

Aus der
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
des Olgahospitals Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. F.-J. Kretz

Untersuchung der Pharmakokinetik von Piritramid
bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren
bei orthopädischen Eingriffen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

Vorgelegt von
Eva Christine Dessecker, geb. Grünjes
aus Oldenburg
2007

Dekan:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. F.-J. Kretz

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Schwarz

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Piritramid	7
1.2	Pharmakokinetik	8
1.3	Studien bei Kindern	10
2	Fragestellung	12
3	Patienten, Material und Methode	
3.1	Probengewinnung	
3.1.1	Rekrutierung	13
3.1.2	Ablauf des Studientages	13
3.1.3	Probenverarbeitung	15
3.2	Medikamente	15
3.2.1	Piritramid	15
3.2.2	Midazolam	16
3.2.3	Narkotika	16
3.2.4	Postoperative Schmerztherapie	16
3.2.5	Dosierung von Piritramid, Midazolam, Propofol-®Lipuro und Bupivacain	16
3.2.6	Infusionslösung	17
3.3	Analyse	17
3.4	Auswertung	17
4	Ergebnisse	20
4.1	Ergebnis der Analyse der Serumproben	21
4.2	Ergebnis der Analyse der Plasmaproben	21
4.3	Pharmakokinetik	22
4.4	Ergebnis der Analyse der Urinproben	23
4.5	Vergleich der Altersgruppen 1 und 2	24

5	Diskussion	27
6	Zusammenfassung	42
7	Literaturverzeichnis	43
	Anhang	48
	Tabellen	
	Abkürzungen	65
	Veröffentlichung	66
	Danksagung	67
	Lebenslauf	68

Die experimentellen Arbeiten wurden am Institut für Pharmazie und am Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie der Universität Tübingen im Zeitraum von Januar 2003 bis November 2004 unter Anleitung von Dr. B. Kammerer durchgeführt.

1 Einleitung

Zur Therapie von Schmerzen unterschiedlicher Genese werden viele verschiedene Medikamente eingesetzt, die sich in drei Gruppen einteilen lassen: Lokalanästhetika, Nicht-Opioidanalgetika und Opioid-Analgetika.

- Lokalanästhetika rufen eine örtlich begrenzte, reversible Hemmung der Schmerzempfindung hervor. Durch regionale Blockade der Na⁺-Kanäle von intrazellulär wird die Erregungsförderung bei erhaltenem Bewusstsein gehemmt. Da der Natriumeinstrom vermindert wird, kann keine Depolarisation erfolgen, d.h. kein Aktionspotential fortgeleitet werden.
- Unter der Bezeichnung Nicht-Opioidanalgetika werden Medikamente zusammengefasst, die nicht mit Opioid-Rezeptoren interagieren. Es werden saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika, nicht-saure antipyretische Analgetika und Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung unterschieden. Saure wie nicht-saure antipyretische/antiphlogistische Analgetika wirken peripher durch Hemmung der Schmerzmediatoren, sie vermindern durch Hemmung der Cyclooxygenase die Synthese von Prostaglandinen. Zusätzlich tragen auch Angriffspunkte im Zentralnervensystem zu ihrer analgetischen Wirkung bei. Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung besitzen einen von der Cyclooxygenase unabhängigen Wirkmechanismus, sie beeinflussen die spinale Weiterleitung nozizeptiver Impulse und haben hemmende Wirkung auf absteigende schmerzmodulierende noradrenerge und serotonerge Neurone.
- Opiode wirken im zentralen Nervensystem durch Hemmung der zentralen Schmerzleitung, Schmerzempfindung und Schmerzbewertung. Sie binden an Opioidrezeptoren, von denen drei Typen unterschieden werden: μ (mü), κ (kappa) und δ (delta). Es handelt sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren mit verschiedenen Effektor-Mechanismen: μ : cAMP ↓, κ : Ca²⁺-Leitfähigkeit ↓, δ : K⁺-Leitfähigkeit ↑. Die Opiode haben unterschiedlich starke Affinitäten zu den Opioidrezeptoren und unterscheiden sich daher in den klinischen Effekten. Alle drei Rezeptortypen führen im aktivierten Zustand zu Analgesie, der Aktivierung von μ - und δ -Rezeptoren folgt u. a. Euphorie, während Aktivierung von κ -

Rezeptoren eher Unlustgefühle auslöst. Atemdepression folgt besonders der Aktivierung von μ -Rezeptoren.

1.1 Piritramid

Ein häufig eingesetztes Opioid ist Piritramid (Handelsname Dipidolor®), ein Abkömmling des Levomethadon. Bei dieser Substanz handelt es sich um einen reinen μ -Agonisten mit hoher analgetischer Potenz und einer Wirkdauer von 4-6 Stunden.

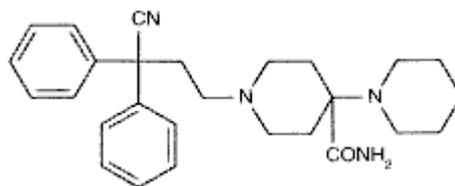


Abb. 1: Strukturformel von Piritramid

Das Anwendungsgebiet von Piritramid ist die Therapie starker und stärkster Schmerzen. Es wird vorwiegend zur Behandlung von Schmerzen, die durch Operationen verursacht sind, eingesetzt, zum Teil als Komponente der Narkose.

Wie bei allen starken Analgetika können folgende Begleiterscheinungen auftreten: Atemdepression, Hypotonie, Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Singultus, Miosis, Bradykardie, Bronchospasmen, Miktionsbeschwerden, Obstipation.

Piritramid wird vorwiegend in der Leber metabolisch inaktiviert und über die Faeces eliminiert¹. Leberfunktionsstörungen führen deshalb zur Verminderung der Piritramid-Clearance mit entsprechend höheren und langsamer abfallenden Plasmakonzentrationen (Tegeder et al., 1999).

Piritramid wurde in einer Zeit auf den Markt gebracht, als es in der Bundesrepublik Deutschland noch kein Arzneimittelgesetz gab. Differenzierte

¹ Laut Angabe in der Fachinformation Dipidolor® der Firma Janssen-Cilag, Neuss, Dezember 2000

pharmakodynamische und –kinetische Untersuchungen waren seinerzeit noch nicht erforderlich, um eine Zulassung zu erhalten. So ergibt sich die auch in anderen Indikationsbereichen nicht ungewöhnliche Situation, dass ein Medikament langjährig angewendet wird, ohne dass Daten zur Pharmakokinetik vorliegen. Dies gilt insbesondere bezüglich Daten bei der Anwendung bei Kindern.

Studien zur Pharmakokinetik von Piritramid wurden bisher nur bei *Erwachsenen* durchgeführt. Es konnte gezeigt werden (Kietzmann et al., 1996), dass Piritramid eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 h hat. Das scheinbare Verteilungsvolumen im steady-state betrug 4.7 ± 0.7 l/kg, die systemische Plasmaclearance 7.8 ± 1.5 ml/kg/min. Die renale Clearance von unverändertem Piritramid war sehr klein (0.13 ± 0.09 ml/min). Hauptmetabolisierungsorgan ist die Leber, jedoch wurde der Metabolisierungsweg, d. h. die Strukturen und Konzentrations-Zeitverläufe der auftretenden Metabolite bisher nicht untersucht.

Im Kontrast zu den unzureichenden Arbeiten zur Pharmakokinetik gibt es eine große Zahl von pharmakodynamischen Arbeiten zu Piritramid. Allerdings liegt der Schwerpunkt auch hier beim *Erwachsenen* (Seitz et al., 1981, Schäffer et al., 1988). Hier wurden vor allen Dingen Untersuchungen zur Wirkung von Einzelapplikationen und zur patientenkontrollierten Analgesie (PCA) durchgeführt (Behnke et al., 2002, Morlion et al., 1999; Walder et al., 2001).

Bezüglich der Anwendung bei Kindern gibt es nur wenige Studien (Büttner et al., 1990 a, 1990 b, 1990 c; Bein et al., 1988; Petrat et al., 1997), die alle keine Aussagen zur Pharmakokinetik machen.

1.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik eines Arzneimittels beschreibt einen wichtigen Teilaspekt des Verhaltens eines Medikamentes. Das Medikament hat nicht nur Wirkungen auf den Organismus, dem es appliziert wurde, der Organismus beeinflusst auch das Medikament, was in interindividuellen Abbauwegen und –zeiten zum

Ausdruck kommt. Das verabreichte Medikament wird durch den Organismus aufgenommen, resorbiert. Die Aufnahmemenge und Geschwindigkeit sind abhängig von der Applikationsform, der Löslichkeit und der Dosierung des zugeführten Stoffes, sowie der zur Verfügung stehenden Resorptionsfläche.

Nach der Resorption erfolgt die Verteilung des Medikaments in die unterschiedlichen Räume (Kompartimente) des Körpers. Je nach Gewebestruktur des Kompartiments (Blut, Fett, Muskel) erfolgt die Aufnahme schneller oder langsamer.

Nach der Biotransformation, der Verstoffwechslung des Arzneimittels durch den Organismus, die vorwiegend in Leber oder Niere stattfindet, erfolgt die Ausscheidung mit Faeces oder Urin.

Die differenzierte Physiologie der unterschiedlichen Verteilungsräume des Körpers wird für die pharmakokinetische Analyse durch mathematische Modelle vereinfacht.

Das einfachste Modell ist das Ein-Kompartiment-Modell, in dem der Körper als ein System angesehen wird, in dem sich alle Stoffe gleichmäßig verteilen. In einzelnen Abschnitten können unterschiedliche Konzentrationen eines Stoffes vorliegen, sie ändern sich aber mit jeder Änderung der Konzentration in anderen Abschnitten, sind also voneinander abhängig. Die Konzentrations-Zeit-Kurven verlaufen in allen Körperflüssigkeiten zu allen Zeiten parallel.

Beim Zwei-Kompartiment-Modell wird ein zentrales von einem peripheren Kompartiment unterschieden. Im zentralen Kompartiment sind das Blut und alle gut durchbluteten Gewebe zusammen gefasst, im peripheren Kompartiment alle weniger gut durchbluteten. Die Elimination des Medikaments erfolgt aus dem zentralen Kompartiment.

Die Weiterführung dieses Modells führt zum Drei-Kompartiment-Modell, bei welchem gut durchblutete physiologische Räume (Blut, Gehirn, Herz, Leber, Niere), vom weniger gut durchbluteten Muskel und dem gefässarmen Fettgewebe unterschieden werden. Der Aufwand der Berechnungen wird bei diesem Modell aber so groß, dass die Beschränkung auf das Zwei-Kompartiment-Modell in vielen Fällen ausreicht (Gugeler, Klotz, 2000).

Ziel der Untersuchung der Pharmakokinetik ist die Ermittlung des optimalen Dosierungsschemas eines Arzneimittels. Zu diesem Zweck wird der zeitliche Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus beschrieben.

1.3 Studien bei Kindern

Untersuchungen von Medikamenten sind ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Forschung, da sie Erkenntnisse für die Anwendung eines Medikamentes in Bezug auf Wirksamkeit, Dosierung und Nebenwirkungen liefern.

Kinder sind eine relativ kleine Gruppe innerhalb des gesamten Patientengutes mit einem per se geringen Medikamentenbedarf. Daher sind sie von der ungünstigen Tatsache betroffen, dass viele Medikamente nicht für sie zugelassen sind, da bei ihnen keine Studien durchgeführt wurden (Schwab et al., 2000). Zur Behandlung der kleinen Patienten wird auf Medikamente zurückgegriffen, die für Erwachsene zugelassen sind. Ihre Dosierung wird dem geringeren Körpergewicht der Kinder angepasst, ohne dass die Inzidenz unerwünschter Wirkungen und die pharmakokinetischen Parameter untersucht wurden.

Der Einfluss von Reifungsvorgängen von Organen und Stoffwechselsystemen auf die Pharmakokinetik und damit die eventuelle Gefährdung für die kleinen Patienten bleibt dabei meist unberücksichtigt. Im klinischen Alltag erfolgt die Anwendung auf Grundlage der Erfahrung, der Empirie.

Diesen Missstand haben nach mehrfachen Mahnungen der pädiatrischen Fachgesellschaften und einzelner Persönlichkeiten aus dem Bereich der Pädiatrie die Bundesregierung² sowie die Europäische Kommission³ zum Anlass genommen, Untersuchungen zur Anwendung von Pharmaka bei Kindern zu fordern und zu fördern, um die Arzneimittelsicherheit auch für

² Pressemitteilung Nr.20 des BMG vom 11.02.2002: Ulla Schmidt: Mehr Sicherheit für Kinder und Jugendliche bei der Anwendung von Arzneimitteln

³ Consultation Document: Better medicines for children, 28.02.2002

Kinder zu erhöhen. Darüber hinaus wurden pharmakoepidemiologische Untersuchungen angeregt (Bücheler et al., 2002).

Auch in den Medien ist schon mehrfach auf die ungenügende Studienlage bei Arzneimitteln für Kinder hingewiesen worden⁴.

Studien mit Kindern unterliegen besonderen Schwierigkeiten. Kinder können nicht selbst über eine Teilnahme oder Nichtteilnahme entscheiden. Die Eltern müssen für ihr Kind eine Entscheidung treffen, deren Bedeutung sie zumeist als medizinische Laien nur schwer einschätzen können.

Die Eltern befinden sich durch den Krankenhausaufenthalt ihres Kindes in einer psychisch belastenden Situation. Ein zusätzlich an sie herangetragenem Anliegen kann daher als große Belastung empfunden und von vorneherein abgelehnt werden.

Kinder können nicht als freiwillige Probanden zu Studienzwecken herangezogen werden, ohne dass eine therapeutische Indikation besteht.

Aus dem oben genannten ergibt sich die Schwierigkeit, ausreichende Fallzahlen für aussagekräftige Studien zu erreichen.

Dennoch sind Studien auch im Kindesalter im Sinne der Arzneimittelsicherheit von großer Bedeutung.

⁴ Beispiele: SWR-Hörfunk S2 Kultur, 30.10.2002: „Stiefkinder der Pharmaforschung – Die meisten Medikamente sind nur für Erwachsene zugelassen“ von Markus Schwandner; 19.06.2004: „Kinder nehmen die Hälfte? – Warum Arzneimittelwirkungen fast nur an Erwachsenen studiert werden“ von Susanne Irmen; Zeitschrift Baby und die ersten Lebensjahre, Oktober 2003, Seite 13: „Studien mit Kindern fehlen“

2 Fragestellung

In dieser Studie wurde mit Piritramid ein Medikament untersucht, welches schon lange auf den Markt ist und mit dem langjährige Erfahrungen, auch mit der Anwendung bei Kindern, vorliegen. Die Kinder erhielten das Medikament unabhängig von der Teilnahme oder Nicht-Teilnahme an der Studie, da es Bestandteil des üblichen Narkosekonzepts ist.

Über eine mögliche Veränderung der Piritramid-Kinetik als Folge einer noch unreifen Metabolisierung während der frühkindlichen Entwicklung ist nichts bekannt. Den ersten pharmakokinetischen Untersuchungen am Erwachsenen ist jedoch zu entnehmen, dass die Eliminationshalbwertszeit länger ist als der klinische analgetische Effekt. Bei länger dauernden Behandlungen könnte es so zur Kumulation und möglichen unerwünschten Ereignissen kommen.

Die Pharmakokinetik von Piritramid bei Kindern bis 3 Jahren wurde in der vorliegenden Studie untersucht.

Um den Einfluss von Reifungsvorgängen von Organen und Stoffwechselwegen auf die Pharmakokinetik zu untersuchen, wurde ein Vergleich von Kindern unter einem Jahr und über einem Jahr vorgenommen.

3 Patienten, Material und Methode

3.1 Probengewinnung

3.1.1 Rekrutierung

Zur Gewinnung der Proben wurden Kinder, die sich in der orthopädischen Klinik des Olgahospitals Stuttgart einer operativen Korrektur eines angeborenen Klumpfußes zu unterziehen hatten, in die Studie aufgenommen. Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs für die geplante Operation wurden die Eltern möglicher Studienpatienten über die Studie informiert und um die Einwilligung in die Teilnahme ihrer Kinder gebeten.

Es wurden die Blut- und Urinproben von 26 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren untersucht. Es wurden alle Kinder aufgenommen, für die folgende Einschlusskriterien zutrafen:

- operativ zu korrigierender Klumpfuß
- keine Erkrankungen des kardiovaskulären oder pulmonalen Systems oder andere schwerwiegende Erkrankungen
- keine wesentlichen pathologischen Befunde bei der anästhesiologischen Untersuchung
- Alter 6 Monate bis 3 Jahre
- schriftliches Einverständnis der Eltern/Erziehungsberechtigten

Die Kriterien wurden am Vortag der Operation im Prüfbogen/CRF (Case Report Form) festgehalten. Eine Übersicht über die in die Studie aufgenommenen Patienten zeigt Tabelle 1 des Anhangs (siehe Seite 48).

3.1.2 Ablauf des Studientages

Am Tag der Operation wurde den Kindern von der zuständigen Kinderkrankenschwester auf der Station - wenn möglich- ein Urinbeutel zur

Gewinnung einer ersten Urinprobe aufgeklebt, sowie die am Vortag vom Anästhesisten verordnete Prämedikation verabreicht. Es handelte sich um Midazolam (Dormicum®) in einer Dosierung von 0.4 bis 1.0 mg/kg KG.

Zur Vorbereitung auf die Operation wurde den Kindern eine Venenverweilkanüle gelegt, aus der die erste Blutprobe (0 - Probe und eine Serumprobe) entnommen wurde. Die Blutentnahme erfolgte durch leichtes Stauen und Ausstreichen des Blutes in eine zu diesem Zweck geöffnete 2.7 ml – EDTA – Sarstedt-Monovette, die bis zur 2 ml – Markierung gefüllt wurde. An diese erste Kanüle wurde ein Infusionssystem mit Propofol angeschlossen.

Der Urinbeutel wurde jetzt gewechselt, sofern sich bereits eine Probe darin befand.

Nun erfolgte die Gabe von Propofol (n = 20) oder Sevofluran (n = 7) zur Narkoseeinleitung. Sevofluran wurde gegeben, wenn es aufgrund der Unruhe und Abwehr der Kinder nicht möglich war, eine Venenverweilkanüle zu legen. Vor der Intubation erhielten die Kinder Atracurium (Tracrium®) zur Muskelrelaxation und Piritramid (Dipidolor®) als Analgetikum. Nach der Intubation wurde den Kindern eine zweite Venenverweilkanüle gelegt, aus welcher 5 min nach Gabe der Piritramid-Dosis die zweite Blutprobe in gleicher Weise wie die erste Probe entnommen wurde. Die Venenverweilkanüle wurde nach der Entnahme mit 1 ml 0.9%iger Kochsalzlösung durchgespült, um einen Verschluss durch Koagelbildung zu vermeiden. Während der nun erfolgenden Applikation des Kaudalkatheters konnten weitere Blutentnahmen (nach Verwerfen der jeweils ersten 4-5 Blutstropfen zur Vermeidung einer Verdünnung) stattfinden (Zeiten siehe Tabelle 2 des Anhangs, Seite 49). Nach Wenden in die Bauchlage, Anlegen der Blutsperre und Abwaschen des Operationsgebietes wurden die Kinder in den Operationssaal gefahren, wo die weiteren Blutentnahmen erfolgten.

Nach Ende der Operation, vor Anlegen des Gipsverbandes, konnte ein zweiter Urinbeutel angelegt werden.

Die letzten Blutentnahmen und der Wechsel des Urinbeckens wurden entweder im Aufwachraum oder auf der Station vorgenommen, je nach Dauer der Operation und Befinden des Kindes.

Für jeden Patienten wurden die exakten Zeiten der Probeentnahmen im dafür vorbereiteten Prüfbogen/CRF dokumentiert. Diese finden sich in einer Übersicht in Tabelle 3 des Anhangs, s. Seite 50 - 52.

3.1.3 Probenverarbeitung

Die gesammelten Proben wurden im Labor des Olgahospitals aufbereitet.

Die Urinproben wurden bei -20° eingefroren.

Die Blutproben wurden für 8 min bei 4300 g zentrifugiert (Rotina 48 R, Hettich, Tuttlingen), in EppendorfgeläÙe abpipettiert und ebenfalls bei -20° eingefroren.

3.2 Medikamente

Da es sich um die Untersuchung eines Wirkstoffes handelte, der Bestandteil der Standardtherapie ist, existierte keine eigentliche Studienmedikation. Alle Medikamente, die für die Narkose eingesetzt wurden, kamen routinemäÙig zur Anwendung. Das Behandlungsschema wurde für die Studie nicht verändert. Diese Art der intravenösen Narkose ist derzeit Methode der Wahl bei zahlreichen Eingriffen.

Im Lauf der Narkose kamen folgende Medikamente zum Einsatz:

3.2.1 Piritramid

Piritramid wird unter dem Handelsnamen Dipidolor® von der Firma Janssen Pharmaceutica N. V. , Beerse, Belgien, hergestellt und von Janssen-Cilag, Neuss, vertrieben. Es liegt in Ampullen zu je 22 mg Piritramid in 2 ml Injektionslösung vor und wurde i.v. in einer Dosierung von 0.1 mg/kgKG appliziert.

3.2.2 Midazolam

Als Prämedikation wurde Midazolam (Dormicum®) der Firma Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, rektal in einer Dosierung von 0.4 – 1.0 mg/kgKG verabreicht.

3.2.3 Narkotika

Die Kinder erhielten eine Narkose mit Propofol-®Lipuro.

Propofol-®Lipuro wurde als gebrauchsfertige Emulsion von der Firma B. Braun, Melsungen, bezogen und unverdünnt i.v. verabreicht. Zur Einleitung der Narkose wurde Propofol-®Lipuro in einer Dosierung von 3.2 – 9.9 mg/kgKG verabreicht, zur Aufrechterhaltung in einer Dosierung von 7.4 – 11.0 mg/kgKG.

3.2.4 Postoperative Schmerztherapie

Zur postoperativen Schmerztherapie wurde bereits intraoperativ ein Kaudalkatheter gelegt. Das über diesen Kaudalkatheter applizierte Lokalanästhetikum heißt Bupivacain (Carbostesin®) und wurde bezogen von der Firma AstraZeneca, Wedel. Die Applikation von Bupivacain erfolgte in einer Dosierung von 1.6 – 2.6 mg/kgKG.

3.2.5 Dosierung von Piritramid, Midazolam, Propofol-®Lipuro und Bupivacain

Die Dosierung der Medikamente richtete sich nach dem Körpergewicht des Kindes.

Tabelle 4 des Anhangs (Seite 53 - 54) zeigt in einer Übersicht die Dosierung der verabreichten Medikamente Midazolam, Propofol, Piritramid und Bupivacain für jeden Patienten.

3.2.6 Infusionslösung

Die Kinder erhielten während der Narkose zur Volumensubstitution folgende Infusion: Jonosteril® päd III der Firma Fresenius, Bad Homburg, in einer Dosierung von durchschnittlich 5.7 ml/kgKG/h (Range 2.3 - 11.3 ml/kgKG/h), je nach Bedarf.

3.3 Analyse

Von jedem Kind wurde eine Serumprobe gewonnen, die auf ihren Gesamteiweißgehalt im Labor des Olgahospitals untersucht wurde.

Die Plasmaproben wurden im Labor der Abteilung Klinische Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Tübingen auf ihre Piritramidkonzentration untersucht.

Aus den gesammelten Urinproben wurde die Konzentration von Piritramid ebenfalls im Labor der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen ermittelt.

3.4 Auswertung

Das primäre Ziel war die Ermittlung des zeitlichen Verlaufs der Plasmakonzentration von Piritramid. Des weiteren sollte die Erstellung des Metabolitenmusters in Plasma und Urin versucht werden, sowie die Messung der Urinkonzentration von Piritramid.

Die Gesamteiweiß-Konzentration wurde nachgewiesen, da Piritramid eine hohe Plasmaeiweißbindung aufweist (Wiesner et al., 1999). Somit könnten von den Normalwerten abweichende, abnorm hohe oder niedrige Gesamteiweißwerte zu abnorm hohen oder niedrigen Konzentrationen von freiem Piritramid führen.

Die nicht- kompartmentelle pharmakokinetische Auswertung erfolgte mit WinNonLin®. Die Parameter wurden nach den folgenden Formeln berechnet (Derendorf et al., 2002):

AUC:

$$AUC(t_0 - t_n) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (c_{i-1} + c_i) \times (t_i - t_{i-1})$$

AUC: Area under the curve (1.1)
 t_0 : Zeitpunkt 0 min
 t_n : letzter Messzeitpunkt
 c_i : Plasmakonzentration der Probe i
 t_i : Zeitpunkt der Probe i

terminale Halbwertszeit:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda_z} \quad (1.2)$$

terminale Eliminationskonstante:

$$\lambda_z = \frac{\ln C_{p1} - \ln C_{p2}}{t_2 - t_1} \quad (1.3)$$

C_{p1} , C_{p2} : Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt 1 bzw. 2

Gesamtplasmaclearance:

$$Cl = \frac{Dosis}{AUC_{0-\infty}} \quad (1.4)$$

Verteilungsvolumen im Steady-State:

$$V_{ss} = Cl \times MRT_{iv} = \frac{Dosis \times AUMC}{AUC^2} \quad (1.5)$$

MRT_{iv} : Mean Residence Time nach i.v.-Applikation
AUMC: Area under the Momentcurve

Die Anpassung an das Kompartiment-Modell mit der größten Übereinstimmung erfolgte mit Hilfe Akaike` Information Criterion (Yamaoka et al., 1978). Die AIC-Werte für das 1-, 2- und 3-Kompartiment-Modell von Gruppe 1 und 2 sowie der Erwachsenen wurden nach folgender Formel berechnet:

$$AIC = N \times \ln R_e + 2p$$

N: Anzahl der experimentellen Datenpunkte

(1.6)

p: Anzahl der Parameter des Modells

R_e: Summe der Residuenquadrate

Eine Analyse mit einem Populationsmodell (NONMEM-Programm) ist für eine weitere Studie vorgesehen.

4 Ergebnisse

Die Rekrutierung der Kinder wurde erschwert durch die Differenz der tatsächlich stattfindenden Operationen zu der Anzahl in den Jahren zuvor, die zur Planung herangezogen wurde. Zu der Reduzierung der Anzahl der stattfindenden Operationen kam es durch die Praxiseröffnung einer Operateurin, die Klumpfußoperationen ambulant anbietet. Hinzu kamen Schwierigkeiten bei der Abnahme der letzten Probe. Die Kinder waren zu diesem Zeitpunkt bereits wieder auf der Station (6 h nach Narkoseeinleitung): meist schliefen die Kinder, so dass die Abnahmen von den Müttern häufig leider verweigert wurden, bzw. zum Teil ließ die Kanüle auch keine Abnahme mehr zu. Aus diesen Gründen wurde die ursprünglich geplante Anzahl von 12 Kindern pro Gruppe reduziert auf 6-8 Kinder, um die Studie in angemessenem Zeitrahmen beenden zu können. Betroffen von dieser Entscheidung war insbesondere die Gruppe der älteren Kinder, da sich die Rekrutierung dieser Gruppe als weitaus schwieriger erwies, als die der jüngeren Kinder (Operationszeitpunkt üblicherweise vor dem Laufflernalter, danach nur noch – erfreulich wenige – Rezidive). Die relativ hohe Zahl von Patienten in der Gruppe der jüngeren Kinder (n=19) kommt dadurch zustande, dass für die besonders in den ersten Monaten der Studie nicht möglichen letzten Abnahmen (360 min) zusätzliche Patienten rekrutiert werden mussten und die Teilung in die beiden zu vergleichenden Gruppen in der größten Alterslücke, nicht jedoch bei exakt 12 Monaten erfolgte.

Die Rekrutierung erfolgte von Januar 2003 bis Oktober 2004. Eine tabellarische Darstellung aller in die Studie aufgenommenen Patienten findet sich im Anhang in Tabelle 1 (Seite 48).

Die Blutentnahmen erfolgten unter Operationsbedingungen. Hier musste zum Teil Rücksichtnahme auf den möglichst reibungslosen Ablauf des Operationsbetriebes genommen werden. Dadurch und durch technische Schwierigkeiten bei einzelnen Abnahmen (zögerliches Fließen des Blutes) kam es zu Abweichungen der tatsächlichen Zeitpunkte der Blutentnahmen von den geplanten. Die Tabelle 3 des Anhangs (s. Seite 50 - 52) enthält alle

Blutentnahmen mit der Angabe der Sollzeit sowie der Istzeit (tatsächlicher Abnahmezeitpunkt).

4.1 Ergebnis der Analyse der Serumproben

Die gesammelten Serumproben wurden im Labor des Olgahospitals auf ihren Totalproteingehalt untersucht. Für die Gruppe der Kinder im Alter unter einem Jahr ergab sich ein Wert von 5.88 g/dl (Range 4.9 - 7.1), für die Gruppe der Kinder im Alter über einem Jahr ein Wert von 6.4 g/dl (Range 5.8 - 6.93). Die ermittelten Werte sind in der Tabelle 5 im Anhang (Seite 55) beigefügt.

4.2 Ergebnis der Analyse der Plasmaproben

Mit Hilfe des entwickelten LC-MS-Verfahrens wurden die Piritramidkonzentrationen im Plasma der Patienten ermittelt und die Plasmaspiegelkurven erstellt. Einen Eindruck über die Zeit-Konzentrations-Verläufe der 25 ausgewerteten Patienten gibt Abbildung 2 (Seite 22). Insgesamt waren 27 Patienten in die Studie eingeschlossen, jedoch konnten von einem (23/01 CK) keine Proben gesammelt werden und bei einem weiteren (07/02 SW) waren einige der gemessenen Konzentrationen abnorm hoch (>200 ng/ml). Da auch Wiederholungsmessungen in diesem Falle zu extrem hohen und nicht reproduzierbaren Werten führten, wurden diese Ergebnisse ausgeschlossen. Zu beobachten waren bei den Proben dieses Patienten eine stark verzerrte Peakform sowohl für Piritramid als auch den internen Standard D4-Piritramid. Ursache waren vermutlich Matrixbestandteile oder exogene Substanzen, die sich störend auf die Detektion dieser beiden Verbindungen auswirkten, ohne dass dies weiter aufgeklärt werden konnte. Rückschlüsse auf eine abweichende Pharmakokinetik dieses Individuums sind somit nicht zulässig.

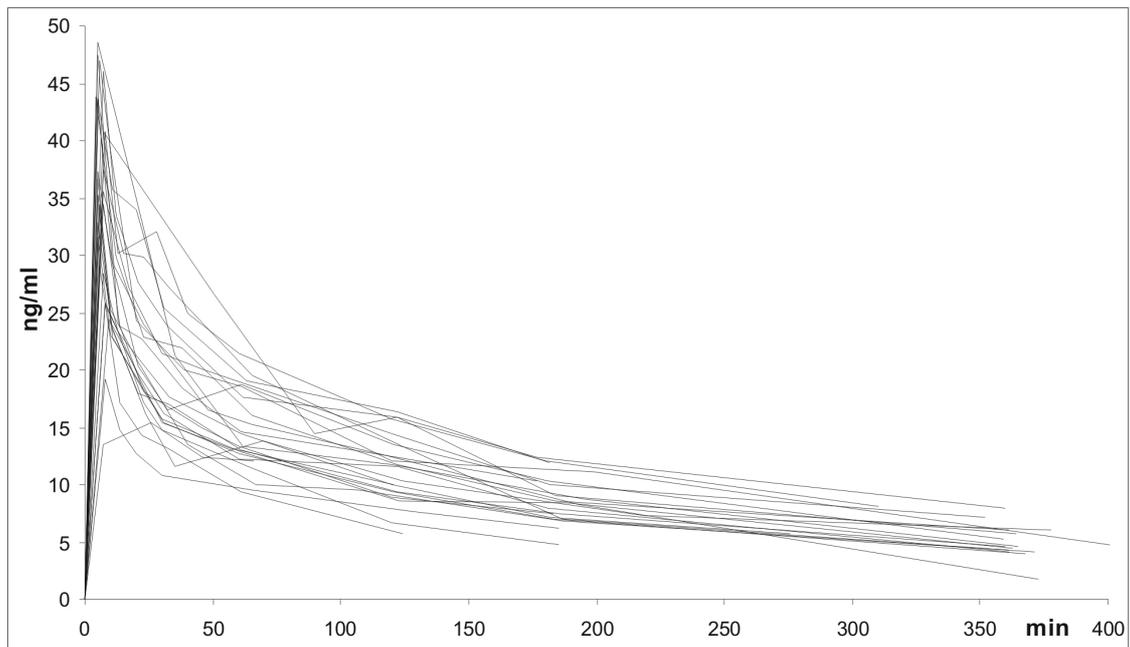


Abb. 2: Piritramid-Plasmaspiegelkurven (n=25) bei Kindern nach iv-Bolus von 0.1 mg/kg KG

Die Extremwerte liegen bei minimal 1.8 und maximal 48.6 ng/ml, es befinden sich somit alle ermittelten Werte innerhalb des Kalibrierbereichs von 0.5 - 100 ng/ml.

Die Analyseergebnisse sind im Detail der Tabelle 6 im Anhang (s. Seite 56 - 58) zu entnehmen.

4.3 Pharmakokinetik

Eine Übersicht über die in WinNonLin® durch nicht-kompartimentelle Analyse berechneten pharmakokinetischen Parameter von Piritramid in Plasma bei Kindern ist in Tabelle 7 (Seite 23) gegeben.

Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter für Piritramid in Plasma nach i.v.-
Bolusgabe bei Kindern

Code	Alter (Monate)	Dosis (mg)	k_z (1/min)	$T_{1/2}$ (min)	T_{max} (min)	C_{max} (ng/ml)	V_{ss} (l/kg)	CL (ml/kg/min)	AUC_{0-180} (min*ng/ml)	$AUC_{0-180}/Dosis$ (min/ml)
01/01 ES	9.0	0.80	0.0051	134.7	5.0	47.4	4.97	26.87	2353.8	2.942
02/02 AC	11.2	0.80	0.0028	244.3	7.0	35.5	4.44	13.27	3103.5	3.879
03/01 RC	9.9	1.00	0.0038	181.3	7.0	46.0	4.04	16.26	3270.1	3.270
04/01 PS	7.9	0.80	0.0042	166.8	8.0	40.7	3.76	16.05	3564.4	4.455
05/01 SF	8.0	1.10	0.0024	285.3	7.0	40.9	4.18	11.32	3711.4	3.374
06/01 RS	9.3	0.90	0.0030	229.7	5.0	31.6	6.27	20.83	2197.7	2.442
08/01 EC	10.3	0.90	0.0061	114.2	26.0	15.4	6.29	36.56	1822.1	2.025
09/02 MS	17.1	1.00	0.0034	202.5	7.0	28.4	6.13	22.57	2351.3	2.351
10/02 JM	40.2	1.30	0.0078	88.9	5.0	43.5	3.17	24.06	2825.3	2.173
11/01 NR	10.2	1.10	0.0036	192.1	8.0	19.3	8.06	29.47	1643.3	1.494
12/02 KU	43.6	1.20	0.0038	182.8	5.0	48.6	4.24	18.30	2990.9	2.492
13/01 LS	8.2	1.00	0.0090	77.1	6.0	29.0	5.58	52.01	1580.2	1.580
14/01 US	9.1	0.76	0.0031	225.6	7.0	34.5	5.17	16.53	2694.6	3.546
15/01 SE	9.5	0.70	0.0047	148.0	8.0	25.9	5.44	25.89	2191.4	3.131
16/01 UC	8.1	0.80	0.0040	175.2	5.0	43.6	3.63	15.20	3565.4	4.457
17/01 JB	6.6	0.70	0.0071	97.1	8.0	25.7	5.36	39.50	1837.4	2.625
18/01 TS	10.3	0.90	0.0034	206.9	6.0	34.5	6.06	22.12	2190.9	2.434
19/01 HK	6.4	0.80	0.0042	164.6	5.0	35.2	5.32	23.11	2378.7	2.973
20/01 WS	8.3	0.90	0.0026	263.9	4.0	43.8	5.44	15.89	2902.8	3.225
21/02 BK	18.8	1.00	0.0031	224.3	5.0	36.6	6.69	22.52	2137.6	2.138
22/01 AS	9.0	0.70	0.0036	193.1	6.0	46.9	3.90	15.58	3085.7	4.408
24/01 RV	8.2	0.88	0.0044	159.1	7.0	37.5	3.95	19.64	3234.1	3.675
25/02 MJ	12.2	0.80	0.0020	347.0	9.0	24.4	7.36	15.14	2187.5	2.734
26/02 MH	40.8	1.70	0.0039	176.0	5.0	37.3	4.14	17.06	2927.7	1.722
27/02 TR	29.1	1.30	0.0029	235.0	5.0	32.9	6.03	19.49	2259.3	1.738
Mittelwert			0.0042	188.6	7.0	35.4	5.2	22.2	2600.3	2.851
SD			0.0017	62.4	4.2	8.9	1.2	9.2	617.8	0.887

Anm.: Die für EC, LS und SE berechneten AUC_{0-180} -Werte wurden durch Extrapolation gewonnen, da bei EC nur Proben bis 60 min, bei LS und SE bis 120 min gezogen wurden.

4.4 Ergebnis der Analyse der Urinproben

Bei 15 Patienten wurde über einen Zeitraum von maximal 6.2 Stunden Urin gesammelt und dieser mittels LC-MS/MS auf die Piritramid-Konzentration hin analysiert. Bei keinem der Patienten wurde mehr als 1.75 % der i.v. verabreichten Dosis unverändert renal ausgeschieden (Details siehe Tabelle 8 des Anhangs, Seite 59). Die Piritramid-Konzentrationen wurden ursprünglich in

den einzelnen gesammelten Fraktionen bestimmt. Da aber durch die gegebenen Umstände (unterschiedlich lange Operationsdauer) kein einheitliches Sammelschema durchhaltbar war, wird hier die über den Urin ausgeschiedene Gesamtmenge im Verhältnis zur Gesamtdosis angegeben. Durchschnittlich wurden 0.47 % der verabreichten Dosis renal ausgescheiden (Range 0.06 - 1.75).

Bezüglich der Metabolite konnten mono- und dihydroxylierte Piritramid-Metabolite massenspektrometrisch im Urin gefunden werden, die genaue Strukturaufklärung steht allerdings noch aus. Solange die Struktur nicht sicher bekannt ist und die entsprechenden Verbindungen nicht in analytischer Reinheit als Standards vorliegen, ist eine Quantifizierung nicht möglich.

4.5 Vergleich der Altersgruppen 1 und 2

Ziel der Studie war es, die altersabhängige Pharmakokinetik von Piritramid zu untersuchen. Ursprünglich sollten zwei Gruppen mit den Altersklassen 6-8 Monate und 1-3 Jahre gebildet werden. Da die Patientenrekrutierung streng nach diesem Schema nicht möglich war, und die größte Alterslücke zwischen 12.2 und 17.1 Monaten lag, wurden die Patienten zur Auswertung in die folgenden zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 (n=19, Median 9.0, SD 1.46, Range 6.4-12.2 Monate) und Gruppe 2 (n=6, Median 31.6, SD 11.7, Range 17.1-43.6 Monate). Diese Populationen wurden hinsichtlich T_{max} und C_{max} (Abbildung 3) und AUC_{0-180} und $AUC_{0-180}/Dosis$ (Abbildung 4) verglichen.

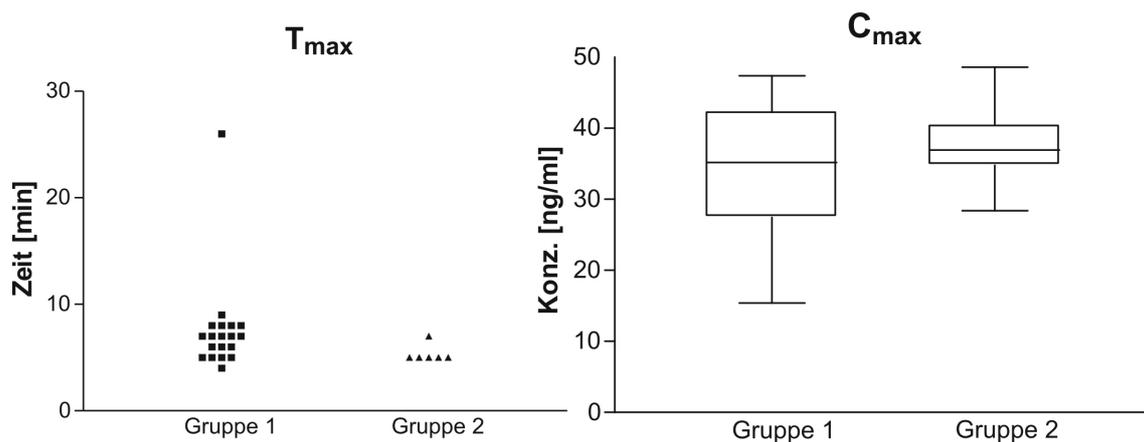


Abb. 3: Vergleich von T_{max} und C_{max} für Pir tramid in Plasma bei Gruppe1 und 2 (zu C_{max} : Box=25.-75. Percentile, Whiskers: Minimum-Median-Maximum)

Ein Ausreisser bei T_{max} (Patient 08/01 EC) kommt dadurch zustande, dass zwischen 7 und 26 min keine weiteren Blutproben genommen wurden, so dass höchstwahrscheinlich das tatsächliche Maximum verpasst wurde.

Vergleich von AUC_{0-180} und $AUC_{0-180}/Dosis$: Da nur bei 17 von 25 Patienten bis 360 min Proben vorhanden waren, jedoch bei 22 bis 180 min, wurde das Flächenintegral von 0-180 min alleine bzw. auf die Dosis bezogen für einen Vergleich der beiden Altergruppen verwendet. Bei den 3 Patienten, die nur Daten bis 60 (1x) bzw. 120 min (2x) aufweisen, wurden die fehlenden Werte per Extrapolation mittels λ_z ermittelt.

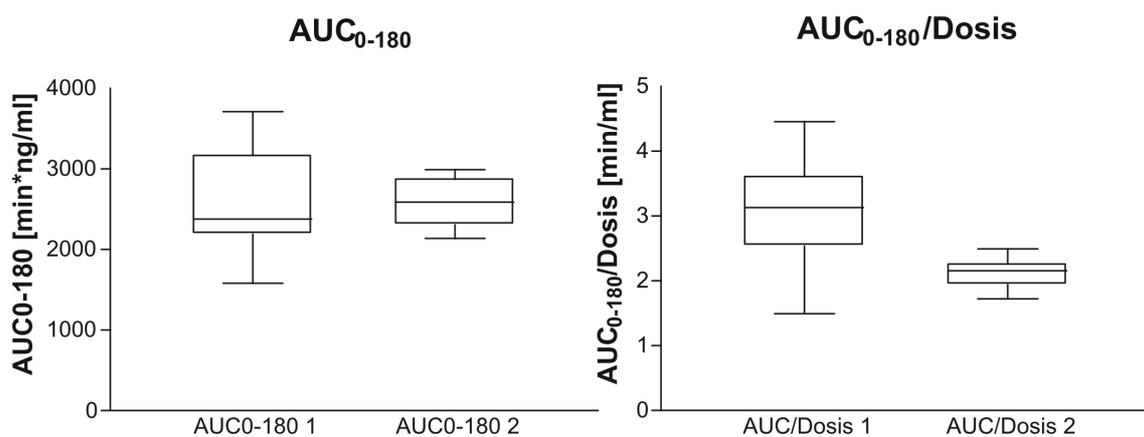


Abb. 4: Vergleich von AUC_{0-180} und $AUC_{0-180}/Dosis$ für Pir tramid in Plasma bei Gruppe1 und 2 (Box=25.-75. Percentile, Whiskers: Minimum-Median-Maximum)

Der graphische Vergleich (Abb. 4) zeigt für AUC_{0-180} keinen erkennbaren Unterschied an, während dieser Wert auf die Dosis bezogen bei den älteren Kindern deutlich niedriger ausfällt. Ein statistischer Vergleich bestätigt diesen Befund: Für die AUC_{0-180} ergibt sich kein signifikanter Unterschied (ungepaarter, zweiseitiger t-Test, $P=0.9359$, $CI=95\%$, F-Test: Varianzen nicht signifikant unterschiedlich), jedoch für die $AUC_{0-180}/Dosis$ (ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur, $P=0.0005$, $CI=95\%$, F-Test: Varianzen signifikant unterschiedlich).

5 Diskussion

Der Schmerz hat beim Menschen eine Alarmfunktion, die Anlass zu Diagnostik und Therapie gibt. Auch wenn der Schmerz wegweisend ist für die Art und Lokalisation des Leidens, so ist bereits der akute Schmerz auch Anlass zu schmerztherapeutischen Maßnahmen.

Erst recht muss in der postoperativen Phase, wenn der Schmerz seine Alarmfunktion verloren hat, eine engagierte Schmerztherapie einsetzen. Dazu sind postoperative Schmerzkonzepte erforderlich, die modular aufgebaut sind – Regionalanästhesien, periphere Analgetika, Opioide etc.

Im Bereich der Schmerztherapie hat sich in Bezug auf den Erwachsenen bereits viel getan. Über innovative Konzepte, wie patientenkontrollierte Analgesie (PCA) oder patientenkontrollierte Epiduralanästhesie (PCEA) kann heute dem Patienten eine weitgehend schmerzfreie postoperative Phase zugesagt werden.

Beim Kind sieht dies gegenwärtig noch komplett anders aus. Wie aus Umfragen aus den Jahren 2000 und 2005 in deutschen Anästhesieabteilungen hervorgeht (Bremerich et al., 2001; Stamer et al., 2005), hat in der Bundesrepublik Deutschland die postoperative Schmerztherapie bei Kindern nicht die Qualität und den Standard der bei Erwachsenen üblichen Versorgung. Dies liegt zum einen in dem von vielen Kolleginnen und Kollegen unterschätzten Schmerzempfinden der Kinder, in der Angst, Opioide auch bei Kindern indikationsgerecht einzusetzen, in den Unsicherheiten der Pharmakodynamik und –kinetik von Analgetika bei Kindern und nicht zuletzt bei den medikolegalen Unsicherheiten, was die Zulassung der Opioide zu dieser Indikation betrifft.

Die klinische Wirkung eines Schmerzmittels lässt sich besonders durch Befragen des Patienten nach seinem Schmerzempfinden eruieren. Dies ist bei Kindern häufig schwierig, bei sehr kleinen natürlich unmöglich. Die Fähigkeit der Kinder, empfundene Schmerzen zu zeigen, ist von vielen Faktoren, wie z.B. dem Grad der Wachheit oder der An-/Abwesenheit von Bezugspersonen abhängig. Somit ist es schwierig und erfordert besonders viel

Einfühlungsvermögen und Zeit, die erforderliche Dosis zu applizieren. Zur Objektivierung der Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens von kleinen Kindern wurden Methoden entwickelt (CHEOPS nach McGrath et al., 1985; OPS nach Hannallah et al., 1987), bei denen das Verhalten des Kindes sowie physiologische Messgrößen wie Blutdruck und Puls für die Schmerzeinschätzung verwendet werden. Sie finden im täglichen Routinebetrieb aber wenig Verwendung. Der Versuch einer Ergänzung der vorgeschlagenen Parameter lieferte kein befriedigendes Ergebnis (Büttner et al., 1990a). So bleibt im klinischen Alltag der Einsatz einer Gesichter-Skala (Smiley-Skala) und die Beurteilung durch Ärzte/Pflegepersonal und Eltern, wobei diese die Schmerzintensität des Kindes systematisch unterschätzen (Jöhr, 2000). In der Umfrage von Bremerich et al. zeigte sich, dass die Erfassung der postoperativen Schmerzintensität im präverbalen Alter (< 2 Jahre) in der Hand von Arzt und Pflegepersonal liegt. Schmerzscores kommen nur in 6.9% der Fälle zum Einsatz, ihr Anteil ist auch im Alter über 2 Jahre nicht höher.

Dennoch ist die analgetische Versorgung der Kinder in der postoperativen Phase nicht nur eine ethisch-humane Frage, sondern darüber hinaus auch noch wichtig für den Heilerfolg. Ein nicht ausreichend analgetisch versorgtes Kind gerät, wie auch der Erwachsene, in eine sympathikotone Reaktionslage mit Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg und Stimulation seiner metabolischen Funktionen. Dieses gefährdet es zwar nicht so wie den Erwachsenen, der bei kardiozirkulatorischen, respiratorischen und metabolischen Grunderkrankungen sehr rasch an seine Dekompensationsgrenze kommen kann. Hier ist das bis auf seine operative Grunderkrankung gesunde Kind weniger gefährdet. Ein analgetisch schlecht versorgtes, unruhiges und verwirrtes Kind ist jedoch besonders dadurch gefährdet, dass es möglicherweise seine Drainagen, Blasenkatheter oder zentralvenösen Zugänge zieht und damit das operative Ergebnis gefährdet.

Darüber hinaus gilt es als tierexperimentell wie auch klinisch erwiesen, dass unbehandelte starke Schmerzen sich bereits bei Früh- und Neugeborenen in das Schmerzgedächtnis eingraben und später zu einer erhöhten

Schmerzempfindlichkeit (Taddio et al., 1997; Peters et al., 2005), möglicherweise auch zur Entwicklung eines chronischen Schmerzmusters führen können. Insofern ist eine effektive Schmerztherapie gerade beim Kind nicht nur ein ethisches, sondern auch ein bedeutsames klinisches Thema.

Dem häufigeren Gebrauch von Opioiden stehen nicht nur die oben genannten Fehleinschätzungen des kindlichen Schmerzempfindens, sondern vor allen Dingen auch die unzureichende Information über die Pharmakokinetik und -dynamik der Opiode beim Kind entgegen.

Pharmakokinetische Daten zu Opioiden bei der Anwendung bei Kindern gibt es vor allen Dingen in Bezug auf das Morphin. Es konnte z. B. gezeigt werden, dass Kinder unter 11 Jahren eine signifikant höhere Clearance und größere Verteilungsräume für Morphin haben als ältere Kinder und Erwachsene (Hunt et al., 1999). Ansonsten gibt es nur pharmakodynamische Studien.

Darüber hinaus ist auch der Agonist Tramadol bei Kindern pharmakologisch - sowohl -dynamisch wie auch -kinetisch - untersucht. Bei Payne et al. (2002) zeigte sich bei 4-7 Jahre alten Kindern ein steiler Anstieg der Serumkonzentration, sowie eine der bei jungen gesunden Erwachsenen gleichen Kinetik. Die effektive klinische Wirkdauer lag bei ca. 7 h. Bei Demiraran et al. (2005) traten im Vergleich zu Morphin unter Tramadol weniger Nebenwirkungen auf.

Im Rahmen der Langzeitsedierung sind Opiode vor allen Dingen bei Neonaten und Frühgeborenen auf der Intensivstation untersucht worden. Hier ergab sich unter anderem, dass Neugeborene im Alter von 7 Tagen und darunter postoperativ deutlich weniger Morphin benötigten als ältere Kinder und dass mechanische Ventilation den Metabolismus und die Clearance von Morphin vermindert (Bouwmeester et al., 2003).

Bei pharmakokinetischen Untersuchungen bezüglich Opioiden im Kindesalter herrscht jedoch weitgehend Fehlanzeige. Pharmakokinetische Studien existieren allenfalls für die Anwendung von Morphin und Fentanyl bei Neu- und Frühgeborenen auf Intensivstationen (Geiduschek et al., 1997; Lynn et al., 1998). In dieser Altersgruppe waren Studien vordringlich, um den Plasmaverlauf zu untersuchen, da auf Grund der noch vorherrschenden

Metabolisierungsunreife der Früh- und Neugeborenen solche Untersuchungen geradezu Voraussetzung für eine indikationsgerechte und nebenwirkungsfreie Anwendung der Opiode sind. Nur in Kenntnis der Pharmakodynamik und – kinetik kann eine Kumulation der Opiode bei noch unzureichender Enzymausstattung und –funktion vermieden werden.

Bei älteren Kindern jenseits der Neugeborenenperiode, bei denen bereits eine adäquate Enzymausstattung vorliegt, ist jedoch ebenso eine pharmakokinetische Untersuchung dringend erforderlich, um die Angst des Anwenders vor dem Opioid in Bezug auf das Kind zu nehmen. Während Früh- und Neugeborene in der Metabolisierungskapazität noch unzureichend ausgestattet sind, gelten gerade Kleinkinder als metabolisch aktiver.

Aus der Umfrage von Frau Bremerich geht hervor, dass 11.1 % der sich an der Umfrage beteiligenden Anästhesieabteilungen bei der Behandlung von postoperativen Schmerzen bei Kindern ganz auf den Einsatz von Opioiden verzichten (Bremerich et al., 2001). Stamer et al. berichten, dass in 58.8 % der antwortenden Krankenhäuser, in denen Kinder operiert werden, die postoperative Schmerztherapie bei Kindern in der Hand von Chirurgen oder Pädiatern ist. In 20.9 % der Krankenhäuser werden keine i.v.-Opiode eingesetzt, in 28.7 % weniger als einmal in der Woche (Stamer et al., 2005).

Piritramid hat sich - leider nur in Deutschland - im klinischen Alltag als starkes Schmerzmittel zur Bekämpfung postoperativer Schmerzen gegenüber Morphin durchgesetzt. Das hat verschiedene Gründe: Morphin wird zwar gut resorbiert, zeigt jedoch eine geringe Bioverfügbarkeit, da es einer ausgeprägten hepatischen Metabolisierung unterliegt („first-pass-Effekt“). Morphin hat eine Wirkdauer von 2-4 h, wirkt analgesierend, sedierend, antitussiv, atemdepressiv, emetisch, es steigert den intracraniellen Druck (durch Anstieg des CO₂) und führt zu Euphorie, Toleranz und Abhängigkeit. Durch eine Tonuszunahme der glatten Muskulatur führt Morphin im Magen zu Entleerungsverzögerungen, im Darm zur spastischen Obstipation, in den Gallengängen zu Druckanstieg und im Pankreas zum Sekretstau.

Piritramid hat die 0.7 fache analgetische Potenz von Morphin und mit 4-6 h eine längere Wirkdauer. Es hat eine stärker sedierende Wirkung als Morphin. Eine

2003 erschienene Studie mit 500 untersuchten Patienten konnte keine Unterschiede zwischen Piritramid und Morphin in der emetischen Wirkung feststellen (Breitfeld, 2003). Dies steht im Kontrast zu Informationen aus Lehrbüchern (Karow und Lang, 2003), dass Piritramid eine geringere emetische Wirkung als Morphin habe, ohne dass dafür ein Beleg aus der Literatur angegeben ist. Die kreislaufdepressiven Effekte sind gering, Piritramid hat keine euphorieerzeugende Wirkung, dadurch auch nur ein vermindertes Suchtpotenzial.

Wie aus der Umfrage von Bremerich et al. hervorgeht, ist Piritramid mit einem Anteil von 82.1% an den Opioiden, die zur postoperativen Schmerztherapie im Kindesalter verwendet werden, am weitesten verbreitet (Pethidin 23.4%, Tramadol 28.5%, Fentanyl 7.8%, Morphin 4.8%, Mehrfachnennungen waren möglich).

Dass ein Medikament in etlichen Zentren (wobei es sich ausschließlich um deutsche Zentren handelt, weil das Medikament nur in Deutschland zugelassen ist) seit Jahrzehnten umfangreich bei Kindern angewendet wird, ohne dass verlässliche pharmakokinetische Daten vorliegen, hat seinen Grund in den medikolegalen und pharmakoökonomischen Rahmenbedingungen. Untersuchungen bei Kindern sind außerordentlich aufwendig und dadurch auch teuer. Wenn Medikamente auf Grund von Studien zugelassen werden, tragen die pharmazeutischen Firmen ein Haftungsrisiko, demgegenüber steht die Aussicht auf einen geringen Erlös, da Kinder eine kleine Patientengruppe sind. Dieses Missverhältnis von geringen Erlösen und hohen Kosten veranlasst viele Firmen, für den Bereich „Kinder“ in Bezug auf das von ihnen auf den Markt gebrachte Medikament eine Kontraindikation auszusprechen. Freilich kann der Arzt – häufig muss er es auch – sich darüber hinwegsetzen und das Medikament im Rahmen seiner Therapiefreiheit einsetzen. Dann muss er jedoch seine Patienten, bzw. deren Eltern diesbezüglich aufklären und trägt damit auch das Haftungsrisiko.

Risikoübernahme und vor allen Dingen die Schwierigkeiten bei der praktischen Umsetzung lassen den Arzt dann häufiger auf Opiode verzichten. Um diesen Missstand zu beseitigen, waren deshalb Nachzulassungen im Kindesalter

dringend erforderlich. Von zahlreichen namhaften Pädiatern und einer breiten Öffentlichkeit aufgefordert, haben nun die Europäische Kommission und die Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland Programme aufgelegt, um Nachzulassungen von staatlicher Seite zu unterstützen. Dazu dienen etliche pädiatrische Forschungseinrichtungen, die an den entsprechenden Universitätskliniken angesiedelt wurden.

Vor diesem Hintergrund, allerdings ohne staatliche Unterstützung ist die vorliegende Untersuchung konzipiert worden. Sie sollte Daten erheben in Bezug auf die Pharmakokinetik von Piritramid. Dazu wurde zunächst durch Mitarbeiter des analysierenden Labors (Labor der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen) die Bestimmungsmethode modifiziert.

Es wurde eine neue analytische Messmethode zur Bestimmung von Piritramid (Dipidolor®) aus dem Blut von Kindern und Jugendlichen entwickelt. Die in der Literatur beschriebenen Methoden umfassen hauptsächlich GC- und GC-MS-Methoden (Janssen, 1968; Kietzmann et al., 1997; Michaelis et al., 1991) sowie eine HPLC-Methode einer polnischen Arbeitsgruppe (Misztal, 1991).

Ein Nachteil aller GC- und GC-MS-Methoden liegt in der Problematik der Derivatisierung der Analytmoleküle in einem vorgeschalteten chemischen Derivatisierungsschritt. Dieser Schritt ist für die GC- bzw. GC-MS-Analytik notwendig, da die meisten Analytmoleküle bei erhöhter Temperatur nicht unzersetzt flüchtig sind. Die meisten chemischen Derivatisierungsmethoden verlaufen nicht quantitativ, so dass eine eingehende Evaluierung dieses Derivatisierungsschrittes notwendig wurde. Ein weiteres Problem stellt bei diesem Vorgehen die Kinetik der Derivatisierungsreaktion dar, die ebenfalls im Hinblick auf die jeweilige Problematik optimiert werden musste. Steht für die Messung nur ein single-Quadrupol-MS für die GC-MS-Kopplung zur Verfügung, ist die Massenselektivität meist zu gering, um aus einem komplexen Gemisch von Peaks, die sich in der Gaschromatographie überlagern können, eine eindeutige Flächenbestimmung durchführen zu können.

Aus diesen Gründen hat sich im Bereich der pharmakologischen Analytik die ESI-HPLC-MS/MS-Methodik mit einem triple-Quadrupol-MS als Methode der

Wahl zum Nachweis und zur Quantifizierung von Medikamenten aus komplexer Matrix erwiesen.

Mit dieser Instrumentierung wurde Piritramid in einer Dosierung von: 0.1 mg/kg KG aus dem Blut der Kinder bestimmt.

Die Methodenentwicklung setzte sich dabei aus mehreren Punkten zusammen:

- 1) Entwicklung einer sensitiven massenspektrometrischen Methode durch die flow-injektion-method mit reinem Piritramid in Lösung. Es wurde der Messmodus mit der größtmöglichen Molekülselektivität, der sogenannte SRM-Modus (selected-reaction-monitoring), eingesetzt
- 2) Entwicklung einer solid- phase- extraction (SPE) – Methode zur Probenvorbereitung unter Benutzung kommerzieller SPE-Materialien
- 3) Entwicklung einer HPLC-Trennung der Rohextrakte mit Hilfe eines reversed-phase-Systems (Solvenssystem: Wasser/Acetonitril), damit die Kompatibilität zur ESI-Massenspektrometrie gewährleistet ist
- 4) Etablierung der HPLC-MS-Kopplung mit Bestimmung von:
 - a) Nachweisgrenze
 - b) Linearität
 - c) Wiederfindung
 - d) Präzision und Richtigkeit (Intra-Day- und Inter-Day-Variabilität)
 - e) Stabilität der eingesetzten Lösungen
- 5) Validierung der Gesamtmethode

Mit Hilfe pharmakokinetischer Kompartiment-Modellierung wurde ermittelt, mit welchem Modell bzw. welcher mathematischen Funktion sich die Plasma-Konzentrations-Zeit-Verläufe am besten beschreiben lassen. Dafür wurde für jeden einzelnen Patienten in WinNonLin® (Pharsight Corporation) eine Anpassung an ein 1-, 2-, und 3-Kompartiment-Modell nach iv-Bolusgabe jeweils mit Messwertgewichtung $1/y$ und $1/y^2$ berechnet, wobei letztere Gewichtung die für mittels HPLC ermittelte Daten üblichere ist. Es dürfen jeweils nur die verschiedenen Modelle mit gleicher Gewichtung untereinander verglichen werden. Als Entscheidungskriterium für die beste Anpassung dient das Akaike's Information Criterion (AIC) (Yamaoka et al., 1978) (Berechnung gemäß Formel

(1.6), Seite 19) – je niedriger der Wert des AIC, desto besser der "Fit" der modellierten Kurve.

Im Durchschnitt sind die Werte bei $1/y^2$ -Gewichtung gegenüber $1/y$ bei allen drei Modellen niedriger, so dass für den Vergleich erstere herangezogen wird. Da für die Berechnung der Primärparameter im 2-Kompartiment-Modell mind. 5 und im 3-Kompartiment-Modell mind. 7 Messwerte vorhanden sein müssen, sind einige der Patientendaten für diese beiden Anpassungen nicht verwertbar. Das 2-Kompartiment-Modell liefert gegenüber dem 1-Kompartiment-Modell in allen Fällen und gegenüber dem 3-Kompartiment-Modell bis auf wenige Ausnahmen die niedrigeren AIC-Werte und beschreibt damit die Pharmakokinetik von Piritramid bei Kindern nach iv-Gabe am besten.

Beim 3-Kompartiment-Modell sucht das Kinetik-Programm in der Kinetik-Kurve zwischen 0-6 h (im halblogarithmischen Maßstab) drei unterschiedliche Abschnitte, um dann drei Geraden mit unterschiedlicher Steigung in die Kurve einzupassen. Bei der vorliegenden relativ geringen Anzahl von Messwerten kommt es dazu, dass die Messpunkte, die für den dritten Abschnitt der Elimination gewählt werden, so ungünstig liegen, dass eine Gerade mit nur sehr geringer Steigung (also mit entsprechend langer Halbwertszeit) resultiert. Bei der Anpassung mittels AIC-Werten wird eine Funktion gesucht, die die tatsächlich gemessene Kurve am passendsten beschreibt. Es kann vorkommen, dass sich eine Funktion finden lässt, die den realen Kurvenverlauf gut abbildet, aber diese Funktion dann zu pharmakologisch unsinnigen Ergebnissen führt. Im Zweifel ist das unkompliziertere Modell vorzuziehen.

Die ermittelten AIC-Werte für 1-, 2- und 3-Kompartiment-Modelle von Gruppe 1 und 2 finden sich in Tabelle 9 des Anhangs (Seite 60).

Entsprechend dem 2-Kompartiment-Modell ergeben sich für die pharmakokinetischen Primärparameter und die Sekundärparameter C_{max} , CL , $T_{1/2\alpha}$ und $T_{1/2\beta}$ die in Tabelle 10 des Anhangs (Seite 61) dargestellten Werte.

Der Vergleich der Plasmaspiegelkurven von Piritramid aus dem 2-Kompartiment-Modell bei Kindern der Gruppe 1 und 2 ist in der Abbildung 5 dargestellt:

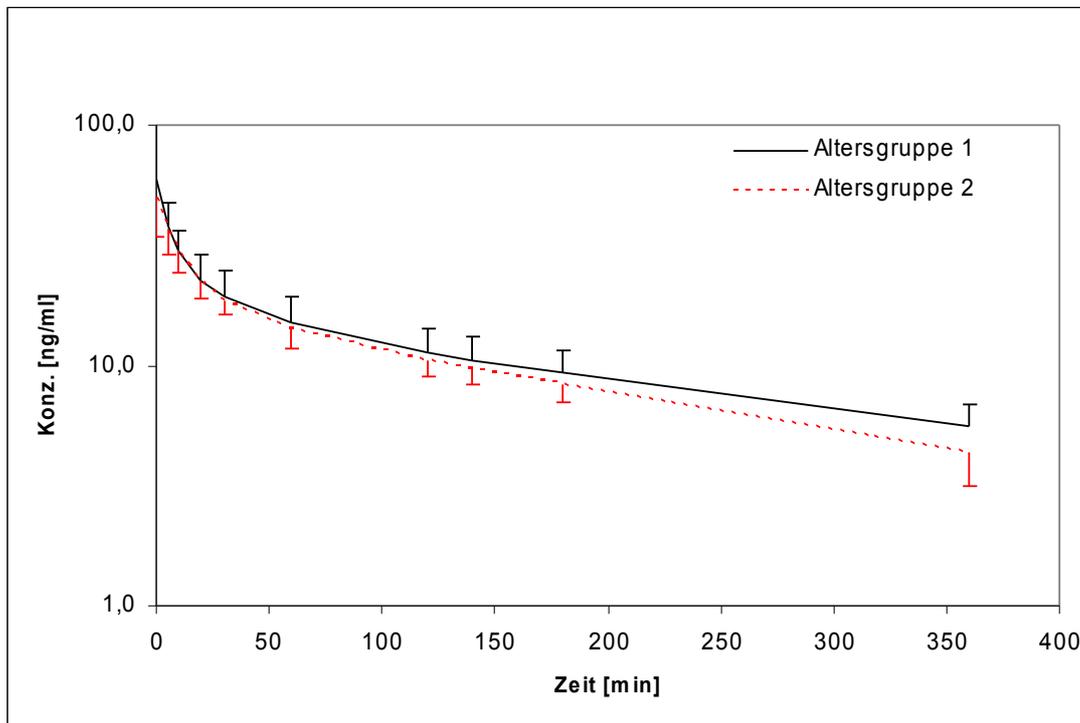


Abb. 5: Mittelwerte der Plasmaspiegelkurven von Piritramid bei Kindern der Gruppe 1 und 2 (vertikaler Balken = Standardabweichung)

Die Daten dieser Studie wurden mit den Daten der Studie bei Erwachsenen von Bouillon et al., 1999, verglichen. Dafür wurden die Piritramid-Daten der 29 Erwachsenen für den Zeitraum 0-360 min genutzt. Die Bestimmung der Piritramid-Konzentration bei dieser Studie wurde im Labor von Janssen-Cilag mittels Gaschromatographie durchgeführt. Der Unterschied zwischen verschiedenen chromatographischen Verfahren ist gering, sofern er überhaupt größer ist als die übliche Fehlertoleranz. Die in WinNonLin® durchgeführte nicht-kompartimentelle Analyse der Daten führte zu den in den Tabellen 11a und 11b des Anhangs (s. S. 62 und 63) dargestellten pharmakokinetischen Parametern. In gleicher Weise wie bei den Daten der Kinder wurde eine Pharmakokinetik-Modell-Anpassung nach Akaike's Information Criterion vorgenommen und die pharmakokinetischen Parameter anhand des erhaltenen Modells ermittelt. Dabei zeigten sich für 20 der 29 Patienten geringfügig bessere Werte für das 3-Kompartiment-Modell. Allerdings ergaben sich dann für einige der pharmakokinetischen Parameter unplausible Werte, z.B. eine C_{max} von mehreren

mg/ml oder Halbwertszeiten von 3 oder mehr Tagen. Da das 2-Kompartiment-Modell nur unwesentlich schlechter passt, aber durchgehend plausible Werte liefert, wurde der Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen mit diesem Modell durchgeführt.

Die aus dem 2-Kompartiment-Modell berechneten pharmakokinetischen Primär- und Sekundärparameter bei Erwachsenen finden sich in Tabelle 12 des Anhangs (s. S. 64). Der Vergleich der Plasmaspiegelkurven von Piritramid aus dem 2-Kompartiment-Modell bei Kindern und Erwachsenen ist in der Abbildung 6 dargestellt:

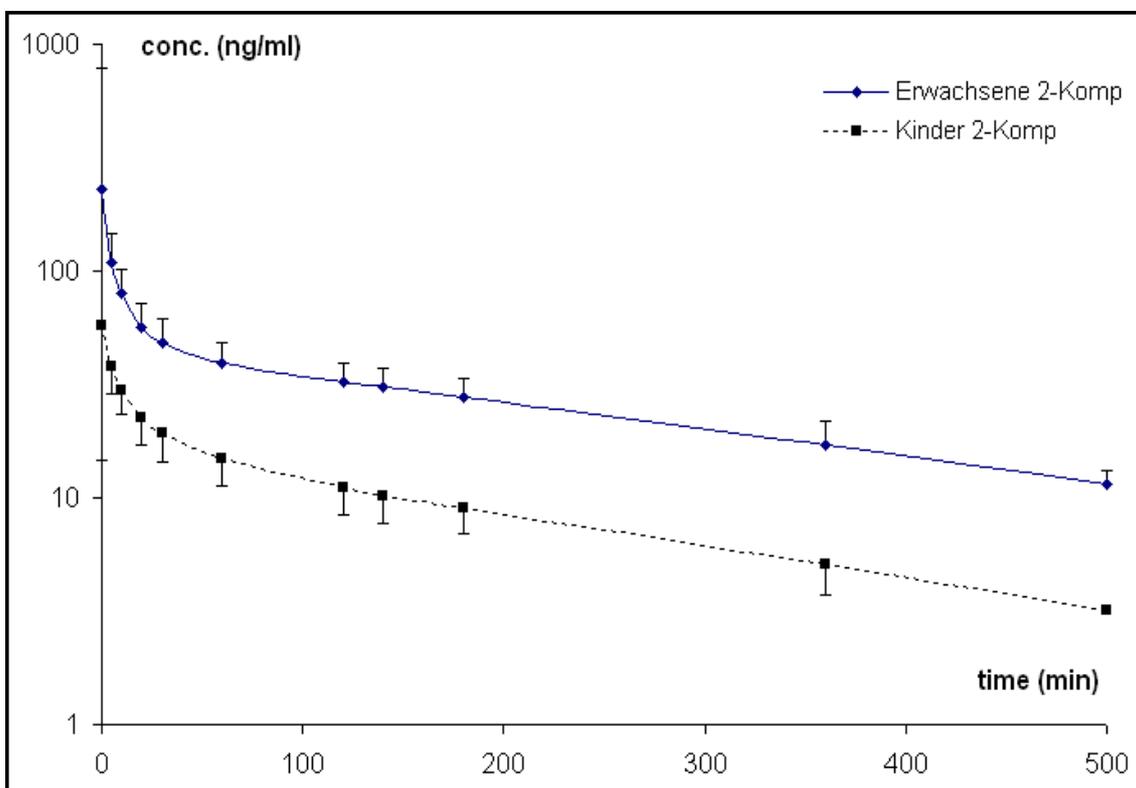


Abb. 6: Mittelwerte der Plasmaspiegelkurven von Piritramid bei Kindern und Erwachsenen (vertikaler Balken = Standardabweichung)

Ein Vergleich der ermittelten pharmakokinetischen Parameter von Kindern und Erwachsenen ist in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der pharmakokinetischen Parameter von Kindern und Erwachsenen

Vergleich der pharmakokinetischen Parameter aus der nicht-kompartimentellen Analyse											
	Alter	Gewicht (kg)	Dosis/Gewicht (mg/kg)	λ_z (1/min)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$ (min)	C_{max} (ng/ml)	CL (ml/kg/min)	V_{ss} (l/kg)		
Kinder	Mittelwert	14.5	Monate	9.5	0.1	0.0042	7.0	188.6	35.4	22.2	5.2
	SD	11.2		2.5		0.0017	4.2	62.4	8.9	9.2	1.2
Erwachsene	Mittelwert	47.8	Jahre	72.0	0.2	0.0025	3.5	320.9	138.2	11.0	4.4
	SD	18.6		12.3		0.0007	1.4	197.9	55.0	3.0	1.2
P-Wert				0.0004	***	0.0002	**	P<0.0001	***	P<0.0001	***
Ergebnis											*

Vergleich der pharmakokinetischen Parameter aus dem 2-Kompartiment-Modell														
	K10 (1/min)	K12 (1/min)	K21 (1/min)	α (1/min)	β (1/min)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	C_{max} (ng/ml)	CL (ml/min/kg)	V1 (l/kg)	V2 (l/kg)	V _{ss} (l/kg)		
Kinder	Mittelwert	0.012	0.060	0.034	0.102	0.0040	10.8	194.5	57.6	21.1	2.1	2.9	5.0	
	SD	0.008	0.058	0.015	0.075	0.0016	8.7	58.4	43.0	8.1	0.7	0.8	1.2	
Erwachsene	Mittelwert	0.013	0.095	0.039	0.144	0.0027	7.2	267.5	230.0	11.7	1.4	2.7	4.1	
	SD	0.018	0.083	0.031	0.109	0.0007	4.6	63.2	341.2	3.1	0.6	0.8	1.0	
P-Wert				0.079	ns	P<0.0001	***	*	P<0.0001	***	0.0001	***	0.418	0.002
Ergebnis													ns	**

Der Vergleich wurde mit dem Student-t-Test durchgeführt ($\alpha=5\%$; ns: nicht signifikant; *: signifikant; **: sehr signifikant, ***: extrem signifikant).

Für die ermittelten Totalproteinwerte der Patienten dieser Studie liegen die Referenzbereiche der betreffenden Altersgruppen bei 4.8 - 7.6 g/dl für Säuglinge und bei 6 - 8 g/dl für Kinder (von Harnack, Koletzko, 1997). Die ermittelten Werte befinden bis auf den Wert von 21/02 BK (5.8 g/dl) in diesen Bereichen und entsprechen damit den Normalwerten. Die ermittelten Piritramid-Konzentrationen werden demzufolge nicht durch abnorm hohe oder niedrige Gesamteiweißwerte verfälscht.

Der Vergleich der pharmakokinetischen Parameter T_{max} , C_{max} , $T_{1/2}$ und Clearance zwischen den beiden Altersgruppen der Kinder erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Zwar ergibt sich bei Betrachtung der dosisbezogenen AUC_{0-180} -Werte ein statistisch signifikanter Unterschied, der sich aber dadurch erklärt, dass ältere Kinder auch dem Gewicht entsprechend eine höhere Dosis verabreicht bekommen. Die Tatsache, dass sich dennoch C_{max} und Clearance kaum unterscheiden, deutet darauf hin, dass der Unterschied bei $AUC_{0-180}/Dosis$ durch das Verteilungsvolumen bedingt ist. Da C_{max} direkt vom Verteilungsvolumen abhängt und ältere Kinder i. d. R. größer sind, ergeben sich folgerichtig trotz höherer Dosis etwa gleiche Maximalplasmakonzentrationen. Bei keinem der Patienten deutet die AUC oder $T_{1/2}$ auf eine außergewöhnliche Pharmakokinetik hin („poor“-, „fast“-Metabolisierer). Um solche Besonderheiten aufzudecken, sind vermutlich wesentlich größere Fallzahlen vonnöten.

Die Fraktion des unverändert renal ausgeschiedenen Piritramids ist vernachlässigbar klein und vergleichbar mit der bei Erwachsenen (Kietzmann et al., 1996). Ob Piritramid bei Kindern auf demselben Weg eliminiert wird wie bei Erwachsenen, renal oder hepatisch, als Metabolite oder konjugiert, muss noch geklärt werden.

Die Daten dieser Studie wurden mit den vorliegenden Daten von Erwachsenen verglichen. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Daten der Erwachsenen nur bis zu 360 min verwendet.

Die Hauptunterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen fanden sich in C_{max} , T_{max} , $T_{1/2\beta}$, V_{SS} , Cl und V_1 . Die höheren Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen erklären sich durch die ihnen applizierte doppelte Dosis von 0.2

mg/kg KG im Gegensatz zu 0.1mg/kg KG bei Kindern. Ein direkter Vergleich der absoluten Konzentrationen dieser beiden Populationen ist also nicht möglich. Festgehalten werden kann, dass die Dosis von 0.1mg/kg KG bei den untersuchten Kindern nicht zu unerwartet hohen und risikoreichen Plasmakonzentrationen geführt hat.

Der Unterschied in T_{max} ist höchstwahrscheinlich auf unterschiedliche Abnahmeschemata zurückzuführen. Bei den Erwachsenen erfolgten in den ersten 15 min nach der Applikation von Piritramid 6 Abnahmen, bei den Kindern nur zwei. Obwohl eine größere Anzahl von Abnahmen wünschenswert wäre, ließ die spezielle Situation einer Studie mit Kindern dies nicht zu. Eine größere Anzahl von Blutabnahmen hätte zu einem höheren Blutverlust geführt und war zudem während der Einleitung technisch nicht möglich, da die Narkosedauer nicht durch die Studie verlängert werden sollte.

Das auffälligste Ergebnis ist der Unterschied von nahezu 2 Stunden für $T_{1/2}$ (nonkompartimentelle Analyse) und $T_{1/2\beta}$ (2-Kompartiment-Modell) zwischen Kindern und Erwachsenen. Die Ähnlichkeit der pharmakokinetischen Modelle und der Plasmakonzentration-Zeit-Kurven der beiden Gruppen im Vergleich zu der Kinetik von Piritramid bei Erwachsenen über 48 h deutet daraufhin, dass die terminale Eliminationsphase nach 6 h noch nicht erreicht ist. Nichtsdestotrotz ist die kürzere $T_{1/2}$ bei Kindern ein deutlicher Hinweis auf eine schnellere Elimination, die in einer kürzeren terminalen Halbwertszeit reflektiert werden müsste. In dieser Phase der kindlichen Entwicklung sind kürzere Eliminationshalbwertszeiten (verglichen mit Erwachsenen) für eine Reihe von Medikamenten, inkl. Opioid-Analgetika dokumentiert (Ginsberg et al., 2004, Olkkola et al., 1995).

Die sich durch die begrenzten Abnahmemöglichkeiten ergebende Einschränkung für die Verwertbarkeit von $T_{1/2}$ ergibt sich im gleichen Maße für alle Parameter, die auf der terminalen Eliminationsphase und der $AUC_{0-\infty}$ aufbauen, wie das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{SS}) und die Clearance (Cl). Die Fraktion der $AUC_{\text{letzter Wert}-\infty}$ beträgt 30-40% der gesamten AUC und ist damit zu groß für eine valide Extrapolation ins Unendliche (erlaubtes Maximum 10-15%). Die

Unterschiede dieser Parameter zwischen Kindern und Erwachsenen sollten daher nur als Trend gesehen werden.

Im Gegensatz dazu wird das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (V_1) aus vorhandenen Plasmakonzentrationen berechnet. V_1 ist bei den untersuchten Kinder 1,5 fach so hoch wie bei Erwachsenen. Ein Grund hierfür ist vermutlich in der Differenz des Gesamtkörperwasser-Volumens von Kindern und Erwachsenen zu suchen. Der Gesamtkörperwasseranteil weist erhebliche altersabhängige und individuelle Unterschiede auf und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Kinder haben einen Anteil von ca. 80% Wasser am Körpergewicht, Erwachsene dagegen nur ca. 60%.

Trotz der oben geschilderten Einschränkungen ermöglicht die Studie einen ersten Blick auf die Pharmakokinetik von Piritramid bei Kindern. Das wichtigste Ergebnis für die Klinik ist die deutlich kürzere $T_{1/2\beta}$ bei Kindern, eine Akkumulation daher unwahrscheinlich. Trotzdem muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Elimination die Wirkdauer übersteigt, daher ist bei wiederholter Applikation Vorsicht geboten.

Die vorliegende Arbeit möchte einen Teilbeitrag zur Aufklärung des Verhaltens von Arzneimitteln im kindlichen Organismus liefern. Die sich bei Studien mit Kindern ergebenden Schwierigkeiten bei der Rekrutierung im Allgemeinen (Kinder können nicht selbst entscheiden, Eltern müssen in einer ohnehin angespannten Situation eine Entscheidung treffen) sowie der Durchführung im Speziellen (die Kinder schliefen in der postoperativen Phase häufig, so dass Abnahmen verweigert wurden, bzw. die Kanüle ließ keine Abnahme zu) führten dazu, dass die Ergebnisse weniger eindeutig wurden als gewünscht. Für eine genaue Erarbeitung der Pharmakokinetik wäre ein deutlich längerer Untersuchungszeitraum erforderlich. Um aber über längere Zeit Blutproben eines Probanden, in diesem Fall Kindes, entnehmen zu können, sind dauerhafte Zugangssysteme, wie z.B. ein zentraler Venenkatheter (ZVK) notwendig. Einen solchen bei einem an sich gesunden Kind zu legen, widerspricht jedoch jedem ethischen Verständnis. Der nächste Schritt der Überlegung wäre, die Untersuchung bei Kindern durchzuführen, die aus therapeutischen Gründen einen ZVK benötigen. Dabei ergibt sich das Problem,

das die Kinder aufgrund der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung, die einen ZVK erforderlich macht, viele Medikamente benötigen. Diese Medikamente könnten untereinander Wechselwirkungen (wie z.B. Verdrängung aus der Proteinbindung, Induktion von abbauenden Enzymen) hervorrufen und sich im Analyseprozess evtl. ungünstig beeinflussen. Auch in der vorliegenden Studie könnten Einflüsse auf die Metabolisierung oder die Analyse z. B. durch das bei einem Teil der Kinder applizierte Sevofluran oder das in zwei Fällen erforderliche Sufentanyl vorgekommen sein. Dies wurde nicht näher untersucht. Für eine genauere Klärung der Pharmakokinetik von Piritramid bei Kindern sind weitere Studien berechtigt, soweit dies mit ethischen Gesichtspunkten vereinbar ist. Des Weiteren sind Studien erforderlich, um den Metabolisierungsweg von Piritramid aufzuklären, da bisher nicht bekannt ist, ob Piritramid zu pharmakologisch aktiven oder inaktiven Substanzen abgebaut wird.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Pharmakokinetik von Piritramid bei Kindern bis 3 Jahren untersucht.

Piritramid ist ein weit verbreitetes, häufig eingesetztes starkes Schmerzmittel, dessen pharmakokinetische Eigenschaften bisher nur bei Erwachsenen untersucht wurden.

Im Rahmen der geplanten Operation eines angeborenen Klumpfußes, bei welcher die Kinder, unabhängig von einer Teilnahme oder Nichtteilnahme an der Studie, Piritramid erhielten, wurde 26 Kindern Blutproben entnommen und auf ihre Piritramid-Konzentration untersucht. Piritramid wurde in einer Dosis von 0.1 mg/kgKG verabreicht. Die Blutentnahmen erfolgten über eine periphere Vene zu den Zeitpunkten -1, 5, 10, 20, 30, 60 und 120 min, sowie 3 und 6 Stunden nach der Gabe von Piritramid.

Es wurden zwei Gruppen von Kindern gebildet, um einen Vergleich vornehmen zu können. Die Gruppen bestanden aus Kindern unter und über einem Jahr.

Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich T_{max} , C_{max} , AUC_{0-180} und $AUC_{0-180}/Dosis$ verglichen. Hierbei zeigte sich für T_{max} , C_{max} und AUC_{0-180} kein erkennbarer Unterschied. Die $AUC_{0-180}/Dosis$ ist bei den älteren Kindern deutlich niedriger, was durch die dem höheren Gewicht der Kinder angepasste höhere Dosis erklärbar ist. Die Plasmaspiegel von Piritramid bei den untersuchten Kindern lassen sich am besten mit einem 2-Kompartiment-Modell beschreiben. Im Vergleich zu den Daten von Erwachsenen (Kietzmann et al., 1996) sind die Halbwertszeiten bei Kindern statistisch signifikant deutlich kürzer. Vermutlich ist nach 6 h die erste Eliminationsphase noch nicht abgeschlossen und somit die terminale Eliminationsphase noch nicht erreicht. Die ermittelten Sekundärparameter Clearance, Verteilungsvolumen im Steady-State und $T_{1/2}$ sollten daher nur unter diesem Vorbehalt interpretiert werden.

7 Literaturverzeichnis

- Behnke H, Geldner G, Cornelissen J, Kahl M, Moller F, Cremer J, Wulf H. (2002)
Postoperative Schmerztherapie bei minimal-invasiver direkter koronararterieller Bypass-Chirurgie (MIDCAB) I.V.-Opioid-PCA versus Interkostalblockaden.
Anaesthesist. 51 (3), 175-179.
- Bein T, Tremel H, Heyde G. (1988)
Midazolam in Kombination mit Piritramid versus Thalamonal zur Prämedikation beim ambulanten HNO-Eingriff im Kindesalter.
Anasth Intensivther Notfallmed. 23 (4), 187-190.
- Bouillon T, Kietzmann D, Port R, Meineke I, Hoefft A. (1999)
Population pharmacokinetics of piritramide in surgical patients.
Anaesthesiology. 90 (1), 7-15.
- Bouillon T, Garstka G, Stafforst D, Shafer S, Schwilden H, Hoefft A. (2003)
Piritramide and Alfentanil display similar respiratory depressant potency.
Acta Anaesthesiol Scand. 47 (10), 1231-1241.
- Bouillon T, Groeger P, Kietzmann D. (2004)
The pharmacokinetics of piritramide after prolonged administration to intensive care patients.
Eur J Anaesthesiol. 21 (9), 673-678.
- Bouwmeester NJ, Hop WCJ, Dijk van M, Anand KJS, Anker van den JN, Tibboel D. (2003)
Postoperative pain in the neonate: age-related difference in morphine requirements and metabolism.
Intensive Care Med. 29, 2009-2015.
- Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M. (2003)
Emetic effects of morphine and piritramide.
Br J Anaesth. 91 (2), 218-223.
- Bremerich DH, Neidhart G, Roth B, Kessler P, Behne M. (2001)
Postoperative Schmerztherapie im Kindesalter – Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage in Deutschland
Anaesthesist. 50, 102-112.
- Bücheler R, Schwab M, Mörike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Schwoerer P, Gleiter CH. (2002)
Off-label prescribing to children in primary care.
Br Med J. 324, 1311-1312.

Büttner W, Breitkopf L, Finke W, Schwanitz M. (1990a)
Kritische Aspekte einer Fremdbeurteilung des postoperativen Schmerzes beim Kleinkind.
Anaesthesist. 39 (3), 151-157.

Büttner W, Finke W, Schwanitz M, Pfisterer M. (1990b)
Nalbuphin und Piritramid in der postoperativen Phase beim Kleinkind-
allgemeines Befinden.
Anaesthesist. 39 (4), 211-216.

Büttner W, Finke W, Schwanitz M. (1990c)
Nalbuphin und Piritramid in der postoperativen Phase beim Kleinkind-
äußere Atmung.
Anaesthesist. 39 (5), 258-263.

Demiraran Y, Kocaman B, Akman RY. (2005)
A comparison of the postoperative analgesic efficacy of single-dose epidural
tramadol versus morphine in children.
B J A. 95 (4), 510-513.

Derendorf H, Gramatté T, Schäfer HG. (2002)
Pharmakokinetik.
2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Geiduschek JM, Lynn AM, Bratton SL, Levy FH, Haberkern CM, O'Rourke PP.
(1997)
Morphine pharmacokinetics during continuous infusion of morphine sulfate for
infants receiving extracorporeal membrane oxygenation.
Crit Care Med. 25 (2), 360-364.

Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B. (2004)
Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment
for children.
Pediatrics. 113 (4 Suppl.), 973-983.

Gugeler N, Klotz U. (2000)
Einführung in die Pharmakokinetik.
2. Auflage, Govi-Verlag Frankfurt am Main

Hannallah RS, Broadman LM, Belman AB, Abramowitz MD, Epstein BS. (1987)
Comparison of caudal and ilioinguinal/iliohypogastric nerve block for control of
post-orchidopexy pain in pediatric ambulatory surgery.
Anesthesiology. 66, 832.

Harnack von GA, Koletzko B. (1997)
Kinderheilkunde.
10. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Hunt A, Joel S, Dick G, Goldman A. (1999)
Population pharmacokinetics of oral morphine and its glucuronides in children receiving morphine as immediate-release liquid or sustained-release tablets for cancer pain
J Pediatr. 135 (1), 47-55.

Janssen PAJ. (1961)
Piritramide (R 3365) a potent analgesic with an unusual chemical structure.
J Pharm Pharmacol. 13, 513-530.

Jöhr M. (2000)
Postoperative Schmerztherapie bei Kindern.
Schmerz. 14, 45-55.

Karow T, Lang-Roth R. (2003)
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Eigenverlag.

Kietzmann D, Briede I, Bouillon T, Gundert-Remy U, Kettler D. (1996)
Pharmacokinetics of piritramide after an intravenous bolus in surgical patients.
Acta Anaesthesiol Scand. 40, 898-903.

Kietzmann D, Bouillon T, Hamm C, Schwabe K; Schenk H, Gundert-Remy U, Kettler D. (1997)
Pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of piritramide in postoperative patients.
Acta Anaesthesiol Scand. 41 (7), 888-894.

Kumar N, Rowbotham DJ. (1999)
Piritramide (editorial).
Br J Anaesth. 82 (1), 3-5.

Lynn AM, Nespeca M, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. (1998)
Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery.
Anesth Analg. 86, 958-963.

Martens-Lobenhoffer J, Römhild W. (2003)
Quantitative determination of piritramide in human serum applying liquid chromatography-two-stage mass spectrometry
J Chromatogr B. 783 (1), 53-59.

McGrath PJ, Johnson G, Goodman JT, Schillinger J, Dunn J, Chapman JA. (1985)
CHEOPS: A behavioral scale for rating postoperative pain in children.
Adv Pain Res Ther. 9, 395-405.

Michaelis HC, Kietzmann D, Neurath H, Jongepier U, Schilling B. (1991)

Sensitive determination of piritramide in human plasma by gas chromatography.
J Chromatogr. 571, 257-262.

Misztal G. (1991)
Determination of piritramide in plasma using high pressure liquid chromatography methods.
Acta Pol Pharm. 48, 1-2.

Morlion B, Ebner E, Weber A, Finke W, Puchstein C. (1999)
Influence of bolus size on efficacy of postoperative patient- controlled analgesia with piritramide.
Br J Anaesth. 82 (1), 52-55.

Oikkola KT, Hamunen K, Maunuksela EL.(1995)
Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children.
Clin Pharmacokinet. 28 (5), 385-404.

Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. (2002)
Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years – a pilot study.
Anesth Prog. 49 (4), 109-112.

Peters JWB, Schouw R, Anand KJS, Dijk van M, Duivenvoorden HJ, Tibboel D. (2005)
Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood?
Pain. 114, 444-454.

Petrat G, Klein U, Meißner W. (1997)
On- demand analgesia with piritramide in children- a study on dosage specification and safety.
Eur J Pediatr Surg. 7 (1), 38-41.

Schäffer J, Piepenbrock S, Niekrens E, Panning B. (1988)
Nalbuphin im Vergleich mit Piritramid und Plazebo zur postoperativen Schmerztherapie nach Intubationsnarkose mit Halothan.
Anaesthesist. 37 (4), 238-245.

Schwab M, Gleiter CH, Brochhausen C, Seyberth HW. (2000)
Arzneimittelprüfungen- Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie verbessern.
Deutsches Ärzteblatt. 97 (27), 1877-1880.

Seitz W, Hempelmann G, Schleussner E, Piepenbrock S. (1981)
Vergleichende klinische Untersuchungen von Herz-Kreislauf-Effekten zwischen Piritramid (Dipidolor®) und Fentanyl.
Anaesthesist. 30 (4), 179-184.

Stamer UM, Mpasios N, Maier C, Stuber F. (2005)

Postoperative analgesia in children – current practice in Germany.
Eur J Pain. 9 (5), 555-560.

Taddio A, Katz J, Ilersich AL. (1997)
Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine
vaccination.
Lancet. 349, 599-603.

Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. (1999)
Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz.
Schmerz. 13, 183-195.

Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. (2001)
Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative
pain.
Acta Anaesthesiol Scand. 45, 795-804.

Wiesner G, Gruber M, Wild K, Hoerauf K, Taeger K. (1999)
Protein binding of piritramide: influence of various protein concentrations and
the postoperative acute phase response.
Eur J Clin Pharmacol. 54 (11), 843-845.

Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. (1978)
Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear
pharmacokinetic equations.
J Pharmacokinetic Biopharm. 6 (2), 165-175.

Anhang Tabellen

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Patienten

Patient	Alter (Mon)	Gewicht (kg)	Grösse (cm)
01/01 ES	9.0	7.8	67
02/02 AC	11.2	8.5	75
03/01 RC	9.9	10.0	75
04/01 PS	7.9	7.5	70
05/01 SF	8.0	11.0	75
06/01 RS	9.3	8.93	71
07/02 SW	31.0	11.0	91
08/01 EC	10.3	8.7	70
09/02 MS	17.1	9.5	80
10/02 JM	40.2	13.3	91.5
11/01 NR	10.2	11.0	76
12/02 KU	43.6	12.0	n. U.
13/01 LS	8.2	9.8	71
14/01 US	9.1	7.66	71
15/01 SE	9.5	7.1	68
16/01 UC	8.1	7.97	74
17/01 JB	6.6	7.0	65
18/01 TS	10.3	9.2	73
19/01 HK	6.4	7.8	70
20/01 WS	8.3	8.7	n. U.
21/02 BK	18.8	9.8	76
22/01 AS	9.0	7.25	67
23/01 CK	7.2	9.02	71
24/01 RV	8.2	8.555	n. U.
25/02 MJ	12.2	8.04	77
26/02 MH	40.8	17.6	99
27/02 TR	29.1	13.6	95

Tabelle 2: Geplante Zeitpunkte der Blutentnahmen der Studie

<i>Zeitpunkt</i>	<i>Volumen</i>
1. Probe: - 1 min	2 ml + 1ml Serum
Gabe von Piritramid	-----
2. Probe: + 5 min	2 ml
3. Probe: + 10 min	2 ml
4. Probe: + 20 min	2 ml
5. Probe: + 30 min	2 ml
6. Probe: + 60 min	2 ml
7. Probe: + 120 min	2 ml
8. Probe: + 3 h	2 ml
9. Probe: + 6 h	2 ml

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung aller Probenahmen (Angabe der Sollzeit sowie der tatsächlichen Zeit der Blutentnahme [Istzeit])

Patient	01/01	02/02	03/01	04/01	05/01	06/01	07/02	08/01	09/02
	ES	AC	RC	PS	SF	RS	SW	EC	MS
Sollzeit min	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1
Istzeit min	- 5	- 3	- 6	- 2	- 13	- 12	- 4	- 9	- 4
Piritramid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sollzeit min	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5
Istzeit min	+ 5	+ 7	+ 7	+ 8	+ 7	+ 5	+ 5	+ 7	+ 7
Sollzeit min	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10
Istzeit min	+ 13	+ 17	+ 12	+ 13	----	+ 10	+ 10	----	+ 13
Sollzeit min	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20
Istzeit min	+ 23	+ 30	+ 21	+ 28	----	+ 20	+ 20	+ 26	+ 22
Sollzeit min	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30
Istzeit min	+ 46	+ 47	+ 32	+ 40	+ 50	+ 30	+ 40	+ 46	+ 33
Sollzeit min	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60
Istzeit min	+ 60	+ 70	+ 62	+ 60	+ 90	+ 61	+ 60	+ 66	+ 61
Sollzeit min	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120
Istzeit min	+ 120	+ 120	+ 122	+ 120	+ 122	+ 123	+ 120	----	+ 120
Sollzeit min	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180
Istzeit min	+ 183	+ 182	+ 182	+ 180	+ 177	+ 188	+ 190	----	+ 182
Sollzeit min	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360
Istzeit min	----	+ 352	+ 364	+ 290	+ 360	+ 363	----	----	+ 276

Patient	10/02	11/01	12/02	13/01	14/01	15/01	16/01	17/01	18/01
	JM	NR	KU	LS	US	SE	UC	JB	TS
Sollzeit min	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1
Istzeit min	- 2	- 3	- 5	- 11	- 9	- 29	- 4	----	- 2
Piritramid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sollzeit min	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5
Istzeit min	+ 5	+ 8	+ 5	+ 6	+ 7	+ 8	+ 5	+ 8	+ 6
Sollzeit min	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10
Istzeit min	+ 11	+ 14	----	+ 14	+ 14	----	+ 11	+ 13	+ 11
Sollzeit min	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20
Istzeit min	+ 23	+ 20	----	+ 22	+ 22	+ 20	+ 20	+ 23	+ 22
Sollzeit min	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30
Istzeit min	+ 48	+ 30	+ 35	+ 32	+ 38	+ 30	+ 31	+ 30	+ 31
Sollzeit min	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60
Istzeit min	+ 65	+ 65	+ 62	+ 61	+ 61	+ 57	+ 63	+ 65	+ 60
Sollzeit min	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120
Istzeit min	+ 115	+ 129	+ 120	+ 124	+ 118	+ 121	+ 122	+ 120	+ 121
Sollzeit min	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180
Istzeit min	+ 193	+ 185	+ 195	----	+ 177	----	+ 182	+ 185	+ 183
Sollzeit min	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360
Istzeit min	+ 373		+ 365	----	----	----	----	----	+ 368

Patient	19/01	20/01	21/02	22/01	23/01	24/01	25/02	26/02	27/02
	HK	WS	BK	AS	CK	RV	MJ	MH	TR
Sollzeit min	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1
Istzeit min	- 23	----	- 7	- 2	----	- 15	- 9	- 4	- 18
Piritramid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sollzeit min	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5	+ 5
Istzeit min	+ 5	+ 4	+ 5	+ 6	----	+ 7	+ 9	+ 5	+ 5
Sollzeit min	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10
Istzeit min	+ 10	+ 12	+ 10	+ 10	----	+ 15	----	+ 11	+ 11
Sollzeit min	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20	+ 20
Istzeit min	+ 21	+ 23	+ 20	+ 20	----	+ 23	+ 24	+ 21	+ 21
Sollzeit min	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30
Istzeit min	+ 31	+ 38	+ 40	+ 39	----	+ 33	+ 35	+ 32	+ 33
Sollzeit min	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60	+ 60
Istzeit min	+ 60	+ 65	+ 67	+ 61	----	+ 65	+ 70	+ 61	+ 61
Sollzeit min	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120	+ 120
Istzeit min	+ 122	+ 122	+ 107	+ 120	----	+ 126	+ 124	+ 121	+ 122
Sollzeit min	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180	+ 180
Istzeit min	+ 181	+ 184	+ 187	+ 199	----	+ 187	+ 218	+ 181	+ 185
Sollzeit min	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360	+ 360
Istzeit min	+ 361	+ 361	+ 371	+ 405	----	+ 361	+ 378	+ 359	+ 360

Tabelle 4: Übersicht über die verabreichten Medikamente
(darunter in mg/kg KG)

Patienten- Nr + kg KG:	Midazolam	Propofol Einleitung	Propofol Aufrechterhaltung (mg/kg/h)	Piritramid	Bupivacain
01/01 ES 7.8 kg	5 0.64	50 6.4	80 10.2	0.8 0.1	17.5 2.2
02/02 AC 8.5 kg	5 0.58	80 9.4	90 10.5	0.8 0.09	17.5 2.0
03/01 RS 10.0 kg	5 0.5	40 4.0	100 10.0	1.0 0.1	22.5 2.2
04/01 PS 7.5 kg	5 0.66	- Maske Sevo	50 6.6	0.8 0.1	18.0 2.4
05/01 SF 11.0 kg	7 0.63	40 3.6	100 9.0	1.1 0.1	22.5 2.0
06/01 RS 8.93 kg	5 0.55	50 5.5	80 8.9	0.9 0.1	15.0 1.6
07/02 SW 11.0 kg	8 0.72	70 6.3	100 9.0	1.1 0.1	25.0 2.2
08/01 EC 8.7 kg	6 0.68	65 7.4	100 11.4	0.9 0.1	20.0 2.2
09/02 MS 9.5 kg	7 0.73	40 4.2	100 10.5	1.0 0.1	25.0 2.6
10/02 JM 13.3 kg	7 0.52	130 9.7	100 7.5	1.3 0.09	25.0 1.8
11/01 NR 11.0 kg	5 0.4	50 4.5	100 9.0	1.1 0.1	25.0 2.2
12/02 KU 12.0 kg	8 0.66	- Maske Sevo	120 10.0	1.2 0.1	---
13/01 LS 9.8 kg	7 0.7	- Maske Sevo	100 10.2	1.0 0.1	20.0 2.0
14/01 US 7.66 kg	5 0.65	Maske Sevo + 15 1.9	80 10.4	0.76 0.099	20.0 2.6
15/01 SE 7.1 kg	5 0.7	- Maske Sevo	70 9.8	0.7 0.098	17.5 2.4
16/01 UC 7.97 kg	5 0.62	- Maske Sevo	70 8.7	0.8 0.1	17.5 2.1
17/01 JB 7.0 kg	5 0.7	- Maske Sevo	70 10.0	0.7 0.1	17.5 2.5

18/01 TS	10	30	90	0.9	20 para
9.2 kg	1.0	3.2	9.7	0.097	Sufenta
19/01 HK	5	40	80	0.8	15.0
7.8 kg	0.64	5.1	10.2	0.1	1.9
20/01 WS	5	50	90	0.9	22.5
8.7 kg	0.5	5.7	10.3	0.1	2.5
21/02 BK	10	50	100	1.0	10.0
9.8 kg	1.0	5.1	10.2	0.1	Sufenta
22/01 AS	5	40	70	0.7	17.5
7.25 kg	0.68	5.5	9.6	0.096	2.4
23/01 CK	5	40	100	0.9	17.5
9.02 kg	0.55	4.4	11.0	0.099	1.9
24/01 RV	5	40	80	0.88	15.0
8.55 kg	0.58	4.6	9.3	0.1	1.7
25/02 MJ	3,5	80	60	0.8	17.5
8.04 kg	0.4	9.9	7.4	0.099	2.1
26/02 MH	9	80	170	1.7	37.5
17.0 kg	0.5	4.7	10.0	0.1	2.2
27/02 TR	12,5	60	130	1.3	25.0
13.6	0.9	4.4	9.5	0.095	1.8

Anm.: Maske Sevo bedeutet: zur Einleitung wurde Sevofluran über eine Atemmaske appliziert
Sufenta bedeutet: das Kind erhielt zusätzlich Sufentanyl, da der Kaudalkatheter nicht korrekt platziert werden konnte

Tabelle 5: Gesamteiweiß-Gehalt der Serumproben der untersuchten Patienten

Patient	Total-protein (g/dl)	Patient	Total-protein (g/dl)	Patient	Total-Protein (g/dl)
01/01 ES	6.6	10/02 JM	6.4	19/01 HK	5.9
02/02 AC	4.9	11/01 NR	5.1	20/01 WS	n. u.
03/01 RC	7.1	12/02 KU	6.4	21/02 BK	5.8
04/01 PS	5.9	13/01 LS	5.3	22/01 AS	6.4
05/01SF	6.8	14/01 US	5.7	23/01 CK	n. u.
06/01 RS	5.9	15/01 ES	5.7	24/01 RV	6.0
07/02 SW	5.9	16/01 UC	5.8	25/02 MJ	6.26
08/01 EC	5.4	17/01 JB	5.2	26/02 MH	6.93
09/02 MS	6.1	18/01 TS	6.0	27/02 TR	6.77

Anm.: n. u.: nicht untersucht

Tabelle 6: Piritramid-Gehalt der Plasmaproben der untersuchten Patienten

Patient	01/01	02/02	03/01	04/01	05/01	06/01	07/02	08/01	09/02
	ES	AC	RC	PS	SF	RS	SW	EC	MS
Zeit [min]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Konz. [ng/ml]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Zeit [min]	5	7	7	8	7	5	5	7	7
Konz. [ng/ml]	47.4	35.5	46.0	40.7	40.9	31.6	231.6	13.5	28.4
Zeit [min]	13	17	12	13	----	10	10	----	13
Konz. [ng/ml]	24.2	27.2	33.5	30.2	----	23.1	75.4	----	23.4
Zeit [min]	23	30	21	28	----	20	20	26	22
Konz. [ng/ml]	18.1	21.4	27.6	32.1	----	19.4	25.4	15.4	20.6
Zeit [min]	46	47	32	40	50	30	40	46	33
Konz. [ng/ml]	14.9	20.0	23.9	25.0	26.6	15.7	21.7	12.4	17.7
Zeit [min]	60	70	62	60	90	61	60	66	61
Konz. [ng/ml]	13.3	18.2	17.6	21.5	14.4	12.8	15.3	12.1	14.4
Zeit [min]	120	120	122	120	122	123	120	----	120
Konz. [ng/ml]	8.9	14.5	15.8	15.7	15.9	8.6	9.5	----	10.0
Zeit [min]	183	182	182	180	177	188	190	----	182
Konz. [ng/ml]	7.4	10.0	9.0	12.1	12.4	8.4	5.9	----	7.2
Zeit [min]	----	352	364	290	360	363	----	----	276
Konz. [ng/ml]	----	7.1	5.8	8.2	8.0	4.4	----	----	5.8

Anm.: Bei Patient 07/02 SW wurden trotz zweimaliger Messung bei korrekter Kalibrierung und QC-Überprüfung keine plausiblen Werte erzielt. Die Plasmadaten von Patient 07/02 SW wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Patient	10/02	11/01	12/02	13/01	14/01	15/01	16/01	17/01	18/01
	JM	NR	KU	LS	US	SE	UC	JB	TS
Zeit [min]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Konz. [ng/ml]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Zeit [min]	5	8	5	6	7	8	5	8	6
Konz. [ng/ml]	43.5	19.3	48.6	29.0	34.5	25.9	43.6	25.7	34.5
Zeit [min]	11	14	----	14	14	----	11	13	11
Konz. [ng/ml]	29.3	14.7	----	17.2	23.8	----	35.7	23.3	22.9
Zeit [min]	23	20	----	22	22	20	20	23	22
Konz. [ng/ml]	23.9	12.7	----	14.3	22.6	19.8	33.9	17.2	18.5
Zeit [min]	48	30	35	32	38	30	31	30	31
Konz. [ng/ml]	16.4	10.8	21.2	13.2	18.4	15.4	25.4	14.8	15.3
Zeit [min]	65	65	62	61	61	57	63	65	60
Konz. [ng/ml]	15.2	9.6	13.4	9.3	14.6	13.1	19.1	11.4	12.6
Zeit [min]	115	129	120	124	118	121	122	120	121
Konz. [ng/ml]	12.8	7.7	11.7	5.7	12.5	10.0	16.3	6.6	9.4
Zeit [min]	193	185	195	----	177	----	182	185	183
Konz. [ng/ml]	8.2	6.2	8.7	----	10.3	----	11.9	4.8	7.0
Zeit [min]	373	----	365	----	----	----	----	----	368
Konz. [ng/ml]	1.8	----	4.6	----	----	----	----	----	4.0

Patient	19/01	20/01	21/02	22/01	23/01	24/01	25/02	26/02	27/02
	HK	WS	BK	AS	CK	RV	MJ	MH	TR
Zeit [min]	0	0	0	0	----	0	0	0	0
Konz. [ng/ml]	0.0	0.0	0.0	0.0	----	0.0	0.0	0.0	0.0
Zeit [min]	5	4	5	6	----	7	9	5	5
Konz. [ng/ml]	35.2	43.8	36.6	46.9	----	37.5	24.4	37.3	32.9
Zeit [min]	10	12	10	10	----	15	----	11	11
Konz. [ng/ml]	24.1	29.9	25.2	39.1	----	30.1	----	29.3	23.5
Zeit [min]	21	23	20	20	----	23	24	21	21
Konz. [ng/ml]	19.7	22.8	21.0	24.3	----	29.8	16.2	20.2	18.0
Zeit [min]	31	38	40	39	----	33	35	32	33
Konz. [ng/ml]	16.1	21.9	13.4	20.0	----	27.2	11.6	16.5	17.0
Zeit [min]	60	65	67	61	----	65	70	61	61
Konz. [ng/ml]	12.3	16.0	10.0	18.6	----	19.6	13.8	18.8	13.0
Zeit [min]	122	122	107	120	----	126	124	121	122
Konz. [ng/ml]	11.6	11.7	9.6	12.1	----	13.2	10.3	13.5	9.3
Zeit [min]	181	184	187	199	----	187	218	181	185
Konz. [ng/ml]	7.9	8.6	6.8	11.2	----	6.9	7.3	10.4	7.5
Zeit [min]	361	361	371	405	----	361	378	359	360
Konz. [ng/ml]	4.1	6.0	4.1	4.6	----	4.3	6.0	5.2	4.6

Anm.: Bei Patient 23/01 CK konnten keine Blutproben genommen werden, da es nicht möglich war, einen zweiten peripheren Zugang zu legen.

Tabelle 8: Daten zur renalen Elimination von Piritramid

Patient	Sammel-zeitraum [h]	% der Dosis renal ausgeschieden
01/01 ES	5.8	0.44
02/02 AC	5.8	0.21
03/01 RC	4.3	1.03
05/01 SF	6.2	1.75
06/01 RS	6.0	0.06
07/02 SW	4.3	0.40
09/02 MS	4.7	0.07
11/01 NR	6.0	0.20
13/01 LS	2.3	0.21
14/01 US	4.9	0.81
16/01 UC	3.0	0.65
18/01 TS	3.7	0.08
19/01 HK	3.3	0.15
20/01 WS	6.5	0.28
27/02 TR	6.1	0.84

Tabelle 9: AIC-Werte für 1-, 2- und 3-Kompartiment-Modelle von Gruppe 1
und 2

Gruppe 1	1-Komp	2-Komp	3-Komp	Gruppe 2	1-Komp	2-Komp	3-Komp
01/01 ES	32.2	13.0	9.5	09/02 MS	26.4	12.1	3.0
02/02 AC	32.1	23.4	26.2	10/02 JM	17.9	12.0	34.8
03/01 RC	35.6	27.2	28.0	12/02 KU	24.7	8.5	
04/01 PS	30.7	28.1	31.0	21/02 BK	34.3	13.1	14.0
05/01 SF	27.9	21.7		26/02 MH	32.3	21.0	31.7
06/01 RS	30.8	16.2	16.6	27/02 TR	30.6	15.2	0.1
11/01 NR	21.0	-9.3	21.3				
13/01 LS	20.8	1.8					
14/01 US	29.7	18.4	28.2				
15/01 SE	18.2	7.5					
16/01 UC	32.2	21.2	32.1				
17/01 JB	20.4	10.2	22.0				
18/01 TS	30.0	14.2	5.5				
19/01 HK	30.0	15.8	23.4				
20/01 WS	36.1	24.1	12.8				
22/01 AS	35.0	19.4	27.1				
24/01 RV	29.4	20.2	23.9				
25/02 MJ	26.1	21.3	31.8				
Mittelwert	28.8	16.4	22.6	Mittelwert	27.7	13.7	16.7
Median	30.0	18.9	23.9	Median	28.5	12.6	14.0
SD	5.4	9.3	8.2	SD	6.0	4.2	16.0

Tabelle 10: Aus dem 2-Kompartiment-Modell berechnete Pharmakokinetik-
Primär- und Sekundär-Parameter bei Kindern

	Patient	Alter (Mon)	V ₁ (l/kg)	V _{ss} (l/kg)	α (1/min)	β (1/min)	T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (min)	C _{max} (ng/ml)	Cl (ml/min/kg)
Gruppe 1	19/01 HK	6,4	2,23	5,44	0,107	0,0039	6,5	178	46,04	22,5
	17/01 JB	6,6	2,77	5,10	0,074	0,0067	9,3	103	36,09	37,8
	04/01 PS	7,9	0,43	2,94	0,368	0,0048	1,9	144	248,34	15,5
	05/01 SF	8,0	2,11	4,61	0,027	0,0021	25,7	337	47,34	10,7
	16/01 UC	8,1	2,01	3,65	0,055	0,0037	12,7	187	49,97	14,4
	13/01 LS	8,2	1,63	4,90	0,209	0,0089	3,3	78	62,63	48,5
	24/01 RV	8,2	2,61	4,70	0,017	0,0030	41,6	234	39,32	18,4
	20/01 WS	8,3	2,40	5,35	0,041	0,0027	17,1	253	43,09	16,3
	01/01 ES	9,0	1,17	4,51	0,171	0,0053	4,1	131	87,29	26,4
	22/01 AS	9,0	1,27	3,80	0,119	0,0038	5,8	181	75,81	15,7
	14/01 US	9,1	2,15	4,72	0,088	0,0035	7,8	199	46,07	17,3
	06/01 RS	9,3	2,76	6,17	0,070	0,0032	10,0	215	36,53	21,3
	15/01 SE	9,5	2,77	5,65	0,074	0,0036	9,4	192	35,56	21,7
	03/01 RC	9,9	1,73	3,96	0,071	0,0038	9,8	184	57,92	16,2
	11/01 NR	10,2	2,83	7,69	0,137	0,0034	5,0	201	35,31	27,7
	18/01 TS	10,3	2,15	5,65	0,093	0,0037	7,4	188	45,46	22,4
	02/02 AC	11,2	2,20	4,12	0,058	0,0032	11,9	219	42,74	13,8
25/02 MJ	12,2	2,21	6,74	0,113	0,0023	6,2	303	45,01	16,2	
Mittelwert			2,08	4,98	0,105	0,0040	10,9	196	60,03	21,3
SD			0,64	1,16	0,082	0,0016	9,5	63	49,05	9,3
Gruppe 2	09/02 MJ	17,1	3,48	6,18	0,031	0,0032	22,4	217	30,23	22,0
	21/02 BK	18,8	2,40	6,74	0,064	0,0030	10,8	234	42,55	22,1
	27/02 TR	29,1	2,50	5,67	0,071	0,0033	9,8	208	38,22	20,2
	10/02 JM	40,2	1,37	3,35	0,181	0,0070	3,8	100	71,36	24,9
	26/02 MH	40,8	1,67	4,30	0,145	0,0038	4,8	185	57,93	16,9
	12/02 KU	43,6	1,65	4,53	0,060	0,0035	11,5	198	60,70	18,1
Mittelwert			2,18	5,13	0,092	0,0039	10,5	190	50,16	20,7
SD			0,78	1,28	0,058	0,0015	6,6	48	15,61	2,9

Anm.: Die Reihenfolge der Patienten wurde dem Alter entsprechend aufsteigend geordnet.

Tabelle 11a: Pharmakokinetische Parameter für Piritramid in Plasma nach i.v.-
Bolusgabe bei Erwachsenen (0-360 min)

(erstellt aus den freundlich zur Verfügung gestellten Originaldaten von Bouillon et al., 1999)

Code	Alter (Jahre)	Dosis (mg)	Dosis/Gewicht (mg/kg)	λ_z (1/min)	$T_{1/2}$ (min)	T_{max} (min)
1	48	18.0	0.2	0.0022	313.1	4.0
2	47	15.0	0.2	0.0025	279.7	4.0
3	33	15.0	0.2	0.0029	239.4	4.0
4	29	18.0	0.2	0.0027	257.7	4.0
5	48	14.0	0.2	0.0036	193.8	2.0
6	29	10.0	0.2	0.0035	200.2	4.0
7	46	14.0	0.2	0.0030	231.4	4.0
8	22	15.0	0.2	0.0025	282.8	2.0
10	75	14.4	0.2	0.0023	304.1	2.0
11	66	14.0	0.2	0.0031	223.4	4.0
12	65	17.0	0.2	0.0021	326.5	4.0
13	50	16.0	0.2	0.0027	260.9	2.0
14	47	15.0	0.2	0.0033	209.8	2.0
15	76	16.0	0.2	0.0023	305.3	2.0
16	50	11.2	0.2	0.0015	455.2	4.0
17	69	18.5	0.2	0.0036	192.5	4.0
18	82	15.0	0.2	0.0018	386.6	4.0
19	73	11.0	0.2	0.0017	403.1	8.0
20	53	15.0	0.2	0.0018	380.2	4.0
21	67	17.0	0.2	0.0005	1268.6	4.0
22	30	13.0	0.2	0.0030	231.7	5.0
23	26	16.0	0.2	0.0027	257.9	2.0
24	24	11.5	0.2	0.0021	333.5	4.0
25	34	11.0	0.2	0.0025	275.2	2.0
26	43	18.0	0.2	0.0014	494.4	2.0
27	70	16.0	0.2	0.0022	313.9	6.0
28	21	12.5	0.2	0.0030	228.9	4.0
29	33	11.6	0.2	0.0033	211.8	2.0
30	31	10.0	0.2	0.0028	244.0	2.0
Mittelwert				0.0025	320.9	3.5
SD				0.0007	197.9	1.4

Tabelle 11b: Pharmakokinetische Parameter für Piritramid in Plasma nach i.v-Bolusgabe bei Erwachsenen (0-360 min)

(erstellt aus den freundlich zur Verfügung gestellten Originaldaten von Bouillon et al., 1999)

Code	C_{max} (ng/ml)	V_{SS} (l/kg)	Cl (ml/min/kg)	AUC₀₋₁₈₀ (min*ng/ml)	AUC_{0-180/Dosis} (min/ml)
1	154.5	2.8	6.8	11336.9	0.63
2	131.4	3.4	10.1	9494.7	0.63
3	350.7	3.5	10.7	8749.5	0.58
4	88.1	4.1	11.0	6685.1	0.37
5	129.6	2.9	10.2	9059.5	0.65
6	84.9	4.5	16.0	5646.7	0.56
7	230.5	4.8	15.6	6194.2	0.44
8	109.7	3.7	9.7	8072.8	0.54
9	43.6	6.9	15.2	3998.1	0.28
10	112.9	4.0	13.0	6744.1	0.48
11	103.0	3.4	7.7	9057.1	0.53
12	138.5	3.1	8.6	8724.4	0.55
13	112.6	3.4	10.8	7660.9	0.51
14	119.4	5.7	12.6	5176.8	0.32
15	212.2	6.9	12.3	5793.9	0.52
16	135.6	3.4	12.2	7853.5	0.42
17	126.8	4.0	7.5	8183.8	0.55
18	145.9	4.3	7.9	7707.5	0.70
19	161.0	4.4	8.2	7513.7	0.50
20	98.9	7.0	4.0	6355.1	0.37
21	141.2	4.4	13.6	6280.0	0.48
22	127.8	4.3	12.1	6597.5	0.41
23	93.9	6.7	15.6	4904.3	0.43
24	152.6	4.8	13.3	6316.7	0.57
25	165.2	5.1	7.7	7368.8	0.41
26	157.3	4.0	9.2	8094.9	0.51
27	152.3	3.1	10.3	8889.6	0.71
28	114.5	4.1	14.0	6722.2	0.58
29	113.2	4.0	12.2	7276.7	0.73
Mittelwert	138.2	4.4	11.0	7326.2	0.52
SD	55.0	1.2	3.0	1562.8	0.11

Tabelle 12: Aus dem 2-Kompartiment-Modell berechnete Pharmakokinetik-
Primär- und Sekundärparameter bei Erwachsenen

(erstellt aus den freundlich zur Verfügung gestellten Originaldaten von Bouillon et al., 1999)

Code	V1 (l/kg)	V _{SS} (l/kg)	α (1/min)	β (1/min)	T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (min)	C _{max} (ng/ml)	Cl (ml/min/kg)
1	1,4	3,0	0,030	0,0020	22,9	353	146,7	6,4
2	1,3	2,5	0,105	0,0046	6,6	150	159,8	12,2
3	0,1	2,3	0,510	0,0038	1,4	182	1957,0	10,6
4	1,8	4,5	0,118	0,0021	5,9	328	108,6	9,8
5	1,4	3,4	0,075	0,0025	9,3	274	144,2	9,1
6	1,8	4,5	0,143	0,0034	4,8	203	107,8	15,9
7	0,8	4,4	0,117	0,0033	5,9	208	241,0	17,1
8	2,1	3,5	0,068	0,0028	10,2	244	95,5	10,3
10	3,3	7,0	0,388	0,0022	1,8	313	61,3	15,6
11	1,3	4,1	0,132	0,0029	5,3	235	148,7	12,6
12	1,7	3,5	0,061	0,0021	11,4	326	121,2	7,7
13	1,3	3,2	0,198	0,0026	3,5	263	158,7	8,7
14	1,9	4,0	0,063	0,0024	11,1	289	105,7	10,0
15	1,1	5,6	0,277	0,0022	2,5	309	185,8	13,1
16	0,6	4,6	0,143	0,0029	4,8	235	333,8	16,3
17	1,2	3,3	0,107	0,0035	6,5	198	168,0	12,4
18	1,5	4,0	0,053	0,0018	13,2	395	130,5	7,5
19	0,8	3,8	0,095	0,0020	7,3	353	240,2	8,2
20	0,5	3,7	0,316	0,0025	2,2	282	421,1	9,7
21	2,0	5,1	0,066	0,0017	10,5	409	101,3	9,1
22	1,1	4,5	0,096	0,0026	7,2	266	175,3	12,8
23	1,3	4,0	0,201	0,0031	3,5	224	155,3	13,0
24	1,9	5,5	0,085	0,0032	8,1	219	103,8	18,7
25	1,1	4,2	0,184	0,0034	3,8	207	178,5	14,9
26	1,0	3,8	0,196	0,0028	3,5	246	197,2	11,3
27	0,7	3,8	0,127	0,0022	5,5	315	306,9	9,2
28	1,1	3,1	0,073	0,0030	9,4	229	181,5	10,3
29	1,6	4,4	0,110	0,0029	6,3	236	123,9	13,6
30	1,9	4,2	0,047	0,0026	14,7	264	109,6	11,9
Mittelwert	1,4	4,1	0,131	0,0027	7,2	267	230,0	11,7
SD	0,6	1,0	0,084	0,0007	4,6	63	341,2	3,1

Anm.: Bei Patient Nr. 3 liegen die ersten Konzentrationswerte so ungünstig, dass bei einer Modellanpassung der erste Kurvenabschnitt sehr steil abfällt und damit auf t=0 extrapoliert unwahrscheinlich hohe Konzentrationswerte resultieren und damit auch unplausible Werte für alpha, T1/2 alpha, etc.

Anhang Abkürzungen

α	größte Geschwindigkeitskonstante der Disposition
AIC	Akaike`s Information Criterion
AUC	Area under the curve
β, λ_z	kleinste Geschwindigkeitskonstante der Disposition
Cl	Clearance
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration
ESI	Elektrospray Ionisation
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
K10	Geschwindigkeitskonstante der Elimination aus dem zentralen Kompartiment
K12	Geschwindigkeitskonstante des Arzneimitteltransfers vom zentralen zum peripheren Kompartiment
K21	Geschwindigkeitskonstante des Arzneimitteltransfers vom peripheren zum zentralen Kompartiment
LC- MS	Liquidchromatographie-Massenspektrometrie
MS	Massenspektrometrie
SPE	Solid-Phase-Extraction
SRM	Selected-Reaction-Monitoring
$T_{1/2}, T_{1/2\beta}$	Eliminationshalbwertszeit aus der terminalen Steigung einer halblogarithmischen Konzentrations-Zeitkurve
$T_{1/2\alpha}$	Halbwertszeit aus dem i-ten Exponentialglied einer polyexponentiellen Funktion
T_{max}	Zeit bis nach Applikation die maximale Konzentration erreicht ist
V1	Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment
V_{ss}	Verteilungsvolumen im Steady-State

Veröffentlichung

Die Veröffentlichung der Ergebnisse der Arbeit wird unter folgendem Titel vorbereitet:

Pharmacokinetics of piritramide after an intravenous bolus in pediatric surgical patients.

Bernd Kammerer, Rainer Kahlich, Eva C. Dessecker, Thomas Bouillon, Stefan Laufer, Christoph H. Gleiter and Franz-Josef Kretz

Herzlichen Dank

Herrn Professor Dr. med. F.-J. Kretz für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. C. Gleiter für die Unterstützung bei der Vorbereitung der Studie.

Frau A. Schwarz (Sekretariat Prof. Kretz) für die hervorragende Hilfe bei allen auftretenden Problemen.

Herrn R. Kahlich für die Durchführung der HPLC-Messungen und die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Dr. B. Kammerer für die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Frau B. Proksch für die freundliche Hilfe bei der Beschaffung der Materialien.

dem Team der Anästhesie des Olgahospitals für die gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Eva Christine Dessecker

Geburtsdatum: 27.04.1974

Geburtsort: Oldenburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

1980-1993	Besuch der Freien Waldorfschule Oldenburg
07/1993	Allgemeine Hochschulreife
04/1994	Beginn der Ausbildung zur Krankenschwester
11/1995	Geburt der Tochter Lena
03/1998	Krankenpflege-Examen
06/1998	Geburt der Tochter Jette
04/1999	Beginn des Medizinstudiums in Tübingen
04/2001	Ärztliche Vorprüfung
04/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2003	Geburt des Sohnes Linus
04/2006	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2006- 03/2007	Praktisches Jahr im Paracelsus-Krankenhaus Ostfildern-Ruit, Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie
08.05.2007	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung