

## Paracetamol zur Fiebersenkung bei Intensivpatienten

## Paracetamol to reduce fever in ICU patients

A. Simon · A. Leffler

► **Zitierweise:** Simon A, Leffler A: Paracetamol zur Fiebersenkung bei Intensivpatienten. Anästh Intensivmed 2017;58:672-679. DOI: 10.19224/ai2017.672

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Paracetamol gehört zu den am häufigsten verordneten Medikamenten in deutschen Kliniken. Trotz dieser weiten Verbreitung ist die Bedeutung bei der Behandlung von Intensivpatienten noch nicht zufriedenstellend abgeklärt. Besonders der fraglich positive Effekt einer Fiebersenkung steht zur Debatte.

**Ziel der Arbeit:** Vor diesem Hintergrund liegt das Ziel der Arbeit in einer Zusammenfassung und Diskussion aktueller Studienergebnisse zur Anwendung von Paracetamol bei Intensivpatienten.

**Material und Methoden:** Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in der Datenbank „Pubmed“ sowie die Sichtung der Literaturverzeichnisse aller als relevant erachteten Arbeiten.

**Ergebnisse:** Es gibt nur wenige kontrollierte Studien zum Einsatz von Paracetamol bei Intensivpatienten, die sich zudem aufgrund unterschiedlicher Definitionen von Fieber, Dosierungen und Endpunkten kaum systematisch vergleichen lassen. Charakteristika der Subgruppen werden bei der Auswertung nur rudimentär einbezogen, scheinen aber großen Einfluss darauf zu haben, ob eine Fiebersenkung das Outcome eventuell sogar verschlechtern kann.

**Diskussion:** Der Nutzen einer Fiebersenkung mit Paracetamol bei Intensivpatienten in Hinblick auf harte Endpunkte wie Mortalität bleibt unklar. Weitere kontrollierte Studien mit vergleichbaren Definitionen und Protokollen sind nötig,

um die Basis für wegweisende Leitlinien zu schaffen.

### Summary

**Background:** Acetaminophen is one of the most widely prescribed drugs in German hospitals. Despite its widespread use, the role of acetaminophen for treatment of critically ill patients still remains unclear. In particular, the questionable positive effect of reducing fever is discussed.

**Objectives:** In this review we aimed to summarize and discuss current study results covering the use of acetaminophen in critically ill patients.

**Materials and methods:** A selective literature research was carried out in the “pubmed” database. We reviewed bibliographies of all work considered as relevant.

**Results:** There are only a few controlled studies on the use of acetaminophen in intensive care patients, and these are difficult to compare systematically due to different definitions of fever, doses and endpoints. Characteristics of the subgroups are only included rudimentarily in the evaluation, but they seem to have a great influence on whether a fever reduction can even worsen the outcome.

**Conclusions:** The benefit of fever control using acetaminophen in intensive care patients with regard to hard endpoints like mortality remains unclear. Further controlled studies with similar definitions and protocols are needed to provide the basis for ground-breaking guidelines.

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. W. Koppert)

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Schlüsselwörter

Paracetamol – Intensivpatienten – Fieber

### Keywords

Acetaminophen – Critically Ill – Fever

## Hintergrund

Paracetamol gehört zu den am häufigsten verordneten und eingesetzten Medikamenten zur Fiebersenkung und Analgesie und findet auch in der Intensivmedizin eine breite Anwendung [1,2]. Aufgrund eines vermeintlich günstigen Risikoprofils werden auch Kinder und Schwangere mit Paracetamol behandelt, wobei eine rasche Fiebersenkung als Therapieziel meist im Vordergrund steht [3-6]. Obgleich gängige Praxis, bleibt der Nutzen einer raschen Fiebersenkung je nach Charakteristika und Erkrankung des Patienten bis heute umstritten [7]. Da eine gezielte Therapie mit Paracetamol bei Intensivpatienten durchaus negative Begleiteffekte haben kann und es derzeit noch keine klaren Leitlinien zur Fiebersenkung bei diesem Patientenklientel gibt, ist in diesem Einsatzgebiet der aktuelle Forschungsstand von besonderem Interesse.

## Pharmakologische Grundlagen

Paracetamol gehört zur Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika mit analgeti-

scher und antipyretischer Wirkweise und fällt chemisch unter die p-Aminophenol-derivate. In Deutschland ist Paracetamol unter den Handelsnamen ben-u-ron®, Paracetamol sowie Perfalgan® bekannt und vermindert durch eine reversible Hemmung der zentralen Cyclooxygenase die Prostaglandinsynthese. Die Halbwertszeit beträgt 2 h, die Wirkdauer liegt im Rahmen von 6-8 h. Die Inaktivierung erfolgt zu etwa 55% durch Glucuronidierung, zu 30% durch Sulfatierung und zu geringerem Anteil durch Konjugation von Cystein und Mercaptursäure. Paracetamol kann sowohl oral als auch rektal in Zäpfchenform und intravenös verabreicht werden. Das Wirkmaximum oral liegt bei 30 min, rektal kommt es erst nach 2-3 h zu merkbaren Effekten, und als Infusion wirkt Paracetamol bereits nach 5-10 min mit einem Maximum nach 30 min. Auf Grundlage der analgetischen und antipyretischen Wirkung ist die Gabe von Paracetamol bei Schmerzen (Stufe I des WHO-Modells zur Schmerztherapie) und bei Fieber indiziert. Paracetamol ist allgemein sehr gut verträglich und stellt daher die erste Wahl bei Kindern und

Schwangeren dar. Die Einzeldosis für Kinder über 12 Jahre und Erwachsene mit einem Körpergewicht von über 40 kg liegt bei 500-1000 mg, die Maximaldosis bei 4000 mg. Die Gabe kann in Abständen von 6-8 h wiederholt werden. Für weitere Dosierungsempfehlungen siehe aktuelle Lehrbücher der Pharmakologie. An seltenen Nebenwirkungen sind unter anderem gastrointestinale Beschwerden, Transaminasenerhöhung (0,01-0,1%), Analgetika-Asthma (<0,01%) und Thrombozytopenien bzw. Agranulozytosen (<0,01%) zu nennen. Eine bedeutsame Thrombozytenaggregationshemmung ist nicht bekannt. Bezüglich aktueller Studien zur toxischen Wirkung bei Überdosierung und Organinsuffizienzen verweisen wir auf einen separaten Abschnitt am Ende dieser Übersichtsarbeit. Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh  $\geq 9$ ), chronischer Alkoholabusus, schwere Nierenfunktionsstörungen (GFR <10 ml/Min), Morbus Gilbert-Meulengracht sowie ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. Paracetamol interagiert mit Enzyminduktoren wie Barbituraten,

Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol und kann dabei bereits in therapeutischen Dosen zu Leberschäden führen. Über eine Hemmung des Cytochrom-P450-Systems kann es in Kombination mit Östrogenen, Chloramphenicol und Antikoagulantien zu einer verstärkten Wirkung dieser Medikamente kommen. Colestyramin vermindert die Resorption von Paracetamol, und eine überlappende Gabe mit Zidovudin erhöht die Gefahr einer Neutropenie. Kommt es zu einer Intoxikation mit Paracetamol, ist der Wirkstoff N-Acetylcystein (Fluimucil®) als Antidot verfügbar, wobei die entsprechende Therapie so früh wie möglich innerhalb der ersten 12 h nach Ingestion begonnen werden sollte [3].

### Paracetamol in der Intensivmedizin

Je nach Literatur werden international zwischen 50 und 70% aller Intensivpatienten antipyretisch behandelt. Neben Paracetamol kommen Medikamente aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Metamizol, Aspirin und Ibuprofen sowie externe Kühlmethoden wie Kälte-Infusionen zum Einsatz [1,8]. Im Folgenden soll insbesondere die fiebersenkende Wirkung von Paracetamol betrachtet werden.

### Fieber

Fieber zählt zu den häufigsten Symptomen von Intensivpatienten, wobei die Ursachen nicht immer durch eine unmittelbare Infektion zu erklären sind. So tritt Fieber vor allem auch als Begleiterscheinung bei neurologischen Intensivpatienten oder nach Myokardinfarkten im Rahmen des Dressler-Syndroms auf [9,10]. Weitere Auslöser von Fieber können Trauma, Pankreatitis, Thrombosen, Embolien, eine acholische Cholezystitis, das Postreanimationssyndrom sowie Grunderkrankungen aus dem onkologischen und hämatologischen Formenkreis sein [11]. Lässt sich keine genaue Ursache des Fiebers ergründen, spricht man vom „fever of unknown origin“ (FUO) [12]. Mit Blick auf eine septische Genese des Fiebers scheiden sich über dessen Nutzen bisweilen die Geister [13]. Fieber bezeichnet allgemein eine Erhö-

hung der Körpertemperatur, wobei sich die genauen Grenzwerte je nach Literaturquelle und Messmethode voneinander unterscheiden. So lagen die entsprechenden Grenzwerte in den hier zitierten Studien bei 37,2 °C (Zhang et al. 2015), bei 38,0 °C (Young et al. 2015) und bei 38,3 °C (Niven et al. 2015), wobei die Körpertemperatur überwiegend rektal, über einen pulmonalarteriellen Katheter oder über eine Temperatursonde in der Harnblase gemessen wurde [14-16]. In der aktuellen Version der **Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients** von 2008 des American College of Critical Care Medicine und der Infectious Diseases Society of America wird als Definition von Fieber bei erwachsenen Intensivpatienten ein Grenzwert der Körperkerntemperatur von  $\geq 38,3$  °C festgelegt [17]. Weiterhin wird neben den Grenzwerten und Messverfahren zwischen zentralem und peripherem Fieber unterschieden. Während bei letzterem die Erhöhung der Körpertemperatur durch äußere Einflüsse wie starke Hitze hervorgerufen wird, handelt es sich beim zentralen Fieber um eine Sollwertverstellung im Hypothalamus. Die molekularen Mechanismen, die zu dieser Sollwertverstellung führen können, sind Gegenstand aktueller Forschung und konzentrieren sich auf Signalkaskaden unter Beteiligung exogener Pyrogene, bakterieller Lipopolysacchariden, der körpereigenen Immunantwort mit Leukozyten, endogener Pyrogene (u.a. TNF- $\alpha$  oder IL-6), von Komplementfaktoren (C5a) und schließlich Prostaglandin E<sub>2</sub>. Letztgenannter Botenstoff führt in der präoptischen Region des Hypothalamus zu einer Sollwertverstellung und dient als Angriffspunkt für fiebersenkende Wirkstoffe wie Paracetamol [18-21]. Für weitere Details zur Pathophysiologie des Fiebers – auch speziell bei SIRS-Patienten – sei an dieser Stelle auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [22,23]. Da Fieber folglich zu einer natürlichen Körperreaktion zählt, liegt die Hypothese nahe, dass Fieber eine wichtige Schutzfunktion des Organismus darstellt. So sorgt eine erhöhte Körpertemperatur nachweislich für ein reduziertes Wachstum pathogener Mikroorganismen, ver-

stärkt die Immunantwort und reduziert den Einfluss potentiell schädigender Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und NF- $\kappa$ B [18]. Darüber hinaus dient Fieber insbesondere bei sedierten Patienten als Hinweis für eine (Re-)Infektion und ist damit ein wichtiger Parameter zur Verlaufskontrolle [13]. Befürworter einer schnellen Fiebersenkung – insbesondere bei Intensivpatienten – benennen als Nachteile der Fieberreaktion vor allem kollaterale Gewebeschädigung durch Zerstörung von Molekülstrukturen und die Funktionsbeeinträchtigung von enzymatischen Prozessen, Fieberkrämpfe bei Kindern, subjektives Unbehagen beim Patienten sowie gesteigerten Metabolismus und einen erhöhten Sauerstoffbedarf, der sich speziell bei myokardialen und neurologischen Erkrankungen als prognostisch ungünstig erweisen kann [18,24]. Die Besonderheiten von Fieber in der Kindheit sind andernorts ausführlich dargestellt [4,25], die folgende Übersicht legt den Schwerpunkt auf erwachsene Patienten.

### Hypothermie bei Schlaganfallpatienten

Unter einer milden therapeutischen Hypothermie versteht man eine iatrogene Absenkung der Körpertemperatur auf Werte zwischen 32-35 °C, wie sie unter anderem mit dem Ziel einer neuro- und kardioprotektiven Wirkung zum Einsatz kommt [26,27]. Bei der Frage nach positiven Effekten einer Senkung der Körpertemperatur bei Intensivpatienten muss zunächst innerhalb dieses Patientenkollektivs genauer differenziert werden. So konnten randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass sich eine frühe Hypothermie positiv auf den klinischen Verlauf und das Überleben von Schlaganfallpatienten auswirkt. Für Details sei an dieser Stelle auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [28,29]. In Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen der bei Behandlungsbeginn gemessenen Körpertemperatur und der Mortalität bei neurologischen, traumatischen und septischen Intensivpatienten konnten Saxena et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie mit über 900.000 Patienten zeigen, dass nur

bei den Sepsis-Patienten eine erhöhte Körpertemperatur in den ersten 24 h auf Intensivstation nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [30]. Ob eine gezielte Fiebersenkung – zum Beispiel unter Einsatz von Paracetamol – mit hoher Sicherheit das Outcome von Schlaganfallpatienten verbessert, bleibt trotz vieler Studien mit positiver Tendenz bis heute in der Literatur umstritten [31-35].

### Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit liegt in der Zusammenstellung und kritischen Bewertung aktueller Studien und Reviews, die sich mit dem gezielten Einsatz von Paracetamol bei Intensivpatienten befassen. Es sollten dabei unter anderem folgende Fragen Beachtung finden:

- Führt der gezielte Einsatz von Paracetamol zu einer bedeutsamen Senkung der Körpertemperatur bzw. zu Fiebersenkung?
- Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen Subgruppen?
- Welchen Einfluss hat eine Therapie mit Paracetamol zur Fiebersenkung auf harte Endpunkte wie die Mortalität?
- Mit welchen nachteiligen Nebenwirkungen ist bei einer Therapie von Intensivpatienten, insbesondere bei Sepsis, zu rechnen?

### Material und Methoden

Es erfolgte eine Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed im September 2016 unter Verwendung folgender Suchbegriffe: „acetaminophen“ AND „critical illness“ OR „fever“ OR „critical ill“, „acetaminophen“ AND „hepatotoxicity“, „acetaminophen“ AND „kidney“, „acetaminophen“ AND „side effects“, „acetaminophen“ AND „pancreas“ sowie „fever“ AND „stroke“ und „acetaminophen“ AND „stroke“. Weitere Durchläufe umfassten die Kombinationen von „acetaminophen“ mit den Schlagworten „trauma“ und „sepsis“. Um die Trefferquote zu erhöhen, wurde der Suchzeitraum von 1945 bis September 2016 gewählt, der sich zum Zeitpunkt der Recherche mit dem Erfassungszeitraum der Datenbank

deckte. Als weitere Limits sind schließlich die Begrenzung auf den deutschen und angloamerikanischen Sprachraum sowie die Konzentration auf Studien an Menschen und insbesondere an Erwachsenen zu nennen. Zudem wurden alle als relevant erachteten Publikationen hinsichtlich ihrer Literaturverzeichnisse durchgesehen.

### Ergebnisse

#### Qualität und Vergleichbarkeit der Studien

Ein systematischer Vergleich der recherchierten Arbeiten war kaum möglich, da sie sich in vielen Punkten stark voneinander unterschieden. Ein erstes Vergleichshindernis war hierbei die Definition von Fieber. Wie oben bereits erwähnt, schwankte diese im Bereich zwischen 37,2 °C und 38,3 °C, wobei nicht immer eine klare Begründung für die Festlegung des jeweiligen Cut-Offs zu eruieren war [15,16,36]. Ein weiterer Unterschied, der die Vergleichbarkeit einschränkte, liegt in den unterschiedlichen Fieber-Messmethoden begründet. In großen und auf Datenbanken basierten Untersuchungen wie bei Zhang et al. wurden die Temperaturverläufe gänzlich ohne Beachtung des Messverfahrens ausgewertet [15]. In einer aktuellen randomisierten und kontrollierten Studie von Young et al. wurde die Körpertemperatur axial erfasst, Niven et al. nutzte die nicht-invasive Temporalarterien-Methode, und in der retrospektiven Beobachtungsstudie von Suzuki et al. wurde das Fieber axillär, aurikulär, rektal, ösophagial oder über einen Harnblasenkatheter gemessen, ohne dass die Wahl des Verfahrens als Faktor in die Analysen mit einging [16,36,37]. Zudem differierten die hier zusammengefassten Studien hinsichtlich ihres Studiendesigns (randomisiert und kontrolliert bei Young et al. vs. retrospektiv und Datenbank-basiert bei Zhang et al.), der Stichprobengröße bzw. des Datenumfangs, der Messzeitpunkte nach Verabreichung des Paracetamols oder Placebos, der Nachbeobachtungszeiträume sowie der Endpunkte. Konzentrierten sich Greenberg et al.

primär auf messbare Effekte hinsichtlich Fiebersenkung, lag der Schwerpunkt in den jüngeren Arbeiten von Young et al., Suzuki et al., Zhang et al. und Niven et al. auf der 28-Tage-Mortalität bzw. der Krankenhaussterblichkeit [14-16, 37]. Last but not least wurden die Studienpatienten mit unterschiedlichen Dosierungen und Häufigkeiten behandelt. Suzuki et al. verabreichten ebenso wie Young et al. 1g Paracetamol, die Patienten bei Niven et al. erhielten 650 mg repetitiv alle 6 Stunden, und besonders in Studien mit verschiedenen Antipyretika oder retrospektiven Untersuchungen konnten keine genauen Angaben hinsichtlich der Dosierungen eruiert werden. Schließlich konzentrierten sich einige Studien auf die Gruppe der Sepsispatienten, während vor allem in retrospektiven Designs keine exakte Differenzierung nach der Grunderkrankung vorgenommen worden war. Als einzige auffällige Gemeinsamkeit sind noch die Ausschlusskriterien zu erwähnen, die Lebererkrankungen und überwiegend myokardiale und neurologische Ursachen der Intensivbehandlung auflisteten. Als Legitimation dienten Verweise auf das bekannte Nebenwirkungsprofil von Paracetamol und bereits existente umfangreiche Studien bei intensivpflichtigen Schlaganfall- und Herzinfarktpatienten.

#### Paracetamol und Fiebersenkung

Paracetamol zählt zu der Gruppe der Antipyretika und konnte erwartungsgemäß auch in den hier betrachteten Untersuchungen die Körpertemperatur der Fieber-Patienten nachweislich absenken. Bei Young et al. konnte Paracetamol die Körpertemperatur von Patienten mit Fieber und einer mutmaßlichen Infektion innerhalb der ersten 28 Tage nach Randomisierung um 0,28 °C tiefer absenken als das Placebo, Greenberg et al. berechneten eine ähnliche Differenz von 0,3 °C bei einer retrospektiven Untersuchung an SIRS-Patienten [14,38]. In einer älteren Studie von Poblete et al. an 20 sedierten Patienten mit Fieber führte die Behandlung mit Paracetamol zu keiner signifikanten Veränderung der Körpertemperatur, während sich für Metamizol geringfügige und für externe Kühlung

starke Effekte ergaben [39]. Bei der Interpretation solcher Ergebnisse ist unbedingt zu beachten, dass zum einen die Wahrscheinlichkeit signifikanter Unterschiede mit der entsprechenden Stichprobengröße zusammenhängt und dass zum anderen die Messmethoden und -instrumente samt ihrer natürlichen Fehlerhaftigkeit gerade in so knappen Differenzbereichen von nur 0,3 °C einen wichtigen Störfaktor darstellen.

### Paracetamol und Mortalität

Die jüngsten teils randomisierten und kontrollierten Studien zum Thema konnten keinen signifikanten Effekt einer Therapie mit Paracetamol bei fiebrigen Intensivpatienten auf die Sterblichkeit nachweisen. Bei Young et al. gab es zwischen der Paracetamol- und der Placebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an intensivfreien Tagen 28 Tage nach Beobachtungsbeginn, und auch auf die Gesamtmortalität am 28. und 90. Tag hatte die Intervention keinen statistisch bedeutsamen Einfluss [14]. Als intensivfreie Tage haben die Autoren dabei jene Tage innerhalb des Studienzeitraumes definiert, an denen Patienten nicht mehr intensivpflichtig sind, und zwar im Krankenhaus, aber nicht mehr auf einer ausgewiesenen Intensivstation behandelt werden [14]. In einer retrospektiven Untersuchung mit den Datensätzen von 15.818 Patienten mit 691.348 Temperaturmessungen ergab sich rechnerisch ein Zusammenhang zwischen einer Paracetamol-Behandlung einerseits und einer reduzierten Krankenhaussterblichkeit andererseits, wobei die Signifikanzen in Subgruppen mit Fieber oder vermuteten Infektionen allerdings verloren ging [37]. Speziell bei Sepsis-Patienten konnten Zhang et al. keinen positiven Effekt von Paracetamol auf das Mortalitätsrisiko nachweisen und auch Neto et al. detektierten mit Ausnahme einer signifikanten Absenkung der Körpertemperatur in den ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn keine Effekte bezüglich Mortalität, Krankenhausverweildauer oder Anzahl der Tage auf Intensivstation [15,40]. Zu einem interessanten Ergebnis kommen Lee et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie an 1.425 intensiv-

medizinischen Patienten mit insgesamt 63.441 Temperaturmessungen. Sie untersuchten dabei, ob eine Behandlung mit Antipyretika wie Paracetamol oder NSAR und die gesicherte Diagnose einer Sepsis Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität hatten. Über die Hälfte (51,7%) der Patienten erhielten Antipyretika, wobei sich diese bei Sepsis-Patienten negativ auf die Mortalität auswirkten und bei nicht septischen Probanden keinen Effekt erkennen ließen. Sepsis-Patienten unter antipyretischer Behandlung hatten ein 2,05-fach höheres Risiko, innerhalb der ersten 28 Tage nach Beobachtungsbeginn zu versterben. Schließlich ging aufseiten der nicht septischen Patienten ein besonders hoher Fieberwert von über 39,5 °C mit einer höheren Mortalität einher, was dafür spricht, dass das Vorliegen einer Sepsis die Bedeutung von Fieber und einer antipyretischen Therapie modulieren könnte [41]. Diese beiden Faktoren sollten demnach bei therapeutischen Entscheidungsprozessen mit berücksichtigt werden.

### Paracetamol und Nebenwirkungen

#### Hypotension

Als eine unerwünschte Wirkung von Paracetamol bei Intensivpatienten wurde die Absenkung des Blutdrucks beschrieben [42–44]. So kommt Brown in einer Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass Paracetamol bei Intensivpatienten zu relevanten hypotensiven Episoden mit der Notwendigkeit einer vasopressiven Behandlung führen kann und daher bei unklaren Blutdruckabfällen als auslösendes Agens in differentialdiagnostische Überlegungen mit einbezogen werden muss [43]. Boyle et al. konnten anhand einer Beobachtungsstudie mit 37 Intensivpatienten zeigen, dass die Gabe von 1 g Paracetamol in der folgenden Stunde zu einer signifikanten Senkung des arteriellen Mitteldrucks im intraindividuellen Vergleich führt [44]. Und auch Krajcova et al. konnten bedeutsame negative Effekte einer intravenösen Paracetamol-Gabe im intensivmedizinischen Kontext auf den arteriellen Mitteldruck und sogar die kardiale Auswurfleistung belegen [42]. Diese Arbeiten legen daher einen

maßvollen Einsatz – wenn nicht sogar eine Kontraindikation – von Paracetamol insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten nahe, da Hypotension per se und eine lange Katecholaminpflichtigkeit als prognostisch ungünstig zu werten sind.

#### Hepatotoxizität

Die Hepatotoxizität von Paracetamol zählt zu seinen häufigsten und auch unter Laien bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und gehört bei Überdosierung im Sinne einer Intoxikation zu den Hauptursachen von akutem Leberversagen und dann erforderlichen Lebertransplantationen in den USA [45]. Je nach Komorbidität und Medikation muss diese wichtige Nebenwirkung besonders bei der Behandlung von Intensivpatienten beachtet werden. In den hier zitierten Studien zum Einsatz von Paracetamol bei Intensivpatienten waren hepatische Vorerkrankungen fast immer ein ausdrückliches Ausschlusskriterium, wenngleich diese gerade in der westlichen Welt durch Alkoholismus und das metabolische Syndrom sogar schon bei jungen Menschen weit verbreitet und damit auch als häufige Nebendiagnosen bei Intensivpatienten zu erwarten sind [46]. Yoon et al. benennen mehrere Faktoren, die eine leberschädigende Wirkung von Paracetamol im Vergleich zum Basisrisiko noch verstärken können. Dazu gehören hohe Dosen, chronischer Alkoholabusus, eine Vormedikation insbesondere mit Antikonvulsiva, pharmakogenetische Faktoren, höheres Lebensalter, Mangelernährung und schließlich Lebererkrankungen [45]. Diese Einflussfaktoren sollten vor der Behandlung mit Paracetamol in den therapeutischen Entscheidungsprozess unbedingt mit einbezogen werden. Zu den genauen Schädigungsmechanismen sei auf entsprechenden Übersichtsarbeiten verwiesen [47].

#### Nephrotoxizität

Akutes Nierenversagen im Rahmen einer Sepsis ist eine häufige Komplikation bei intensivpflichtigen Patienten, wenngleich nicht jeder septische Patient zwingend von nephrologischen Komplikationen betroffen sein muss. Mehrere Untersuchungen geben Hinweise darauf,

dass Paracetamol als Hemmstoff der Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Synthese einen schädigenden Einfluss auf die Nierenfunktion ausüben kann. Chen et al. verglichen das Risiko für ein akutes Nierenversagen von 2.914 Patienten mit Paracetamol-Intoxikation mit 11.656 zugeordneten Kontrollpersonen. Das Gesamtrisiko der Studiengruppe war 2,41-fach erhöht [48], und auch Stollings et al. belegten einen Zusammenhang zwischen der Höhe des MELD-Scores bei Patienten mit Paracetamol-Intoxikation und dem Risiko einer Nierenschädigung, wobei allerdings kritisch angemerkt werden muss, dass der Wert des Serumkreatinins ein Parameter des MELD-Scores ist [49]. Schließlich konnte die potentielle Nephrotoxizität jüngst bereits in experimentellen Studien *in vitro* in humanen KK-2-Zellen gezeigt werden [50]. Geht man von einer hohen Dunkelziffer chronischer Nierenerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung aus, wie unter anderem von Obrador et al. aufgeführt, gewinnt die potenzielle Nierenschädigung durch Paracetamol erneut an Bedeutung [51].

#### **Pankreastoxizität**

Neben Leber und Niere gewinnt zunehmend ein Organ an Aufmerksamkeit, das zunächst nicht primär mit Paracetamol-bedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang gebracht wird: die Bauchspeicheldrüse. So konnten Chen et al. in einer populationsbasierten Studie zeigen, dass eine Paracetamol-Intoxikation mit einem erhöhten Risiko für akute Pankreatitiden einhergeht, und ein Case-Report von Cavanaugh und Naut beschreibt eine durch Paracetamol induzierte Pankreas-Pseudozyste [52,53]. Zwei weitere Fallstudien von Igarashi et al. und Belhassen et al. sehen einen dringenden Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol und dem Auftreten einer akuten Pankreatitis [54,55]. Bedenkt man die oft schlechte körperliche Gesamtsituation von septischen Patienten, soll dem potentiellen Risiko einer Pankreasschädigung besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

### **Diskussion**

Ziel und Gegenstand dieser Übersichtsarbeit ist die Zusammenfassung und kritische Diskussion aktueller Studien und Reviews zum Einsatz von Paracetamol bei Intensivpatienten, wobei besonders der fragliche Effekt einer oft angestrebten Fiebersenkung genauer beleuchtet werden sollte. Bedenkt man die weite Verbreitung und teils unreflektierte Anwendung der Antipyretika, ist die Studienlage zu Risiken und Wirkungen bei der hochsensiblen Gruppe der oft multimorbiden Intensivpatienten derzeit noch sehr lückenhaft. Dieser Mangel an randomisierten und kontrollierten Studien betrifft dabei nicht allein den Wirkstoff Paracetamol. Auch die Anzahl entsprechender Studien zum fiebersenkenden Einsatz anderer Antipyretika wie beispielsweise Metamizol ist im Verhältnis zum häufigen Einsatz bei Intensivpatienten sehr gering. Zwar können die meisten hier betrachteten Untersuchungen eine fiebersenkende Wirkung von Paracetamol im Vergleich zu einem Placebo belegen. Der Effekt bewegt sich allerdings im Nachkommastellen-Bereich und lässt sich nur

an großen Datensätzen mit Signifikanz belegen. Für einen Vergleich der antipyretischen Wirkung von Paracetamol mit anderen Wirkstoffen sei an dieser Stelle auf eine aktuelle Übersichtsarbeit verwiesen [7]. Scheint die Wirksamkeit damit vorerst belegt, stellt sich nun die Frage nach der klinischen Relevanz und damit nach dem Nutzen einer Fiebersenkung bei Intensivpatienten. Gerade bei Sepsis scheint moderates Fieber – also mit Temperaturen unter 40 °C – die körpereigene Immunantwort zu stimulieren und pathogene Keime abzutöten. In einer Studie von Greenberg et al. konnte Paracetamol bei 59 SIRS-Patienten mit 166 analysierten Fieberepisoden die Körpertemperatur um 0,86 °C senken. Der direkte Vergleich mit der Kontrollgruppe wurde zwar signifikant, das Placebo schaffte aber immerhin eine Absenkung um 0,56 °C [38]. Denkt man nun an die vermeintlichen unerwünschten Wirkungen von Paracetamol auf den Kreislauf, Leber, Nieren und das Pankreas, wirkt die Differenz Paracetamol vs. Placebo von nur 0,3 °C als Rechtfertigung im Rahmen einer Nutzen-Risiken-Abwägung sehr gering. Behandeln wir demnach unsere Intensivpatienten ohne nachgewiesenen Nutzen und nehmen dabei teils schwerwiegende Nebenwirkungen des Paracetamols in Kauf? Vor dem Hintergrund der potenziellen unerwünschten Wirkungen von Paracetamol auf Leber, Pankreas und die Nieren ist von einem leichtfertigen Einsatz vor allem ohne klare Indikation sicher abzuraten. Auch eine Kontraindikation insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten und Patienten im akuten Nierenversagen im Rahmen einer Sepsis sollte bei der zukünftigen Verfassung von Leitlinien und bei der Durchführung klinischer Studien diskutiert und in Betracht gezogen werden, obwohl an dieser Stelle sicher noch Forschungsbedarf zu sehen ist.

Young et al. gingen zur Beantwortung dieser Frage einen Schritt weiter als retrospektive Analysen oder bloße Wirksamkeitsstudien und untersuchten 700 Patienten mit Fieber und gesicherter oder vermuteter Infektion. Die Probanden wurden randomisiert und entweder mit 1g Paracetamol oder Placebo alle 6 Stun-

den behandelt. Entscheidender Endpunkt war die Anzahl der intensivfreien Tage 28 Tage nach Behandlungsbeginn, sekundär wurde die Gesamtmortalität nach 28 und nach 90 Tagen in die Analysen mit einbezogen. Obgleich Paracetamol wie auch bei ähnlichen Studien im Placebo-Vergleich die Körpertemperatur signifikant senken konnte, war diese Absenkung minimal mit einer Differenz von 0,28 °C und dank großer Stichprobe einem p-Wert von <0,001. Hinsichtlich der harten Endpunkte der intensivfreien Tage, der Behandlungsdauer auf Intensivstation oder der Gesamtmortalität ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede [14]. Auch Zhang et al. konnten keinen Benefit einer Paracetamol-Behandlung hinsichtlich der Mortalität feststellen, und Suzuki et al. stellten zwar einen Zusammenhang zwischen Paracetamol-Gabe und reduzierter Krankenhaussterblichkeit fest, relativierten ihre Resultate allerdings bereits im Abstract als stark abhängig von Indikations-Bias und Störvariablen wie dem Vorliegen von Fieber oder einer Sepsis [14,37].

### Fazit

Fast man die Quintessenz zusammen, hat Paracetamol einen fiebersenkenden Effekt von etwa 0,3 °C im Vergleich zum Placebo bzw. ohne Therapie und wirkt sich nicht eindeutig positiv auf die Mortalität von Intensivpatienten aus. erinnert man sich nun an die vielfältigen Nebenwirkungen von Paracetamol weit über eine Leberschädigung hinaus und die teils positiven Effekte der physiologischen Fieberreaktion bei Sepsis, sollte die Indikation vor einer schnellen Verabreichung nach Abwägung von Schaden und Nutzen sorgfältig und eher restriktiv gestellt werden. Weitere randomisierte und kontrollierte Studien an großen und vor allem repräsentativen Patientengruppen mit vergleichbaren Definitionen, Protokollen und harten Endpunkten werden nötig sein, um eine Grundlage für entsprechende Leitlinien zum Einsatz von Paracetamol in der modernen Intensivmedizin bilden zu können.

### Literatur

1. Isaacs SN, Axelrod PI, Lorber B: Antipyretic orders in a university hospital. *Am J Med* 1990;88(1):31-5
2. Jefferies S, Saxena M, Young P: Paracetamol in critical illness: a review. *Crit Care Resusc* 2012;14(1):74-80
3. Karow T, Lang-Roth R: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 23rd ed. Karow T, editor. Köln: Karow, Thomas; 2014
4. Stanway D: Fever in children. *Nurs Stand* 2015;29(26):51
5. Temple AR, Temple BR, Kuffner EK: Dosing and antipyretic efficacy of oral acetaminophen in children. *Clin Ther* 2013;35(9):1361,75.e1-45
6. de Fays L, Van Malderen K, De Smet K, Sawchik J, Verlinden V, Hamdani J, et al: Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(8): 718-24
7. Simon A, Leffler A: Antipyretics in intensive care patients. *Anaesthesist* 2017;66(7):511-517. doi: 10.1007/s00101-017-0301-9
8. Henker R, Kramer D, Rogers S: Fever: AACN Clin Issues 1997;8(3):351,67; quiz 505-6
9. Van Kolen K, Jogani S, Belmans A, Schurmans J: Fever after acute myocardial infarction: Dressler's syndrome demonstrated on cardiac MRI. *Int J Cardiol* 2015;183:209-10
10. Niven DJ, Laupland K. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Crit Care* 2016;20:247. doi: 10.1186/s13054-016-1406-2B
11. Laupland KB: Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med* 2009;37 (7 Suppl):S273-8
12. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D: Fever of unknown origin (FUO) revised. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(21-22):796-801
13. Ryan M, Levy MM: Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Crit Care* 2003;7(3):221-5
14. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, et al: Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 2015 Oct 5
15. Zhang Z, Chen L, Ni H: Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. *PLoS One* 2015;10(3):e0121919
16. Niven DJ, Leger C, Kubes P, Stelfox HT, Laupland KB: Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: study protocol of a randomized trial. *BMC Res Notes* 2012;5:147,0500-5-147
17. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al: Guidelines

- for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36(4):1330-49
18. Launey Y, Nessler N, Malledant Y, Seguin P: Clinical review: fever in septic ICU patients--friend or foe? *Crit Care* 2011;15(3):222
  19. Blatteis CM, Li S, Li Z, Feleder C, Perlik V: Cytokines, PGE2 and endotoxin fever: a re-assessment. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005;76(1-4):1-18
  20. Blatteis CM: Endotoxin fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management. *Pharmacol Ther* 2006;111(1):194-223
  21. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA: Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J* 2005;19(6):635-7
  22. Schortgen F: Fever in sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2012;78(11):1254-64
  23. Bernheim HA, Block LH, Atkins E: Fever: pathogenesis, pathophysiology, and purpose. *Ann Intern Med* 1979;91(2):261-70
  24. Fulton RL, Walters MR, Morton R, Touyz RM, Dominiczak AF, Morrison DS, et al: Acetaminophen use and risk of myocardial infarction and stroke in a hypertensive cohort. *Hypertension* 2015;65(5):1008-14
  25. Pearce C, Curtis N: Fever in children. *Aust Fam Physician* 2005;34(9):769-71
  26. Kang IS, Fumiaki I, Pyun WB: Therapeutic Hypothermia for Cardioprotection in Acute Myocardial Infarction. *Yonsei Med J* 2016;57(2):291-7
  27. Price T, McGloin S, Izzard J, Gilchrist M: Cooling strategies for patients with severe cerebral insult in ICU (Part 2). *Nurs Crit Care* 2003;8(1):37-45
  28. Tahir RA, Pabaney AH: Therapeutic hypothermia and ischemic stroke: A literature review. *Surg Neurol Int* 2016;7(Suppl 14):S381-6
  29. Froehler MT, Ovbiagele B: Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(4): 593-603
  30. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, et al: Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med* 2015; 41(5):823-32
  31. Kallmunzer B, Beck A, Schwab S, Kollmar R: Antipyretic strategies for acute stroke: a nationwide survey among German stroke units. *Nervenarzt* 2010;81(6):734-9
  32. Kallmunzer B, Krause C, Pauli E, Beck A, Breuer L, Kohrmann M, et al: Standardized antipyretic treatment in stroke: a pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(4):382-9
  33. Wrotek SE, Kozak WE, Hess DC, Fagan SC: Treatment of fever after stroke: conflicting evidence. *Pharmacotherapy* 2011;31(11):1085-91
  34. de Ridder IR, van der Worp HB, van Gemert HM, Schreuder AH, Ruitenberg A, Maasland EL, et al: Does paracetamol improve recovery after stroke? *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(46):A4169
  35. Frank B, Fulton RL, Weimar C, Lees KR, Sanders RD, VISTA Collaborators: Use of paracetamol in ischaemic stroke patients: evidence from VISTA. *Acta Neurol Scand* 2013;128(3):172-7
  36. Young P, Saxena M, Beasley R: Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 2016;374(13):1292-3
  37. Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M, Gattas D, Kruger P, Saxena M, et al: Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter retrospective observational study. *Crit Care* 2015;19:162, 015-0865-1
  38. Greenberg RS, Chen H, Hasday JD: Acetaminophen has limited antipyretic activity in critically ill patients. *J Crit Care* 2010;25(2):363.e1,363.e7
  39. Poblete B, Romand JA, Pichard C, König P, Suter PM: Metabolic effects of i.v. propacetamol, metamizol or external cooling in critically ill febrile sedated patients. *Br J Anaesth* 1997;78(2):123-7
  40. Serpa Neto A, Pereira VG, Colombo G, Scarin FC, Pessoa CM, Rocha LL: Should we treat fever in critically ill patients? A summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Einstein (Sao Paulo)* 2014;12(4):518-23
  41. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, et al: Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16(1):R33
  42. Krajcova A, Matousek V, Duska F: Mechanism of paracetamol-induced hypotension in critically ill patients: a prospective observational cross-over study. *Aust Crit Care* 2013;26(3):136-41
  43. Brown G: Acetaminophen-induced hypotension. *Heart Lung* 1996;25(2):137-40
  44. Boyle M, Hundt S, Torda TA: Paracetamol administration is associated with hypotension in the critically ill. *Aust Crit Care* 1997;10(4):120-2
  45. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N: Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4(2):131-42
  46. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A: The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(10):e0140908
  47. Tanaka E, Yamazaki K, Misawa S: Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects. *J Clin Pharm Ther* 2000;25(5):325-32
  48. Chen YG, Lin CL, Dai MS, Chang PY, Chen JH, Huang TC, et al: Risk of Acute Kidney Injury and Long-Term Outcome in Patients with Acetaminophen Intoxication: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(46):e2040
  49. Stollings JL, Wheeler AP, Rice TW: Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. *J Crit Care* 2016;35:191-4
  50. Vrbova M, Rousarova E, Bruckova L, Cesla P, Rousar T: Characterization of acetaminophen toxicity in human kidney HK-2 cells. *Physiol Res* 2016 Mar 15
  51. Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT: Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002;22(6):441-8
  52. Chen SJ, Lin CS, Hsu CW, Lin CL, Kao CH: Acetaminophen Poisoning and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(29):e1195
  53. Cavanaugh Z, Naut ER: Acetaminophen-induced pancreatic pseudocyst: first case report. *Conn Med* 2014;78(1):37-9
  54. Igarashi H, Ito T, Yoshinaga M, Oono T, Sakai H, Takayanagi R: Acetaminophen-induced acute pancreatitis. A case report. *JOP* 2009;10(5):550-3
  55. Belhassen Garcia M, Geijo Martinez F, Carpio Perez A, Sanchez Martin F, Prieto Vicente V: Pancreatitis due to acetaminophen-codeine. *An Med Interna* 2006;23(8):400-1.

### Korrespondenz- adresse

**Dipl.-Psych.  
Annika Simon**



Klinik für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover, Deutschland  
Tel.: 0511 532-0

E-Mail:  
simon.annika@mh-hannover.de