

Aktuelle Fragen an den Allergologen

Paracetamol-Therapie und Asthmarisiko

Dr. K. M. aus H. fragt:

In letzter Zeit mehren sich die Berichte, dass die Gabe von Paracetamol im Kleinkindalter die Entwicklung von Asthma begünstigt. Unlängst war sogar zu lesen, dass neuseeländische Wis-

senschaftler um Richard Beasley den Fiebersenker im Verdacht haben, eine der Ursachen für die zunehmende Häufigkeit von Asthma zu sein. Sollten wir künftig auf den Einsatz von Paracetamol in der Pädiatrie verzichten?

Antwort und Stellungnahme der AG Arzneimittelallergie der GPA:

Time for a change?

Hagen Ott¹, Stephanie Läär², Christian Walter³, Lars Lange⁴, Antje Schuster⁵

¹ Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Aachen • ² Instiut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf • ³ Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Bad Homburg • ⁴ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, St.-Marien-Hospital, Bonn • ⁵ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Diskussion um den kausalen Zusammenhang zwischen pränataler oder frühkindlicher Paracetamol-Exposition und der späteren Entwicklung eines Asthma bronchiale ist durch aktuelle wissenschaftliche Publikationen neu entfacht worden [1–5]. Wie vor einigen Jahren veröffentlichte Übersichtsarbeiten zeigen, wurde diese Fragestellung bereits frühzeitig in Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien und Fallserien erörtert [6, 7]. Allerdings wiesen diese z. T. erhebliche methodische Schwächen auf wie z. B. eine mangelnde Standardisierung klinischer Diagnosekriterien oder eine unzureichende Kontrolle von Störfaktoren in Design und Datenanalyse. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol (PCM) und dem Auftreten asthmatischer Beschwerden ließ sich daher nicht etablieren.

Gleichwohl gibt es denkbare pathophysiologische Zusammenhänge zwischen PCM-Einnahme und einer Schädigung des respiratorischen Epithels. So

führt der reaktive PCM-Metabolit NAPQI (N-Acetyl-p-Benzochinonimin) zu einer Depletion von Glutathion (GSH) in Pneumozyten und alveolären Makrophagen. Hierdurch reagieren die betroffenen Gewebe auf zusätzlichen oxidativen Stress – z. B. bei Tabakrauchexposition oder Luftwegsinfekten – frühzeitig mit einer bronchopulmonalen Entzündungsreaktion [8]. Darüber hinaus haben aktuelle tierexperimentelle Untersuchungen deutliche Hinweise darauf ergeben, dass eine Reduktion der GSH-Konzentration in Antigenpräsentierenden Zellen der Lunge zu einer vermehrten Expression TH₂-assoziierter Zytokine mit konsekutiver eosinophiler Inflammation und bronchialer Hyperreagibilität führen kann [9, 10].

Wurden in den aktuell veröffentlichten Untersuchungen also neue epidemiologische Erkenntnisse gewonnen, die zum jetzigen Zeitpunkt einen kausalen Zusammenhang zwischen pränataler bzw. infantiler PCM-Exposition und dem Auftreten asthmatischer Beschwerden belegen?

Dies soll anhand der zwei meistbeachteten und aus pädiatrischer Sicht besonders relevanten Publikationen neueren Datums exemplarisch diskutiert werden:

Studie 1

Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E et al.: 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 2008; 372: 1039–1048.

In Phase III der International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) rekrutierten Beasley et al. an 73 Zentren in 31 Ländern insgesamt ca. 205.000 Kinder im Alter von sechs bis sieben Lebensjahren. Im Sinne einer multizentrischen Querschnittsstudie wurden die Eltern per Fragebogen u. a. nach PCM-Therapie ihrer Kinder a) im ersten Lebensjahr und b) während der vergangenen zwölf Monate sowie nach dem Auftreten asthmatischer Symptome innerhalb der vergangenen

zwölf Monate befragt. Anschließend wurde mit Hilfe multivariater Regressionsanalysen die mindestens einmalige Paracetamol-Therapie im Säuglingsalter als unabhängiger Risikofaktor für ein Asthma bronchiale im sechsten/siebten Lebensjahr ermittelt (OR: 1,46; 95 % KI: 1,36 – 1,56). Zusätzlich zeigte sich im Vergleich mit selten („mindestens einmal jährlich“) oder gar nicht PCM-behandelten Kindern, dass in den vergangenen zwölf Monaten häufig („mindestens einmal monatlich“) PCM-therapierte Patienten ein höheres Risiko aufwiesen, a) überhaupt an Asthma zu erkranken und b) ein schweres Asthma bronchiale zu entwickeln.

Kommentar: Als nicht-prospektive, nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Querschnittstudie weist auch diese Untersuchung trotz ihres sehr großen Patientenkollektivs und der exzellenten statistischen Auswertung systematische Fehler auf, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse (bias) führen können. Zusätzlich finden sich Störgrößen (confounder), die ebenfalls mit einer Ergebnisverfälschung einhergehen können. Beide Faktoren schränken die Aussagekraft der Studie erheblich ein.

1) „*Recall bias*“: Eine Erinnerungsverzerrung muss mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, da Eltern sich an Symptome erinnern sollten, die bei ihrem Kind vor bis zu sechs Jahren aufgetreten waren. Zusätzlich wurde nur die Behandlung mit PCM erfragt, während andere Analgetika oder Antipyretika nicht systematisch erfasst wurden und somit eine Verwechslung mit z. B. Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden kann.

2) „*Confounding by indication*“: Eine weitere Verzerrung der Untersuchungsergebnisse könnte dadurch aufgetreten sein, dass die zur PCM-Therapie führende Erkrankung selbst einen Risikofaktor für das Auftreten eines Asthma bronchiale darstellt. Es könnte also nur ein scheinbarer Zusammenhang zwischen der PCM-Therapie und dem Auftreten eines Asthma bronchiale bestehen, weil Atemwegsinfektionen häufig mit der Einnahme von PCM assoziiert sind. Leider wurden Atemwegsinfektionen, die als eigenständiger

Asthma-Risikofaktor gelten und eine Indikation zur antipyretischen Therapie darstellen können, überhaupt nicht dokumentiert. Ihr Einfluss auf das Studienergebnis bleibt daher unklar.

3) „*Misclassification bias*“: Die Diagnose „Asthma bronchiale“ wurde in dieser Untersuchung nicht ärztlich gestellt, sondern dann angenommen, wenn die Eltern von „wheezing or whistling in the chest“ innerhalb der vergangenen zwölf Monate berichteten. Inwiefern diese Klassifikation zu einer falsch-erhöhten oder falsch-erniedrigten Asthmahäufigkeit geführt hat, lässt sich retrospektiv nicht beantworten.

Studie 2

Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, Chavez N et al.: Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101 (3): 271–8

In diese monozentrische, prospektive Kohortenstudie wurden 345 schwangere Frauen eingeschlossen, für deren ungeborenes Kind aufgrund mindestens eines Verwandten ersten Grades mit Asthma bronchiale ebenfalls ein erhöhtes Asthmarisiko angenommen wurde. Zu Studienbeginn im ersten Trimenon und in den folgenden Trimestern wurden diese Frauen zur Einnahme von PCM und anderen frei erhältlichen Arzneimitteln befragt. Postpartal und bis zum Ende des ersten Lebensjahres wurden das Auftreten respiratorischer Symptome des Säuglings („wheezing and whistling“, „frequent cough“), hiermit verbundene Schlafstörungen oder Krankenhausaufenthalte sowie gegebenenfalls die ärztliche Diagnose eines frühkindlichen Asthma bronchiale dokumentiert.

Die multivariate Analyse der so erhobenen Daten wies u. a. darauf hin, dass die PCM-Behandlung im zweiten und dritten Trimenon mit einem erhöhten Risiko respiratorischer Beschwerden („wheezing“) während des ersten Lebensjahres einherging (OR: 1,8; 95 % KI: 1,1 – 3,0). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Korrektur möglicher Störfaktoren wie maternalen Nikotinkonsums, Stillens, mütterlicher Luftwegsinfekte oder Antibiotika-Therapien statistisch signifikant.

Kommentar: Diese Studie ist aus pädiatrischer Sicht besonders bedeutsam, da sie prospektiv die intrauterine PCM-Exposition als Risikofaktor für das Auftreten respiratorischer Symptome im ersten Lebensjahr evaluiert. Allerdings sind zu ihrer adäquaten Interpretation ebenfalls einige Einschränkungen zu beachten:

1) „*Selection bias*“: Die rekrutierten Patienten gehörten einer Risikogruppe mit positiver Asthma-Familienanamnese an, so dass die Übertragbarkeit der erhobenen Befunde auf eine Normalpopulation fraglich ist.

2) „*Misclassification bias*“: Die Autoren der Studie weisen selbst darauf hin, dass die Diagnose eines Asthma bronchiale im ersten Lebensjahr schwer zu stellen ist. In der aktuellen Untersuchung wurde als Diagnosekriterium neben respiratorischen Symptomen auch die ärztliche Diagnose eines Asthma bronchiale eingesetzt. Inwiefern hierdurch eine Fehldiagnose oder Fehlklassifikation z. B. von Patienten mit nur intermittierender Symptomatik ohne konsekutive Persistenz asthmatischer Beschwerden verhindert werden konnte, bleibt unklar.

3) „*(Pharmakogenomischer) Selection Bias*“: Unterschiedliche Genotypen der für den Glutathion-Metabolismus wichtigen GSH-Transferase können sich gemäß aktueller Untersuchungen entscheidend auf die GSH-Homöostase auswirken [11, 12]. Hierdurch könnte das Risiko einer durch PCM induzierten und durch oxidativen Stress vermittelten Entzündungsreaktion des respiratorischen Systems erhöht werden. In der aktuell untersuchten, vergleichsweise kleinen Population lässt sich ein entscheidender Einfluss unterschiedlicher GSH-Transferase-Genotypen nicht ausschließen, da eine entsprechende molekulargenetische Diagnostik nicht erfolgte.

Fazit

Aus dieser kurzen Diskussion der aktuellen epidemiologischen Untersuchungen wird deutlich, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen pränataler/infantiler PCM-Exposition und dem Auftreten eines Asthma bronchiale im Kindesalter weiter-

hin nicht als gesichert gelten kann. Ein grundsätzlicher Verzicht auf den Einsatz dieses seit Jahrzehnten gerade in der Pädiatrie fest etablierten Wirkstoffes mit gutem Sicherheitsprofil ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt. Dennoch ist ein Zusammenhang „pathophysiologisch plausibel“ und alle bisher

durchgeführten Studien zur intrauterinen, frühkindlichen und adulten PCM-Exposition haben übereinstimmend Indizien für eine Verbindung zwischen PCM-Einnahme und Asthmarisiko ergeben. Daher sind nun prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien erforderlich, um eine kausale Assoziation zu belegen oder auszuschließen. Bis entsprechende Resultate vorliegen, kann keine klare Empfehlung für oder gegen den Einsatz von PCM gegeben werden. Zweifellos gilt aber nach

wie vor, dass PCM, insbesondere während der Schwangerschaft, niemals unkritisch, sondern nur nach adäquater Indikationsstellung unter Berücksichtigung therapeutischer Alternativen einzusetzen ist.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Hagen Ott
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Univ.-Klinikum Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
E-Mail: hagen.ott@post.rwth-aachen.de

Literatur

- [1] Beasley R, Clayton T, Crane J et al.: 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* 2008; 372: 1039-48.
- [2] Del-Rio-Navarro BE, Ito-Tsuchiya FM, Berber A et al.: Study of the relationship between acetaminophen and asthma in Mexican children aged 6 to 7 years in 3 Mexican cities using ISAAC methodology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 194-201.
- [3] Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L et al.: The relation between paracetamol use and asthma: a GA²LEN European case-control study. *Eur Respir J* 2008; 32: 1231-6.
- [4] Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V et al.: Is the Effect of Prenatal Paracetamol Exposure on Wheezing in Preschool Children Modified by Asthma in the Mother? *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 149: 33-7.
- [5] Persky V, Piorkowski J, Hernandez E et al.: Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 271-8.
- [6] Eneli I, Sadri K, Camargo C Jr et al.: Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest* 2005; 127: 604-12.
- [7] Nuttall SL, Williams J, Kendall MJ. Does paracetamol cause asthma? *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 251-7.
- [8] Dimova S, Hoet PH, Dinsdale D et al.: Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1727-37.
- [9] Tripathi P, Singh BP, Arora N: Mutated glutathione-S-transferase reduced airway inflammation by limiting oxidative stress and Th2 response. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1413-9.
- [10] Zhou J, Wolf CR, Henderson CJ et al.: Glutathione transferase P1: an endogenous inhibitor of allergic responses in a mouse model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1202-10.
- [11] Islam T, Berhane K, McConnell R et al.: Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax* 2009; 64: 197-202.
- [12] Imboden M, Rochat T, Brutsche M et al.: Glutathione S-transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyperresponsiveness to asthma in adults. *Thorax* 2008; 63: 322-8.

Der pneumologische Fall

Thoraxschmerzen und Hemiplegie – gemeinsame Ätiologie?

Christian Mahlert, Susanne Dierken, Holger Köster, Jürgen Seidenberg

Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Neonatologie und Intensivmedizin, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, Klinikum Oldenburg

Ein 17 Jahre altes Mädchen, bisher lungengesund, klagte seit drei Wochen über rechtsseitige Thoraxschmerzen mit Husten ohne Fieber. Seit zwei Wochen kam etwas blutiger Auswurf hinzu. Trotz oraler antibiotischer Therapie mit Amoxicillin und anschließend Clarithromycin trat zunehmende Atemnot auf. Anamnestisch bestand kein Kontakt zu Tuberkulose oder anderen Infektionserkrankungen. In der Vorgeschichte findet sich eine postnatal aufgetretene milde Hemiparese, gedeutet als Folge einer perinatalen Hypoxie.

Bei Aufnahme war die Körpertemperatur nur mäßig erhöht, CRP ansteigend

bis auf 20 mg/dl. Im Röntgen-Thorax fanden sich Infiltrate sowohl im rechten Oberfeld als auch links basal mit beidseitigem kleinem Winkelerguss (Abb. 1). In der seitlichen Aufnahme zeigte sich eine keilförmige Verschattung dorsal (Abb. 2). Die Bronchoskopie konnte keine Obstruktion der Bronchien durch Fremdkörper, Lymphknoten oder Sekret nachweisen. Aus dem 6er Segment rechts entleerte sich blutiges Sekret. Die bronchoalveoläre Lavage war bakteriologisch nicht wegweisend, der Tuberkulinhauttest negativ und serologisch zeigte sich der Mykoplasmentiter mit 1 : 320 erhöht.