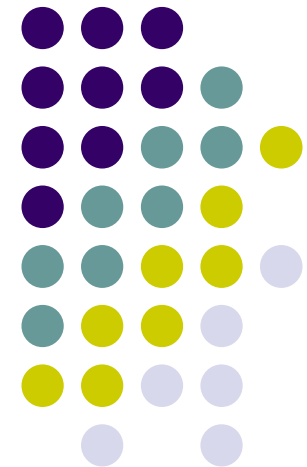


Arzneimittel für Kinder

Sandra Quellmalz
Sonja Reidegeld
Veronika Renze
Felicitas Rüska
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



Alter	Bezeichnung
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 ⇒ 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 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

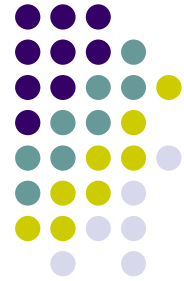
<u>Haut:</u>	bis zu Beginn der Pubertät ⇒ schlecht ausgebildeter Lipidschutzmantel
<u>Knorpel/ Knochen:</u>	Tetracycline stören die Calcifikation ⇒ KI bis 8.Jahre
<u>Zähne:</u>	Schädigung der Zähne während der Reifung u.a. durch Tetracycline, Zytostatika, Thalidomid

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
- Benzoesäure/Na-benzoat
- ...

Grey-Syndrom bei Chloramphenicol

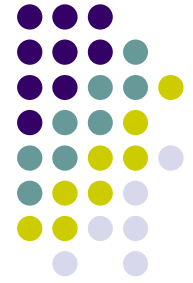
Dosierung



Medikationsprobleme bei Kindern

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

Dosierung



1/4

1/2

2/3

???

1/1

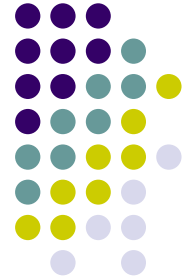
Dosierung



- „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

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

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

Erwachsenendosis 1g

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

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

→ **250 mg**



Dosierung

Altersregel

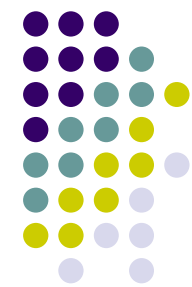
$$\% \text{ Erwachsener} = 4 \times \text{Alter} + 20$$

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

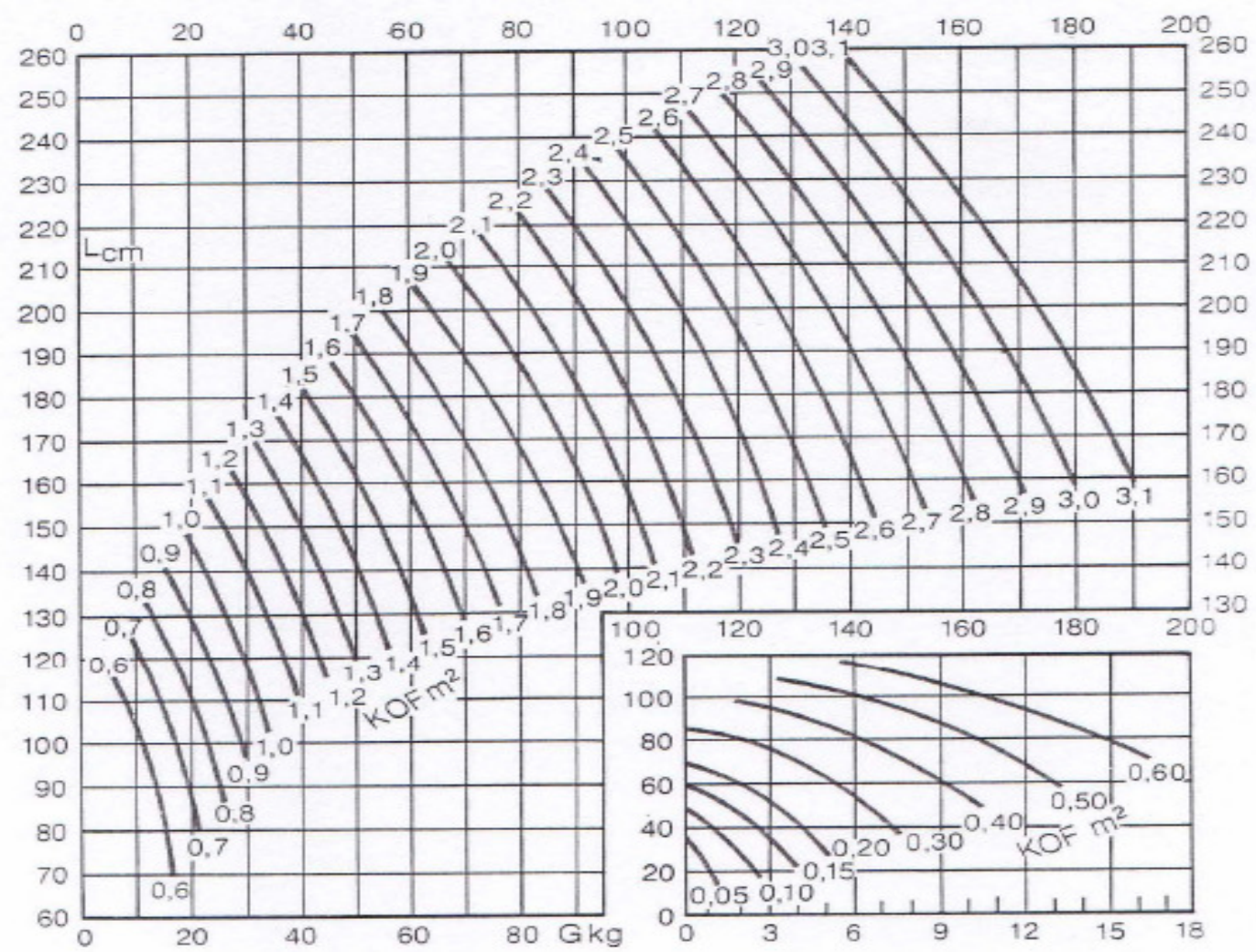
$$\% \text{ ErwD} = 4 \times 4 + 20$$

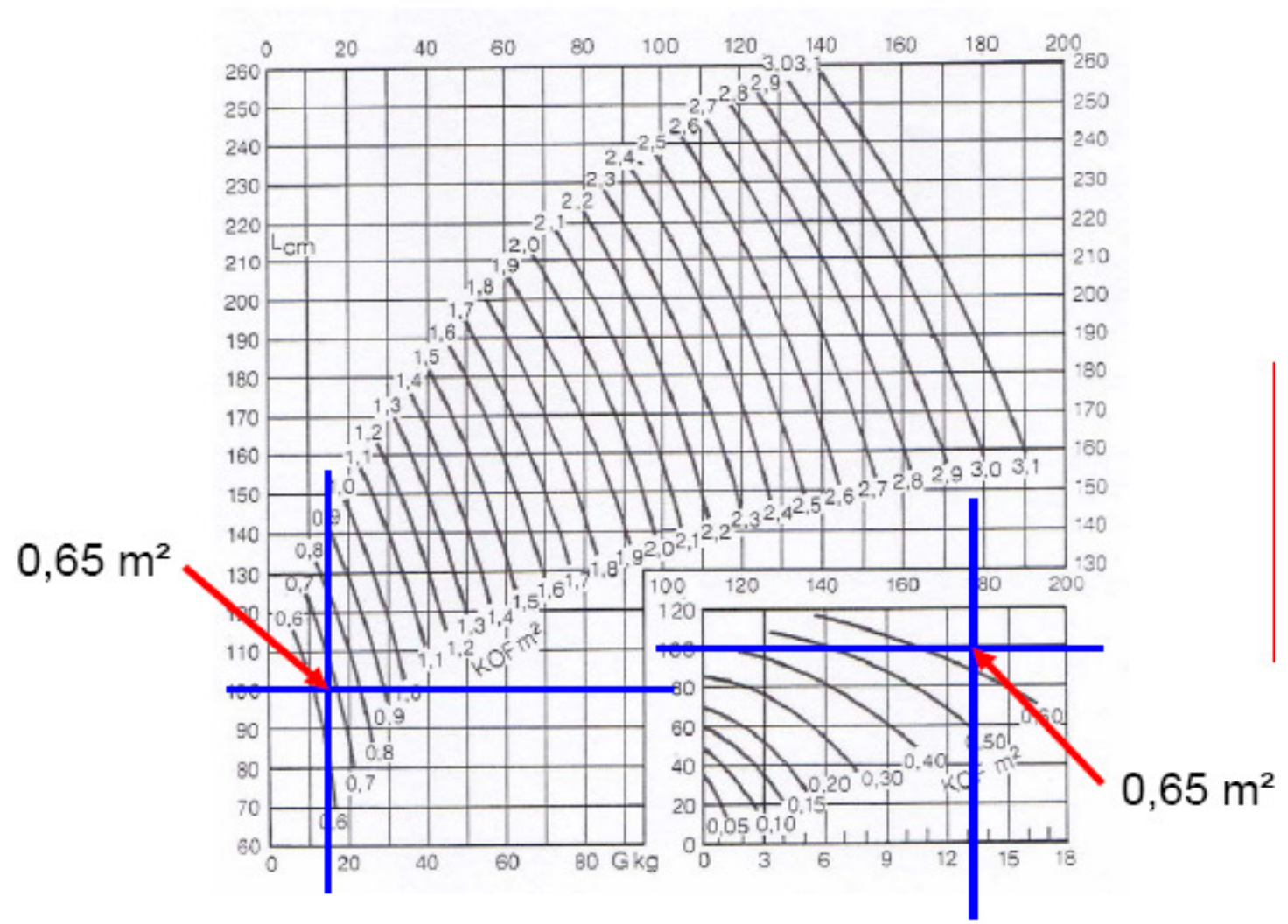
$$\% \text{ ErwD} = 36$$

→ **360 mg**



Dosierung







Dosierung

Oberflächenregel

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

Bsp.: Dosis = $0,65 \times 1 / 1,73$
→ **0,375 g**

Dosierung



Methode	Ergebnis
Abschätzregel	250 mg
Altersregel	360 mg
Körperoberflächenregel	375 mg

- ▶ Körperoberflächenmethode gilt als die genaueste Methode



Arzneiformen für Kinder

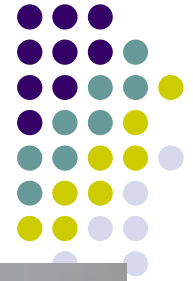
- Am Häufigsten:
 - peroral
 - rektal
 - parenteral
- Weniger:
 - pulmonal
 - nasal
 - bukkal
- Kaum:
 - vaginal
 - transdermal



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



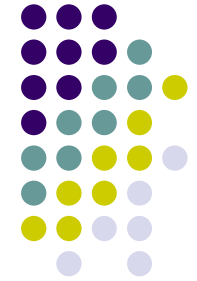


Dosiergenauigkeit

- Trockensaft: Auffüllen mit H₂O zum Eichstrich
 - Problem: Schäumen
- Studie: 50 Amoxicillin-Trockensäfte
 - Messbecher für geringe Mengen am genauesten
 - ¼ Messlöffel sehr ungenau : Dosis meist zu hoch!

Trend: Dosierspritzen

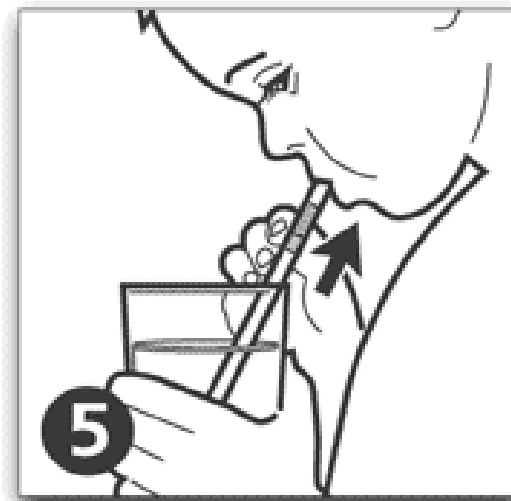
Dosiergenauigkeit





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 „Nichteinwilligungsfähigen“
 - 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 therapieren 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 Vorenthaltung einer Pharmakotherapie

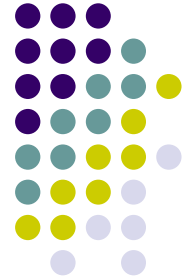


Verordnung über Kinderarzneimittel

- 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!

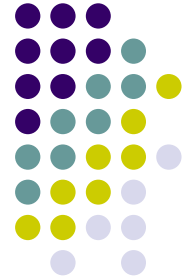


2. Anreize:

- 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