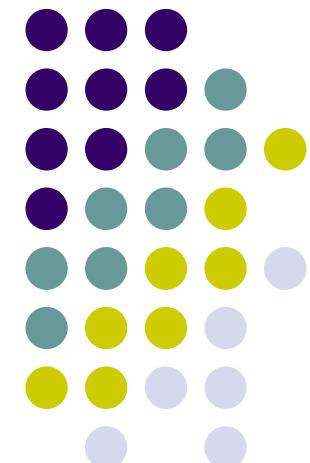


# Arzneimittel für Kinder

---

Sandra Quellmalz  
Sonja Reidegeld  
Veronika Renze  
Felicitas Rüskamp  
Anna Scheurell





# Gliederung

- Entwicklung des Kindes
- Unterschiede zum Erwachsenen
- Dosierung
- kindgerechte Arzneiformen
- Studien an Kindern



## Was muss berücksichtigt werden?

- In den verschiedenen Altersstufen entwickeln sich die Organe und ihre Funktion periodisch unterschiedlich!
- weder konstante Korrelation zwischen Verträglichkeit und Alter
- noch einheitliche Reaktionsweise über die gesamte Kindheit hinweg



# Die Altersstufen des Kindes

| <b>Alter</b>         | <b>Bezeichnung</b> |
|----------------------|--------------------|
| Geburt bis 28 Tage   | Neugeborenes       |
| Geburt bis 12. Monat | Säugling           |
| 1.-3. Lebensjahr     | Kleinkind          |
| 3.-6. Lebensjahr     | Vorschulkind       |
| 6.-16. Lebensjahr    | Schulkind          |



## Richtwerte zur Entwicklung

Die Hälfte des Erwachsenenwertes erreicht ein normal entwickeltes Kind:

|                  |                  |
|------------------|------------------|
| Wasserumsatz     | mit 3 Jahren     |
| Grundumsatz      | mit 5 Jahren     |
| Körperoberfläche | mit 7-8 Jahren   |
| Körpergewicht    | mit 11-12 Jahren |



## Besonderheiten bei Kindern

|                    |   |
|--------------------|---|
| Wasser             | Bei Neugeborenen ca. 30% mehr Wasser ⇒ gleiche AS-Dosis in geringerer Konzentration im Körperwasser vorhanden   |
| Blut               | Erst 4-5 Monate nach Geburt ist die Umstellung von fetalem Hb auf postnatales Hb vollendet ⇒ Plasmaeiweiß wird für Bilirubin-STW benötigt<br>⇒ Gefahr des Kernikterus |
| Blut-Hirn-Schranke | Bei Säuglingen nicht so dicht, wie beim Erwachsenen ⇒ zentrale NW!  |



# Besonderheiten bei Kindern

|                  |  |
|------------------|--|
| <u>MD-Trakt:</u> | In den ersten Lebenswochen: pH, Motilität und Resorptionseigenschaften entsprechen nicht der Norm  |
| <u>Leber:</u>    | Nach 1-2 Wo sind Oxidationsreaktionen möglich und nach 3 Monaten Konjugationsreaktionen<br><br>Aber ab dem 12. Lebensmonat bis 8. Lebensjahr: Biotransformationsrate höher als beim Erwachsenen (großes Lebergewicht im Verhältnis zum Körpergewicht)! |
| <u>Niere:</u>    | Erst ab 2. Lebensjahr voll funktionstüchtig  |



# Besonderheiten bei Kindern

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <u>Haut:</u>             | bis zu Beginn der Pubertät ⇒ schlecht ausgebildeter Lipidschutzmantel                     |
| <u>Knorpel/ Knochen:</u> | Tetracycline stören die Calcifikation<br>⇒ KI bis 8.Jahre                                 |
| <u>Zähne:</u>            | Schädigung der Zähne während der Reifung u.a. durch Tetracycline, Zytostatika, Thalidomid |



# Resorption und Verteilung

- Passagezeit bis 1 Woche
- Transportvorgänge im Dünndarm verlangsamt
- Permeation durch die Haut erhöht
- 80% Wasseranteil beim Neugeborenen (ab 5 Jahre 60%)
- niedrigere Konzentration an Plasmaproteinen



# Metabolisierung

- Leber- und Nierengewicht relativ größer
  - Enzymaktivität geringer
  - geringere Glucuronidierung
- volle Metabolisierungs- und Ausscheidungskapazität nicht vorhanden



## Beispiele

Vergiftungsgefahr durch:

- Ethanol
- Benzylalkohol
- Propylenglykol
- Benzoësäure/Na-benzoat
- ...

Grey-Syndrom bei Chloramphenicol



# Dosierung

## Medikationsprobleme bei Kindern

- Überdosierung 55%
- Unterdosierung 27 %
- Falsches Arzneimittel 6%
- Wechselwirkungen 3%
- Allergien 0,4 %



# Dosierung

1/4

1/2

2/3

1/1

???



# Dosierung

- „Pädiatrische Dosistabellen“

Harnack, Janssen; WVG Stuttgart

- Enthält 320 Arzneistoffe/Medikamente
- Dosierungen nach Körperoberfläche u./o. Gewicht
- Angaben zu Impfstoffen, Zytostatika, Medikamente für Neugeborene und Antibiotika- Indikationen



# Dosierung

## Abschätzregel

$$\% \text{ Erwachsenendosis} = \text{Alter} / (\text{Alter} + 12) \times 100$$

Bsp.: Tina, 4 Jahre, 102 cm, 13 kg

Erwachsenendosis 1g

$$\% \text{ ErwD} = 4 / (4+12) \times 100$$

$$\% \text{ ErwD} = 25$$

→ **250 mg**



# Dosierung

## Altersregel

$$\% \text{ Erwachsener} = 4 \times \text{Alter} + 20$$

Bsp.: Tina, 4 Jahre, 102 cm, 13 kg

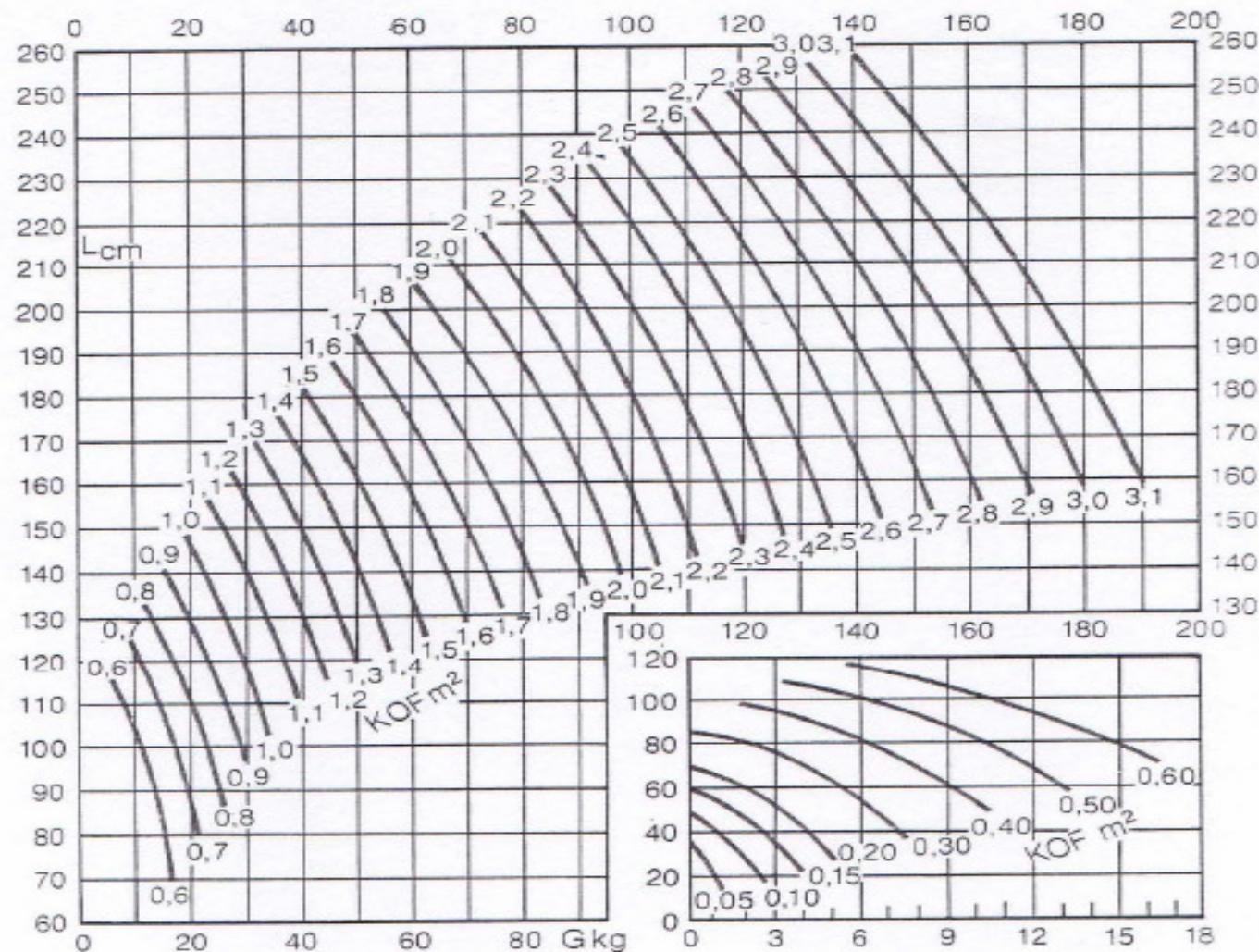
$$\% \text{ ErwD} = 4 \times 4 + 20$$

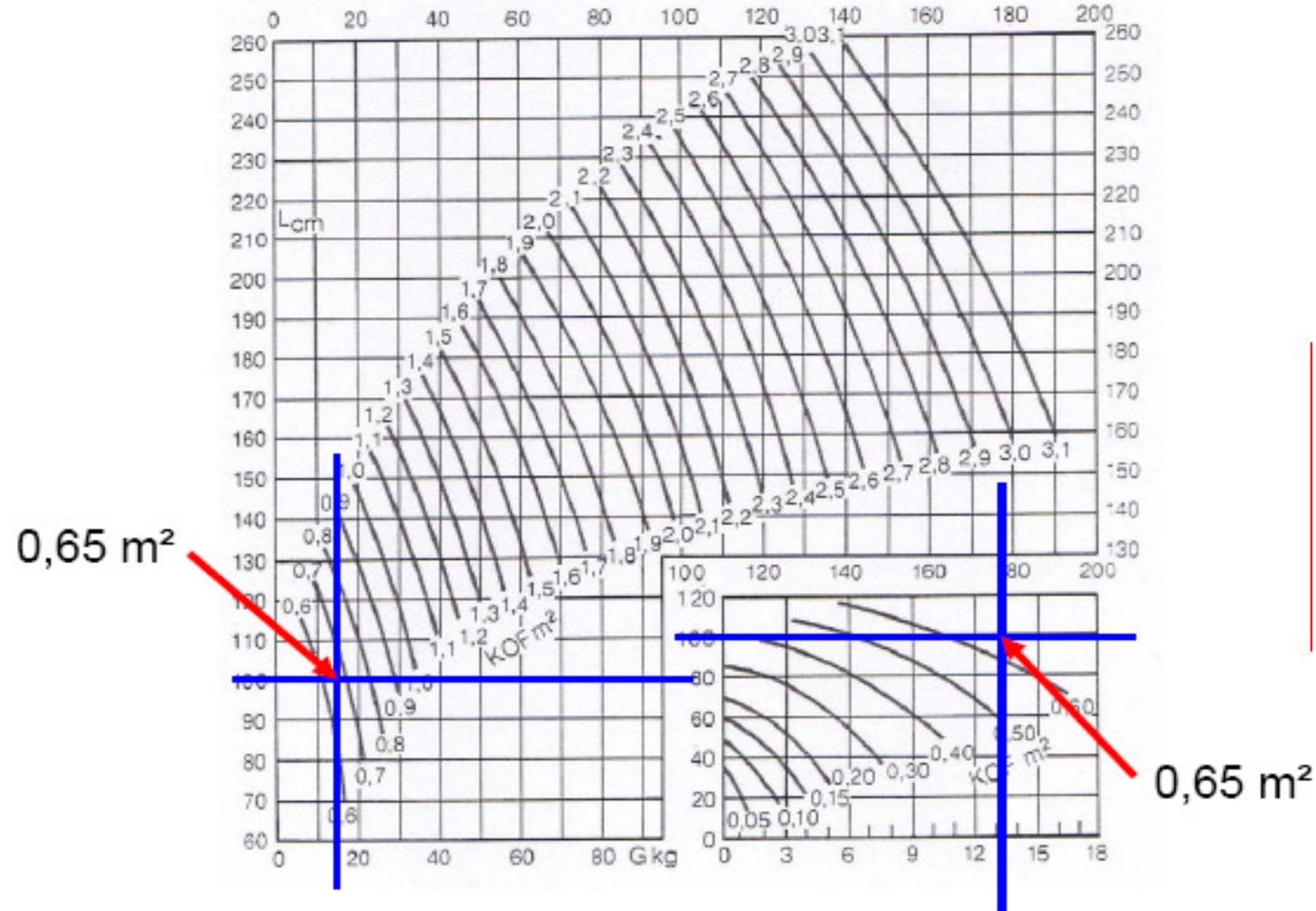
$$\% \text{ ErwD} = 36$$

→ **360 mg**



# Dosierung







# Dosierung

## Oberflächenregel

Dosis = Oberfläche [ $\text{m}^2$ ] x Dosis ErwD [g] / 1,73  $\text{m}^2$

Bsp.: Dosis = 0,65 x 1 / 1,73

→ **0,375 g**



# Dosierung

| Methode                | Ergebnis |
|------------------------|----------|
| Abschätzregel          | 250 mg   |
| Altersregel            | 360 mg   |
| Körperoberflächenregel | 375 mg   |

- Körperoberflächenmethode gilt als die genauste Methode



# Arzneiformen für Kinder

- Am Häufigsten:
  - peroral
  - rektal
  - parenteral
- Weniger:
  - pulmonal
  - nasal
  - bukkal
- Kaum:
  - vaginal
  - transdermal



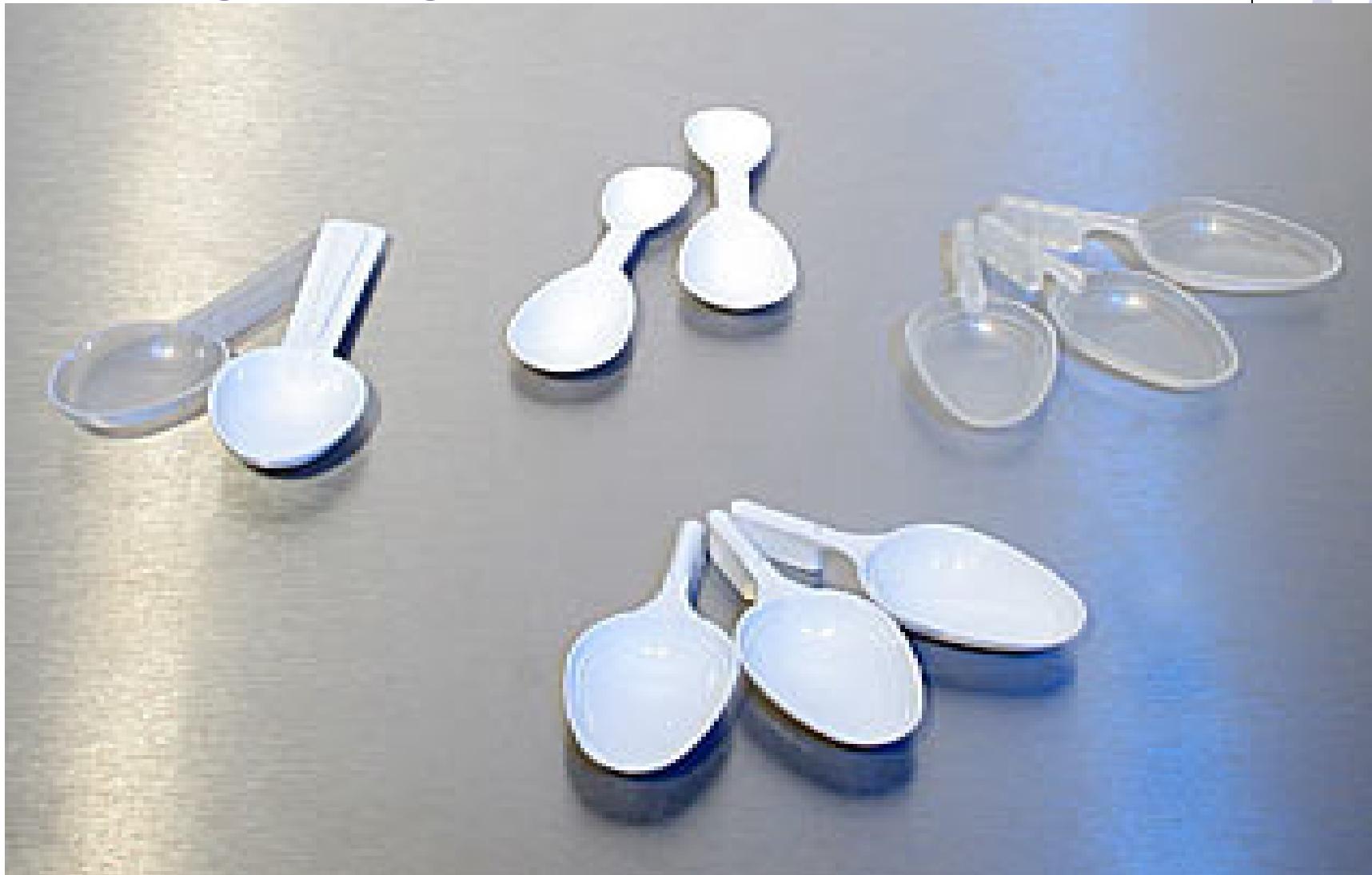
# Arzneiformen für Kinder

## Kind- und Elterngerecht

- Zytostatikum Mercaptopurin 50 mg
- Bruchstaub gefährdet Eltern/Geschwister
- Sicherheitsmaßnahmen: Schutzbrille, Handschuhe, Einmalschürze, Atemschutz
- Fehlende Bruchrillen
- Bioverfügbarkeit in Kapseln zu gering
- England: dispergierbare 10 mg Minitablette



# Dosiergenauigkeit





## Dosiergenauigkeit

- Trockensaft: Auffüllen mit H<sub>2</sub>O zum Eichstrich
  - Problem: Schäumen
- Studie: 50 Amoxicillin-Trockensäfte
  - Messbecher für geringe Mengen am genauesten
  - ¼ Messlöffel sehr ungenau : Dosis meist zu hoch!

Trend: Dosierspritzen



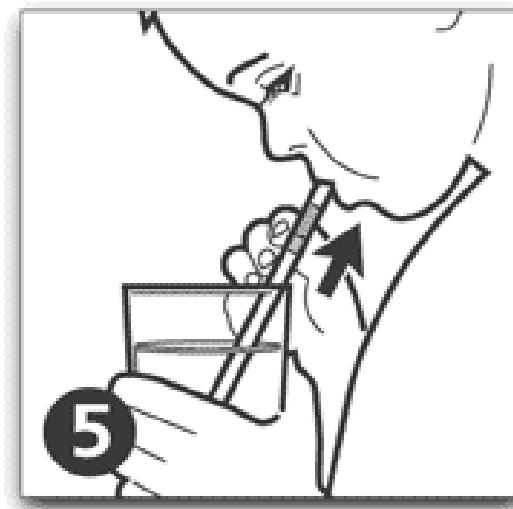
# Dosiergenauigkeit





# Leckere Arzneimittel!?

- Nicotinlollis zur Raucherentwöhnung
- Clarosip®: Clarithromycin als Granulat im Strohhalm





# Zu wenig Arzneimittel für Kinder

- Prinzipielles Problem bei der pädiatrischen Pharmakotherapie:  
Es fehlt an für Kinder zugelassene Arzneimittel
- Gründe:
  - Bisher: Regelung der klinischen Prüfung in der BRD durch das AMG; darin allerdings keine eindeutigen Aussagen über Forschung an „Nicheinwilligungsfähigen“
  - Fehlende Zuständigkeit für die nicht refinanzierte Arzneimittelentwicklung für Kinder (für pharmazeutische Industrie wirtschaftlich uninteressant)
  - Bei seltenen Krankheiten ist es schwer genügend Kinder für eine repräsentative Studie zusammen zu bekommen



# Off-label-use bei Kindern

- Um Kinder dennoch therapiieren zu können →  
**Off-label-Use:** Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb des genehmigten Gebrauchs und wissenschaftlicher Belege hinsichtlich Indikation, Altersbeschränkung, Behandlungsdauer etc.
- Daraus resultieren:
  - fehlende Dosisempfehlungen
  - unbekannte Neben- und Wechselwirkungen
  - meist nicht kinderfreundliche Arzneiformen
- Weiteres Problem: der behandelnde Arzt haftet für medizinische Richtigkeit und auftretende Nebenwirkungen  
→ aus Unsicherheit häufig gänzliche Vorenthalzung einer Pharmakotherapie



# Verordnung über Kinderarzneimittel

- Zur Verbesserung der Lage wurde im Oktober von EU-Rat **Verordnung über Kinderarzneimittel** erlassen (Inkrafttreten am 01.01.2007)
- Inhalte: Auflagen, Anreize und Fördermaßnahmen, die zur verstärkten Entwicklung und Zulassung von Kinderarzneimitteln führen

## 1. Auflagen:

- bei der Stellung eines Zulassungsantrages müssen Daten über die Verwendung des Arzneimittels bei Kindern vorliegen, die das Ergebnis eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts sind (→ EMEA, Ethikkommission)  
CAVE: Freistellungen!



## 2. Anreize:

- Verlängerung des Patentschutzes um 6 Monate bei zusätzlich durchgeführten Studien an Kindern
- Verlängerung des Patentschutzes auf 12 Jahre bei Arzneimitteln, die ausschließlich für die Anwendung an Kindern vorgesehen sind

## 3. Fördermaßnahmen:

- Zusage von EU-Mitteln für Studien über patentfreie Arzneimittel
- Einrichtung eines Pädiatrieausschusses in der EMEA
- EU-weite Vernetzung der Forscher und Prüfzentren
- Einrichtung öffentlich einsehbarer Datenbanken über pädiatrische Studien



# Ethische Probleme

Kinder sind nicht entscheidungsfähig/-berechtigt und daher schutzbedürftig → spezielle Auflagen für Studien:

- Wirksamkeit/Toxizität zunächst an Erwachsenen geprüft
- Keine Tests an gesunden Kindern
- Jeder Teilnehmer soll individuellen Vorteil aus der Studie haben
- Dem Alter entsprechende Information und Aufklärung
- Die Erziehungsberechtigten müssen ihr Einverständnis erklären und können dies jederzeit widerrufen
- Das „Kaufen“ von Probanden ist untersagt
- Die Kinder müssen bestmöglich emotional entlastet werden