

The practice of applying metamizole and paracetamol in antipyretic therapy at the ICUs of German university hospitals – A web-based survey

T. Stueber · B. Vakulya · H.-J. Gillmann · A. Leffler

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

Danksagung

Wir danken Prof. Dr. W. Koppert für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Schlüsselwörter

Umfrage – Metamizol – Paracetamol – Intensivmedizin – Antipyretische Therapie

Keywords

Survey – Metamizole – Paracetamol – Intensive Care – Antipyretic Therapy

Zusammenfassung

Hintergrund: Metamizol und Paracetamol werden in der perioperativen Medizin häufig zur Analgesie und Antipyrese verwendet. Insbesondere im intensivmedizinischen Kontext fehlen derzeit Daten zu Nutzen und Risiken für eine medikamentöse antipyretische Therapie mit Metamizol und Paracetamol. Vor diesem Hintergrund ist auch die Praxis der Anwendung dieser Substanzen hinsichtlich der Indikations- und Kontraindikationsstellung auf Intensivstationen unklar. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war daher eine Evaluation der derzeitigen Praxis beim Einsatz von Metamizol und Paracetamol zur antipyretischen Therapie hinsichtlich ihrer Indikationen und Kontraindikationen auf Intensivstationen deutscher Universitätskliniken.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden: Die Umfrage erfolgte online mittels Fragebogen im Zeitraum von Februar bis August 2016. Dazu wurden ärztliche Kollegen unterschiedlicher Fachdisziplinen in deutschen Universitätskliniken angeschrieben, die an der intensivmedizinischen Versorgung teilnehmen.

Ergebnisse: Insgesamt lagen 344 vollständig ausgefüllte Fragebögen zur Auswertung vor. Nahezu alle Kollegen führen eine medikamentöse antipyretische oder eine analgetische Behandlung mit Metamizol oder Paracetamol durch. Der Temperaturgrenzwert zur Indikationsstellung schwankt dabei zwischen 37,5° und 40° Celsius. Die Datenlage

Die Anwendungspraxis von Metamizol und Paracetamol bei der antipyretischen Therapie auf Intensivstationen deutscher Universitätskliniken – eine web-basierte Umfrage

zu Indikationen und Kontraindikationen zeigt ein heterogenes Bild und steht teilweise im Widerspruch zu den jeweiligen Fachinformationen.

Schlussfolgerung: Metamizol und Paracetamol werden auf deutschen Intensivstationen häufig eingesetzt. Die heterogene Indikationsstellung reflektiert dabei unseres Erachtens die lückenhafte Datenlage zu Nutzen und Risiken dieser Substanzen. Angesichts der regelhaften Verwendung im intensivmedizinischen Kontext halten wir klinische Studien zur Verwendung dieser Substanzen für dringend erforderlich.

Summary

Background: Acetaminophen (paracetamol) and dipyron (metamizole) are regularly used in perioperative medicine. The evidence regarding their risk/benefit ratio especially in the critical care environment is insufficient. Accordingly, the relevance of the potential side effects of dipyron and acetaminophen in critically ill patients is unclear. Little is also known about the practical aspects of their use in the critical care environment with regard to their indications and contraindications. Thus, the aim of this study was to investigate the indications and contraindications for the use of dipyron and acetaminophen in German intensive care units.

Method: We conducted this survey from July to August 2016 using an online questionnaire. We sent this questionnaire to physicians who work in intensive care

units at 16 German university hospitals.

Results: 344 questionnaires were fully answered and subsequently analysed. Our data show that most physicians use dipyrone or paracetamol to treat fever and pain in the critical care environment. As far as the indication for treatment with these medications was concerned, we found that the threshold for fever treatment varies between 37.5°C and 40°C. We also found a profound deviation from the contraindications stated in the respective SPCs for treatment with dipyrone and paracetamol.

Conclusions: Taken together, dipyrone and paracetamol are regularly used for the treatment of fever and pain in the intensive care units in our questioned collective. However, there is a remarkable variance with regard to indications and contraindications. We interpret this variance as sign for the lack of treatment data in the critical care environment of these medications. Accordingly, we think further studies with a focus on the use of these substances are urgently needed.

Einleitung

Metamizol und Paracetamol werden weltweit in der perioperativen Medizin für die Therapie postoperativer Schmerzen und zur Fiebersenkung eingesetzt. Die Evidenz für den Nutzen einer Therapie mit beiden Substanzen, insbesondere im intensivmedizinischen Kontext, ist allerdings unklar. Eine aktuelle Metaanalyse deutet zwar auf die Sicherheit einer kurzzeitigen Metamizolgabe hin, allerdings ist Metamizol aufgrund seines Risikos zur Entstehung einer Agranulozytose in vielen Ländern nicht zugelassen [1]. Neben dieser bekannten schwerwiegenden hämatologischen Nebenwirkung wird auch eine Reduktion der Nierenfunktion und der Thrombozytenaggregationshemmung diskutiert [2,3]. Aufgrund des Designs dieser Arbeiten und kleiner Fallzahlen bleibt die Relevanz dieser Nebenwirkungen bei der Verwendung von Metamizol in der perioperativen Medizin aber derzeit unklar. Sie könnten aber, ebenso wie die

Hypotonie-induzierenden Eigenschaften von Metamizol, insbesondere in der Intensivmedizin von Bedeutung sein. Auch zum Einsatz von Paracetamol fehlen belastbare Daten, um Vorteile und Risiken im intensivmedizinischen Kontext einschätzen zu können. In einer randomisierten Studie verkürzte eine antipyretische Therapie mit Paracetamol die Intensivverweildauer nicht [4]. Darüber hinaus zeigte sich in einer weiteren multizentrischen Studie ein deutlicher Hypotonie-induzierender Effekt bei kritisch erkrankten Patienten [5]. Insbesondere für Metamizol existieren laut Fachinformation [6] Anwendungseinschränkungen wie beispielsweise bei instabilen Kreislaufverhältnissen, die möglicherweise gerade in der Zielgruppe der intensivmedizinischen Patienten mit Fieber von Relevanz sind. Vor dem Hintergrund der lückenhaften Evidenzlage existieren unseres Wissens derzeit keine Daten zur Praxis der Indikations- und Kontraindikationsstellung bei der antipyretischen Therapie mit Metamizol und Paracetamol auf deutschen Intensivstationen. Ziel dieser Arbeit war daher eine Datenerhebung zur Anwendungspraxis hinsichtlich möglicher Indikationen und Kontraindikationen von Metamizol beziehungsweise Paracetamol an deutschen Universitätskliniken.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels Fragebogen. Dazu wurden insgesamt 7.724 Kolleginnen und Kollegen an 16 deutschen Universitätskliniken im Zeitraum von Februar bis August 2016 per E-Mail angeschrieben. Die E-Mail-Adressen wurden einzeln von den öffentlichen Internetseiten der an der intensivmedizinischen Versorgung beteiligten Fachkliniken von 16 zufällig ausgewählten deutschen Universitätskliniken mit öffentlich zugänglichen E-Mail-Adressen gewonnen. Die Funktionalität des Fragebogens wurde durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe vorab getestet. Im April 2016 wurde dann ein Anschreiben mit Link versendet und der Fragebogen den Teilnehmern online auf

www.umfrageonline.com anonym zugänglich gemacht. Im Juni 2016 erfolgte der Versand einer Erinnerungsmail. In die Auswertung wurden nur die vollständig beantworteten Fragebogen aufgenommen. Die graphische Darstellung der deskriptiven Statistik erfolgte mittels Excel 2010 (Microsoft, Redmond, USA).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 16 Universitätskliniken zufällig ausgewählt und alle ärztlichen Kollegen der Fachdisziplinen, die in Deutschland an intensivtherapeutischer Versorgung beteiligt sind, angeschrieben. Von 7.724 zur Teilnahme per E-Mail aufgeforderten Ärzten beantworteten 426 den Fragebogen ganz oder teilweise. Dies entsprach einer Rücklaufquote von 6%. In die Auswertung wurden nur die 344 vollständig beantworteten Fragebogen aufgenommen, so dass sich die prozentualen Angaben im Folgenden auf eine Gesamtzahl von 344 Teilnehmern beziehen.

Mit 41% machten Anästhesisten den größten Anteil der Antwortenden aus. 23% der Antwortenden waren Internisten, 19% gehörten unterschiedlichen chirurgischen Fachrichtungen und 17% anderen Fachdisziplinen an. 42% der Befragten waren auf einer operativen, 24% auf einer konservativen und 34% auf einer interdisziplinären Intensivstation tätig.

Fieberdefinition und Therapiegrenzwerte

Die aktuellen Grenzwerte der Fieberdefinition sind uneinheitlich definiert [7,8], was sich auch in unserer Umfrage widerspiegelt. Die Mehrheit der Befragten (58%) definiert Fieber ab einer Körpertemperatur von 38,5°C, 30% der Befragten ab 38°C, 7% ab 39°C und 4% bereits ab 37,5°C. Die Mehrheit der befragten Kollegen (99%) führt eine medikamentöse Fiebertherapie auf Intensivstation durch. Dabei führen 31% der Befragten grundsätzlich eine Fiebertherapie durch, während 67% nur bei ausgewählten Patientengruppen eine Therapieindikation stellen. Nur ein ge-

ringer Anteil der befragten Kollegen (1%) führt grundsätzlich keine antipyretische Therapie durch.

Die meisten Antwortenden beginnen eine therapeutische Fiebersenkung ab einer Körpertemperatur von 38,5°C (35%) beziehungsweise 39°C (34%). Ein nicht unerheblicher Anteil (12% bzw. 6%) beginnt die antipyretische Therapie erst ab 39,5°C bzw. 40°C (Abb. 1).

Substanz der ersten Wahl ist dabei bei der Hälfte (50%) der Befragten Paracetamol und bei 48% der Befragten Metamizol (Abb. 2).

Auf die Mehrfachauswahl-Frage zur antipyretischen Behandlung geben 14% der Befragten an, andere Nicht-Opioide zu verwenden. 82% der Befragten führen

eine externe Kühlung durch. 83% der Befragten verwenden eine medikamentöse Therapie mit Paracetamol und 85% nutzen Metamizol zur antipyretischen Therapie. Dabei kombinieren 75% der Befragten mehrere Methoden.

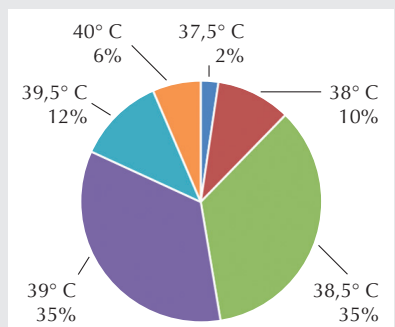
Metamizol und Paracetamol als Analgetika

Metamizol und Paracetamol werden, neben ihrer Verwendung als Antipyretika, häufig im intensivmedizinischen Umfeld zur Analgesie eingesetzt. Unseren Ergebnissen zufolge setzen 93% der Befragten Metamizol und 70% Paracetamol zur Basisschmerztherapie in der Intensivmedizin ein. Dabei kommt Metamizol bei 73% der Befragten auch als Monotherapie zur Anwendung, während nur 47% Paracetamol zur Monotherapie einsetzen.

Paracetamol (Abb. 3) wird von den Befragten in allen genannten Subgruppen häufig zur antipyretischen Therapie verwendet. Metamizol (Abb. 4) wird nur von 40% der Befragten in dieser Indikation im septischen Schock angewendet. Hingegen setzen 30% der Befragten Paracetamol bei Patienten im septischen Schock nicht ein. 5% der Befragten würden generell keine Therapie mit Paracetamol bei bestehender hämodynamischer Instabilität durchführen.

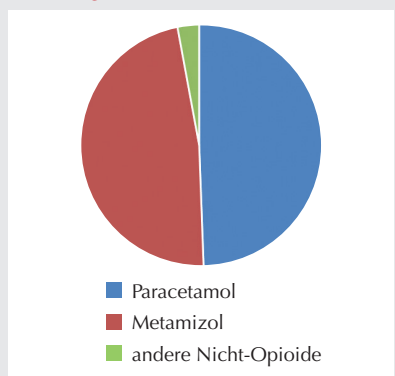
96% der Befragten setzen Paracetamol beim akuten Leberversagen nicht ein oder beenden eine vorbestehende Therapie (Abb. 5). 78% der Befragten führen keine Therapie mit Metamizol bei leukopenen Patienten durch bzw. brechen diese ab (Abb. 6).

Abbildung 1



Anteil der Befragten (in Prozent), der ab der genannten Temperatur (°C) eine antipyretische Therapie durchführen würde.

Abbildung 2



Anteil der Befragten, der das genannte Medikament als Antipyretikum der ersten Wahl verschreibt.

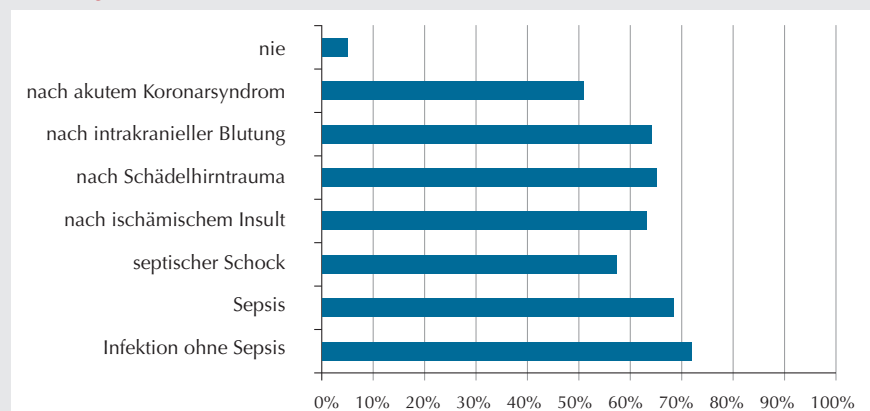
Indikationen und Kontraindikationen

Paracetamol und Metamizol weisen verschiedene Nebenwirkungen auf. Für Paracetamol steht dabei insbesondere seine hepatotoxische Wirkung, für Metamizol seine Agranulozytose-induzierende Wirkung im Vordergrund. Für beide Substanzen ist eine Hypotonie-induzierende Nebenwirkung beschrieben. Vor diesem Hintergrund sind nachfolgend die Ergebnisse zu möglichen Indikationen und Kontraindikationen im befragten Kollektiv dargestellt.

Diskussion

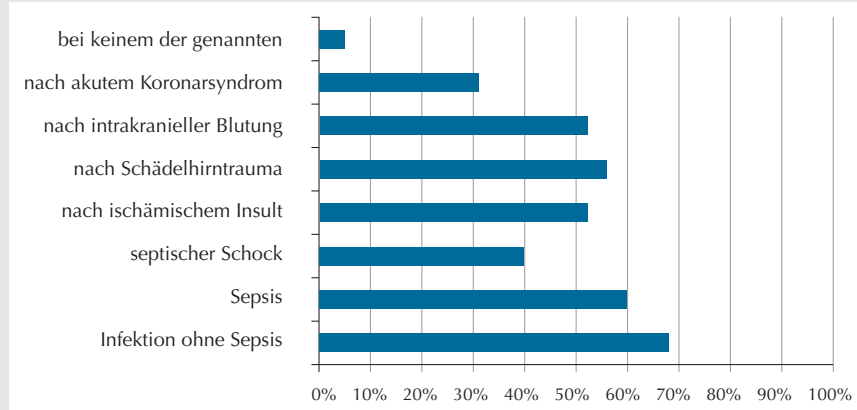
Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Datenerhebung zur Anwendungspraxis von Metamizol und Paracetamol auf Intensivstationen deutscher Universitätskliniken. Unsere Daten zeigen, dass nahezu alle Umfrageteilnehmer eine antipyretische Behandlung bei kritisch erkrankten Patienten durchführen und dabei zu je ca. 50% Metamizol oder Paracetamol einsetzen. Zur Schmerztherapie wird Metamizol von nahezu allen Befragten – und damit häufiger als Paracetamol – eingesetzt.

Abbildung 3



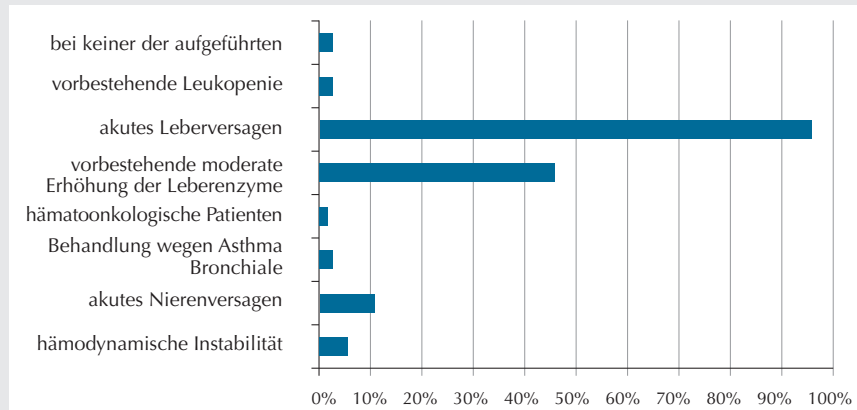
Anteil der Befragten (in Prozent), der Paracetamol in der Patientengruppe mit der genannten Diagnose als Antipyretikum einsetzt (Mehrfachauswahl).

Abbildung 4



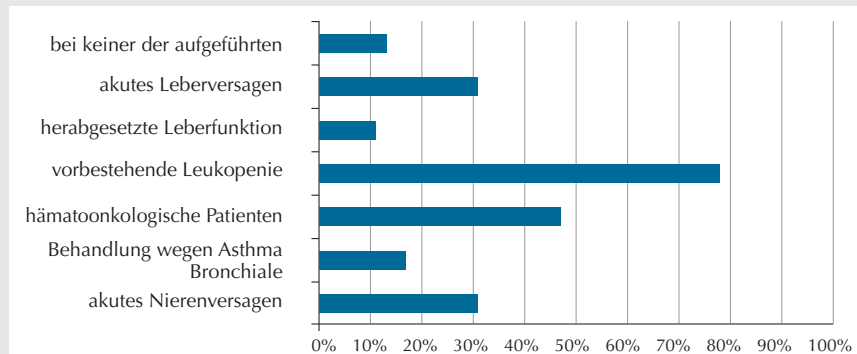
Anteil der Befragten (in Prozent), der Metamizol in der Patientengruppe mit der genannten Diagnose als Antipyretikum einsetzt (Mehrfachauswahl).

Abbildung 5



Anteil der Befragten (in Prozent), der bei nachstehender Kondition keine Therapie mit Paracetamol durchführen oder eine bestehende Therapie abbrechen würde.

Abbildung 6



Anteil der Befragten (in Prozent), der bei nachstehender Kondition keine Therapie mit Metamizol durchführen oder eine bestehende Therapie abbrechen würde.

Trotz des weitverbreiteten Einsatzes von Paracetamol und Metamizol in der Intensivmedizin ist die Datenlage zum Einsatz dieser Substanzen in der Intensivmedizin unzureichend. Darüber hinaus erscheint derzeit ohnehin unklar, ob eine antipyretische Behandlung per se mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. In einer schwedischen Registerstudie war eine erhöhte Körpertemperatur bei septischen Patienten sogar mit einem deutlichen Überlebensvorteil assoziiert [9]. Möglicherweise muss hinsichtlich eines Vorteils einer antipyretischen Therapie auch zwischen septischen und nicht-septischen Patienten unterschieden werden [10].

Die Studienlage zur Anwendung von Paracetamol zur Fiebersenkung im intensivmedizinischen Kontext ist widersprüchlich [11,12], möglicherweise führt seine Anwendung bei Patienten mit Schädelhirntrauma zu einer Reduktion der Mortalität [13]. Auch eine große retrospektive Arbeit legte einen Überlebensvorteil in einer mit Paracetamol therapierten intensivmedizinischen Patientengruppe nahe, während seine Anwendung bei Patienten mit Sepsis in einer großen randomisierten Studie keinen Einfluss auf das Outcome zeigte [4,14]. Insgesamt erscheint auch die klinische Relevanz des Einflusses von Paracetamol auf die Körpertemperatur fraglich. In der Placebo-kontrollierten HEAT-Studie [4] zeigte sich zwar ein signifikanter, aber mit einer mittleren Körpertemperatursenkung von 0,29 °C klinisch geringfügig erscheinender Einfluss von Paracetamol auf die Körpertemperatur. Auch in weiteren Studien betrug der Paracetamol-assoziierte Körpertemperaturunterschied lediglich 0,2 °C [14] bzw. 0,47 °C und war dabei allerdings mit einer klinisch relevanten hypotensiven Nebenwirkung assoziiert [5]. Dieser transiente hypotensive Effekt, der auf einem vasodilatativen Effekt von Paracetamol zu basieren scheint, zeigte sich auch in einer Studie an gesunden Probanden [15]. In der randomisierten HEAT-Studie [4] ergab sich allerdings kein Hinweis auf einen Einfluss von Paracetamol auf den mittleren arteriellen Blutdruck oder auf die Leberfunktion.

Verglichen mit der heterogenen Datenlage für Paracetamol fehlen qualitativ hochwertige Daten zum Einsatz von Metamizol, insbesondere in der Intensivmedizin, derzeit vollständig. Unseres Wissens existieren insgesamt nur vier Arbeiten mit jeweils weniger als 100 Patienten, die den Einfluss und mögliche Nebenwirkungen des antipyretischen Einsatzes von Metamizol im intensivmedizinischen Umfeld untersuchen [16–19]. In keiner Arbeit erfolgte ein Vergleich mit Placebo. Die vorliegenden Daten deuten lediglich auf einen geringen temperatursenkenden Effekt von Metamizol zwischen 0,5–0,9 °C hin, wobei dieser Effekt im Vergleich mit Paracetamol möglicherweise stärker ausgeprägt ist. In allen vier Arbeiten zeigte sich ein relevanter Hypotonie-induzierender Effekt, in einer Arbeit wurde auch eine Abnahme der Diurese beschrieben. Weitere mögliche Nebenwirkungen, wie beispielsweise die Inzidenz der Aganulozytose, sind im intensivmedizinischen Patientenkollektiv derzeit nicht untersucht. Zusammenfassend fehlen aktuelle klinische Daten zu möglichen Patienten-zentrierten Behandlungsvorteilen von Metamizol in der Intensivmedizin. Gleichzeitig mehren sich derzeit Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen, wie eine akute Nierenschädigung [2] oder antagonistische Effekte von Metamizol auf die Thrombozytenaggregations-hemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure, die mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert zu sein scheinen [3,20].

Vor diesem Hintergrund erscheint uns daher die Frage wichtig, in welcher Weise die aktuelle Indikationsstellung bzw. die Beachtung von Kontraindikationen im intensivmedizinischen Kontext erfolgt.

Laut Fachinformation ist Metamizol bei starken Schmerzen nach Operationen und Verletzungen, Tumorschmerzen sowie Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht, zugelassen. Auf Grund seiner Hypotonie-induzierenden Nebenwirkung ist Metamizol bei bestehender Hypotonie oder instabiler

Kreislaufsituation kontraindiziert. Störungen der Knochenmarksfunktion und Unverträglichkeit stellen weitere Kontraindikationen dar. Bei vorbestehendem Volumenmangel oder beginnendem Kreislaufversagen weist die Fachinformation auf die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Indikationsprüfung hin. Derzeit führt die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine Prüfung Metamizol-beinhaltender Arzneimittel wegen uneinheitlicher Dosierungsempfehlungen durch.

Paracetamol ist laut Fachinformation für die Kurzzeittherapie mäßig starker Schmerzen und Fieber indiziert. Es sollte bei bestehender hepatischer Insuffizienz, bei schwerer Niereninsuffizienz und bestehender Dehydratation nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die dargestellte heterogene Evidenzlage erklärt möglicherweise unsere heterogenen Umfrageergebnisse hinsichtlich der Indikationen und Kontraindikationen bei Einsatz von Paracetamol und Metamizol in der Intensivmedizin. Nahezu alle Befragten führen zwar eine Fieberbehandlung durch und verwenden dabei überwiegend Paracetamol beziehungsweise Metamizol, dabei schwankt allerdings der Grenzwert für eine medikamentöse Behandlung. Diese Varianz der Fieberdefinition unserer Umfrage zwischen 37,5° C und 40° C findet sich auch in anderen aktuellen Arbeiten [7,8]. Kontraindikationen für die Anwendung von Paracetamol und Metamizol werden durch die Umfrageteilnehmer ebenfalls uneinheitlich gestellt. So stellt ein akutes Leberversagen für nahezu alle Umfrageteilnehmer in Übereinstimmung mit der Fachinformation eine Kontraindikation dar. Bei Patienten im septischen Schock führen ein Drittel der Befragten eine Therapie mit Paracetamol durch und nur für 5% der Befragten stellt eine hämodynamische Instabilität eine Kontraindikation für Paracetamol dar, obwohl vor dem Hintergrund aktueller Arbeiten möglicherweise die Indikation zur Paracetamolgabe bei vorbestehender Hypotonie zurückhaltend erfolgen sollte [9]. Auf eine Metamizolgabe verzichten in Übereinstimmung mit den

Fachinformationen 80% der Befragten bei einer vorbestehenden Leukopenie. Obwohl laut Fachinformation auch eine Hypotonie beziehungsweise instabile Kreislaufsituation eine Kontraindikation darstellt, führen 40% der Befragten im septischen Schock eine Therapie mit Metamizol durch [14]. Ob dabei der Vorteil der antipyretischen Behandlung die Nachteile der induzierten Hypotonie überwiegt, ist unklar.

Unklar ist ebenfalls der klinische Stellenwert der experimentell nachgewiesenen Interaktion von Metamizol und Acetylsalicylsäure [3,20,21]. Diese sollte aber angesichts des offenbar verbreiteten Einsatzes von Metamizol bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom dringend genauer untersucht werden.

Nach unserem Kenntnisstand ist unsere Umfrage die erste Arbeit, die die Verordnungspraxis von Metamizol und Paracetamol im intensivmedizinischen Kontext untersucht. Insgesamt nahmen an der Umfrage 344 intensivmedizinische Kollegen aus insgesamt 16 deutschen Universitätskliniken teil. Damit kann nach unserem Erachten ein Bild der Verordnungspraxis an deutschen Universitätskliniken erstellt werden. Allerdings ist auf die niedrige Antwortquote und die möglicherweise fehlende Übertragbarkeit auf Nicht-Universitätskliniken hinzuweisen, die die Repräsentativität unserer Umfrage erheblich einschränken.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich (trotz geringer Rücklaufquote) schlussfolgern, dass Metamizol und Paracetamol an deutschen Universitätskliniken in der Intensivmedizin regelhaft zur antipyretischen und analgetischen Therapie bei kritisch erkrankten Patienten eingesetzt werden. Indikationen und Kontraindikationen werden dabei sehr unterschiedlich und häufig auch nicht in Übereinstimmung mit den Fachinformationen gestellt. Diese heterogene Verordnungspraxis interpretieren wir als Hinweis auf die lückenhafte Datenlage zum Einsatz dieser Substanzen im

intensivmedizinischen Kontext. Angesichts des weit verbreiteten Einsatzes halten wir Studien zur Sicherheit und zum Behandlungsbefit im intensivmedizinischen Kontext für dringend erforderlich. Darüber hinaus erscheinen uns aufgrund der heterogenen Verordnungspraxis Therapiestandards für die antipyretische Therapie sowie den Einsatz von Paracetamol und Metamizol in der Intensivmedizin wünschenswert.

Literatur

- Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J: Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:459–477
- Stueber T, Buessecker L, Leffler A, Gillmann H-J: The use of dipyron in the ICU is associated with acute kidney injury: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:673–680
- Schmitz A, Romann L, Kienbaum P, Pavlakovic G, Werdehausen R, Hohlfeld T: Dipyron (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain: A case-control study. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:288–296
- Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, et al: HEAT Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215–2224
- Schell-Chaple HM, Liu KD, Matthay MA, Sessler DI, Puntillo KA: Effects of IV Acetaminophen on Core Body Temperature and Hemodynamic Responses in Febrile Critically Ill Adults. *Crit Care Med* 2017;45:1199–1207
- Fachinformation Novalgin® 1 g-Injektionslösung Novalgin® 2,5 g-Injektionslösung 2017. <https://mein.sanofi.de/produkte/Novalgin/> Downloads?id=8410b138-5ca7-4e0d-9f95-ce968b42eddd (Zugriffsdatum: 10.11.2017)
- Drewry AM, Ablordeppey EA, Murray ET, Stoll CRT, Izadi SR, Dalton CM, et al: Antipyretic Therapy in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med* 2017;45:806–813
- Young PJ, Saxena M: Fever management in intensive care patients with infections. *Crit Care* 2014;18:206
- Sundén-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, Norrby-Teglund A, Björk J, Inghammar M: Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. *Crit Care Med* 2017;45:591–599
- Lee B, Inui D, Suh G, et al: Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multicenter prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R33. DOI: 10.1186/cc11211
- Simon A, Leffler A: Antipyretika bei Intensivpatienten. *Anaesthesist* 2017;66:511–517
- Simon A, Leffler A: Paracetamol zur Fiebersenkung bei Intensivpatienten. *Anästh Intensivmed* 2017;58:672–679
- Chiumello D, Gotti M, Vergani G: Paracetamol in fever in critically ill patients – an update. *J Crit Care* 2017;38:245–252
- Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M, et al: Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter retrospective observational study. *Crit Care* 2015;19:162
- Chiam E, Weinberg L, Bailey M, et al: The haemodynamic effects of intravenous paracetamol (acetaminophen) in healthy volunteers: a double-blind, randomized, triple crossover trial. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:605–612
- Poblete B, Romand JA, Pichard C, et al: Metabolic effects of i.v. propacetamol, metamizol or external cooling in critically ill febrile sedated patients. *Br J Anaesth* 1997;78:123–127
- Cruz P, Garutti I, Díaz S, Fernández-Quero L: Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49:391–396
- Treggiari MM, Kleger G-R, Roux-Lombard P, et al: Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* 2004;30:401–407
- Vera P, Zapata L, Gich I, et al: Efectos hemodinámicos y antipiréticos del paracetamol, metamizol y dexketoprofeno en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2012;36:619–625
- Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, Piayda K, Levkau B, Hohlfeld T, et al: Analgesic medication with dipyron in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. *Int J Cardiol* 2017;236:76–81
- Fleck S, Rumpold-Seitlinger G, Bornemann-Cimenti H: Mechanismen und klinische Relevanz der Medikamenteninteraktion von Metamizol und Acetylsalicylsäure – Eine Übersicht. *Anästh Intensivmed* 2018;59:180–185.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Thomas Stueber

Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover, Deutschland
Tel.: 0511 5322292
Fax: 0511 5323642
E-Mail:
stueber.thomas@mh-hannover.de