

# Pharmakologische Besonderheiten bei Kindern mit Trisomie 21

Verena Gotta, PharmD, PhD  
Leitende Klinische Pharmazeutin  
FPH Klinische Pharmazie  
SGKPT Klinische Pharmakologie

Trisomie 21 Symposium Basel, 19. Oktober 2023

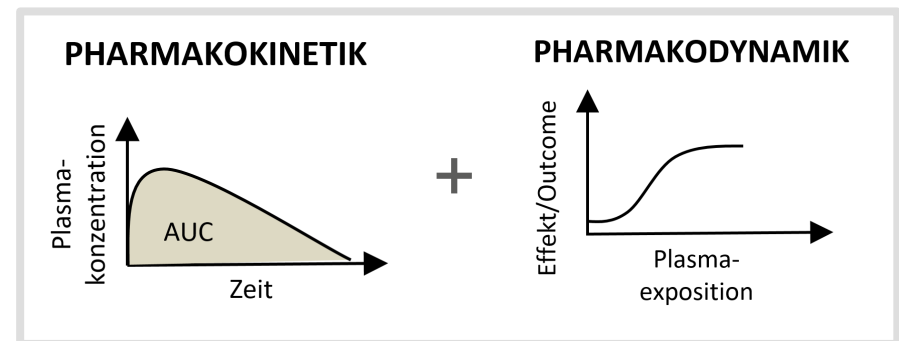
# Pharmakologische Besonderheiten?

---

Clinical pharmacology  
=  
disease progression + drug action

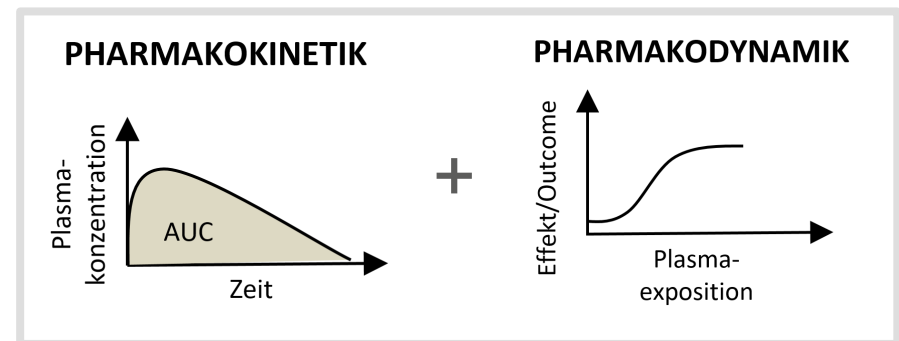
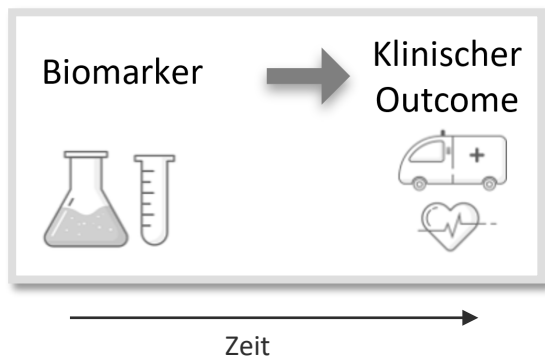
# Pharmakologische Besonderheiten?

Clinical pharmacology  
=  
disease progression + drug action



# Pharmakologische Besonderheiten?

Clinical pharmacology  
=  
disease progression + drug action



# Disease (progression)

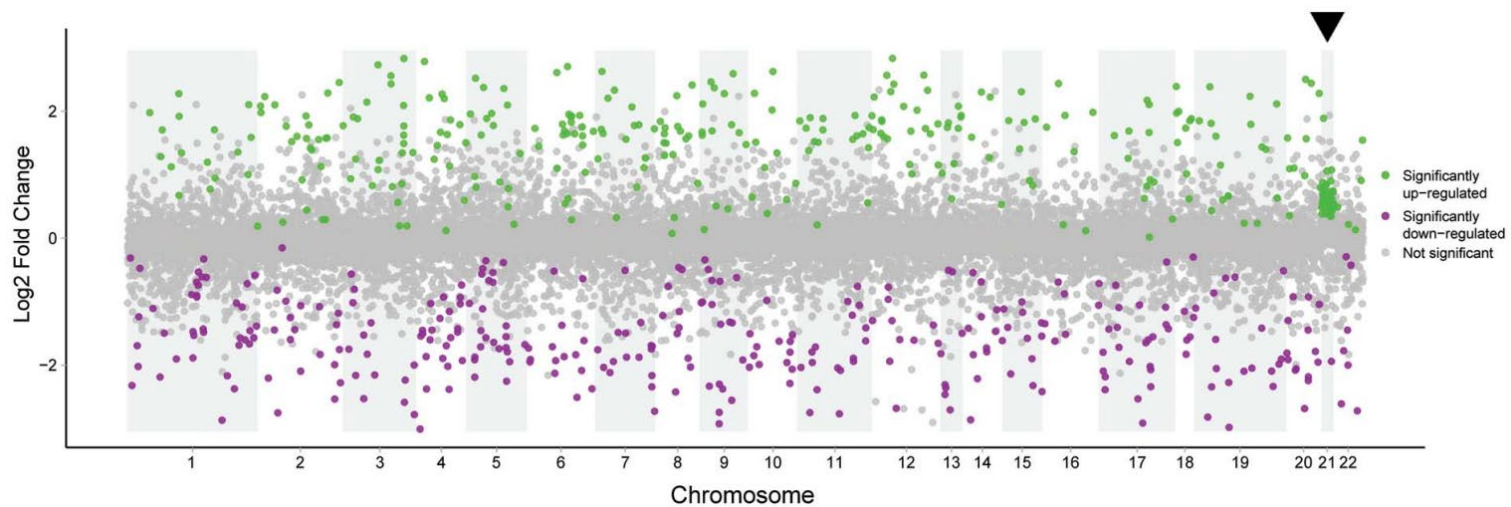
Besonderheiten bei Trisomie 21

# (Patho)biologische Besonderheiten

- «Gene dosage effect»
- gestörte genom-weite Homöostase

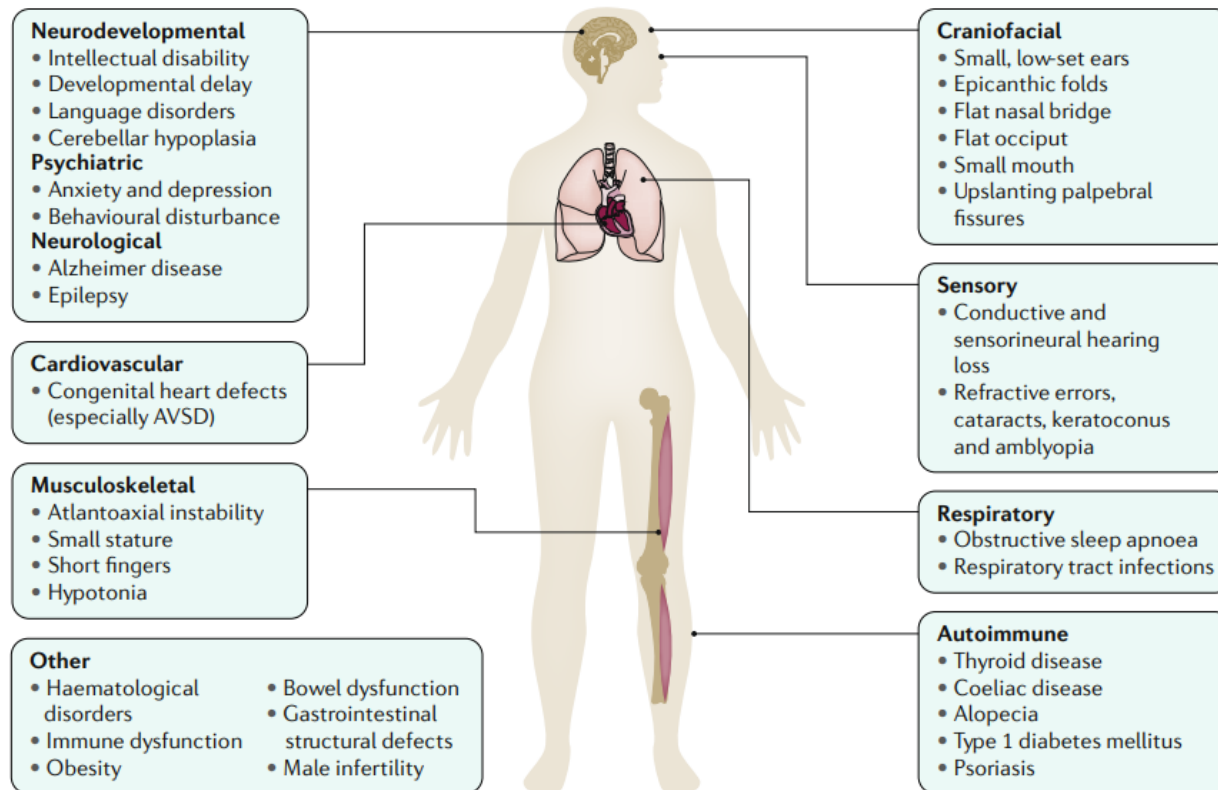


21



# Down syndrom

viele Symptome, die ggf. pharmakologisch behandelt werden...



# Zeitlicher Verlauf

«disease progression»

---

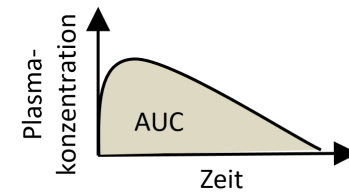




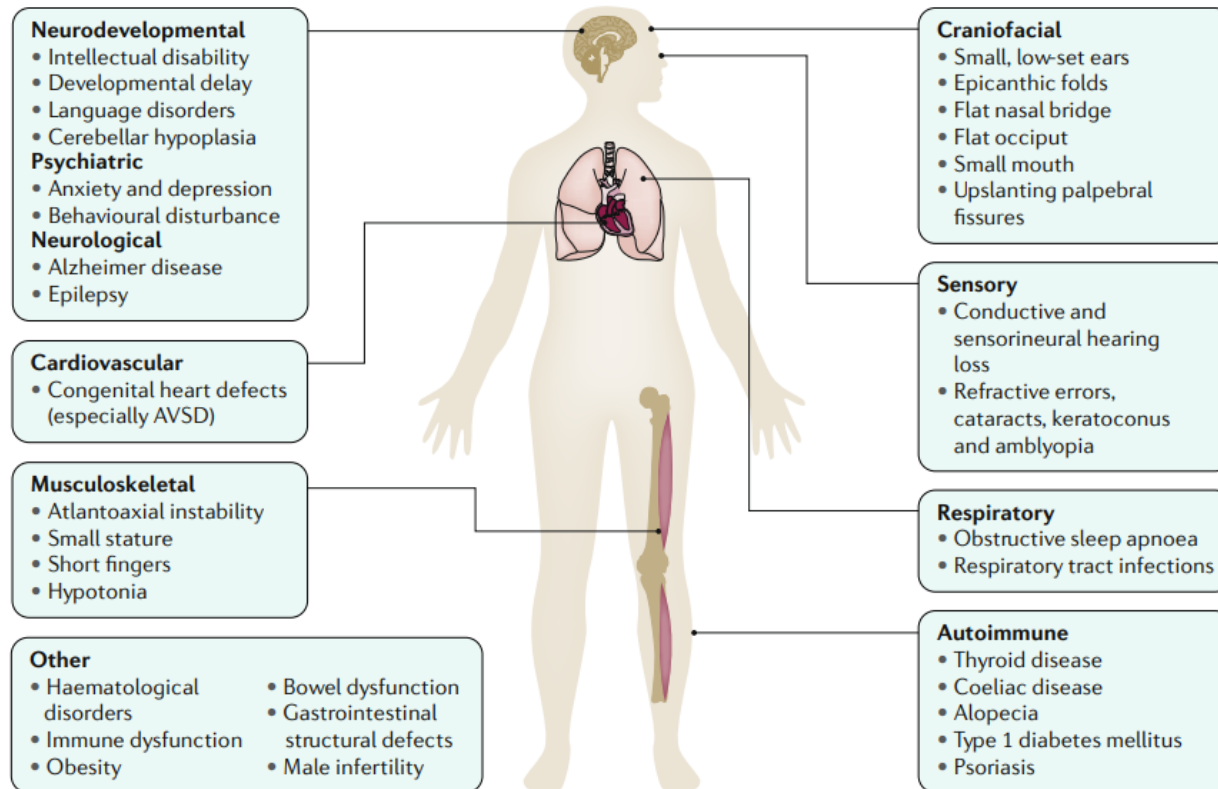
# Pharmakokinetik

Besonderheiten bei Trisomie 21?

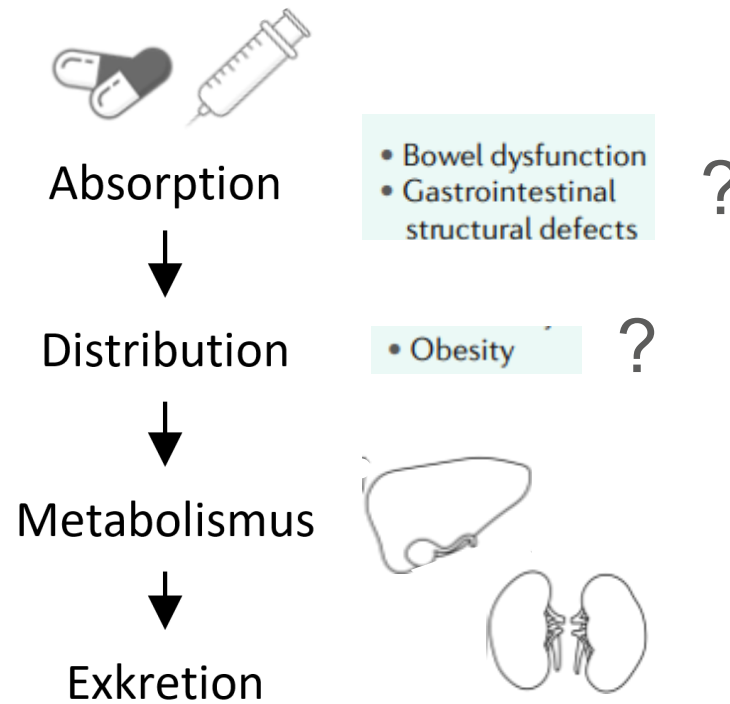
## PHARMAKOKINETIK



# Pharmakokinetik



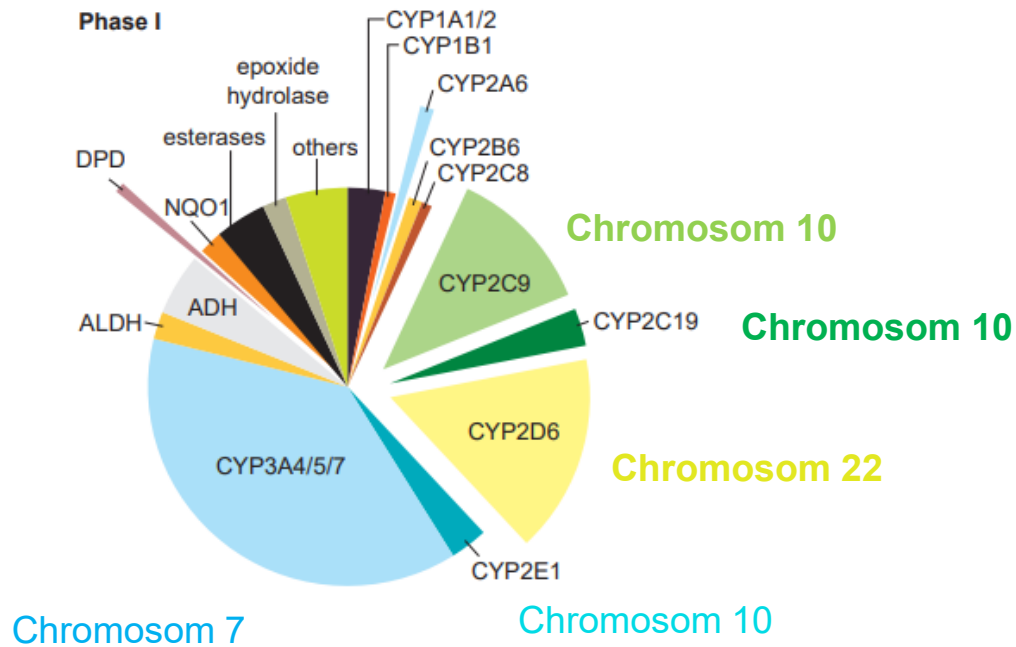
# Pharmakokinetik



# Pharmakokinetik



## Lokalisation einiger wichtiger Leberenzyme



# Pharmakogenetik

## Relevanz für verschiedene Arzneimittel



<https://www.pharmgkb.org/pgkbPublications>

**Tabelle 1**

Arzneimittel mit nicht-onkologischen Indikationen, bei denen in der US-amerikanischen und in der schweizerischen (mit \* gekennzeichnet) Fachinformation ein genetischer Einfluss auf die Wirkung und/oder die Pharmakokinetik genannt wird [2]. Beispiele für Handelsnamen stehen in Klammern.

Arzneimittel (Handelsname)	Gen
Abacavir (Ziagen®, in Kivexa® und Trizivir®)*	HLA-B*5701
Aripiprazol (Abilify®)*	CYP2D6
Atomoxetin (Strattera®)*	CYP2D6
Azathioprin (Imurek®)*	TPMT
Carbamazepin (Tegretol®)*	HLA-A*3101 HLA-B*1502 (nur bei Personen asiatischer Herkunft)
Carvedilol (Dilatrend®)*	CYP2D6
Celecoxib (Celebrex®)*	CYP2C9
Clopidogrel (Plavix®)*	CYP2C19
Clozapin (Leponex®)	CYP2D6
Codein*	CYP2D6
Diazepam (Valium®)	CYP2C19
Doxepin (Siquan®)*	CYP2D6
Esomeprazol (Nexium®)*	CYP2C19
Fluoxetin (Fluctine®)*	CYP2D6
Isoniazid*	NAT2
6-Mercaptopurin (Puri-Nethol®)*	TPMT
Metoprolol (Beloc Zok®)*	CYP2D6
Omeprazol*	CYP2C19
Paracetamol	UGT1A1
Propafenon (Rytmonorm®)*	CYP2D6
Propranolol (Inderal®)	CYP2D6
Rabeprazol (Pariet®)*	CYP2C19
Risperidon (Risperdal®)*	CYP2D6
Tetrabenazin (Xenazine®)*	CYP2D6
Terbinafin (Lamisil®)	CYP2D6
Tolterodin (Detrusitol®)*	CYP2D6
Tramadol (Tramal®)*	CYP2D6
Venlafaxin (Efexor®)	CYP2D6
Voriconazol (Vfend®)*	CYP2C19

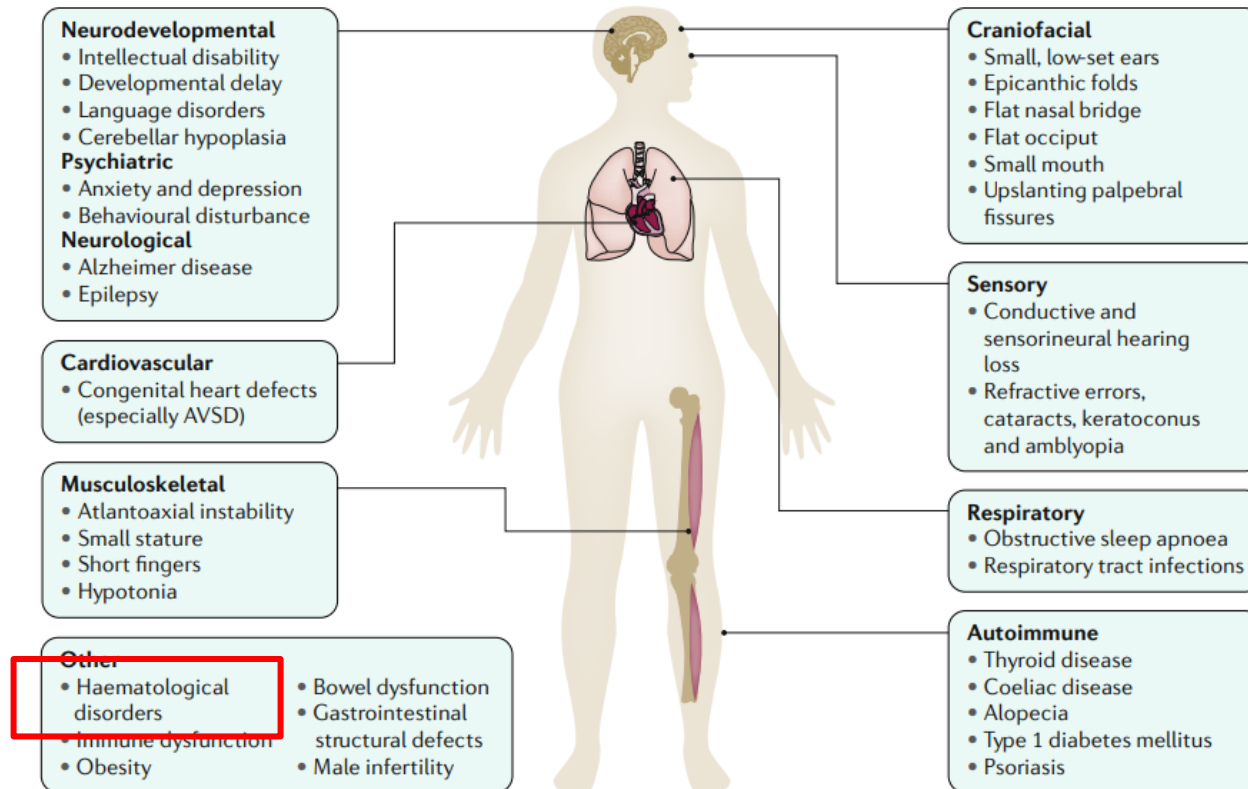
HLA: Humanes Leukozytenantigen (Chromosom 6)

TPMT: Thiopurin-Methyltransferase (Chromosom 6)

DPYD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (Chromosom 1)

UGT1A1: UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (Chromosom 2)

# Pharmakokinetik von Chemotherapeutika



# Pharmakokinetik von Chemotherapeutika

*“Data from a small number of studies suggest that pharmacokinetics is similar between patients with and without DS”*

## Limitationen:

- Kleine Patientenzahlen, variables Alter
- Inkonsistente Ergebnisse
- **Variable Clearance-Mechanismen**
- **Plasmaexposition nicht (unbedingt) repräsentativ für intrazelluläre Konzentration**

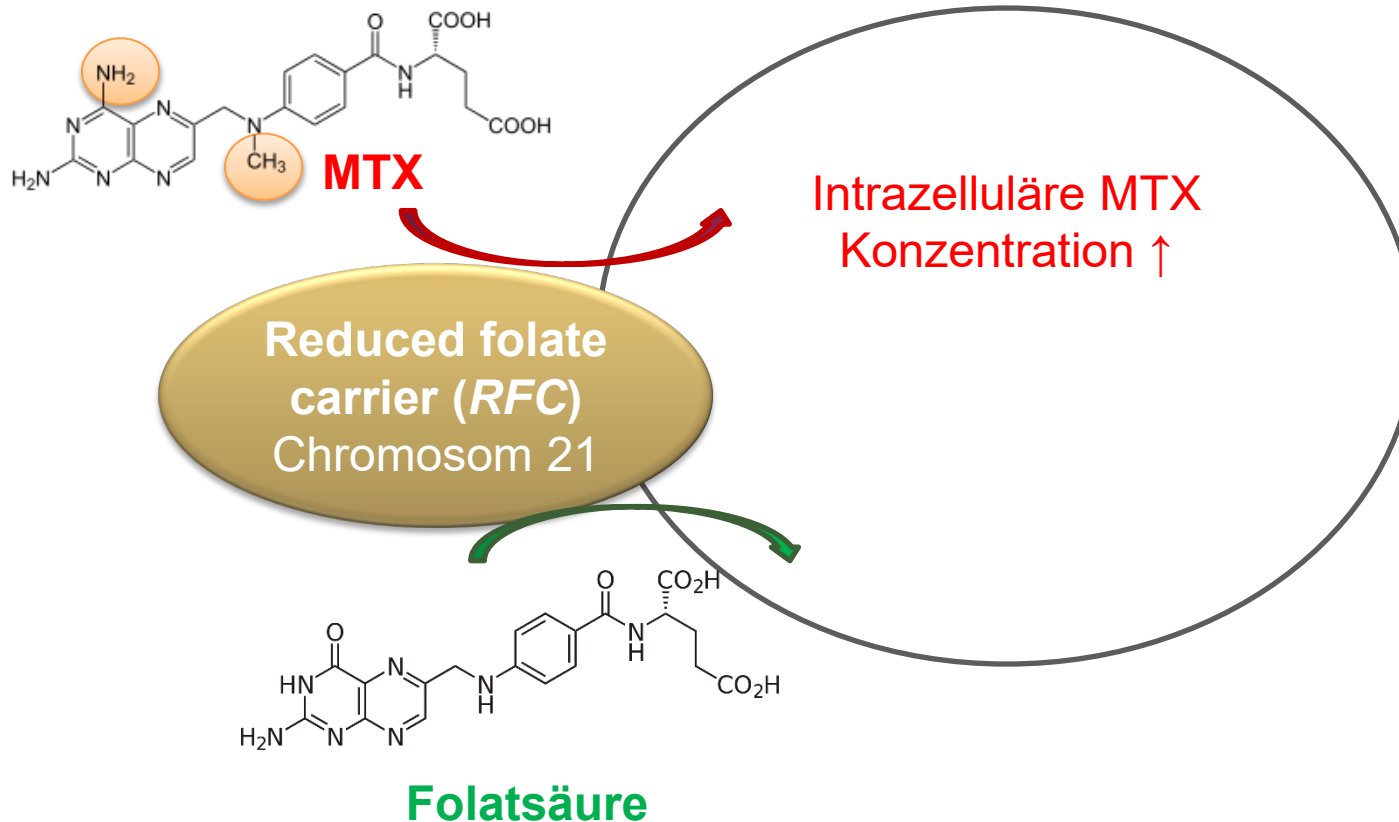
**TABLE 1.** Summary of Key Studies on the Pharmacokinetics of Chemotherapeutic Drugs in Pediatric Patients With Leukemia and DS

References	Drug of Focus	Main Findings
Peeters and Poon <sup>9</sup>	Methotrexate	The 2 patients with DS in the study showed normal clearance of methotrexate
Garré et al <sup>18</sup>	Methotrexate	Patients with DS had higher 42-h plasma concentrations of methotrexate, no difference was seen in clearance
Buitenkamp et al <sup>19</sup>	Methotrexate	Retrospective NONMEM analysis showed a 5% reduction in methotrexate clearance in patients with DS
Palle et al <sup>21</sup>	Thioguanine	Higher intracellular concentration of active TGN metabolite seen in DS
Lönnerholm et al <sup>24</sup>	Vincristine	No pharmacokinetic differences between patients with and without DS
Eksborg et al <sup>26</sup>	Etoposide	The 2 patients with DS considered for the study showed no pharmacokinetic differences compared with the NDS group
Palle et al <sup>27</sup>	Etoposide	Patients with DS had a nonsignificant 20% decrease in etoposide clearance compared with the patients without DS
Shaw et al <sup>31</sup>	Busulfan	DS status is not likely to impact busulfan pharmacokinetics in pediatric patients
Palle et al <sup>7</sup>	Doxorubicin	There was no significant clearance or plasma concentration differences between DS and NDS groups

DS indicates Down syndrome; NDS, non-Down syndrome; NONMEM, nonlinear mixed effects modeling; TGN, thioguanine nucleotides.

# Methotrexat

erhöhte intrazelluläre Verteilung bei Trisomie 21?

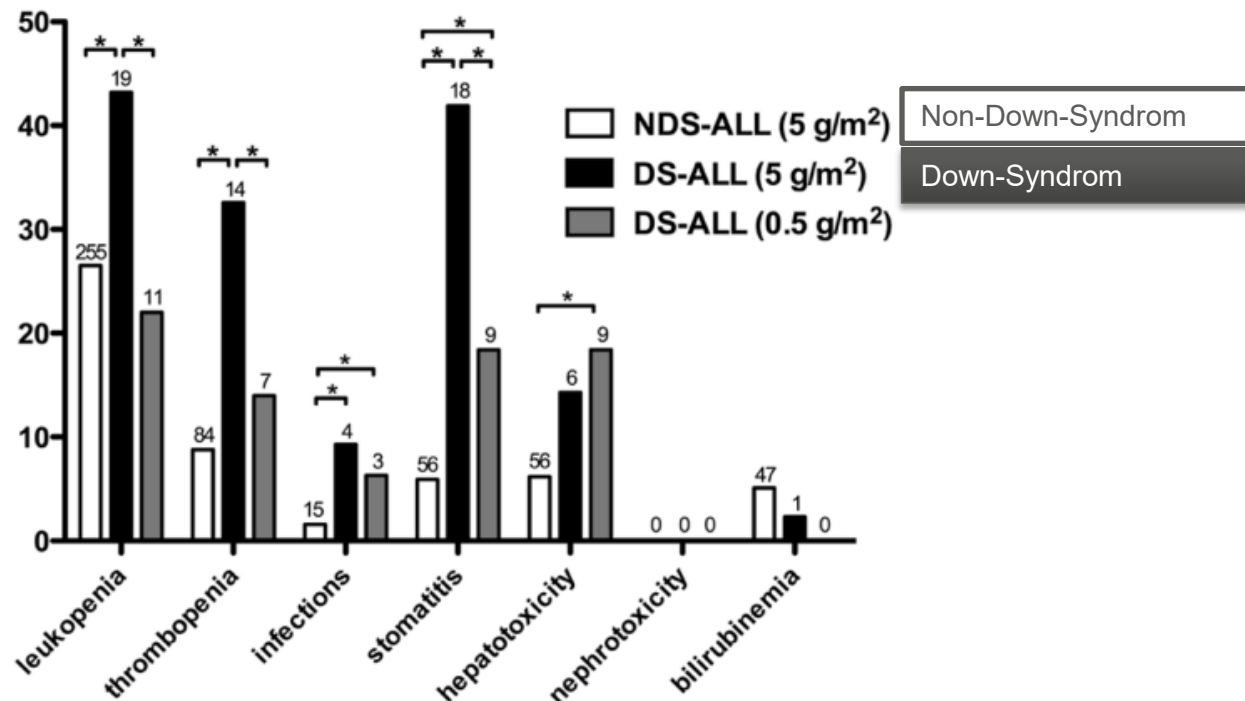




# Methotrexat

## erhöhte Toxizität unter Hoch-Dosis Therapie

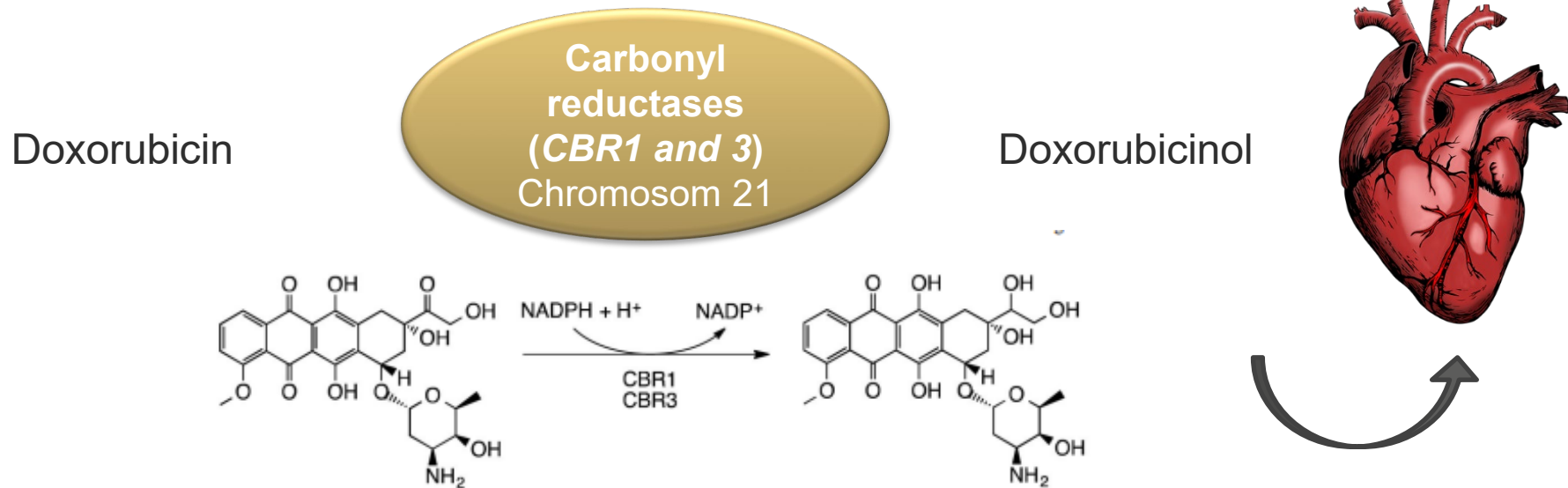
% Patienten mit  
Grad 3/4 Toxizität



# Anthrazykline

## Erhöhter Metabolismus zu Kardiotoxischen Metaboliten?

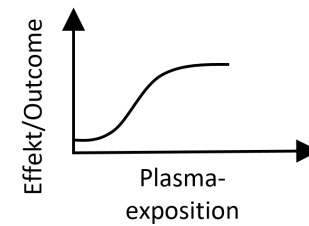
- Klinisch erhöhte Kardiotoxizität bei Trisomie 21?



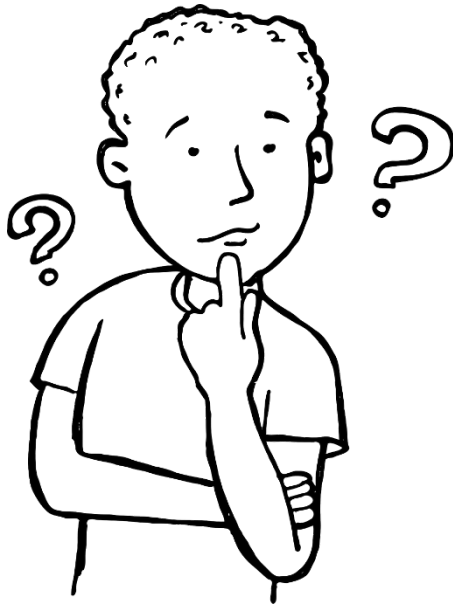
# Pharmakodynamik

Besonderheiten bei Trisomie 21?

## PHARMAKODYNAMIK




# Pharmakodynamische Veränderungen bei Trisomie 21



Infolge der **komplexen Pathobiologie** bei Menschen mit Down-Syndrom kann das Therapieansprechen sicher verändert sein...

## Pharmacotherapeutic Considerations for Individuals with Down Syndrome

Erik Hefti,\*  and Javier G. Blanco\*

Department of Pharmaceutical Sciences, The School of Pharmacy,  
University of New York at Buffalo

Down syndrome (DS; trisomy 21) is a genetic disorder characterized by intellectual disability and physical features. Individuals with DS often have associated medical conditions such as congenital heart defects, leukemia, dementia, and obesity.

**Aber: geringe Evidenz für pharmakodynamische Besonderheiten**

...pharmacotherapeutic management with various drugs. Documented increased rates of adverse drug reactions in patients with DS may impact adherence to medication regimens. In this review, we highlight literature focused on pharmacotherapy for individuals with DS. We discuss reports of altered drug disposition or response in patients with DS and explore social factors that may impact medication adherence in the DS setting. **Enhanced monitoring during drug therapy in individuals with DS is justified based on reports of altered drug disposition, drug response, and other characteristics present in this population.**

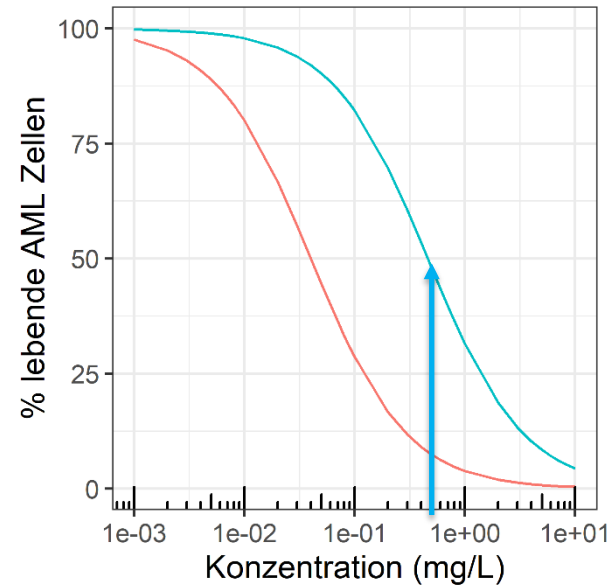
**KEY WORDS** Down syndrome, trisomy 21, pharmacotherapeutics, medication adherence, gene dosage effect, seizure disorder, leukemia, adverse drug reactions.

(Pharmacotherapy 2017;37(2):214–220) doi: 10.1002/phar.1880

# Beispiel Chemotherapie (AML)

## Veränderte Dosis/Konzentrations-Wirkungsbeziehung

*in vitro* Resistenzprofile:  $LC_{50}$  (ug/mL) - Leukämiezellen von **AML** Patienten



Zwaan, et al. Blood. 2002 Jan 1;99(1):245-51

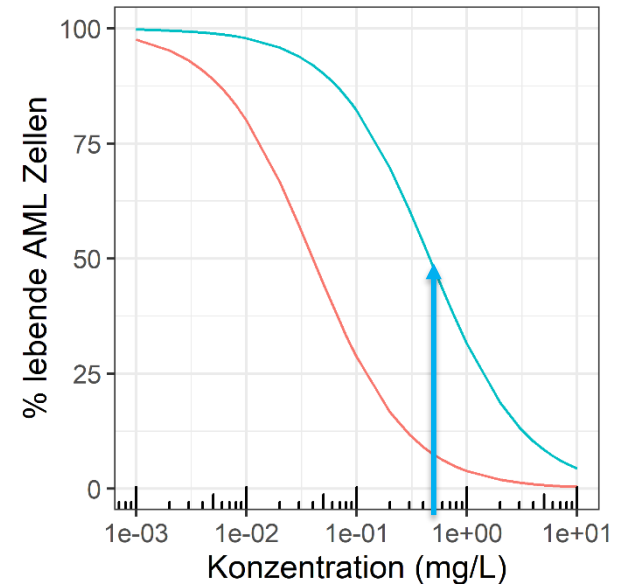
$LC_{50}$ : drug concentration needed to kill 50% of the leukemia cells

# Beispiel Chemotherapie (AML)

## Veränderte Dosis/Konzentrations-Wirkungsbeziehung

*in vitro* Resistenzprofile:  $LC_{50}$  (ug/mL) - Leukämiezellen von **AML** Patienten

	DS-AML	Non-DS-AML
		$N \leq 151$
<b>Cytarabin</b>		<b>0.46</b>
Daunorubicin		0.20
Etoposid		7.42
Busulfan		37.8
Vincristin		2.99
Methotrexat (short-term exposure)		1.8



Zwaan, et al. Blood. 2002 Jan 1;99(1):245-51

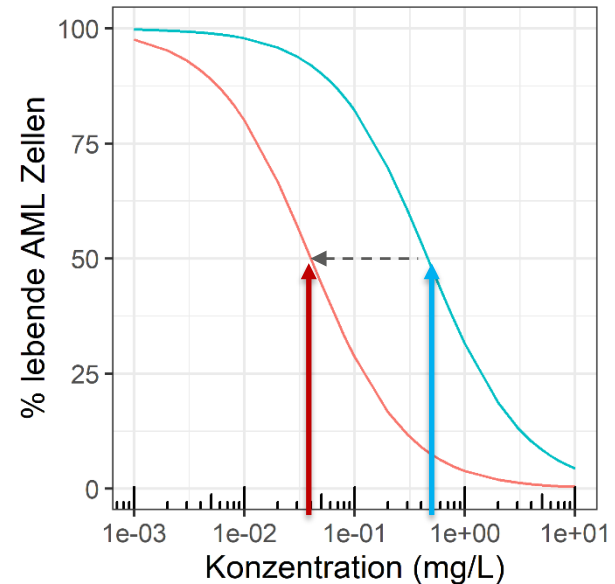
$LC_{50}$ : drug concentration needed to kill 50% of the leukemia cells

# Beispiel Chemotherapie (AML)

## Veränderte Dosis/Konzentrations-Wirkungsbeziehung

*in vitro* Resistenzprofile:  $LC_{50}$  (ug/mL) - Leukämiezellen von **AML** Patienten

	DS-AML	Non-DS-AML
	N≤13	N≤151
<b>Cytarabin</b>	<b>0.04</b>	<b>0.46</b>
Daunorubicin	0.09	0.20
Etoposid	0.37	7.42
Busulfan	8.2	37.8
Vincristin	0.13	2.99
Methotrexat (short-term exposure)	38.3	1.8

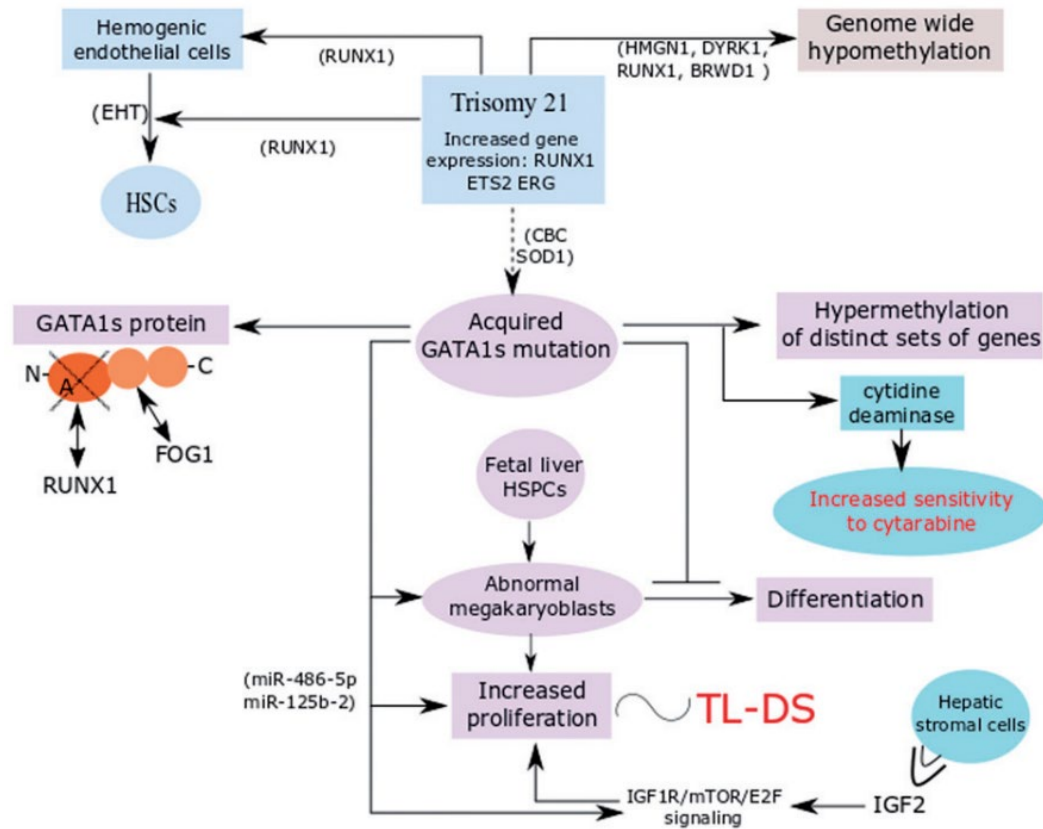


Zwaan, et al. Blood. 2002 Jan 1;99(1):245-51

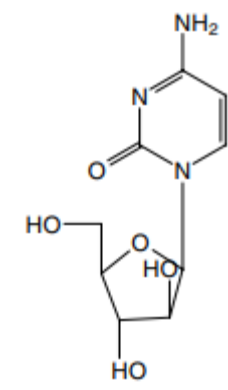
$LC_{50}$ : drug concentration needed to kill 50% of the leukemia cells

# Beispiel Cytarabin (ARA-C)

## Hypothese für erhöhtes Ansprechen/Sensitivität bei DS-AML



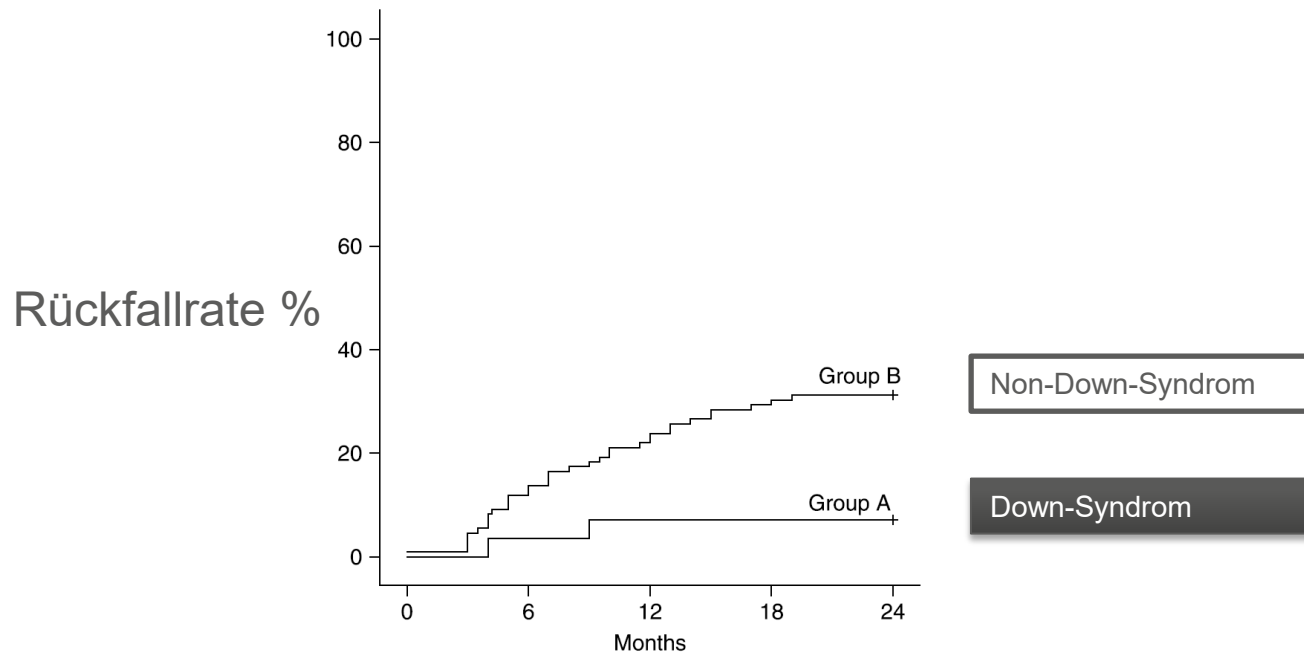
**Cystathionine-β-synthase (CBS)**  
Chromosom 21





# Beispiel Methimazol\* (Thiamazol)

## Besseres Therapie-Ansprechen bei gleicher Dosis

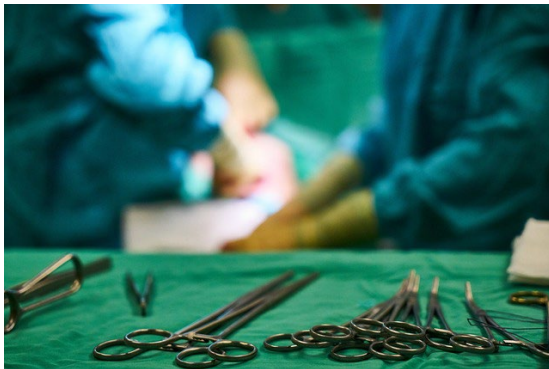


**Figure 1** Cumulative relapse rates (%) estimated by Kaplan–Meier curves in patients with Down’s syndrome (group A) and in those without Down’s syndrome (group B). Data are plotted from the end of the methimazole cycle and are limited to a 24-month period;  $P=0.014$  (log rank test).

De Luca 2010. European Journal of Endocrinology 162 591–595

# Beispiel Sevofluran

## Erhöhtes Bradykardie-Risiko



Inzidenz von Bradykardie & Hypotonie:  
57% (DS) versus 12% (non-DS)

**Table 4. Multivariate Logistic Regression Analysis for Bradycardia**

Factor	P	Odds ratio	Standard error	95% CI
Down syndrome	<0.001	53.99	36.95	14.11–206.5
ASA 1–2	0.005	0.12	0.09	0.25–0.53
Congenital heart disease <sup>a</sup>	0.824	0.858	0.59	0.22–3.30
Age (years)	0.227	0.961	0.032	0.23–1.02
Mean sevoflurane concentration	0.066	0.754	0.116	0.56–1.02
SPO <sub>2</sub> <90%	0.85	1.21	1.22	0.16–8.82

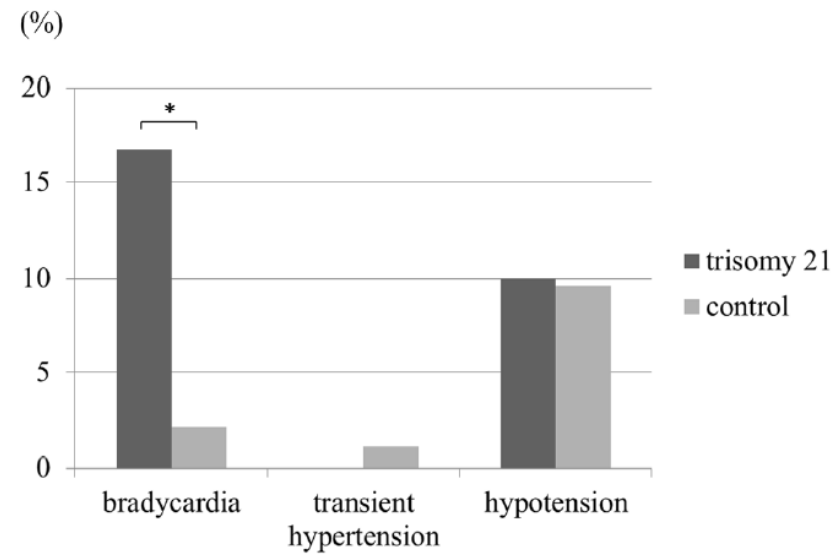
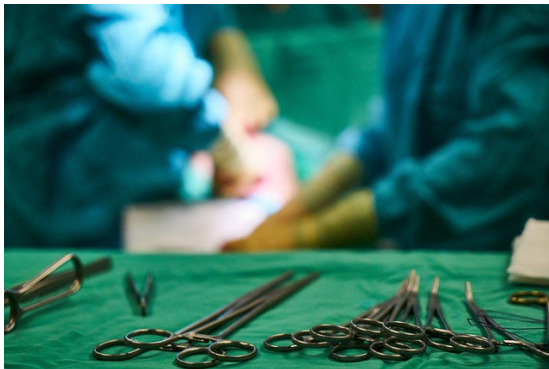
<sup>a</sup> Subjects with a history of the following isolated abnormalities were not considered to have significant congenital heart disease: patent ductus arteriosus without hemodynamic effects, mild tricuspid regurgitation, mitral valve prolapse, situs inversus totalis without cardiac structural abnormalities, ventricular septal defects that have spontaneously closed, bicuspid aortic valve without hemodynamic effects such as aortic stenosis, and patent foramen ovale.

CI = confidence interval.

Kraemer, et al. *Anesth Analg.* 2010 Nov;111(5):1259-63  
Sinton, et al. *Pediatric Anesthesia.* 2022;32:609–616.

# Beispiel Dexmedetomidin

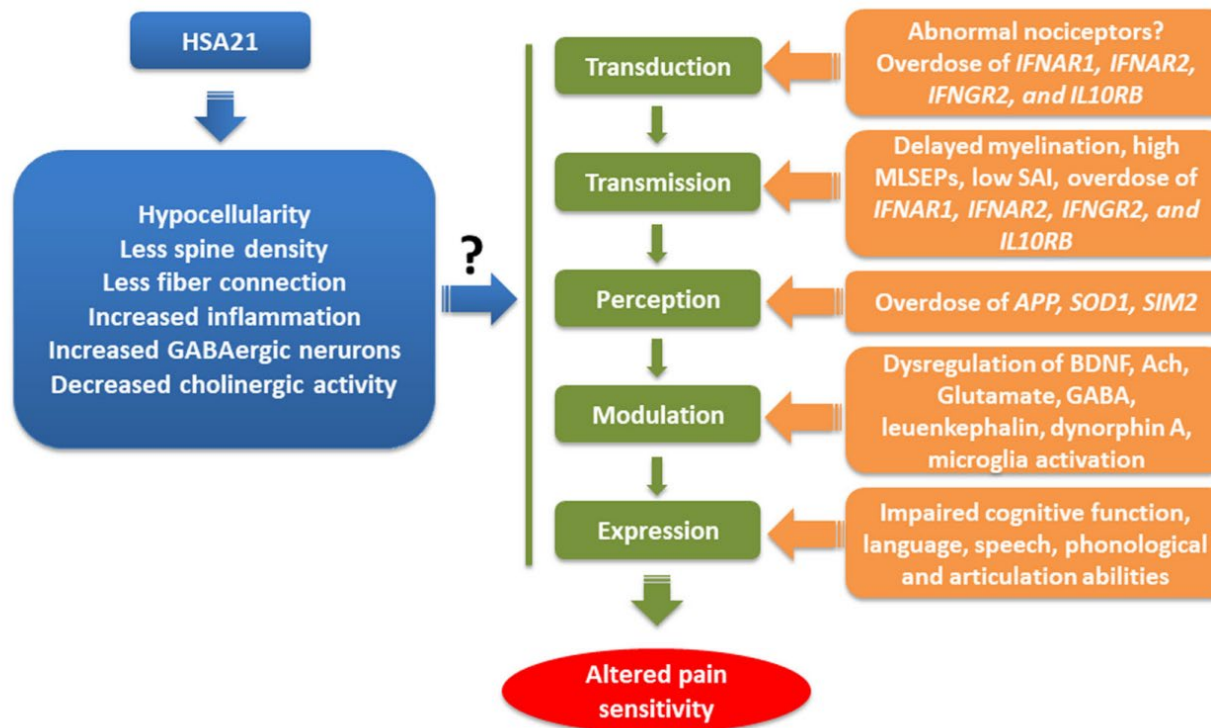
## Erhöhtes Bradykardie-Risiko



Ueno, et al. *Pediatr Cardiol* (2016) 37:1228–1234  
Sinton, et al. *Pediatric Anesthesia*. 2022;32:609–616.

# Beispiel Schmerz?

Hinweise für veränderte Schmerzempfindung, langsamere Schmerzweiterleitung



# Kontraindizierte Medikamente bei Down-Syndrom?

---

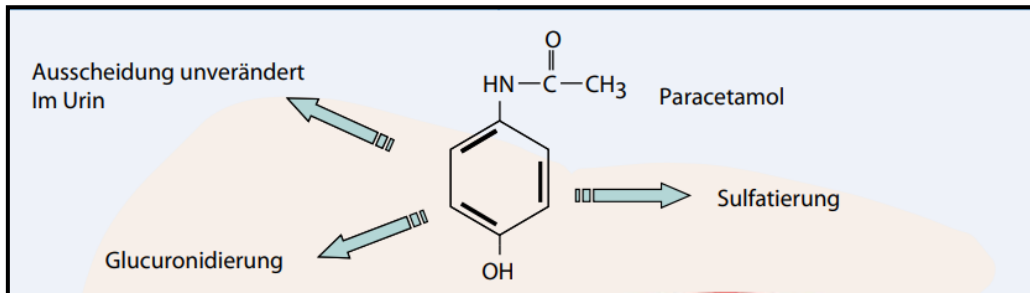
**Paracetamol.** Und wenn dann nur im Notfall und zur Abwechslung mit Ibuprofen

Belladonna, wegen der **Tollkirsche**  
(eine bestimmte Sorte Augentropfen)

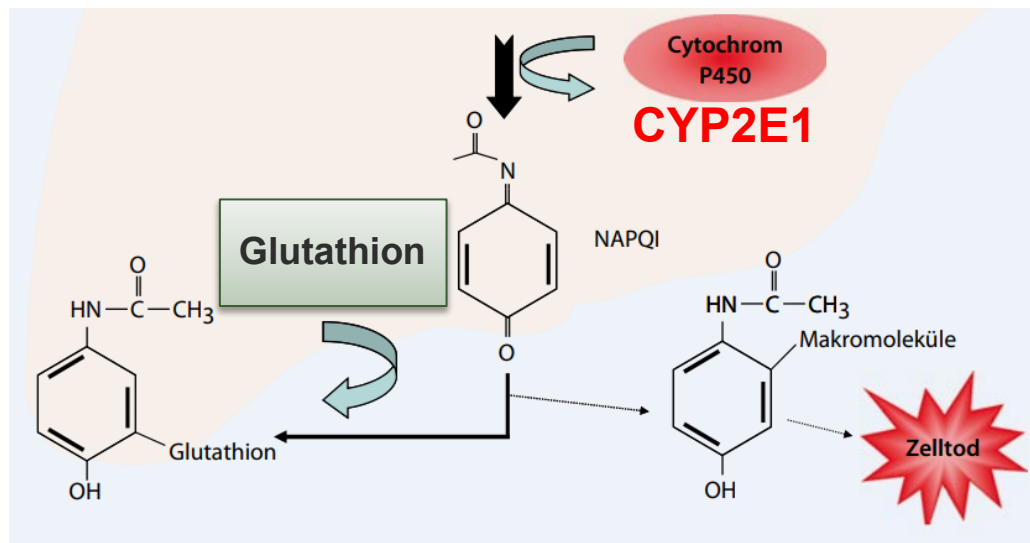
**Medikamente die unsere Kinder nicht nehmen sollten!!**

... Interessanterweise wissen sehr viele Ärzte nicht darüber Bescheid, du kannst dich aber im Internet darüber informieren...

# Paracetamol



> 90%



## Risikofaktoren Hepatotoxizität:

- Akute Überdosis
  - > 7.5-15 g
  - > 150-200 mg/kg
- CYP2E1 Induktion
  - chronischer Alkoholkonsum
  - (wenige) Medikamente
- Niedrige Glutathion-Reserve
  - Chronische Mangelernährung
  - Sepsis, akute virale Infektionen
  - ...



# Paracetamol



Swissmedic-genehmigte Patienteninformation

## Ben-u-ron® Sirup

### Wann ist bei der Einnahme von Ben-u-ron Sirup Vorsicht geboten?

Der Ben-u-ron Sirup enthält 2,5 g Saccharose (verwertbare Kohlenhydrate) pro Dosiserspritze. Diabetiker sollten daher nach Möglichkeit statt Ben-u-ron Sirup die Ben-u-ron Tabletten oder Suppositorien verwenden.

Sie sollten vor der Einnahme Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin konsultieren:

- bei vorgeschädigter Niere oder Leber
- bei einer seltenen erblichen Krankheit der roten Blutkörperchen, dem sogenannten "Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel";
- bei gleichzeitigem Gebrauch von Arzneimitteln, welche die Leber beeinflussen, namentlich gewisse Mittel gegen Tuberkulose und Anfallsleiden (Epilepsie) oder bei Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Zidovudin, die bei Immunschwäche (AIDS) eingesetzt werden;
- Wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Blutverdünnende Arz
- Cholestyramin (Arz
- Chloramphenicol (A
- Metoclopramid (Arz
- Phenytol, Phenoba
- Rifampicin, Isoniazid
- Probenecid (Arzneim
- Zidovudin (Arzneim
- Falls Sie eine schwe
- falls Sie untergewic
- falls Sie regelmässig

Von der gleichzeitige Gefahr einer Lebersc

Patientinnen und Patienten, die auf Azolantagonisten, Acetylsalicylsäure sowie Rheuma- oder Schmerzmittel (Prostaglandin-Hemmer) überempfindlich reagieren, sollen Ben-u-ron Sirup nicht einnehmen.

Paracetamol kann in sehr seltenen Fällen schwere Hautreaktionen auslösen. Beim Auftreten von Hautreaktionen ist die Anwendung von Ben-u-ron Sirup abzubrechen und der Arzt bzw. die Ärztin aufzusuchen. (siehe «Welche Nebenwirkungen kann Ben-u-ron Sirup haben?»)

Ben-u-ron Sirup hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Trotzdem ist nach Einnahme eines Schmerzmittels immer Vorsicht geboten.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Drogerien bzw. Ihre Ärztin, Apothekerin oder Drogeristin, wenn Sie an anderen Krankheiten leiden, Allergien haben oder andere Arzneimittel (auch selbstgekaufte) einnehmen.

Kein Warnhinweis bei  
Down-Syndrom

Keine Hepatotoxizitäts-Berichte bei  
Down Syndrom?

me erhöht sich die

## Gebrauchsinformation:

### Information für Patienten

## ben-u-ron® Saft 40 mg/ml Sirup

Zur Anwendung bei Säuglingen ab 3 kg Körpergewicht und Kindern bis 12 Jahren

### Paracetamol

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie bzw. Ihr Kind Ben-u-ron einnehmen

- wenn Sie bzw. Ihr Kind chronisch alkoholkrank sind
- wenn Sie bzw. Ihr Kind an einer Beeinträchtigung der Leberfunktion leiden (Leberentzündung, Gilbert-Syndrom)
- bei vorgeschädigter Niere
- bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- bei erblich bedingtem Mangel des Enzyms Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, der zu schwerer Blutarmut führen kann, auch Favismus genannt
- bei hämolytischer Anämie (Blutarmut aufgrund eines Zerfalls der roten Blutkörperchen)
- bei einem Mangel des am Leberstoffwechsel beteiligten Eiweißes Glutathion (z.B. bei Mangelernährung, Alkoholmissbrauch)
- bei einem Mangel von Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) z.B. durch geringe Trinkmenge, Durchfall oder Erbrechen
- bei chronischer Mangelernährung
- bei einem Körpergewicht unter 50 kg
- bei höherem Lebensalter
- bei Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können (ggf. Dosisanpassung z.B. bei Diabetes mellitus, HIV, Down-Syndrom, Tumoren)



# Atropin

---



## Why atropine drops *should* be used in Down syndrome

It is often stated that atropine drops should not be used, or are contraindicated, in children with Down syndrome.<sup>1 2</sup> Some authors have stated that the mydriatic and cycloplegic effects are overly prolonged,<sup>3</sup> whereas others have expressed apprehension regarding potential systemic toxicity.<sup>2 4</sup> No evidence exists, however, to support either of these concerns.

Parsa and Adyanthaya. Br J Ophthalmol. 2008 Feb;92(2):295-6



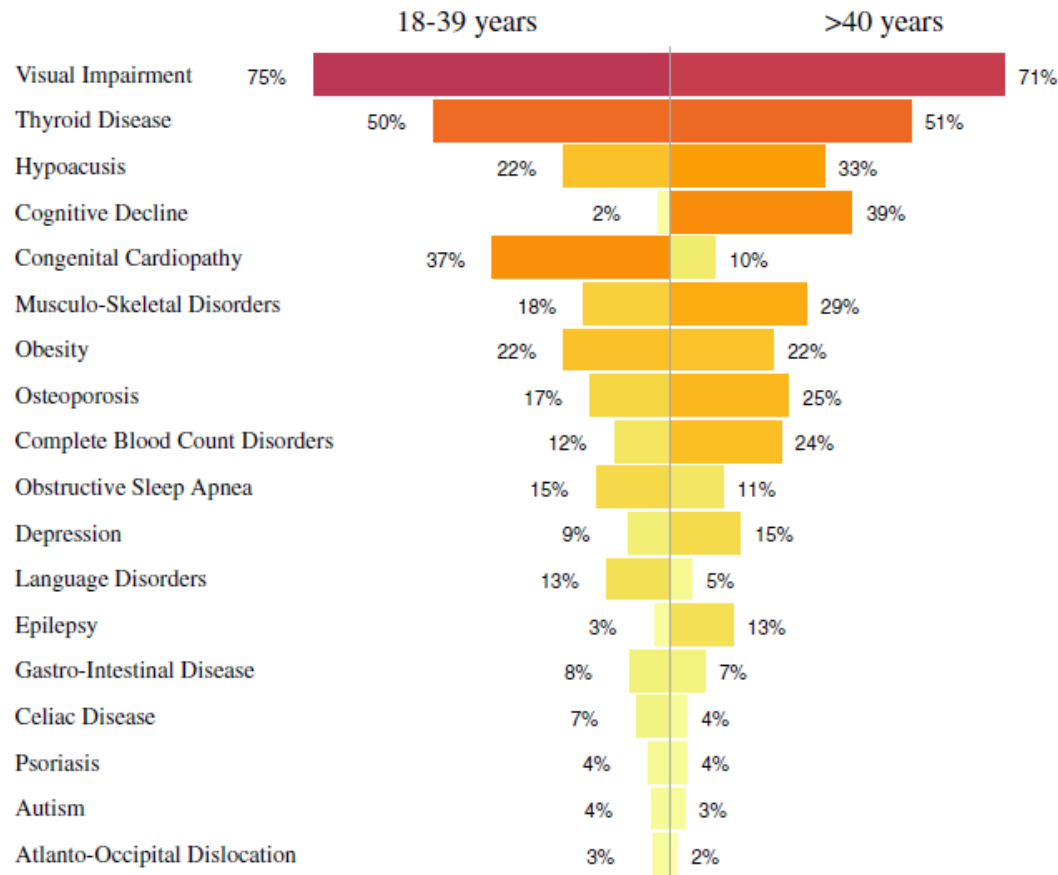
# Pharmakotherapie

Weitere praktische Aspekte bei Trisomie 21?

# Komorbiditäten

## Risiko für «Disease-Drug Interactions»

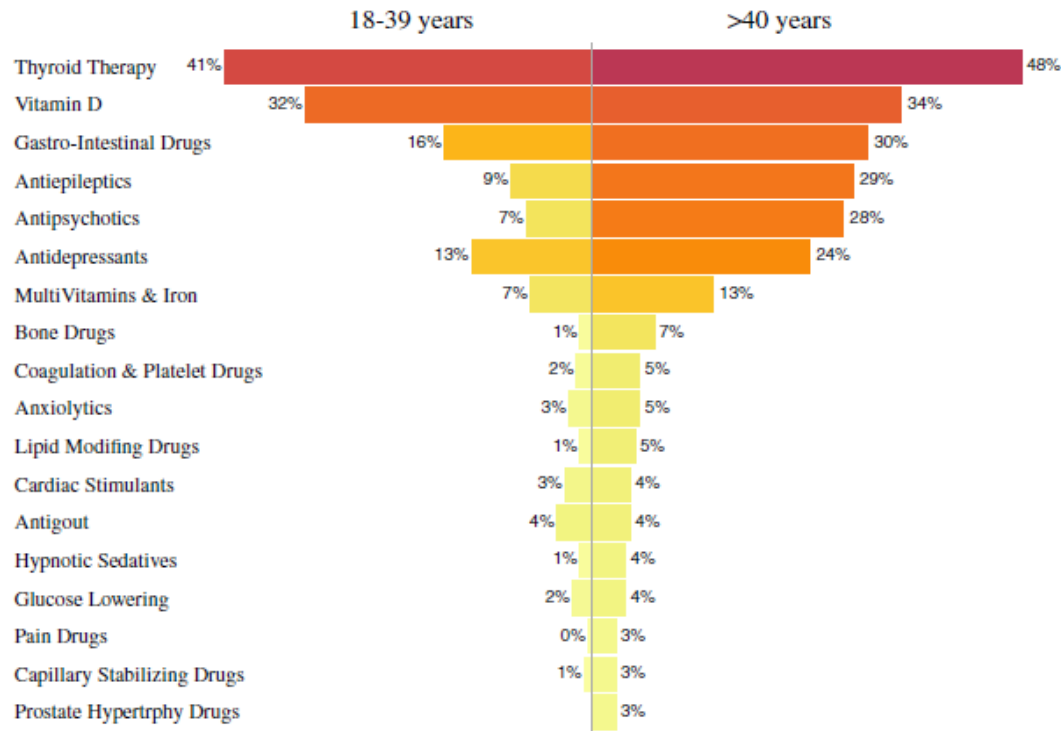
- Multimorbidität ( $\geq 2$  chronische Erkrankungen) in  $\geq 80\%$



# Polymedikation

## Risiko für «Drug-Drug Interactions»

- Polypharmazie (≥5 Arzneimittel) in 10% (≈5-30%)



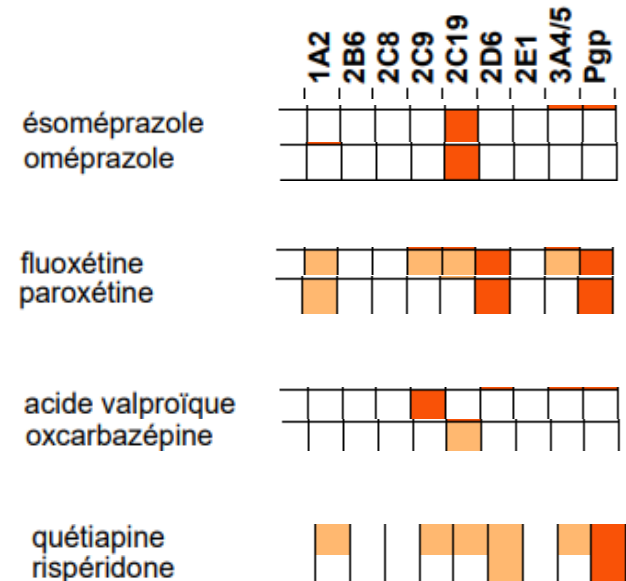
# Interaktionsrisiko

## «Drug-Drug Interactions»

- Polypharmazie (≥5 Arzneimittel) in 10% (≈5-30%)

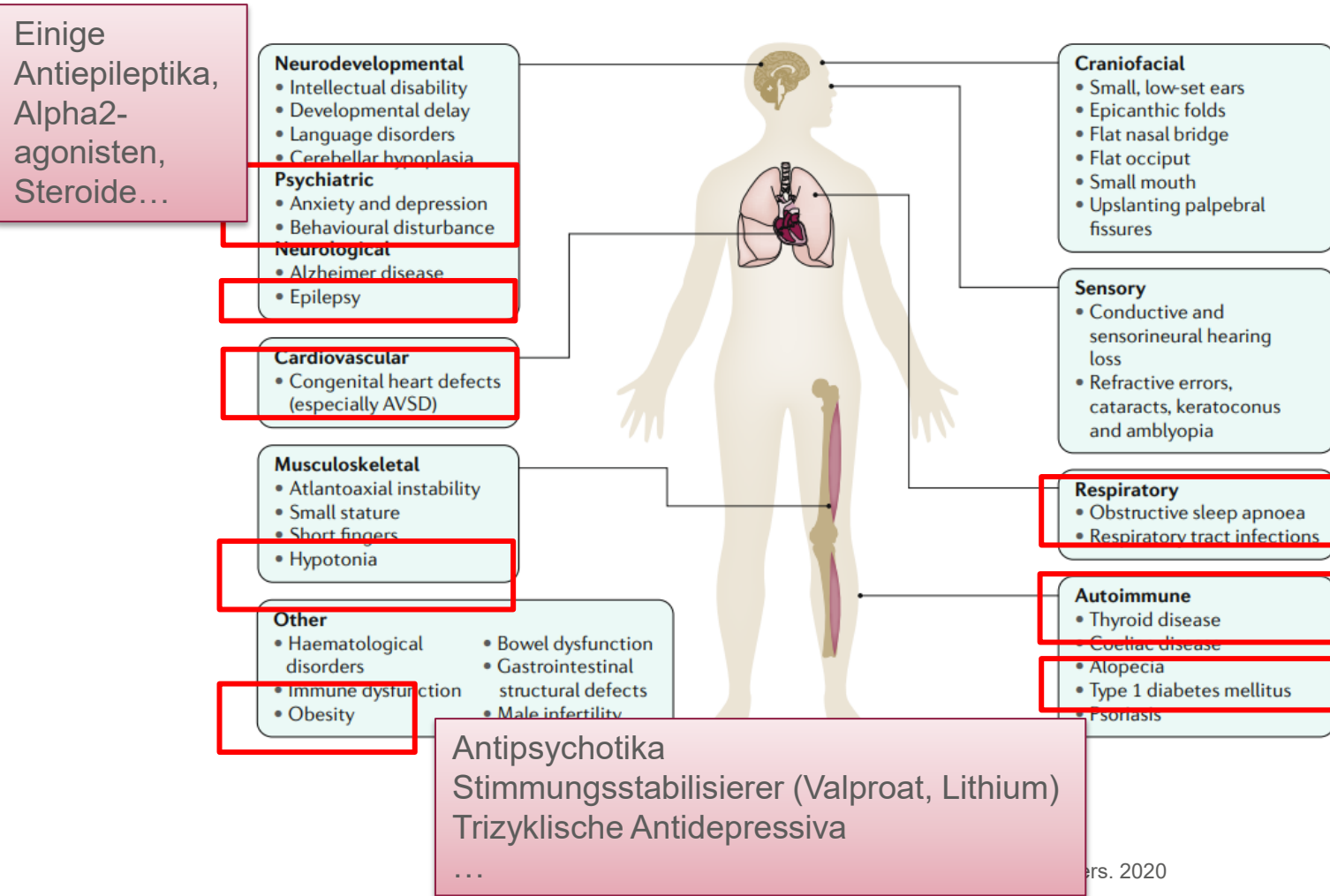
	<u>Total</u> n = 421	<u>18-39 years</u> n = 234 (55.6%)	<u>&gt;40 years</u> n = 187 (44.4%)
Number of medications (mean ± SD)	2.09 ± 1.96	1.55 ± 1.72	2.77 ± 2.04
Neurotropic medications (ATC: N0)	0.7 ± 1.05	0.39 ± 0.8	1.08 ± 1.20
Polypharmacy	44 (10.5%)	16 (6.84%)	28 (15%)
Medication classes			
Thyroid therapy	184 (43.7%)	95 (40.6%)	89 (47.6%)
Vitamin D and analogues	138 (32.8%)	74 (31.6%)	64 (34.2%)
GI medications	95 (22.6%)	38 (16.2%)	57 (30.5%)
PPI	34 (8.08%)	15 (6.41%)	19 (10.2%)
Antidepressants	76 (18.1%)	31 (13.2%)	45 (24.1%)
SSRI	58 (13.8%)	23 (9.83%)	35 (18.7%)
MAOI	2 (0.48%)	-	2 (1.07%)
Others	24 (5.7%)	10 (4.27%)	14 (7.49%)
Antiepileptics	75 (17.8%)	21 (8.97%)	54 (28.9%)
Valproic acid	44(10.5%)	12 (5.13%)	32 (17.1%)
Antipsychotics	69 (16.4%)	17 (7.26%)	52 (27.8%)
Quetiapine	31 (7.36%)	7 (2.99%)	24 (12.8%)
Olanzapine	10 (2.38%)	2 (0.85%)	8 (4.29%)
Risperidone	17 (4.04%)	6 (2.56%)	11 (5.88%)
Multivitamins and iron	41 (9.74%)	16 (6.84%)	25 (13.4%)

### CYP450 / P-gp Inhibitoren



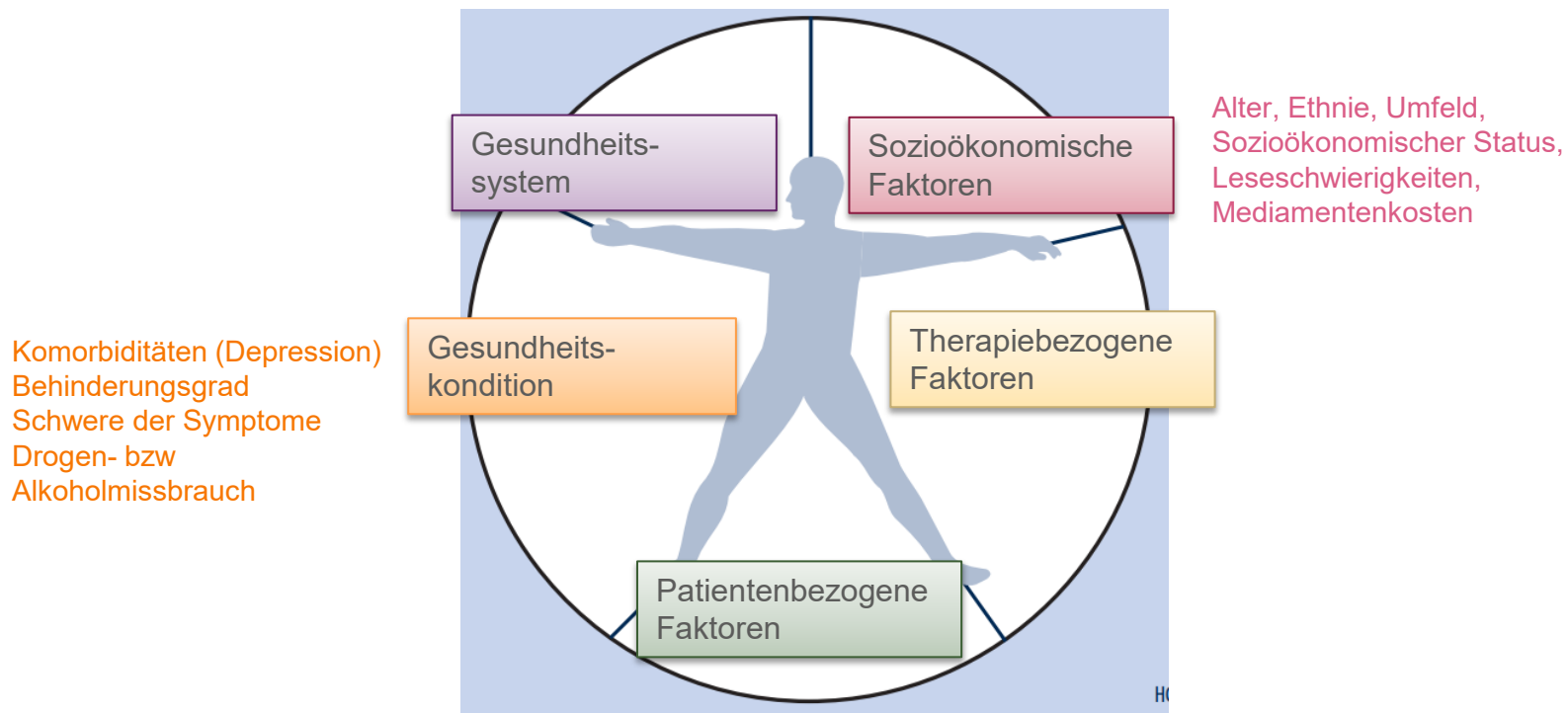
# UAW-Risiko

## «Disease-Drug Interactions»



# Adhärenz, Akzeptanz, Umfeld

*Drugs don't work in patients who don't take them*



# Zusammenfassung

## Pharmakologische Besonderheiten bei Kindern mit Trisomie 21?

---

Clinical pharmacology  
=  
disease (progression) + drug action

- Infolge der **komplexen Pathobiologie** bei Menschen mit Down-Syndrom kann das Therapieansprechen verändert sein...
- Pharmakokinetik:
  - wenig klinisch relevante Veränderungen der *Plasmakonzentration* bekannt
- **Pharmakodynamik:**
  - Hinweise auf veränderte Dosis/Konzentrations-Wirkungsbeziehung
    - Erhöhtes Ansprechen / UAW-Risiko
    - Verringertes Ansprechen / UAW-Risiko
  - Wenig Evidenz (Relevanz für Therapiewahl, Dosis, Alterslimiten?)

Herzlichen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!

---

