



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org  
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

**Pressemitteilung**

*Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2009*

**Physiologie-basierte pharmakokinetische Simulation:  
Bisoprolol als Beta-Blocker der Wahl  
für zukünftige klinische Studien zur Therapie  
der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern**

**Anne-Kristina Frobels et al.; Düsseldorf**

**Donnerstag, 16. April 2009, 8 – 9.30 Uhr, Saal 16**

Die Beta-Adrenozeptor-Blocker Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol vermögen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen sowohl Morbidität als auch Mortalität zu senken und bilden daher einen wesentlichen Pfeiler der leitliniengerechten Therapie. Für den Einsatz bei Kindern gibt es bisher Hinweise auf eine analoge Wirkung. Jedoch zeigte die mit 161 Kindern größte Studie auf diesem Gebiet keine Überlegenheit von Carvedilol über Placebo und warf somit neue Fragen auf, anstatt Antworten zu liefern. Als Konsequenz hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA eine Erweiterung der amerikanischen Fachinformation für Carvedilol für diesen fehlenden Wirksamkeitsnachweis bei Patienten unter 18 Jahren veranlasst. Es stellt sich damit die Frage, inwieweit überhaupt eine Evidenzgrundlage für den Einsatz von Beta-Blockern bei Kindern mit chronischer Herzinsuffizienz existiert.



Anne-Kristina Frobels

Ziel unserer Arbeit war es, die für den Einsatz von Beta-Blockern bei pädiatrischer chronischer Herzinsuffizienz vorhandene Evidenz in Form einer systematischen Übersichtsarbeit (Cochrane-Review) zu analysieren und eine

Rationale für das Design zukünftiger Studien zur Beta-Blocker-Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern zu schaffen.

Für die Erstellung eines Cochrane-Reviews wurde eine umfassende, systematische Literaturrecherche durchgeführt. Alle kontrollierten, randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Beta-Blockern bei chronischer Herzinsuffizienz bei Kindern wurden gemäß den Standards der Cochrane Collaboration zusammengefasst und analysiert. Die Literaturrecherche ergab 677 potenziell relevante Publikationen. Am Ende des Auswahlvorganges konnten schließlich drei Studien in das Cochrane-Review eingeschlossen werden. Während in zwei kleineren Studien mit 20 respektive 22 Kindern eine Verbesserung der chronischen Herzinsuffizienz gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet werden konnte, war dies in der größten Studie mit 161 Teilnehmern nicht der Fall. Da die Patientenkollektive und die Studienbedingungen extrem unterschiedlich waren, sind die Studienergebnisse nicht direkt vergleichbar. Die verfügbare Evidenz ist damit nicht ausreichend, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Beta-Blockern bei pädiatrischer chronischer Herzinsuffizienz auszusprechen.

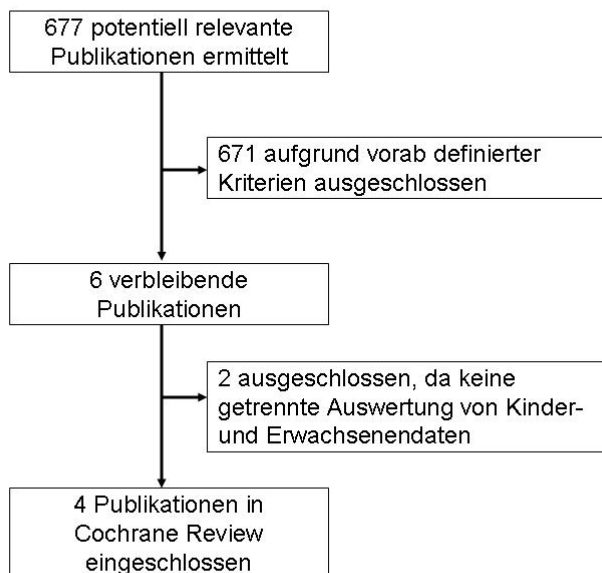
Ein wesentlicher Schwachpunkt der untersuchten Studien war der Einsatz nicht-kindgerechter Dosierungen, da in keiner der analysierten Studien die Auswirkung von Wachstums- und Reifungsprozessen auf die erforderliche Dosis berücksichtigt worden war. Notwendige pharmakokinetische Informationen für Kinder liegen nur für Carvedilol vor, nicht jedoch für Bisoprolol und Metoprolol. Um Vorhersagen zur Pharmakokinetik auch für Bisoprolol und Metoprolol treffen zu können, wählten wir einen vollständig neuen Ansatz: Dosisvoraussagen sollten von vornherein auch an Wachstums- und Reifungsprozesse angepasst sein. Für Bisoprolol und Metoprolol wurden deswegen auf Grundlage pharmakokinetischer Erwachsenenendaten Konzentrationsverläufe bei Kindern vorhergesagt. Dieses Verfahren nennt man Physiologie-basierte pharmakokinetische Simulation, bei dem altersabhängige Veränderungen der Nierenfunktion sowie der Aktivität von Leberenzymen wie zum Beispiel CYP2D6 und CYP3A4 berücksichtigt werden.

Wesentliches Ergebnis aus diesen Physiologie-basierten pharmakokinetischen Simulationen war, dass sich nur für Bisoprolol die Plasmakonzentrationsverläufe zwischen den einzelnen Patienten vergleichsweise gut voraussagen lassen, so dass klare altersabhängige Dosisvoraussagen möglich sind. Die Simulation sagt vorher, dass sich die Bisoprolol-Clearance mit dem Alter dynamisch verändert, mit einem Maximum im Altersbereich von ein bis vier Jahren und bei etwa 200 Prozent der Werte von Erwachsenen. Für eine an Kinder verabreichte körperegewichtsnormalisierte Erwachsenendosis ist damit beispielsweise bei zweijährigen Kindern eine relativ gesehen höhere Dosis nötig, um vergleichbare Plasmakonzentrationen zu erzielen. Hier zeigt sich der Wert der Physiologie-basierten pharmakokinetischen Simulation. Werden solche altersabhängige Besonderheiten der Pharmakokinetik nicht in Form einer Dosisanpassung in das Design zukünftiger Studien integriert, besteht die Gefahr einer ineffektiven Therapie.

**Zusammenfassung:** Die gegenwärtige Evidenzlage ist nicht ausreichend, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Beta-Blockern bei pädiatrischer chronischer Herzinsuffizienz auszusprechen; weitere randomisierte kontrollierte klinische Studien sind für valide Therapieempfehlungen nötig. Mit einem neuen

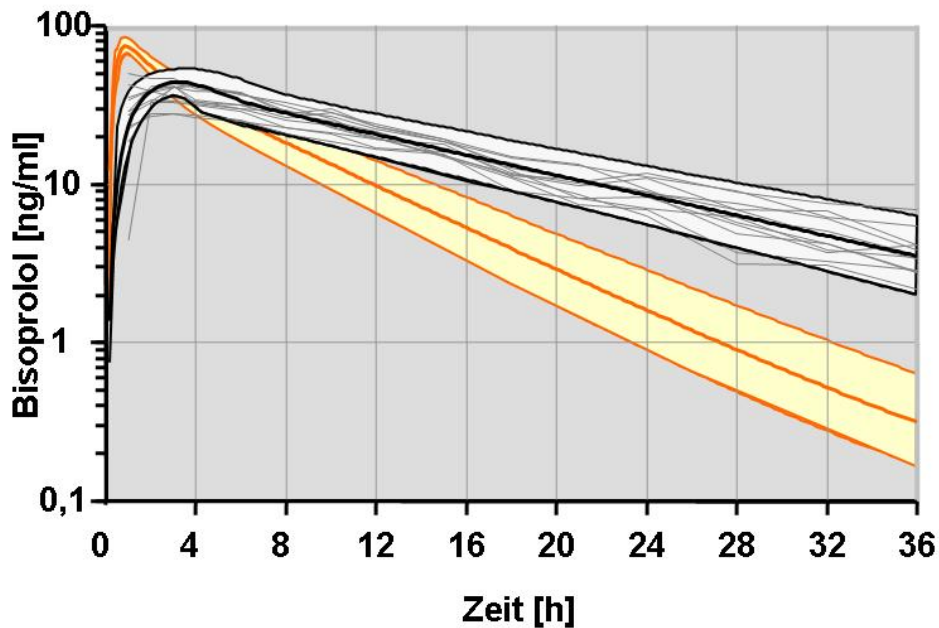
Ansatz wird für Bisoprolol gezeigt, wie kindgerechte Dosisvoraussagen, die Wachstums- und Reifungsprozesse berücksichtigen, getroffen werden können. Physiologie-basierte Simulationen können daher im Vorhinein, auch ohne pharmakokinetische Daten von Kindern, als Rationale für kindgerechtes Studiendesign dienen.

## Auswahlprozess im Rahmen der Literaturrecherche für das Cochrane-Review



Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Lær S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1

**Simulierter Plasmakonzentrationszeitverlauf nach oraler Einmalgabe von 1,4 mg/kg Bisoprolol bei je einer Population aus Erwachsenen und aus zweijährigen Kindern (je n = 1000)**



**Aufgrund einer um den Faktor zwei erhöhten Bisoprolol-Clearance bei zweijährigen Kindern werden Konzentrationen, die bei Erwachsenen Talspiegeln entsprechen, bereits etwa zehn Stunden früher als bei Erwachsenen erreicht. Schwarze Linien: Simulation für Erwachsenenpopulation, 90-, 50-, und 10-Prozent-Perzentile; graue schmale Linien: Referenz-Einzelprofile von Erwachsenen (n = 12, Deroubaix et al. 1996); rote Linien: Simulation für Kinderpopulation, 90-, 50-, und 10-Prozent-Perzentile**

*Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit heute mehr als 6880 Mitgliedern. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen und die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder. 1927 in Bad Nauheim gegründet, ist die DGK die älteste kardiologische Gesellschaft in Europa. Weitere Informationen unter [www.dgk.org](http://www.dgk.org).*