

Wie gefährlich ist Alkohol in Arzneimitteln für Kinder wirklich?

Amerika ist das Land der Prohibition und hat eine lange Tradition verschiedener Alkoholverbote. Seit März 1996 gibt es nun auch eine neue gesetzliche Bestimmung bezüglich der maximal zulässigen Alkoholkonzentration in OTC-Arzneimitteln (over the Counter = freiverkäuflich) zur oralen Anwendung. Für Kinder unter 6 Jahren dürfen nun maximal 0.5% Alkohol in Arzneimitteln zur Selbstmedikation enthalten sein; für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren sind 5% erlaubt und 10% Alkohol in frei verkäuflichen Arzneimitteln für alle Personen über 12 Jahren. Diese Verordnung betrifft nicht die vom Arzt verordneten Arzneimittel.

Ausgelöst durch die gesetzliche Regelung der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA wurde in Deutschland die Frage nach Alkohol in Arzneimitteln für Kinder wieder heftig diskutiert. Besonders negativ hat sich hier die Werbekampagne eines Arzneimittelherstellers hervor getan, die gegen Alkohol in Arzneimitteln für Kinder geführt wurde. Mit dem Slogan „Dont drink and drive“ und der Abbildung eines Kindes in einer Seifenkiste wurde die bekannte Gefährdung von alkoholisierten Autofahrern suggestiv auf Kinder übertragen (u.a. 37). Unter dem Deckmantel ethischer Motive wurde für ein Arzneimittel geworben, das der Aktion deshalb seinen Namen geben musste.

Wie polemisch die Diskussion geführt wird, zeigt sich vor allem darin, dass in keiner wissenschaftlichen Publikation Komplikationen durch Alkohol in Arzneimittel bei Kindern beschrieben werden. Einzig Meinungen und „Experten“-Urteile werden zur Anheizung der Stimmung verwendet (16). Als Beweisgrund konnten ausschließlich theoretisch mögliche Intoxikationen bei Überdosierungen angeführt werden, da die Alkoholmenge in den üblichen Dosierungen für diese Argumentation nicht ausreichten (Säugling, hoher Fettgewebeanteil, Tageshöchstdosis von 60 Tropfen). Die konsequente Diskussion der möglichen Folgen aufgrund der gleichzeitigen Überdosierung der Wirkstoffe in diesen Arzneimitteln wird nicht thematisiert, denn die Gefahr der Vergiftung durch alkoholische Arzneimittel ist sicher geringer als z.B. durch Kindersäfte, die aromatisiert und „designed“ sind. Die Gefährdung durch Überdosierung eines kindergerechten Antibiotikasaftes mit z.B. Erdbeer- oder Vanille-Aroma ist sicher eher gegeben als bei einem, bedingt durch den Alkoholanteil, scharf und bitter schmeckenden Arzneimittel. Nicht umsonst sind für diese Art Arzneimittel kindersichere Verschlüsse vorgeschrieben.

Funktion des Alkohols in Arzneimitteln

Alkohol dient bei der Herstellung pflanzlicher und homöopathischer Arzneimittel zunächst als Lösungsmittel der Wirkstoffe. Seit Jahrhunderten werden auf diese Weise nach den pharmazeutischen Vorschriften im DAB und HAB Extrakte hergestellt. Die bakterizide Wirkung hochprozentiger Alkohollösungen dient neben der Lösung der Wirkstoffe auch der Konservierung des Extraktes. Darüber hinaus scheint Alkohol in Arzneimitteln die Wirkstoffresorption zu verbessern (7).

Bei der Weiterverarbeitung zu alkoholfreien Arzneimitteln wird das Lösungsmittel zunächst verdampft und der Extrakt anschließend meist mit Wasser, künstlichen Lösungsvermittlern und Konservierungsstoffen wieder verdünnt. Oft werden Aromastoffe zugesetzt, um den Geschmack zu verbessern.

Die bekannten Eigenschaften des Ethanol müssen also durch unterschiedliche synthetische Substanzen ersetzt werden, wobei diese Vielzahl an Ethanolersatzstoffen eine zusätzliche Gefährdung durch Allergene bedeutet. Mögliche Wirkstoffverluste durch die aufwendige Verarbeitung müssten durch höhere Dosierungen kompensiert werden. Erfahrungen zur Resorption der so weiterverarbeiteten Pflanzenextrakte und Wirksamkeitsvergleiche zu den traditionell hergestellten Arzneimitteln liegen in aller Regel nicht vor.

Ethanolstoffwechsel bei Kindern

Oral appliziertes Ethanol tritt praktisch ausschließlich durch passive Diffusionsvorgänge, zum größten Teil über die Mukosa des oberen Dünndarmes, in den Organismus über (17, 29). Prinzipielle Unterschiede der Ethanolresorption bei Erwachsenen und Kindern sind bisher nicht beschrieben worden. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist abhängig von der Ethanolkonzentration im Darm und wird damit auch von gleichzeitig eingenommenen Getränken oder fester Nahrung beeinflusst. Das Konzentrationsmaximum im Blut wird bei leerem Magen etwa 40 Minuten nach Applikation erreicht, bei vollem Magen ist die Resorption verzögert (3, 28).

Die Bioverfügbarkeit parenteral verabreichten Ethanols ist deutlich höher als nach intragastraler Ingestion (14). Als Erklärung kann die in der Literatur beschriebene Alkoholdehydrogenase (ADH) der Magen- und Ösophagusschleimhaut herangezogen werden, die als First-Pass-Metabolismus einen Teil des Ethanols bereits abbaut, bevor es in den systemischen Kreislauf gelangen kann (5, 6, 10, 18). Im Tierversuch können auf diese Weise 20 bis 35 Prozent der aufgenommenen Ethanolmenge oxidiert werden (5, 9, 13). Interessant ist auch, dass die Aktivität des First-Pass-Metabolismus bei hohen Ethanolkonzentrationen gesteigert ist (4, 9, 10, 36).

Die Elimination des Ethylalkohols in der Leber erfolgt direkt nach der Ingestion und beträgt unabhängig von der applizierten Ethanolmenge in einer Stunde 0.09 bis 0.13 g Alkohol je kg Körpergewicht (1). Bei Kindern unter 5 Jahren scheint die Abbaurate erhöht zu sein und erreicht mit 0.2 bis 0.3 g je kg Körpergewicht und Stunde die doppelte Abbaugeschwindigkeit (18). Eine niedrigere Eliminationsrate für Ethanol wurde lediglich in einer älteren Arbeit bei frühgeborenen Säuglingen beschrieben (12).

Wirkungen von Ethanol auf den kindlichen Organismus

Mit Ausnahme von Berichten über akute Alkoholintoxikationen liegen sehr wenige experimentelle Befunde über den Einfluss von Ethanol auf den kindlichen Organismus vor. Die Interpretation der vorhandenen Daten wird durch die sich z.T. widersprechenden Angaben über die Geschwindigkeit des Ethanolabbaus bei Kindern erschwert. Einerseits zeigen verschiedene Arbeiten erst bei Kindern über 5 Jahren eine dem Erwachsenen vergleichbare ADH-Aktivität in der Leber (30), andererseits weisen eine Reihe pharmakologischer Studien an Säuglingen und Kleinkindern mit akuter Ethanolintoxikation schnellere oder zumindest vergleichbare Abbauraten aus (32). Auch die Höhe der Blutethanolkonzentration bei der Ausfallerscheinungen auftreten oder die letale Ethanoldosis sind umstritten und individuell verschieden. Lockemann und Püschel (23) kommen zu dem Schluss, dass, zumindest unter klinischer Betreuung, auch von den kleinsten Kindern Blutalkoholwerte von 2-3 Promille anscheinend schadlos überstanden werden.

Die Annahme, dass das Kind alkoholempfindlicher als der Erwachsene sei, gründet lediglich auf der Beobachtung auffälliger psychischer und physischer Symptomatik bei bereits geringeren Alkoholspiegeln im Blut (27). Diese symptomatischen Besonderheiten der kindlichen Alkoholvergiftung müssen jedoch nicht in metabolischen Besonderheiten des kindlichen Organismus begründet sein und können oftmals durch äußere Faktoren ausreichend erklärt werden. Dazu zählen die absolut zwar geringen, bezogen auf das Körpergewicht jedoch großen Trinkmengen, die fehlende Alkoholgewöhnung und das sturztrunkartige Trinken. Von einer besonderen Empfindlichkeit des kindlichen Organismus kann daher nicht ausgegangen werden (31).

Tabelle: Gefährdung durch Alkohol in kindgerechter Dosierung

Da die Elimination des Ethanols schneller als die Resorption erfolgt, ändert sich der Blutalkoholspiegel praktisch nicht, die Alkoholkonzentration im Blut ist immer kleiner als 0.1 Promille. Eine Anreicherung von Ethanol im Blut oder der Gewebeflüssigkeit ist selbst bei Säuglingen nicht zu erwarten (15).

Produkt	Alkohol (Vol.%)	Dosierung bei Kindern bis 12 Jahre	Alkohol pro Dosis (g)	Blutalkoholspiegel ¹¹ (‰) bei 15 / 30 kg KG ²²	Eliminationsdauer ³³ (Minuten bei 15 / 30 kg KG)
Bronchiselect*	50	3 x 10 Trpf	~ 0.14	0,015 / 0.008	4/ 2 Minuten
Sinuselect*	31	3 x 10 Trpf.	~ 0.08	0.009 / 0.005	2/ 1 Minuten
Apfelsaft	< 0.5	1 Glas (200 ml)	~ 1.00	0.11 / 0.055	30/ 15 Minuten
Brot		1 Scheibe Mischbrot (50g)	~ 0.15	0.016 / 0.008	5/ 2 Minuten

Alkohol in Arzneimittel für Kinder

Alkoholhaltige Arzneimittel könnten zwar zu einer Erhöhung des endogenen Ethanolspiegels beitragen, eine gesundheitliche Gefährdung ist jedoch nur bei unsachgemäßem Gebrauch oder durch unfallhaftes Trinken zu erwarten. Selbst bei hochprozentigen Arzneimitteln mit 50 Vol.% Alkohol werden durch Einzeldosen keine relevanten Blutalkoholspiegel induziert (vgl. Tabelle). Darüber hinaus erfolgt die Elimination des Alkohols bei angepasster Dosierung schneller als die Aufnahme, selbst auf nüchternen Magen. Von einer Kumulation des Alkohols kann daher auch nicht ausgegangen werden. Die mit Arzneimitteln applizierten Alkoholmengen liegen sogar unter der mit vielen natürlichen Lebensmitteln aufgenommenen Dosis an Ethanol. Als natürlicher Bestandteil ist Ethylalkohol nämlich auch in einer Reihe von Lebensmitteln, u.a. Fruchtsäfte, Kefir, Brot oder Sauerkraut, enthalten. Auf eine besondere Gefährdung für den Kindesorganismus, durch ethanolhaltige Lebensmittel, gibt es in der Literatur jedoch keine Hinweise (15).

Bislang sind in der Kinderheilkunde keine Fälle bekannt geworden, in denen ethanolbedingte Ausfallerscheinungen bei Blutalkoholwerten unterhalb von 0,3 Promille aufgetreten sind (2, 8, 11, 15, 19, 20, 21, 22, 24, 26, 32, 33, 34, 38, 39). Eine retrospektive Studie über Alkoholvergiftungen bei Hamburger Kindern im Verlauf von 25 Jahren beschreibt nicht einen Fall der Alkoholintoxikation durch Überdosierung eines oral applizierten alkoholischen Arzneimittels (23).

Es gibt nicht einen Grund der gegen eine Anwendung - selbst hochprozentiger - alkoholischer Arzneimittel bei Kindern spricht. Die Datenlage zeigt eindrucksvoll: Eine Gefährdung durch Alkohol in Arzneimitteln für Kinder existiert nicht. Auch dieser Angriff gegen bewährte Arzneimittel traditioneller Therapien entbehrt jeglicher Grundlage.

¹ Rein theoretischer Wert ohne Berücksichtigung der Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit. Tatsächlich sind weitaus geringere Blutalkoholkonzentrationen zu erwarten, da die Elimination schneller als die Resorption erfolgt und auch der First-Pass-Metabolismus der Magenschleimhaut nicht berücksichtigt wurde

² Blut-Ethanol-Konzentration (BEK) = Ethanol(g)/ Vd; Vd = Körpergewicht (kg) x Verteilungskoeffizient, bei Kindern 0.61

³ Elimination, berechnet mit einer Abbaugeschwindigkeit von 0.13 g Ethanol pro Stunde je kg Körpergewicht. Im Organismus von Kindern unter 5 bis 7 Jahren ist die Abbaurate doppelt so schnell (Laminpää, A. et al., 1993).

* Hersteller Dreluso Pharmazeutika, Marktplatz 5, 31840 Hessisch Oldendorf

Literatur

1. Agarwal, D.P., H.W. Goedde (1992): Pharmacogenetics 2, 48-62
2. Avogaro, A., A. Tiengo (1993): Diabetes/Metabolism Reviews 9, 129-146
3. Butenandt, I., K. Mantel (1981): Med. Klin. 76, 65-67
4. Caballeria, J. (1992): Hepato-Gastroenterol. 39, 62-66, Suppl. I
5. Caballeria, J.E., E. Baraona, C.S. Lieber (1987): LifeSci 37, 1021-1027
6. Carter, E.A., K.J. Isselbacher (1971): Proc. Exp. Soc. Biol. Med. 138, 817-819
7. Engelhard, K.M. (1996): der kinderarzt 27 (4), 549
8. Estler, C.-J., F. Heim (1972): Arch. Int. Pharmacodyn 196, 309-315
9. Frezza, M., et al. (1990): New Engl. J. Med. 332, 95-99
10. Gentry, R.T., E. Baraona, C.S. Lieber (1994): J. Lab. Clin. Med. 12, 21-26
11. Gibson, P.J., A.J. Cant, T.G.R. Mant (1985): Acta Paediatr. Scand, 74, 977-978
12. Hollstedt, C., O. Ollsson, U. Rydberg (1977): Med. Biol. 55, 1-14
13. Julkunen, R.J.K., C. DiPadova, C.S. Lieber (1985): LifeSci 37, 567-573
14. Julkunen, R.J.K. et al. (1985): Alcohol 2, 437-441
15. Kiesewetter, St. (1996): PZ 141 (24), 11-26
16. Koletzko, B. (1996): ÄZ, 2.11.95
17. Kürzinger, R. (1981): Z. ges. Inn. Med. 36, 538-543
18. Lamboeuf, Y., G. de Saint Blanquat, R. Derache. (1981): Biochem. Pharmacol. 30, 542-545
19. Laminpää, A. et al. (1993): Acta Paediatr. 82, 783-788
20. Laminpää, A., J. Vilks (1990): Acta Paediatr. Scand. 79, 847-854
21. Leung, A.K.C. (1985): Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 19, 480-481
22. Leung, A.K.C. (1986): Clin. Paediatr. 25, 617-619
23. Lockemann, U., K. Püschel (1996): päd 2, 92-98
24. Lopez, G.P., D.M. Yealy, E.P. Krenzelok (1989): Am. J. emergency Medicine 7, 283-285
25. Marcolin, J.B., et al. (1985): Archives of Disease in childhood 60, 762-763
26. McLaren, N.K., H.B. Valman, B. Levin (1970): Brit. Med. J. 1, 278-280
27. Meggendorfer, F. (1940) in: Hdb. der Erbkrankheiten Bd. 3, Thieme Verlag Stuttgart
28. Naeve, W., B. Brinkmann (1971): Blutalkohol 8, 42-52
29. Persson, I. (1991): Scand. J. Gastroenterol. 26, 3-15

30. Pikkarainen, P.H., N.C.R. Räihä (1967): *Pediatr. Res.* 1, 165-168
31. Püschel, K., Th. Mätzsch (1981): *Z. Rechtsmed.*, 269-276
32. Ragan, F.A. jr., M.S. Samuels, S.A. Hite (1967): *JAMA* 242, 2787-2788
33. Scherger, D.L., et al. (1988): *AJDC* 142, 630-632
34. Selbst, S.M., J.G. DeMaio, D. Boenning (1985): *Clinical Paediatrics* 24, 162-163
35. Sharma R., et al. (1992): *Am J. Gastroenterol.* 87, 135
36. Sharma, R., et al. (1993): *Alcohol Clin. Exp. Res.* 17, 447
37. Sinuforton-Anzeige (1995): *MMW* 45, 47
38. Varma, B.K., J. Cincotta (1978): *Am. J. Dis. Child* 132, 930-931
39. Verron, G. (1969): *Z. Kinderheilk.* 117, 69

Dr. rer. nat. Martin Diefenbach

Holljehof 9

26188 Edewecht