

Pharmakokinetik bei Kindern: Worauf kommt es bei der korrekten Medikamentendosierung an?

Frank Fideler

Kinder sind in der Anästhesie eine seltene Patientengruppe. Um Medikamentenfehdosierungen zu vermeiden, sind genaue Kenntnisse über Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung der verwendeten Wirkstoffe wesentlich. Auch bedarf es ausreichender Erfahrung mit pharmakokinetischen Variationen oder Komedikationen innerhalb der verschiedenen Altersklassen, um patientenadaptiert eine korrekte Dosisapplikation zu ermöglichen.

Einleitung

Für die meisten Anästhesisten ist der Kontakt mit Kindern selten – nur 13% aller Narkosen werden bei Kindern durchgeführt, sogar nur 1% bei Kindern unter 1 Jahr [1]. Erschwerend wirken bei der Medikamentendosierung in dieser seltenen Patientengruppe mit einem möglichen Körpergewicht zwischen ca. 400 g und 90 kg zudem unterschiedlich unreife Enzymsysteme, reduzierte Ausscheidung von Pharmaka und eine stark variierende Körperzusammensetzung mit einem Körperwasseranteil von bis zu über 90%. Um Medikamentenunter- und -überdosierungen mit schwersten toxikologischen Nebenwirkungen zu vermeiden, sind genaue Kenntnisse über die Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung der verwendeten Medikamente wesentlich. Zusätzlich bedarf es ausreichender Erfahrung mit pharmakokinetischen Variationen oder Komedikationen innerhalb der verschiedenen Altersklassen, um patientenadaptiert individuell eine korrekte Dosisapplikation zu ermöglichen. Dies entspricht dem Prinzip der heuristischen Herangehensweise. Die einzelnen Komponenten, die hierbei eine Rolle spielen – Liberation (Freisetzung), Absorption (Aufnahme in die Blutbahn), Distribution (Verteilung im Organismus), sowie Metabolismus (Verstoffwechslung) und Exkretion (Ausscheidung renal, biliär, pulmonal und intestinal), abgekürzt LADME [2, 3] – werden nachfolgend erläutert.

Pharmakokinetische Komponenten

Liberation (Freisetzung)

Die Freisetzung eines Pharmakons aus seiner Arzneiform ist abhängig von seiner Galenik und wird damit primär pharmazeutisch-chemisch bestimmt, weniger pharmakokinetisch. In der Kinderanästhesie ist die langsame und kontrollierte Freisetzung eines Wirkstoffs aus einem

therapeutischen System vor allem in der Schmerztherapie hilfreich, da so über einen längeren Zeitraum gleichbleibende Wirkspiegel erreicht werden können, beispielsweise bei transdermalen Pflastern (siehe auch transdermale Applikation).

Absorption (Resorption)

Unter Absorption versteht man die Aufnahme des verabreichten Medikaments in das Blut. Aufnahmemenge und -geschwindigkeit sind stark abhängig von Applikationsform, Löslichkeit und Dosierung des zugeführten Stoffes, der zur Verfügung stehenden Resorptionsfläche sowie der regionalen Perfusion. Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Besonderheiten der gängigsten Applikationsformen erläutert.

Intravenöse Applikation

Bei der i. v. Applikation liegt die Bioverfügbarkeit definitionsgemäß bei 100%. Verabreichte Medikamente zeigen ein klares pharmakokinetisches Profil. Es besteht deutlich weniger Unsicherheit bezüglich erwarteter Plasmaspiegel als bei anderen Applikationswegen. Verdeutlicht ist dies anhand der unterschiedlichen zu erwartenden Plasmaspiegel für Midazolam, abhängig vom Applikationsweg (► **Abb. 1**).

Orale Applikation

Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch Magensäuresekretion, Gallensalzbildung, Magenentleerungsdauer, intestinale Motilität, Darmlänge mit wirksamer resorbierender Oberfläche sowie mikrobieller Flora und Metabolisierung während der ersten Leberpassage (First-Pass-Effekt) beeinflusst. Bei Kindern unter 3 Monaten sind alle diese Faktoren per se vermindert und verlängern die Zeit, die zum Erreichen therapeutischer Wirkspiegel erforderlich ist (z. B. Ibuprofen, Midazolam) [5, 6]. Sie führen wie bei Morphin zu niedrigeren Spitzenspie-

geln als nach parenteraler Gabe [7,8]. Auch bei untergewichtigen Kindern ist die gastrointestinale Resorption häufig vermindert. Als Saft oder Lösung eingenommene Medikamente werden im Gegensatz zu Tabletten auch schon mukosal absorbiert (vor allem sublingual) und gelangen unter Umgehung des First-Pass-Effekts in den Systemkreislauf. Die Blutspiegel steigen dadurch schneller und höher als durch Tabletten. Dies sollte beispielsweise bei der Applikation von Ibuprofen oder Midazolam beachtet werden [4,9].

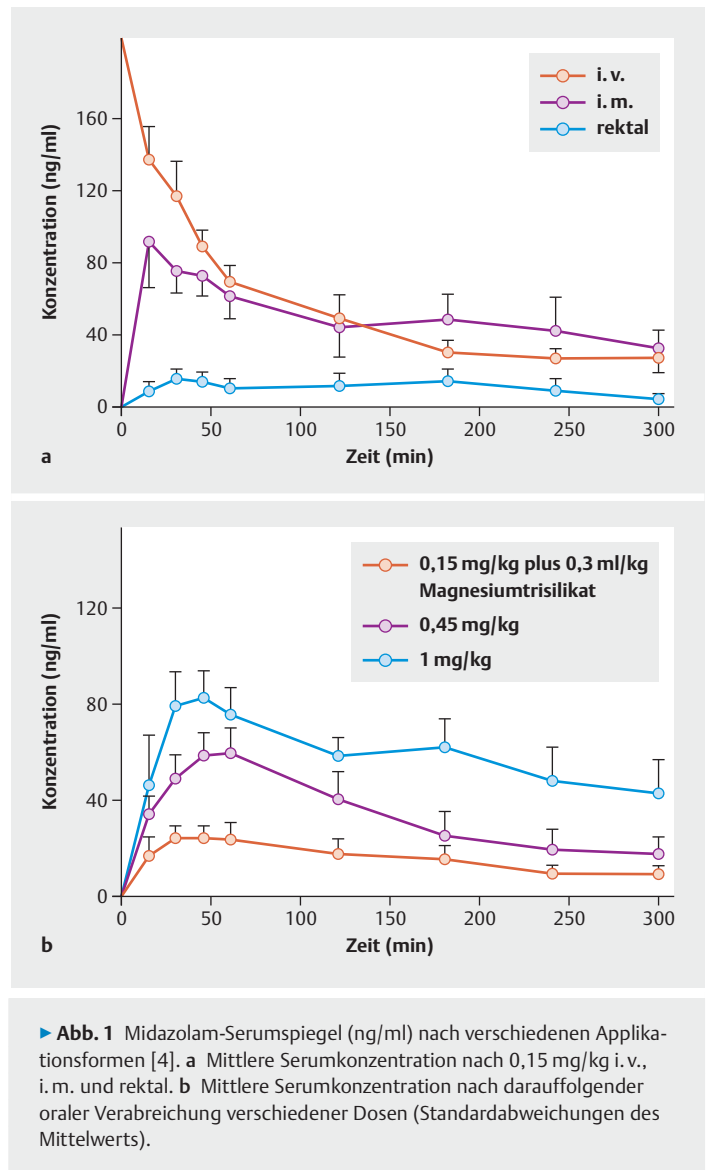
PRAXISTIPP

- Bukkal appliziertes Midazolam (z. B. Buccolam 0,2–0,3 mg/kgKG) eignet sich für die Therapie des Status epilepticus und Fieberkrampfs.
- Bei kranken Kindern jeglichen Alters kann die orale Resorption sowohl noch weiter vermindert als auch verstärkt sein. Eine verminderte Magensaftsekretion erhöht die Bioverfügbarkeit von säureempfindlichen Medikamenten (z. B. Betalaktamantibiotika oder Omeprazol), vermindert jedoch die Bioverfügbarkeit von schwach sauren Medikamenten (z. B. Nifedipin) [3].

Füllungszustand und Motilität des Magen-Darm-Trakts spielen zwar bei nüchternen Kindern bei Elektiveingriffen keine Rolle, können aber vor allem bei größeren Kindern vor Narkose und Operation zu großem Magensaftvolumen mit verzögertem Wirkungseintritt oder abgeschwächter Wirkung der Prämedikation führen. Auch postoperativ ist die Zeit zum Erreichen therapeutischer Plasmakonzentrationen nach oraler Einnahme oft äußerst variabel, z. B. bei Clonidin nach Herzeingriffen. Im Schnitt beginnt es erst nach 45 min zu wirken [10]. Der First-Pass-Effekt ist bei Kindern beträchtlich und beträgt z. B. bei Midazolam 50%, was bei der Dosierung (0,3–0,5 mg/kgKG) berücksichtigt werden muss [5,11].

Inhalation

Hierbei muss einerseits unterschieden werden zwischen der Resorption von Inhalationsanästhetika und andererseits Medikamenten, die über Dosieraerosole oder Vernebler pulmonal appliziert werden (z. B. β -Agonisten bei Asthma bronchiale, Surfactant bei akutem respiratorischem Syndrom). Partikel $> 8 \mu\text{m}$ verbleiben bei Kindern vorwiegend in der Trachea, Partikel mit $4\text{--}10 \mu\text{m}$ Größe im Tracheobronchialsystem und nur solche, die $1\text{--}5 \mu\text{m}$ messen, gelangen in periphere Alveolen. Atemgasanfeuchtung (bis zu 40% vergrößerte Teilchengröße) sowie elektrostatisch aufgeladene Oberflächen reduzieren die eingebrachte Medikamentenmenge. Ein geeignetes Patienten-Interface wie eine Vorschaltkammer (Spacer) im inspiratorischen Schenkel des Ventilatorstromes kann dagegen den Aerosoltransport in die Lunge bis zu 6-mal verstärken [12,13].



Die Aufnahme von Inhalationsanästhetika über die Lunge ist abhängig von folgenden Faktoren:

- physikalisch-chemische Eigenschaften des Inhalationsanästhetikums
- inspiratorische Narkosegaskonzentration
- alveoläre Ventilation
- Herzzeitvolumen (HZV)

Da die funktionelle Residualkapazität (FRC) mit 25–30 ml/kgKG zwar in allen Lebensaltern gleich ist, das Verhältnis von alveolärer Ventilation zu FRC sich mit 5:1 jedoch deutlich von jenem des Erwachsenenalters (1,5:1) unterscheidet, füllt sich der Speicher FRC durch die hohe alveoläre Ventilation schnell und die Narkosegase fluten in diesem Alter schneller an und ab. Veränderungen der inspiratorischen Narkosegaskonzentration führen schneller zu Veränderungen der Narkosetiefe.

Im Gegensatz zu Isofluran ist der Blutgasverteilungskoeffizient für Sevofluran (0,6–0,7) sehr niedrig und bei Kindern nicht anders als bei Erwachsenen. Die Vorteile, die sich bei Erwachsenen aus dem niedrigen Verteilungskoeffizienten ergeben, entstehen bei Kindern schon durch hohes HZV und alveoläre Ventilation und sind durch den niedrigen Koeffizienten nicht relevant zu steigern [14–16].

Intranasale Applikation

Für die intranasale Absorption sind die reich vaskularisierte Schleimhaut der Nasenmuscheln sowie das Areal um den N. olfactorius entscheidend. Der Kontakt mit dieser stark durchbluteten Schleimhaut ermöglicht kleinen, lipophilen Molekülen mit einem physiologischen pH-Wert unter Umgehung des First-Pass-Effekts eine frühe Absorption in die systemische Zirkulation mit hohen Serumspiegeln. Über die Zilien gelangt ein Teil der Dosis in den Nasopharynx, wird verschluckt und verzögert gastrointestinal absorbiert. Auch scheint eine Resorption über die Nervenenden des N. olfactorius direkt in den Liquor unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke eine Rolle zu spielen [17].

Durch Tropfen, Sprühen, Zerstäuben oder Atomisieren können die Medikamente eingebracht werden. Bei der Atomisierung werden sie zu einer Teilchengröße von 30–100 µm verkleinert, der Wirkungseintritt erfolgt (fast) so schnell wie i. v. [18, 19]. Hierfür stehen verschiedene Systeme wie beispielsweise das LMA Mucosal Atomization Device (MAD) zur Verfügung. Es empfiehlt sich, die Medikamente in der höchstmöglichen Konzentration mit kleinem Volumen zu applizieren (ideal: 0,2–0,3 ml/Nasenloch, max. 2–3 ml/Nasenloch).

Publikationen finden sich für zahlreiche bei Kindern verwendete Medikamente [20–22]:

- Dexmedetomidin: 2–4 µg/kgKG
- Fentanyl: 1–2 µg/kgKG
- Morphin: 0,1 mg/kgKG
- Sufentanil: 0,3–0,7 µg/kgKG
- Ketamin: 2–3 mg/kgKG
- S-Ketamin: 1 mg/kgKG
- Midazolam: 0,2–0,4 mg/kgKG

Midazolam sollte wegen starkem Brennen nicht zuerst bzw. alleine gegeben werden.

Rektale Applikation

Diese Applikationsform ist mit einigen Unwägbarkeiten hinsichtlich der Resorptionssicherheit verbunden: Die rektale Applikationsfläche ist klein, nur die direkte Instillation hinter den Analsphinkter verhindert die Aufnahme über die Vv. rectales superiores und damit die Aufnahme über das Pfortaderblut mit ausgeprägtem First-Pass-Effekt. Bei Neugeborenen ist die Bioverfügbarkeit rektal verabreichter Arzneimittel trotzdem recht hoch, vermut-

lich durch den noch unreifen hepatischen Arzneistoffmetabolismus [11]. Der Wirkungseintritt erfolgt spät, bei Ibuprofen und Paracetamol nach 30–60 min, bei Diclofenac nach 20–30 min. Der max. Wirkspiegel stellt sich bei Diclofenac sogar erst 30–90 min, beim stark variabel (24–98%) resorbierten Paracetamol ca. 2 h nach rektaler Gabe ein. Die max. Analgesie wird bei Diclofenac erst nach 4–6 h erreicht [23].

AUSNAHME

In Notfällen ohne i. v. Zugang kann die rektale Gabe angemessen sein:

- Diazepam im Status epilepticus oder Fieberkrampf: 0,5–0,7 mg/kgKG
- Prednison (100 mg) oder Prednisolon bei Pseudokrapp

Intramuskuläre Applikation

Intramuskuläre Injektionen sind schmerzhaft und sollten bei Kindern schon deshalb nach Möglichkeit vermieden werden. Zudem können sie zu Gewebeschädigungen, Hämatomen, Infektionen und Nervenläsionen führen oder gar nach i. v. oder intraarteriell gelangen. Die Resorption der Wirkstoffe ist bei Kindern stark abhängig von der Variabilität in ihren chemischen Eigenschaften, der Injektionsstelle (M. quadriceps femoris besser als M. deltoideus), der Injektionstiefe sowie der Muskelmasse und deren Durchblutung. Neugeborene sowie Kinder mit erniedrigtem HZV haben aufgrund verminderter Muskeldurchblutung nach intramuskulärer Gabe eine langsamere Resorption [24]. Wasserlösliche Medikamente bieten den Vorteil, dass sie an der Injektionsstelle nicht ausfallen, und sollten deshalb bevorzugt werden. Lipophile Substanzen werden nur langsam aus dem muskulären Depot resorbiert und beginnen verzögert, wirksam zu werden, z. B. Midazolam (► **Abb. 1**) [25].

AUSNAHMEN

- In der Anaphylaxie empfiehlt sich beim nicht reanimationspflichtigen Patienten aufgrund zeitlich verteilter Resorption und dem gegenüber der i. v. Applikation erheblich geringeren Risiko schwerer kardialer Nebenwirkungen die Injektion von 10 µg/kgKG Suprarenin in die anterolaterale Oberschenkelmuskulatur (höhere Plasmaspitzenpiegel als bei Injektion in Oberarm).
- Ketamin kann als letzte Option bei unkooperativen Kindern in einer Dosis von 3–5 mg/kgKG (S-Ketamin 2–3 mg/kgKG) zur Sedierung in die anterolaterale Oberschenkelmuskulatur, alternativ in den M. deltoideus, injiziert werden [20, 26, 27].

Transdermale Applikation

Die Resorption ist unter anderem abhängig von der Dosis, der behandelten Hautfläche, der Einwirkdauer, der Hautdicke (variiert je nach Körperstelle), Hauterkrankungen oder Rasur. Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen ist sie aufgrund des dünnen Stratum corneum und der erhöhten subkutanen Durchblutung erhöht und führt zu höheren Plasmaspiegeln als bei Erwachsenen [24]. Die bei Kindern in Relation zum Gewicht wesentlich größere Körperoberfläche führt bei gleich großer Aufbringung ebenfalls zu verstärkter Wirkung im Vergleich zu Erwachsenen. Hautverletzungen (z. B. Abschürfungen, Ekzeme, Verbrennungen) führen in jedem Alter zu verstärkter Resorption [28].

Das bei Kindern bekannteste Beispiel ist die EMLA-Creme, eine eutektische Mischung von Lidocain und Prilocain. Die Plasmakonzentrationen nach transdermaler Resorption sind bei Prilocain aufgrund des größeren Verteilungsvolumens und der schnelleren Clearance um 20–60% geringer als bei Lidocain. Symptome einer Lokalanästhetikum-Intoxikation treten bei beiden Wirkstoffen ab Plasmakonzentrationen von 5–10 µg/ml auf, wobei die Toxizität von Lidocain und Prilocain additiv gesehen werden sollte [29]. Die Gabe von 0,5–2 g EMLA-Creme (► **Tab. 1**) wurde in zahlreichen Studien bei Neugeborenen auch hinsichtlich der Met-Hb-Bildung (Plasmaspiegel <2%) als sicher angesehen [30].

Epidurale/kaudale Applikation

Aufgrund des größeren Verteilungsvolumens führen vergleichbare Dosen Lokalanästhetikum (LA) bei Kindern zu niedrigeren Spitzenspiegeln als bei Erwachsenen. Das hohe HZV erhöht die LA-Aufnahme aus dem Wirbelkanal und bedingt höhere initiale Plasmakonzentrationen und kürzere Wirkdauern als bei Erwachsenen. Insbesondere bei Neugeborenen erhöht die erniedrigte Konzentration von α_1 -saurem Glykoprotein die Menge freien Lokalanästhetikums und damit das Toxizitätsrisiko. Dieses steigt weiter durch eine Azidose, die durch Hypothermie oder Hyperkapnie entstehen kann. Bei kontinuierlicher Zufuhr besteht Akkumulationsgefahr, da Metabolismus und Clearance reduziert sind.

Ropivacain wird aufgrund seines vasokonstriktorischen Potenzials wahrscheinlich langsamer systemisch absorbiert als Bupivacain und kann im Vergleich zu diesem bei eingeschränkter hepatischer Funktion besser geeignet sein [32, 33]. Die Spiegel von ungebundenem Ropivacain bleiben bei kontinuierlicher Zufuhr nach 24 h konstant, bei Kindern unter 3 Monaten in mehreren Studien jedoch mehr als doppelt so hoch wie bei älteren Kindern [34, 35]. Der Anteil des freien – und damit möglicherweise toxischen – Bupivacains ist bei kontinuierlicher Applikation gleicher Dosis über den Kaudalkatheter bei Kindern unter 6 Monaten mehr als doppelt so hoch wie bei Kindern über 6 Monaten [36].

► **Tab. 1** Empfohlene Höchstdosen für EMLA [31].

Alter	Dosis	Hautareal
0–2 Monate	1 g	10 cm ²
3–12 Monate	2 g	20 cm ²
1–5 Jahre	10 g	100 cm ²
6–11 Jahre	20 g	200 cm ²

Motorische Blockaden treten bei Levobupivacain und Ropivacain, beides reine S-Enantiomere, seltener auf als bei Bupivacain [32, 37–41]. Neuroaxial appliziertes Morphin führt zu einer bis zu 24 h anhaltenden Analgesie. Aufgrund der hydrophilen Eigenschaften kommt es jedoch zu einer rostralen Ausbreitung (30–50 µg/kgKG für kaudalen Single Shot, 50–75 µg/kgKG für Ausbreitung bis nach thorakal), die während der gesamten Wirkdauer zu einer Atemdepression führen kann. Daher ist eine Monitorüberwachung obligat [38, 42]. Da Sufentanil (0,3–0,6 µg/kgKG) stark lipophil ist, führt es zu einer dosisabhängig segmentalen Ausbreitung nach rostral ohne relevante Wirkungsverlängerung [43].

Distribution (Verteilung)

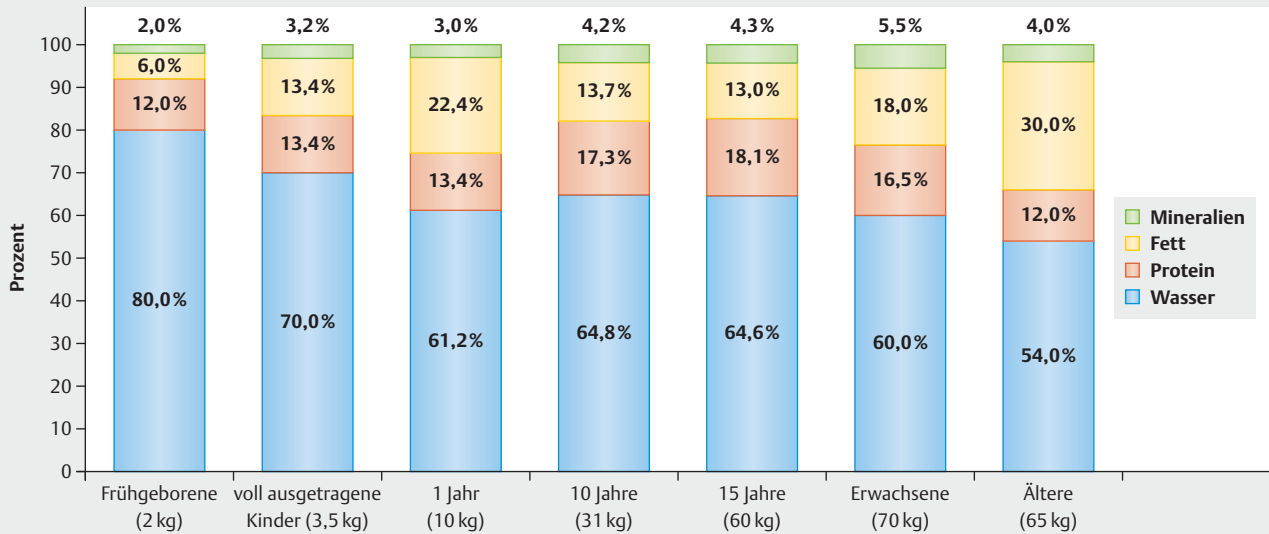
Die Medikamentenverteilung aus dem Blut in die nachfolgenden Kompartimente hängt von deren Durchblutung, Fett- und Wassergehalt ab. Aufgrund durchlässigerer Organbarrieren erfolgt die Verteilung bei Kindern zwischen einzelnen Organen insgesamt schneller. Dadurch besteht bei Neugeborenen aufgrund der relativen Größe des ZNS und einer durchlässigeren Blut-Hirn-Schranke bei lipophilen Pharmaka eher das Risiko einer Akkumulation im ZNS mit zentralnervösen Nebenwirkungen (z. B. Lokalanästhetika, Propranolol, Propofol, Thiopental) [44, 45].

Verteilungsvolumen (Vd)

Für die „Loading Dose“, die erste Dosis, mit der eine wirksame Plasmakonzentration erreicht werden muss, ist das Verteilungsvolumen (Vd) eine entscheidende Größe. Dies ist ein fiktives Volumen, in dem sich ein Medikament verteilen muss, um eine entsprechende Plasmakonzentration zu erreichen, und hängt unter anderem von seiner Fettlöslichkeit oder Eiweißbindung ab. Aufgrund der Körperzusammensetzung bei Kindern ergeben sich während der Entwicklung zum Teil beträchtliche Veränderungen (► **Tab. 3**), die bei der Dosisfindung berücksichtigt werden müssen. Neben dem Körpergewicht sind auch immer das Gestationsalter bzw. das postnatale Alter sowie das Geschlecht zu berücksichtigen.

Herzzeitvolumen und Distribution

Die Verteilung der applizierten Medikamente ist auch abhängig vom HZV. Dies beträgt bei Kindern ca. 250 ml/kgKG/min. Bei Neonaten zirkuliert das Blutvolumen (80 ml/kgKG) demnach ungefähr 3-mal pro Minute. Beim Erwachsenen mit einem HZV von 70 ml/kg/min dagegen



► **Abb. 2** Änderungen in der Körperzusammensetzung im Zusammenhang mit Wachstum und Reifung; Angaben in % [47].

nur 1-mal. Hierdurch wird die Verteilung eines Medikaments beim Kind beschleunigt und es entstehen geringere Maximalkonzentrationen am Wirkort. Ein Großteil des HZV geht zudem in Gewebe mit guter Durchblutung, sodass hier schnell eine Sättigungskinetik des applizierten Medikaments erreicht wird [46]. Insgesamt werden so bei Kindern höhere Dosen benötigt, um gleiche Wirkortkonzentrationen und damit klinische Effekte zu erzielen.

Körperzusammensetzung und Distribution

Das Frühgeborene besteht zu 80% aus Wasser (extrem Frühgeborene sogar bis über 90%), 15% Muskelgewebe sowie 5% Fett. Bis zum Erwachsenenalter sinkt der Wasseranteil auf 50–60%, Muskelanteil (20–25%) und Fettgehalt (ca. 20%) liegen dafür deutlich höher (► **Abb. 2**).

Das Verhältnis von Extra- zu Intrazellulärflüssigkeit liegt beim Frühgeborenen bei 60:20 und beim Neugeborenen bei ca. 50:30. Beim Erwachsenen ist die Relation umgekehrt, das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen beträgt nur noch 20%. Bei Neugeborenen liegt die Albumin- und Gesamteiweißkonzentration bei nur 86% vom Erwachsenen, erreicht deren Niveau aber im Alter von 10–12 Monaten. Insbesondere das für den Medikamententransport erforderliche α_1 -saure Glykoprotein ist in seiner Konzentration noch sehr niedrig. Als Akute-Phase-Protein ist es jedoch erhöht bei Infektion, Stress, Entzündungen oder Neoplasien [48, 49].

Cave

Propofol muss bei kontinuierlicher Zufuhr aufgrund einer anhaltenden Verteilung in periphere Kompartimente zur Narkoseaufrechterhaltung mit bis zu 15 mg/kgKG/h dosiert werden, in Abhängigkeit von Infusionsdauer, Patientenalter und eventueller Kommedikation [50].

Die kontextsensitive Halbwertszeit steigt von knapp 25 min (Infusionsdauer < 3 h) auf 50 min nach längerer Infusion. Ein Narkose-EEG-Monitoring oder die Applikation über eine Target-Controlled-Infusion-(TCI)-Pumpe sollten erwogen werden [51]. Es gibt keine sichere Grenze, unterhalb derer ein Propofol-Infusionssyndrom nicht auftreten würde.

Merke

Thiopental muss bei Säuglingen (5–8 mg/kgKG) und Kleinkindern (4–6 mg/kgKG) aufgrund des erhöhten Verteilungsvolumens höher dosiert werden. Neugeborene benötigen aufgrund der geringeren Plasmaeiweißbindung aber nur bis zu 3 mg/kgKG.

Zu beachten:

- Beispiele für Medikamente mit niedrigerer Proteinbindung und demzufolge höherer freier Plasmafraktion sind Ampicillin, Bupivacain, Etomidat, Fentanyl, Propofol, Ropivacain, Sufentanil und Thiopental [2, 22, 38].
- Für nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien finden sich bei Neugeborenen und Säuglingen ein höheres Verteilungsvolumen und eine verzögerte Elimination. Zusammen mit noch vorhandenen fetalen ACh-Rezeptoren und Muskelfasern führt dies zu einer höheren Sensitivität und längerer Wirkdauer für die meisten nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien. Speziell für das zu 70% hepatisch eliminierte Rocuronium kann dies bei Neugeborenen und Säuglingen in Kombination mit volatilen Anästhetika zu einer extrem langen Wirkdauer führen [52–54].
- Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien müssen aufgrund der bei Früh- und Neugeborenen geringeren zu relaxierenden Muskelmasse niedriger dosiert werden.

- Auch anästhesiologische Maßnahmen wie eine Hyperventilation mit nachfolgender Alkalose und Anstieg des pH-Werts führen zu einer Veränderung der Plasmaeiweißbindung.
- Die meisten Medikamente, insbesondere Phenytoin, Barbiturate, Analgetika und Herzglykoside, haben bei Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen eine 2- bis 3-fach längere Plasmahalbwertszeit.
- Hydrophile Medikamente (z. B. Adrenalin, Morphin, Succinylcholin) finden einen größeren Verteilungsraum vor, je jünger das Kind ist. Dies resultiert in niedrigeren Plasmaspiegeln [11, 55] und gilt auch für untergewichtige Kinder.
- Die Wirkungszeit von Medikamenten, deren Wirkdauer durch Umverteilung in das Fettgewebe bestimmt wird (z. B. Isofluran, Methohexital, Thiopental), ist bei Früh- und Neugeborenen deutlich verlängert.
- Lipophile Medikamente haben im Alter von 1 Jahr den größten Verteilungsraum. Hier ist der Fettanteil mit 22,4% deutlich höher als in der Zeit davor oder danach (► **Abb. 2**).
- Das lipophile Thiopental oder Propofol müssen bei muskelkräftigen Jugendlichen vergleichsweise niedriger dosiert werden.

PRAXISTIPP

Bei adipösen Kindern kann eine Dosierung anhand des aktuellen Körpergewichts (Total Body Weight, TBW) zu einer Fehldosierung führen; das Verteilungsvolumen lipophiler Medikamente ist höchstwahrscheinlich höher und das von hydrophilen Medikamenten niedriger als bei normalgewichtigen Kindern. Es wurden deshalb verschiedene allometrische Modelle entwickelt, die eine Vorhersage der Pharmakokinetik anhand von Größe und Körperzusammensetzung bei Säuglingen und Kindern ermöglichen. Eines davon ist die Bestimmung des Ideal Body Weight (IBW) aus einem Wachstumsdiagramm, wonach sich gemäß den Empfehlungen des British National Formulary (BNF) die Dosierung von Atracurium, Fentanyl, Lidocain, Tobramycin oder Vecuronium richten soll [56, 57]. Succinylcholin jedoch wird besser nach dem TBW dosiert [58, 59].

- Eine verminderte Plasmaeiweißbindung wird bei Neugeborenen durch die kompetitive Bindung von Bilirubin und freien Fettsäuren an Plasmaproteine verursacht. Daraus ergibt sich eine erhöhte freie Konzentration von Medikamenten mit hoher Plasmaeiweißbindung.
- Medikamente mit sehr starker Proteinbindung wie Ceftriaxon, Benzodiazepine, Ibuprofen, Furosemid, Digoxin oder Sulfonamide können Bilirubin wiederum

vom Albumin verdrängen und so zu Kernikterus oder Bilirubinenzephalopathie führen.

- Die Repetitionsdosen zur Aufrechterhaltung der erreichten Plasmakonzentration richten sich immer nach der Metabolisierungsrate.

Metabolismus (Verstoffwechslung, Biotransformation)

Die Biotransformation von Arzneimitteln erfolgt vorwiegend in Leber und Niere, um die Metaboliten anschließend mit Stuhl oder Urin auszuscheiden. Aufgrund der Art ihrer Verstoffwechslung kann sie in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen unterteilt werden:

- In Phase I entstehen durch Oxidation, Reduktion und Hydrolyse polare Metaboliten der Ausgangssubstanz.
- In Phase II entsteht durch eine Konjugationsreaktion (Glucuronyl-, Sulfo-, Acetyl- oder Methyltransferasen) eine hydrophilere Substanz.

Phase-I-Reaktion

Die Enzymaktivität dieser Reaktion ist bei Neugeborenen reduziert. Während der ersten 6 Lebensmonate steigt sie aber kontinuierlich an, um dann in den ersten Lebensjahren die Rate Erwachsener für manche Medikamente sogar zu übersteigen. Während der Adoleszenz verlangsamt sie sich wieder, um am Ende der Pubertät Erwachsenenwerte zu erlangen. Für andere Medikamente entspricht die Metabolisierungsrate bereits nach 2–4 Wochen der von Erwachsenen [60].

Phase-II-Reaktion

Die Phase-II-Enzyme erreichen die erwachsenentypische Aktivität erst nach 4–6 Monaten, mit von Substanz zu Substanz großer Variationsbreite:

- Die Reifung der für die Bilirubin- und Paracetamol-Metabolisierung verantwortlichen Enzyme erfolgt erst ab etwa 90 Tagen nach der Geburt [61].
- Die für die Glukuronidierung von Morphin verantwortlichen UDP-Glucuronyltransferasen funktionieren bereits in der 24. SSW. Hierbei korreliert die Morphin-clearance positiv mit dem Gestationsalter und erhöht sich ca. um das 4-Fache zwischen der 27. und 40. SSW. Die Glukuronidierung ist jedoch erst zwischen dem 2. und 6. Lebensmonat mit der Aktivität bei Erwachsenen vergleichbar. Dies macht bei der Analgesie Neugeborener Dosisreduktionen erforderlich [62].

Merke

Bei allen Medikamenten, die über Konjugationsreaktionen in der Leber ausgeschieden werden, ist bei Früh- und Neugeborenen mit einer deutlich längeren Halbwertszeit zu rechnen, da die Entwicklung der Phase-II-Enzymaktivität sowohl von der jeweiligen Isoform des Enzyms abhängt als auch substratspezifisch ist.

Das Cytochrom-P450-(CYP450-)Enzymsystem ist das wichtigste System für die Biotransformation von Medika-

► **Tab. 2** Enzyme des Cytochrom-P450-Enzymsystems und ihre Substrate [3].

CYP450-Enzym	Substrate	Besonderheiten
1A2	Koffein, Levobupivacain, Ropivacain, Theophyllin	in den ersten 1–3 Lebensmonaten praktisch nicht exprimiert; Cave: Dosisanpassung bei der Gabe von Koffein und Theophyllin erforderlich
2A6	Coumarin	mit 10 Monaten 10%, mit 1 Jahr 50% der Erwachsenenaktivität
2B6	Ketamin, Propofol	–
2C9	Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, Ketamin, Phenytoin, Propofol	sehr rasche „Enzymreifung“; bereits nach 1–6 Monaten ist die Aktivität ähnlich der von Erwachsenen
2D6	Codein, Lidocain, Metoprolol, Ondansetron, Tramal	in fetaler Leber praktisch nicht vorhanden; nach dem 1. Lebensmonat 20%ige Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen; reift im 3. Lebensjahr
2E1	Paracetamol zu NAPQI (hepatotoxischer Metabolit); Sevofluran	bis ca. 90 Tage nach der Geburt sehr geringe Aktivität; metabolisiert 3% des applizierten Sevoflurans
3A4	Amiodaron, Alfentanil, Bupivacain, Codein, Fentanyl, Flunitrazepam, Levobupivacain, Lidocain, Metronidazol, Midazolam, Nifedipin, Paracetamol, Sildenafil, Verapamil	nicht in fetaler Leber, nach 1. Lebensmonat ca. 30–40% Aktivität vom Erwachsenen; bei Frühgeborenen nochmals deutlich niedrigere Aktivität; Ausreifung im Laufe der kindlichen Entwicklung: häufige Therapiekontrolle und Dosisadjustierung für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite erforderlich
3A5	Midazolam	–
3A7		vornehmlich in fetaler und neonataler Leber mit entscheidender Rolle in der Biosynthese von Estriol, das für fetales Wachstum und Entwicklung wichtig ist; wird sukzessive von 3A4 ersetzt und ist 4 Wochen nach der Geburt praktisch nicht mehr nachweisbar

menten. Es kommt vorwiegend in der Leber, aber auch anderen Organsystemen wie dem Darm vor und ist durch den Einbau von Sauerstoff in lipophile Substanzen Katalysator für die Phase-I-Metabolisierung [11]. Die Enzyme sind, wie in ► **Tab. 2** dargelegt, auf die Metabolisierung unterschiedlicher Medikamente spezialisiert und unterliegen in der ersten Lebensphase großen Veränderungen.

Merke

Die Eliminations-HWZ von Midazolam, die bei Erwachsenen bei 1,9 h liegt, steigt aufgrund der noch nicht ausgereiften Hydroxylierung durch CYP3A4 und CYP3A5 bei Neugeborenen auf 4–6 h und bei Frühgeborenen auf bis zu 22 h an.

Koadministration von Erythromycin oder Ketoconazol führt zu erhöhtem Midazolamspiegel bis hin zu Bewusstseinsverlust bei Neugeborenen [63].

Aus anästhesiologischer Sicht ist das CYP450-Enzymsystem auch deshalb von Bedeutung, weil es häufig notwendig ist, um aus Prodrugs wirksame Medikamente entstehen zu lassen. So wird beispielsweise aus Dikaliumclorazepat (Tranxilium) das wirksame Diazepam.

Anhand der Aktivität im CYP450-Enzymsystem können je nach Funktionalität der Allele verschiedene Metabolisierungstypen unterschieden werden (im eigentlichen Sinne ist dies Pharmakogenetik):

- Zu den Extensive Metabolizern zählen 80% aller Menschen mit funktionsfähigen Allelen in physiologischer Konzentration.
- Poor bzw. Intermediate Metabolizer bauen das Medikament nicht bzw. verlangsamt ab.

- Ultrarapid Metabolizern verstoffwechseln das Medikament hingegen so rasch, dass überhaupt keine oder nur eine schwache Wirkung resultieren kann.

Kinder aus Ostafrika wie Äthiopier sind häufig Ultrarapid Metabolizer von CYP2D6 und damit der in ► **Tab. 2** aufgeführten Medikamente.

Merke

Die Aktivität der CYP450-Enzyme kann durch Medikamente zusätzlich gesteigert werden und führt dann zu einer Verminderung der Konzentration und Wirkung der Substrate. Ebenfalls ist eine Hemmung mit Steigerung der Konzentration und Wirkung der Substrate möglich.

Beispiel CYP3A4:

- induzierbar durch: Dexamethason, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut u. a.
- hemmbar durch: Ketoconazol, Erythromycin, Cimetidin, Grapefruit, Verapamil, Voriconazol u. a.

Merke

Codein ist bei Neugeborenen aufgrund des Fehlens von CYP2D6 und der damit fehlenden Metabolisierung zu Morphin ungeeignet. Bei 5–8% der europäischen und 20–25% der japanischen Kinder entsteht kein Morphin aus Codein, sie sind Poor Metabolizern. Es entsteht kein analgetischer Effekt [60].

Ein organunabhängiger Metabolismus erfolgt für mehrere Medikamente durch Esterasen. Durch die Butyryl-Cholinesterase werden Succinylcholin und Mivacurium abge-

baut. Bei Säuglingen unter 6 Monaten ist deren Konzentration noch vermindert, die Wirkdauer (5–10 min bzw. 15–20 min) aber trotzdem nicht verlängert. Bei Kindern, die heterozygot für eine der abnormen Genvarianten sind, verlängert sich die Wirkdauer um wenige Minuten, bei homozygoten auf 2–4 h [64–66].

Hauptsächlich durch die Esterasen im Erythrozytenzytosol erfolgt der Metabolismus von Esmolol. Remifentanyl wird durch die unspezifische Gewebe- und Plasmaesterase abgebaut. Dieser Abbau ist immer gewährleistet, auch bei Kindern mit Pseudocholinesterasemangel. Auch bei Leber- oder Niereninsuffizienz bleibt so die Pharmakokinetik unverändert [22,67].

Die Hofmann-Elimination, ein Temperatur- und pH-Wert abhängiger Spontanzerfall, sorgt bei Cisatracurium und Atracurium (2/3 Esterhydrolyse) für eine altersunabhängige Metabolisierung, die Wirkdauer beträgt 45–60 min [68,69]. Bei Neugeborenen tragen außer reduzierten Phase-I- und -II-Reaktionen auch verminderte Esteraseaktivität und hepatischer Blutfluss zu den reduzierten Metabolisierungsraten bei.

Exkretion (Ausscheidung)

Die Metaboliten von Medikamenten werden renal, biliär oder pulmonal ausgeschieden.

Aufgrund ihrer unreifen Nierenfunktion können Neu- und insbesondere Frühgeborene hinsichtlich der Medikamentendosierung wie Erwachsene mit Niereninsuffizienz betrachtet werden. Der renale Blutfluss ist bei der Geburt niedrig (40 ml/min) und erreicht Erwachsenenwerte von 1200 ml/min im Alter von 1 Jahr. Ähnlich verhält es sich mit der GFR mit einem Anstieg von 10–20 ml/min/m² bei der Geburt auf 20–30 ml/min/m² im Alter von 2–3 Tagen und auf Erwachsenenwerte von 70 ml/min/m² im Alter von 3–5 Monaten. Die differenzierten Tubulusfunktionen erreichen erst nach 1 Jahr die erwachsenentypische Leistungsfähigkeit. Insbesondere in den ersten 3 Tagen kommt es so bei allen Medikamenten mit hoher renaler Clearance zu einer verlängerten Wirkdauer [3, 11, 70].

Die biliäre Ausscheidung ist vor allem für Substanzen mit einem Molekulargewicht > 500 g/mol von Bedeutung. Die Eliminationsmechanismen sind in den ersten Lebensmonaten noch deutlich eingeschränkt funktionsfähig.

Pulmonal werden vor allem Inhalationsanästhetika abgeatmet. Da die alveoläre Konzentration im Vergleich zur FRC hoch ist, erfahren inhalierte Substanzen in den Alveolen sowohl beim An- als auch beim Abfluten eine schnellere Konzentrationsänderung als beim Erwachsenen [71].

Metabolisierung und Ausscheidung können als Elimination zusammengefasst werden. Die Clearance (Cl) be-

► **Tab. 3** Altersabhängige Unterschiede der Pharmakokinetik von Hypnotika sowie Opioiden [73,74].

Altersgruppe	Verteilungsvolumen [ml/kg]	Eliminations-HWZ [min]	Clearance [ml/min/kg]
Thiopental			
Neugeborenes	3 600	2 160	1
(Klein-)Kind	2 100	366	7
Propofol			
Neugeborenes	3 700 (1 330–8 000)	–	14 (4–78)
(Klein-)Kind	9 500–9 700	188–398	34–53
Ketamin			
Neugeborenes	3 720	184	14
(Klein-)Kind	2 800	125	22
Midazolam			
Neugeborenes	1 000	391	2
(Klein-)Kind	1 290	70	9
Morphin			
Neugeborenes	2 800	390	8
(Klein-)Kind	2 800	120	24
Fentanyl			
Neugeborenes	5 100	320	18
(Klein-)Kind	2 250	195	12
Remifentanyl			
Neugeborenes	325	4	90
(Klein-)Kind	213	5	59

Die Angabe der Mittelwerte versteht sich unter Berücksichtigung der Tatsache, dass alle Parameter eine große Varianzbreite innerhalb der Patientenpopulation aufweisen. HWZ: Halbwertszeit.

schreibt die Menge an Substrat, die von Leber und Niere in einem definierten Zeitraum eliminiert wird:

$$\text{totale Pharmakon-Cl (ml/kg/min)} = \text{renale Cl (Kreatinin-Clearance)} + \text{hepatische Cl}$$

Nach einer Reifungsphase von Niere und Leber erreicht die Gesamtclearance im Kleinkindalter oft ein absolutes Maximum, sodass Repetitionsdosen hier zu niedrig verabreicht werden und zu insuffizienten Therapien führen. Dies wird auch als Toddler-Overshoot bezeichnet. Zu beachten ist, dass die Clearance von Leber und Niere immer abhängig von der Perfusion sind [51].

Reziprok zur Clearance ist die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$): Sie beschreibt die Zeit, in der der Körper die Hälfte des Medikaments eliminiert. Je geringer die Clearance und je höher das Verteilungsvolumen V_d , desto länger ist die Halbwertszeit. Nach 4–5 Halbwertszeiten sind 94–97% der Medikamente entfernt. Sie variiert zwischen Neugeborenen und Kleinkindalter je nach Medikament um das bis zu 5-Fache (► **Tab. 3**) [72]. Die Eliminationshalbwertszeit der organunabhängig abgebauten Medika-

mente ist auch bei Kindern altersunabhängig. Bei Remifentanyl bleibt die kontextsensitive Halbwertszeit so auch nach langer Infusion bei ca. 4 Minuten, die Clearance ist bei Kindern < 2 Monaten bezogen auf das Körpergewicht sogar erhöht [22, 67].

Bei Fentanyl ist zu beachten, dass es aus dem Magen-Darm-Trakt sowie aus dem Fettgewebe rezirkulieren kann. Deshalb ist auch noch lange nach Narkoseende eine Atemdepression möglich. Chronische Nieren- und Lebererkrankungen verändern die Pharmakokinetik nicht [22].

Schlussfolgerung

Eine initiale Dosierung, die aufgrund der Pharmakokinetik altersgerecht an das Körpergewicht adaptiert wurde (mg/kgKG-Dosierung), also einer Dosierung linear zum Körpergewicht entspricht, ist in den meisten Fällen im klinischen Alltag adäquat. Für die nachfolgenden Erhaltungsdosen, die von der Clearance abhängen, ist dann aber eine Dosierungsanpassung an weitere individuelle Faktoren wie Körpermuskel- und Fettanteil sowie Komedikation angebracht, was eher einer Dosierung proportional zur 0,75ten Potenz vom Körpergewicht entspräche.

Im klinischen Alltag ermöglicht eine heuristische Herangehensweise, also die Erfahrung des Behandelnden, gepaart mit dem Wissen um Pharmakokinetik und interindividuelle Unterschiede im Stoffwechsel (geschlechts-, ethnisch- und körperbaubedingt) eine adäquate Dosisfindung in jedem Lebensalter.

KERNAUSSAGEN

- Körperwasser- und Fettanteil, Plasmaeiweißbindung, Herzzeitvolumen, Atemminutenvolumen, Körperoberfläche, Nieren- und Leberfunktion sind wichtige Parameter, welche die Verstoffwechslung beeinflussen.
- Insbesondere bei Früh- und Neugeborenen sind die Besonderheiten im Cytochrom-P450-Enzymsystem bei der Medikamentenauswahl und -dosierung zu beachten.
- Vor allem Substanzen mit hoher renaler Clearance unterliegen nach der Geburt einer reduzierten Exkretion.
- Die Eliminations-Halbwertszeit ist stark Substanz- und Altersabhängig und muss vor allem bei repetitiver Gabe beachtet werden.
- Genaue Kenntnisse der altersspezifischen Pharmakokinetik zusammen mit dem Wissen um patientenspezifische Besonderheiten und Komedikationen ermöglichen eine durch die Heuristik geprägte individuelle Medikamentenapplikation.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autoren/Autorinnen



Frank Fideler

Dr. med. DESA. 1993–2000 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin sowie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. 2000–2005 Facharztausbildung Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Tübingen. Bereichsleiter der Kinderanästhesie. Klinische Schwerpunkte sind Kinderanästhesie, Regionalanästhesie sowie ultraschallgesteuerte Verfahren, letztere in Verbindung mit der Tätigkeit als DEGUM-Kursleiter.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Frank Fideler, DESA

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel.: 0 70 71/2 98 65 64, Fax: 0 70 71/29 55 22
frank.fideler@med.uni-tuebingen.de

Literatur

- [1] Sury MR, Arumainathan R, Belhaj AM et al. The state of UK paediatric anaesthesia: a survey of National Health Service activity. *Paediatr Anaesth* 2015; 25: 1085–1092
- [2] Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 395–404
- [3] Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19: 262–276
- [4] Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D et al. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267–272
- [5] Marshall J, Rodarte A, Blumer J et al. Pediatric pharmacodynamics of midazolam oral syrup. *Pediatric Pharmacology Research Unit Network. J Clin Pharmacol* 2000; 40: 578–589
- [6] de Martino M, Chiarugi A, Boner A et al. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs* 2017; 77: 1295–1311
- [7] Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 1991; 13: 1–23
- [8] Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D et al. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *Br J Anaesth* 2004; 92: 208–217
- [9] Gupta S, Gadani H, Kedia S. Is premedication with midazolam more effective by the sublingual than the oral route? *Anesth Essays Res* 2011; 5: 43–47
- [10] Arenas-Lopez S, Mulla H, Manna S et al. Enteral absorption and haemodynamic response of clonidine in infants post-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 964–969
- [11] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–1167
- [12] Dubus JC, Vecellio L, De Monte M et al. Aerosol deposition in neonatal ventilation. *Pediatr Res* 2005; 58: 10–14
- [13] Fink JB. Aerosol delivery to ventilated infant and pediatric patients. *Respir Care* 2004; 49: 653–665

- [14] Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z et al. Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58: 745–748
- [15] Lerman J. Inhalation agents in pediatric anaesthesia – an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 221–226
- [16] Sarner JB, Levine M, Davis PJ et al. Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology* 1995; 82: 38–46
- [17] Costantino HR, Iillum L, Brandt G et al. Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. *Int J Pharm* 2007; 337: 1–24
- [18] Del Pizzo J, Callahan JM. Intranasal medications in pediatric emergency medicine. *Pediatr Emerg Care* 2014; 30: 496–501; quiz 2–4
- [19] Inthavong K, Fung MC, Yang W et al. Measurements of droplet size distribution and analysis of nasal spray atomization from different actuation pressure. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015; 28: 59–67
- [20] Dahmani S, Michelet D, Abback PS et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 636–652
- [21] Fantacci C, Fabrizio GC, Ferrara P et al. Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to pediatric Emergency Room. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 217–222
- [22] Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G et al. Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 125–149
- [23] Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM et al. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: a 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology* 2001; 94: 385–389
- [24] Tetelbaum M, Finkelstein Y, Nava-Ocampo AA et al. Back to basics: understanding drugs in children: pharmacokinetic maturation. *Pediatr Rev* 2005; 26: 321–328
- [25] Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Intramuscular injection of drugs. *N Engl J Med* 1976; 295: 542–546
- [26] Green SM, Hummel CB, Wittlake WA et al. What is the optimal dose of intramuscular ketamine for pediatric sedation? *Acad Emerg Med* 1999; 6: 21–26
- [27] Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: an update. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 91–97
- [28] Rutter N. Percutaneous drug absorption in the newborn: hazards and uses. *Clin Perinatol* 1987; 14: 911–930
- [29] Berde C. Regional anesthesia in children: what have we learned? *Anesth Analg* 1996; 83: 897–900
- [30] Lillieborg S, Otterbom I, Ahlen K. Topical anaesthesia in neonates, infants and children. *Br J Anaesth* 2004; 92: 450; author reply 450–451
- [31] Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR et al. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998; 101: E1
- [32] Mazoit JX. Local anesthetics and their adjuncts. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 31–38
- [33] Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A et al. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 211–216
- [34] Bosenberg AT, Thomas J, Cronje L et al. Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 739–749
- [35] Hansen TG, Ilett KF, Reid C et al. Caudal ropivacaine in infants: population pharmacokinetics and plasma concentrations. *Anesthesiology* 2001; 94: 579–584
- [36] Luz G, Wieser C, Innerhofer P et al. Free and total bupivacaine plasma concentrations after continuous epidural anaesthesia in infants and children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 473–478
- [37] Bajwa SJ, Kaur J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anaesthesia: A systematic review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 530–539
- [38] Gunter JB. Benefit and Risks of Local Anesthetics in Infants and Children. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 649–672
- [39] Habre W, Bergesio R, Johnson C et al. Pharmacokinetics of ropivacaine following caudal analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 143–147
- [40] Oda Y. Pharmacokinetics and systemic toxicity of local anesthetics in children. *J Anesthesia* 2016; 30: 547–550
- [41] Calder A, Bell GT, Andersson M et al. Pharmacokinetic profiles of epidural bupivacaine and ropivacaine following single-shot and continuous epidural use in young infants. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 430–437
- [42] Walker SM, Yaksh TL. Neuraxial analgesia in neonates and infants: a review of clinical and preclinical strategies for the development of safety and efficacy data. *Anesth Analg* 2012; 115: 638–662
- [43] Lejus C, Schwoerer D, Furic I et al. Fentanyl versus sufentanil: plasma concentrations during continuous epidural postoperative infusion in children. *Br J Anaesth* 2000; 85: 615–617
- [44] Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth* 2010; 105 (Suppl. 1): i16–i23
- [45] Rowney DA, Doyle E. Epidural and subarachnoid blockade in children. *Anaesthesia* 1998; 53: 980–1001
- [46] Anderson BJ, Meakin GH. Scaling for size: some implications for paediatric anaesthesia dosing. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 205–219
- [47] Puig M. Body Composition and Growth. In: Walker WA, Watkins JB, eds. *Nutrition in Paediatrics*. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc.; 1997: 44–62
- [48] Hummler HD, Kirchheiner J, Seeringer A, Hübler A. Pharmakotherapie in der Neugeborenenzeit. In: Jorch G, Hübler A, Hrg. *Neonatalogie*. Stuttgart: Thieme; 2015
- [49] Lerman J, Strong HA, LeDez KM et al. Effects of age on the serum concentration of alpha 1-acid glycoprotein and the binding of lidocaine in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 219–225
- [50] Gaynor J, Ansermino JM. Paediatric total intravenous anaesthesia. *BJA Educ* 2016; 16: 369–373
- [51] Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs* 2015; 29: 543–563
- [52] Driessen JJ, Robertson EN, Van Egmond J et al. The time-course of action and recovery of rocuronium 0.3 mg x kg(-1) in infants and children during halothane anaesthesia measured with acceleromyography. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 493–497
- [53] Meretoja OA, Taivainen T, Erkola O et al. Dose-response and time-course of effect of rocuronium bromide in paediatric patients. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 11 (Suppl.): 19–22
- [54] Wierda JM, Meretoja OA, Taivainen T et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic modelling of rocuronium in infants and children. *Br J Anaesth* 1997; 78: 690–695
- [55] Carasco CF, Fletcher P, Maconochie I. Review of commonly used age-based weight estimates for paediatric drug dosing

- in relation to the pharmacokinetic properties of resuscitation drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 849–856
- [56] Anderson BJ, Holford NH. What is the best size predictor for dose in the obese child? *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 1176–1184
- [57] Collier H, Nasim M, Gandhi A. Prescribing in obese children: how good are paediatricians? *Arch Dis Child* 2017; 102: 61–62
- [58] Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010; 15: 94–109
- [59] Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker KC et al. Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 678–685
- [60] Blake MJ, Castro L, Leeder JS et al. Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 123–138
- [61] Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K et al. Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 402–407
- [62] Choonara I, Lawrence A, Michalkiewicz A et al. Morphine metabolism in neonates and infants. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 434–437
- [63] Burtin P, Jacqz-Aigrain E, Girard P et al. Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56 (6 Pt 1): 615–625
- [64] Woelfel SK, Brandom BW, McGowan FX jr. et al. Clinical pharmacology of mivacurium in pediatric patients less than off years old during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 713–720
- [65] Goudsouzian N. Mivacurium in infants and children. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 183–190
- [66] Cook DR, Gronert BJ, Woelfel SK. Comparison of the neuromuscular effects of mivacurium and suxamethonium in infants and children. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 106: 35–40
- [67] Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001; 93: 1393–1401, table of contents
- [68] Tobias JD. A prospective evaluation of the continuous infusion of cis-atracurium for neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit patient: efficacy and dosage requirements. *Am J Ther* 1997; 4: 287–290
- [69] Odetola FO, Bhatt-Mehta V, Zahraa J et al. Cisatracurium infusion for neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: A dose-finding study. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 250–254
- [70] Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 67–76
- [71] Goa KL, Noble S, Spencer CM. Sevoflurane in paediatric anaesthesia: a review. *Paediatr Drugs* 1999; 1: 127–153
- [72] Anderson BJ. Pharmacology in the very young: anaesthetic implications. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 261–270
- [73] Booker P. Intravenous Agents. In: Sumner E, Hatch DJ. *Paediatric Anaesthesia*. 2nd ed. London: Arnold; 2000: 131
- [74] Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R et al. Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 1028–1034

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0853-5456>
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2019; 54: 496–506 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0939-2661