

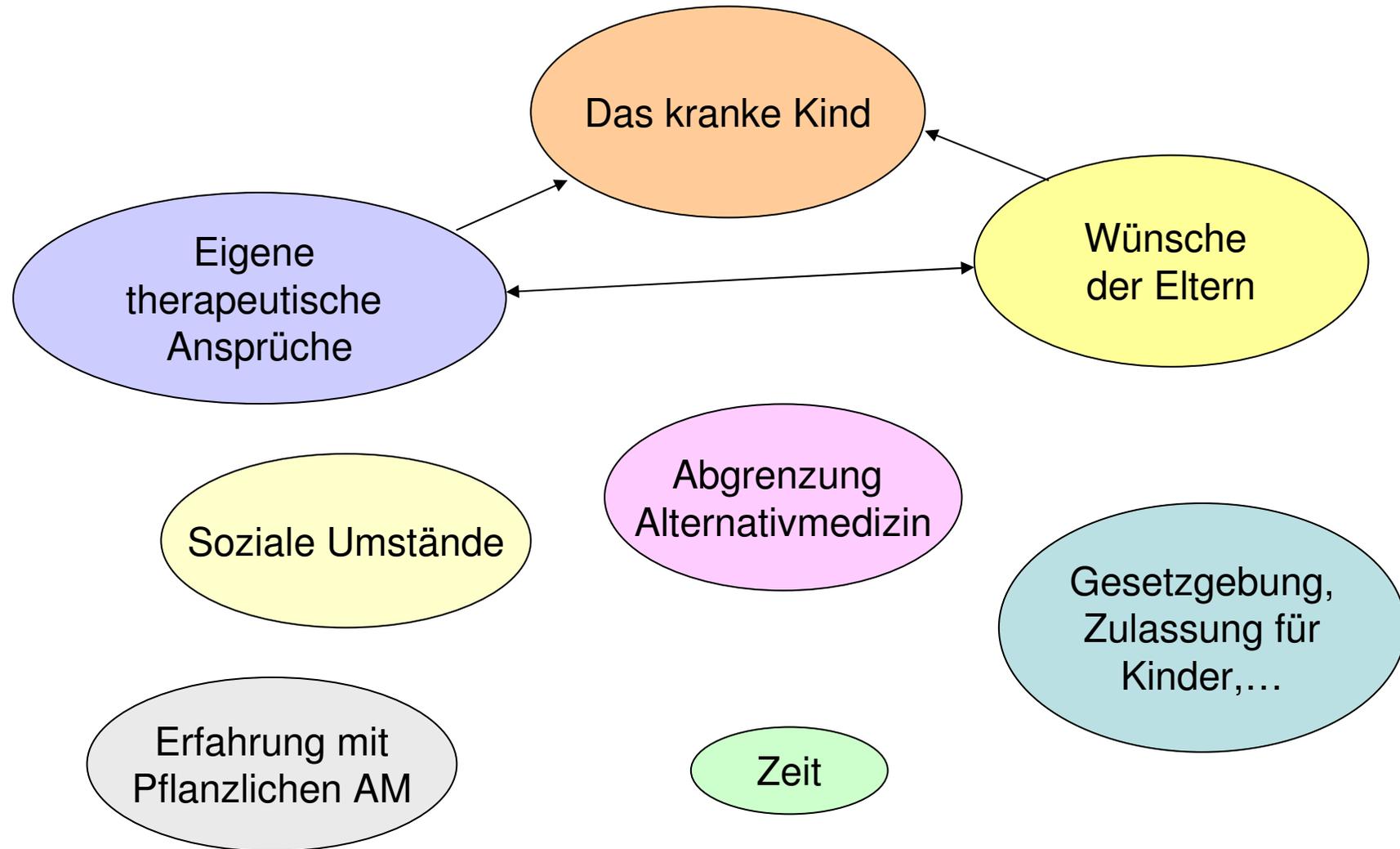
Phytotherapie – Pädiatrie

Wissensfortschritte im 21. Jahrhundert

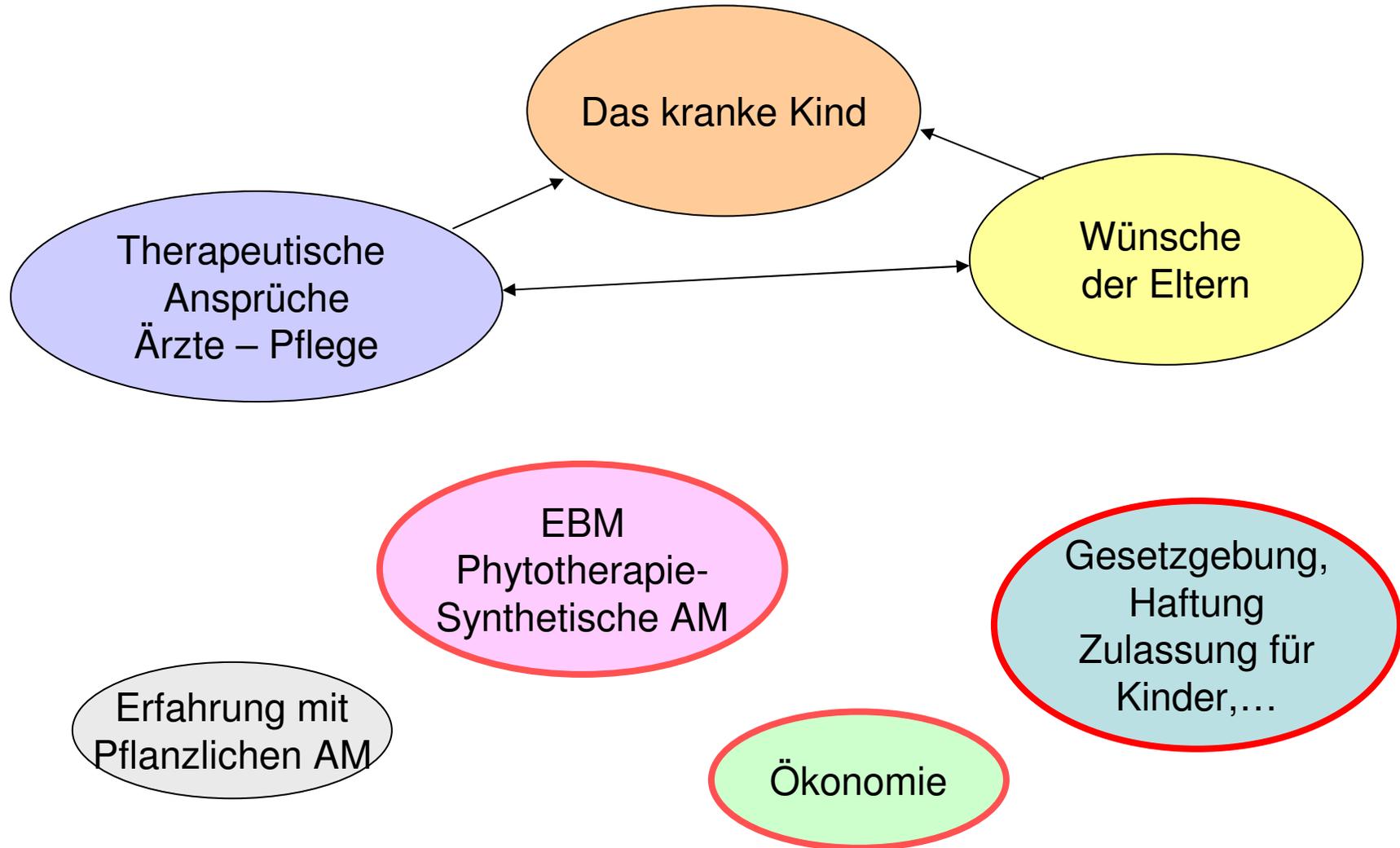
U. Kastner
Wien



Stellung der Phytotherapie in der Pädiatrischen Praxis



Stellung der Phytotherapie im klinisch - pädiatrischen Alltag



Phytotherapie im Spannungsfeld der Pädiatrie

- **Lange Erfahrung / hoher Anteil an Selbstmedikation**
- **Wenig zugelassene Phytopharmaka**

Probleme im Pädiatrischen Alltag

- Ärztliche Verschreibung meist „off-label“ use
- kaum klin. Studien an pädiatrischen Patienten - EBM?
- zumeist keine oder geringe Kostenübernahme durch die Kassen

EU-Verordnung EC 1901/2006 über Kinderarzneimittel ?Intention - Umsetzung?

- In Kraft seit 26.1.2007 in allen EU-Ländern
- Ziel -- primäre Intention
Kindern hochwertige, sichere und wirksame Arzneimittel zur Verfügung zu stellen und eine nicht sachgerechte Behandlung von Kindern zu vermeiden
- derzeit je nach Indikation 50-90% der Kinderarzneimittel im „off-label use“



EU-Verordnung EC 1901/2006 über Kinderarzneimittel Kernforderungen

- **Neuzulassungen von Arzneimitteln**

Pädiatrisches Prüfkonzept muss mit den Zulassungsunterlagen vorgelegt werden, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für die Anwendung an Kindern (in allen 5 Altersgruppen!) beschrieben wird – daran sind Begünstigungen bei der Zulassung geknüpft

- **Ausnahmen**

Generika

Arzneimittel mit „well established use“

Homöopathika

traditionelle pflanzliche Arzneimittel

„biosimilars“

Studien für Phytopharmaka an Kindern

Problemstellung

- Pädiatrisches Patientengut begrenzt
- Krankheitsbilder meist schwer klinisch faßbar
- Umsetzung der Studien im ambulanten Setting oder im Niedergelassenen Bereich erforderlich - Partner?
- Ethische Aspekte
- Einwilligungsbereitschaft der Eltern
- Wirtschaftliche Aspekte...

HMPC - Anwendungsbeschränkungen

Phytotherapie in der Kinderheilkunde

- HMPC (Ausschuß für Pflanzliche Arzneimittel) der EMA: Monographien mit Anwendungsbeschränkungen für Kinder unter 12/18 Jahren
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1247635>
- Auflistung von Drogen zum systemischen und topischen Einsatz bei Kindern mit entsprechendem Bezug auf Monographien (Kommission E, ESCOP, HMPC)
- **Da keine ausreichende Datenlage keine einzige Droge für Anwendung <4 Jahren empfohlen**

Drogen – Zubereitungen – Extrakte **Magistrale Zubereitungen**

Einzelherstellung für Patienten

nach Angaben eines Arztes

zur Verabreichung an seinen Patienten unter
unmittelbarer persönlicher Verantwortung und vom
Apotheker zubereitet

braucht nach §11 (2) AMG keine Zulassung.

Phytotherapie in der Kinderheilkunde

Dosierung im Kindesalter

- Pharmakokinetisches Profil abhängig vom Lebensalter
- Wenig klare Richtlinien zur Dosierung
 - **Kooperation Phytotherapie (3. Auflage 2002, Bonn)**
- Annäherung zur Dosisberechnung
 - Dosierungsempfehlungen (*Austria Codex*)
 - Alter, Gewicht, Körperoberfläche
 - $DK = (4 \times \text{Jahre}) + 20 = \%DE$ • $DK = DE / 1100 \times 1,5 \times \text{kg}$
 - Faustregel (*Schilcher*)
 - unter 12 Jahre: Erwachsenenendosis \times $[\text{Alter} / \text{Alter} + 12]$
 - 12-18 Jahre: Erwachsenenendosis \times 0,5 (0,75)
 - Faustregel (*ÖAB*)
 - 5% der Erwachsenenendosis pro Lebensjahr

$$MD_k = (MD_E \times 5 \times LJ) : 100$$

Phytopharmaka besitzen eine große therapeutische Breite !!

Tab.1: Dosierungsempfehlung – Kooperation Phytopharmaka 2002

Droge	0-1J.	>1-4J.	>4-10J.	>10-16J
Salbeiblätter (TD)	-	1-3g	3-4g	4-6g
Salbeiöl (TD)	-	-	0,1-0,2g	0,1-0,3g
Thymiankraut (ED)	0,5-1g/Tasse	1-2g/Tasse	1-2g/Tasse	1-2g/Tasse
Thymiankraut- fluidextrakt (ED)	-	0,4-1g	0,5-1,3g	1-2g
Spitzwegerichkraut (TD)	-	1-2g	2-4g	3-6g
Eibischwurzel (TD)	-	1,5-3g	3-4g	4-6g
Eibischwurzelsirup (TD)	-	2-4g	4-6g	6-10g
Isländisches Moos	-	1-2g	2-4g	4-6g
Malvenblüten (TD)	1g	1-2g	2-4g	4-5g
Malvenblätter (TD)	1g	1-2g	2-4g	4-5g
Wollblumenblüten (TD)	0,5-1g	1-2g	2-3g	3-4g
Kamillenblüten topisch flüssig	3-10%	3-10%	3-10%	3-10%
Eukalyptusöl (ED – Tropfen auf Kopfkissen)	-	4-6ggt	4-6ggt	4-6ggt

Phytotherapie in der Kinderheilkunde

Ethanolhältige Arzneiformen

- Flüssige Phytopharmaka mit 15-45Vol.-% Ethanol
- **Widmark-Formel**
 - $\text{g/L } (\text{‰}) = \text{g (Ethanol)} / [\text{kg (KG)} \times r \text{ (red. KG)}]$
 - $r = \text{Männer (0,7), Frauen (0,6), Kinder (0,6),}$
 - Säuglinge und Kleinkinder (0,75-0,8)
- **Blutalkoholgehalt** bei 5kg schwerem Säugling nach Aufnahme von 20gggt (ca. 1 ml = ungefähr 0,94 g) eines 45v/v% Phytopharmakons
 - $45\text{v/v}\% = 37,8\text{m/m}\%$
 - 1ml Arzneimittel enthält 0,36g Ethanol
 - Ethanolkonzentration im Blut: $0,36 : (5 \times 0,8) > 0,09\text{‰}$
 - Abbau eines Erwachsenen $0,09\text{-}0,13 \text{ g/kg KG/h}$, ca. $0,25 \text{ ‰} / \text{Stunde}$ > nach 22min. abgebaut
 - toxischer Bereich $>1 \text{ ‰}$

Aber: Neugeborene und Säuglinge bis zum 10.Monat
Aktivität der Alkoholdehydrogenase fehlend bis gering
dennoch Eliminationskinetik bis zu $0,3 \text{ g/kg Körpergewicht pro Stunde}$

Alternative Lösungsvermittler

- Propylenglykol, Sorbitol >> **Cave** Intoxikation !!



HMPC Empfehlungen

Ethanolhaltige Arzneimittel für Kinder

- Herbal Committee (HMPC) der EMA 2010
„Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products used in children“
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/8511408enfin.pdf>
- Demnach soll bei Kindern die Ethanolkonzentration im Blut nach Anwendung eines Arzneimittels 0,125 ‰ nicht übersteigen.
Als toxische Konzentration wird 1 ‰ angesehen.
- bislang keine europäischen Richtlinien zu Sicherheitslimits

EMA-Empfehlungen

Alkoholische Zubereitungen für Kinder

- Die Verabreichung von Alkohol an Kinder sollte minimiert werden.
- **Alkohohaltige Arzneimittel sollten nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden, außer es liegt eine ausreichende Begründung vor.**
- Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die Alkohol beinhalten, soll vermieden werden.
- Das Dosierungsintervall sollte möglichst lange sein, um die Akkumulation von Ethanol im kindlichen Organismus zu verhindern.
- **Die Anwendungsdauer von Ethanol-haltigen pflanzlichen Arzneimitteln soll für Kinder unter 6 Jahren maximal 1 Woche betragen.**
- Nach einer Einzeldosis soll die Ethanolkonzentration im Blut 0,125 ‰ nicht übersteigen.
- **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.

Ethanol in Herbal Medicinal Products for Children

Working Group „Efficacy and Safety“ Kooperation
Phytopharmaka, Bonn

Conclusion

„Without doubt, the intake of considerable amounts of ethanol by children represents a risk. However, in all assessments the dose is the decisive factor for the relevance of the risk. As nowhere a health risk by intake of e.g. apple juice or kefir is discussed, the risk of ethanol-containing herbal medicinal products is negligible when used at the recommended dose.

Phytotherapie in der Kinderheilkunde
Häufige Indikationsgebiete und Drogen
„die Klassiker“

Gastrointestinale Störungen

Kamille, Fenchel, Anis, Kümmel,
Leinsamen, Flohsamen, Pfefferminze
Karotten, Heidelbeere,..

Infektionen der Atemwege

Primel, Efeu, Thymian, Königskerze, Spitzwegerich,
Huflattich, Malve, (Sonnentau)...

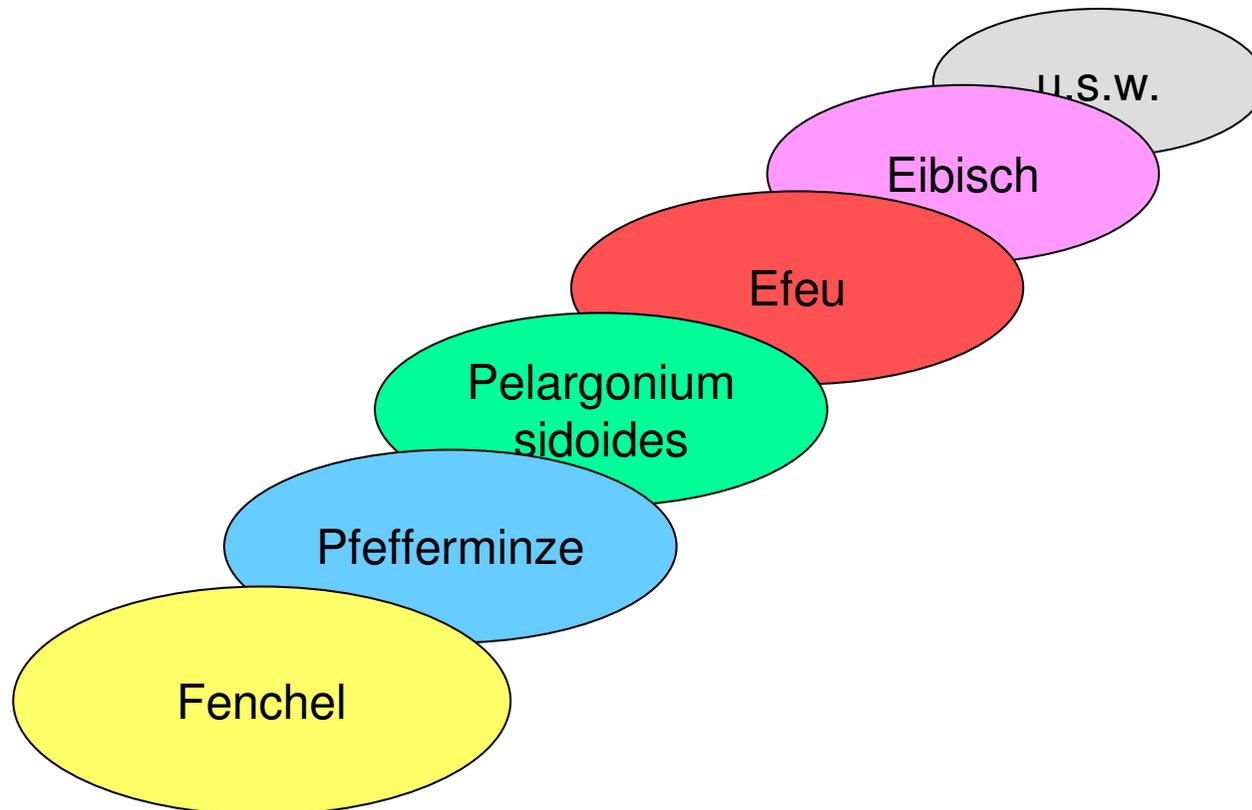
Hauterkrankungen

Kamille, Eichenrinde, Zauberstrauch, Malve,
Ringelblume, Stiefmütterchen, (Arnika, Perubalsam),..

Psychovegetative Befindlichkeitsstörungen

Hypericum, Passionsblume, Baldrian, Melisse, Hopfen,..

Phytotherapie in der Kinderheilkunde
Häufige Indikationsgebiete und Drogen
? Wissensfortschritte im 21. Jahrhundert ?



Fencheltee - Schreibaby

- Ca. 20-30% aller Säuglinge in den ersten 3 Monaten
- Regulations- und Interaktionsstörung
- Definition:
 - Schreien an mindestens an 3 Tagen pro Woche über 3 Stunden täglich
 - Beginn meist in der 2. Lebenswoche
 - Verhalten länger als 3 Wochen

Therapieansätze

Aufklärung

Gesprächstherapie

Handling

Medikamentöse Therapie: Synthetika - [Phytotherapie](#)

Fencheltee - Estragol -Datenlage

Foeniculum vulgare ssp. vulgare var. vulgare (lt. EUAB max. 5% Estragol)
Foeniculum vulgare ssp. vulgare var. dulce (lt. EUAB max. 10% Estragol)

100ml Fencheltee aus 6g Fenchelfürchten enthalten 0,4mg Estragol

- **Toxikologische Studien an Mäusen mit der Reinsubstanz Estragol:**
cancerogenes und genotoxisches Potential
ab einer Dosierung von 1g/kgKG
- **EMA Empfehlung**, Reaktion unterschiedlicher Behörden

Rezente klinische Studien – Fenchel und Säuglingskoliken:

Alexandrovich I. et al: Altern Ther Health Med: 9 (2003), 58-61

Savino F. et al Phytother Res: 19 (2005) 335-40

ABER **keine Erwähnung von Phytotherapeutika** in einer rezenten Übersichtsarbeit

Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies

Journal of Paediatrics and Child Health **48** (2012) 128–137

Expertenmeinung – traditionelles Wissen



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 23 November 2005
Doc Ref: EMEA/HMPC/137212/2005

**COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS
(HMPC)**

FINAL

**PUBLIC STATEMENT ON THE USE OF HERBAL MEDICINAL
PRODUCTS CONTAINING ESTRAGOLE**

For these reasons it is concluded that the present exposure to ES resulting from consumption of herbal medicinal products (short time use in adults at recommended posology) does not pose a significant cancer risk.

Nevertheless, further studies are needed to define both the nature and implications of the dose-response curve in rats at low levels of exposure to ES. In the meantime exposure of ES to sensitive groups such as young children, pregnant and breastfeeding women should be minimised.

Toxicological assessment of preparations for topical and external use needs further investigation because data on absorption through the skin are missing.

Folium Menthae piperitae

Kindliches Reizdarmsyndrom

- Gipfel zwischen 5. und 15. Lebensalter
 - meist periumbilikale Schmerzen
 - Beschwerdebild unabhängig von Nahrungsmitteln
 - wechselnde Stuhlkonsistenz
 - (Schul-)Alltag oft nicht bewältigbar
- Pathogenese:
Imbalance physiologischer Darmdehnung - Schmerzbewältigung



Therapieansätze: Psychotherapie, medikamentöse Therapie

Pfefferminzöl

Kline RM et al.: J Pediatr. 138, 125-8, 2001

- kontrollierte Studie
 - n=42, Kinder
 - Einnahme über 2 Wochen
 - 3x tgl. orale Applikation
- Verbesserung der Symptomatik
 - 71% Verum versus
 - 43% Placebo, $p < 0,002$



Systematischer Review (Ford AC et al. BMJ, 2008; 337)

von randomisierten, kontrollierten Studien an Erwachsenen

Pfefferminzöl > Spasmolytika > Faserreiche Kost

kindliches „Reizdarmsyndrom“

- Pfefferminzöl verkapselt
(0,2ml Oleum Menthae piperitae)
- Lokaler dosisabhängiger
muskelrelaxierender Effekt
- Interaktion von Menthol mit
spannungsabhängigen Ca-Kanälen
- spasmolytische Wirkung v.a. am Colon
- Empfohlene Einnahme für 2 Wochen
- Begleitende Maßnahmen:
Psychotherapie – Schmerzbewältigung

Akute Gastroenteritis

Karottensuppe nach *Moro*

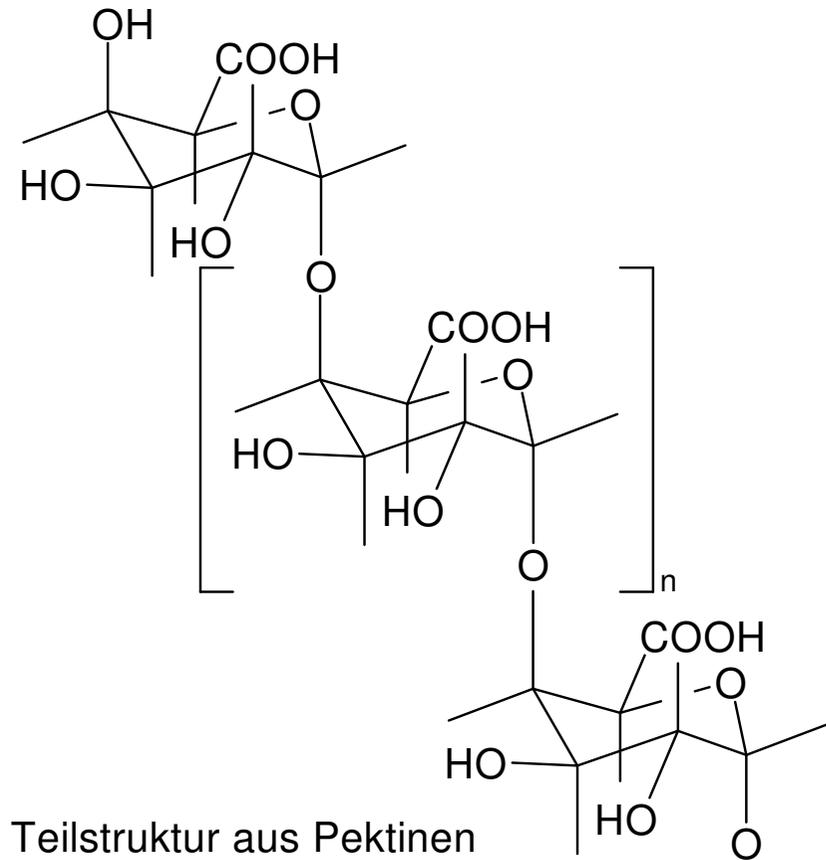
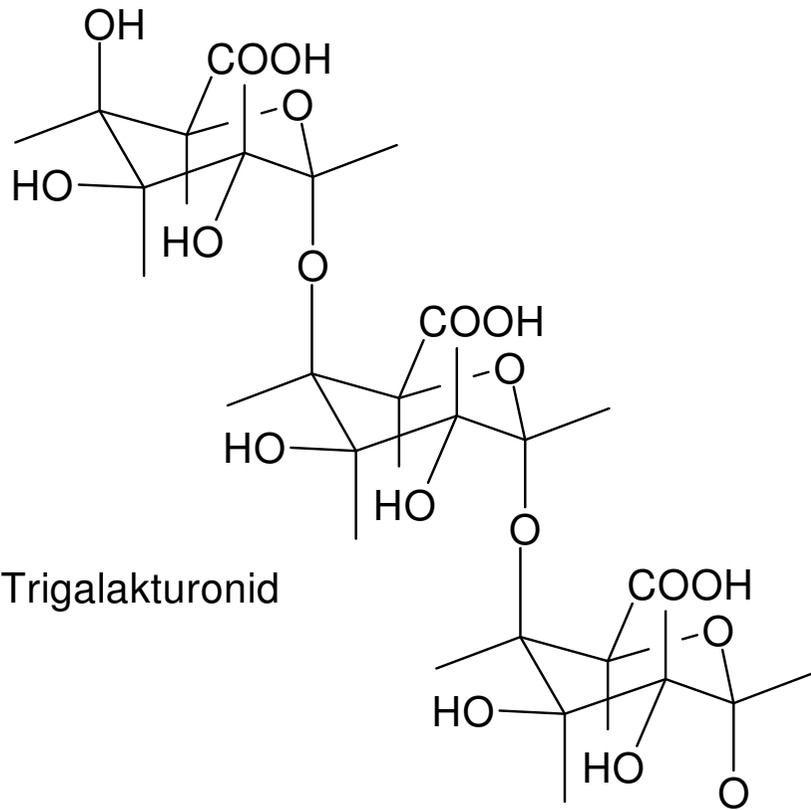
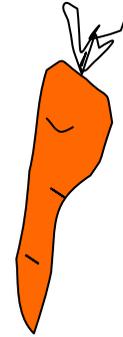
500g geschälte Karotten
in 1L Wasser 1-1 1/2
Stunden kochen,
durchsieben und
pürieren.

Gesamtmenge auf 1L
auffüllen und 3g
Kochsalz zufügen.

1908 E. Moro

Karottensuppe nach *Moro*

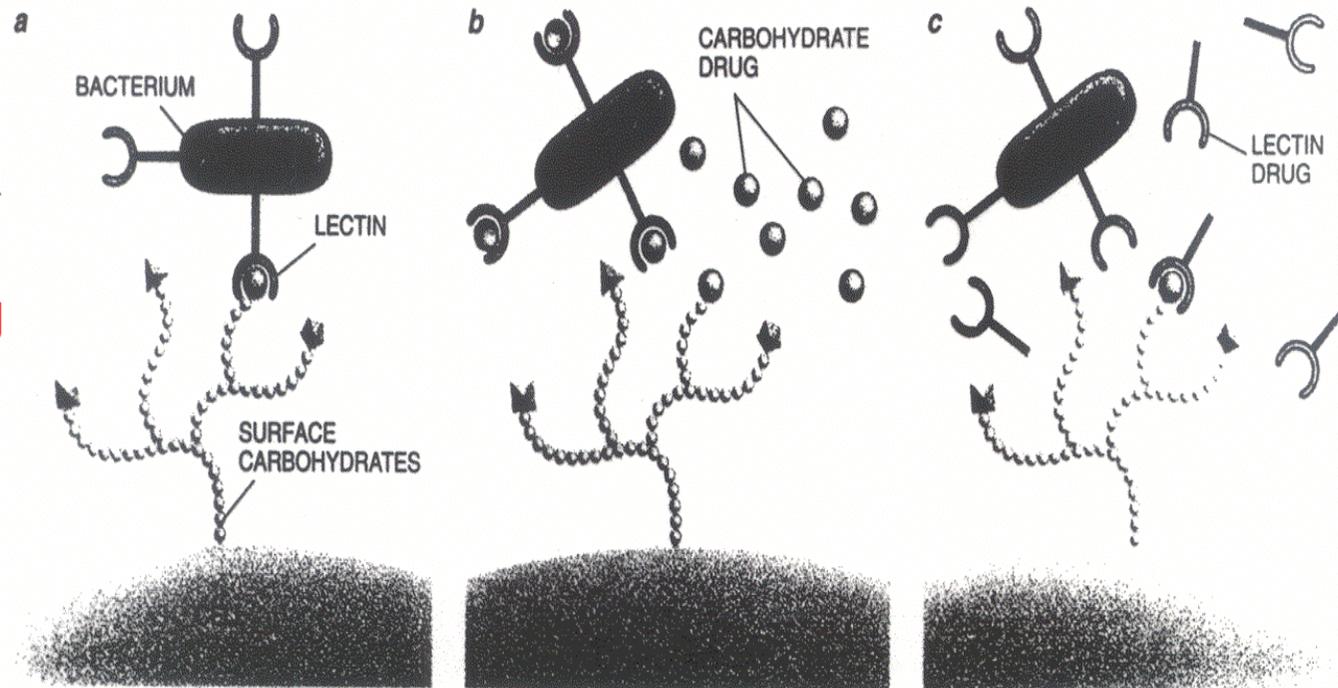
Wirkprinzip



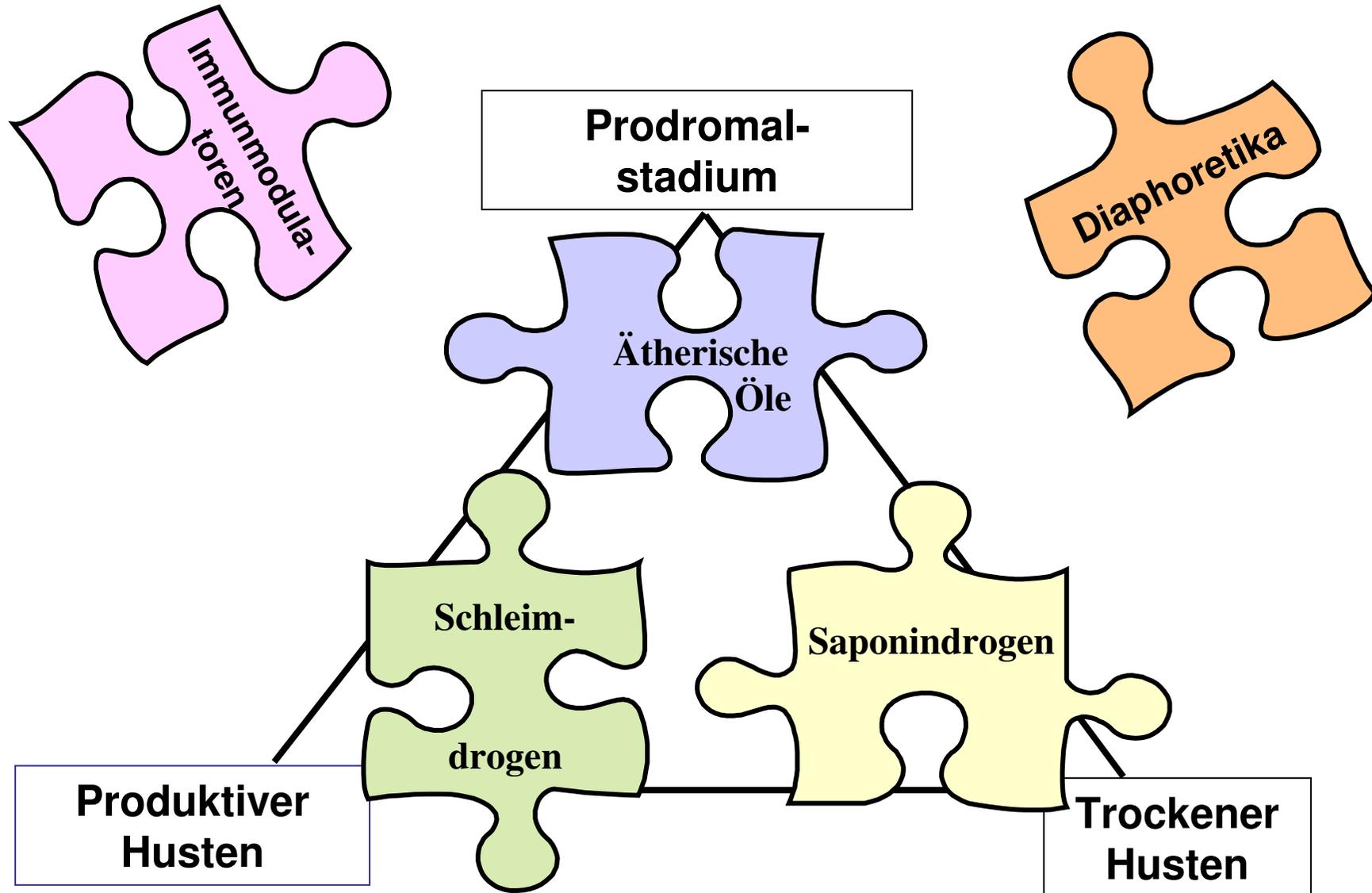
Wirkungsweise saurer Oligosaccharide aus der Karotte



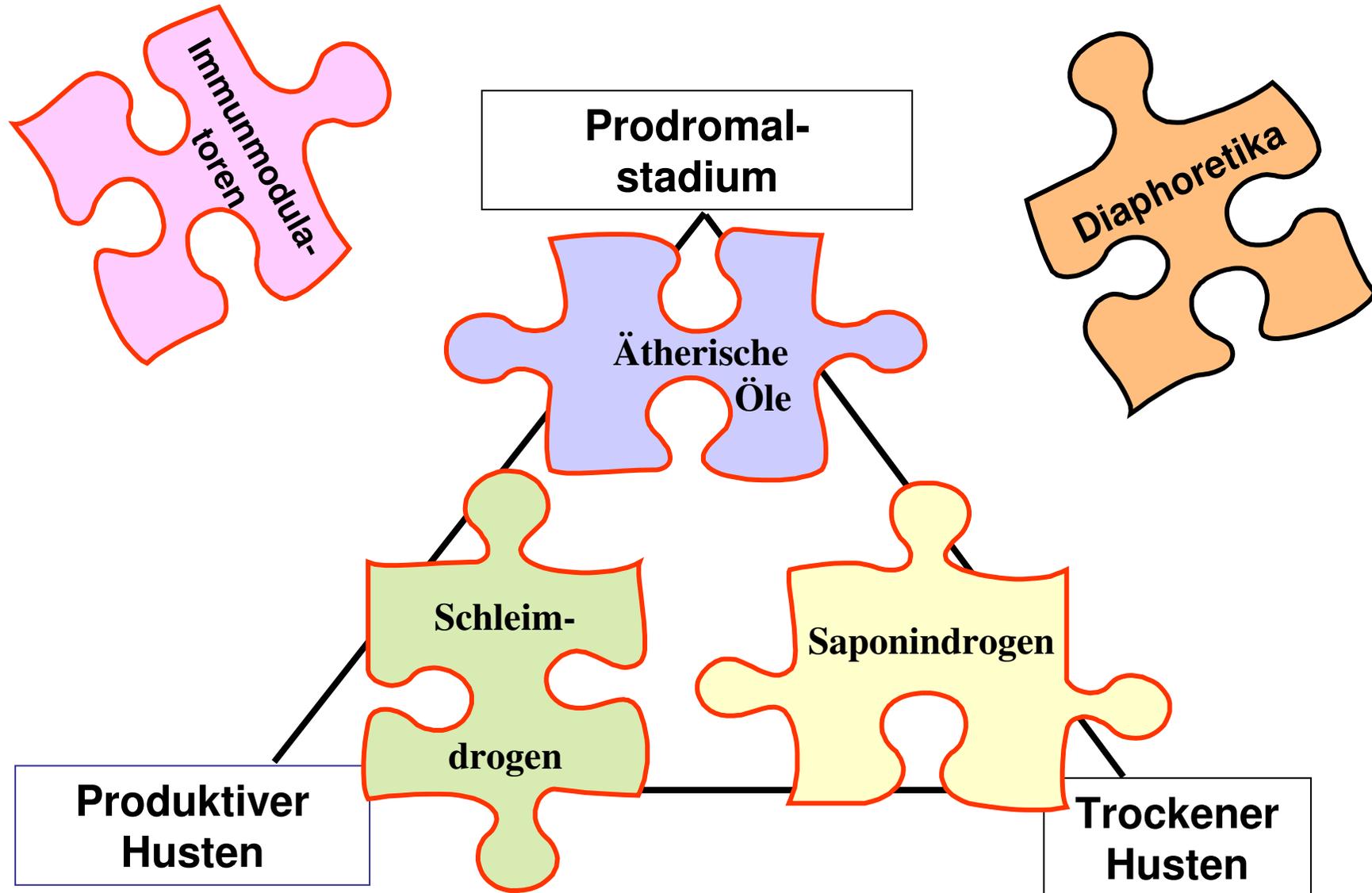
Adhärenz-
blockierung



Phytotherapie bei Atemwegserkrankungen



Phytotherapie bei Atemwegserkrankungen



Untersuchung der Zilienschlagfrequenz nach Gabe ätherischer Öle

Substrat	Basisfrequenz	5 µg/ml	20 µg/ml
1,8-Cineol	5/sec	8/sec	15/sec
Linalool	5/sec	6/sec	12/sec
Myrtol	5/sec	6/sec	10/sec
Campher ↓	5/sec	4/sec	2/sec
Menthol ↓	5/sec	3/sec	2/sec

**Juergens UR, Engelen T, Racke K,
Stober M, Gillissen A, Vetter H**

Inhibitory activity of 1,8-cineol on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes.

Pulm Pharmacol Ther. 2004;17(5):281-7.

Unspezifische Immunmodulatoren

Afrikanische Kapland-Pelargonie

Radix *Pelargonii sidoides* (Geraniengewächs)

- antibakteriell, antiviral, antiphlogistisch, anti-oxidativ
- hoch oxygenierte Cumarine, Phenolcarbonsäuren, Polyphenole, Gallussäure, Flavonoide

Wirkmechanismus



Zytokin-induzierende/zytoprotektive
Eigenschaften in vitro
Verhinderung der Adhäsion von
pathogenen Keimen



Kleinkindesalter – Schulalter - Jugendliche **Pharyngitis, virale Tonsillitis**

Pelargonium sidoides –Wurzel

- antimikrobiell, immunstimulierend, sekretolytisch
- Klinische Studie an 420 Kindern bei akuter Tonsillitis
- Klinische Studie an 820 Kindern bei Bronchitis

Dosierung (Kaloba®)

Erwachsene und Kinder > 12 Jahre: 3x30ggt

6-12 Jahre: 3x20ggt, <6 Jahre: 3x10ggt

Althaea officinalis L.

bei Reizhusten

- Direkte Interaktion von Eibischextrakt mit **5-HT-Rezeptor**
- **Antitussive Wirkung** eines Eibischextraktes im Tierversuch vergleichbar mit Codein
- **Bioadhäsive Schutzfunktion** eines wässrigen Eibischextraktes am kultivierter Buccalepithel – passive Barrierefunktion
- **Steigerung der Zellvitalität und erhöhte Proliferationsrate** kultivierter humaner Schleimhautzellen unter Zugabe eines isolierten Rohpolysaccharids aus Althaea in Konzentrationen von 10-100µg/ml (auch auf molekularer Ebene)
- **Antioxidative und antimikrobielle Eigenschaften**



Eibischsirup

Nicht-interventionelle Studie bei Reizhusten

- Indikation: virale Pharyngitis und trockener Reizhusten
- n= 313, Alter: 3 Monate bis 12 Jahre
- Dauer der Beobachtung: 3 Tage
- Symptomescore:
Hustenintensität, Hustenfrequenz,
Ein- und Durchschlafstörung,
Schmerzen Hals/Brust
- Positiver Studienoutcome
Besserung bei 44% der Kinder bereits nach erster Einnahme

Carrageen

aus Rotalgen

Mariner Wirkstoff, aus Rotalgen gewonnen
bei rez. und chronischer Rhinitis

Bildung eines Feuchtigkeitsfilms auf der Nasenschleimhaut
physikalische Schutzfunktion
keine Beeinträchtigung des Flimmerepithels
Adhärenz-Blockierung von pathogenen Keimen
(Rhinoviren, Coronaviren etc.)

Indikationen

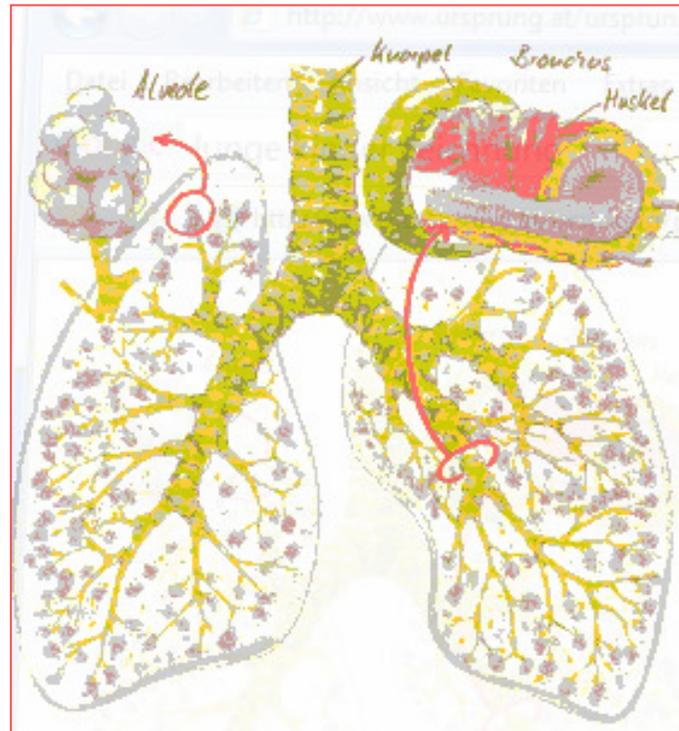
trockene Nasenschleimhäute
Sicca-Syndrom (auch nach Bestrahlung)
Nasenschleimhautverkrustungen
Prophylaxe und Adjuvans bei viralen Infekten

Efeu

Pharmakologische Wirkungen

Indirekte Zunahme des Ansprechens von
 β -adrenergen Rezeptoren

Sekretion von Surfactant
durch Lungenepithelzellen
(alveolar Typ II)



Abnahme der $[Ca^{2+}]_i$ -
Konzentration in
bronchialen Muskelzellen

Arzneipflanze 2010

Studienkreis Entwicklungsgeschichte der Arzneipflanzenkunde, Würzburg

Sieben A et al., Biochemistry 2009
Hegener O et al., Biochemistry 2004
Runkel F et al., Pharmazeutische Zeitung 2005

Phytotherapie – Pädiatrie

Wissensfortschritte im 21. Jahrhundert

- ∨ Phytotherapeutika sind im pädiatrischen Alltag wichtig und vielfältig einsetzbar
- ∨ Wissenszuwachs und Erfahrungsaustausch sollten gefördert werden
- ∨ Zulassungsverfahren sollten durch Zusammenarbeit von Pharmazeuten, Ärzten, Industrie und Gesetzgebung erleichtert werden
- ∨ Pädiatrie erfordert einen interdisziplinären Ansatz

Danke.....

