

## Dosierung nach Körpergewicht und Körperoberfläche

# Prinzipien der medikamentösen Dosierung bei Kindern

Verena Gotta, PharmD, PhD; Dr. med. Tatjana Welzel; Prof. Dr. med. Marc Pfister;  
Prof. Dr. med. John N. van den Anker

Pädiatrische Pharmakologie & Pharmakometrie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Universität Basel, Basel

In der Pädiatrie werden Arzneimittel meist nach Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert. Können Kinderdosierungen damit einfach per Körpergewicht oder Körperoberfläche von Erwachsenen Daten extrapoliert werden? Ist eine Dosierung nach Körperoberfläche genauer als nach Körpergewicht? Müssen altersabhängige Besonderheiten zusätzlich berücksichtigt werden?

### Einführung

In der Pädiatrie werden viele Arzneimittel nach Körpergewicht (KG) in mg/kg oder nach Körperoberfläche (KOF) in mg/m<sup>2</sup> dosiert. Dies suggeriert, dass eine Berücksichtigung der Körpergrösse in Form von KG oder KOF ausreicht, um kindgerechte Dosierungen von bei Erwachsenen gewonnenen Daten zu extrapolieren. Im klinischen Alltag werden einige Arzneimittel bevorzugt nach KOF, andere nach KG dosiert und wieder andere in fixen Dosierungen verabreicht. Von Wachstumsdaten ist bekannt, dass Dosierungsansätze nach KOF oder KG nicht für alle Altersgruppen äquivalent sein können (Abb. 1A). Um Über- und Unterdosierung im Kindesalter vorzubeugen ist es unabdingbar, pharmakologische Besonderheiten im Kindesalter zu kennen und Prinzipien der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Kindern und Kleinkindern zu verstehen (Entwicklungspharmakologie) [1].

### Relevante pharmakologische Begrifflichkeiten

Die *Pharmakokinetik* (Abb. 1B) beschreibt Prozesse, denen ein Arzneimittel nach Einnahme im Körper unterliegt, und wird meist als Plasmakonzentration über die Zeit nach Dosisgabe gemessen. Zu den relevanten pharmakokinetischen Prozessen gehören neben der Aufnahme (Absorption) auch die Verteilung (Distribution), der Um- und Abbau (Metabolismus) und die Elimination (Exkretion). Die *Arzneimittel-Clearance* (Ausscheidungs-/Eliminationskapazität) fasst Metabolismus und Exkretion zusammen und ist für die Bestimmung einer Erhaltungsdosis ausschlaggebend (Abb. 1B). Dies basiert darauf, dass die *Arzneimittel-Clearance* massgeblich für die *Arzneimittel-Exposition*

des Patienten verantwortlich ist, sofern das Ausmass der Absorption (Bioverfügbarkeit) konstant ist. Die *Arzneimittel-Exposition* wird als «area under the curve» (AUC = «Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve») ausgedrückt. Unter Annahme einer konstanten Bioverfügbarkeit ist die *Arzneimittel-Clearance*, und damit die *Exposition*, vor allem von der enzymatischen Leberaktivität (Cytochrom-P450-Aktivität, Konjugationskapazität), dem hepatischen Blutfluss und der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]) abhängig.

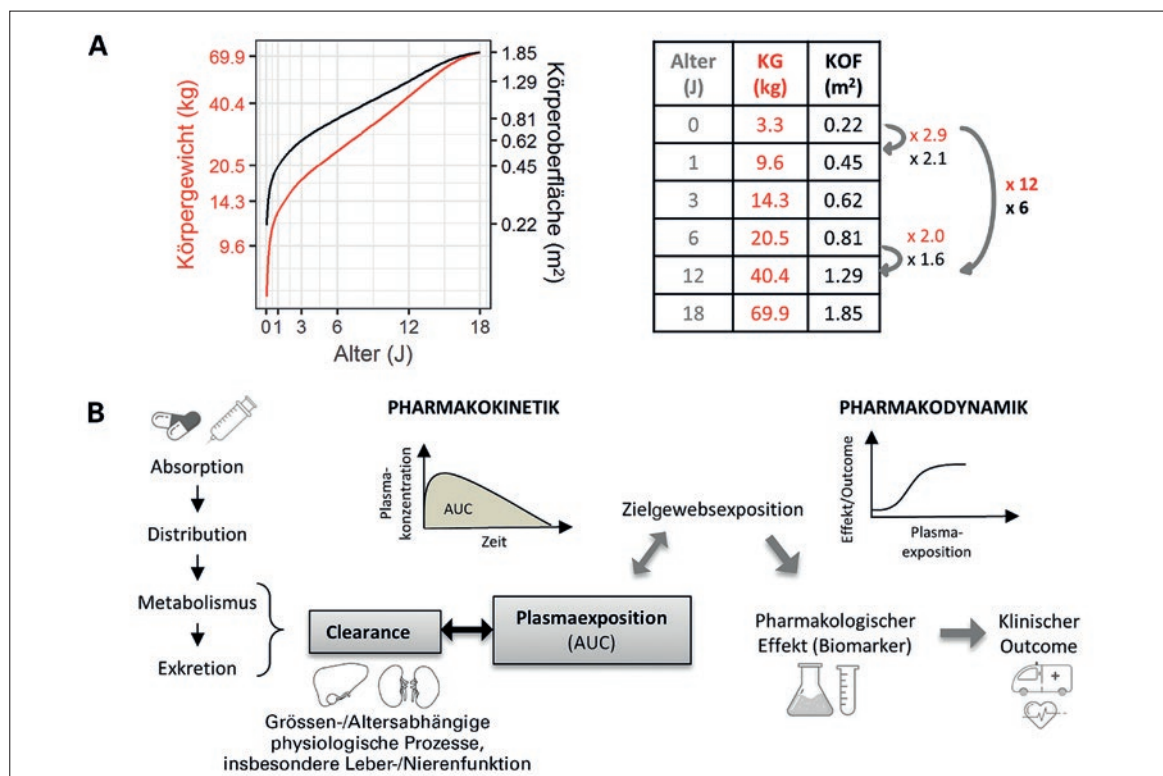
Die *Pharmakodynamik* (Abb. 1B) beschäftigt sich mit der Wirkung von Arzneimitteln im Körper und behandelt Aspekte wie Wirkprofil, Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Wirkmechanismus und Wechselwirkungen.

### Entwicklungspharmakologie: pharmakologische Besonderheiten in der Pädiatrie

In der Pädiatrie kommt es zu alters- und grössenverwandten Entwicklungsprozessen, die die Pharmakokinetik und teilweise auch die Pharmakodynamik eines Arzneimittels massgeblich beeinflussen können. Diese Prozesse sollten in der Pharmakotherapie berücksichtigt werden [1, 2]. Zu den grössenverwandten Entwicklungsprozessen in der Pädiatrie zählen Wachstum und Körpergrösse, gemessen als KG oder KOF. Beides korreliert zu einem gewissen Grad beispielsweise mit der Leber-/Nierengrösse, dem Herzzeitvolumen und der Organdurchblutung sowie dem Blutvolumen. Diese Korrelationen sind jedoch meist nicht linear. Dazu kommen altersabhängige Prozesse (Abb. 1B) wie die Reifung der Nieren (v.a. innerhalb der ersten sechs Monate) und die Aktivität von Arzneimittel-Transport-



Verena Gotta



**Abbildung 1:** A) Das Körpergewicht (KG) nimmt während der Kindheit stärker zu als die Körperoberfläche (KOF). Das angegebene KG bzw. die KOF entspricht dem 50. Perzentil für Jungen gemäss Wachstumskurven. B) Die Arzneimittel-Clearance fasst Metabolismus und Exkretion zusammen und bestimmt als pharmakokinetischer Parameter massgeblich die Arzneimittel-Exposition (oft ausgedrückt als AUC = «area under the curve» = «Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve»), sofern das Ausmass der Absorption (Bioverfügbarkeit) konstant ist. Die Arzneimittel-Clearance unterliegt alters- und grössenverwandten Entwicklungsprozessen, insbesondere der Leber- und Nierenfunktion, die bei der pädiatrischen Dosisfindung berücksichtigt werden sollten. Im Flussgleichgewicht ist die Plasmaexposition proportional zur Zielgewebsexposition, die den pharmakologischen Effekt und damit den klinischen Outcome bestimmt.

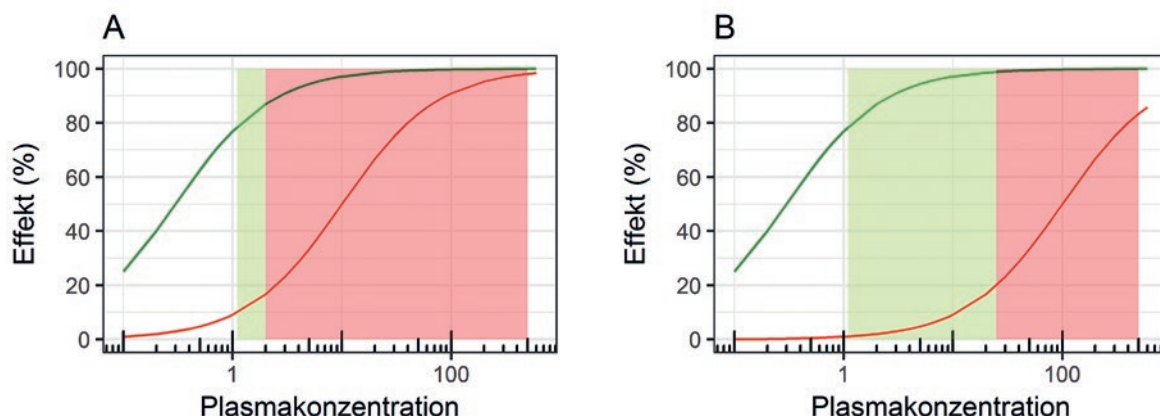
tern [3] (z.B. Efflux-Transporter P-Glykoprotein) und Leberenzymen (z.B. Cytochrom-P450-Enzyme [CYP]). Einige wichtige Vertreter der CYP, die eine bedeutende Rolle im Arzneimittel-Metabolismus spielen, sind zum Beispiel CYP3A4 und CYP2C9. Die Metabolisierung von Phenytoin und Vitamin-K-Antagonisten erfolgt durch CYP2C9, während CYP3A4 für einen Grossteil hepatisch metabolisierter Substanzen verantwortlich ist, wie zum Beispiel für die Modellsubstanz Midazolam. Eine dem Erwachsenen ähnliche Aktivität wird für das CYP2C9 bereits innerhalb des ersten Lebensmonats erreicht, aber erst nach zirka zwei Jahren für CYP3A4. Neben diesen altersabhängigen Veränderungen in der Arzneimittel-Clearance können auch altersabhängige Veränderungen in der Distribution (Verhältnis Fett/Muskelmasse, Körperwasseranteil, Plasmaproteinbindung) und der Absorption (Veränderungen von pH und gastrointestinaler Motilität) auftreten, die jedoch weniger für die Wahl einer Erhaltungsdosis relevant sind, sofern das Ausmass der Absorption (Bioverfügbarkeit) nicht verändert ist. Zu altersabhängigen pharmakodynamischen Unterschieden ist, im Gegensatz zur Kine-

tik, bisher nur wenig bekannt – meist wird angenommen, dass der therapeutische Konzentrationsbereich bei Kindern und Erwachsenen ähnlich ist [4].

## Dosisempfehlungen

Die oben beschriebene entwicklungsphysiologische Komplexität deutet an, warum es aus pharmakologischer Sicht zweifelhaft ist, dass Arzneimitteldosierungen für Kinder, die sich nur auf KG/KOF beziehen, in breiten Altersbereichen adäquate «bioäquivalente» Arzneimittel-Expositionen erreichen (d.h. 80–125% der Exposition eines durchschnittlichen 70 kg schweren Erwachsenen). Allerdings muss dies in der klinischen Praxis nicht immer relevant sein und hängt von der therapeutischen Breite, der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung und den Monitoring-/Titrations-Möglichkeiten ab (Abb. 2).

Im Allgemeinen gilt, dass Dosisempfehlungen immer so einfach wie möglich für die Praxis sein sollten, um Fehler bei der Dosiswahl und Dosisberechnung zu vermeiden. Entsprechend überrascht es nicht, dass die meisten (etwa 63%) der pädiatrischen Dosierungsemp-



**Abbildung 2:** Beispiel für einen Wirkstoff (A) mit enger therapeutischer Breite (z.B. Phenytoin) und (B) mit grosser therapeutischer Breite (z.B. Amoxicillin). *Grüne Linie:* Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Erfolges («efficacy»). *Rote Linie:* Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Nebenwirkungen («safety»). *Grüne Fläche:* therapeutischer Bereich. *Rote Fläche:* toxischer Bereich. Bei Amoxicillin (B) ergibt es Sinn, eher hohe Variabilität in der Plasmaexposition zu akzeptieren und die Dosis für einen breiten Altersbereich möglichst einfach zu halten. Bei Phenytoin (A) sollte von Anbeginn möglichst genau dosiert werden, zusätzlich sollten nach klinischem Ansprechen und therapeutischem Drug Monitoring die Erhaltungsdosen angepasst werden.

fehlungen in mg/kg KG angegeben werden und nur eine Minderheit (etwa 2%) der Dosierungsempfehlungen in mg/m<sup>2</sup> KOF erfolgen. Die restlichen Empfehlungen sind entweder fixe Dosierungen, die sich zum grössten Teil nach Alter- oder Gewichtsgruppen richten, oder eine Kombination aus mg/kg KG entsprechend Alter- und/oder Gewichtsgruppe [5]. Ziel einer optimierten und praktikablen pharmakologischen Dosierung sollte es sein, die interindividuelle pharmakokinetische und die pharmakodynamische Variabilität zu minimieren. Je nach Pharmakodynamik (Konzentrations-Wirkungs-Beziehung) kann es sein, dass Variabilität in der Pharmakokinetik (Dosis-Konzentrations-Beziehung) einen grösseren oder kleineren Einfluss auf den Therapieerfolg respektive die Therapiesicherheit hat (Abb. 2).

#### Dosierung nach Gewicht oder Gewichtsklasse

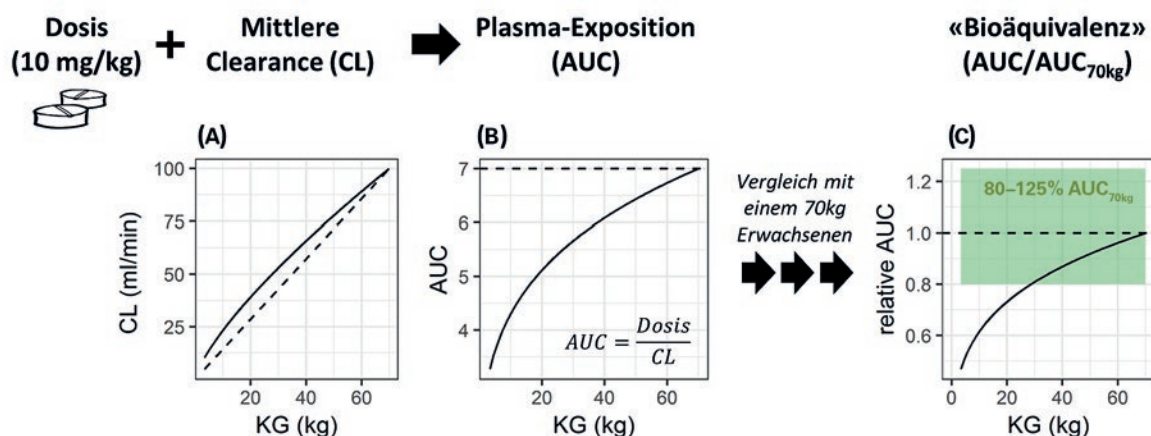
Eine Dosierung in mg/kg KG für einen breiten Altersbereich führt häufig zu Unterdosierung bei jüngeren Kindern, insbesondere im Alter von 1–3 Jahren. Dies basiert darauf, dass die Arzneimittel-Clearance häufig nicht linear mit dem Gewicht zunimmt. In der Allometrie werden Beziehungen zwischen Körpergrösse (gemessen durch den Surrogat KG) und biologischen und physiologischen Prozessen untersucht. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass viele Prozesse eher linear auf einer logarithmischen Skala ablaufen. Auf dieser logarithmischen Skala haben zeitliche Prozesse eine flache Steigung (z.B. Herzfrequenz, Atemfrequenz: gute Korrelation mit KG<sup>0,25</sup>) und die Clearance beeinflussende Prozesse zeigen eine steilere Steigung (z.B. Grundumsatz, Herzzeitvolumen, GFR, Nieren-/Lebervolumen: gute Korrelation mit KG<sup>0,75</sup>). Dies führt auf

einer Normalskala dargestellt zu einer nichtlinearen Beziehung zwischen KG und Clearance (Abb. 3).

Interessant ist dabei, dass die GFR über einen breiten Altersbereich besser mit KG<sup>0,75</sup> statt mit der KOF zu korrelieren scheint [2]. Dosierungen in mg/kg KG werden zum Beispiel auch von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und von SwissPedDose (s. Abschnitt «Ausblick») für viele Arzneimittel (z.B. Antibiotika, wie Amoxicillin, Sulfamethoxazol-Trimethoprim, Cefuroxim) aus praktischen Gründen bevorzugt, obgleich diese Arzneimitteldosierungen pharmakologisch nicht «bioäquivalent» über einen breiten Altersbereich sind (Abb 3). Dies ist teilweise durch Angabe einer Dosierung oder eines Dosisranges kompensiert, der eine höhere Dosierung in mg/kg KG bei jüngeren Kindern im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen zulässt. Diese Dosierungen gelten häufig (aber nicht immer [6]) bis 12 Jahre beziehungsweise bis zirka 40 kg. Es sollte daher auch insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Kindern darauf geachtet werden, dass die Erwachsenendosis in der Regel nicht überschritten wird. Ob dies pharmakologisch sinnvoll ist, ist jedoch fraglich [7] und muss im Einzelfall kritisch hinterfragt werden. Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei übergewichtigen Kindern sind jedoch aktuell leider spärlich [8].

#### Dosierung nach Körperoberfläche

Entwicklungsphysiologisch ist eine Dosierung in mg/m<sup>2</sup> KOF vor allem für Substanzen sinnvoll, deren Clearance von Prozessen abhängt, die linear mit der KOF korrelieren. Dies ist zum Beispiel bei renal eliminierten Substanzen der Fall (z.B. Amoxicillin, Methotrexat), aber auch bei Arzneimitteln, die vorwiegend



**Abbildung 3:** **A)** Die Arzneimittel-Clearance (CL) verläuft meist nichtlinear (—) mit dem Körpergewicht (KG) anstatt linear (- - -). Bei gleicher Dosierung nach KG (10 mg/kg im Beispiel) führt dies dazu, dass **(B)** die Plasma-Exposition («area under the curve» [AUC]) bei jüngeren Kindern tiefer ist als bei Erwachsenen. **C)** In Kriterien der Bioäquivalenz ausgedrückt (grüne Fläche: 80–125% der Erwachsenenexposition  $AUC_{70kg}$  = «äquivalent») wäre eine Unterdosierung häufig bei einem Gewicht <30 kg (d.h. bei Kindern <10 Jahren) zu erwarten. Diese Extrapolation gilt meist nicht für Neugeborene und Säuglinge.

über das Enzym CYP2D6 metabolisiert werden (wie z.B. Tramadol und einige Psychopharmaka), oder bei solchen, die mittels Glukoronidierung metabolisiert werden (wie es bei Morphin oder Lorazepam der Fall ist) [9]. In der Praxis wird dieser physiologisch sinnvolle, jedoch komplexe und fehleranfällige Dosierungsansatz nur für Medikamente mit enger therapeutischer Breite und fehlender Titrationsmöglichkeit verwendet (z.B. Methotrexat). Die KOF nimmt nichtlinear mit dem KG zu, es besteht jedoch eine gute Korrelation mit  $KG^{0.66}$ . Daher korrigiert/überkorrigiert eine Dosierung in  $mg/m^2$  KOF zum Teil relative Unterdosierungen bei jüngeren Kindern, die bei einer Dosierung in mg/kg KG entstehen würden (Abb. 3). Nachteilig ist jedoch, dass die Dosisberechnungen per KOF komplexer und damit auch fehleranfällig sind, da die KOF aus KG und Körperlänge (KL) berechnet werden muss. Gemäss Mosteller-Formel ergibt sich die KOF aus  $[Körpergröße (cm) \times KG (kg)/3600]^{0.5}$ , es gibt jedoch verschiedene Formeln zur Berechnung. Die Dosierung nach KOF scheint historisch vor allem auf die Onkologie zurückzugehen. Die Allgemeingültigkeit dieses Ansatzes für alle Chemotherapeutika wird jedoch kritisiert, da die KOF nur bei einem Teil der Chemotherapeutika relevant für die interindividuelle Variabilität in der Arzneimittel-Clearance ist, die wiederum für die Arzneimittel-Exposition/AUC bedeutend ist. Bei vielen Chemotherapeutika konnte dagegen keine Korrelation der Clearance mit der KOF nachgewiesen werden [10]. Auch bei Biologika scheint es keine allgemeine Dosierungsempfehlung nach KG oder KOF zu geben. In pharmakokinetischen Studien wurden für einzelne Biologika eine gute Korrelation mit der KOF, für andere mit dem KG und für wieder andere weder mit KG oder KOF gefunden [11].

### Fixe Dosierung nach Alter

Oben beschriebene Beziehungen zwischen KG/KOF und Arzneimittel-Clearance gelten in der Regel nicht für Neugeborene und nur eingeschränkt für Säuglinge (was sich beispielsweise in niedrigeren Dosierungsempfehlungen von Paracetamol in mg/kg KG für Neugeborene widerspiegelt). Je nach Metabolismus und Mechanismus der Arzneimittel-Clearance spielen im Alter von bis zu ungefähr sechs Monaten respektive sogar bis zu zwei Jahren altersabhängige Reifungsprozesse eine grössere Rolle als grössenverwandte Entwicklungsprozesse [1, 2, 9]. Daher ist es im Alter unter zwei Jahren häufig nicht einfach vorherzusagen, ob ein Medikament niedriger oder sogar höher als bei älteren Kindern dosiert werden sollte, unabhängig ob nach KOF oder KG dosiert oder mit fixer Dosierung gearbeitet wird. Fixe Dosierungen in mg für verschiedene Altersklassen haben den Vorteil einer geringen Fehleranfälligkeit, da keine Dosisberechnungen und Rundungen notwendig sind. Auch muss kein aktuelles Gewicht oder zusätzlich die Grösse vorliegen. Fixe Dosierungen in mg sind jedoch meistens mit einer grösseren pharmakokinetischen Variabilität verbunden, sodass gleiche Dosierungen zu unterschiedlichen Arzneimittel-Expositionen führen.

### Andere Dosierungsansätze

Die pharmakokinetische Variabilität kann auch durch Dosisanpassung nach Alter, Gewicht oder KOF nicht komplett kontrolliert werden. Daher ist es bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite wichtig, individuelle Dosisanpassungen vorzunehmen. Diese Dosisanpassungen können auf klinischen Verlaufsberechnungen beruhen (z.B. Anfallsfreiheit bei



Epilepsie, fehlende klinische Entzündungszeichen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen), auf Untersuchungsergebnissen basieren (unauffälliges Elektroenzephalogramm, freie Gelenkbeweglichkeit, unauffällige Sonographie) oder auf einem laborchemischen Monitoring (INR bei Antikoagulation, Entzündungsparameter bei Infekten oder entzündlichen chronischen Erkrankungen) beziehungsweise auf einer Kombination aus Verlaufsbeobachtung, Untersuchung und Labor. Eine Besonderheit des laborchemischen Monitorings stellt das therapeutische «drug monitoring» (TDM) dar. Beim TDM werden Arzneimittel-Konzentrationen in Form von Tal- und/oder Spitzenspiegeln im Plasma gemessen. Dies ermöglicht einen Abgleich der unter der aktuellen Dosierung erreichten Arzneimittel-Konzentrationen mit den angestrebten Referenz-Konzentrationen und erlaubt eine nachträgliche Korrektur der pharmakokinetischen/-dynamischen Variabilität durch individuelles Nachjustieren der Dosierung. Für viele Arzneimittel, insbesondere für die mit enger therapeutischer Breite und unzureichenden Möglichkeiten der frühen, direkten Messung des Therapieerfolges respektive des Therapierisikos, ist das TDM in der klinischen Routine etabliert. Zur Anpassung von Dosierungen aufgrund von Arzneimittel-Konzentrationen oder Biomarkern werden vermehrt «clinical decision support (CDS) tools» entwickelt und eingesetzt [12] (z.B. <http://tdmx.eu> oder [www.ezechiel.ch](http://www.ezechiel.ch)). Durch ihren Einsatz können pharmakologisch komplexe individuelle Dosisberechnungen durch Verwendung von mathematisch-statistischen Computer-Modellen erfolgen [13]. Sie können zum Beispiel auch bei komplexen Fragestellungen, wie der Arzneimittel-Dosisberechnung für Patientinnen und Patienten unter Hämodialyse verwendet werden [14, 15]. Aus pharmazeutischer Sicht stehen weiterhin «CDS tools» zur Unterstützung der fehlerfreien Berechnung von individuellen alters- und gewichtsabhängigen Dosierungen zur Verfügung (z.B. [www.pededose.ch](http://www.pededose.ch), ehemals [www.kindersdosierungen.ch](http://www.kindersdosierungen.ch)).

## Ausblick

Eine optimale effektive und sichere Dosierungsempfehlung in der Pädiatrie ist eine Gratwanderung, die zum einen komplexen entwicklungspharmakologischen Prozessen gerecht werden, aber auch im klinischen Alltag praktikabel und einfach anwendbar sein muss. Alle etablierten Dosierungsprinzipien haben Vor- und Nachteile. Welche pädiatrische Dosierungsstrategie für ein bestimmtes Arzneimittel physiologisch und pharmakokinetisch am sinnvollsten ist, das heisst die interindividuelle pharmakokinetische Vari-

abilität reduziert, muss für jedes Arzneimittel einzeln untersucht werden. Dieses theoretische Optimum muss sich nicht unbedingt in den etablierten Dosierungsempfehlungen widerspiegeln, bei denen Aspekte wie Pharmakodynamik, therapeutische Breite, Praktikabilität, Fehleranfälligkeit und Titrationsmöglichkeiten berücksichtigt werden.

Bei vielen älteren Arzneimitteln wurde der Einfluss von Alter und Grösse auf die Pharmakokinetik für Kinder nicht systematisch untersucht, sodass viele Arzneimittel «off-label» in unterschiedlichen Dosierungen in der Pädiatrie eingesetzt wurden und werden. Bei neueren Arzneimitteln sollten regulatorische Auflagen, wie zum Beispiel durch die als internationaler Vorreiter fungierende amerikanische «Food and Drug Administration» (FDA) seit 1997/1998 erlassen («FDA Pediatric Rule»), und ökonomische Anreize dazu führen, dass die Entwicklungspharmakologie besser untersucht wird. Entsprechende rechtliche Grundlagen und Anreize wurden seit 2007 in der Europäischen Union («Pediatric regulation») beziehungsweise 2013 in der Schweiz geschaffen (obligatorisches «Pädiatrisches Prüfkonzept» im Entwurf des revidierten Heilmittelgesetzes, das seit 2018 in Kraft ist, Gebührenreduktion für Arzneimittel mit ausschliesslich pädiatrischer Indikation bei Zulassung und wesentlichen Änderungen). Dies soll ermöglichen, dass nachvollziehbare pädiatrische Dosierungen im Label gelistet werden können, wenn auch zum Teil mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Zulassung bei Erwachsenen. Trotz dieser Massnahmen werden auch heute noch viele neuere Arzneimittel, insbesondere bei seltenen Erkrankungen, «off-label» mit geringer oder gar keiner pädiatrischen pharmakokinetischen Kenntnis in der Pädiatrie eingesetzt. Da die Begründung von pädiatrischen Label-Dosierungen wissenschaftlich teilweise unklar ist, kam es international und national zu unterschiedlichen Meinungen und Vorschlägen betreffs pädiatrischer Dosierungen/Kinderdosierungen. In der Schweiz haben sich seit 2013 Expertinnen und Experten verschiedener Fachbereiche zusammengesetzt, um pädiatrische Dosierungsempfehlungen auf nationaler Ebene zu harmonisieren (Verein SwissPedDose: [www.swisspeddose.ch](http://www.swisspeddose.ch)) und zur Verfügung zu stellen (Datenbank: <https://db.swisspeddose.ch>). Die Beauftragung und Finanzierung erfolgt über das Bundesamt für Gesundheit (BAG), dies auf der Basis des revidierten Heilmittelgesetzes (HMG 2018, Artikel 67a). Durch die Wissensfortschritte in den letzten Jahren und Jahrzehnten bei den altersabhängigen pharmakokinetischen Prozessen [1] werden zunehmend in der Arzneimittelentwicklung und Forschung sogenannte «physiologisch-basierte pharmakokinetische Modelle»

zur Dosisvorhersage angewendet [16, 17]. Auch werden semi-mechanistische «pharmakometrische» Computermodelle zur pädiatrischen Dosisoptimierung eingesetzt [18]. Allerdings ist noch wenig über die Altersabhängigkeit von pharmakodynamischen Prozessen bekannt, da dies oft schwer zu untersuchen ist (z.B. aufgrund von altersabhängigen Messungen der Wirksamkeit). Auch gibt es für viele Arzneimittel noch keine oder nur spärliche pädiatrische Daten zur Pharmakokinetik in verschiedenen Altersgruppen. Systematische Auswertungen der neueren Arzneimittelzulassungen haben aber zeigen können, dass Jugendliche häufig mit Erwachsenendosierungen gut therapiert

werden können [6] (wie bereits z.B. für Analgetika wie Paracetamol und Ibuprofen üblich) und dass bei jüngeren Kindern eine lineare Extrapolation anhand des KG häufig nicht sinnvoll ist [19]. Durch (a) zunehmende und zielgerichtete Forschungsbestrebungen (z.B. auf Schweizer Ebene im Rahmen von SwissPedNet, [www.swisspednet.ch](http://www.swisspednet.ch), und der Untereinheit SwissPedPha, die durch die Pädiatrische Klinische Pharmakologie in Basel geleitet wird), (b) den Ausbau von pharmakokinetisch-pharmakodynamischem Wissen und Computermodellen sowie (c) die Verbreitung und Weiterentwicklung von computerunterstützten «CDS tools» ist in Zukunft auf eine personalisierte, sichere und praktische Pharmakotherapie in der Pädiatrie zu hoffen.

**Korrespondenz:**  
Verena Gotta, PharmD, PhD  
Pädiatrische Pharmakologie  
und Pharmakometrie  
Universitäts-Kinderspital  
beider Basel,  
Spitalstrasse 33  
CH-4056 Basel  
[verena.gotta\[at\]ukbb.ch](mailto:verena.gotta[at]ukbb.ch)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Welche pädiatrische Dosierungsstrategie am besten ist (d.h. die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität reduziert), muss für jedes Arzneimittel einzeln untersucht werden.
- Die Dosierung nach Körperoberfläche in der Pädiatrie bringt nur bei wenigen Arzneimitteln Vorteile bezüglich Dosierungsgenauigkeit im Vergleich zu Dosierung nach Körpergewicht. Je einfacher eine Dosierungsempfehlung, desto praktikabler und weniger fehleranfällig ist sie.
- Jugendliche (12–18 Jahre) können häufig mit Erwachsenendosen behandelt werden.
- Kinder >2 Jahre (aber <10–12 Jahren) benötigen häufig eine höhere Dosis in mg/kg als Erwachsene und Jugendliche, um gleiche Wirkspiegel zu erreichen.
- Bei Kleinkindern <2 Jahren, insbesondere bei Säuglingen (d.h. <1 Jahr), kann in Abhängigkeit vom Arzneimittel sowohl eine deutlich höhere als auch deutliche niedrigere Dosis in mg/kg als bei Erwachsenen und älteren Kindern notwendig sein; Früh- und Neugeborene (<4 Wochen) müssen wegen unreifer Nieren-/Leberfunktion in der Regel sehr vorsichtig dosiert werden.

### Verdankung

Wir bedanken uns bei Dr. med. Martin Cremer für den kritischen Review des Manuskriptes bezüglich klinischer Relevanz und Verständlichkeit.

### Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

### Schlüsselreferenzen

- 1 van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018;58 Suppl 10:S10–S25.
- 2 Anderson BJ, Holford NHG. Understanding dosing: Children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child.* 2013;98(9):737–44.
- 3 Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, Beasley BN, Burckart GJ, Filie JD, et al. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1242–9.
- 4 Bouzom F, Walther B. Pharmacokinetic predictions in children by using the physiologically based pharmacokinetic modelling. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(6):579–87.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08771>.