

Hyperkinesie/AD(H)S durch Paracetamol

Kurzüberblick- Fakten und Hintergründe

2014 ist eine Diskussion geführt worden, die sich damit beschäftigt hatte, ob die Verwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft zu hyperkinetischen oder anderen Verhaltensauffälligkeiten beim Kind führt. Ausgangspunkt waren zwei 2013 und 2014 publizierte epidemiologische Studien, die sich mit diesem Problem befassen haben.

Die erste Studie (Brandlistuen) hat einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen einer länger andauernden Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft und der motorischen- und Verhaltensentwicklung des Kindes im Kindergartenalter untersucht. Erst eine Anwendung von Paracetamol ≥ 28 Tage zeigte einen Zusammenhang zu Veränderungen in der Entwicklung im Vergleich zu nicht- exponierten Kindern. Dabei fehlten Angaben zur absoluten Risikodifferenz, so dass die Unterschiede leicht überschätzt werden können.

Die zweite Studie (Liew) hat mit objektiveren Methoden als die erste in zwei verschiedenen Kohorten den möglichen Einfluss einer Exposition mit Paracetamol in der Schwangerschaft auf die Entwicklung hyperkinetischer Störungen oder eines AD(H)S untersucht. Im Gegensatz zur ersten Studie ist die Beschreibung der Expositionsdauer weniger präzise.

Es zeigten sich zwar statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen Symptomen/Symptomkomplexen (z.B. motorische Entwicklung, Verhaltensauffälligkeiten) bzw. zwischen hyperaktiven Symptomen/AD(H)S und einer Einnahme von Paracetamol über mindestens 28 Tage in der Schwangerschaft, deren Relevanz bleibt jedoch fraglich.

Generell sagt ein epidemiologischer Zusammenhang nichts darüber aus, ob die Beziehung zwischen den Faktoren kausal ist oder nicht.

Die Bewertung

Der Nachteil beider Studien ist, dass für die Ergebnisdarstellung nur relative Parameter gewählt worden sind, aber keine wie die NNH (Number Needed To Harm), die für epidemiologisch nicht oder wenig geschulte Leser fasslicher und näher an der Lebensrealität sind. Relative Darstellungen wie die relative Risikoerhöhung oder eine Odds Ratio werden in der Risikowahrnehmung oft falsch interpretiert, weil das Risiko gern überschätzt wird.

Weitere Daten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass diese epidemiologischen Zusammenhänge auch ursächlich sind, sehr gering ist. Aus diesem Grund hat die Europäische Arzneimittelbehörde, welche zu der Thematik ein Sicherheitsverfahren veranlasst hatte, dieses ohne weitere Auflagen beendet und darauf verwiesen, dass die übliche Arzneimittelüberwachung ausreichend sei.

Auch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA kommunizierte in einem ihrer ersten Sicherheitsberichte (FDA Drug Safety Communication 2015) des Jahres 2015, dass die *Beweislast für einen möglichen Zusammenhangs zwischen Paracetamol und ADHS zu gering ist- die Ergebnisse der Studien sind zu widersprüchlich- die Empfehlungen zur Einnahme von Paracetamol bleiben unverändert.*

Einleitung

Auf Basis von zwei epidemiologischen Studien wurde eine Diskussion darüber geführt, ob die Verwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft zu Störungen im Verhalten oder zu hyperkinetischen Störungen beim Kind führt [**Brandlistuen, R. E. 2013, Liew, Z. 2014**].

Seitens der Europäischen Arzneimittelbehörde wurde bereits 2014, nach Analyse der Studien, festgestellt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft und Störungen der neuropsychologischen Entwicklung unwahrscheinlich ist¹.

Auch die Neurowissenschaftlerin Miriam Cooper [**Cooper, M. 2014**] hatte sich in einem Editorial in der Zeitschrift JAMA zur Liew Studie geäußert- aufgrund der Tatsache, dass eine kausale Beziehung nicht abgeleitet werden kann, sollte sich die Empfehlung zur Anwendung von Paracetamol nicht ändern.

Die Studien im Detail

Brandlistuen und Mitarbeiter haben 2013 einen Datenauszug aus der Norwegian Mother and Child Cohort Study veröffentlicht, in dem untersucht worden ist, ob es einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft und Störungen in der motorischen- und Verhaltensentwicklung des Kindes gibt [**Brandlistuen, R. E. 2013**]. Die Mütter sollten ihren Gebrauch von Paracetamol im Zeitraum zwischen der 17. und 30. Schwangerschaftswoche dokumentieren.

Insgesamt wurden die Daten von 48.631 Kindern, darunter auch 2.919 gleichgeschlechtliche Geschwisterpaare, analysiert, um familiäre und genetische Faktoren zu berücksichtigen.

Es wurden folgende Parameter abgefragt:

- Verhalten (Auffälligkeiten gegenüber anderen, gegen sich selbst gerichtetes Verhalten),
- Aktivität,
- motorische Entwicklung²,
- Kommunikationsfähigkeiten,
- Emotionalität.

Im Geschwistervergleich fand man Unterschiede im Verhalten (sowohl gegenüber anderen als auch gegenüber sich selbst).

Im Vergleich von dreijährigen Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Paracetamol eingenommen hatten, mit solchen, die eine solche Exposition nicht erlebt hatten, gab es signifikante Unterschiede ($P < 0,05$) hinsichtlich der motorischen Entwicklung, Verhaltensauffälligkeiten, Emotionalität und Kommunikationsfähigkeiten. *Die Unterschiede sind zwar signifikant, aber insgesamt sehr klein, was ihre Relevanz in Frage stellt.*

Außerdem wurden in der Arbeit die Ergebnisse nur als relative Bezüge zu einer Kontrollgruppe dargestellt. Erfahrungsgemäß werden auf diese Weise Resultate eher über- als unterschätzt, wie andere epidemiologische/Interventionsstudien bereits gezeigt haben³.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/06/WC500169468.pdf

² Grobmotorik und das Erreichen einiger motorischer "Meilensteine"

Ein weiterer und gleichzeitig der größte Nachteil der Studie ist die Tatsache, dass die Interpretation der erfragten Expositionsdauern nicht nachvollziehbar ist. Denn es ist ein Unterschied, ob eine Exposition von 28 Tagen bedeutet: 28 Tage hintereinander oder 28 Tage über die gesamte Schwangerschaft oder über das besonders betrachtete Intervall verteilt. Trotz der Datenflut, die analysiert worden ist, bleibt die Frage nach der Kausalität des Zusammenhanges wie in jeder epidemiologischen Studie offen.

Die Schlussfolgerung, dass eine Langzeitanwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft zu vermeiden ist, entspricht medizinischem Allgemeinwissen.

Eine zweite, ähnlich gelagerte Studie wurden 2014 von Liew und Kollegen veröffentlicht [Liew, Z. 2014]. Die Datenbasis sind Informationen aus in Dänemark geführten Gesundheitsregistern.

Im Gegensatz zu Bandlistuen et al. wurden Kinder im Grundschulalter untersucht.

Die Studie basiert auf drei Säulen:

1. *SDQ-Fragebogen⁴ - Elternfragebogen im 7. oder 8. Lebensjahr*
2. *HKD-Diagnose⁵ im Danish National Hospital Registry oder Danish Psychiatric Central Registry,*
3. *Verschreibung von Medikamenten zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-syndroms (vornehmlich Methylphenidat).*

Diese klaren diagnostischen Kriterien sind ein unbestreitbarer Vorteil dieser Studie. Methodisch ist jedoch als schwerer Fehler zu werten, dass für den SDH-Score lediglich der Elternfragebogen benutzt wurde. In der allgemeinen diagnostischen Praxis wäre eine Ermittlung eines zweiten SDH-Scores durch Erzieher oder Lehrer üblich. Hyperkinetische Störungen (F90) umfassen eine Gruppe recht heterogener Störungen, deren Gemeinsamkeit in Überaktivität und mangelnder Ausdauer sowie dem Beginn der Störung in der frühen Kindheit (meist in den ersten 5 Lebensjahren) besteht:

- *F90.0: Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, ohne hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens,*
- *F90.1: Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens,*
- *F90.8: Sonstige hyperkinetische Störungen,*
- *F90.9: Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet⁶.*

Beim Verschreibungsregister wird davon ausgegangen, dass die Verordnung von Medikamenten zur Behandlung eines AD(H)S eine korrekte Diagnostik vorausgesetzt hat.

Die Gruppe mit einer F90-Diagnose und die Kinder, die Medikamente bekommen haben, wurden zu einer Kohorte zusammengefasst.

³Beispiel: Brustkrebsrisiko unter Hormonersatztherapie in der WHI-Studie (Das relative Risiko wurde mit 1,26 angegeben und daraus ein erheblicher Risikoanstieg abgeleitet. Die absolute Risikodifferenz lag jedoch im Bereich von 0,4% (Daten nicht so publiziert.), d.h. das absolute Risiko war unter Hormonersatztherapie zwar signifikant höher, aber eben nur um 0,4% und nicht um, wie häufig publiziert und durch Ärzte rezipiert, 26%. (Siehe Roussow, J.E. et. al. (2002) JAMA 288 (3): 321-333.

⁴ Strength and Difficulties questionnaire (Beschreibung siehe auch [Goodman, A. 2010, Goodman, A. 2012, Goodman, R. 1997].)

⁵ Hyperkinetic disorder = hyperkinetische Störung (ICD-10: F90)

⁶ Hyperkinetische Reaktion der Kindheit oder des Jugendalters o.n.A., Hyperkinetisches Syndrom o.n.A.

Ein entscheidender Nachteil der Studie ist, dass die Mütter retrospektiv d.h. nach der Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft befragt worden sind.

Erfahrungsgemäß ist bei solchen Szenarien das Risiko gegeben, dass die tatsächliche Exposition und auch Expositionsdauer über- oder unterschätzt werden, sowie der Zeitraum der Einnahmen, in diesem Fall Schwangerschaftswoche oder Trimester, nicht mehr klar erinnerlich sind.

Die *erste Kohorte Kinder* umfasste die, die entweder wegen eines *AD(H)S* behandelt wurden oder für die es eine *Diagnose aus der Gruppe F90* gab. Bei den Kindern mit einer F90-Diagnose gab es einen Zusammenhang zur Exposition im ersten Schwangerschaftsdrittel, bei der Gruppe mit medikamentöser AD(H)S-Behandlung zur Exposition im letzten Drittel.

Wie dieser Unterschied zustande kommt, kann mit dem zugrundeliegenden Studiendesign nicht geklärt werden.

Die *zweite Kohorte*, bei der *nur der o.g. Elternfragebogen* benutzt worden ist, ergab einen signifikanten Zusammenhang bei Verhaltensauffälligkeiten und Hyperaktivität. Bei allen anderen Parametern, die der Fragebogen erfasst⁷, wurden keine Unterschiede gefunden.

Die Auswertung nach Expositionszeitraum ergab nur Unterschiede für eine Exposition im zweiten und dritten Trimenon. Auch hier gibt es einen Zusammenhang zwischen Expositionsdauer und beobachtetem Unterschied.

Was die Ergebnisdarstellung angeht, gelten auch für die Studie von Liew et al. die bereits für Brandlistuen u.a. dargestellten Einschränkungen.

Die Hauptschlussfolgerungen aus beiden Studien sind:

1. Ein Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen pränataler Exposition und der Beobachtung von Verhaltensauffälligkeiten ist nicht vorhanden.
2. Die Anwendungsdauer von Arzneimitteln in der Schwangerschaft sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

Weitere Beobachtungen zur Postnatalen Entwicklung nach Exposition gegenüber Paracetamol

Wie bereits erwähnt, wurden die Studien von Liew und Brandlistuen als nicht ausreichend angesehen, um die bestehenden Empfehlungen für Paracetamol zu ändern¹.

Auch ältere Literatur zu dieser Thematik ist gleich zu bewerten: Im Jahr 2011 wurde eine epidemiologische Studie publiziert, die sich mit der *pränatalen Exposition gegenüber Analgetika und dem Auftreten psychotischer Symptome in der Adoleszenz* beschäftigte [Gunawardana, L. 2011].

Dabei wurden folgende Schmerzmittel in die Beobachtung einbezogen: *Acetylsalicylsäure, Paracetamol und andere nicht näher spezifizierte Wirkstoffe*.

Nachfolgend konzentrieren wir uns auf die Darstellung der Ergebnisse für Acetylsalicylsäure und Paracetamol, weil es nur für diese hinreichend große Gruppen gab.

⁷ Emotionalität, Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen, prosoziales Verhalten

Die Kinder wurden im Alter von 12 Jahren untersucht und psychotische Symptome mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens⁸ erfasst. Die Auswertung zeigte einen *epidemiologischen Zusammenhang zwischen pränataler Exposition gegenüber Acetylsalicylsäure und psychotischen Symptomen in der Adoleszenz* (OR⁹ 1,44, 95% CI 1,08-1,92)¹⁰, aber *keine derartige Relation zu einer pränatalen Paracetamolexposition*. Dieses Ergebnis ist insofern sehr interessant, als davon ausgegangen wird, dass das biologische Substrat solcher Störungen Ungleichgewichte in den Transmitterverhältnissen im Gehirn sind, was auch für die Genese von AD(H)S beschrieben worden ist.

Interessante tierexperimentelle Daten sind von Leroux und Kollegen publiziert worden [**Leroux, P. 2010**]. Deren Studien haben gezeigt, dass eine *Vorbehandlung mit Paracetamol vor neurotoxischen Effekten durch Ibotenat, einem Glutamat-N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Agonisten, schützt*. Natürlich ist ein toxisch bedingter Hirnschaden ein spezielles Modell, aber die Schutzwirkung kann durchaus darauf hinweisen, dass Schäden im Gefüge oder der Funktion des Zentralnervensystems durch pränatale Paracetamolexposition wenig wahrscheinlich sind.

Es zeigt sich also, dass es für andere neurologische Störungen, deren biologischer Ursprung wahrscheinlich in Transmittergleichgewichtsstörungen liegt, augenscheinlich keine Hinweise dafür gibt, dass Paracetamol hier einen negativen Einfluss auf die Entwicklung der Systeme hat.

Zusammenfassung und Diskussion

Die beiden oben diskutierten epidemiologischen Studien haben einen statistischen Zusammenhang zwischen pränataler Exposition mit Paracetamol und Veränderungen in der neuropsychiatrischen Entwicklung gezeigt. Epidemiologische Studien erlauben jedoch in der Regel keine Aussagen zur Kausalität des Zusammenhanges.

Beide Studien haben ihre Vorteile, aber auch methodische Begrenzungen, die ihre Bewertung einschränken. In der Studie von Brandlistuen et al. ist die Erfassung der Exposition genauer, umgekehrt ist die Erfassung von Symptomen/Entwicklungsstörungen in der Studie von Liew et al. objektiver.

In beiden Studien werden ausschließlich relative Risikozusammenhänge publiziert, während die absolute Risikodifferenz oder die Angabe der NNH (Number Needed To Harm) fehlt. Allerdings ist dies eine sehr häufige Beobachtung bei epidemiologischen Studien.

Die Datenanalyse seitens der Europäischen- (EMA) und der Amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) konnte letztlich keine ausreichenden Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen pränataler Paracetamolexposition und Störungen in der Entwicklung des Nervensystems finden, welche den Schluss auf das Entstehen eines Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndroms zulassen würde.

⁸ PLIKSi = psychosis-like symptoms semi-structured interview

⁹ Odds ratio (Confounder berücksichtigt)

¹⁰ Zusätzlich abhängig von Dosis und Expositionsdauer.

Der wichtigste Punkt, der jedoch aus den Studien zu extrahieren ist, ist die Bestätigung des Wissens darum, dass in der Schwangerschaft ein Arzneimittel in der niedrigsten wirksamen Dosis und so kurz wie möglich verabreicht werden sollte. Langzeitanwendungen sollten, nach Möglichkeit, vermieden werden.

Aus unserer Sicht bleibt Paracetamol trotz der Daten aus den beiden Studien das Mittel der 1. Wahl zur Behandlung von Schmerz und Fieber in der Schwangerschaft, dies unter Berücksichtigung der eben genannten Einschränkungen in Dosis und Therapiedauer.

Zudem muss immer berücksichtigt werden, dass andere zur Verfügung stehende Wirkstoffe hinsichtlich der Anwendung in der Schwangerschaft z.T. drastische Anwendungsbeschränkungen haben und entweder überhaupt nicht oder lediglich in einzelnen Trimestern angewendet werden dürfen.

Quellenverzeichnis

- Brandlistuen, R. E., Ystrom, E., Nulman, I. et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int.J Epidemiol.* 2013. 42 (6), 1702-1713.
- Cooper, M., Langley, K., and Thapar, A. Antenatal acetaminophen use and attention-deficit/hyperactivity disorder: an interesting observed association but too early to infer causality. *JAMA Pediatr.* 2014. 168 (4), 306-307.
- Drug Safety Communication -FDA Review of Possible Risks of Pain Medicine Use During Pregnancy. www.fda.gov. 2015
- Goodman, A. and Goodman, R. Strengths and Difficulties Questionnaire scores and mental health in looked after children. *Br.J Psychiatry* 2012. 200 (5), 426-427.
- Goodman, A., Lamping, D. L., and Ploubidis, G. B. When to use broader internalising and externalising subscales instead of the hypothesised five subscales on the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): data from British parents, teachers and children. *J Abnorm.Child Psychol.* 2010. 38 (8), 1179-1191.
- Goodman, R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol.Psychiatry* 1997. 38 (5), 581-586.
- Gunawardana, L., Zammit, S., Lewis, G. et al. Examining the association between maternal analgesic use during pregnancy and risk of psychotic symptoms during adolescence. *Schizophr.Res* 2011. 126 (1-3), 220-225.
- Leroux, P., Hennebert, C., Catteau, J. et al. Neuroprotective effects vary across nonsteroidal antiinflammatory drugs in a mouse model of developing excitotoxic brain injury. *Neuroscience* 2010. 167 (3), 716-723.
- Liew, Z., Ritz, B., Rebordosa, C. et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014. 168 (4), 313-320.