

Aus dem Wiss. Arbeitskreis Kinderanästhesie

## Paracetamol für die perioperative Schmerztherapie im Kindesalter – Ende einer Ära?\*

Stellungnahme des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI

J. Giest<sup>1</sup>, J. Strauß<sup>1</sup>, M. Jöhr<sup>2</sup> und Karin Becke<sup>3</sup>

<sup>1</sup> HELIOS Klinikum Berlin Buch, Klinik für Anästhesie, perioperative Medizin und Schmerztherapie (Chefarzt: Prof. Dr. J. M. Strauß)

<sup>2</sup> Institut für Anästhesie, Chirurgische Intensivmedizin, Rettungsmedizin und Schmerztherapie, Kantonsspital Luzern/Schweiz (Chefarzt: Prof. Dr. Ch. Konrad)

<sup>3</sup> Abteilung für Anästhesie, Cnopf'sche Kinderklinik/Kliniken Hallerwiese Diakonie, Nürnberg (Chefarztin: Dr. K. Becke)

Paracetamol wurde 1956 in den Markt eingeführt und hat dank seiner fiebersenkenden Eigenschaften, seines geringen Nebenwirkungspotentials und des Fehlens von Alternativen sehr rasch eine weite Verbreitung gefunden. Es ist kaum vorstellbar, dass Kinder in Industrienationen heute aufwachsen, ohne Kontakt mit Paracetamol zu haben. Paracetamol ist fiebersenkend, wirkt analgetisch und wird vielerorts als das Analgetikum erster Wahl betrachtet. Kontraindikationen oder Nebenwirkungen scheinen fast keine zu bestehen. In jüngster Zeit hat aber eine Studie in Lancet von Richard Beasley [3], die einen Zusammenhang zwischen Paracetamol und der Entstehung von Asthma vermutet, zu Diskussionen in der Laienpresse geführt. Es ist somit an der Zeit, seinen Stellenwert in der postoperativen Schmerztherapie bei Kindern kritisch zu hinterfragen.

### Wirksamkeit und Interaktionen

Paracetamol wirkt fraglos analgetisch, seine Wirksamkeit wird aber wahrscheinlich oft überschätzt. Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind bei akuten posttraumatischen oder postoperativen Schmerzen deutlich besser wirksam. Dies geht aus Metaanalysen bei Erwachsenen hervor [11] und trifft mit größter Wahrscheinlichkeit auch für Kinder zu [13]. In der Kombination mit Opioiden können NSAR, im Gegensatz zu Paracetamol, nicht nur den Opiatbedarf senken, sondern auch eine bessere Analgesie bei weniger Nebenwirkungen wie PONV oder Siedierung bewirken [5]. Bei Säuglingen kann kein Vorteil gezeigt werden, wenn zusätzlich zu Morphin noch Paracetamol verabreicht wird [26]. Auch bei der Behandlung einer Migräneattacke ist Paracetamol den NSAR deutlich unterlegen [25]. Aus diesen Überlegungen sind im postoperativen Bereich beim Fehlen von Kontraindikationen die NSAR dem Paracetamol in der Regel vorzuziehen.

Es ist zudem möglich, dass die perioperativ häufige Co-Medikation mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten als Antiemetika die Wirksamkeit des Paracetamols zusätzlich beeinträchtigt. Die analgetische Wirkung von

Paracetamol scheint teilweise über den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor vermittelt zu sein [16]. Bei Probanden wurde die analgetische Wirkung von 1 g Paracetamol per os mit einem elektrischen Schmerzmodell gemessen, sie wurde durch die intravenöse Gabe von Tropisetron oder Granisetron vollständig aufgehoben [17]. Bei Ratten führt die intrathekale Injektion von Tropisetron, nicht aber von Ondansetron oder Granisetron, zu einer Hemmung der analgetischen Wirkung von Paracetamol [10]. Die klinische Bedeutung dieser Befunde kann noch nicht abgeschätzt werden, sie lassen jedoch zusätzliche Zweifel keimen, ob Paracetamol wirklich das ideale Analgetikum für alle Kinder ist.

### Nebenwirkungen und Toxizität

Paracetamol scheint wenig Nebenwirkungen zu haben, sofern die Dosis begrenzt wird. Auch in üblicher Dosierung kann es bei speziell empfindlichen Patienten, z.B. wegen Nahrungskarenz oder Fieber, zu schwerer Lebertoxizität kommen [12]. Paracetamol ist daher keineswegs eine harmlose Substanz, es ist die häufigste Ursache für ein akutes Leberversagen bei Kindern und bei Erwachsenen [1,8,14]. In 48% der Fälle liegt eine unbeabsichtigte Überdosierung zugrunde [8]. Paracetamol ist heute zunehmend verantwortlich für das Auftreten eines akuten Leberversagens [8].

Seit einiger Zeit wird auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Paracetamol und der Entstehung von Asthma diskutiert: Richard Beasley hat Eltern von mehr als 200.000 Kindern im Alter von 6-7 Jahren nach Symptomen für Asthma bronchiale, Rhinitis, Konjunktivitis und Ekzemen, nach der Verwendung von Paracetamol zur Behandlung von Fieber im ersten Lebensjahr sowie dem Einsatz von Paracetamol im zurückliegenden Jahr befragt [3]. Die Einnahme von Paracetamol im ersten Lebensjahr war mit einem erhöhten Risiko assoziiert, im Alter von

\* Rechte vorbehalten

▶ 6-7 Jahren ein Asthma bronchiale, eine Rhinokonjunktivitis oder ein Ekzem zu entwickeln. Die Autoren vermuten, dass die Behandlung mit Paracetamol im Säuglingsalter ein Risikofaktor für die Entstehung eines Asthma bronchiale im Kindesalter sein könnte. Giemen und Asthma wurden schon früher und in verschiedenen Ländern mit der Einnahme von Paracetamol in Verbindung gebracht [2,4,7,19,27]. Ibuprofen hingegen scheint eher vor Asthmasymptomen zu schützen [6,9]. Nachdenklich machen Hinweise, dass bereits die pränatale Paracetamolexposition zur Ausbildung eines Asthmas im ersten Lebensjahr [15,23] oder während der späteren Kindheit führt [18,22]. Giemen bei Kleinkindern wäre aber damit, bei Annahme eines kausalen Zusammenhangs, nur in einem Prozent der Fälle zu erklären [23]. Die Einnahme von Paracetamol durch die Mutter am Ende der Schwangerschaft korreliert bei Schulkindern mit erhöhten Konzentrationen von IgE [22,23]. Auch bei Erwachsenen kann Paracetamol Asthma und Rhinitis auslösen [24]. Eine europäische Fallkontrollstudie konnte eine – wenn auch schwache – Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Paracetamol und dem Auftreten eines Asthma bronchiale belegen [21].

Asthma hat eine multifaktorielle Ätiologie – die genetische Prädisposition, verschiedene Umwelteinflüsse und die Entwicklung des kindlichen Immunsystems spielen eine wichtige Rolle. Rezidivierende Infekte in der frühen Kindheit, die möglicherweise dann auch eine Indikation für Paracetamol sind, scheinen eine bahnende Rolle zu spielen. Trotzdem sind die vorhandenen Daten irritierend. Die mögliche kausale Beziehung zwischen der Einnahme von Paracetamol und dem Auftreten eines Asthma bronchiale steht im Raum und ist weiter zu verfolgen. Die aktuell in der Öffentlichkeit diskutierte Beasley-Studie allein reicht sicher nicht aus, um die bisherige Praxis der Paracetamol-Verschreibung bei Säuglingen und Kleinkindern radikal zu ändern. Die gängige Verordnungspraxis ist aber kritisch zu hinterfragen. An der Notwendigkeit einer Paracetamolmedikation bei moderatem Fieber wird zudem auch grundsätzlich gezweifelt [20]. Pädiater sind hier weitaus mehr gefordert als die im perioperativen Bereich tätigen Anästhesisten und Chirurgen, die nur für einen Bruchteil des verordneten Paracetamols verantwortlich zeichnen.

## Schlussfolgerungen

Paracetamol wirkt analgetisch und hat kaum Kontraindikationen. Trotzdem sollte sein Einsatz sehr gut

begründet werden, denn für die perioperative Schmerztherapie stehen für die meisten Patienten wirksamere Substanzen aus der Gruppe der NSAR zur Verfügung.

Ob die Paracetamoleinnahme einer der Faktoren ist, die die Entstehung von Asthma begünstigen, ist heute Gegenstand der wissenschaftlichen, aber zunehmend auch der öffentlichen Diskussion. Anästhesisten sollen daher mit dieser Thematik vertraut sein. Der Wissenschaftliche Arbeitskreis Kinderanästhesie der DGAI wird die Entwicklung aufmerksam verfolgen und gegebenenfalls die Handlungsempfehlung zur perioperativen Schmerztherapie im Kindesalter aktualisieren.

## Literatur

- Amar PJ, Schiff ER.** Acetaminophen safety and hepatotoxicity – where do we go from here? *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6(4):341-355.
- Barragan-Mejueiro MM, Morfin-Maciél B, Nava-Ocampo AA.** A Mexican population-based study on exposure to paracetamol and the risk of wheezing, rhinitis, and eczema in childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(4):247-252.
- Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, 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(9643):1039-1048.
- Cohet C, Cheng S, MacDonald C, Baker M, Foliaki S, Huntington N, et al.** Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58(10):852-857.
- Elia N, Lysakowski C, Tramer MR.** Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103(6):1296-1304.
- Kanabar D, Dale S, Rawat M.** A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther* 2007; 29(12):2716-2723.
- Karimi M, Mirzaei M, Ahmadi MH.** Acetaminophen use and the symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5(2):63-67.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al.** Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42(6):1364-1372.
- Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA.** Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002; 109(2):E20.
- Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, Doucet E, Alloui A, Hamon M, et al.** Acetaminophen: a central analgesic drug that involves a spinal tropisetron-sensitive, non-5-HT(3) receptor-mediated effect. *Mol Pharmacol* 2004; 66(3):728-734.
- McQuay H, Moore A.** An evidence-based resource for pain relief. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- Morton NS, Arana A.** Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paediatr Anaesth* 1999; 9(5):463-465.
- Morton NS, O'Brien K.** Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J Anaesth* 1999; 82(5):715-717.
- Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D.** Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(5):395-405. ▶

- **15. Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, Chavez N, Wagner-Cassanova C, Vergara C, et al.** Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(3):271-278.
- 16. Pickering G, Esteve V, Lorient MA, Eschalier A, Dubray C.** Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(1):47-51.
- 17. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C.** Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(4):371-378.
- 18. Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J.** Prenatal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008; 37(3):583-590.
- 19. Rio-Navarro BE, Ito-Tsuchiya FM, Berber A, Zepeda-Ortega B, Sienra-Monge JJ, Garcia-Almaraz R, 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(3):194-201.
- 20. Russell FM, Shann F, Curtis N, Mulholland K.** Evidence on the use of paracetamol in febrile children. *Bull World Health Organ* 2003; 81(5):367-372.
- 21. Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L, Kowalski ML, Joos G, van Zele T, et al.** The relation between paracetamol use and asthma: a GA2LEN European case-control study. *Eur Respir J* 2008.
- 22. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al.** Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(1):18-25.
- 23. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PG, et al.** Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57(11):958-963.
- 24. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG.** Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000; 55(4):266-270.
- 25. Silver S, Gano D, Gerretsen P.** Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *J Paediatr Child Health* 2008; 44(1-2):3-9.
- 26. van der Marel CD, Peters JW, Bouwmeester NJ, Jacqz-Aigrain E, van den Anker JN, Tibboel D.** Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *Br J Anaesth* 2007; 98(3):372-379.
- 27. Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, Seckova L, Kimovska M.** Acetaminophen intake and risk of asthma, hay fever and eczema in early adolescence. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2007; 6(3):143-149.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Judith Giest  
 HELIOS Klinikum Berlin Buch  
 Klinik für Anästhesie, perioperative Medizin  
 und Schmerztherapie  
 Schwanebecker Chaussee 50  
 13125 Berlin, Deutschland  
 Tel.: 030 9401 53200, Fax: 030 9401 53209  
 E-Mail: judith.giest@helios-kliniken.de