

Verschreibungsfreie Antihistaminika der ersten Generation

Positionspapier der Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Information

Mitglieder der Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK)

Prof. Dr. R. Berner (Freiburg), Prof. Dr. J. Boos (Münster), Prof. Dr. B. Erdlenbruch (Minden), Prof. Dr. F. Heinen (München), Dr. D. Mentzer (Langen), Prof. Dr. Dr. h.c. W. Rascher (Erlangen), Prof. Dr. M. Schwab (Stuttgart), Prof. Dr. H.W. Seyberth (Landau), Prof. Dr. F. Zepp (Mainz) (Vorsitzender)

Problematik

Der wirkliche Stellenwert der Antihistaminika (H_1 -Antagonisten) der ersten Generation (AH_1G) in ihrer Verwendung als Hypnotika und Sedativa bei Kindern ist derzeit nur sehr schlecht einzuschätzen, da diese „long established products“ [z. B. Doxylamin, Diphenhydramin, Dimenhydrinat (Diphenhydramintheophyllinat), Promethazin] meist rezeptfrei in den Apotheken erhältlich sind. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Wirkstoffgruppe als Antiemetika und in Kombination mit anderen Wirkstoffen in Husten- und Erkältungsmitteln weit verbreitet ist. Da ihre sedierende Wirkung allgemein bekannt ist, kann man davon ausgehen, dass diese

Produkte auch zur Beruhigung bzw. Ruhigstellung außerhalb ihres Zulassungsbereichs („off label use“) eingesetzt werden. Eine Verordnung von AH_1G scheint bevorzugt – noch vor Benzodiazepinen und Chloralhydrat – als Hypnotika und Sedativa auch durch Haus- und Allgemeinärzte zu erfolgen [12].

Nicht unerwähnt sollte in diesem Zusammenhang bleiben, dass mit Beginn der 1950er Jahre noch überwiegend von unbeabsichtigten (akzidentiellen) Überdosierungen in der pädiatrischen Literatur berichtet wurde, während ab dem Jahr 2000 mehrere Publikationen über beabsichtigte Überdosierungen mit Todesfolge unter der Behandlung mit AH_1G und AH_1G -haltigen Husten- und Erkältungsmitteln überwiegend in der forensischen Literatur erschienen [2, 4, 7, 9, 15, 16].

Pädiatrische Pharmakologie

Neben der antihistaminischen und anti-allergischen Wirkung entfalten AH_1G zusätzlich zentralnervöse und anticholinerge (antimuskarinerge) Wirkungen. Während die Hemmung des peripheren H_1 -Rezeptors die allergische Symptomatik unterdrückt, verursachen diese gut liquorgängigen Antihistaminika durch die Blockade der ze-

rebralen H_1 -Rezeptoren zentralnervöse Symptome. Dadurch tritt bereits bei üblicher Dosierung der ausgeprägte und lang andauernde (>24 h) sedierende Effekt ein, der bei älteren Kindern zu Tagesmüdigkeit, Benommenheit, Konzentrationsstörungen und letztendlich bei toxischer Dosis zu Halluzinationen und Krämpfen führen kann. Bei Säuglingen ist dagegen vermehrt mit zentralen Atemstörungen wie Schlafapnoen und im ungünstigsten Fall mit einem kardiorespiratorischen Kollaps zu rechnen (s. Fachinformation und publizierte Fallberichte in der forensischen Literatur [2, 15, 16]). Die anticholinerge, atropinähnliche (Neben-)Wirkung ist nicht nur für die erwünschte antiemetische Wirkung, sondern auch für die häufig zu beobachtenden unerwünschten Effekte Mundtrockenheit, Sekreteindickung (cave: obstruktive Atemstörung!), Blasenentleerungsstörung, Obstipation, tachykarde Herzrhythmusstörung (QT-Zeit-Verlängerung) und u. U. für das zentrale anticholinerge Syndrom verantwortlich zu machen. Offensichtlich sind

Das Thema dieses Positionspapiers ist auch Gegenstand des Beitrags *Rezeptfreie Antihistaminika bergen Risiken für Kleinkinder*, veröffentlicht in der Zeitschrift *Deutsches Ärzteblatt*, Jg 109, Heft 38.

nach Angabe der Fachinformation besonders Kinder bei einer Dimenhydrinatvergiftung durch diese zentrale Vagusblockade lebensbedrohlich gefährdet. Aus diesen Gründen wurden für die Behandlung von Allergien die AH₁G weitgehend durch neuere, nichtsedierende H₁-Rezeptor-Antagonisten ersetzt. Aber wegen der sedierenden und allgemein zentralnervös dämpfenden und damit auch antiemetischen Eigenschaften sind diese *Altsubstanzen* für Kinder in den verschiedenen Darreichungsformen weiterhin verfügbar. So können z. B. Doxylamin als *Sedaplus®-Saft* oder als *Mereprine®-Sirup* zur Behandlung von Unruhe, Erregungszuständen und Schlafstörungen und Diphenhydramin sowie Dimenhydrinat mit der ausgeprägtesten, antimuskarinen Wirkung als *Emesan®-Kinderzäpfchen* bzw. als *Vomex A®-Saft* und *Vomacur/Vomex A®-Suppositorien* zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bereits ab der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres ohne Rezept in den Apotheken abgegeben werden. Selbst in harmlos erscheinenden pflanzlichen Säften zur Sedierung sind AH₁G beigemischt, z. B. Doxylamin im Gemisch mit Extrakten von Weißdorn, Mistel, Passionsblume, Hopfen und Hafer in dem *Sedativum Curatan nach E. Gallner*, Stern-Apotheke, Münster. Aber auch in rezeptfreien Husten- und Erkältungssäften findet man die AH₁G, z. B. Doxylamin zusammen mit Ephedrin, Dextrometorphan und Paracetamol in *WICK MediNait®, Erkältungssirup für die Nacht*. In diesen Kombinationsprodukten wird das bereits ungünstige Nutzen-Risiko-Verhältnis der AH₁G-Monsubstanzen durch die Komedikation mit weiteren zentralwirksamen Substanzen, wie Dextrometorphan und Ephedrin, noch zusätzlich ungünstig beeinflusst [7]. Da die AH₁G durch die N-Demethylierung im CYP2D6-Stoffwechselweg enzymatisch abgebaut werden, besteht möglicherweise noch zusätzlich die Gefahr, dass bei der Komedikation mit Dextrometorphan und Ephedrin, alles Substraten, die durch den CYP2D6-Stoffwechselweg O-demethyliert bzw. 4-hydroxyliert werden, die zentrale Wirkung durch den gegenseitigen Hemmung im Abbau verstärkt wird. Weiterhin kommt zu dieser potenziellen Arzneimittelinteraktion komplizierend hinzu, dass CYP2D6 einen ausgeprägten genetischen

Polymorphismus aufweist und im ersten Lebensjahr einem funktionellen Reifungsprozess unterworfen ist [14].

Angesichts dieser vielfältigen offenen Fragen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der AH₁G muss man sich fragen, welches Datenmaterial zur Wirksamkeit und Verträglichkeit beim Abschluss der Nachzulassung im Jahre 2005 dem BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) von den Herstellern vorgelegt wurde. In den Jahrzehnten zuvor hatte man aus missverständlicher Rücksichtnahme auf die Durchführung von aussagekräftigen Zulassungsstudien bei Kindern – und hier insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern – verzichtet. Zum jetzigen Zeitpunkt, in dem die Hersteller nicht mehr in der Pflicht zu stehen scheinen, ist es vielfach schwieriger, belastbare Hinweise oder gar Beweise zur Bedenklichkeit dieser Wirkstoffgruppe bei Kleinkindern in Deutschland zusammenzutragen. Dies gilt insbesondere für den missbräuchlichen Einsatz. Möglicherweise sind diese AH₁G-haltigen Hustenmittel ebenso bedenklich wie die clobutinolhaltigen Hustenstiller, die über Jahrzehnte als gut verträglich galten, bis sie 2008 nicht aufgrund epidemiologischer Erhebungen, sondern aufgrund pharmakologischer Überlegungen *prophylaktisch* vom Markt genommen wurden.

Die 1- bis 3-Jährigen sind aus zweierlei Gründen vor diesen AH₁G-haltigen Produkten besonders zu schützen:

1. In dieser frühkindlichen Entwicklungsphase reagieren Kinder allgemein auf ZNS-wirksame (ZNS: Zentralnervensystem) Wirkstoffe [z. B. Morphin, Nikotin, GABA-erge (GABA: Gammaaminobuttersäure) Antikonvulsiva] gesteigert mit Atemdepression und Krämpfen oder mit *paradoxen* Reaktionen wie Unruhe und Erregung sowie mit einer gesteigerten Neurotoxizität mit Spätfolgen für die weitere zerebrale Entwicklung. Erst jenseits des 2. Lebensjahrs, wenn die von kaudal nach rostral fortschreitende zerebrale Entwicklung ihren Höhepunkt überschritten hat, nimmt diese erhöhte Vulnerabilität ab [11].
2. Diese Altersgruppe ist wegen ihrer hohen Prävalenz von Atemwegsinfek-

tionen (6 pro Jahr), die meist von Unruhe, Husten und Erbrechen begleitet sind, am stärksten mit AH₁G-haltigen Arzneimitteln exponiert [10].

Während die sedierende Wirksamkeit gut belegt ist, ist der Nutzen bezüglich der symptomatischen Behandlung der Atemwegsinfekte wissenschaftlich eher widerlegt als belegt [MHRA-Recherche (MHRA: „Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency“) [8]]. Ähnliches trifft für die Antibiotikaverordnungen zu, die häufig (80%) nicht indiziert sind [10]. Beide Phänomene sind offensichtlich durch die enorme Erwartungshaltung seitens der unter Druck stehenden Eltern verursacht. Auch in Zukunft wird es kaum zu umgehen sein, dass nach sorgfältiger Abwägung und unter besonderen Auflagen diese Gruppe der Antihistaminika wegen ihrer sedierenden und antiemetischen Wirkung bei Kindern eingesetzt wird. Für die Erwachsenen werden allerdings die AH₁G wegen ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr empfohlen [1].

In den letzten Jahren mehren sich die Bedenken gegenüber dem Einsatz AH₁G-haltiger Husten- und Erkältungsmittel besonders bei Kleinkindern. So wird zunehmend gefordert, aufgrund sorgfältiger Anamneseerhebung gezielt toxikologische Untersuchungen vorzunehmen und neben der unbeabsichtigten auch die beabsichtigte Überdosierung in Erwägung zu ziehen. In den USA mussten die CDC („Centers for Disease Control and Prevention“) bei den Berichten über Notaufnahmen von Vergiftungsfällen mit Husten und Erkältungsmitteln in 2008 immerhin bei fast 50% der betroffenen Kinder unter 2 Jahren als naheliegendste Erklärung für die Intoxikation von einer beabsichtigten Überdosierung durch den Betreuer („caregivers“) ausgehen (MHRA-Recherche [8]). Zurzeit werden in Deutschland leider nur im Ausnahmefall bei plötzlichen Kindstod (SIDS) und anderen ungeklärten Todesursachen im Säuglings- und Kleinkindalter toxikologische Untersuchungen, die auch die AH₁G-haltigen-Hustenmittel mit einbeziehen, vorgenommen, obwohl in einem hohen Prozentsatz respiratorische Infektionen mit Hustenproblemen vor dem Tod angegeben werden [5].

Diese toxikologische Unterbewertung mag auch dadurch bedingt sein, dass diese seit langem leicht verfügbaren OTC-Produkte (OTC: „over the counter“) als harmlos betrachtet wurden und offensichtlich auch noch werden. In der Tat liegt in Deutschland auch nur wenig belastendes Datenmaterial vor. Es kann aber mit Sicherheit angenommen werden, dass neben der geringen toxikologischen Untersuchungsrate in der Gerichtsmedizin auch mit einem hohen Prozentsatz an „under-reporting“ dieser leicht verfügbaren „long established products“ bei den für Arzneimittelsicherheit zuständigen Institutionen zu rechnen ist.

Schlussfolgerung und Handlungsvorschläge

Es liegen berechnete Sicherheitsbedenken gegenüber der rezeptfreien Abgabe von AH₁G-haltigen Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche vor (s. auch das hohe Suizidpotenzial für Jugendliche, [6]). Die französische Arzneimittelbehörde AFSSPS [3] beschloss daher, dass AH₁G-haltige Arzneimittel wegen des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Säuglingen und Kleinkindern als kontraindiziert zu gelten haben. Selbst zur antiemetischen Behandlung im Rahmen einer infektiösen Gastroenteritis kann keine nennenswerte klinische Besserung mit Dimenhydrinat erzielt werden [13]. Auch auf den Vertrieb von AH₁G-haltigen Kombinationsprodukten gegen Husten- und Erkältungskrankheiten bei Kindern unter 4 (6) Jahren sollten die Hersteller – ähnlich wie in den USA – verzichten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.W. Seyberth

Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Chausseestraße 128/129
10115 Berlin
info@dgkj.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Aktienbesitz von Bayer AG und Roche

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2009) Arzneimittelverordnung. AkdÄ, Berlin
2. Baker AM, Johnson DG, Levisky JA et al (2003) Fatal diphenhydramine intoxication in infants. *J Forensic Sci* 48:425–428
3. Commission Nationale de Pharmacovigilance at Afssaps (2010) Pharmacovigilance – Compte rendu de la réunion de 25. Afssaps, Saint Dennis, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0cf9c1dcc65b0dfdcfe0ece0b13f2093.pdf. Zugriffen: 05.09.12
4. Dart RC, Paul IM, Bond GR et al (2009) Pediatric fatalities associated with over the counter cough and cold medications. *Ann Emerg Med* 53:411–417
5. Findeisen M, Vennemann M, Brinkmann B et al (2004) German study on sudden infant death (SIDS): design, epidemiology and pathological profile. *Int J Legal Med* 118:163–169
6. Köppel C, Tenczer J, Ibe K (1987) Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations; an evaluation of 109 cases. *Human Toxicol* 6:355–359
7. Marinetti L, Lehman L, Casto B et al (2005) Over-the-counter cold medications: postmortem findings in infants and the relationship to cause death. *J Anal Toxicol* 29:738–743
8. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) (2010) Overview – Risk: benefit of OTC cough and cold medicines in children. MHRA, London, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con041374.pdf>. Zugriffen: 05.09.12
9. Rimsza ME, Newberry S (2008) Unexpected infant death associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics* 122:e318–e322
10. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2009) Sondergutachten 2009, 3.6 Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen. Bundestag, Berlin, S 168–175, <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/137/1613770.pdf>. Zugriffen: 05.09.12
11. Seyberth HW, Kauffman RE (2011) Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology. In: Seyberth HW, Rane A, Schwab M (Hrsg) *Pediatric clinical pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology*, Bd 205. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 3–49
12. Techniker-Krankenkasse (2012) TK-Daten zeigen: Immer mehr Kinder nehmen Psychopharmaka. Geschäftsbericht 2011, Wissenschaft, Politik & Gesellschaft, S 30. Techniker-Krankenkasse, Hamburg
13. Uhlig U, Pfeil N, Gelbrich G et al (2009) Dimenhydrinate in children with infectious gastroenteritis: a prospective RCT. *Pediatrics* 124:e622–e632
14. Van den Anker JN, Schwab M, Kearns GL (2011) Developmental pharmacokinetics. In: Seyberth HW, Rane A, Schwabe M (Hrsg) *Pediatric clinical pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology*, Bd 205. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 51–75
15. Vennemann B, Bajanowski T, Karger B et al (2005) Suffocation and poisoning – the hard-hitten side of Munchausen syndrome by proxy. *Int J Legal Med* 119:98–102
16. Wingert WE, Mundy LA, Collins GL, Chmara ES (2007) Possible role of pseudoephedrine and other over-the-counter cold medications in death of very young children. *J Forensic Sci* 52:487–490