

K. Leichenberg¹, H. Kiefer¹, C. Mielke², L. Wagner², M. Hartmann¹

¹ Apotheke des Universitätsklinikums s. Jena ² Institut für Pharmazie der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Hintergrund

Nur etwa 20% der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel sind hinreichend für Kinder geprüft und für pädiatrische Indikationen zugelassen [1]. Dies ist vor allem durch die besondere Problematik bei klinischen Studien bedingt. Hierzu zählen vor allem ethische Vorbehalte und die unterschiedlichen physiologischen Gegebenheiten der Altersgruppen [2]. Gleichwohl muss bei der Anwendung von Arzneimitteln in der Pädiatrie gewährleistet sein, dass weder Wirk- noch Hilfsstoffe potentiell schädlich sind. Vor allem für Hilfsstoffe liegen nur wenige Daten zur Verträglichkeit bzw. Unbedenklichkeit bei Kindern vor.

Ziel war es daher mit der Erstellung von Datenblättern für potentiell schädliche Hilfsstoffe einen schnellen und kompakten Überblick für diese Problematik zu ermöglichen.

Methode

Zur Recherche dienten die

- Datenbank „Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics“ der European Paediatric Formulation Initiative
 - Richtlinien und Stellungnahmen der Europäischen Arzneimittel Agentur, U.S. Food and Drug Administration und World Health Organisation
- Die genannten Literaturquellen wurden in Hinblick auf ein erhöhtes Gefährdungspotential für Kinder ausgewertet und dienten als Grundlage für die Erstellung der einzelnen Datenblätter.

Ergebnisse

Die Literaturrecherche und Auswertung der Datenquellen ergab, dass folgende Hilfsstoffe mit einem erhöhten Gefährdungspotential assoziiert werden können:

- Aluminium
- Benzoessäure und Benzoate
- Benzylalkohol
- Ethanol
- Ethylen-, Polyethylen- und Propylenglycol
- Methyl- und Propylparaben

Es wurde für jeden oben genannten Hilfsstoff ein Datenblatt erstellt. Für einen schnellen und kompakten Überblick erfolgte ein standardisierter Aufbau mit Informationen zu den Punkten: (1) Verwendung (2) Metabolismus / Kinetik (3) potentielle Nebenwirkungen (4) Bedenklichkeit und (5) Empfehlungen zur Grenzkonzentration

beispielhafte Darstellung
für den Hilfsstoff Ethanol

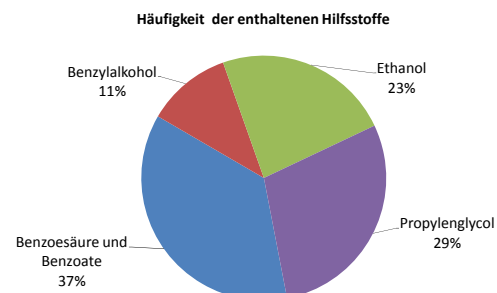
Hilfsstoffe in Arzneimitteln für Kinder
-Datenblatt: Ethanol-

- Verwendung:**
 - Konservierungsmittel und Lösungsmittel
- Metabolismus / Kinetik:**
 - Metabolisierende Enzyme in Abhängigkeit vom Alter nicht voll entwickelt, Blut-Hirn-Schranke bei Kindern durchlässiger
 - beschrieben wurden aber auch erhöhte Abbauprodukte von Ethanol bei Kindern¹
- Potenitielle Nebenwirkungen:**
 - akute Intoxikationen sowie chronische Toxizität bei dauerhaftem Gebrauch: Hypoglykämie, Hypothermie, Koma, Krampfanfälle, Hypotonie, Gastrointestinale Störungen, akute Hepatitis und Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Hypokalämie, Laktatazidose
- Bedenklichkeit:**
 - nur wenige Daten zur akuten und chronischen Toxizität von Ethanol bei Kindern verfügbar
 - potentiell tödliche Dosis von 1,8 g/kg KG darf auch bei versehentlicher Überdosierung nicht erreicht werden²
 - Blutalkoholkonzentration von 1,5 mg/l als Toleranzlevel festgelegt → Alkoholverhalten, die zu einer Konzentration unterhalb von 1,5 mg/l führen, gelten als akzeptabel²
 - topische Anwendung: höhere Absorption über die Haut bei Kindern < 2 Jahren → stärkere Effekte von Ethanol möglich (lokale und systemische Reaktionen)²
- Empfehlungen zur Grenzkonzentration:**

Dosis pro Tag oral/parenteral	Hinweise
1-6 mg/kg KG	- sehr geringer Gehalt, eine signifikante Überschreitung der Blutalkoholkonzentration von 1,5mg/l ist hier nicht zu erwarten - die Blutalkoholkonzentration sollte während der Therapieüberwachung überwacht werden und 10mg/l nicht überschreiten
6-75 mg/kg KG	- Kinder < 6 Jahre: besondere Nutzen-Risiko-Abwägung - Kinder > 6 Jahre: bei Dosen von < 75 mg/kg KG pro Tag sind unerwünschte Effekte nicht zu erwarten - potentielle Effekte: Benommenheit, Verlustsänderungen, Konzentrationsbeeinträchtigung
>75 mg/kg KG	- Kinder < 6 Jahre: Anwendung vermeiden - Kinder > 6 Jahre: → möglichst nicht länger als 2 Wochen anwenden, der Abstand zwischen den Einnahmen sollte mindestens 4 Stunden betragen → die Blutalkoholkonzentration sollte während der Therapieüberwachung überwacht werden, bei Blutalkoholkonzentrationen < 125mg/l sind unerwünschte Effekte unwahrscheinlich

¹ Brestkinat, Arzneimitteltherapie für alle, unter: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php/58-24346> (abgerufen am 15.05.16)
² Diefenbach M. Wie gefährlich ist Alkohol in Arzneimitteln für Kinder wirklich? unter: http://www.fda.gov/oc/ohrt/public/Gesundheitsrisiken_für_Kinderarzneimittel_1.pdf (abgerufen am 15.05.16)
³ European Medicines Agency (EMA), unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500062033.pdf (abgerufen am: 15.05.16)
© URL, Universitäts-Zentrum für Pharmakotherapie und Pharmakökonomie (Ethanol.docx/13.08.2016) Seite 1/1

Zusätzlich wurde ein alphabetisches Verzeichnis mit Präparaten erarbeitet, die aufgrund ihrer Hilfsstoffe ein mögliches Gefährdungspotential für Kinder aufweisen. Grundlage hierfür waren die von der Kinderklinik am häufigsten verwendeten Präparate der Arzneimittelliste des Universitätsklinikums. Von den insgesamt 980 geprüften Medikamente wiesen 7.0% [n=69/980] mindestens einen der oben genannten Hilfsstoff auf. Innerhalb dieser Arzneimittel beinhalteten 59.4% [n=41/69] einen potentiell schädlichen Hilfsstoff, 30.5% [n=21/69] zwei und 10.1% [n=7/69] mehr als zwei Hilfsstoffe mit einem erhöhten Gefährdungspotential. Am häufigsten wurden dabei mit 37% Benzoessäure bzw. Benzoate und mit 29% der Hilfsstoff Propylenglycol in den Präparaten identifiziert. Aluminium und Parabene waren in keinem der geprüften Arzneimittel enthalten.



Quellenangabe:

- [1] Speer, C.P., Gahr, M. (Hrsg.), Pädiatrie. Springer Verlag, 4. Auflage 2013.
[2] EMA (2006), Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population, unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003066.pdf (abgerufen am 11.05.2016).

Schlussfolgerung

Die erstellten Datenblätter ermöglichen im klinischen Alltag einen schnellen Überblick zu potentiell schädlichen Hilfsstoffen und können so einen wesentlichen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei pädiatrischen Patienten leisten. Nachfolgend sollen anhand dieser Erkenntnisse die gelisteten Präparate, welche einen als bedenklich eingestuften Hilfsstoff enthalten, für die Kinderklinik durch geeignetere Arzneimittel ersetzt werden.