Der lange Weg einer unerwünschten Arzneimittelwirkung

Protonenpumpenhemmer sind auch für Kinder und Jugendliche wertvolle Medikamente. Omeprazol (Antra mups®) und Esomeprazol (Nexium 10 mg® Granulat) sind ab dem 1. Geburtstag [oder bei Kindern >10 kgKG (KG: Körpergewicht)] zur Behandlung der Refluxösophagitis und zur symptomatischen Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit und ab 4 Jahren in Kombination mit einer Antibiotikabehandlung bei *Helicobacter pylori* hervorgerufen wird, zugelassen [2, 3]. Die Dauer der Behandlung sollte 4 bzw. 8 Wochen nicht überschreiten. Für Esomeprazol gilt auch die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren zur Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis.

Die gute Wirksamkeit und akzeptable Verträglichkeit führten zu einem breiten Einsatz auch außerhalb der zugelassenen Indikation (Off-Label-Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen, auch in der Indikation Ulkusprophylaxe) und leider auch nicht selten zu einer nichtgeprüften Langzeittherapie (z. B. bei retardierten Kindern). Die Wirksamkeit von Omeprazol bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit des Säuglings ist nicht bewiesen, aber die Substanz wird in dieser Indikation häufig verschrieben [6].

10 Jahre nach der Einführung und kurz nach der Zulassung für Kinder wurde beschrieben, dass bei kurzfristiger Anwendung Nebenwirkungen selten sind, aber potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, besonders Antikonvulsiva, beachtet werden müssen. Unter Langzeittherapie mit Omeprazol wurden Parietalzellhyperplasien, zystische Veränderungen der Fundusdrüsen und die Entstehung von Magenpolypen beobachtet,

auch bei Kindern [4]. Alle histologischen Veränderungen waren benigne und bildeten sich in der Regel nach Absetzen der Therapie zurück. Deswegen wurde empfohlen, eine Langzeittherapie bei Kindern über Monate oder Jahre endoskopisch zu kontrollieren. Dieser Rat wird aber nicht befolgt.

Jetzt, über 20 Jahre nach der Markteinführung, wird eine neue unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) aufgedeckt, wie Seyberth u. Stammschulte [5] überzeugend darlegten: Protonenpumpenhemmer können v. a. in der Langzeitanwendung einen schweren Magnesiummangel hervorrufen. Da dieser mit konsekutiver Hypomagnesiämie, Hypokalzämie und Hypokaliämie klinisch relevant ist und zu schweren neuromuskulären Symptomen einschließlich tetanischen Krämpfen führen kann, sind alle Ärzte, die Protonenpumpenhemmer verordnen, verpflichtet, auf diese mögliche UAW zu achten und sie der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden [1]. Dies ist nötig, um die Häufigkeit und das Ausmaß der UAW zu erfassen.

In diesem Kontext stellt sich die Frage, warum hat es so lange gedauert hat, bis diese neue, relevante UAW erkannt wurde? Dafür gibt es mehrere Gründe:

- Die UAW ist selten und wird deshalb bei den Zulassungsstudien nicht erkannt.
- Die Symptome der UAW werden nicht dem Medikament zugeordnet, sondern durch eine andere Krankheit (z. B. verminderte Zufuhr) erklärt.
- Neue Symptome unter einer medikamentösen Behandlung werden der AkdÄ zu selten als Verdacht auf UAW gemeldet.

Wie bei der Aufdeckung anderen seltenen UAW wurde der Magnesiummangel durch Protonenpumpenhemmer ebenfalls wieder durch wachsame und verantwortungsvolle Ärzte beschrieben. Die Güte eines funktionierenden Pharmakovigilanzsystems liegt in unseren Händen. Wenn wir unerwartete Symptome, die unter einer medikamentösen Therapie auftreten, der AkdÄ melden und dies häufig geschieht, werden Signale generiert, über die seltene UAW auch bei sog. Altmedikamenten erkannt werden. Nur so gelingt es uns, die Patienten vor Schäden zu bewahren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Rascher
 Kinder- und Jugendklinik
 Universitätsklinikum Erlangen
 91054 Erlangen
 wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2010) Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Berlin. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>. Zugriffen: 31.08.2012
2. AstraZeneca (2012) Fachinformation Antra mups® magensaftresistente Tabletten AstraZeneca, London Södertälje
3. AstraZeneca (2012) Fachinformation Nexium® 10mg magensaftresistentes Granulat. AstraZeneca, London Södertälje
4. Jesch I, Koletzko S (2000) Omeprazol in der Kinderheilkunde. Monatsschr Kinderheilk 148:113–117
5. Seyberth HW, Stammschulte T (2012) Langzeitanwendung von Protoneninhibitoren. Monatsschr Kinderheilkd. DOI 10.1007/s00112-012-2814-2
6. Van der Pol RJ, Smits MJ, Van Wijk MP et al. (2011) Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: A systematic review. Pediatrics 127:925–935

Hier steht eine Anzeige.