Alkoholgehalt pflanzlicher Arzneimittel bei Kindern

Univ.-Doz. Dr. Reinhard Länger

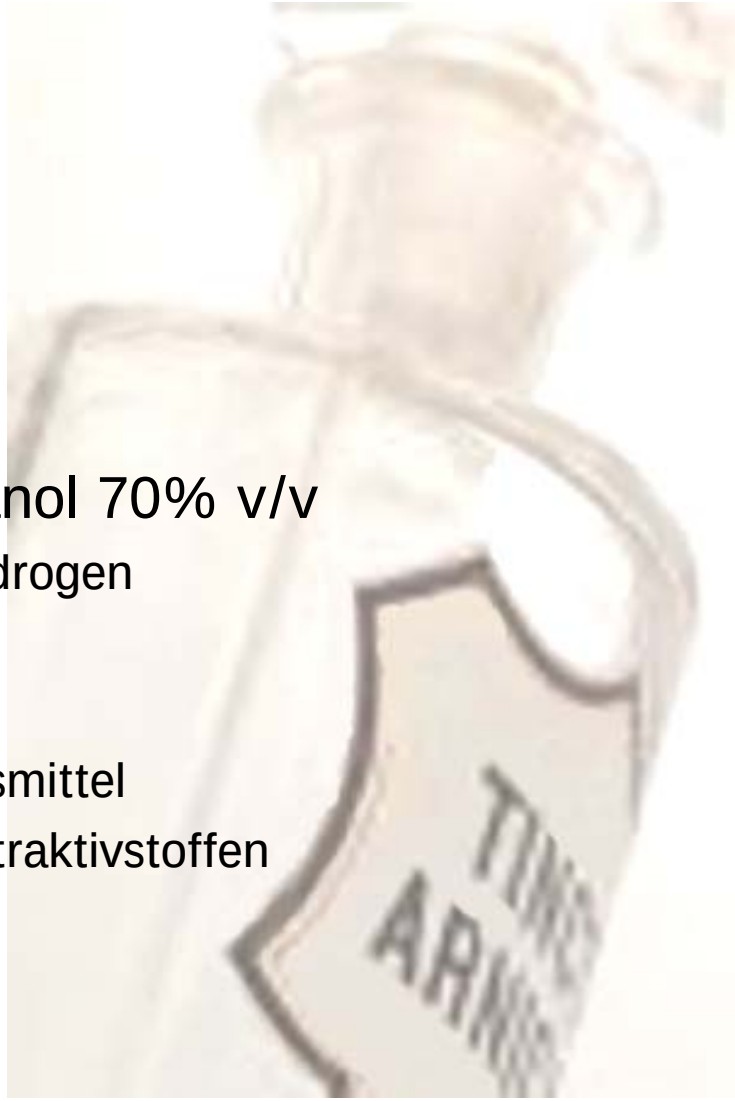
AGES PharmMed, Institut Zulassung & Lifecycle Management

AGES Gespräch „Kinderarzneimittel“

10.06.2010

Warum Alkohol in pflanzlichen Arzneimitteln?

- Hilfsstoff
- Bestandteil des Wirkstoffs
  - Traditionelle Zubereitungen:
    - Tinkturen, Fluidextrakte
  - Extraktionsmittel meist Ethanol 70% v/v
    - Wasser: Quellung der Arzneidrogen
    - Ethanol-Wassermischung:
      - Mittlere Polarität
      - Unselektives Extraktionsmittel
      - Breites Spektrum an Extraktivstoffen



Alkoholfreie Alternativen?

- Feste Darreichungsformen
  - ☺Bessere Stabilität
  - ☹Nicht geeignet für Pädiatrie
- Flüssige, alkoholfreie Darreichungsformen
  - Nicht immer möglich
    - Alternative müsste ähnliche Polarität aufweisen
    - Ausfallen von Extraktivstoffen
    - Änderung des Gesamtextraktes = Änderung des Wirkstoffs
    - Bruch der Tradition

➔ Alkoholhaltige, flüssige Darreichungsformen noch immer am Markt

Ethanolkonzentration im Blut

- Kalkulation mit Widmark-Formel:

$$\text{Ethanolkonzentration im Blut (g/L = ‰)} = \frac{\text{aufgenommene Menge Ethanol (g)}}{\text{Körpergewicht (kg) x r}}$$

r= Verteilungskoeffizient
Männer: 0,7; Frauen: 0,6; Kinder: 0,6; Säuglinge und Kleinkinder: 0,75-0,8

<u>Beispiel</u>: Blutalkoholgehalt bei einem 5 kg schwerem Säugling nach Aufnahme von 20 Tropfen (= ca. 1 ml = ungefähr 0,94 g) eines Phytopharmakons mit 45 % v/v Ethanol:

Ethanol 45% v/v = 37,8% m/m
1ml Arzneimittel = 0,94 g enthält 0,36 g Ethanol
Ethanolkonzentration im Blut (g/L = ‰) = 0,36/(5 x 0,8) = <u>0,09 ‰</u>

Metabolismus von Ethanol

- Alkoholdehydrogenase
  - Im Lebensalter von 5 Jahren voll entwickelt
  - Zusätzlich andere Abbaumechanismen (z.B. mikrosomales ethanoloxidierendes System)
- Erwachsene, Jugendliche, ältere Kinder:
  - Ethanolabbau 0,09-0,13 g/kg KG pro Stunde
- Säuglinge, Kleinkinder:
  - Je nach Studie: 0,2-0,3 g/kg KG pro Stunde

Reflection paper des HMPC

- Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products used in children
  - Keine einheitlichen Regelungen innerhalb der EU
  - Nationale Empfehlung Frankreich:
    - Ethanolkonzentration im Blut nach Einzeldosis eines Arzneimittels: <0,125 ‰
    - Ethanolkonzentration in Arzneimitteln für Kinder maximal 5%
  - Toxische Konzentration: 1 ‰

Welche Menge Ethanol verursacht 0,125 ‰ im Blut?

Alter (Körpergewicht)	Säugling (5 kg)	2 Jahre (12 kg)	4 Jahre (16 kg)	6 Jahre (20 kg)	8 Jahre (25 kg)	12 Jahre (38 kg)
Max. akzeptable Einzeldosis Ethanol (g)	0,5	1,1	1,2	1,5	1,8	2,8
Beispiel: entsprechende Menge eine Arzneimittels mit 40% v/v Ethanol	1,5 g (ca. 30 Trpf.)	3.3 g	3,6 g	4,5 g	5,4 g	8,4 g
Beispiel: entsprechende Menge eine Arzneimittels mit 5% v/v Ethanol	12,6 g	28 g	30 g	38 g	45 g	70 g
Eliminationsdauer (worst case)	60 Min.	55 Min.	45 Min.	45 Min.	45 Min.	45 Min.
Toxische Dosis Ethanol (g)	4	9	9,6	12	15	22

Gefahren durch Ethanol bei Kindern

- Toxizität von Ethanol
  - Kontinuierliche Aufnahme auch kleiner Mengen an Ethanol im Säuglings- und Kleinkindalter kann die psychomotorische Entwicklung der Kinder negativ beeinflussen.
  - Zwar keine Evidenz, dass kindlicher Organismus leichter durch Ethanol geschädigt werden kann als jener von Erwachsenen, aber allgemeine Akzeptanz, dass Kinder vor den schädlichen Wirkungen von Ethanol geschützt werden sollen.
- Gewöhnung an Geschmack
- Arzneimittel: Mangelnde Compliance

Alkohol in Lebensmitteln

- Deklaration
  - Erst ab 1,2% v/v, wenn Ethanol durch natürlichen Vergärungsprozess entstehen kann
  - Ab 0%, wenn Ethanol zugesetzt wird
- Naturtrübe Fruchtsäfte
  - Maximal etwa 0,4% v/v (0,3% m/m)
  - Geschmacklich wahrnehmbar ab ca. 1%
  - 250 ml Fruchtsaft haben etwa 0,8 g Ethanol enthalten
  - Pasteurisierte Säfte alkoholfrei
- Alkohol in Vollkornbrot, Sauerkraut, …

Kinder nehmen Ethanol mit Lebensmitteln auf

Zusätzliche Exposition möglichst gering halten!

Empfehlungen HMPC (1)

- Die Verabreichung von Alkohol an Kinder sollte minimiert werden.
- Alkoholhaltige Arzneimittel sollten nicht bei Kindern unter zwei Jahren angewendet werden, außer es liegt eine ausreichende Begründung vor.
- Nach einer Einzeldosis soll die Ethanolkonzentration im Blut 0,125 ‰ nicht übersteigen.
- Das Dosierungsintervall sollte möglichst lange sein, um die Akkumulation von Ethanol im kindlichen Organismus zu verhindern.

Empfehlungen HMPC (2)

- Die Anwendungsdauer von Ethanol-haltigen pflanzlichern Arzneimitteln soll für Kinder unter sechs Jahren maximal eine Woche betragen.
- Arzneimittel mit mehr als 30 g Ethanol im Behältnis sollen einen kindersicheren Verschluss aufweisen.
- Interaktionen mit anderen in der Pädiatrie häufig verwendeten Arzneimitteln sollen berücksichtigt werden.
- Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die Alkohol beinhalten, soll vermieden werden.

Schlussfolgerungen

- Absolute Ethanolkarenz für Kinder nicht möglich.
- Zusätzliche Aufnahme durch Arzneimittel nur dann gerechtfertigt, wenn
  - Alter > zwei Jahre
  - nach Einzeldosis der Blutalkoholspiegel unter 0,125 ‰ liegt
  - Dosierungsintervall ausreichen groß
- < zwei Jahren: Für pflanzliche Arzneimittel kaum Ausnahmen aus medizinischen Gründen zwingend notwendig.
- < zwei Jahren: Empfehlung: Anwendung aller rezeptfreier pflanzlicher Arzneimittel unter ärztlicher Aufsicht.

AGES
Rechtzeitig Gespräch suchen!