

Paracetamol als Risikofaktor für Asthma

Muss die Verordnungspraxis geändert werden?

Folgender Beitrag wurde für Sie gelesen und kommentiert

Beasley R, Clayton T, Crane J et al (2008) Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 372:1039–1048

Fragestellung

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Paracetamoleinnahme im ersten Lebensjahr und der Entwicklung von Asthma bronchiale im Alter von 6 bis 7 Jahren? Gibt es einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Paracetamol und Asthma- bzw. Allergiesymptomen?

Hintergrund

In den vergangenen 50 Jahren wurde eine Zunahme der Prävalenz von Asthma bei Kindern und Erwachsenen beobachtet. Diese Entwicklung zeichnete sich parallel zum vermehrten Einsatz von Paracetamol seit seiner Markteinführung im Jahr 1956 ab [1]. Paracetamol verdrängte die Acetylsalicylsäure aufgrund seiner fiebersenkenden und analgetischen Eigenschaften bei geringen Nebenwirkungen und stellte ab 1990 das meisteingenommene Medikament in den USA dar. Die ökologische Analyse der Risikofaktoren für Asthma durch die „International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)“ in verschiedenen Ländern konnte bereits

in der ersten Phase die Einnahme von Paracetamol als wichtigen Risikofaktor für Asthma hervorheben [2]. Verschiedene biologische Mechanismen werden zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen Paracetamol und Asthma herbeigezogen: u. a. die Zunahme an Oxidanzien bei abnehmendem Glutathion mit nachfolgender Entzündung der Atemwege oder die Stimulation der T₂-Helferzellen mit darauf folgender vermehrter phänotypischer Ausprägung der allergischen Reaktion [1].

Patientenkollektiv und Methodik

In der dritten Phase der multizentrischen Querschnittstudie ISAAC wurden 205.487 Kinder im Alter zwischen 6 und 7 Jahren aus 73 Zentren in 31 Ländern (Nordamerika, Europa, Afrika, Lateinamerika, Ozeanien, Indien, östliche Mittelmeerstaaten) erfasst. Die zwei Fragestellungen wurden anhand von zwei einfachen Fragebogen bearbeitet, die von den Eltern oder den Erziehungsberechtigten in deren Muttersprache ausgefüllt wurden. Der erste Fragebogen zur Prävalenz zählte die aktuellen Symptome von Asthma, Rhinokonjunktivitis und Ekzem. Der zweite Fragebogen hatte als Ziel die Bestimmung von Risiko- und protektiven Faktoren für Asthma und Allergien (Familiengröße, sozioökonomischer Status, Geburtsgewicht, Muttermilchernährung, Sport, verwendete Brennstoffe für Heizung und Küche, Aussetzung gegenüber

Verkehrsabgasen, Rauchen eines Familienangehörigen), die parallel zur Paracetamoleinnahme im ersten Lebensjahr und in den letzten 12 Monaten bestanden.

Primäre Outcomeparameter waren:

1. Zusammenhang zwischen Paracetamoleinnahme zur Fiebersenkung im ersten Lebensjahr und Asthmasymptomen bzw. Rhinokonjunktivitis und Ekzem im Alter von 6 bis 7 Jahren sowie
2. Zusammenhang zwischen Paracetamoleinnahme in den letzten 12 Monaten und aktuellen Asthmasymptomen bzw. Rhinokonjunktivitis und Ekzem.

Ergebnisse

1. In der multivariablen Analyse der Entwicklung von Asthmasymptomen im Alter von 6 bis 7 Jahren nach Einnahme von Paracetamol zur Fiebersenkung im ersten Lebensjahr wurde ein Risiko von 21% bei einer „odds ratio“ von 1,43 (1,30–1,58), unabhängig von den Korisikofaktoren errechnet. Das Risiko für Rhinokonjunktivitis und Ekzem betrug 22% resp. 17%.

2. In der multivariablen Analyse der Entwicklung aktueller Asthmasymptome bei Einnahme von Paracetamol in den letzten 12 Monaten wurde ein dosisabhängiges Risiko von bis zu 40% errechnet. Dabei ergab der Vergleich einer mindestens einmaligen Einnahme pro Monat mit gar keiner Einnahme eine „odds ratio“ von 3,23; dies ebenfalls unabhängig von den Korisikofaktoren. Das Risiko von Rhino-

konjunktivitis und Ekzem war mit 32% resp. 20% ebenfalls erhöht.

Schlussfolgerung

Die Einnahme von Paracetamol im ersten Lebensjahr geht mit einer deutlichen Zunahme von Asthma, Rhinokonjunktivitis und Ekzem im Alter von 6 bis 7 Jahren einher. Die zeitgleiche Einnahme von Paracetamol führt dosisabhängig ebenfalls zu einer Zunahme von Asthma, Rhinokonjunktivitis und Ekzem im Alter von 6 bis 7 Jahren.

Kommentar

Paracetamol wirkt fiebersenkend sowie analgetisch und wird vielerorts als Analgetikum der ersten Wahl eingesetzt. Kontraindikationen oder Nebenwirkungen scheinen fast nicht zu bestehen. Diese Studie von Beasley et al. in Lancet, die einen Zusammenhang zwischen Paracetamol und der Entstehung von Asthma vermutet, hat aber zu Verunsicherung und zu Diskussionen auch in der Laienpresse geführt. Anästhesisten sollen diese Studie daher kennen und mit der Problematik vertraut sein.

Die Stärke der Studie liegt in ihrer Größe, ihrer standardisierten Methodik und den übereinstimmenden Resultaten aus diversen Ländern sowie unterschiedlichen sozioökonomischen Schichten. Damit konnten diverse Korisikofaktoren zur Asthmaentstehung als Störfaktoren minimiert werden. Durch die Verteilung der Zentren auf verschiedene Klimazonen konnten die Indikationen der Paracetamolgabe im ersten Lebensjahr diversifiziert (Malaria, „Respiratory-syncytial-virus“-Infektion, Pharyngitis, Dengue-Fieber etc.) und der Störfaktor reiner Infektionen der Luftwege minimiert werden.

Rezidivierende Luftwegsinfektionen scheinen Wegbereiter für die Entstehung von Asthma zu sein. So kann aus der Tatsache, dass eine Korrelation zwischen einer Paracetamolmedikation und dem Auftreten von Asthma besteht, nicht zwingend auch ein kausaler Zusammenhang gefolgert werden. Taschentuchverbrauch und Schnupfen korrelieren auch, niemand würde aber ernsthaft behaupten

wollen, dass Taschentücher Schnupfen machen. Durch die Retrospektive kann zudem ein Erinnerungs-Bias oder ein Anschuldigungs-Bias entstehen.

Trotzdem hat diese Studie von Beasley et al. das Wissen über eine mögliche Asthmaauslösung durch Paracetamol bei Kindern wesentlich erweitert. Bislang gab es nur Studien aus einzelnen Ländern, die auf einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol und Allergien bzw. Asthma im Kindesalter hinweisen [3, 4]. In einer europäischen Fall-Kontroll-Studie konnte eine schwache Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Paracetamol und Asthma auch bei Erwachsenen gezeigt werden [5]. Die Einnahme von Paracetamol in der Spätschwangerschaft scheint ebenfalls frühkindliches Giemen zu begünstigen [6]. Ibuprofen hingegen scheint Asthmakinder bei Fieber vor der Notwendigkeit eines Klinikbesuches zu schützen [7]. Für nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ist ein bronchodilatatorischer Effekt gezeigt worden [8].

Fazit für die Praxis

Die Diskussion über eine mögliche Begünstigung der Entstehung von Asthma durch Paracetamol allein kann keinen grundlegenden Wandel der Verordnungspraxis begründen. Paracetamol wirkt analgetisch, seine Wirksamkeit wird aber wahrscheinlich oft überschätzt. Die NSAR sind bei akuten posttraumatischen oder postoperativen Schmerzen deutlich besser wirksam [9, 10] und daher in der Regel zu bevorzugen. Diese Daten von Beasley et al. sind lediglich ein Anlass, postoperative Schmerzkonzepte neu zu überdenken.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Wörner

Institut für Anästhesie, chirurgische Intensivmedizin, Rettungsdienst und Schmerztherapie, Kantonsspital Luzern
6004 Luzern
Schweiz
jakobea.woerner@ksl.ch

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

Literatur

1. Eneli I, Sadri K (2005) Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest* 127:604–612
2. Newson RB, Shaheen SO (2000) Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 18:817–823
3. Karimi M, Mirzaei M (2006) Acetaminophen use and the symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 5:63–67
4. Barragan-Meijueiro MM, Morfin-Marciel B (2006) A Mexican population-based study on exposure to paracetamol and the risk of wheezing, rhinitis, and eczema in childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16:247–252
5. Shaheen S, Potts J (2008) The relation between paracetamol use and asthma: A GA2LEN European case-control study. *Eur Respir J* 32:1231–1236
6. Shaheen SO, Newson RB (2002) Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 57:958–963
7. Lesko SM, Louik C (2002) Asthma morbidity after short-term use of ibuprofen in children. *Paediatrics* 109:e20
8. Kordansky D, Adkinson NF Jr (1978) Asthma improved by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 88:508–511
9. McQuay H, Moore A (1998) An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford
10. Morton NS, O'Brien K (1999) Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J Anaesth* 82:715–717