechsel und Onkologie sind es jeweils fast ein Drittel (32 % bzw. 29 %), in der Hämatologie ein Fünftel (22 %).

Abb. 3: Im Jahr 2009 gut ein Viertel der Zulassungen Biopharmazeutika



Einen geringeren Anteil am Umsatz haben Biopharmazeutika bisher in den Bereichen ZNS (Erkrankungen des zentralen Nervensystems) und Infektion (jeweils 12 %), die noch deutlich durch den Einsatz konventioneller Präparate geprägt sind. Alle anderen Bereiche (u. a. Gastroenterologie, Dermatologie) zeigen nur eine sehr geringe Durchdringung mit Biopharmazeutika von ca. 2 % (Abb. 2).

3.2 In Deutschland sind knapp 200 Biopharmazeutika zugelassen

In Deutschland wurden 2009 insgesamt 44 neue Wirkstoffe (inkl. neuer Kombinationen bekannter Wirkstoffe) zugelassen, darunter zwölf (entspricht 27 %) Biopharmazeutika. Damit setzt sich die erfolgreiche Einführung dieser innovativen Medikamente – nach dem Ausnahmejahr 2008 mit nur einer einzigen Biopharmazeutika-Zulassung – fort. Im Durchschnitt machen sie seit vielen Jahren ein Viertel aller Zulassungen aus (Abb. 3).

Damit waren Ende 2009 188 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen (inkl. biotechnologisch hergestellter Impfstoffe). Unterteilt man diese nach ihrer Wirkstoffart, stellen die "anderen rekombinanten Protei-

ne" mit insgesamt 112 nach wie vor den größten Anteil. Diese Gruppe umfasst neben einer großen Anzahl an Hormonen (Insuline, Epoetine, Wachstums- und Geschlechtshormone) auch Enzyme, Gerinnungsmodulatoren und Wachstumsfaktoren. Zudem gibt es 54 (biotechnologisch und gentechnisch hergestellte) Impfstoffe sowie 22 monoklonale Antikörper (Abb. 4).

Die zwölf Neuzulassungen im Jahr 2009 werden zur Behandlung ganz unterschiedlicher Krankheiten verwendet (Tab. 1, S. 12). Vier der fünf neu zugelassenen monoklonalen Antikörper können bei der Therapie von Autoimmunerkrankungen (z. B. Psoriasis und Rheumatoider Arthritis) eingesetzt werden, einer dient zur Behandlung einer seltenen Krankheit. Ein gentechnisch hergestellter Impfstoff wird zum Schutz von Kindern im Alter von sechs Wochen bis zwei Jahren vor Mittelohrentzündungen und invasiven Erkrankungen wie Blutinfektion, Hirnhaut- und Lungenentzündung, ausgelöst durch *S. pneumoniae*, eingesetzt. Von den sechs anderen rekombinanten Proteinen dienen u. a. zwei der Behandlung seltener Krankheiten.

Tabelle 1: Neuzulassungen von Biopharmazeutika¹ in Deutschland/EU 2009

	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen
Antikörperpräparate	Ustekinumab	Psoriasis	Voll humanisierter monoklonaler Antikörper mit neuem Wirkmechanismus bei Psoriasis; hemmt Aktivität der Interleukine 12 und 23
	Tocilizumab	Rheumatoide Arthritis	Neuer Wirkmechanismus bei der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis; Antikörper blockiert die Aktivität des humanen Interleukin-6-Rezeptors und wirkt dadurch als Immunsuppressivum
	Certolizumab Pegol	Rheumatoide Arthritis	Pegyliertes TNF- α -Antikörperfragment hemmt Entzündung; Verabreichung subkutan alle zwei Wochen
	Golimimumab	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew	TNF- α -Antikörperfragment hemmt Entzündung; Verabreichung subkutan einmal monatlich
	Canakinumab	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)	Monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-1 β ; gemeinsam mit Rilonacept erstes Medikament gegen CAPS (seltene Krankheit)
Andere rekombinante Proteine	Romiplostim	ITP – Idiopathische thrombozytopenische Purpura	Erstes Medikament gegen ITP (seltene Krankheit); Fusionsprotein aus einem Antikörperfragment und einem Peptid (Peptibody); blutstillende Wirkung durch Steigerung der Blutplättchenproduktion
	Filgrastim	Neutropenie	Biosimilar-Zulassung
	Liraglutid	Diabetes Typ 2	GLP-1-Analogon; stimuliert glukoseabhängig die Insulinsekretion; Anwendung unabhängig von Mahlzeiten einmal täglich als Spritze
	Rilonacept	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)	Dimeres Fusionsprotein, hemmt Interleukin-1 β und Interleukin-1 α ; gemeinsam mit Canakinumab erstes Medikament gegen CAPS (seltene Krankheit)
	Epoetin theta	Blutarmut	Medikament zur Therapie der Blutarmut bei chronischer Niereninsuffizienz und bei Krebspatienten
	Eptotermin alfa	Behandlung von Spondylolisthese (Wirbelgleiten)	Humanes osteogenes (knochenbildendes) Protein, welches das Knochenwachstum stimuliert; dadurch wird bei der Spondylolisthese-Operation die Verschmelzung der betroffenen verrutschten Wirbel unterstützt
Gentechnisch hergestellter Impfstoff	Pneumokokken-Konjugatimpfstoff	Verhütung von Infektionen durch Pneumokokken	Impfstoff für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von sechs Wochen bis zwei Jahren zum Schutz vor invasiven Erkrankungen ² und akuter Mittelohrentzündung, die durch 10 Stämme von <i>S. pneumoniae</i> verursacht werden (gentechnisch hergestellt wird eines der Proteine zur Produktion von Konjugat-Antigenen)
Biotechnologisch hergestellte Impfstoffe	Influenza-Spaltimpfstoff	Influenza-Prophylaxe	In Zellkultur hergestellter Impfstoff mit neuem Adjuvans, zum Schutz vor einer Grippepandemie durch das Grippevirus A/H1N1
	Japanische-Enzephalitis-Impfstoff	Japanische Enzephalitis (Immunisierung)	Erster auch in Deutschland zugelassener Impfstoff zum Schutz vor japanischer Enzephalitis, die tödlich verlaufen oder zu einer langfristigen Behinderung führen kann
	Pneumokokken-Konjugatimpfstoff	Verhütung von Infektionen durch Pneumokokken	Impfstoff für Säuglinge und Kinder im Alter von sechs Wochen bis fünf Jahren zum Schutz vor invasiven Erkrankungen ² und akuter Mittelohrentzündung, die durch 13 Stämme von <i>S. pneumoniae</i> verursacht werden

¹ Impfstoffe biotechnologisch und gentechnisch hergestellt

² Blutinfektion, Hirnhautentzündung, Lungenentzündung

Quelle: vfa

Abb. 4: Knapp 200 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen



3.3 Die Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika wächst kontinuierlich

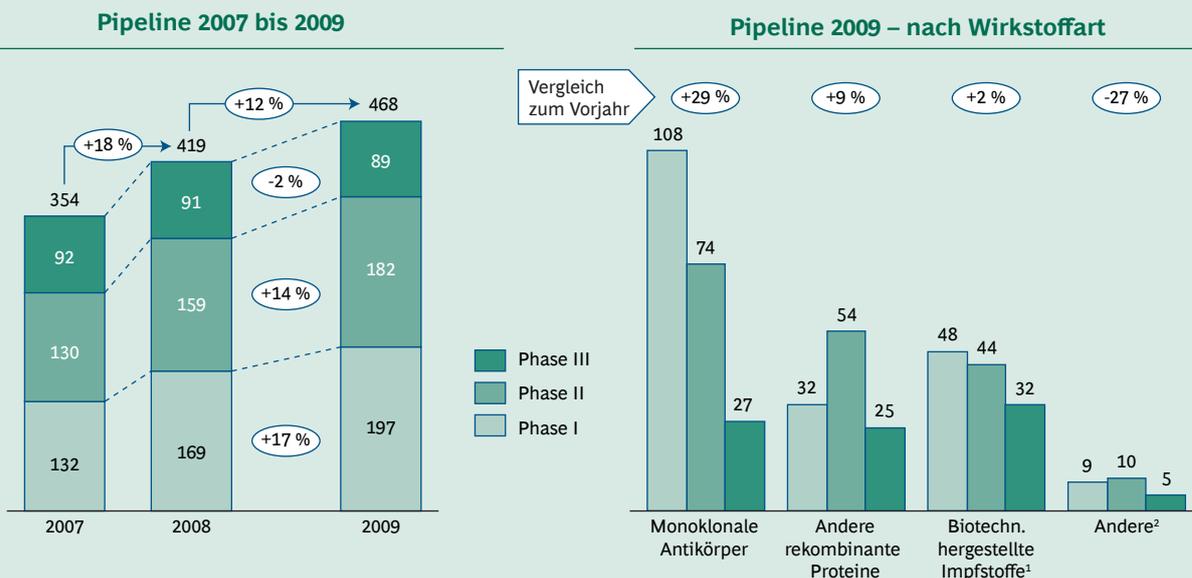
Die Betrachtung der Entwicklungspipeline von Biopharmazeutika lässt erwarten, dass auch in Zukunft ein beachtlicher Teil an Neuzulassungen aus diesem Bereich erfolgt. Seit der ersten Ausgabe dieser Studie im Jahr 2006 ist die Anzahl an Entwicklungskandidaten kontinuierlich angestiegen. Ende 2009 befanden sich 468 Präparate in den klinischen Phasen der Entwicklung. Zum Vergleich: Im Jahr 2008 waren es 419 (Abb. 5). Das bedeutet einen Zuwachs von insgesamt 12 %, wobei auch dieses Mal das Wachstum in den frühen Phasen der Entwicklung (Phase I: 17 % gegenüber 2008; Phase II: 14 % gegenüber 2008) stattfand. Während 2007 noch besonders viele Präparate nach guten Phase-II-Resultaten in die dritte und letzte Erprobungsphase vor der Zulassung eintraten (+46 %), wird die Pipeline nunmehr also von unten wieder aufgefüllt. Zum zweiten Mal in Folge nahm die Anzahl der Präparate in der dritten Phase leicht ab, und zwar von 91 auf 89. Dieser leichte Rückgang muss vor dem Hintergrund der im Jahr 2009 erteilten zwölf Zulassungen gesehen werden, da in dieser Studie die Entwicklungskandidaten, die sich im Zulassungsverfahren befinden,

in Phase III miterfasst werden und nach ihrer Zulassung aus der Statistik herausfallen.

Wie schon in den Vorjahren ist der größte Anstieg im Bereich der monoklonalen Antikörper zu beobachten, deren Anzahl sich um 29 % auf 209 erhöhte. Die anderen rekombinanten Proteine verzeichnen einen Zuwachs um 9 % auf insgesamt 111 Entwicklungskandidaten, die Impfstoffe nur eine geringe Zunahme um 2 % auf jetzt 124 Entwicklungskandidaten. Lediglich der Bereich "Andere" nimmt, wie auch schon in den Vorjahren, ab (Abb. 5). Schwerpunkte der Entwicklung bleiben – auf Indikationsgebiete bezogen – weiterhin Krebserkrankungen und Infektionskrankheiten. Mit 126 (Krebs) bzw. 123 (Infektionen) Entwicklungskandidaten haben sie einen Anteil von je einem Viertel an der Gesamtpipeline (Abb. 6). Das stärkste Wachstum mit 44 % gegenüber dem Jahr zuvor zeigt jedoch die Immunologie, die mit nunmehr 75 Kandidaten den dritten Platz einnimmt. Auch im Bereich ZNS hat sich die Anzahl der biopharmazeutischen Entwicklungskandidaten von 20 auf 24 leicht erhöht. Im Gebiet "Andere", das u. a. Wirkstoffe für Dermatologie oder Muskelerkrankungen beinhaltet, ist dagegen die Anzahl um 11 % von 71 auf 63 Kandidaten geschrumpft.

Abb. 5: Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline

Weiterhin steigende Zahl von Antikörpern in der klinischen Entwicklung



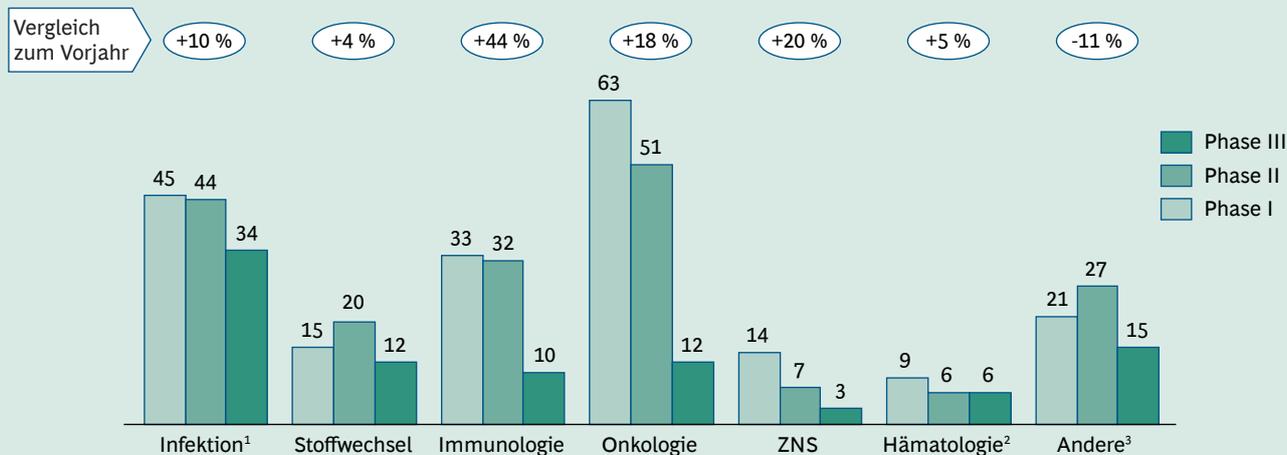
¹ Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt ² U. a. Zelltherapie, Gentherapie

Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

Quelle: EvaluatePharma; Pharmaprojects; vfa; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Abb. 6: Krebspräparate und Impfstoffe bleiben Entwicklungsschwerpunkte

Zahl der biopharmazeutischen Wirkstoffe in der Pipeline je Indikationsgebiet (2009)



¹ Biotechnologisch und gentechnisch hergestellte Impfstoffe ² U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika etc. exklusive hämatologischer Onkologie

³ U. a. Wirkstoffe für Dermatologie, Muskelerkrankungen, Schlafstörungen, Knochen etc.

Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; manche Wirkstoffe in zwei Indikationsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

Quelle: EvaluatePharma; Pharmaprojects; vfa; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Im Hinblick auf den Standort Deutschland ist in diesem Kontext insbesondere bedeutsam, dass an 80 % der klinischen Studien von biopharmazeutischen Neuentwicklungen deutsche Kliniken beteiligt sind.

3.4 Die Zahl der Mitarbeiter bleibt trotz Wirtschaftskrise praktisch stabil

In Deutschland waren 2009 insgesamt 380 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig; sie erwirtschafteten einen Gesamtumsatz von € 5,7 Mrd. Der größte Teil dieses Umsatzes (€ 5,0 Mrd.) wird von jenen 112 Unternehmen erarbeitet, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten. Neben den Produktumsätzen (€ 4,7 Mrd.) generieren gerade kleinere Biotech-Unternehmen Umsätze in Form von Meilensteinzahlungen und Lizenzgebühren aus Kooperationsverträgen. Insgesamt hat sich der Umsatz dieser Unternehmen im Vergleich zum Vorjahr um 6 % erhöht. Die Unternehmen mit Technologieplattformen konnten ihre Umsätze um 13 % auf fast € 600 Mio. steigern (Abb. 7).

Erfreulicherweise ist bei der Anzahl der Arbeitsplätze sogar eine leichte Zunahme zu verzeichnen (+1 %; Abb. 7). Die medizinische Biotechnologie erweist sich damit in

wirtschaftlich schwierigen Zeiten als krisenfest. Das zeigt sich zudem darin, dass auch die Anzahl der Unternehmen mit Technologieplattformen – im Gegensatz zu den vorherigen Jahren – ebenfalls auf dem gleichen Niveau blieb (268 gegenüber 267 im Jahr 2008). Die Zahl der Firmen mit Produkten in der Entwicklung oder schon auf dem Markt hat sich um weitere vier auf jetzt insgesamt 112 erhöht (Abb. 7).

Die Netzwerkanalyse der im Jahr 2009 neu geschlossenen Kooperationen von in Deutschland im Bereich der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen weist – erstmals seit Beginn unserer Studienreihe im Jahr 2006 – einen Rückgang auf. Die Zahl der an neuen Kooperationen beteiligten Firmen hat im Vergleich zum Vorjahr um 30 %, die Zahl der neuen Kooperationen um 38 % abgenommen. Während 2008 noch 136 Kooperationen neu geschlossen wurden, waren es ein Jahr später lediglich 84. Neben den großen Firmen (Bayer, Boehringer Ingelheim, sanofi-aventis) übernehmen auch weiterhin kleine und mittlere Biotech-Unternehmen (z. B. Morphosys, Evotec, Epigenomics) eine wichtige Mittlerrolle (Abb. 8). Es ist zu hoffen, dass auch in Zukunft die Zusammenarbeit und Vernetzung der Firmen untereinander bestehen bleibt – im Sinne des Wissenstransfers und -austauschs und da-

Abb. 7: Trotz Wirtschaftskrise bleibt die Zahl der Mitarbeiter stabil

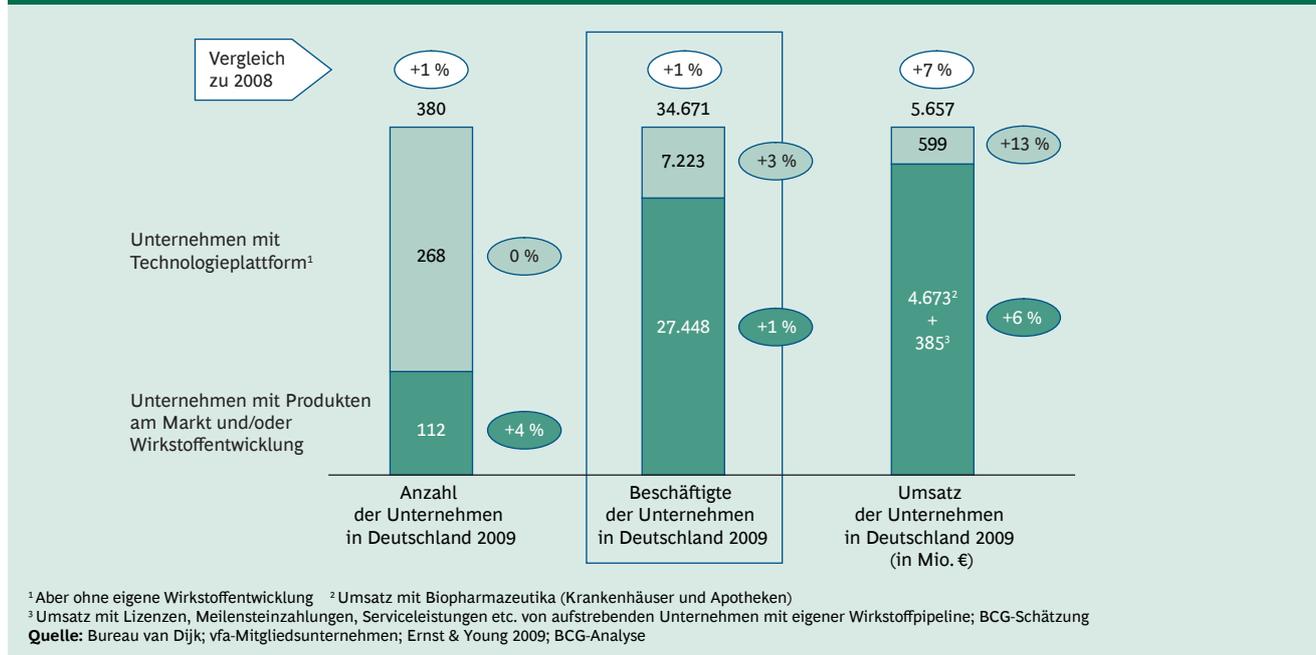
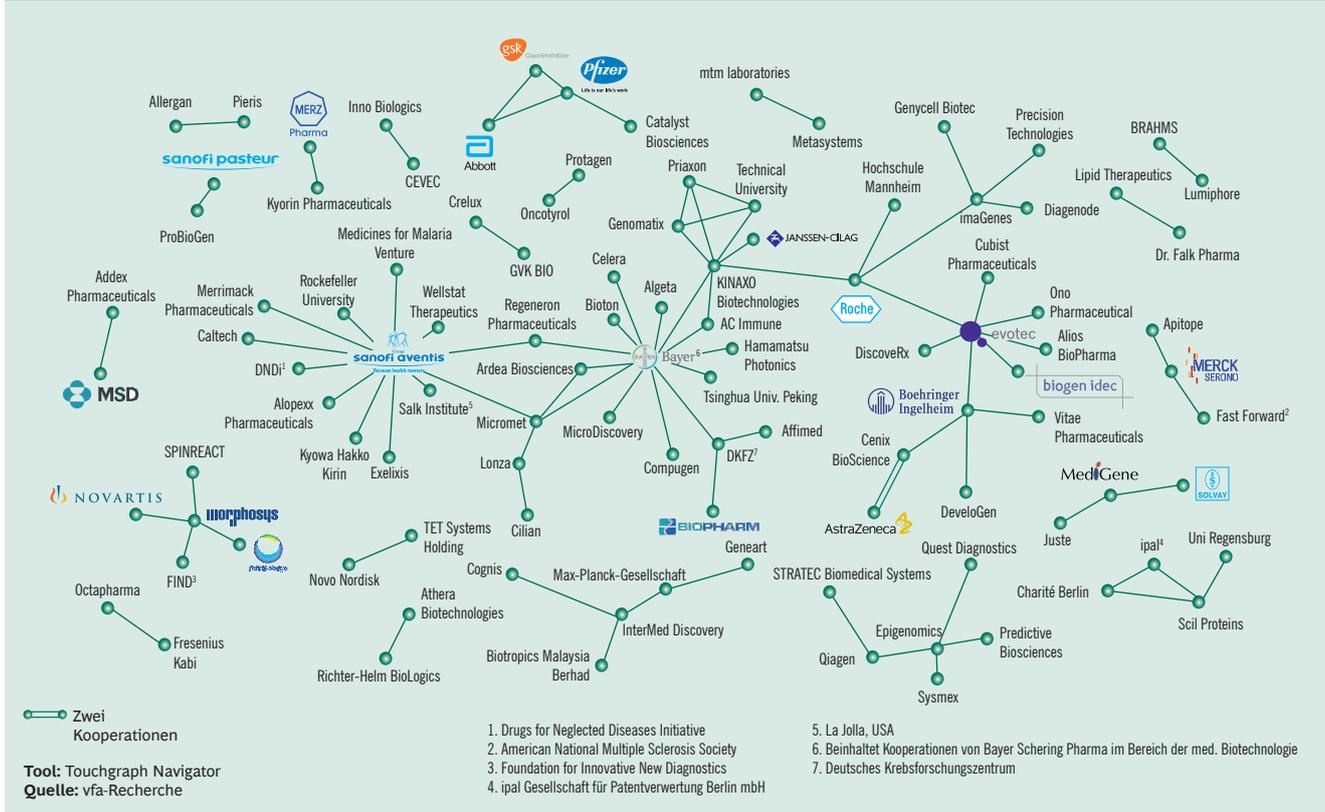


Abb. 8: Neue Kooperationen von in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen (2009)



mit für weitere erfolgversprechende Entwicklungen im Bereich der medizinischen Biotechnologie.

Die medizinische Biotechnologie hat sich in der Wirtschaftskrise behaupten können; dies belegen das moderate Umsatzwachstum und die stabilen Mitarbeiterzahlen. Ob eine ähnlich gute Bilanz auch in den nächsten Jahren gezogen werden kann, hängt maßgeblich von den Rahmenbedingungen ab, die seitens der Politik vorgegeben werden. Die aktuellen gesundheitspolitischen Vorhaben sehen unter anderem drastische und

sprunghafte Markteingriffe der Bundesregierung vor. Die starke Anhebung des Zwangsrabatts im laufenden Geschäftsjahr macht jegliche Planbarkeit zunichte und erschwert zudem die Beschaffung von Kapital für die kleinen und mittelständischen Biotech-Unternehmen. Die öffentlichen Förderprogramme in diesem Bereich werden so konterkariert. Eine zukunftsorientierte Innovationspolitik sieht anders aus; diese würde es auf wettbewerblichem Wege ermöglichen, die Lösungen zu nutzen, die die medizinische Biotechnologie in den Krankheitsgebieten mit hohem "unmet medical need" bieten kann – zum Vorteil für den Standort Deutschland und vor allem zum Vorteil für die betroffenen Patienten.

Pädiatrische Forschung in Deutschland – Förderprogramme der Bundesregierung



Ministerialrätin Dr. Gabriele Hausdorf
Referatsleiterin Gesundheitsforschung,
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Kinder sind unsere Zukunft. Deshalb trägt unsere Gesellschaft eine besondere Verantwortung für die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen.

Die Voraussetzungen für eine gute gesundheitliche Situation von Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich deutlich von denen der Erwachsenen. Zudem vermindern die Diagnose, Prävention oder Heilung von Krankheiten bereits im Kindesalter oftmals die Krankheitslast später im Erwachsenenalter. Kinder sollten jedoch nicht wie "kleine Erwachsene" behandelt werden, sondern benötigen eine eigens auf sie eingestellte Behandlung. Dies erfordert eine kindgerechte Versorgungslandschaft und auch spezielle Forschungsinitiativen, um diese etablieren zu können. Die Bundesregierung stellt daher aus dem Gesundheitsforschungsprogramm erhebliche Mittel für die Erforschung von Ursachen und Therapien von pädiatrischen Krankheitsbildern zur Verfügung. Denn ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zu einer besseren Gesundheitsversorgung ist die Investition in eine herausragende, international vernetzte Forschung.

Für klinische Untersuchungen bei Kindern ist besonders die interdisziplinäre Vernetzung von Forschungsgruppen wichtig. Schwerpunkte der derzeitigen Förderung bilden beispielsweise pädiatrische Projekte innerhalb der Kompetenznetze "Angeborene Herzfehler", "Diabetes", "Adipositas", "Multiple Sklerose" sowie die nationalen und europaweiten "Forschungsnetzwerke für seltene Erkrankungen". Auch die Verbundprojekte "Präventionsforschung: Kinder und Jugendliche" und epidemiologische Langzeituntersuchungen, die im Kindesalter beginnen, sind in diesem Zusammenhang zu nennen.

Im Jahr 2002 wurde auf Initiative von Kinderärzten, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und den Koordinierungszentren für klinische Studien das pädiatrische Netzwerk (PAED-Net) gebildet, mit dem Ziel, eine Infrastruktur für pädiatrische Arzneimittelprüfungen an deutschen Universitätskliniken aufzubauen. Das Netzwerk wurde bis 2008 vom BMBF gefördert und trägt u. a. zur Erhöhung der Sicherheit und zur Optimierung der Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter bei.

Im Rahmen des Förderschwerpunkts "Langzeituntersuchungen in der Gesundheitsforschung" werden zwei Forschungsvorhaben gefördert, die die kurzfristigen und insbesondere die langfristigen Effekte einer zu frühen Geburt analysieren. Ein Vorhaben dient dem Aufbau eines deutschen Frühgeborenen-Netzwerks, das systematisch die Effekte von Risikofaktoren auf die langfristige Entwicklung Frühgeborener untersucht.

Im Förderschwerpunkt "Psychotherapieverbände" vereint der Forschungsverbund EDNET die international anerkanntesten deutschen Forscherinnen und Forscher auf dem Gebiet der Essstörungen. Die Mitglieder des Verbundes waren an der Entwicklung von Leitlinien zur Therapie der Essstörungen und ebenso an der Gründung der Deutschen Gesellschaft für Essstörungen sowie an einer multizentrischen Studie zum Vergleich von Langzeiteffekten zweier Behandlungsvarianten für die jugendliche Anorexia nervosa beteiligt.

Pädiatrische Fragestellungen innerhalb dieser bestehenden Forschungsnetzwerke werden mit insgesamt mehr als 45 Millionen Euro finanziert. Zusätzlich werden – unabhängig vom Lebensalter der Betroffenen – innovative Therapieansätze, beispielsweise mit Biopharmazeutika, in präklinischen Projekten gefördert. Wissenschaftlich ausgezeichnete klinische Studien aus dem Bereich der Kinderheilkunde können darüber hinaus indikationsübergreifend im Rahmen des Programms "Klinische Studien" des BMBF und der Deutschen Forschungsgemeinschaft Fördermittel erhalten.

Das BMBF wird auch weiterhin Projekten zur Untersuchung der Gesundheit von Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen eine hohe Priorität einräumen. Denn durch innovative Forschung kann ein beachtlicher Beitrag zur Verbesserung der Gesundheit unserer Kinder erzielt werden.

4 Biopharmazeutika für Kinder

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen – diese Aussage trifft gerade auch dann zu, wenn es um die Anwendung von Arzneimitteln geht. Kinder unterscheiden sich in vielen Aspekten von Erwachsenen, z. B. in der Funktion von Leber und Nieren oder in der Verteilung von Muskeln, Fett und Wasser. Deshalb kann die Dosis eines Arzneimittels nicht einfach von den Daten für Erwachsene abgeleitet werden, sondern muss in Studien mit Kindern ermittelt werden. Aber nicht nur zwischen Erwachsenen und Kindern gibt es große Unterschiede, sondern auch zwischen Kindern in Abhängigkeit ihres Alters.

Nach der Leitlinie E11 der ICH (Internationale Harmonisierungskonferenz, die Leitlinien für die Prüfung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln erarbeitet; diese finden weltweite Anwendung, insbesondere in den USA, Japan und der EU) unterteilt man Kinder nach verschiedenen Entwicklungsstufen: Frühgeborene (< vollendete 36. Schwangerschaftswoche), Neugeborene (> vollendete 36. Schwangerschaftswoche bis 27 Tage nach der Geburt), Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate), Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre). Wenn im Folgenden von "Kindern" die Rede ist, sind immer Minderjährige, d. h. alle Altersstufen bis zum 18. Lebensjahr, gemeint.

4.1 Einführung

Trotz einer relativ guten Ausstattung der "Kinderapotheke" bei Impfstoffen und Präparaten zur Behandlung der üblichen, weitverbreiteten Kinderkrankheiten haben Kinder nicht im gleichen Maße vom Therapiefortschritt profitiert wie Erwachsene. Gründe dafür waren u. a. unge-

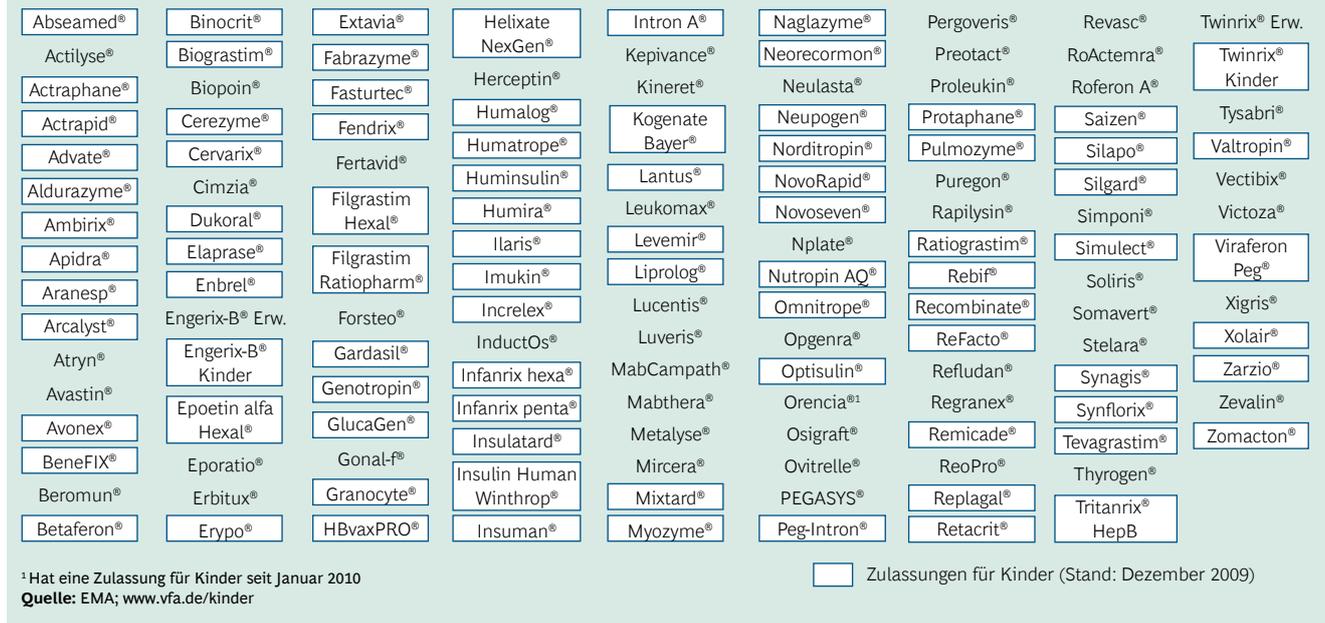
klärte Fragen bei der Durchführung klinischer Studien mit Kindern sowie der hohe Aufwand: Im Prinzip muss für jede der fünf Altersgruppen eine eigene Arzneimittelentwicklung mit eigenen Studien durchgeführt werden. Auch war es nicht einfach, ausreichend Kinder für die erforderlichen Studien zu rekrutieren. Zudem braucht man oft für die kleineren Kinder eine speziell für sie geeignete Darreichungsform.

In Deutschland sind rund 13 % der in Arztpraxen ausgestellten Medikamentenverordnungen für Kinder nicht an Kindern untersucht worden und nicht für die Anwendung an Kindern zugelassen, d. h., sie werden "off label" angewendet.¹ Aufgrund von Stichproben lässt sich abschätzen, dass dies auf Kinderstationen europäischer Krankenhäuser für bis zu 50 % der Verordnungen^{2,3} zutrifft, auf Intensivstationen für Früh- und Neugeborene sogar für rund 65 % der Verordnungen.⁴ "Off label" bedeutet eine Verordnung außerhalb des von der Zulassung abgedeckten Gebiets – also z. B. für Kinder, wenn das Präparat nur bei Erwachsenen zugelassen ist, oder in einer anderen Dosierung oder für eine andere Krankheit, als auf dem Beipackzettel steht.

4.1.1 EG-Verordnung zur Kinderzulassung von Arzneimitteln

Seit dem 26. Januar 2007 ist die Paediatric Regulation, die Verordnung für Kinderarzneimittel, EU-weit in Kraft und legt seit Mitte 2008 die pädiatrische Entwicklung verpflichtend fest. Diese Verordnung verlangt von den pharmazeutischen Unternehmen, vor der Zulassung neuer Wirkstoffe für Krankheiten, die auch bei Kindern und Jugendlichen vorkommen, diese auch speziell für Kinder zu entwickeln. In diesem Zusammenhang müssen sie einen pädiatrischen Prüfplan vorlegen (Paediatric Investigation

Abb. 9: Biopharmazeutika als Vorreiter: Fast zwei Drittel sind bereits für Kinder zugelassen



Plan, PIP), in dem alle Studien aufgelistet sind, die möglichst vor der Zulassung mit Minderjährigen durchgeführt werden müssen. Sollte ein Unternehmen die Entwicklung eines Präparats für Minderjährige für nicht sinnvoll erachten, kann es eine Freistellung ("Waiver") beantragen. Der "Ausschuss für Kinderarzneimittel" ("Paediatric Committee", PDCO) der europäischen Zulassungsagentur EMA entscheidet über diesen Antrag. Im Falle der Erteilung eines Waiver sind keine pädiatrischen Studien notwendig. Für einige Krankheiten hat das PDCO bereits "Pauschal-Waivers" ausgestellt, z. B. für Alzheimer-Medikamente, da diese Krankheit bei Kindern nicht auftritt. Als Ausgleich für den PIP erhalten die Unternehmen eine um sechs Monate verlängerte Marktexklusivität. Bei Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten wird die für solche Medikamente geltende Marktexklusivität von zehn Jahren um zwei Jahre verlängert.

Die Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern wird durch diese EG-Verordnung signifikant erhöht. Durch die EU-weite Abstimmung der Entwicklungspläne für Kinderarzneimittel und die enge Kooperation der EMA mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA werden unnötige Studien an Kindern vermieden.

Biopharmazeutika haben bezüglich der Anwendung bei Kindern schon immer eine Vorreiterrolle eingenommen. Ein Blick auf die derzeit in Deutschland zugelassenen Präparate zeigt, dass Ende 2009 fast zwei Drittel dieser Medikamente eine Zulassung für Kinder (die genaue Altersbeschränkung ist den jeweiligen Zulassungen zu entnehmen) besitzen (Abb. 9). Dies resultiert daraus, dass viele biopharmazeutische Präparate von Anfang an für Kinder und Jugendliche mitentwickelt wurden – z. B. Insulin, das als erstes zugelassenes Biopharmazeutikum überhaupt (1982) eine Zulassung auch für Kinder erhielt, oder das zweite Biopharmazeutikum, ein Wachstumshormonpräparat, das zunächst ausschließlich für kleinwüchsige Kinder entwickelt worden war.

4.1.2 Die Krankheitslast für Kinder und ihre Familien bei schweren und chronischen Krankheiten

Die Belastungen, die entstehen, wenn Kinder schwer erkranken, sind weitreichend und nicht ausschließlich auf die jungen Patienten selbst beschränkt. Die Akzeptanz der Erkrankung und die häufig erforderliche Anpassung der Lebensumstände sind nicht nur für das kranke Kind selbst notwendig, sondern auch für Eltern und Geschwis-

Biopharmazeutika für Kinder



Prof. Dr. Fred Zepp
Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugend-
medizin, Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz und Sprecher des
Pädiatrischen Netzwerks (PAED-Net)

Kinder und Jugendliche sind in Deutschland in der Regel schlechter mit Arzneimitteln versorgt als Erwachsene und nahmen in der Vergangenheit in vielen Fällen nicht am therapeutischen Fortschritt teil. Kinderärztinnen und -ärzte haben so häufig keine andere Wahl, als Substanzen außerhalb ihrer Zulassung bei der Behandlung von Kindern zu verwenden. Anders stellt sich die Situation zumindest bei einigen Biopharmazeutika dar. Seit Beginn ihrer Entwicklung in den 80er-Jahren wurden sie häufig auch oder sogar ausschließlich für Minderjährige entwickelt. Inzwischen hat ein großer Teil der Biopharmazeutika in Deutschland in speziellen Indikationen eine Zulassung für Kinder und Jugendliche.

Eine aktuelle Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin in pädiatrischen Kliniken zum Einsatz von Biopharmazeutika in der Pädiatrie macht die Bedeutung dieser Substanzgruppe für die Therapie der pädiatrischen Population deutlich.

Zu den aus der Umfrage sich ergebenden häufigsten Indikationen, die mit gentechnisch hergestellten Arzneistoffen behandelt werden, zählen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Wachstumsstörungen, juvenile idiopathische Arthritis, Infektionsprävention, Anämie, Neutropenie, Hämophilien und Morbus Crohn.

Zur Behandlung werden entsprechend vor allem monoklonale Antikörper, Hormone, Gerinnungsfaktoren, hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Impfstoffe eingesetzt.

Angefangen bei den Frühgeborenen, werden die Kinder bis zum Adoleszentenalter und darüber hinaus mit Biopharmazeutika behandelt, wobei in der Mehrzahl der Fälle das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen der Therapie verneint wird. Berichtete Nebenwirkungen betreffen vor allem Lokalreaktionen, allergische Reaktionen, Abszessbildung, Schmerzen, Blutungen und Infektionen.

Die Zahl der mit Biopharmazeutika behandelten Kinder und Jugendlichen hat allein von 2008 bis 2009 in den Kliniken, die an der Umfrage teilgenommen haben, um fast 16 % zugenommen. Von diesen Kliniken führen 17 % Studien mit Biopharmazeutika durch.

Der Wunsch der Pädiatrie geht dahin, die bisherigen Präparate weiterzuentwickeln, vor allem, um die Halbwertszeit zu verlängern, aber auch, um Substanzen für weitere Indikationen zu entwickeln. Es wird ein Bedarf gesehen bei Substanzen, die bei der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA), der Cystischen Fibrose (Mukoviszidose), bei Immundefekten mit Autoimmunität, beim CINCA-Syndrom (chronisch-inflammatorisches neuro-kutanes Arthritis-Syndrom) und bei primären Immundefekten außer SCN (severe congenital neutropenia) eingesetzt werden könnten.

In vielen Subspezialitäten der Pädiatrie gibt es Beispiele für den erfolgreichen Einsatz von Biopharmazeutika, für die es auch keine therapeutischen Alternativen gibt. Bei der spezifischen Behandlung verschiedenster Erkrankungen sind erhebliche Fortschritte durch die Entwicklung von Biopharmazeutika erreicht worden. Weiterentwicklungen sollten die Möglichkeit bieten, Wirkmechanismen zu verbessern und neue Indikationsgebiete in der Pädiatrie zu untersuchen.

Wir danken allen Kliniken, die sich an der Umfrage beteiligt haben.

ter sowie Personen im Umfeld (z. B. Mitschüler, Teammitglieder im Sport, Lehrer/Betreuer, Freunde und Bekannte). Die Beeinträchtigungen sind vielfältig und machen sich nicht nur praktisch-organisatorisch bemerkbar, sondern vor allem auch im sozialen, emotionalen und finanziellen Bereich.

Wegen der Krankheit sind die Kinder einfach "anders" als Gleichaltrige. Manchmal kann man ihnen die Krankheit ansehen, und es wird zusätzliches Augenmerk auf die Krankheit gelenkt, wenn Medikamente z. B. in der Schule eingenommen werden müssen. Das "Anderssein" wird besonders deutlich während der Schulzeit. Nicht immer ist der Besuch von "Standardeinrichtungen" möglich; das Kranksein, Krankenhausaufenthalte und Arztbesuche resultieren in vielen Fehltagen; die Teilnahme am Schulsport ist mitunter stark eingeschränkt. Auch die emotionale Beeinträchtigung der Kinder ist immens; oft müssen sie auf Dinge verzichten, z. B. bei Freizeitaktivitäten. Deshalb ist es besonders wichtig, eine Stigmatisierung der kranken Kinder zu vermeiden.

Die Anforderungen, die an diese kranken Kinder gestellt werden, sind hoch. Sie müssen früh lernen, ihr "Anderssein" zu akzeptieren. Die Krankheit verlangt ihnen viele Anpassungen in ihrem Lebensstil und ihrer Alltagsroutine ab. Sowohl die Medikamentengabe als auch nichtmedikamentöse Therapien müssen in den Alltag integriert werden. Dazu gehören ein regelmäßiger Tagesablauf (z. B. Applikation von Wachstumshormon vor dem Zubettgehen, Gerinnungsfaktor am Morgen) ebenso wie eine aktive Freizeitgestaltung mit viel Bewegung (u. a. wichtig bei Diabetes, Asthma) sowie eine gesunde Ernährung und geregelte Mahlzeiten (bei Diabetes). Die Kinder müssen sich für ihr körperliches Befinden und für ihre Symptome sensibilisieren und im Notfall wissen, was zu tun ist. Bei Erkrankungen, die bereits im Kleinkind- oder Grundschulalter beginnen, ist – nach Eingewöhnungs-/Umstellungsphasen – oft ein sehr gutes "Selbstmanagement" bezüglich der Erkrankung zu beobachten.

Eine besondere Problematik ergibt sich meistens in der Pubertät. In der Phase der kritischen Auseinandersetzung mit sich selbst leiden chronisch kranke Jugendliche an einer emotionalen Doppelbelastung. Das "Rebellieren" bezieht sich nämlich auch auf die Krankheit, und die Emanzipation wird ausgedrückt durch eine Nichtbefolgung der medikamentösen und nichtmedikamentösen

Therapie, so dass gerade zu dieser Zeit häufig eine verschlechterte Therapietreue (Compliance) festzustellen ist. In der Pubertät sind auch Krebserkrankungen ein besonders großes Problem: Während Jugendliche ihre Unabhängigkeit suchen und ihre Sexualität entdecken, sind sie plötzlich wieder ganz "abhängig" von einer Therapie und müssen sich mit Dingen wie dem Verlust ihrer Fruchtbarkeit oder ihrem veränderten Aussehen nach Bestrahlung oder Chemotherapie (Haarausfall etc.) befassen – und das in einer Lebensphase, in der ein attraktives Äußeres von entscheidender Bedeutung für das Selbstwertgefühl ist.

Auch die Eltern werden im Umgang mit dem kranken Kind vor zahlreiche Herausforderungen gestellt. Sie brauchen viel Geduld und Energie, aber auch Konsequenz bei Therapie und Betreuung. Wichtig ist es, das richtige Maß an Aufmerksamkeit zu finden, ohne aber übertriebene Ängstlichkeit und Fürsorge zu entwickeln. Bei vielen Krankheiten kommen große körperliche Anstrengungen auf die Eltern zu, z. B. die Rund-um-die-Uhr-Betreuung bei MPS-I-Kindern (Mukopolysaccharidose, siehe Kapitel 4.5.1) oder auch die nächtliche Kontrolle des Blutzuckerwertes bei Diabetikerkindern (Kapitel 4.2). Die eigenen Bedürfnisse werden zurückgestellt, oft ändert sich die ganze Lebensplanung. Das führt häufig auch zur Belastung der Beziehung zwischen den Eltern oder der Beziehung zu gesunden Geschwisterkindern, die vernachlässigt werden oder sich vernachlässigt fühlen.

Insbesondere bei schwer kranken Kindern können dramatische Anpassungen der Lebensumstände erforderlich sein. Dies bringt in vielen Fällen auch hohe finanzielle Lasten mit sich. Durch die zeitlich aufwendige Pflege oder häufige Fahrten zu Ärzten und speziellen Therapiezentren (z. B. bei Kindern mit lysosomalen Speicherkrankheiten, siehe Kapitel 4.5.1) ist oftmals ein Elternteil gezwungen, sich beruflich einzuschränken oder die Berufstätigkeit ganz aufzugeben.

In den folgenden Kapiteln werden einige schwere und chronische Krankheiten näher betrachtet, die im Kindesalter auftreten und durch den Einsatz von Biopharmazeutika erstmals oder besser als zuvor behandelt werden können.

4.2 Insuline bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes



Diabetes – oder Zuckerkrankheit – ist die Bezeichnung für eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen und beschreibt deren auffälligstes Symptom: das Ausscheiden von Zucker im Urin. Seit 1998 teilen Gesundheitsorganisationen die Erkrankung nach der Ursache in vier Kategorien ein. Im Folgenden

wird nur auf den vor allem im Kindesalter auftretenden Typ-1-Diabetes eingegangen.

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter und wird verursacht durch einen Mangel des Hormons Insulin, das den Blutzuckerspiegel kontrolliert. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, d. h., das körpereigene Immunsystem zerstört die insulinproduzierenden Zellen (Betazellen) der Bauchspeicheldrüse. Die Ursache ist eine komplexe Kombination aus erblicher Vorbelastung und umweltbedingten Faktoren – und nicht fehlerhafte Ernährung oder Übergewicht, wie oft fälschlicherweise angenommen wird. Die Krankheit manifestiert sich ab einer Zerstörung von 80 bis 90 % der Betazellen und resultiert in absolutem Insulinmangel. Dies geschieht durchschnittlich im Alter von 9 Jahren, manchmal aber sogar schon bei Säuglingen.

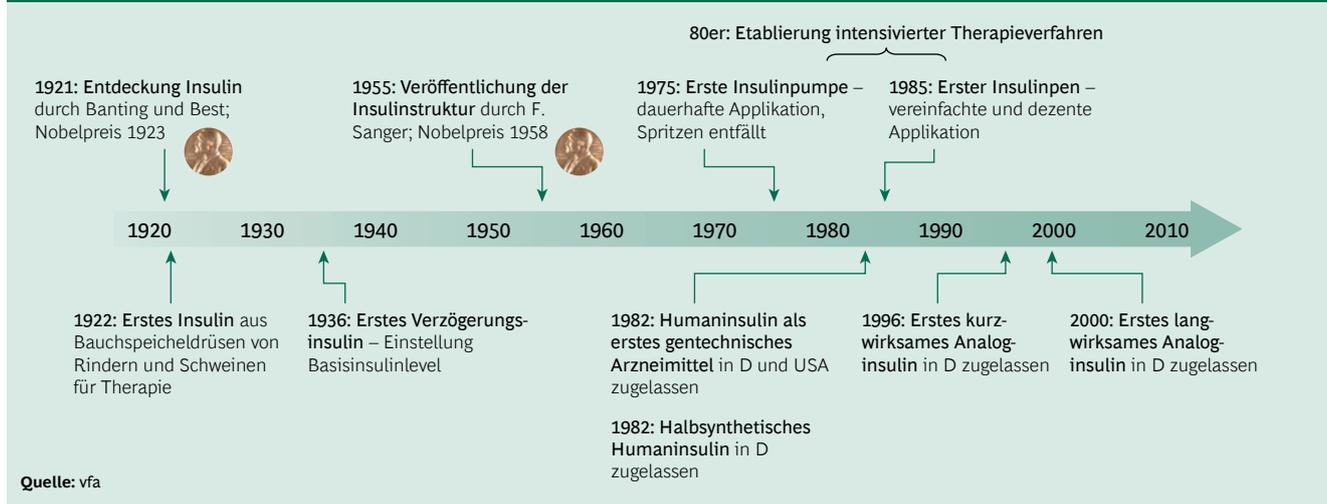
In Deutschland sind ca. 10.000 bis 15.000 Kinder zwischen 0 und 14 Jahren und in der Altersgruppe zwischen 0 bis 19 Jahren sogar bis ca. 24.000 von einem Typ-1-Diabetes betroffen. Seit den frühen 1990er Jahren hat sich die Inzidenzrate (Neuerkrankungsrate) verdoppelt. Diese stieg für 0- bis 14-Jährige auf ca. 20 pro 100.000 Kinder. Eine weitere Verdopplung wird bis 2025 erwartet.^{5, 6} In Europa erhöhen sich die Inzidenzraten um durchschnittlich ca. 3 bis 4 % pro Jahr, den stärksten Zuwachs mit fast 6 % beobachtet man bei den 0- bis 4-Jährigen^{7, 8} Die Ursache dafür ist noch nicht geklärt. Auch andere Diabetesformen wie z. B. Typ-2-Diabetes oder andere Formen mit genetischer Ursache nehmen bei Kindern zu; auf diese wird aber hier nicht weiter eingegangen.

Symptome einer Diabeteserkrankung sind eine rapide Gewichtsabnahme, häufiges Durstgefühl und Wasserlass-

sen sowie eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Bei Manifestierung der Krankheit besteht oft Lebensgefahr. Die Krankheit ist unheilbar und somit ein Lebensbegleiter. Der Betroffene muss sich nach dieser Krankheit ausrichten und lernen, mit ihr zu leben, auch um Folgeerkrankungen und Spätfolgen zu minimieren. Eine Therapie erfolgt durch Gabe von Insulin, um das fehlende körpereigene Insulin zu ersetzen. Deshalb muss die Therapie kontinuierlich bis ans Lebensende durchgeführt werden. Dies erfordert ein tägliches "Management" der Erkrankung und damit eine Umstellung nicht nur für die kleinen Patienten, sondern auch für das familiäre Umfeld. Eltern und Kinder müssen in Broteinheiten (Berechnungseinheiten) rechnen lernen (BE als Maß für die blutzuckerwirksamen Kohlenhydrate, die mit der Nahrung aufgenommen werden), denn sowohl Mahlzeiten als auch körperliche Anstrengung und die Gabe von Insulin müssen aufeinander abgestimmt werden. Zudem muss laufend eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels erfolgen (bis zu 10-mal täglich, auch nachts). Die Kinder sollen durch spezielle Diabetesschulungen zum "Selbstmanagement" – also Eigenverantwortung und Selbstbehandlung – befähigt werden. Wichtig ist darüber hinaus die Information des sozialen Umfelds (Freunde, Lehrer etc.) über erforderliche Maßnahmen im Notfall sowie die "Sondererlaubnis", bei Unterzuckerung beispielsweise auch während des Unterrichts essen und trinken zu dürfen. Mit Insulin geht es den Diabeteskindern genauso gut wie ihren gesunden Altersgenossen. Deshalb sollte eine Stigmatisierung von Kindern mit Diabetes unbedingt vermieden werden.

Das Behandlungsziel einer Insulintherapie ist es, akute Komplikationen wie Unterzuckerung oder Überzuckerung sowie krankheitsbedingte Spätschäden zu vermeiden. Bei der Unterzuckerung (Hypoglykämie) sinkt der Blutzuckerspiegel unter seine untere Sollgrenze von etwa 50 mg/dl ab. Die Ursache bei Diabetikern ist meist zu viel Insulin im Blut. Die Folge ist ein Energiemangel im Gehirn, das einen sehr hohen Zuckerbedarf hat, der durch Aufnahme von Kohlenhydraten ausgeglichen werden kann. Ohne Intervention kann der Patient bewusstlos werden und keine Nahrung mehr aufnehmen. In diesem Fall muss sofort ein Notarzt verständigt und Glucagon gespritzt werden (viele Diabetiker führen eine solche Spritze für den Notfall mit sich). Glucagon – als Gegenspieler von Insulin – bindet an Rezeptoren der Leber, die daraufhin Zucker freisetzt. Ketoazidose ist eine Stoffwechselent-

Abb. 10: Meilensteine der Insulintherapie



gleisung, die lebensbedrohliche Ausmaße annehmen kann, wenn Insulinmangel zu einem stark erhöhten Blutzuckerwert (Hyperglykämie) führt: Das Körpergewebe verliert Flüssigkeit und Salze an das Blut. Die Folgen können Herz-Kreislauf-Probleme und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma sein. Bei unzureichender oder zu später Behandlung ist die Ketoazidose lebensgefährlich. Mögliche Spätschäden durch einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel sind Schädigungen von Netzhaut, Nerven, Nieren, Blutgefäßen der Extremitäten sowie vorzeitige Arteriosklerose, koronare Herzkrankheiten, Schlaganfall und Herzinfarkt.

Humaninsulin war das erste gentechnisch hergestellte Arzneimittel, das in Deutschland und den USA zugelassen wurde, von Beginn an auch für Kinder. Für die Therapie gibt es mittlerweile verschiedene Insulinarten: langwirksame Insuline, die verzögert resorbiert werden und dazu dienen, die Basal-Insulinmenge Tag und Nacht abzubilden; Normalinsuline, die nach etwa 30 bis 60 Minuten wirken; kurzwirksame Insuline, die bereits nach 10 bis 15 Minuten wirken. Diese finden Anwendung in zwei verschiedenen Therapieverfahren:

Bei der konventionellen Insulintherapie (CT) werden ein Normalinsulin und ein langwirksames Insulin gemischt und zweimal täglich subkutan injiziert. So lassen sich drei Haupt- und drei Zwischenmahlzeiten abdecken. Da bei dieser Therapie, anders als beim Nicht-Diabetiker, lau-

rend hohe Insulinspiegel im Blut auftreten, muss der vorgegebene Mahlzeitenplan eingehalten werden; sonst kommt es zu einer Unterzuckerung. Diese Therapie ist relativ starr, d. h., es müssen an jedem Tag ungefähr zur gleichen Zeit die gleichen Mengen an Kohlenhydraten gegessen werden. Dies ist gerade bei Kindern kaum einzuhalten und sollte ohnehin nur vorübergehend oder ausnahmsweise zum Einsatz kommen.

Über 90 % der Kinder mit Typ-1-Diabetes werden daher mit der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) behandelt.⁵ Bei der Basis-Bolus-Therapie wird versucht, die Insulinproduktion von Nicht-Diabetikern möglichst genau nachzuahmen. Bei einem gesunden Menschen wird über den ganzen Tag eine Grundmenge an Insulin produziert, was notwendig ist, um die Stoffwechselfunktionen aufrechtzuerhalten. Immer wenn etwas gegessen wird, kommt es zusätzlich zu einer raschen Insulinausschüttung, um die Kohlenhydrate in der Mahlzeit, die gerade gegessen wurde, zu verarbeiten. Bei der ICT wird die basale Insulinproduktion durch mindestens drei tägliche Injektionen eines langwirksamen Insulins erreicht. Die Abdeckung der Mahlzeiten geschieht zusätzlich mit einem kurzwirksamen Insulin. Dieses wird nur dann gespritzt, wenn auch tatsächlich gegessen wird. Die ICT hat also den Vorteil, dass Mahlzeiten unabhängiger und flexibler eingenommen werden können; zudem können zu hohe Blutzuckerwerte durch Messung erkannt und korrigiert werden.

Abbildung 10 veranschaulicht die Meilensteine der Insulintherapie. Mit der Entdeckung des Insulins 1921 durch Banting und Best konnte bereits in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts das erste Insulin aus Bauchspeicheldrüsen von Rindern und Schweinen für die Therapie isoliert werden. Lange Zeit blieben Bauchspeicheldrüsen von Schlachtvieh die einzige Quelle für Insulin. Die Aufklärung der Insulinstruktur 1955 durch Sanger war die Grundlage für spätere Entwicklungsschritte, wie die chemische Umwandlung von Schweine- in Humaninsulin, und schließlich die Herstellung des ersten gentechnischen Humaninsulins, das 1982 die Marktzulassung erhielt. Die technische Entwicklung von Applikationshilfen wie Insulinpumpen und Insulinpens sowie Blutzucker-tests zur Durchführung durch den Patienten machten es möglich, von einer relativ starren Therapie (Injektion einer festen Dosis, 2-mal täglich) zum intensivierten Therapieverfahren überzugehen (täglich > 5 Injektionen einer variablen Dosis) und die tägliche Anwendung erträglicher zu machen. Bei Pens können Kinder die notwendige Menge einstellen und dann per "Knopfdruck" – wie bei einem Kugelschreiber – dezent und schmerzfrei injizieren. Bei Insulinpumpen wird kontinuierlich Insulin mit einer kleinen, programmierbaren Pumpe über einen Katheter (Infusionsset) in den Körper geleitet. Die Pumpe (etwa so groß wie eine Zigarettenschachtel) muss dauerhaft am Körper getragen werden und kann nur kurzfristig (ein bis zwei Stunden pro Tag) abgelegt werden. In Deutschland tragen mehr als 3.000 Kinder eine Insulinpumpe, 42 % von ihnen sind jünger als 5 Jahre.⁹ Das "Management" einer Diabeteserkrankung wird nach einer Eingewöhnungsphase für die meisten Kinder selbstverständlich. Dies ist insbesondere der Entwicklung unterschiedlicher gentechnischer Insuline sowie kindgerechter Applikationshilfen zu verdanken. Von daher ist es unverständlich, dass es derzeit Bestrebungen seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses gibt, die Erstattung von Analoginsulinen bei Kindern einzuschränken.

Beim Typ-1-Diabetes richten sich die aktuellen Forschungsanstrengungen darauf, in Zukunft die Zerstörung der Betazellen durch die Aktivität verschiedener Immunzellen zu stoppen oder von vornherein zu verhindern. Hierzu werden verschiedene Ansätze geprüft:

- ◇ "Befriedung" zytotoxischer T-Zellen (einer Klasse von Immunzellen), die bei der Zerstörung der Betazellen eine zentrale Rolle spielen, durch monoklonale Anti-

körper gegen das Oberflächeneiweiß CD3 oder durch Eiweiße, die körpereigenen nachempfunden sind

- ◇ Bekämpfung der B-Zellen (einer anderen Klasse von Immunzellen) mit einem bereits zur Behandlung von Blutkrebs und Rheumatoider Arthritis zugelassenen monoklonalen Antikörper
- ◇ Störung der Kommunikation der Immunzellen untereinander durch ein bereits zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis eingesetztes Biopharmazeutikum
- ◇ Desensibilisierung durch "Impfung" mit Insulin.

Darüber hinaus arbeiten mehrere Forschergruppen und Unternehmen seit vielen Jahren an einer "künstlichen Bauchspeicheldrüse"¹⁰, die folgendermaßen arbeiten soll: Ein dauerhaft im Körper platzierter Blutzuckersensor sendet seine Messwerte an einen Minicomputer, der in Abhängigkeit von den Werten eine fest installierte Insulinpumpe steuert. Eventuell steuert er zugleich auch noch eine weitere Pumpe mit dem Hormon Glucagon, das einer Unterzuckerung entgegenwirkt. Für Patienten, die mit einem solchen System ausgestattet sind, entfielen die ständige Blutzuckermessungen und Insulinspritzen. Nur gelegentlich müssten sie die Vorräte der Pumpe(n) auffüllen und die Akkus nachladen. Damit könnte sich das Leben von Kindern mit Diabetes noch einmal wesentlich vereinfachen. Bis zu einem serienreifen Gerät müssen allerdings noch einige Hürden überwunden werden.

4.3 Einsatz von rekombinantem Wachstumshormon bei Wachstumsstörungen



Das normale Körperwachstum wird bestimmt durch ein Zusammenspiel von Vererbung (Körpergröße der Eltern), Umwelteinflüssen (Ernährung, Gewicht und z. B. Begleiterkrankungen) sowie Hormonen. Das zentrale Hormon ist das Wachstumshormon Somatotropin ("growth hormone", GH). Es wird in der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) gebildet und, nach Stimulierung

durch ein Freisetzungshormon im Hypothalamus, ins Blut abgegeben. Dort wirkt es auf zahlreiche Körperzel-

len, vor allem in der Leber, über die Bindung an Rezeptoren und stimuliert die Bildung weiterer Wachstumsfaktoren (z. B. IGF-1). Zudem spielt GH eine wichtige Rolle im Stoffwechsel, z. B. für die Fettverbrennung und den Blutzuckerspiegel.

Wachstumsstörungen liegen per Definition vor, wenn ein Kind kleiner ist als 97 % seiner Altersgenossen. Das heißt, das Kind liegt in den Standardkurven für die auf das jeweilige Alter bezogene Körpergröße innerhalb der untersten 3 % (Perzentil-Angaben). Da es verschiedene Ursachen für Kleinwuchs gibt, ist eine exakte Diagnose sehr wichtig. Wachstumsstörungen können durch einen hormonellen Mangel oder die verminderte Wirkung von Hormonen verursacht werden, aber auch durch Chromosomenanomalien oder durch vorgeburtliche Einflüsse. Für eine Familien- und Patientenanamnese werden die Wachstumsparameter (z. B. Größe, Wachstumsgeschwindigkeit, Skelettalterbestimmung oder GH-Level) ermittelt und mit Referenzwerten verglichen. Kleinwuchs muss aber nicht immer krankhaft sein, z. B. bei familiär bedingtem Kleinwuchs, Entwicklungsverzögerungen oder als Nebeneffekt einer anderen Grunderkrankung – in solchen Fällen wird das Wachstum in der Regel aufgeholt.¹¹

Bei Kleinwuchs aufgrund von Wachstumshormonmangel (GHD = "growth hormone deficiency") liegen die Ursachen in einer Fehlfunktion oder Schädigung von Hypothalamus und/oder Hypophyse und sind entweder angeboren (genetischer Defekt), erworben (z. B. durch Unfalltrauma, Tumor, Meningitis) oder idiopathisch (Ursache unklar). Das Auftreten ohne erkennbare Ursachen erfolgt mit einer Inzidenz von 1 : 3.800 Geburten. Die Symptome des Kleinwuchses sind z. B. ein verlangsamtes Wachstum, kleinkindliche Proportionen (kleine Hände und Füße, Puppengesicht) und eine verspätete Pubertät. Sie führen bei Nichtbehandlung zu einer Erwachsenengröße zwischen 120 und 150 cm und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen durch das schlechte Lipidprofil (gestörte Fettverbrennung).

Häufig tritt Kleinwuchs auch als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz auf (Nierenfunktion < 50 %). Kleinwuchs entsteht hier nicht durch einen Mangel an GH, sondern durch Mangel an IGF-1. Die Anzahl der GH-Rezeptoren auf Körper- und vor allem Leberzellen ist redu-

ziert, so dass eine Bildung von IGF-1 nicht ausreichend stimuliert wird.

Chromosomenanomalien können ebenfalls Auslöser für Kleinwuchs sein. Beim Ullrich-Turner-Syndrom (UTS), das mit einer Neuerkrankungsrate von 1 : 3.000 bei neugeborenen Mädchen auftritt, ist das zweite X-Chromosom anomal oder fehlt vollständig. Die Mädchen haben bereits bei der Geburt ein geringes Gewicht und eine geringe Körpergröße, die durch Wachstumsretardierung ab dem 2./3. Lebensjahr und einen fehlenden Schub in der Pubertät noch verstärkt wird. Sie erreichen eine durchschnittliche Endgröße von ca. 20 cm unter "normal". Zudem sind die Mädchen infertil, die Ausprägung weiterer Symptome (wie z. B. Herz- und Nierenfehlbildungen) ist abhängig von der Chromosomenanomalie.¹²

Beim Prader-Willi-Syndrom (PWS), das mit einer Erkrankungsrate von 1 : 10.000 Lebendgeburten wesentlich seltener ist, beruht der Kleinwuchs auf Abweichungen im Chromosom 15 (Männer werden etwa 1,55 m und Frauen etwa 1,50 m groß). Neben dem fehlenden Wachstumsschub als Teenager haben die Betroffenen komplexe Störungen mit körperlichen, stoffwechselbezogenen und geistigen Symptomen (z. B. schwacher Muskeltonus, Diabetes Typ 2, geistige Retardierung).¹³

Untergewichtige oder zu kleine Neugeborene – sogenannte SGA ("small for gestational age" oder "klein bezogene auf das Reifealter") – treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 3 bis 5 % aller Neugeborenen auf. Damit sind in Deutschland rund 35.000 Neugeborene eines Jahrgangs betroffen. Ursachen sind vorgeburtliche Einflüsse wie das Fehlen von Nährstoffen und Sauerstoff (65 % der Fälle) oder fetale Faktoren (wie Infektionen, Bestrahlung, angeborene Stoffwechselstörungen); in 15 % der Fälle ist die Ursache unbekannt. 10 bis 15 % dieser Kinder sind auch nach zwei Jahren noch kleinwüchsig.¹⁴ Bei diesen Kindern kann ab einem Alter von 4 Jahren oder später eine GH-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Bereits 1957 erfolgte eine erste Behandlung von Kindern mit Kleinwuchs durch GH-Mangel. Das Hormon GH wurde aus humanen Hypophysen isoliert und den Kindern verabreicht. Die Verwendung barg jedoch Sicherheitsrisiken wie z. B. eine mögliche Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Seit 1985 ist Somatotropin, rekombinant hergestelltes humanes GH (rhGH), verfügbar (Somatotro-

Abb. 11: Idiopathischer Wachstumshormonmangel eines eineiigen Zwillinges kann durch Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon behoben werden

Unterschiedliches Größenwachstum eineiiger Zwillinge



Einschulung
Alter: 6 Jahre



Konfirmation
Alter: 14 Jahre

Nach rhGH-Therapie



Heute
Alter: 25 Jahre

Quelle: Merck Serono GmbH

pin = körpereigenes GH; Somatropin = gentechnisch hergestelltes GH). Seither wird ausschließlich dieses gentechnisch produzierte Wachstumshormon verwendet, dessen Herstellung eine kontinuierliche sowie sichere Versorgung mit ausreichenden Mengen und damit eine Anwendung nicht nur bei Kleinwuchs aufgrund von Wachstumshormonmangel, sondern auch bei weiteren Indikationen (wie oben genannt) ermöglicht.

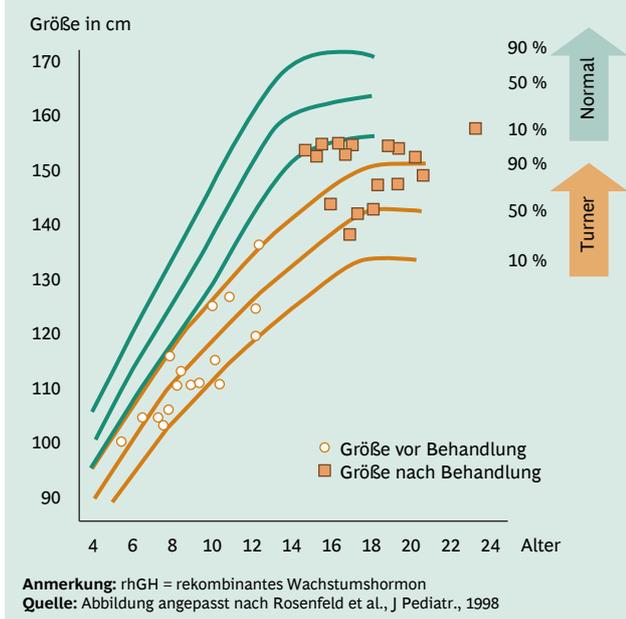
Abbildung 11 zeigt ein eineiiges Zwillingespaar, bei dem eines der Mädchen an einem idiopathischen Wachstumshormonmangel litt. Die Größenunterschiede der Zwillinge zur Zeit der Einschulung im Alter von 6 Jahren bzw. bei der Konfirmation mit 14 Jahren zeigen das deutlich. Mit Hilfe einer über Jahre erfolgten rhGH-Therapie erreicht das Mädchen mit Hormonmangel im jungen Erwachsenenalter (25 Jahre) in etwa die Größe wie ihre "gesunde" Schwester. Studien an Kindern mit GH-Mangel haben ergeben, dass durch eine Therapie mit rhGH die jährliche Wachstumsrate von im Durchschnitt 4,4 cm im ersten Jahr auf 10,0 cm gesteigert werden kann und diese sich über weitere sechs Jahre zwischen 6 und 8 cm bewegt.¹⁵ In einer weiteren Studie lag nach acht Jahren die finale Größe von Jungen im Durchschnitt bei 171,6 cm und von Mädchen bei 158,5 cm.¹⁶

Den Einfluss einer rhGH-Behandlung auf Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) stellt Abbildung 12 dar.

Die jeweils gezeigten drei Perzentile sind Prozentangaben in Bezug auf die Körpergrößen der Altersgenossinnen (grün: normal, orange: UTS) und zeigen den Wachstumsverlauf bei normalen bzw. UTS-Mädchen. Mädchen mit Turner-Syndrom finden sich ohne Therapie in den UTS-Wachstumskurven (weiße Kreise) wieder. Durch eine Therapie mit GH erreichen sie eine für UTS-Patientinnen überdurchschnittliche Größe, die sogar im unteren Normalgrößenbereich liegen kann – im Durchschnitt 8,4 cm Zuwachs (orange Quadrate).¹⁷

Die Anwendung von rhGH erfolgt mit Hilfe von Einwegspritzen, Pens oder seit neuestem über eine elektronische Injektionshilfe, die z. B. in der Lage ist, die Menge des injizierten Hormons über eine integrierte Kalenderfunktion minutengenau zu dokumentieren. Da die Anwendung täglich und über einen langen Zeitraum erfolgt, müssen die Systeme kindgerecht sein. Kleinwuchs ist nicht akut lebensbedrohlich; daher gibt es oft Probleme bei der Compliance (Therapietreue). In einer Auswertung von 174 Patientenfamilien gaben 36 % an, die Injektionen gelegentlich wegzulassen; in fast 90 % der Fälle sind die Gründe dafür banal, wie z. B. simples Vergessen. Die Entwicklung beispielsweise von Depotpräparaten (weniger Injektionen erforderlich) könnte zu einer besseren Therapietreue führen.

Abb. 12: Turner-Patientinnen erreichen durch rhGH-Therapie unteren Normalgrößenbereich



4.4 Impfstoffe zur Prävention von Infektionskrankheiten



Infektionskrankheiten sind durch Erreger (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) hervorgerufene Erkrankungen, die zum Teil lebensbedrohlicher Natur sind. Bei manchen besteht die Mög-

lichkeit der vorbeugenden Impfung, durch die das Immunsystem so präpariert wird, dass es im Falle einer Infektion die Erreger rechtzeitig eliminiert, so dass die Krankheit nicht ausbrechen kann.

Aktiv- und Passivimpfung

Es werden Aktiv- und Passivimpfungen unterschieden. Aktivimpfstoffe stimulieren das Immunsystem des Geimpften (mittels Erregerbestandteilen oder ganzen, aber geschwächten oder abgetöteten Erregern) zum Aufbau eines entsprechenden Immunschutzes. Dieser besteht aus

zielgerichteten Antikörpern und ggf. Immunzellen gegen den betreffenden Erreger, die Jahre oder sogar Jahrzehnte nachweisbar bleiben. Passivimpfstoffe dagegen enthalten bereits zielgerichtete Antikörper; sie können das Immunsystem des Geimpften für Wochen bis Monate in der Abwehr einer Infektion unterstützen.

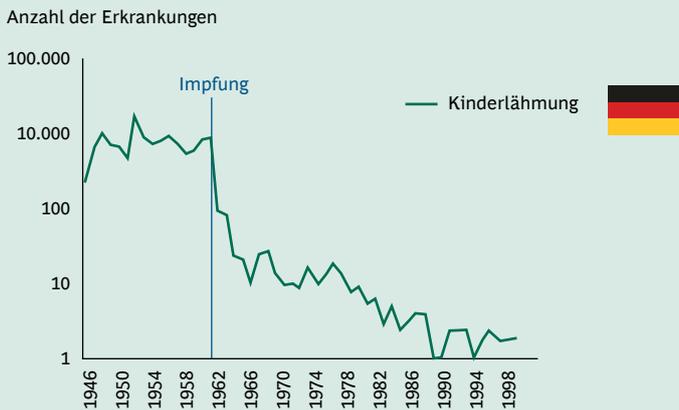
Die Herstellung von Impfstoffen erfolgt biotechnologisch und teils auch rekombinant (gentechnisch). Mit Hilfe biotechnologischer Verfahren werden z. B. Aktivimpfstoffe gegen Grippeviren, Rotaviren, Pneumokokken und Meningokokken hergestellt. Eine gentechnische Herstellung von Aktivimpfstoffen ist dann sinnvoll, wenn sich der Erreger nicht großtechnisch vermehren lässt. So werden die impfwirksamen Erregerbestandteile (Antigene) von Hepatitis-B-Viren und humanen Papillomviren sowie Cholelabakterien gentechnisch hergestellt. Auch für einen der Pneumokokken-Impfstoffe wird eine Komponente gentechnisch produziert. Passivimpfstoffe sind meistens Blutprodukte; doch ist bereits ein gentechnisch in Fermentern hergestellter Passivimpfstoff zugelassen, und weitere sind in klinischer Erprobung.

In der Vergangenheit konnte über viele Impferfolge im Kindesalter berichtet werden. Abbildung 13 (links oben) zeigt den Rückgang der Erkrankungen an Kinderlähmung (Polio, eine Virusinfektion) in Westdeutschland zwischen 1946 und 1999. Während in der damaligen Bundesrepublik Deutschland im Jahr 1961 noch 4.461 Krankheitsfälle (von denen 305 letal verliefen) gemeldet wurden, gingen die Erkrankungszahlen nach Einführung der Polio-Schluckimpfung (1962) schlagartig zurück; seit 1992 traten praktisch keine Infektionen durch das Virus mehr auf.¹⁸ In der ehemaligen DDR kam es schon in den Jahren 1960 und 1961 zusammengekommen nur noch zu 130 Polio-Erkrankungen, denn hier hatte man bereits 1960 mit den Schluckimpfungen begonnen.

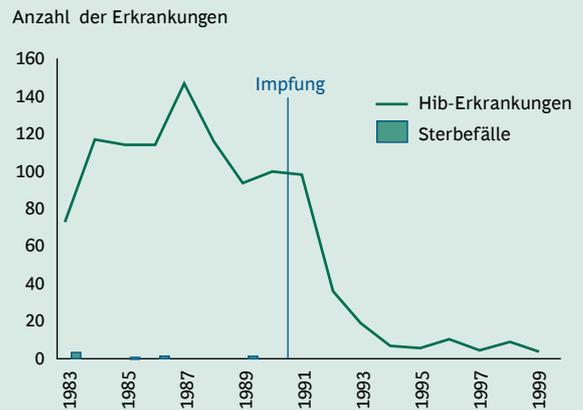
Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Hirnhautentzündung durch das Bakterium *Haemophilus influenzae b* (Hib). Vor der Einführung der Hib-Impfung erkrankte etwa jedes 500. Kind in den ersten fünf Lebensjahren an einer lebensbedrohlichen Hib-Infektion; die Letalität betrug 5 %, und in 30 % der Fälle waren Dauerschäden in Form von Schwerhörigkeit/Taubheit und schweren Entwicklungsstörungen die Folge. Seit Einführung der Impfung 1990 in Deutschland werden weniger als 100 invasive Infektionen pro Jahr gemeldet. Eine entsprechende Aus-

Abb. 13: Rückgang von Infektionskrankheiten in Deutschland und den USA nach Einführung von Impfstoffen

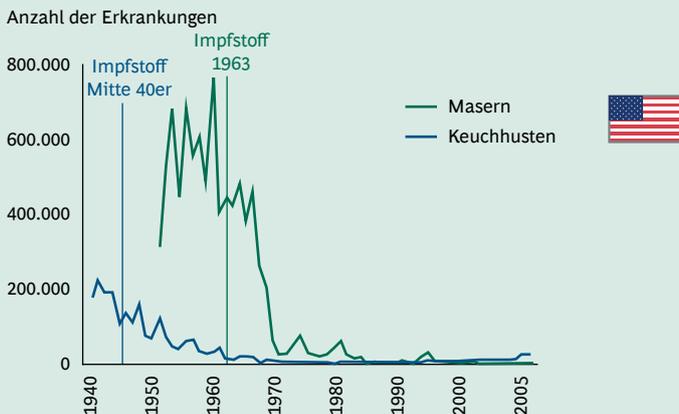
Kinderlähmung 1946 – 1999¹



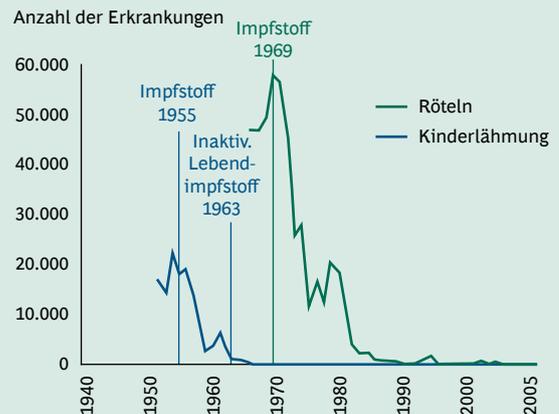
Haemophilus-Influenzae-Meningitis 1983 – 1999²



Masern und Keuchhusten 1940 – 2005



Röteln und Kinderlähmung 1940 – 2005



¹ BRD bzw. alte Bundesländer

² DDR bzw. neue Bundesländer

Quelle: Heiningner 2004, Bundesgesundheitsblatt; Center of Disease Control (CDC)

wertung für die ehemalige DDR bzw. die neuen Bundesländer ist in Abbildung 13 rechts oben dargestellt.¹⁸ Derartige Erfolge sind auch bei anderen Infektionskrankheiten durch Impfungen erzielt worden. Abbildung 13 (unten) zeigt für die USA den Rückgang der Erkrankungen an Keuchhusten (bakterielle Infektion mit *Bordetella pertussis*) und Masern (Virusinfektion) durch die Impfstoffeinführung Mitte der 1940er Jahre bzw. 1963 (Abb. 13 links unten) sowie die Abnahme der Erkrankungen an Kinderlähmung und Röteln (Virusinfektion) nach Einfüh-

rung der Impfstoffe 1955/1963 bzw. 1969 (Abb. 13 rechts unten).

Tabelle 2 auf S. 29 gibt einen Überblick über wichtige Infektionsprophylaktika in der Pädiatrie. Die meisten der aufgeführten Impfstoffe sind empfohlen für Kinder unter dem zweiten Lebensjahr. Die STIKO (Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut) empfiehlt in den ersten beiden Lebensjahren für alle Kinder eine Grundimmunisierung gegen insgesamt zwölf Erreger. Bei Schul-

Tabelle 2: Wichtige Infektionsprophylaktika in der Pädiatrie

Indikation	Altersempfehlung
<input type="checkbox"/> Palivizumab, Passivimpfstoff gegen RSV	Ohne Altersbeschränkung ¹
<input type="checkbox"/> Hepatitis-B-Hyperimmunglobulin	Ab Geburt ²
<input type="checkbox"/> Hepatitis-A- und -B-Impfstoffe in Kombination oder als Einzelimpfstoffe ³	Ab Geburt bzw. 1. Lebensjahr ²
<input type="checkbox"/> Rotavirus-Schluckimpfstoffe	Ab 6. Lebenswoche ⁴
<input type="checkbox"/> Diphtherie-, Tetanus-, Polio-, Keuchhusten-, Hepatitis-B-, Haemophilus-influenzae-Typ-B-Impfstoffe in verschiedenen Kombinationen oder als Einzelimpfstoffe ^{2,3}	Ab 2. Lebensmonat ²
<input type="checkbox"/> Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe ⁵	Ab 2. Lebensmonat ²
<input type="checkbox"/> Influenza-Impfstoffe	Ab 6. Lebensmonat ^{2,6}
<input type="checkbox"/> Pandemische-Influenza-Impfstoffe	Ab 6. Lebensmonat ²
<input type="checkbox"/> Masern, Mumps, Röteln, Windpocken als Kombinationsimpfung oder Einzelimpfstoffe	Ab 9. Lebensmonat ²
<input type="checkbox"/> Meningokokken-Konjugatimpfstoffe	Ab 1. Lebensjahr ²
<input type="checkbox"/> FSME-Impfstoffe	Ab 1. Lebensjahr ²
<input type="checkbox"/> Meningokokken-Polysaccharidimpfstoffe	Ab 2. Lebensjahr ^{2,6}
<input type="checkbox"/> Cholera-Schluckimpfstoff	Ab 2. Lebensjahr ^{2,6}
<input type="checkbox"/> Typhus-Impfstoff	Ab 2. Lebensjahr ^{2,6}
<input type="checkbox"/> HPV-Impfstoffe	Ab 12. Lebensjahr ²

Rekombinante Impfstoffe

¹ Empfehlung laut Leitlinie der Fachgesellschaften ² Empfehlung durch STIKO (Ständige Impfkommission beim Robert-Koch Institut)
³ Hepatitis-B-Antigen gentechnisch hergestellt ⁴ Empfehlung durch Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin und sächsische Impfkommission
⁵ Je nach Hersteller Anwendung von rekombinanter Technologie ⁶ Reiseimpfung bzw. Impfung von Risikogruppen

eingangsuntersuchungen (1996, 2002 und 2007) im Impfausweis dokumentierte Impfungen lassen über die Jahre einen kontinuierlichen Anstieg in Deutschland erkennen. Die Impfquoten gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Kinderlähmung, Hib, Hepatitis B und Masern liegen – von der Zweitimpfung bei Masern abgesehen – über 90%.¹⁹ Impflücken bestehen außer bei Masern allerdings auch bei Hepatitis B und bei Keuchhusten.

Die Fortschritte bei der Entwicklung von Aktivimpfstoffen kamen vor allem Kindern unter 2 Jahren und Jugendlichen zugute. Dazu haben die Entwicklungen von Konjugat- und Kombinationsimpfstoffen sowie die Impfstoffe auf Basis gentechnisch erzeugter Antigene wesentlich beigetragen.

Konjugatimpfstoffe: Das Immunsystem bei Kleinkindern unter 2 Jahren ist noch unreif; daher rufen Polysaccharid-Impfstoffe (Antigene sind Zuckerbestandteile aus Bakterienkapseln) in dieser Altersgruppe keine aus-

reichende Immunantwort hervor. Durch Konjugation, d. h. eine Bindung der Polysaccharide an ein Trägermolekül (Eiweiß), wird jedoch eine verlässliche Immunantwort und ein immunologisches Gedächtnis ermöglicht. Konjugatimpfstoffe können schon für Kinder unter 2 Jahren verwendet werden. Beispiele sind Impfstoffe gegen Pneumokokken (siehe "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2007", Kapitel 4.3.2) und Meningokokken.

Kombinationsimpfstoffe: Solche Impfstoffe schützen vor mehreren Krankheiten zugleich, weil sie einen geeigneten Mix an Antigenen (impfwirksame Erregerbestandteile) enthalten. Mit ihrer Hilfe lassen sich die STIKO-Empfehlungen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre mit 11 Injektionen realisieren – mit Einzelimpfstoffen wären 34 Injektionen erforderlich. Diese Antigenkombinationen kann das kindliche Immunsystem problemlos bewältigen. So enthalten die heute empfohlenen Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Kinderlähmung,

Hib, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und Pneumokokken insgesamt nur 123 bis 126 Antigene.²⁰ Zum Vergleich: 1960 wurden bei einer einzigen Impfung gegen Keuchhusten ca. 3.000 verschiedene Antigene verabreicht. Fortschritte bei der Identifizierung und Reinigung der relevantesten Antigene haben diese Reduktion ermöglicht. So sind heute in einer Kombinationspritze nur noch zwei bis fünf Antigene auf die Keuchhustenkomponente zurückzuführen.

Zu den pädiatrischen Kombinationsimpfstoffen, die gegenwärtig entwickelt werden, zählt ein siebenvaleanter Impfstoff, der gleichzeitig gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Kinderlähmung, Hib, Hepatitis B und Meningokokken C immunisieren soll.

Impfstoffe mit gentechnisch hergestellten Antigenen: Diese Innovation kam Kindern insbesondere im Hinblick auf Impfstoffe gegen Viren zugute, die Krebs hervorrufen können: bestimmte Typen humaner Papillomviren (HPV) und Hepatitis-B-Viren (HBV).

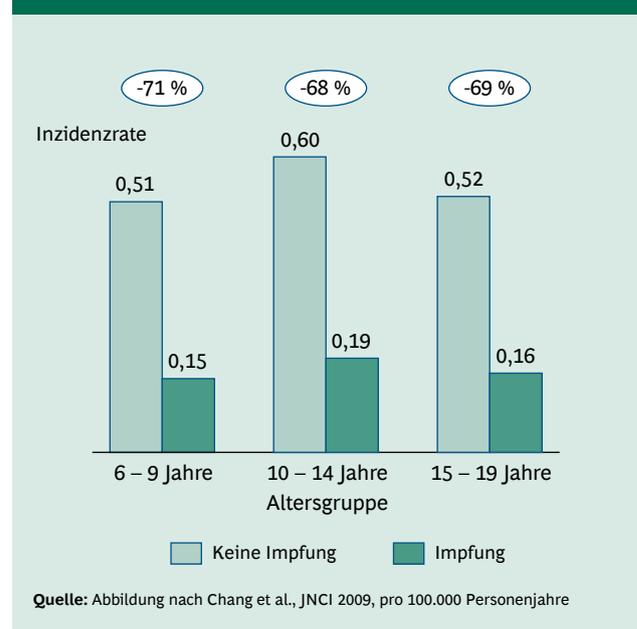
In Deutschland erkranken rund 6.500 Frauen jährlich an Gebärmutterhalskrebs, rund 1.700 von ihnen sterben daran. HPV-Impfstoffe richten sich gegen die humanen Papillomvirustypen 16 und 18, die für rund 70 % der Gebärmutterhalskarzinome verantwortlich sind (siehe "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2007", Kapitel 4.3.1). Die Impfung ist von der STIKO für Mädchen ab dem 12. Lebensjahr empfohlen (möglichst vor sexuellem Erstkontakt). Die beiden zugelassenen Impfstoffe verhindern persistierende Infektionen bzw. die Entwicklung von Krebsvorstufen (Dysplasien verschiedener Schweregrade), die durch diese Virustypen ausgelöst werden. Sie sind jedoch kein Ersatz für regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen. Einer der beiden Impfstoffe immunisiert zudem gegen die HPV-Typen 6 und 11, die Genitalwarzen verursachen können. Ein Impfstoff, der außer vor den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 noch vor fünf weiteren Typen schützt, die auch Gebärmutterhalskrebs verursachen, ist derzeit in klinischer Entwicklung. Mit ihm könnte der Schutz vor Gebärmutterhalskrebs noch zuverlässiger werden.

In Deutschland gibt es ca. 500.000 chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) Infizierte, von denen ca. ein Drittel schwerwiegende Komplikationen und ein 200-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines primären Leberzellkar-

zinoms haben. Die Neuerkrankungsrate liegt bei ca. 60 : 100.000 Einwohnern, davon 10 % bei unter 15-Jährigen und 25 % bei 15- bis 25-Jährigen. Seit 1987 gibt es ein rekombinantes Antigen gegen Hepatitis B für Mono- oder Kombinationsimpfstoffe. Ziel der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Ausrottung des Virus. 1992 hat sie dafür eine generelle Impfeempfehlung ausgegeben, die seit 1995 in Deutschland für Säuglinge, Kinder und Jugendliche in einer STIKO-Empfehlung aufgegriffen wurde. In Taiwan – einem Hochrisikoland – begann 1984 ein universelles HBV-Impfprogramm. Dieses führte zu einem signifikanten Rückgang von Leberzellkarzinomen.²¹

Abbildung 14 zeigt für Kinder in drei verschiedenen Altersstufen, dass durch das Impfprogramm die Erkrankungsrate um jeweils ca. 70 % reduziert werden kann. Die Follow-up-Studie über 20 Jahre bestätigt zudem die andauernde Prävention bis ins junge Erwachsenenalter.²² In Deutschland wurden hohe Durchimpfungsraten erst seit dem Jahr 2000 erreicht (etwa 90 % 2007), als ein Sechsfachimpfstoff (inkl. Anti-HBV-Impfkomponente) verfügbar wurde.²³ Ein Rückgang der Verbreitung von HBV und dessen Spätfolgen aufgrund der Impfeempfehlung der STIKO wird erst innerhalb der nächsten 10 bis 20 Jahre erwartet.

Abb. 14: Hepatitis-B-Impfprogramm in Taiwan reduziert Inzidenzraten von Leberzellkrebs um etwa 70 %



Weitere pädiatrische Aktivimpfstoffe, die auf gentechnisch hergestellten Antigenen basieren, befinden sich in der klinischen Entwicklung. Dazu zählen Impfstoffe gegen B-Meningokokken und Denguefieber sowie ein Impfstoff, der die Häufigkeit und Schwere von Malariainfektionen speziell bei Kindern in Entwicklungsländern senken soll.

Passivimpfstoffe haben ebenfalls wesentlich zur Verbesserung der Präventionsmöglichkeiten für Kinder beigetragen. Neben solchen, die aus Blutplasma hergestellt werden, ist auch einer zugelassen, der gentechnisch erzeugt wird. Er enthält einen monoklonalen Antikörper (Palivizumab), der vor Infektionen durch das respiratorische Syncytialvirus, RSV, schützt, das insbesondere Frühgeborenen gefährlich werden kann (siehe "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2009", Kapitel 4.6.3).

Weitere monoklonale Antikörper für Passivimpfungen sind derzeit in der Entwicklung. Dazu zählt Motavizumab, der noch wirksamer als Palivizumab vor RSV-Infektionen schützen soll. Ein Gemisch aus zwei monoklonalen Antikörpern wird derzeit in Phase II als Schutz vor Tollwut erprobt.

4.5 Biopharmazeutika zur Behandlung seltener Krankheiten

In Europa wird jede schwere oder gar lebensbedrohliche Krankheit, von der maximal einer von 2.000 Einwohnern betroffen ist, als seltene Krankheit ("orphan disease") definiert. Insgesamt leiden in Europa ca. 30 Millionen Menschen an etwa 6.000 verschiedenen seltenen Krankheiten, davon allein ca. 4 Millionen in Deutschland. Um die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, gibt es seit 2000 eine EG-Verordnung, die geeignete Rahmenbedingungen für die Erforschung, Entwicklung, Zulassung und Vermarktung von sogenannten "orphan drugs" geschaffen hat. Ende 2009 waren 59 Orphan-Arzneimittel gemäß dieser Verordnung in Europa zugelassen.

Rund ein Fünftel dieser "orphan drugs" (13 Präparate) sind Biopharmazeutika. Darunter befinden sich vor allem Enzympräparate zur Behandlung von seltenen Stoffwechselerkrankungen.

4.5.1 Lysosomale Speicherkrankheiten



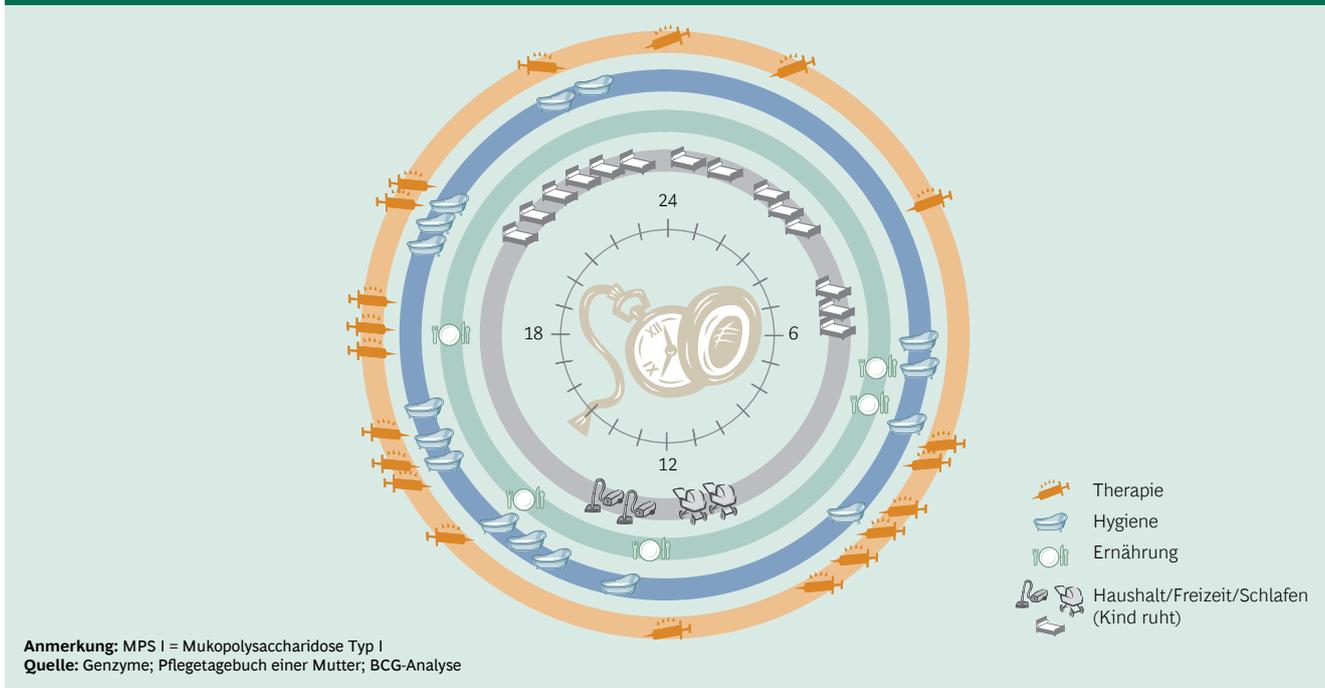
Eine besondere Form der seltenen Stoffwechselerkrankungen sind die lysosomalen Speicherkrankheiten (LSK). Lysosomen funktionieren in einer Körperzelle normalerweise als "Verdauungsorganellen", die zahlreiche Enzyme zum Abbau aufgenommener oder zelleigener Stoffe enthalten. Bei den LSK verursachen Defekte in den Genen für lysosomale Enzyme eine Anhäufung von Stoffwechselprodukten im Körper. Es gibt ca. 45 vererbte LSK, wobei der Erbgang immer rezessiv und meist nicht geschlechtsgebunden ist (Ausnahmen sind Morbus Hunter und Morbus Fabry, die X-chromosomal vererbt werden). Die Schwere der Ausprägung ist abhängig von der Restaktivität des defekten Enzyms.

Je nachdem, in welchen Geweben sich die nicht abgebauten Stoffwechselprodukte ablagern, unterscheidet man einzelne Kategorien der LSK. Man spricht von Mukopolysaccharidosen (MPS), wenn der Abbau komplexer Kohlenhydrate gestört ist. Dies führt zu Beeinträchtigungen von Herz und Lunge sowie des Skelett- und zentralen Nervensystems, was je nach Schwere zu zunehmender mentaler Retardierung führt (Beispiele: MPS I – Morbus Hurler, MPS II – Morbus Hunter oder MPS VI – Morbus Maroteaux-Lamy). Bei Lipidspeicherkrankheiten kommt es zu Ablagerungen von Fettstoffen z. B. in Blutgefäßen, Nieren und Herz (Morbus Fabry) oder in Milz, Leber und Knochenmark (Morbus Gaucher), was zu Organvergrößerungen führt. Bei Glykogenspeicherkrankheiten erfolgen Ablagerungen von Glykogen in den Muskelzellen (Morbus Pompe), was zu Atemproblemen und einem schwachen Muskeltonus führt.²⁴

Die jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenz) aller LSK liegt bei ca. 1 : 7.500, wobei aber die Einzelinzidenzen sehr stark variieren können. Die Zahl der Erkrankten bewegt sich zwischen einigen Hundert bis wenigen Zehntausend in der gesamten EU.²⁵

Besonders schwierig ist die Diagnose dieser Krankheiten. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Symptome und der Seltenheit des Auftretens bleiben die ersten Anzeichen häufig unerkannt. Da alle LSK einen progressiven Verlauf zeigen, ist eine frühe Diagnose entscheidend, um schwere,

Abb. 15: Tagespflegeplan aus Sicht der Mutter eines MPS-I-Kindes



irreparable Organschäden zu verzögern oder sogar zu verhindern. Die Diagnose erfolgt aber leider in vielen Fällen erst Monate oder sogar Jahre nach der Geburt und damit nach dem Auftreten der ersten Symptome. Eine definitive Diagnose ist durch Enzymaktivitätstests möglich: pränatal – bei familiärer Vorbelastung – in kultivierten Amnion- und Chorionzellen oder postnatal in Blutproben oder kultivierten Hautzellen. Gentests werden ebenfalls zur Diagnose herangezogen, sind jedoch teuer, sehr zeitaufwendig und beispielsweise bei einer unbekannt Mutation nicht zielführend.

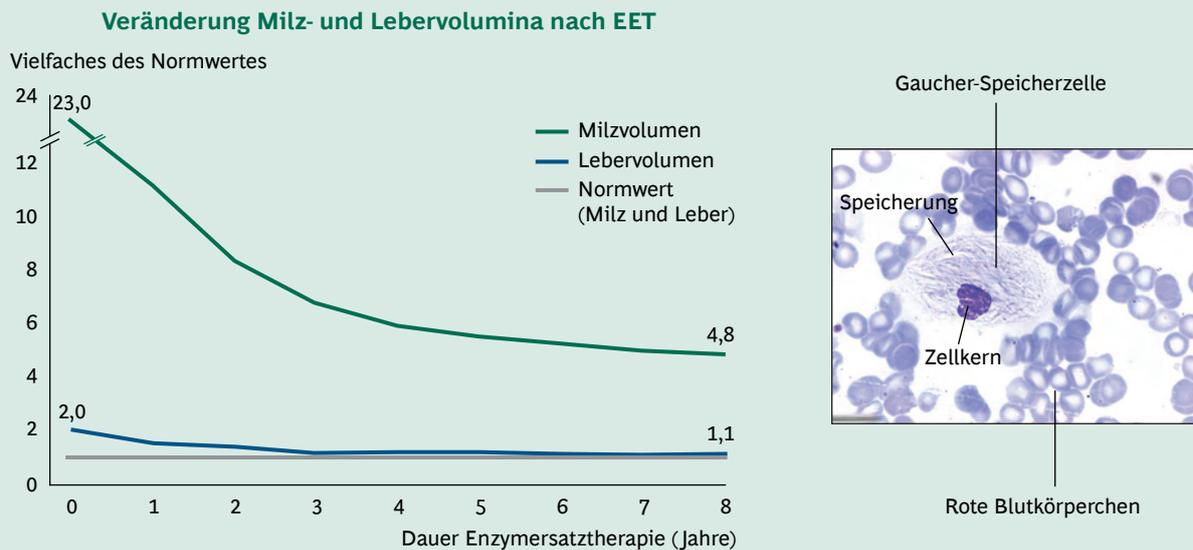
Für Patienten und deren Familien bedeutet eine LSK-Erkrankung sehr starke psychische, physische, organisatorische und finanzielle Beeinträchtigungen. Vor der Diagnose haben die Eltern keine Erklärung für die Beschwerden ihrer Kinder; die Kinder selbst leiden unter ihrer geringeren körperlichen Belastbarkeit; oft sind seelische Störungen die Folge. Die Suche nach einem Spezialisten und der richtigen Diagnose macht oft eine langwierige Odyssee zu zahlreichen Ärzten (z. B. bei M. Fabry durchschnittlich acht Ärzte) erforderlich, begleitet von einem Gefühl des Unverstandenseins bis hin zum Verdacht der Hypochondrie. Nach der Diagnose stehen die Patienten vor der Heraus-

forderung, diese chronisch-progressive Krankheit zu akzeptieren und sich mit der notwendigen und zeitintensiven Therapie abzufinden, gepaart mit dem Wissen, dass die Symptome zunehmen werden und dass es trotz der Therapiemöglichkeiten zum vorzeitigen Tod kommen kann.

Bei schweren Verlaufsformen (z. B. MPS I – M. Hurler und MPS II – M. Hunter) sind die Kinder nicht zu einem eigenständigen Leben fähig, sondern benötigen eine Komplettbetreuung. Abbildung 15 zeigt einen Tagespflegeplan aus der Sicht der Mutter eines MPS-I-Kindes. Tagsüber stehen Pflege, Beschäftigung und Therapie des Kindes im Vordergrund, aber auch nachts ist eine Beaufsichtigung notwendig, z. B. wenn aufgrund von Apnoephasen das Tragen einer Schlafmaske erforderlich ist, die sich die Kinder oft herunterziehen. Dazu kommt eine enorme Kostenbelastung durch erforderliche Hilfsmittel und Therapien, notwendige Wohnungsumbauten und die Aufgabe der eigenen Berufstätigkeit.

Die Behandlung der meisten LSK beschränkt sich derzeit noch auf symptomatische Therapiemaßnahmen wie Schmerzmittel, Physiotherapie und auch operatives Entfernen von Ablagerungen. Bei einigen LSK konnte über

Abb. 16: Normalisierung des Organvolumens bei Morbus-Gaucher-Patienten durch Enzyersatztherapie (EET)



eine Transplantation von Blutstammzellen eine Stabilisierung und sogar klinische Besserung erreicht werden. Allerdings zeigt diese Behandlung keine Wirkung bei Erkrankungen des ZNS oder des Skelettsystems.²⁶ Ein großer Durchbruch gelang mit der Einführung der Enzyersatztherapie (EET): Das fehlende/fehlerhafte Enzym wird mittels Infusion durch ein gentechnisch hergestelltes Enzym ersetzt. Bei M. Hurler verbessern sich durch eine EET die Gelenkbeweglichkeit, die Lungenfunktion und damit auch die körperliche Belastbarkeit. Manche Symptome sind allerdings nicht reversibel. So können bereits geschädigte Nieren bei M. Fabry oder zerstörte Muskulatur bei M. Pompe nicht geheilt, sondern nur deren verbliebene Fähigkeiten erhalten werden. Bei neuronalen Symptomen wird keine Wirkung erzielt, da die Enzyme die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Derzeit sind sechs Biopharmazeutika für die Therapie von LSK zugelassen: zwei für die Behandlung von M. Fabry (Agalsidase alfa, Agalsidase beta), je eines für die Behandlung von M. Pompe (Alglucosidase alfa), MPS I (Laronidase), MPS II (Idursulfase) und MPS VI (Galsulfase). Die Therapie erfolgt lebenslang. Die Infusionen sind alle ein bis zwei Wochen notwendig und dauern je nach Dosis und Verträglichkeit etwa zwei bis sechs Stunden. Die Therapie wird normalerweise in einem spezialisierten Infusionszentrum (stationär oder ambulant) durchgeführt,

später ist jedoch eine Heimtherapie möglich. Durch die regelmäßige Gabe von funktionellem Enzym wird eine Verbesserung der körperlichen Symptome erreicht und z. B. die Funktion der Organe stabilisiert sowie sogar verbessert. Bei Morbus-Gaucher-Patienten kann eine bereits vorhandene Organvergrößerung der Milz (23-fach) bzw. Leber (2-fach) auf das 4,8-Fache (Milz) bzw. 1,1-Fache (Leber, siehe Abb. 16 links) reduziert werden.²⁷ Die Hälfte dieses Therapieeffekts wird schon nach etwa einem Jahr erreicht. Die folgenden Jahre zeigen eine kontinuierliche Verkleinerung der beiden Organe sowie die Normalisierung weiterer Parameter wie Anämie, Knochendichte etc.

4.5.2 Hämophilie



Hämophilie ist eine meist vererbte Störung der Blutgerinnung. Aufgrund eines Gendefekts fehlt ein Faktor in der Blutgerinnungskaskade oder ist kaum aktiv, wodurch es zu einer fehlenden oder verzögerten Blutgerinnung bei inneren und äußeren Blutungen kommt.

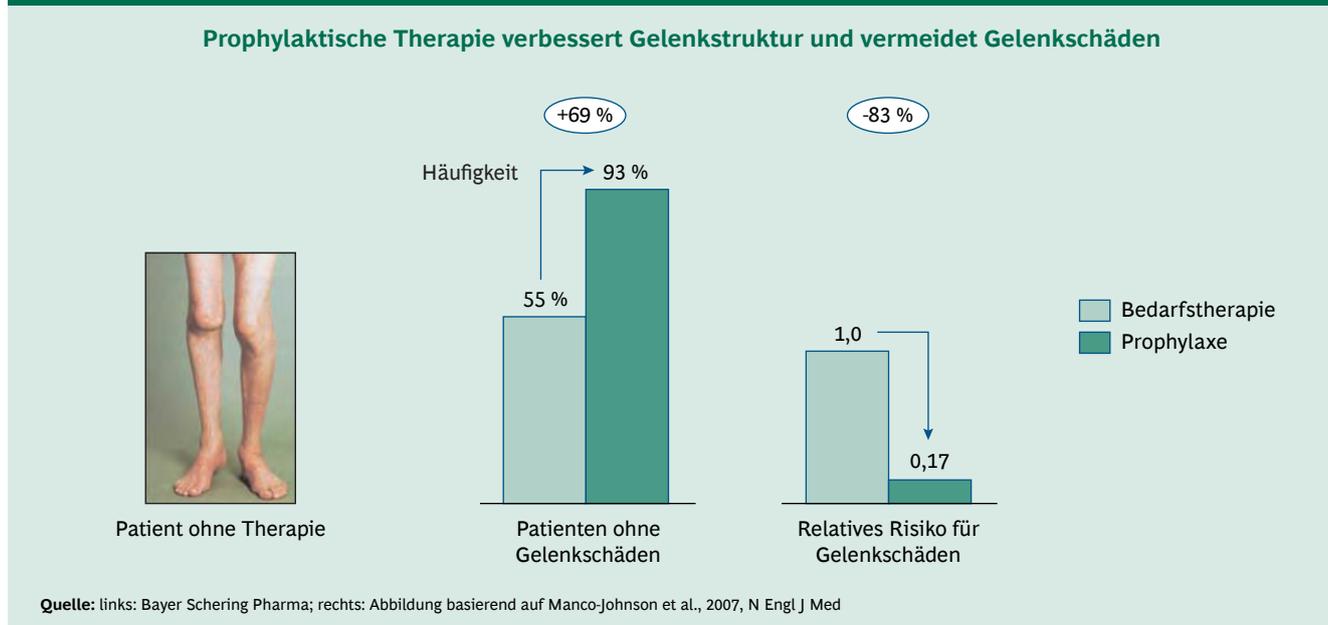
Zwei Drittel der Erkrankungen werden über ein defektes X-Chromosom vererbt. Bei dem verbleibenden Drittel der Patienten liegt eine spontane Mutation auf dem X-Chromosom vor. Da bei männlichen Personen kein Ausgleich des defekten X-Chromosoms erfolgen kann, sind meist Jungen und Männer betroffen; die Frauen sind fast immer nur Überträgerinnen.²⁸ Die Diagnose basiert auf Gerinnungsuntersuchungen und genetischen Analysen. Je nach Identität des fehlenden bzw. defekten Faktors unterscheidet man zwischen Hämophilie A, bei der Faktor VIII fehlt (80 % der Fälle), und Hämophilie B, bei der Faktor IX fehlt (20 % der Fälle). Die Hämophilie A tritt mit einer Inzidenz von 1 : 5.000 männlichen Geburten auf, die Hämophilie B ist etwa fünf- bis sechsmal seltener. Die Prävalenz in Deutschland liegt für Hämophilie A bei 1,3 bzw. für Hämophilie B bei 0,2 pro 10.000 Kinder. Außer der Hämophilie A oder B treten andere Mangelzustände an Gerinnungsfaktoren (Faktor V, VII, X, XI oder XIII) auf, die je nach Schweregrad zu einer leichten oder deutlich ausgeprägten Blutungsneigung führen können.

Je nach Restaktivität des jeweiligen Faktors VIII oder IX unterscheidet man zwischen schwerer Hämophilie (Aktivität < 1 % in ca. 60 % der Fälle), moderater/mittelschwerer Hämophilie (Aktivität zwischen 1 und 5 %) und leicht-

ter Hämophilie (Aktivität 5 bis 15 %). Die Symptome reichen von dauerhaftem Bluten und Wiederaufbrechen gestillter Blutungen bis hin zu Spontanblutungen vor allem in Gelenken und Muskeln bei schwerer Hämophilie. Die Folgen sind dauerhafte Gelenkdeformationen, Funktionsverluste in Muskeln/Gelenken und Versteifungen. Lebensgefahr droht vor allem bei Blutungen in inneren Organen, im Kopfbereich und im Gehirn sowie bei Unfällen.

Zur Therapie wird den Betroffenen der jeweils fehlende Gerinnungsfaktor zugeführt. Bei konventionellen Herstellungsverfahren wird der Faktor durch schonende Reinigungsverfahren aus humanem Blutplasma isoliert, gereinigt und angereichert. Das Risiko einer Verunreinigung durch Viren oder andere Pathogene ist heutzutage durch entsprechende Inaktivierungs- und Abreicherungsverfahren minimal. Mittlerweile ist auch die Herstellung von Gerinnungsfaktoren mittels Gentechnik möglich, so dass unabhängig von der Spendebereitschaft von Blutplasma eine ausreichende Versorgung gewährleistet ist. Die auf dem Markt befindlichen Biopharmazeutika umfassen neben Octocog alfa und Moroctocog alfa (Faktor VIII) auch Nonacog alfa (Faktor IX) und Eptacog alfa (Faktor VII).

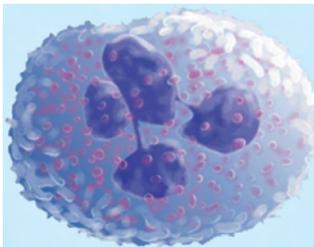
Abb. 17: Hämophilie: Fortschritte durch Therapie mit Gerinnungsfaktoren



Die Behandlung erfolgt entweder bedarfsorientiert – bei akuten Blutungen – oder prophylaktisch, also als Vorsorge gegen Gelenkdeformierungen oder als vorbeugendes Risikomanagement (bei Sport oder anstehenden Operationen). Diese sogenannte primäre Prophylaxebehandlung geschieht durch ca. 150 intravenöse Injektionen pro Jahr bei Hämophilie A, also etwa alle zwei bis drei Tage. Die Injektion kann von Kindern ab ca. 6 Jahren selbst und zu Hause durchgeführt werden. Da die derzeitige Halbwertszeit des Wirkstoffs im Körper nur etwa zwölf Stunden beträgt (d. h., nach zwölf Stunden ist noch die Hälfte des Wirkstoffs vorhanden), liegt der Entwicklungsfokus bei den Firmen auf Präparaten mit längerer Wirksamkeitsdauer und dadurch reduzierter Anwendungshäufigkeit. Ein Vergleich der Wirksamkeit von Bedarfs- und Prophylaxetherapien wurde an 65 Patienten durchgeführt, die bei Studienbeginn jünger als 30 Monate waren. Im Alter von 6 Jahren zeigten 93 % der Jungen mit Prophylaxebehandlung eine normale Gelenkstruktur in der Magnetresonanztomographie, aber nur etwa 55 % der Jungen mit Bedarfstherapie (Abb. 17) – eine Verbesserung um 69 %. Zudem verringerte sich das relative Risiko, ein oder mehrere geschädigte Gelenke zu haben, bei der prophylaktischen Therapie um 83 %.²⁹

Ähnlich wie beispielsweise bei Typ-1-Diabetes muss ein erkranktes Kind sehr früh lernen, sich verantwortungsvoll und diszipliniert zu verhalten. Vor allem durch die prophylaktische Therapie mit den Gerinnungsfaktoren ist die Lebensqualität für die Kinder deutlich gestiegen. Während an Hämophilie erkrankte Kinder früher zu höchster Vorsicht angehalten wurden (Aufenthalt meist zu Hause, Sportverbot) und aufgrund der Gelenkdeformierungen körperlich behindert waren, ist heute ein nahezu normales Leben – auch mit Sport – möglich.

4.5.3 Schwere chronische Neutropenie



Eine weitere seltene Krankheit ist die schwere chronische Neutropenie (SCN), bei der die Neutrophilen im Blut auf weniger als 500 pro μl Blut über mehr als drei Monate stark vermindert sind. Die Normalwerte liegen bei ca. 2.000 bis 7.000 pro μl . Neutrophile (neutrophile Granulozyten) sind eine Art der weißen Blutkörperchen und somit Teil der angeborenen Immunabwehr; sie

dienen der Identifizierung und Zerstörung von Mikroorganismen. Die Folgen einer SCN sind wiederkehrende bakterielle Infektionen, mitunter mit lebensbedrohlichem Verlauf. Der Schweregrad ist umso höher, je weniger Neutrophile im Blut zirkulieren (mittelschwer: 500 bis 1.000 Neutrophile/ μl Blut; leicht: 1.000 bis 1.500 Neutrophile/ μl Blut).

Die Krankheit kann allein auftreten oder als Begleitsymptom einer anderen Grunderkrankung. Man unterscheidet die kongenitale (angeborene), die zyklische (dabei gibt es einen 21-tägigen Verlaufszyklus der Neutrophilen im Blut) und die idiopathische Neutropenie. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei etwa ein bis zwei Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner. Die Diagnose erfolgt über ein Differenzialblutbild oder eine Knochenmarkprobe.³⁰

Die Ursachen dieser Erkrankung sind bisher nur teilweise geklärt. Normalerweise stimuliert körpereigenes G-CSF ("granulocyte-colony-stimulating factor") – ein Wachstumsfaktor – die Bildung von Neutrophilen aus Vorläuferzellen und bewirkt ihre Freisetzung aus dem Knochenmark. Zudem erhöht dieser Faktor die Aktivität bereits reifer Neutrophiler. Bei einer Neutropenie reifen die Neutrophilen entweder nicht aus Vorläuferzellen heran oder aber sprechen nicht auf normale G-CSF-Spiegel im Blut an (bei der kongenitalen Neutropenie).

In der Vergangenheit bedeutete SCN für Kinder eine große Einbuße an Lebensqualität, da sie aufgrund ihrer eingeschränkten Immunabwehr sehr infektanfällig waren. Meist starben sie früh durch eine schwere Infektion. Mögliche Therapien waren ausschließlich Knochenmarktransplantationen, die allerdings sehr belastend, aufwendig und riskant (Mortalität zwischen 10 und 25 %) sind, oder die symptomatische Behandlung durch Verabreichung von Antibiotika bei einer Infektion.

1987 wurde das erste Biopharmazeutikum verfügbar, das rekombinantes humanes G-CSF (Filgrastim) als Wirkstoff enthält, welches in klinischen Studien bei allen SCN-Typen in über 90 % der Fälle einen positiven Effekt auf die Anzahl der Neutrophilen zeigt (Abbildung 18).³¹ Patienten mit < 500 Neutrophilen pro μl Blut zeigen bereits nach einem Jahr Therapie Werte im unteren Normbereich (~ 2.000 pro μl Blut) und halten diesen Wert über Jahre konstant.³² Als Folge verringert sich die Anzahl an



Dr. med. Martine Clozel
Kinderärztin und Chief Scientific Officer
Actelion Pharmaceuticals, Allschwil

Wenn Erwachsene mit seltenen Erkrankungen als die Waisenkinder der Medizin bezeichnet werden, sind dann Kinder mit seltenen Erkrankungen die Vollwaisen der Medizin? Zumindest was die Entwicklung therapeutischer Möglichkeiten anbelangt, scheint es so zu sein. Denn zum einen werden seltene Erkrankungen aus unternehmerischer Sicht nur in einigen Fällen als interessant genug betrachtet und zum anderen ist die Entwicklung pädiatrischer Darreichungsformen an sich schon eine Herausforderung. Da wir uns bei der Gründung von Actelion bereits die Aufgabe gestellt hatten, Therapien für seltene Erkrankungen zu entwickeln, war es letztlich ein kleiner Schritt, auch die zweite Herausforderung anzunehmen, eine spezielle Darreichungsform für Kinder mit Lungenhochdruck zu entwickeln.

Warum gerade ein Medikament gegen Lungenhochdruck, die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), bei Kindern? PAH – ob bei Erwachsenen oder bei Kindern – ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher der Druck in den Lungengefäßen dauerhaft erhöht ist. Letztendlich kommt es dadurch zu einer ausgeprägten Herzbelastung. Die Patienten sterben unbehandelt an Rechtsherzversagen.

Bei Kindern kommen in bestimmten Altersgruppen verschiedene Arten der PAH vor. Klein- und Schulkinder leiden am häufigsten an der idiopathischen, der vererbba- ren und der durch angeborene Herzfehler verursachten PAH. Experten gehen bei den beiden erstgenannten Formen von etwa ein bis zwei Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner jährlich aus. Die Gesamthäufigkeit wird mit 5 bis 52 Erkrankten pro 1 Million Einwohner angegeben.

Körperliches und seelisches Leiden von Kindern und Eltern

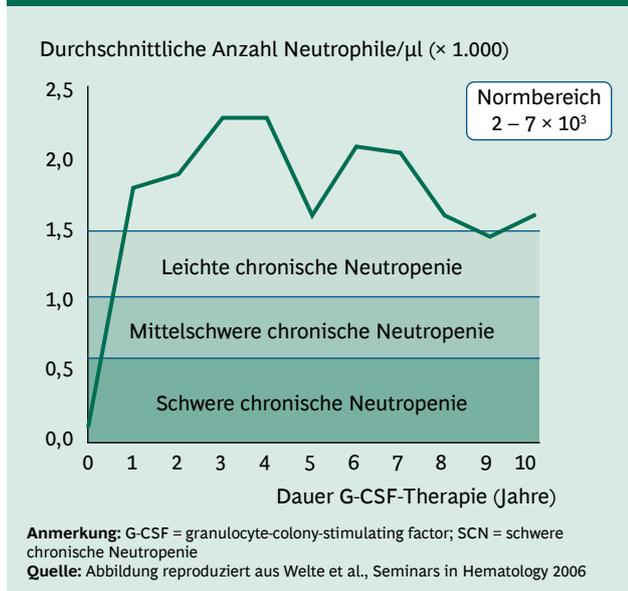
Auch wenn die Krankheit selten auftritt, verdienen die Betroffenen ein besonderes Maß an Aufmerksamkeit. Denn die Belastungen durch die Erkrankung sind für die kleinen Patienten und ihre Eltern sehr ausgeprägt. Unbehandelt liegt die durchschnittliche Überlebenszeit bei nur zehn Monaten. Häufig vergeht zu viel Zeit, bis die Diagnose gestellt ist, denn die Beschwerden der Kinder sind sehr unspezifisch, variabel und keineswegs eindeutig. Das Hauptsymptom ist die quälende Atemnot. Außerdem werden die Betroffenen immer wieder bewusstlos. Bei kleinen Kindern geht die Krankheit mit einer generellen Entwicklungsverzögerung einher.

Beschwerden lindern und Lebensqualität verbessern

Bis vor wenigen Jahren existierten keine Medikamente zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit PAH. Die einzige Therapie bestand in einer Herz-Lungen-Transplantation. Mittlerweile gibt es eine Reihe von Wirkstoffen, die auf unterschiedliche Weise in das Krankheitsgeschehen eingreifen und den Krankheitsverlauf verlangsamen können. Eine Gruppe dieser Wirkstoffe basiert auf den Erkenntnissen biomedizinischer Forschung: die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Endothelin ist ein körpereigener Stoff, der stark gefäßverengend wirkt. Im Körper von PAH-Patienten ist seine Konzentration dauerhaft erhöht.

Im Prinzip können Kinder mit PAH mit den gleichen Medikamenten behandelt werden wie Erwachsene. Allerdings gab es bis vor kurzem keine auf den kindlichen Organismus abgestimmten Dosierungen und Darreichungsformen. Das ist jedoch ein entscheidender Aspekt, denn Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Mit dem einfachen Teilen der Erwachsenen-Tablette ist es nicht getan. Dies geht aus den Erkenntnissen unseres FUTURE-Studiensprogramms hervor, auf dessen Basis wir eine kindgerechte Darreichungsform des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan entwickelt haben. Bei Medikamenten für Kinder ist neben der Wirkstärke und der Verträglichkeit auch die Art der Anwendung entscheidend: Kinder schlucken keine Tabletten, zumal wenn diese bitter schmecken. Deshalb haben wir Bosentan als lösliche Tablette mit einem Fruchtgeschmack entwickelt. Diese Darreichungsform wurde im vergangenen Jahr zugelassen und ist damit die einzige für Kinder ab zwei Jahren verfügbare orale Darreichungsform eines PAH-Medikaments.

Abb. 18: Anzahl an Neutrophilen im oder nahe dem Normbereich durch G-CSF-Therapie bei SCN-Patienten



Infektionen und damit nicht nur der Bedarf an Antibiotika, sondern auch das Risiko, dass sich antibiotikaresistente Bakterien bilden. Ebenso nimmt die Zahl der Krankenhausaufenthalte ab. Die Verabreichung von Filgrastim erfolgt in der Regel einmal täglich durch eine subkutane Injektion mit Fertigspritzen. Die Dosierung hängt von der Schwere der Krankheit und dem Ansprechen auf die Therapie ab. Seit Filgrastim verfügbar ist, ist für die Patienten ein annähernd normales Leben möglich. Schlägt die Therapie an, haben sie eine voraussichtlich normale Lebenserwartung.

4.6 Einsatz von Biopharmazeutika bei Autoimmunerkrankungen

"Autoimmunerkrankung" wird in der Medizin als Oberbegriff für Krankheiten verwendet, deren Ursache in einer überschießenden Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Zellen und deren Bestandteile liegt (siehe auch Kapitel 4.2). Sie äußern sich als schwere Entzündungsreaktionen, die zu Schäden an den betroffenen Organen führen. Wenn es sich um lebensnotwendige Organe handelt, kann eine Autoimmunerkrankung tödlich verlaufen. Der Körper versucht, mit seinen Reparaturmechanismen die geschädigten Organteile nach Möglichkeit

zu erneuern, jedoch schreiten die Autoimmunreaktionen in der Regel lebenslang oder bis zur vollständigen Zerstörung von Zielstrukturen fort, sofern nicht eine Behandlung erfolgt. Die Ursachen sind in den meisten Fällen noch nicht geklärt; oft ist ein Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen der Auslöser. Es gibt Autoimmunerkrankheiten, die nur bei Kindern und nicht bei Erwachsenen vorkommen und umgekehrt, aber auch solche, die in jedem Alter auftreten können.

4.6.1 Juvenile idiopathische Arthritis



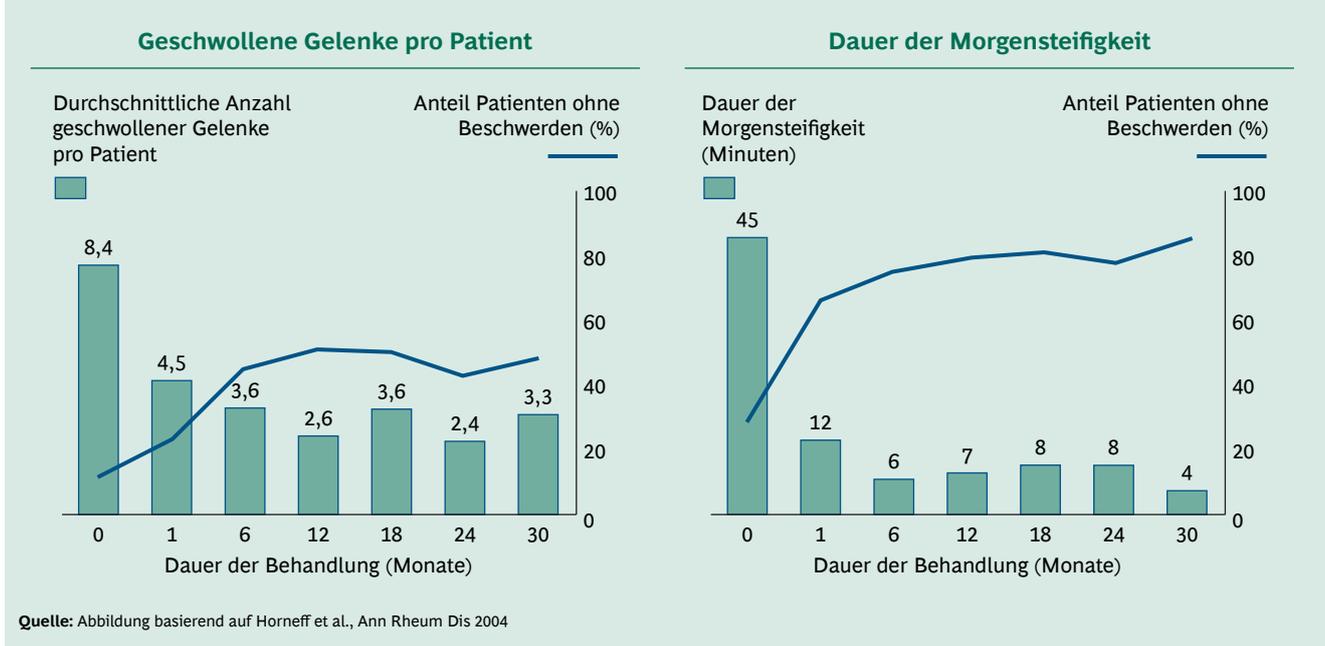
Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine mindestens sechs Wochen anhaltende entzündliche Gelenkerkrankung mit unklarer Ursache bei Kindern unter 16 Jahren. Dieses "kindliche Gelenkrheuma" tritt in sieben Unterformen

auf, mit Unterschieden im klinischen Erscheinungsbild, Verlauf und genetischen Hintergrund. Etwa die Hälfte der Kinder leidet an einer persistierenden Form der Oligoarthritis. Nach den ersten sechs Monaten sind hier normalerweise bis zu vier Gelenke von Entzündungsprozessen betroffen. Die Erkrankung kann sich aber auch zu einer Polyarthritiden entwickeln.

Die Inzidenz der JIA beträgt international zwischen 7 und 20 : 100.000 pro Jahr bei den unter 16-Jährigen.^{33, 34} Auf Deutschland bezogen bedeutet das etwa 1.000 Neuerkrankungen pro Jahr und insgesamt etwa 4.000 – 14.000 Betroffene.³⁵ Typische Symptome sind geschwollene Gelenke sowie Morgensteifigkeit. Die Folgen sind dauerhafte Gelenkveränderungen und Fehlhaltungen. Zusätzlich sind oft auch die Augen betroffen. Herz, Nieren, Haut und lymphatische Organe können ebenfalls beteiligt sein. Die hohe individuelle Krankheitslast der Kinder wird bestimmt von den oft erheblichen Schmerzen und einer allgemeinen Unzufriedenheit mit dem Gesundheitszustand (60 %). Sie sind auf Hilfsmittel oder Hilfe durch andere (10 %) angewiesen. Ihr Tagesablauf und ihre persönliche Entwicklung können eingeschränkt sein.³⁶

Die Behandlung erfolgt in erster Linie mit langwirksamen Antirheumatika ("disease-modifying antirheumatic drugs", DMARDs) oder Basistherapeutika wie z. B. Me-

Abb. 19: Behandlung von juveniler Arthritis mit TNF-Blockern bei Kindern und Jugendlichen verbessert Symptome deutlich



thotrexat (MTX), Sulfasalazin oder Kortison (siehe "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2007", Kapitel 4.2.2). Bei vielen Kindern sind diese aber nicht ausreichend wirksam oder müssen aufgrund von schweren Nebenwirkungen abgesetzt werden. Zudem werden ergänzende Maßnahmen wie Ergotherapie, Krankengymnastik und Sport (Schwimmen) eingesetzt. Erst in zweiter Linie erfolgt eine Therapie mit Biopharmazeutika.

Wenn eine Unverträglichkeit oder unzureichende Wirksamkeit von DMARDs und MTX vorliegt, sind Etanercept, ein Fusionsprotein, sowie Adalimumab, ein monoklonaler Antikörper, die beide die Funktion des Entzündungsmediators TNF- α neutralisieren, zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ab 4 bzw. 13 Jahren zugelassen. Ein weiteres Biopharmazeutikum, das Fusionsprotein Abatacept, hemmt den Übertragungsweg der Kommunikation zwischen verschiedenen Zellen des Immunsystems (B- und T-Zellen) und ist zur Behandlung der JIA bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Die Biopharmazeutika werden ein- bis zweimal wöchentlich subkutan injiziert.

In einer klinischen Studie wurden mehr als 300 Kinder zweimal wöchentlich über 30 Monate mit Etanercept behandelt. Die Zahl der geschwollenen Gelenke konnte im

Schnitt von acht auf drei gesenkt werden, der Anteil der Kinder ohne geschwollene Gelenke erhöhte sich von 11 % auf fast 50 % (Abb. 19 links). Gleichzeitig verringerte sich die Zeit der Morgensteifigkeit von ca. 45 Minuten auf fünf bis zehn Minuten, und der Anteil Patienten ohne Morgensteifigkeit nahm von 29 % auf 85 % erheblich zu (Abb. 19 rechts).³⁷ Bereits nach einmonatiger Behandlung war ein deutlicher Effekt zu sehen, der über 30 Monate noch weiter verbessert wurde. Bei einer kontinuierlichen Behandlung über acht Jahre wird der Therapieerfolg aufrechterhalten.³⁸ Die im deutschen JIA-Register verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass der Erfolg umso eher gewährleistet ist, je früher mit der Therapie begonnen wird.³⁹

Adalimumab wurde im Rahmen der Zulassung für die Anwendung bei JIA in einer Studie an Kindern im Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit Placebo verglichen. Alle erhielten zunächst 16 Wochen lang Adalimumab und anschließend weitere 32 Wochen entweder den monoklonalen Antikörper oder Placebo. Während es bei den Kindern, die Placebo erhielten, bei etwa 69 % zu einem Aufflammen der Arthritis kam, war dies nur bei 40 % der mit Adalimumab (allein oder in Kombination mit MTX) Behandelten der Fall.⁴⁰

Biopharmazeutika für Kinder aus Sicht der Eltern-Selbsthilfe



Raimund Schmid **Geschäftsführer Kindernetzwerk e.V. für Kinder, Jugendliche und (junge) Erwachsene mit chronischen Krankheiten und Behinderungen**

Wohl noch nie zuvor ist in einer bundesweiten Publikation der heutige Wert von Biopharmazeutika für Kinder so gebündelt und auch eindrucksvoll dargestellt worden wie im nun vorliegenden Report "Nutzen von Biopharmazeutika für Kinder". Erfreulich ist aus Sicht der Eltern-Selbsthilfe dabei vor allem, dass fast zwei Drittel der Biopharmazeutika bereits auch für das Kindes- und Jugendalter zugelassen sind. Erstaunlich, welch breites Spektrum von Krankheiten – von den Autoimmunerkrankungen (z. B. juvenile Arthritis, Psoriasis oder Typ-1-Diabetes) bis hin zu den seltenen Erkrankungen (etwa Morbus Fabry, Morbus Pompe, die Mukopolysaccharidosen oder das Muckle-Wells-Syndrom) – inzwischen abgedeckt werden.

Trotz dieser höchst erfreulichen Entwicklung, von der in Zukunft sicherlich immer mehr betroffene Kinder und deren Familien profitieren werden, sind die Potenziale von Biopharmazeutika für junge Menschen noch längst nicht ausgeschöpft. Der Forschungsbedarf in diesem Bereich ist grundsätzlich nach wie vor enorm groß, da viele Kinder von Biopharmazeutika noch gar nicht profitieren. Zudem werden dem Kindernetzwerk von Seiten der Eltern-Selbsthilfe Schwachstellen und Defizite berichtet, die im Folgenden stichpunktartig dargestellt werden sollen:

- ◇ Pharmazeutika für Kinder kommen innerhalb eines Krankheitsgebietes heute immer noch nicht allen Kindern zugute. So können in der Kinderrheumatologie Biopharmazeutika für Kinder mit juveniler idiopathischer Arthritis nur in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, wenn die sogenannten Basistherapeutika nicht ausreichend wirken oder zu schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Auch aus diesem Grund bekommt heute

nur jedes zehnte Kind mit einer juvenilen Arthritis ein Biologikum. Das ist unbefriedigend!

- ◇ Viele Anwendungen sind nach wie vor nicht kindgerecht. Kinder schlucken in der Regel nur sehr ungern Tabletten, insbesondere dann, wenn diese bitter schmecken. Erfreulich ist deshalb zum Beispiel, dass bei Kindern mit Lungenhochdruck nunmehr ein Präparat vorliegt, das als lösliche Tablette mit einem Fruchtgeschmack in kindgerechter Form angeboten werden kann.
- ◇ Wünschenswert wäre allerdings auch, dass die Industrie ihre häufig teuren Biopharmazeutika für Kinder künftig preiswerter anbietet. Viele Biologika sind in Deutschland weitaus teurer als in anderen EU-Staaten. Dies ist aus Sicht der Eltern hierzulande, die häufig lange um die Verordnung von solch teuren Präparaten kämpfen müssen, nicht zu verstehen.
- ◇ Ihre Wirkung können Biologika häufig am besten entfalten, wenn die Diagnose einer Erkrankung frühzeitig erfolgt. Um dies sicherzustellen, sind aus Sicht der Eltern-Selbsthilfe mehr Diagnosespezialisten gerade in der fachärztlichen Pädiatrie unabdingbar.
- ◇ Da die Verordnungen vieler – auch biopharmazeutischer – Präparate nach dem 18. Lebensjahr nicht unbedingt vom Adoleszenten- auf das junge Erwachsenenalter übertragen werden können, fallen viele Betroffene in ein Versorgungsloch. Allein bei den rheumatischen Erkrankungen kann ein Drittel bis zur Hälfte aller Rheumapatienten, die das Erwachsenenalter erreicht haben, nicht wie zuvor medikamentös weiterbehandelt werden. Auch hier besteht aus Sicht der Eltern-Selbsthilfe dringender Handlungsbedarf.

Trotz all dieser Kritikpunkte und Einschränkungen ist allerdings insgesamt die forschende Industrie – unterstützt von der EG-Verordnung für Kinderarzneimittel – auf dem richtigen Weg. Bleibt abschließend nur zu hoffen, dass die um sich greifende Reformwut und die Rationierungsdebatte in Deutschland nicht die medikamentöse Versorgung von Kindern und Jugendlichen erfasst. Ansonsten sind auch aus Sicht der Eltern-Selbsthilfe in Deutschland spürbare Verschlechterungen bei der Verordnung innovativer (biopharmazeutischer) Medikamente für Kinder und Jugendliche mit schweren Krankheiten und Behinderungen zu befürchten.

Abatacept wurde in einer Studie mit Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren untersucht, die vier Monate lang das Fusionsprotein erhielten und danach – wenn sie auf die Behandlung angesprochen hatten – entweder auf Placebo umgestellt wurden oder weiter Abatacept bekamen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die Abatacept erhielten, länger beschwerdefrei waren als mit Placebo behandelte Patienten. Über einen Zeitraum von sechs Monaten kam es bei 20 % der Patienten aus der Abatacept-Gruppe zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung im Vergleich zu 53 % der Patienten, die Placebo erhielten.⁴¹

4.6.2 Schuppenflechte (Psoriasis)



Die Psoriasis wird im Volksmund auch Schuppenflechte genannt. Sie ist eine entzündliche Erkrankung, die vor allem die Haut betrifft; es treten an verschiedenen Stellen punktförmige bis handtellergroße Areale mit einer silbrigen Schuppung auf. Vor allem Knie, Ellenbogen und Kopfhaut sind betroffen, bei Kindern aber oft auch das Gesicht. Das Auftreten an den Nägeln oder den Gelenken (Psoriasisarthritis) ist dagegen bei Kindern selten. Ursächlich für diese Erkrankung sind neben einer genetischen Disposition exogene Faktoren (z. B. Infektionen mit Streptokokken, Medikamente oder Hormonveränderungen), durch die sich die Krankheit manifestiert.

In Deutschland geht man von insgesamt 1,6 Millionen an Psoriasis Erkrankten aus, was einer Prävalenz von 2 % entspricht.⁴² Ca. 10 % aller Erkrankungen treten vor dem 10. Lebensjahr auf und ca. 20 % vor dem 15. Lebensjahr, so dass man von über 300.000 betroffenen Kindern ausgehen kann. Somit ist Psoriasis die zweithäufigste chronische Hauterkrankung bei Kindern nach der Neurodermitis. In 80 % der Fälle liegt eine Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis) vor. Bei der Diagnose bei Kindern können Verwechslungen mit Neurodermitis oder Dermatomykosen (Pilzbefall) vorkommen. Typischerweise treten auch schon bei Kindern Begleiterkrankungen auf, z. B. Übergewicht, kardiovaskuläre Komplikationen, Diabetes, Morbus Crohn und Fettstoffwechselstörungen. Der Schweregrad der Erkrankung wird entweder über den Körperoberflächenbefall ("body surface area", BSA) ermittelt oder über einen Index, der aus befallener Fläche,

Entzündung und Schuppung ("psoriasis area and severity index", PASI) berechnet wird. So entspricht eine mittelschwere Psoriasis einem PASI > 10, eine schwere Psoriasis einem PASI > 50.

Die Funktion innerer Organe ist bei der Psoriasis weniger eingeschränkt als bei anderen chronischen Erkrankungen; trotzdem leiden die Kinder an oft unerträglichem Juckreiz, an einer erhöhten Verletzbarkeit der Haut beim Spielen oder an einem Hautbrennen beim Schwitzen. Die Hänseleien anderer ("Du siehst eklig aus") und soziale Ausgrenzung belasten zusätzlich.

Die Behandlungsoptionen von Kindern und Jugendlichen sind gegenüber denen von Erwachsenen deutlich eingeschränkt. Die Therapie erfolgt zunächst topisch, also mit äußerlich anzuwendenden Medikamenten. Da die Kinderhaut stärker durchlässig ist und die Wirkstoffe schneller in den Blutkreislauf gelangen, ist eine sparsame Verwendung von Wirkstoffen (wie Vitamin D3, Salicylsäure, Kortison) angebracht. Bei schweren Fällen (PASI > 50) erfolgt eine systemische Behandlung; allerdings sind hier viele Wirkstoffe für Kinder nicht zugelassen (z. B. MTX). Es gibt zwar für Erwachsene eine S3-Leitlinie, aber bisher keine spezielle Leitlinie für die Behandlung von Kindern.^{43,44} Zudem ist bei Kindern die Non-Compliance-Rate mit 40 % hoch, insbesondere aufgrund der starken Unzufriedenheit mit dem Therapieerfolg.

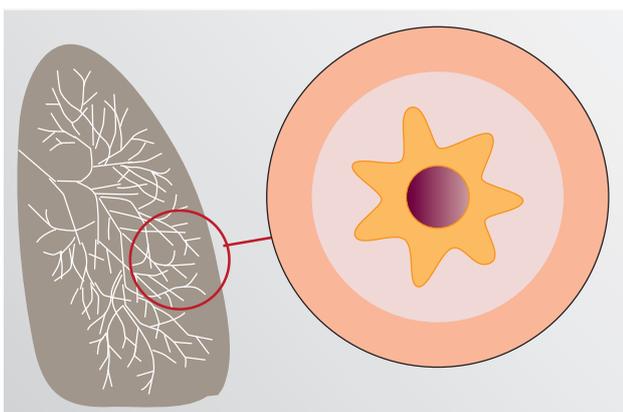
Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit der topischen Therapie dürfen bei der chronischen schweren Plaque-Psoriasis – wie auch bei der JIA – gentechnisch hergestellte TNF- α -Antagonisten für die Behandlung verwendet werden (siehe Kapitel 4.6.1). Eine Studie an 211 Patienten zwischen 4 und 17 Jahren mit einem PASI über 12 (mittelschwere bis schwere Psoriasis) erbrachte folgendes Ergebnis: Bereits nach vier Wochen Behandlung trat bei etwa 50 % der Patienten, die mit Etanercept behandelt wurden, eine deutliche Besserung ein; nach zwölf Wochen wiesen 57 % der Etanercept-Patienten (aber nur 11 % der Placebo-Patienten) eine Verbesserung des Befunds um 75 % auf (d. h., die PASI-Ausgangswerte waren um 75 % reduziert); eine Fortführung der Studie über weitere 24 Wochen zeigte eine anhaltende Wirksamkeit bei kontinuierlicher Behandlung.⁴⁵

4.6.3 Weitere Autoimmunerkrankungen

Eine weitere Autoimmunerkrankung ist die Multiple Sklerose, die sich meist im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt manifestiert. Jedoch beginnt die Erkrankung in ca. 3 % aller Fälle bereits vor dem 17. Lebensjahr, selten sogar schon im Kleinkindesalter.⁴⁶ Hier können auch die gentechnisch hergestellten Interferon beta-Präparate bei Jugendlichen ab 12 Jahren zum Einsatz kommen.

Auch für die Behandlung von Morbus Crohn ist ein Biopharmazeutikum für Kinder zugelassen. Es handelt sich um Infliximab, einen weiteren monoklonalen Antikörper gegen TNF- α . Zudem wurden für Autoimmunerkrankungen bereits viele Kinderentwicklungspläne verabschiedet – darunter allein fünf für verschiedene monoklonale Antikörper in der Indikation JIA, die darauf hoffen lassen, dass in Zukunft weitere Wirkstoffe für Kinder zugelassen werden.

4.7 Antikörpertherapie bei Asthma



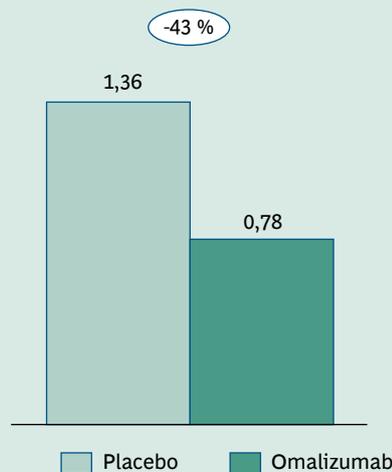
Asthma ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege mit dauerhafter Überempfindlichkeit. Neben allergischem Asthma (Auslöser ist eine Allergie) und intrinsischem Asthma (Auslöser ist eine Atemwegsinfektion) beobachtet man vor allem Mischformen (ca. 80 % der Fälle), die in der Regel nach einer Infektion aus allergischem Asthma entstehen. Für eine ausführliche Betrachtung – einschließlich klassischer Therapie, Prävalenzen der verschiedenen Formen und Kosten – sei auf die Studie "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2009" (Kapitel 4.6.1) verwiesen.

In Deutschland sind ca. 10 % aller Kinder an Asthma erkrankt.⁴⁷ Studien in bestimmten Altersgruppen zeigen sogar eine noch höhere und zunehmende 12-Monats-Prävalenz von 9,6 auf 12,8 % für 6- bis 7-Jährige und von 14,2 auf 17,5 % für 13- bis 14-Jährige (Analysen pro Altersgruppe durchgeführt im Abstand von mindestens fünf Jahren).⁴⁸ Die Symptome sind bei Kleinkindern (0 bis 2 Jahre) in der Regel nur ein Keuchen oder Schnaufen ("wheezing"), das z. B. durch eine Virusinfektion ausgelöst wurde (RSV). Bei älteren Kindern und Jugendlichen zeigt sich – oft in Verbindung mit körperlichen Anstrengungen – ein trockener, anfallartiger Husten. Bei 90 % der Kinder mit Asthma liegen zudem Allergien vor, die sich auf die Atemwege auswirken.

Bei der klassischen Behandlung von Asthma ist eine Kombinationstherapie notwendig: Bei akuten Anfällen werden Bedarfs-Reliever (inhalative, kurzfristig wirkende β 2-Mimetika) eingesetzt, die die verkrampfte Bronchialmuskulatur lösen. Um Asthmaanfällen vorzubeugen, kommen insbesondere inhalierbare Kortikoide zum Einsatz. Trotz hoher Dosen inhalierbarer Kortikoide ist Asthma bei Kindern oft schlecht kontrollierbar. Seit 2005 ist Omalizumab für Kinder ab 12 Jahren bei schwerem allergischem Asthma zusätzlich zur klassischen Therapie zu-

Abb. 20: Omalizumab reduziert Häufigkeit von Asthmaanfällen

Durchschnittliche Anzahl Asthmaanfälle innerhalb von 52 Wochen



Quelle: Lanier et al., J Allergy Clin Immunol 2009

gelassen, seit 2009 auch für Kinder ab 6 Jahren. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der die körpereigenen IgE-Antikörper, die wesentlich an der Entzündungsreaktion beteiligt sind, neutralisiert. Die Injektion erfolgt subkutan alle zwei bis vier Wochen. Die Behandlung ermöglicht eine Dosisreduktion der inhalierbaren Kortikoide und führt zu weniger Krankenhausaufenthalten.⁴⁹ Die Lebensqualität verbessert sich signifikant in den Bereichen "Aktivität", "Symptome" und "allgemeine asthmabezogene Lebensqualität".⁵⁰ In der bisher umfangreichsten Studie zu Omalizumab bei Kin-

dern wurden Kinder (6 bis 12 Jahre) mit mäßigem bis schwerem, persistierendem, unzureichend kontrolliertem Asthma über 52 Wochen behandelt. Die Anzahl der Asthmaanfälle konnte bei Kindern, die Omalizumab erhielten, im Schnitt um 43 % im Behandlungszeitraum verringert werden, im Vergleich zu Kindern, die Placebo erhielten (siehe Abb. 20).⁵¹ Diese verbesserte Therapie ist besonders wichtig im Hinblick darauf, dass 25 % der Menschen, die im Kindesalter Asthmasymptome aufwiesen, auch als Erwachsene davon betroffen sind.⁵²

Kindgerechte Arzneimittel mit gentechnisch hergestellten Wirkstoffen



Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
Institut für Pharmazeutische
Technologie und Biopharmazie,
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf



Prof. Dr. Wolfgang Frieß
Department Pharmazie –
Zentrum für Pharmaforschung,
Ludwig-Maximilians-
Universität München

Kindgerechte Arzneizubereitungen sind eine Voraussetzung für die effektive Therapie von Krankheiten im Kindesalter. Kinder haben andere Bedürfnisse und stellen andere Anforderungen an ein Arzneimittel als Erwachsene. Durch die ständige Veränderung des Organismus stellt die Gruppe der Kinder und Jugendlichen kein homogenes Kollektiv dar. Es wird zwischen Frühgeborenen, Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unterschieden. Die Gruppe der Kinder wird von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA aus praktischen Erwägungen hinsichtlich der Verabreichung fester Arzneiformen zusätzlich in Vorschulkinder und Schulkinder unterteilt.

Mehr als 60 % der Biopharmazeutika sind mindestens für eine Teilgruppe der Kinder und Jugendlichen zugelassen. Bei einigen Indikationen wie Fertilisationsförderung oder altersabhängiger Makuladegeneration hat die pädiatrische Anwendung der modernen Arzneistoffe auch keinen Sinn. Hingegen ist die Behandlung der durch das respiratorische Syncytialvirus hervorgerufenen schweren Erkrankung der unteren Atemwege mittels Antikörper spezifisch für Kinder mit hohem Risiko unter 6 Monaten bzw. unter 2 Jahren zugelassen. Bei Arzneimitteln mit Zulassungen für Kinder muss genau hingeschaut werden, ob das Lebensalter des Kindes und die Indikation abgedeckt sind. Insulin glargin für Diabetes mellitus vom Typ I oder Abatacept für die Behandlung juveniler Arthritis sind z. B. erst für Schulkinder (ab 6 Jahre) zugelassen. Insulin aspart darf dagegen schon ab dem 2. Lebensjahr eingesetzt werden. Arzneimittel mit Epoetin alfa sind bereits ab dem Säuglingsalter zugelassen. Bei einigen Produkten geht die Anwendung bereits aus dem Produktnamen durch den Namenszusatz "für Kinder" hervor. Detaillierte Informationen zum Status der Arzneimittelzulassung bei Kindern sind schnell der kostenfreien ZAK-Datenbank (www.zak-kinderarzneimittel.de) bzw. der Übersicht unter www.vfa.de/kinder zu entnehmen.

Die meisten der gentechnisch gewonnenen Arzneistoffe werden aufgrund ihrer schlechten oralen Bioverfügbarkeit in parenteraler Form appliziert. Viele typische Probleme bei der Anwendung von Kinderarzneimitteln, z. B. der

schlechte Geschmack oder die Schluckbarkeit von festen Arzneiformen, spielen daher für die Biopharmazeutika keine Rolle.

Die toxikologische Unbedenklichkeit der Inhaltsstoffe ist bei der pädiatrischen Anwendung besonders zu beachten. Neben dem Wirkstoff sind Hilfsstoffe enthalten, die im Produktionsprozess zugefügt werden. Daneben gibt es weitere Substanzen, die nicht als Bestandteile der Zubereitung deklariert werden. Dazu gehören u. a. Begleitsubstanzen aus dem Syntheseprozess, Rückstände von Lösungsmitteln und Zersetzungsprodukte sowie Substanzen, die durch Migration aus den Packmitteln stammen. Einige Gefahrstoffe für Kinder gelangen erst bei der Verabreichung der Zubereitung, z. B. über Arzneipumpen oder Schlauchmaterialien, in den Organismus. Alle Inhaltsstoffe müssen für die pädiatrische Verwendung einer zusätzlichen Nutzen-Risiko-Analyse unterzogen werden. Besonders gravierende Vergiftungen mit Todesfolge sind in der Pädiatrie für die Hilfsstoffe Propylenglykol und Benzylalkohol sowie für die Verunreinigung mit Diethylenglykol beschrieben worden.

Die gentechnisch gewonnenen Arzneistoffe müssen bei der parenteralen Anwendung kindgerecht zu applizieren sein. Die Dosis und das injizierte Volumen müssen für die pädiatrische Anwendung angemessen sein. Der Schmerz an der Einstichstelle kann durch Vorbehandlung mit einem Lokalanästhetikum (z. B. per Pflaster) verhindert werden. Für einige Produkte, z. B. mit dem Wirkstoff Somatropin für Kinder mit Wachstumsstörungen, wurden aufwendige Injektionssysteme entwickelt.

Die Anwendung von gentechnisch gewonnenen Arzneistoffen bei Kindern erfordert spezielle Entwicklungen der Arzneizubereitungen und aufwendige Applikationssysteme. Mit den kindgerechten Arzneimitteln müssen klinische Studien in unterschiedlichen Altersgruppen durchgeführt werden, um Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu belegen. Es ist wünschenswert, dass durch die pharmazeutische Forschung zukünftig noch mehr innovative Produkte für die pädiatrische Anwendung zur Verfügung stehen.

5 Ausblick

Biopharmazeutika werden bei schweren und/oder chronischen Krankheiten eingesetzt, bei denen zuvor ein hoher "unmet medical need" bestand. Gerade bei der Behandlung von chronischen Krankheiten treten häufig Probleme mit der Therapietreue (Compliance) auf, auch aufgrund der mangelnden Akzeptanz der z. T. lebenslangen Krankheitssituation, die eine entsprechend langjährige Therapie erfordert.

Compliance ist definiert als die regelmäßige und präzise Umsetzung ärztlicher Therapieempfehlungen durch den Patienten. Während die Therapietreue-Raten bei Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen mit ca. 50 % angegeben werden, liegen sie bei Kindern – zumindest bis zur Pubertät – höher, was zweifellos an der Kontrolle und Motivation durch die Eltern liegt.^{53,54} Während der Pubertät verschlechtert sich die Compliance bei chronisch kranken Jugendlichen häufig, da sie sich in dieser Phase der Rebellion nicht nur von ihren Eltern, sondern auch von ihrer Krankheit zu emanzipieren suchen.

Im Sinne der Patienten, aber auch im Sinne des Gesundheitssystems ist es eine wichtige Aufgabe, die Compliance der Patienten weiter zu verbessern. Möglichkeiten, dies speziell bei Kindern zu erreichen, bietet neben Aufklärungs-, Schulungs- und Therapiebegleitprogrammen auch die umfassende Information der kranken Kinder und ihrer Eltern über die Krankheit an sich sowie über die Therapie und die kurz- und langfristigen Folgen der Non-Compliance. Hieran sollten Ärzte, Pflegekräfte und Apotheker mitwirken. Doch auch die Hersteller können dazu beitragen, etwa mit Weiterentwicklungen im Produktbereich, durch die sich die Therapien noch einfacher in den Lebensalltag integrieren lassen. Hier ist insbeson-

dere an Applikationshilfen (Devices) zu denken, wie es sie mit den Pens für Insuline und Wachstumshormone bereits gibt, die die Anwendung weiter vereinfachen und durch Kontrollfunktionen Einnahmefehler vermeiden helfen. Ein attraktives Design bei den Devices (wie z. B. bei den Insulinpens für Kinder) macht es Kindern darüber hinaus leichter, die medikamentöse Behandlung in ihren Alltag zu integrieren und auch im Beisein von Freunden durchzuführen. Aber auch die Weiterentwicklung bereits vorhandener Präparate hin zu einer geringeren Anwendungshäufigkeit, beispielsweise über Depotpräparate, stellt einen Fortschritt für die Patienten dar.

Ein Therapiebereich, in dem noch eine große Lücke bei Zulassungen von Biopharmazeutika für Kinder besteht, sind die Krebserkrankungen. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.800 Kinder unter 15 Jahren neu an Krebs; damit ist jedes 500. Kind innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre von einer Krebserkrankung betroffen. Die größten Diagnosegruppen stellen Leukämien (34,1 %), ZNS-Tumore (22,9 %) und Lymphome (11,4 %) dar; die ALL (akute lymphatische Leukämie) ist mit 27 % die häufigste Einzelerkrankung.⁵⁵ Lediglich ein Biopharmazeutikum, die Rasburicase, besitzt in diesem Bereich eine Zulassung für Kinder. Dieses Enzym (gentechnische Uratoxidase) wird beim sogenannten Tumorlysesyndrom (TLS) – einer lebensbedrohlichen Komplikation der Tumorthherapie – eingesetzt. Bei einer aggressiven Chemotherapie von Leukämien und Lymphomen gelangen durch den raschen Zerfall der abgetöteten Zellen große Mengen an DNA und RNA ins Blut. Beim Abbau werden vor allem Kaliumionen und Harnsäure frei, die das TLS auslösen können: Während hohe Kaliumkonzentrationen toxisch am Herzen wirken, führt eine übermäßige Konzentration von Harnsäure zur Ansammlung in der Niere,

wo sie auskristallisiert und schließlich durch die Schädigung der Nierenzellen zu Nierenversagen führt. Die Rasburicase baut die Harnsäure zu wasserlöslichem Allantoin ab, das über die Niere ausgeschieden wird.⁵⁶ Weitere unterstützend wirkende biopharmazeutische Krebstherapeutika sind die Epoetin- sowie Filgrastim-Produkte, die die Produktion bestimmter Blutzellen im Knochenmark bei einer Chemotherapie stimulieren.

In den nächsten Jahren dürften allerdings – bei erfolgreichem Abschluss der klinischen Prüfungen – etliche weitere Biopharmazeutika die Kinderonkologie erreichen. Denn eine Reihe von Kinderentwicklungsplänen für Krebsmedikamente wurde von der EMA bereits verabschiedet. Hierzu zählen Präparate gegen das Rhabdomyosarkom, das Ewing-Sarkom, mehrere Leukämien und Lymphome, Knochenkrebs sowie solide Tumore.

Auch in anderen medizinischen Fachdisziplinen können Kinder bei einer Reihe von Krankheiten heute noch nicht geheilt oder spezifisch therapiert werden. Ein Blick in die Forschungspipelines und die bei der EMA verabschiedeten PIPs lässt jedoch erwarten, dass in Zukunft mehr und mehr Medikamente nicht nur gegen Krebserkrankungen, sondern auch gegen z. B. weitere Autoimmunerkrankungen und seltene Krankheiten bei Kindern zugelassen werden.

Die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie haben bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln eine Vorreiterrolle eingenommen, da sie pädiatrische Studien mit Biopharmazeutika bereits lange bevor es den Ausschuss für Kinderarzneimittel bei der EMA gab, durchgeführt haben. Und sie werden diese Aktivitäten fortsetzen, denn die medizinische Biotechnologie kann Lösungen für den nach wie vor großen Bedarf an neuen oder besseren Therapien für Kinder und natürlich ebenso für Erwachsene liefern.

Damit die Unternehmen unvermindert hohe Aufwendungen in Forschung und Entwicklung tätigen können, brauchen sie aber angemessene und verlässliche Rahmenbedingungen: Das Gesundheitswesen muss dereguliert und auf Wettbewerb ausgerichtet werden – mit dezentralen Vertragslösungen anstelle dirigistischer Maßnahmen. Die Bewertung von Arzneimitteln darf sich nicht rein auf die Arzneimittelkosten beschränken, sondern muss aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive erfolgen. Die medizinische Biotechnologie braucht eine zukunftsorientierte Innovationspolitik, die Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik integriert. Dies wäre zum Vorteil für den Standort Deutschland und vor allem zum Vorteil für die Patienten.

Abbildungsverzeichnis

1	Biopharmazeutika mit moderatem Wachstum	9
2	Biopharmazeutika mit signifikantem Anteil in wichtigen Therapiebereichen	10
3	Im Jahr 2009 gut ein Viertel der Zulassungen Biopharmazeutika	11
4	Knapp 200 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen	13
5	Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline	14
6	Krebspräparate und Impfstoffe bleiben Entwicklungsschwerpunkte	14
7	Trotz Wirtschaftskrise bleibt die Zahl der Mitarbeiter stabil	15
8	Neue Kooperationen von in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen (2009)	16
9	Biopharmazeutika als Vorreiter: Fast zwei Drittel sind bereits für Kinder zugelassen	19
10	Meilensteine der Insulintherapie	23
11	Idiopathischer Wachstumshormonmangel eines eineiigen Zwillings kann durch Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon behoben werden	26
12	Turner-Patientinnen erreichen durch rhGH-Therapie unteren Normalgrößenbereich	27
13	Rückgang von Infektionskrankheiten in Deutschland und den USA nach Einführung von Impfstoffen	28
14	Hepatitis-B-Impfprogramm in Taiwan reduziert Inzidenzraten von Leberkrebs um etwa 70 %	30
15	Tagespflegeplan aus Sicht der Mutter eines MPS-I-Kindes	32
16	Normalisierung des Organvolumens bei Morbus-Gaucher-Patienten durch Enzyersatztherapie (EET)	33
17	Hämophilie: Fortschritte durch Therapie mit Gerinnungsfaktoren	34
18	Anzahl an Neutrophilen im oder nahe dem Normbereich durch G-CSF-Therapie bei SCN-Patienten	37
19	Behandlung von juveniler Arthritis mit TNF-Blockern bei Kindern und Jugendlichen verbessert Symptome deutlich	38
20	Omalizumab reduziert Häufigkeit von Asthmaanfällen	41

Quellen

Verwendete Bilder

Für die Erlaubnis zum Abdruck der in der Studie und auf der Titelseite verwendeten Bilder bedanken sich die Verfasser der Studie bei folgenden Unternehmen und Personen:

Titelbild: wie bei den Einzelerkrankungen

Diabetes Typ 1: Diabeteskrankes Mädchen mit Insulinpen (sanofi-aventis)

Wachstumsstörungen: Mädchen mit Applikator für Wachstumshormon (Merck Serono GmbH)

Infektionskrankheiten: Impfung eines Säuglings (GlaxoSmithKline)

Lysosomale Speicherkrankheiten: Charakteristische, veränderte Gesichtszüge bei MPS I/M. Hurler (Genzyme)

Hämophilie: Hämophiliekranker Junge bei der Applikation eines Gerinnungsfaktors (Bayer Schering Pharma)
Schwere chronische Neutropenie: Elektronenmikroskopische Abbildung eines Neutrophilen (Amgen)
Juvenile idiopathische Arthritis: Gelenke von an juveniler Arthritis erkrankten Kindern (Dr. R. Keitzer, Charité Berlin)
Psoriasis: Kind mit Psoriasis (PD Dr. S. Jahn, Charité Berlin)
Asthma: Asthmatischer Bronchus (Schema: Novartis)

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa
Bureau van Dijk
EMA
Evaluate plc, EvaluatePharma
IMS Health GmbH & Co. OHG
Pharmaprojects
U.S. National Library of Medicine, Publikationsdatenbank MEDLINE

Literatur

1. Bücheler, R. et al., Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *BMJ* 324, 1311–1312 (2002).
2. Turner, S., Nunn, A. J., Fielding, K. & Choonara, I., Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 88, 965–968 (1999).
3. Conroy, S., Unlicensed and off-label drug use: issues and recommendations. *Paediatr Drugs* 4, 353–359 (2002).
4. Conroy, S., McIntyre, J. & Choonara, I., Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80, F142–144; discussion F144–145 (1999).
5. S2-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (2010).
6. Ehehalt, S., Dietz, K., Willasch, A. M. & Neu, A., Epidemiological perspectives on type 1 diabetes in childhood and adolescence in Germany: 20 years of the Baden-Württemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY). *Diabetes Care* 33, 338–340 (2010).
7. Patterson, C. C., Dahlquist, G. G., Gyurus, E., Green, A. & Soltesz, G., Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 373, 2027–2033 (2009).
8. Ehehalt, S. et al., Continuous rise in incidence of childhood type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* 25, 755–757 (2008).
9. Deutsche Diabetes Union (DDU): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes (2008).
10. El-Khatib, F. H., Russell, S. J., Nathan, D. M., Sutherland, R. G. & Damiano, E. R., A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2, 27ra27.

11. Krysiak, R., Gdula-Dymek, A., Bednarska-Czerwinska, A. & Okopien, B., Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 59, 500–516 (2007).
12. Neumann, L. & Kunze, J., Ullrich-Turner-Syndrom (UTS, syn. Turner-Syndrom). *Leitlinien Pädiatrie* A23 (2002).
13. Murken, J., Prader-Willi-Syndrom (PWS). *Leitlinien Pädiatrie* A18 (2002).
14. Chatelain, P., Carrascosa, A., Bona, G., Ferrandez-Longas, A. & Sippell, W., Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 68, 300–309 (2007).
15. NCGS in observational database in the U.S. of children with growth disorders.
16. Blethen, S. L. et al., Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 418–420 (1997).
17. Rosenfeld, R. G. et al., Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 132, 319–324 (1998).
18. Heininger, U., Risiken von Infektionskrankheiten und der Nutzen von Impfungen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 47, 1129 – 1135 (2004).
19. Reiter, S. & Poethko-Müller, C., Aktuelle Entwicklung von Impfquoten und Impflücken bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 52, 1037 – 1044 (2009).
20. Offit, P. A. et al., Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 109, 124–129 (2002).
21. Chang, M. H. et al., Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 336, 1855–1859 (1997).
22. Chang, M. H. et al., Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 101, 1348–1355 (2009).
23. Reiter, S., Poethko-Müller, C., Aktuelle Entwicklung von Impfquoten und Impflücken bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. [Current vaccination coverage and immunization gaps of children and adolescents in Germany]. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 52 (11): 1037–1044 (2009).
24. Lim-Melia, E. R. & Kronn, D. F., Current enzyme replacement therapy for the treatment of lysosomal storage diseases. *Pediatr Ann* 38, 448–455 (2009).
25. Genzyme.
26. Beck, M., Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten. *Deutsches Ärzteblatt* 98, A 2188 – 2192 (2001).
27. Andersson, H., Kaplan, P., Kacena, K. & Yee, J., Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 122, 1182–1190 (2008).
28. Oldenburg, J., Dolan, G. & Lemm, G., Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia* 15 Suppl 1, 2–7 (2009).
29. Manco-Johnson, M. J. et al., Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 357, 535–544 (2007).
30. Zeidler, C. et al., Schwere chronische Neutropenie – Handbuch (2006).
31. SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry).
32. Welte, K., Zeidler, C. & Dale, D. C., Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 43, 189–195 (2006).
33. Berntson, L. et al., Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 30, 2275–2282 (2003).

34. Symmons, D. P. et al., Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 23, 1975–1980 (1996).
35. GKJR Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. <http://www.agkjr.de/jiap.html>.
36. Gesundheitsberichte Spezial, Band 3 (MAGS NRW, 2007).
37. Horneff, G. et al., The German Etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 63, 1638–1644 (2004).
38. Lovell, D. J. et al., Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58, 1496–1504 (2008).
39. JIA Register (Rheuma online), 13.07.2009.
40. EPAR <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/400803de1.pdf>.
41. EPAR <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-de1.pdf>.
42. Christophers, E., Mrowietz, U. & Sterry, W. (Hrsg.), Psoriasis – auf einen Blick, Vol. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. (Hrsg. 2003).
43. Mrowietz, U. & Reich, K., Psoriasis – neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie. *Dtsch Ärztebl Int* 106 (1 – 2): 11 – 19 (2009).
44. S3-Leitlinie Dermatologie. *AWMF-Leitlinien-Register* 013/001 (2009).
45. Paller, A. S. et al., Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 358, 241–251 (2008).
46. S2-Leitlinie Neuropädiatrie. *AWMF-Leitlinien-Register*, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/022-014.htm> (2008).
47. Bundesärztekammer, KBV & AWMF: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. 2. Auflage (2010).
48. Asher, M. I. et al., Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 368, 733–743 (2006).
49. Milgrom, H. et al., Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 108, E36 (2001).
50. Lemanske Jr., R. F. et al., Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 110, e55 (2002).
51. Lanier, B. et al., Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 124, 1210–1216 (2009).
52. Sears, M. R. et al., A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 349, 1414–1422 (2003).
53. WHO, Adherence to long-term therapies (2003).
54. Sabaté, E. (ed.), Adherence to long-term therapies: evidence for action. (Geneva, 2003).
55. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.), Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe, Berlin 2010.
56. Uratoxidase verhindert Dialyse beim Tumorlyse-Syndrom. *Journal Onkologie*, <http://www.journalonko.de/aktuell-view.php?id=39>.

vfa bio gehören derzeit 30 Unternehmen an:

Abbott, Actelion, Amgen, Antisense Pharma, Basilea Pharmaceutica, Bayer HealthCare – Bayer Schering Pharma, Biogen Idec, Biopharm, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cytolon, Evotec, Genzyme, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lilly, MediGene, Merck Serono, Merz, MOLOGEN, MorphoSys, Novartis, NOXXON Pharma, PAION, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, TaconicArtemis, TRION Pharma, UCB

Autoren



Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und Managing Director im Düsseldorfer Büro der Boston Consulting Group
Leiter der deutschen Praxisgruppe Health Care



Dr. Doris Michl
Topic Specialist in der Praxisgruppe Health Care
Projektleitung der Publikationsreihe Medizinische Biotechnologie in Deutschland

Unser besonderer Dank gilt:

Dem Projektteam Dr. Bettina Buschhorn, Consultant, und Dr. Mathias Bädeker, Senior Analyst in der Praxisgruppe Health Care

Den Vertretern von vfa bio Frau Dr. Sabine Sydow und Herrn Dr. Siegfried Throm für die konstruktive Zusammenarbeit

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Herrn Gerd Meyer, Herrn Burkhard Engelmann und Frau Ellen Tremel für die redaktionelle und grafische Aufbereitung des Manuskripts

Für weitere Informationen zu dieser Studie kontaktieren Sie bitte:
Dr. Axel Heinemann, heinemann.axel@bcg.com
Dr. Doris Michl, michl.doris@bcg.com

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unseren Internetseiten www.bcg.com/publications und www.bcg.de.



BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

Abu Dhabi
Amsterdam
Athens
Atlanta
Auckland
Bangkok
Barcelona
Beijing
Berlin
Boston
Brussels
Budapest
Buenos Aires
Cannberra
Casablanca

Chicago
Cologne
Copenhagen
Dallas
Detroit
Dubai
Düsseldorf
Frankfurt
Hamburg
Helsinki
Hong Kong
Houston
Istanbul
Jakarta
Kiev

Kuala Lumpur
Lisbon
London
Los Angeles
Madrid
Melbourne
Mexico City
Miami
Milan
Minneapolis
Monterrey
Moscow
Mumbai
Munich
Nagoya

New Delhi
New Jersey
New York
Oslo
Paris
Philadelphia
Prague
Rome
San Francisco
Santiago
São Paulo
Seoul
Shanghai
Singapore
Stockholm

Stuttgart
Sydney
Taipei
Tokyo
Toronto
Vienna
Warsaw
Washington
Zurich

bcg.com