



Möglicher Zusammenhang von Paracetamoleinnahme während der Schwangerschaft und ADHS bei Kindern?

Eine Anfrage aus der Tagespresse – Stellungnahme der SAPP

1

Kommentar Presse

Neue Studien namentlich eine aus Dänemark (Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr 2014;168:313-20) und aus Norwegen (Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. Int J Epidemiol 2013;42:1702-13) zeigen erhebliche negative Wirkungen auf das ungeborene Kind bei schwangeren Frauen, denen Paracetamol verschrieben wurde (was bei Schwangeren offenbar bevorzugt geschieht). Die Studien zeigen, dass die körperliche und psychische Gesundheit dieser Kinder eingeschränkt ist. Namentlich zeigen sie ungünstige Auswirkungen auf die gesamtmotorische Entwicklung und ein gestörtes Kommunikationsverhalten. Zudem ist die Gefahr erhöht, an Asthma zu erkranken und nur eine eingeschränkte Fruchtbarkeit zu haben. Diese Kinder leiden auch häufiger an ADHS.

Antwort SAPP

Bei den zitierten Arbeiten handelt es sich um epidemiologische Untersuchungen und nicht um prospektive klinische Versuche mit Heilmitteln. Sie zeigen, dass nach langzeitiger Exposition in utero das Risiko für eine neurologische Entwicklungsstörung (Exposition \geq 28 Tage) bzw. Entwicklung eines Aufmerksamkeitsdefizits oder einer hyperkinetischen Störung (ADHS und verwandte Krankheitsbilder) (Exposition 2-5 Wochen) beim Kind erhöht ist.

Bei der Kurzzeitanwendung (< 2 Wochen), die der Alltagssituation und –indikation wie Fieber, akute Schmerzen etc. entsprechen würde, besteht kein erhöhtes Risiko.

Die Untersuchungen sind durch folgende Fakten beschränkt aussagekräftig:

- Es werden keine Angaben zur genauen Dosierung angegeben.
- Es fehlen präzise Angaben zur Einnahmedauer, Anzahl Sequenzen und Gesamteinnahmedauer.
- Ein Schwellenwert für Dosis und Einnahmedauer wird nicht angegeben.
- Wichtige Co-Medikationen sowie Co-Morbiditäten der Schwangeren sind nicht vermerkt.
- Die Erhebung der Daten erfolgte durch 3 weit auseinanderliegende Telefoninterviews; dies entspricht einer retrospektiven Erhebung mit dem Risiko eines Realitätsverlustes bzw. einer vermeintlich kausalen Verknüpfung. Es existieren keine Angaben, ob die Frauen die Einnahmen notiert oder sie aus dem Gedächtnis heraus gemacht haben.
- Beide Studien haben ihre Ergebnisse nach entsprechenden Störfaktoren (sog. „Confounders“ wie Alkohol, Nikotin, Depression, andere psychische Erkrankungen, BMI etc.) angepasst, allerdings unterscheiden sie sich in den beiden Arbeiten.
- Was ist die klinische Konsequenz der Risikoerhöhung?

2

Kommentar Presse

Die verordnungspflichtigen 1-Gramm-Dosierungen zu Paracetamol im Labelling zu „Schwangerschaft/Stillzeit“ weisen interessanterweise unterschiedliche Warnhinweise auf: Die Fachinformation lautet so: „Bei der Anwendung von Dafalgan in Schwangerschaft und Stillzeit ist Vorsicht geboten. Die Patienteninformation lautet hingegen so: „Paracetamol ist ein Wirkstoff, der bei kurzfristiger Anwendung in der angegebenen Dosierung auch in der Schwangerschaft verwendet werden kann. Obwohl Paracetamol in sehr geringen Mengen in der Muttermilch auftritt, darf gestillt werden.“

Die rezeptfreien Dosierungen weisen den generellen Warnhinweis auf, dass länger andauernde Einnahmen analog zu allen Fieber und Schmerzmitteln ohne ärztliche Verordnung nicht länger als 5 Tage oder bei Fieber nicht länger als 3 Tage angewendet werden sollen. Hinsichtlich Schwangerschaft und Stillzeit wird darauf hingewiesen, möglichst darauf zu verzichten.

Frage Presse

Welche Haltung vertritt die SGGG dazu? Sollte beispielsweise, wie das Ärzte in Deutschland nun fordern, Paracetamol in allen Dosierungen für rezeptpflichtig erklärt werden? Sollte die Abgabe an schwangere Frauen eingeschränkt oder verboten werden? Oder sollten die Packungsgrößen (weiter) verkleinert werden?

Antwort SAPP auf Kommentar und Frage

- Grundlagen für eine generelle Rezeptpflicht sind nicht gegeben.
- Es ist sicher ungünstig, dass die Texte sowohl zwischen den unterschiedlichen Präparaten als auch Dosierungen und zwischen Fach- und Patienteninformation variieren. Diese Formulierungen sollten einheitlicher gestaltet werden.
- Der generelle Warnhinweis, dass länger andauernde Einnahmen analog zu allen Fieber- und Schmerzmitteln ohne ärztliche Verordnung nicht länger als 5 Tage oder bei Fieber nicht länger als 3 Tage angewendet werden sollen, ist bei jedem Einsatz (Indikation, Dosierung) unerlässlich. Eine längere Anwendung bekommt damit bereits den Status des off-label use.
- Um die Aussage zu präzisieren, würde sich anbieten, im Abschnitt „Schwangerschaft/Stillzeit sowohl in der Fach- als auch in der Patienteninformation den Fakt der Langzeitanwendung zu integrieren, z.B.: **„Paracetamol ist ein Wirkstoff, der bei kurzfristiger Anwendung in der angegebenen Dosierung auch in der Schwangerschaft verwendet werden kann. Eine kontinuierliche Langzeitanwendung (> 1 Woche) sowie repetitive Anwendungen sollen jedoch vermieden werden bzw. nur nach ärztlicher Rücksprache erfolgen. Epidemiologische Untersuchungen beim Menschen deuten darauf hin, dass langzeitige Paracetamoleinnahmen (Wochen bis Monate) in der Schwangerschaft das Risiko für eine neurologische Entwicklungsstörung oder eine Verhaltensstörung beim Kind erhöhen können. Während der Stillzeit soll sich die kontinuierliche Einnahme ebenfalls nur auf kurze Zeit beschränken (max. 1 Woche).“** Die Ergebnisse weiterer prospektiver Untersuchungen sollten allerdings abgewartet werden, bis eine abschliessende Beurteilung möglich ist.
- Der heutige Status in der Schweiz - Rezeptfreiheit (OTC-Status) für kleine Packungsgrößen und tiefere Einzeldosis (z.B.: 10-er Packung zu je 500mg/Tablette, Liste D) und Rezeptpflicht für höhere Dosen/grössere Einheiten (Liste B) - setzt Paracetamol jetzt schon bzgl. Risiken in Analogie zu den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Eine weitere Verkleinerung der Packungsgrösse wäre im Vergleich zu den NSAR unkonsequent. Bei dieser Art der

Verschreibung/Anwendung eines Medikamentes müssen immer Nutzen/Risiko-Abschätzungen gemacht und mögliche Alternativen in Betracht gezogen werden. Als Alternativen sind NSAR in der Schwangerschaft aus mehreren Gründen problematisch; u.a. ist die Verträglichkeit schlechter als bei Paracetamol, was speziell bei Schwangeren ungünstig ist und es besteht in der Phase der Organbildung ein erhöhtes Risiko für kardiale und orofaziale Defekte sowie Gastroschisis; im 3. Trimenon ist bereits nach kurzzeitiger Anwendung mit einem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli zu rechnen. Diese Risiken sind schwerwiegender als diejenigen, die wir im Moment über Paracetamol wissen. Eine allgemeine Rezeptpflicht von Paracetamol würde dem vermehrten Einsatz der NSAR und ihren bekannten Risiken Vorschub leisten, was unverantwortbar und unverhältnismässig wäre.

3

Frage Presse

Erfüllt Dafalgan angesichts der genannten Studienerkenntnisse überhaupt noch das Kriterium der Zweckmässigkeit gemäss den WZW-Kriterien?

Antwort SAPP

Wirksam – Paracetamol ist auch bei kurzfristigem Einsatz wirksam bei leichten Beschwerden wie z.B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Gelenk- und Bänderschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen nach Verletzungen und Schmerzen bei grippalen Infekten wie auch zur symptomatischen Behandlung von Fieber.

Zweckmässig – Das Risikoprofil bleibt im Vergleich zu anderen Nichtopioidanalgetika (NSAR u.a.) gut.

Wirtschaftlich – Paracetamol ist das kostengünstigste Analgetikum des Marktes.

Abschliessende Bemerkungen

Das Editorial (Cooper M et al., JAMA Pediatr 2014;168:306-7) zu der eingangs zitierten Studie von Liew Z et al. endet mit den Bemerkungen (sinngemäss in D wiedergegeben): „Die Ergebnisse der Studie sollten mit Vorsicht interpretiert werden und nicht die alltägliche Praxis ändern. Allerdings unterstreichen sie, wie wichtig es ist, die Sicherheit für eine Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft nicht als garantiert zu betrachten. Die Ergebnisse bieten zudem eine Plattform für weitere Analysen, die einen potentiellen Zusammenhang zwischen Paracetamol und einer veränderten neurologischen Entwicklung erklären könnten.“

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie, SAPP

Für den Vorstand:

Prof. Dr. med. Irene Hösli

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach

17.11.14