



Antipyretika bei Intensivpatienten

Antipyretika wie Paracetamol und Ibuprofen finden eine breite Anwendung in der Intensivmedizin und werden dabei insbesondere zur Fiebersenkung eingesetzt. Dabei mangelt es bis heute an klaren Leitlinien und die fraglichen positiven Effekte einer antipyretischen Behandlung Schwerstkranker in Hinblick auf Endpunkte wie die Sterblichkeit sind Gegenstand aktueller Diskussionen. Vor diesem Hintergrund liegt die Zielsetzung folgender Übersicht in der kritischen Diskussion aktueller Untersuchungen zum Einsatz antipyretischer Substanzen bei Patienten auf der Intensivstation.

Fieber ist eine physiologische Körperreaktion und scheint sich unter bestimmten Umständen positiv auf den Genesungsprozess septischer Krankheitsbilder auszuwirken [1]. Gleichzeitig werden heute weit über die Hälfte fiebriger Intensivpatienten antipyretisch behandelt, ohne dass es eine klare Temperaturgrenze oder evidenzbasierte Leitlinien gibt [2, 3]. Vor diesem Hintergrund liegt die Zielsetzung dieser Übersichtsarbeit in einer Zusammenschau und kritischen Diskussion aktueller Untersuchungen zum Einsatz von Antipyretika – insbesondere von Paracetamol und ASS – bei Intensivpatienten mit besonderer Beachtung ihrer Effekte *in puncto* Effektivität der Fiebersenkung und Sterblichkeit. Darüber hinaus sollen auch mögliche Risiken und unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer antipyretischen Medikation bei kritisch Kranken herausgestellt werden. Dazu erfolgte eine Literaturrecherche in

der Datenbank PubMed unter Verwendung der folgenden Suchbegriffe: „acetaminophen“ OR „antipyretics“ AND „critical illness“ AND „mortality“; „acetaminophen“ AND „hepatotoxicity“; „acetaminophen“ AND „kidney“; „acetaminophen“ AND „side effects“; „acetaminophen“ AND „pancreas“; „fever“ AND „stroke“ sowie „acetaminophen“ AND „stroke“. Zudem wurden alle als relevant erachteten Publikationen in Bezug auf ihre Literaturverzeichnisse durchgesehen.

Fieber: Schaden oder Nutzen?

Fieber bezeichnet allgemein eine Erhöhung der Körpertemperatur, wobei sich die genauen Grenzwerte je nach Literaturquelle und Messmethode voneinander unterscheiden. Dabei hat nicht nur der Ort der Messung – also rektal, aurikulär, in der Harnblase – einen wichtigen Einfluss auf das Ergebnis und die entsprechenden Grenzwerte. Auch die Messfehler und Eigenschaften der Geräte müssen insbesondere im Bereich kleinster Veränderungen bei der Interpretation berücksichtigt werden. So reichten die entsprechenden Grenzwerte in den hier zitierten Studien von 37,2 °C bei Zhang et al., über 38,0 °C bei Young et al. bis hin zu 38,3 °C bei Niven et al., wobei die Körpertemperatur überwiegend rektal über einen pulmonalarteriellen Katheter oder über eine Temperatursonde in der Harnblase gemessen worden ist [4–6]. In der Studie von Selladurai et al. wurde die Körpertemperatur ausschließlich im Ohr gemessen [7]. In einem Update der *Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients* von 2008 des *American College of Critical Care Medi-*

cine 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, wobei diese Grenze fallabhängig bei immunsupprimierten Patienten auch niedriger angesiedelt werden kann [8].

Anders als bei einer Hyperthermie liegt im Falle echten Fiebers eine Sollwertverstellung im Hypothalamus vor. Die molekularen Mechanismen, die zu dieser Sollwertverstellung führen können, sind Gegenstand aktueller Forschung und konzentrieren sich auf Signalkaskaden unter Beteiligung exogener Pyrogene, wie z. B. Lipopolysacchariden von Bakterien, der körpereigenen Immunantwort mit Leukozyten, endogenen Pyrogenen wie u. a. TNF- α oder IL-6, Komplementfaktoren (C5a) und schließlich Prostaglandin E2. Letztgenannter Botenstoff führt in der präoptischen Region des Hypothalamus zu einer Sollwertverstellung und dient als Angriffspunkt für fiebersenkende Wirkstoffe wie Paracetamol und NSAR [9, 10]. Für Acetylsalicylsäure (ASS) ist seit einigen Jahren eine antiinflammatorische Wirkungsweise über das sog. 15-Epi-Lipoxin A4 bekannt. Für weitere Details zu diesem Mechanismus verweisen wir auf entsprechende Literaturquellen [11, 12].

Trotz breiter Anwendung von Paracetamol und NSAR zur gezielten Fiebersenkung bringt Fieber doch viele – bereits wissenschaftlich nachgewiesene – Vorteile mit sich. Die Therapie von Fieber ist daher auch nicht gänzlich unumstritten, und aus evolutionsbiologischer Sicht macht Fieber in bestimmten klinischen

Szenarien durchaus Sinn. So sorgt eine erhöhte Körpertemperatur nachweislich für ein reduziertes Wachstum pathogener Mikroorganismen, verstärkt die Immunantwort und reduziert den Einfluss potenziell schädigender Mediatoren wie TNF- α , IFN- γ und NF- κ B [9]. Weiterhin dient das erneute „Auf fiebern“ bei häufig sedierten Intensivpatienten oder solchen, die sich z. B. aufgrund einer Sprachbarriere oder Demenz selbst nicht äußern können, als „Red Flag“ einer Zustandsverschlechterung und kann der erste Hinweis auf ein neues Problem sein. Befürworter einer schnellen Fiebersenkung auf Intensivstationen benennen als Nachteile Fieberkrämpfe, subjektives Unbehagen beim Patienten sowie gesteigerten Metabolismus und einen erhöhten Sauerstoffbedarf, der sich speziell bei myokardialen und neurologischen Erkrankungen als prognostisch ungünstig erweisen kann [9, 13]. Sie argumentieren schließlich, dass die potenziellen Folgen von hohem Fieber den Organismus in einer kritischen Phase zusätzlich belasten (erhöhter Sauerstoffverbrauch, starkes Krankheitsgefühl des Patienten, erhöhte Stoffwechselaktivität). Unterstützt werden diese Argumente durch positive Erfahrungen mit Hypothermie auf neurologischen und kardiologischen Intensivstationen sowie einem Zusammenhang zwischen Fieber und dem sogenannten Dressler-Syndrom als Komplikation nach einem Myokardinfarkt [14]. Für Details sei an dieser Stelle auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [15]. Aufgrund dieser Annahmen scheint eine gezielte Fiebersenkung auch bei septischen Patienten eine mögliche Strategie zu sein. Aber lassen sich Schlaganfall-, Myokardinfarkt- und Sepsispatienten bei der Nutzen-Risiken-Abwägung bezüglich Fiebersenkung wirklich vergleichen? Die im Folgenden vorgestellten Studien geben eine erste Antwort.

Aktuelle Studienlage

Die oben beschriebene Literaturrecherche ergab – gemessen an der Bedeutung des Themas und der häufigen Verordnung von Antipyretika – erstaunlich wenige Studien mit harten Endpunkten wie

der 28-Tage-Letalität. Mit wenigen Ausnahmen handelt es sich um retrospektive Analysen, in denen intensivmedizinische Patienten ohne weitere Differenzierung nach Grunderkrankung als eine Stichprobe betrachtet werden. Da allein diese Umstände direkte Vergleiche der einzelnen Untersuchungsergebnisse deutlich erschweren, bietet sich zunächst eine Betrachtung der einzelnen Studien.

Ein Großteil der Untersuchungen basierte wie bei Eisen et al., die sich auf Basis von 7954 Datensätzen mit einem Zusammenhang von ASS und Sterblichkeit bei kritisch Kranken mit SIRS oder Sepsis befassten, auf retrospektiven Kohortenstudien [16]. Eine jüngst veröffentlichte randomisierte und kontrollierte Studie aus Neuseeland von Young und Kollegen konzentrierte sich ausschließlich auf die Auswirkungen einer Behandlung mit Paracetamol auf die intensivfreien Tage 28 Tage nach der Randomisierung, während Al Harbi et al. in ihrer Kohortenstudie an 763 Intensivpatienten fragile Effekte einer ASS-Therapie auf die Gesamletalität und auf sekundäre Endpunkte wie die intensivmedizinische Behandlungs- und Beatmungsdauer analysierten [4, 17]. Da die letztgenannte Arbeit allerdings ausschließlich auf einer Post-hoc-Analyse zweier Datensätze basiert, sollten die Resultate, insbesondere durch das umstrittene statistische Vorgehen, mit Vorsicht betrachtet werden. Methodisch einwandfrei durchgeführte Metaanalysen wie die von Jeffries et al. (2011) ergaben zum entsprechenden Zeitpunkt wenigstens 6 randomisierte und kontrollierte Studien, die ihren Einschlusskriterien stand hielten, aber keine statistisch robuste Schätzungen zuließen und alle nicht darauf ausgerichtet waren, den Einfluss einer antipyretischen Therapie auf die Sterblichkeit darzustellen [18]. Lenkt man den Blick auf alternative Ansätze zum Temperaturmanagement wie der externen Kühlung, kommen Schortgen et al. (2012) in einer Untersuchung mit Patienten im septischen Schock zu interessanten Ergebnissen [19]. Demnach reduzierte eine gezielte Kühlung von außen sowohl den Katecholaminbedarf als auch die frühe Sterblichkeit. In der randomisierten und prospektiven Studie von Gozzoli et al.

(2001) an neurologischen und hypoxischen Intensivpatienten mit SIRS ergab sich allerdings kein signifikanter Benefit einer externen Kühlung *in puncto* Sterblichkeit, obgleich hier die sehr kleinen Stichproben von 18 und 20 Patienten in die Interpretation mit einfließen sollten [20]. Diese Beispiele zeigen deutlich, dass wir – auch als Basis für die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien – mehr und größere kontrollierte Studien benötigen, da bei den zweifelsohne wesentlich einfacher zu realisierenden retrospektiven Studien mit riesigen Datensätzen auch die kleinsten Differenzen ohne klinischen Wert bei entsprechenden Tests statistische Signifikanz erfahren und Studien an sehr kleinen Stichproben schon allein auf statistischer Ebene stark angreifbar sind.

Darüber hinaus herrscht zwischen den vorhandenen Studien eine große Heterogenität in Bezug auf Fiebergrenzen, Messmethoden, Studiendesign, Auswahl des Antipyretikums, Dosierungen sowie bei primären und sekundären Endpunkten. Wie in Abschn. „Fieber: Schaden oder Nutzen?“ 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-off“ zu eruieren war. Ein weiterer Unterschied, der die Vergleichbarkeit einschränkte, liegt in den unterschiedlichen Fiebertemperaturmessmethoden begründet. In großen und auf Datenbanken basierten Untersuchungen wie bei Zhang et al. (2015) wurden die Temperaturverläufe gänzlich ohne Beachtung des Messverfahrens ausgewertet [5]. In der Studie von Young et al. (2015) wurde die Körpertemperatur axial erfasst, Niven et al. (2012) nutzen die nichtinvasive Temporalarterienmethode, und in der retrospektiven Beobachtungsstudie von Suzuki et al. (2015) wurde das Fieber axillär, aurikulär, rektal, ösophageal oder über einen Harnblasenkatheter gemessen, ohne dass die Wahl des Verfahrens als Faktor in die Analysen mitging [4, 6, 21]. Schließlich wird eine systematische Vergleichbarkeit dadurch erschwert, dass unter dem Begriff der „antipyretischen Therapie“ unterschiedliche Wirkstoffe und Dosierungen zum Einsatz kommen. Al Harbi et al. (2016) legten ebenso wie

Eisen und Kollegen (2012) und Eickmeier et al. (2013) ihren Fokus auf ASS, während die Patienten bei Young et al. (2015) sowie bei Janz et al. (2015) nur Paracetamol erhielten und Zhang et al. (2015) oder auch Niven et al. (2013) eine antipyretische Behandlung *per se* – ohne Augenmerk auf den einzelnen Wirkstoff – als zu variierenden Faktor betrachteten [4–6, 16, 17, 22, 23]. Darüber hinaus unterscheiden sich die recherchierten Arbeiten in Hinblick auf ihren Therapieansatz. So wäre die Arbeiten von Eisen et al. (2012) ein Beispiel für einen antiinflammatorischen Ansatz, während bei Studien an neurologischen Intensivpatienten der rein antipyretische Effekt im Vordergrund steht [16, 24, 25]. In vielen Arbeiten vermischen sich beide Ansätze, was erneut einschränkend auf die direkte Vergleichbarkeit auswirkt. Wie lassen sich diese so unterschiedlichen Studien sinnvoll zu klaren Aussagen und Empfehlungen über eine Fiebersenkung bei Intensivpatienten zusammenfassen?

Als einzige auffällige Gemeinsamkeit sind schließlich die Ausschlusskriterien zu erwähnen, die Leber- und Nierenerkrankungen und überwiegend myokardiale und neurologische Ursachen der Intensivbehandlung auflisteten. Als Legitimation dienten Verweise auf das bekannte Nebenwirkungsprofil von Paracetamol und NSAR und bereits existente umfangreiche Studien bei intensivpflichtigen Schlaganfall- und Herzinfarktpatienten. Nachteil dieser Übereinstimmung ist die somit stark eingeschränkte Repräsentativität der entstandenen Stichproben. So muss bei einer stetig älter werdenden Bevölkerung, der wachsenden Häufigkeit des metabolischen Syndroms, Polypharmazie und Alkoholabusus eher davon ausgegangen werden, dass der klassische Intensivpatienten nicht unerhebliche Risikofaktoren und Vorerkrankungen mitbringt [26, 27].

Antipyretika und Fiebersenkung

Die hier zitierten Arbeiten bestätigen allesamt eine fiebersenkende Wirkung antipyretischer Wirkstoffe, wobei es speziell für Paracetamol die meisten Belege gibt und die absoluten Effekte im Ver-

Anaesthesist 2017 · 66:511–517 DOI 10.1007/s00101-017-0301-9
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

A. Simon · A. Leffler

Antipyretika bei Intensivpatienten

Zusammenfassung

Hintergrund. Antipyretika gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamenten in deutschen Kliniken. Trotz dieser weiten Verbreitung sind Indikation, Effekte und Nebenwirkungen bei der Behandlung von Intensivpatienten noch nicht zufriedenstellend abgeklärt.

Ziel der Arbeit. Zielsetzung ist die Zusammenschau und kritische Diskussion aktueller Studienergebnisse zur Anwendung von Antipyretika bei Intensivpatienten. Fragliche Effekte in Hinblick auf Fiebersenkung und Letalität sollen beleuchtet werden.

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 aktuell nur wenige Studien zum gezielten Einsatz von Antipyretika bei Intensivpatienten, die

sich aufgrund unterschiedlicher Designs, Protokolle und Endpunkte nur schwer systematisch vergleichen lassen. Die absolute Fiebersenkung war mit 0,3 °C sehr gering und zeigte bei Sepsis sogar nachteilige Effekte auf die 28-Tage-Sterblichkeit. Mit ASS behandelte Patienten hatten eine reduzierte Sterblichkeit in retrospektiven Studien.

Diskussion. Der Nutzen einer antipyretischen Behandlung von Intensivpatienten unter Beachtung harter Endpunkte wie der Letalität bleibt unklar. Weitere kontrollierte Studien mit vergleichbaren Protokollen und repräsentativen Stichproben sind notwendig, um die Basis für wegweisende Behandlungsempfehlungen zu schaffen.

Schlüsselwörter

Antipyretika · Paracetamol · Intensivpatienten · Fieber · Letalität

Antipyretics in intensive care patients

Abstract

Background. Antipyretics are among the most widely prescribed drugs in German hospitals. Despite this widespread use, their role for treatment of critically ill patients still remains unclear. In particular, the questionable positive effects of reducing fever are discussed.

Objectives. In this review we aimed to summarize and discuss current study results covering the use of antipyretics in critically ill patients. Suspected effects with regard to fever reduction and lethality should be considered.

Materials and methods. A selective literature search was carried out in the PubMed database. We reviewed the bibliographies of all work considered relevant.

Results. There are only a few studies on the use of antipyretics in intensive care

patients, which are difficult to compare systematically due to different designs, protocols and endpoints. All in all, the decrease in temperature was very low (0.3 °C) and showed even adverse effects on 28-days mortality in sepsis. In patients with sepsis and ASS medication, a decreased mortality has been shown in retrospective analysis.

Conclusions. The benefit of fever control using antipyretics in intensive care patients with regard to endpoints like lethality remains unclear. Randomized controlled trials with suitable protocols and endpoints are needed to provide a solid base for development of guidelines.

Keywords

Antipyretics · Acetaminophen · Critically ill · Fever · Lethality

gleich zum Placebo überraschend gering ausfallen. Paracetamol senkte die Körpertemperatur in der Studie von Young et al. (2015) um 0,28 °C tiefer als Placebo, während Greenberg und Kollegen (2010) eine absolute Differenz von 0,3 °C errechneten [4, 28].

Da in Deutschland im intensivmedizinischen Kontext der Wirkstoff Metamizol

wiederholt zum Einsatz kommt, obgleich die entsprechende Zulassung als Antipyretikum auf Basis der aktuell gültigen Fachinformation deutlichen Einschränkungen unterliegt, sollte auch die Arbeit von Gozzoli et al. (2004) Beachtung finden [29]. In dieser randomisierten Studie an 30 beatmeten chirurgischen Intensivpatienten mit Fieber über 38,5 °C wurden

jeweils 10 Patienten entweder mit Metamizol i.v., Paracetamol i.v. oder mit externer Kühlung behandelt. Als Endpunkte wurden die Körpertemperatur sowie metabolische und hämodynamische Parameter im Vergleich zum Ausgangswert vor der Intervention betrachtet. Während in allen 3 Gruppen die Körpertemperatur fiel, induzierte speziell Metamizol einen signifikanten Abfall des arteriellen Mitteldrucks und der Ausfuhr. Die Autoren kommen daher zu der Empfehlung, die Einsatz von Paracetamol i.v. und von externer Kühlung zur gezielten Senkung der Körpertemperatur bei fiebernden Patienten Metamizol i.v. vorzuziehen. Bei der Bewertung dieser Studie verbleibt kritisch anzumerken, dass die Stichprobe mit nur 30 Patienten und 10 Patienten pro Gruppe sehr klein war. Eine vergleichbare Untersuchung an mehr Patienten wäre hier wünschenswert. Im amerikanischen Raum spielt schließlich auch der Wirkstoff Ibuprofen mit intravenöser Applikation in der Intensivmedizin eine zunehmend wichtigere Rolle. So konnten Morris et al. (2010) an insgesamt 122 Intensiv- und Normalpatienten zeigen, dass eine intravenöse Applikation von Ibuprofen schon in geringen Dosen von 100 mg eine fiebersenkende Wirkung hat [30]. In Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen kamen Gonzalez-Valcarcel et al. (2016) zu dem Ergebnis, dass Ibuprofen allein im direkten Vergleich mit Paracetamol oder einer kombinierten Gabe von Ibuprofen und Paracetamol bei Hochrisikopatienten seltener zu kardiovaskulären Komplikationen führt [31].

Fiebersenkung scheint also – wenn auch in einem begrenzten Rahmen – möglich. Aber hat sie in Anbetracht möglicher Risiken auch einen klinisch relevanten Nutzen für die Patienten? Oder hindern Antipyretika den Körper vielleicht sogar daran, im Falle von Infektionen die Erreger zu bekämpfen?

Antipyretika und Letalität

Sowohl Metaanalysen zum Thema wie von Jefferies et al. (2011) als auch kontrollierte Studien wie von Young et al. (2015) kommen zu ähnlichen Resultaten: Sie konnten keine statistisch bedeutsamen Effekte einer antipyretischen Therapie

von auffiebernden Intensivpatienten auf harte Endpunkte wie die Letalität oder die intensivpflichtigen Tage in den ersten 28 Tagen nach Randomisierung belegen [4]. So gab es in der letztgenannten Untersuchung zwischen der Paracetamol- und der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an intensivfreien Tagen 28 Tage nach Beobachtungsbeginn und auch auf die Gesamtleblichkeit am 28. und 90. Tag hatte die Intervention keinen statistisch bedeutsamen Einfluss [4]. Speziell bei Sepsispatienten konnten Zhang et al. (2015) keinen positiven Effekt von Paracetamol auf das Letalitätsrisiko nachweisen und auch Neto et al. (2014) detektierten mit Ausnahme einer signifikanten Absenkung der Körpertemperatur in den ersten 24 h nach Therapiebeginn keine Effekte *in puncto* Letalität, Krankenhausverweildauer oder Anzahl der Tage auf Intensivstation [32]. Interessante Ergebnisse als Ausgangspunkte für künftige Studien bieten einige retrospektive Analysen zum Einsatz von ASS bei Intensivpatienten. Eisen und Mitarbeiter (2012) kamen in einer retrospektiven Kohortenstudie an 7954 SIRS- oder Sepsispatienten zu dem Ergebnis, dass ASS mit einem höheren Risiko für eine akute Nierenschädigung einherging, aber gleichzeitig auch signifikant die Letalität bei Sepsis senken konnte. Die entsprechende Sterblichkeitsrate lag bei septischen Patienten unter ASS bei 10,9 %, während 17,2 % in der Kontrollgruppe verstarben [16]. Auch Otto et al. (2013) errechneten retrospektiv via Regressionsanalyse ein nahezu halbiertes Letalitätsrisiko unter ASS-Therapie bei Patienten mit Sepsis oder im septischen Schock [33]. Die Ideen hinter diesen ASS-Studien bei septischen Patienten kreisen dabei weniger um eine gezielte Fiebersenkung wie im Falle von Paracetamol, sondern konzentrieren sich auf eine Interruption jener Signalkaskaden durch ASS, die Entzündungsreaktionen zugrunde liegen.

Nicht unerwähnt bleiben sollte die prospektive Beobachtungsstudie von Lee et al. (2012) an 1425 intensivmedizinischen Patienten mit insgesamt 63.441 Temperaturmessungen. Sie un-

tersuchten dabei, ob eine Behandlung mit Antipyretika wie Paracetamol oder NSAR und die gesicherte Diagnose einer Sepsis Einfluss auf die 28-Tage-Sterblichkeit hatten. Über die Hälfte – 51,7 % – der Patienten erhielten Antipyretika, wobei sich diese bei Sepsispatienten negativ auf die Letalität auswirkte und bei nichtseptischen Probanden keinen Effekt erkennen lies. Sepsispatienten unter antipyretischer Behandlung hatten sogar ein 2,05fach höheres Risiko, innerhalb der ersten 28 Tage nach Beobachtungsbeginn zu versterben. Schließlich ging auf Seiten der nichtseptischen Patienten ein besonders hoher Fieberwert von über 39,5 °C mit einer höheren Sterblichkeit einher, was dafür spricht, dass das Vorliegen einer Sepsis die Bedeutung von Fieber und einer antipyretischen Therapie beeinflussen kann und die Rolle einer moderierenden Variablen spielen könnte [34].

Darüber hinaus zeigen immer mehr Untersuchungen der letzten Jahre, dass ein strenges therapeutisches Management der Körpertemperatur auch bei neurologischen und neurochirurgischen Patienten mit gewissen Risiken einhergehen kann. So lassen die Studien von Launey et al. (2010) und O’Phelan et al. (2015) darauf schließen, dass eine gezielte Kontrolle der Körpertemperatur hinsichtlich einer Behandlung von Fieber das Risiko für pulmonale Komplikationen im Sinne gefürchteter Pneumonien erhöhen könnten [35, 36]. Saxena et al. (2015) konnten darlegen, dass neurologische Intensivpatienten mit Schlaganfall oder nach traumatischer Hirnschädigung im Vergleich zu Patienten, die an einer Infektion des zentralen Nervensystems litten, bei Körpertemperaturen von über 39 °C eine höhere Sterblichkeit vorwiesen [37]. Innerhalb der Gruppe der Intensivpatienten sollte folglich auch die Grunderkrankung bei der Entscheidung nach einer gezielten Fiebersenkung miteinbezogen werden.

Risiken und Nebenwirkungen

Zu den wohl bekanntesten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Paracetamol zählt eine dosisabhängige toxische Wirkung auf Leberzellen [38]. 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 Ausschlusskriterium, wenngleich diese als häufige Nebendiagnosen bei Intensivpatienten zu erwarten sind [39]. Yoon et al. (2016) benennen mehrere Faktoren, die eine leberschädigende Wirkung von Paracetamol noch verstärken können. Dazu gehören u. a. chronischer Alkoholabusus, eine Vormedikation mit Antikonvulsiva, pharmakogenetische Faktoren, höheres Lebensalter, Mangelernährung und schließlich Lebererkrankungen [38]. Diese Einflussfaktoren sollten vor der Behandlung mit Paracetamol in den therapeutischen Entscheidungsprozess unbedingt miteinbezogen werden. Neben dieser Hepatotoxizität vermag Paracetamol bisweilen eine blutdrucksenkende Wirkung zu haben. So konnten Boyle et al. (1997) anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 37 Intensivpatienten zeigen, dass die Gabe von 1 g Paracetamol i.v. in der folgenden Stunde zu einer relevanten Hypotension führte [40]. Und auch Krajcova et al. (2013) konnten bedeutsame negative Effekte einer intravenösen Paracetamolgabe im intensivmedizinischen Kontext auf den arteriellen Mitteldruck und sogar die kardiale Auswurfleistung belegen [41]. Zudem gewinnt auch in ganz aktuellen Publikationen und Übersichten der negative Effekt von Paracetamol auf die Hämodynamik zunehmend an Relevanz [42, 43]. Schließlich ergaben mehrere Studien Hinweise darauf, dass Paracetamol als Hemmstoff der Prostaglandin-E₂-Synthese einen schädigenden Einfluss auf die Nierenfunktion ausüben kann. Chen et al. (2015) verglichen das Risiko für ein akutes Nierenversagen von 2914 Patienten mit Paracetamolintoxikation mit 11.656 zugeordneten Kontrollpersonen [44]. Das Gesamtrisiko der Studiengruppe war 2,41fach erhöht. Noch relativ unbekannt sind weiterhin negative Effekte einer Paracetamoltherapie auf das Pankreas. So lassen einige Fallberichte vermuten, dass entsprechend behandelte Patienten häufiger

eine akute Pankreatitis entwickeln können [45, 46]. Hinsichtlich der bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von NSAR, wie z. B. gastrointestinalen Blutungen unter ASS oder Nephrotoxizität unter Ibuprofen, sei an dieser Stelle auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [47].

Ausblick und offene Fragen

Gegenstand dieser Übersichtsarbeit ist die Zusammenfassung aktueller Studien und Reviews zum Einsatz von Antipyretika wie Paracetamol, ASS und Ibuprofen 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 geradezu enttäuschend. Zwar können die meisten hier betrachteten Untersuchungen eine fiebersenkende Wirkung im Vergleich zu einem Placebo belegen. Der Effekt bewegt sich allerdings im Nachkommastellenbereich und lässt sich nur an großen Datensätzen mit Signifikanz belegen. 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. Darüber hinaus konnten methodisch hochwertige Untersuchungen wie die von Young et al. (2015) keine positiven Effekte auf die 28-Tage-Sterblichkeit nachweisen und Lee et al. (2012) kamen sogar zu dem überraschenden Ergebnis, dass Sepsispatienten unter antipyretischer Behandlung ein 2,05fach höheres Risiko hatten, innerhalb der ersten 28 Tage nach Beobachtungsbeginn zu versterben [4, 34]. Mit Blick auf andere Wirkstoffe wie ASS scheint es bei septischen Patienten und im Fall von akutem Lungenversagen antientzündliche Wirkungen zu geben [22, 48]. Weitere randomisierte und kontrollierte Studien an großen und vor allem repräsentativen Patientengruppen mit vergleichbaren Definitionen, Protokollen und harten

Endpunkten werden aber nötig sein, um eine Grundlage für entsprechende Leitlinien zum Einsatz von Paracetamol in der modernen Intensivmedizin bilden zu können.

Fazit für die Praxis

- Antipyretika finden breite Anwendung in der Intensivmedizin und werden dabei zumeist mit dem Ziel einer raschen Fiebersenkung eingesetzt, obgleich Fieber auch protektive Effekte haben kann.
- Es gibt nur wenige randomisierte und kontrollierte Studien zum Einsatz von Antipyretika bei Intensivpatienten, die aufgrund ihrer Heterogenität kaum vergleichbar sind und klare Empfehlungen unmöglich machen.
- Antipyretika wie das häufig verordnete Paracetamol können die Körpertemperatur in den ersten Stunden nach Interventionsbeginn um etwa 0,3 °C stärker senken als ein Placebo bzw. keine Therapie.
- Eine antipyretische Behandlung mit Paracetamol scheint keine signifikant positiven Effekte auf die 28-Tage-Letalität zu haben, wobei sich eine Therapie bei septischen Patienten sogar nachteilig auswirkte.
- Eine Behandlung mit ASS konnte in einigen Studien die Sterblichkeit von Sepsispatienten deutlich reduzieren.
- Weitere vergleichbare Studien sind nötig, um eine Basis zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien zu schaffen.

Korrespondenzadresse



Dipl.-Psych. A. Simon
Hannover, Deutschland
psychosomatik.simon@
gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Simon und A. Leffler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Henker R, Kramer D, Rogers S (1997) Fever. *AACN Clin Issues* 8:351–367 (quiz 505–506)
2. Isaacs SN, Axelrod PI, Lorber B (1990) Antipyretic orders in a university hospital. *Am J Med* 88:31–35
3. Young P, Saxena M, Eastwood GM et al (2011) Fever and fever management among intensive care patients with known or suspected infection: A multicentre prospective cohort study. *Crit Care Resusc* 13:97–102
4. Young P, Saxena M, Bellomo R et al (2015) Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 374(13):1291–1293. doi:10.1056/nejmc1601361
5. Zhang Z, Chen L, Ni H (2015) Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: An interaction with body temperature. *PLOS ONE* 10:e0121919
6. Niven DJ, Steffox HT, Leger C et al (2013) Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: A pilot randomized clinical trial. *J Crit Care* 28:296–302
7. Selladurai S, Eastwood GM, Bailey M et al (2011) Paracetamol therapy for septic critically ill patients: A retrospective observational study. *Crit Care Resusc* 13:181–186
8. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al (2008) 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* 36:1330–1349
9. Launey Y, Nessler N, Malledant Y et al (2011) Clinical review: Fever in septic ICU patients – friend or foe? *Crit Care* 15:222
10. Blatteis CM, Li S, Li Z et al (2005) Cytokines, PGE2 and endotoxin fever: A re-assessment. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 76:1–18
11. Paul-Clark MJ, Van Cao T, Moradi-Bidhendi N et al (2004) 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med* 200:69–78
12. Vital SA, Becker F, Holloway PM et al (2016) Formylpeptide receptor 2/3/Lipoxin A4 receptor regulates neutrophil-platelet aggregation and attenuates cerebral inflammation: Impact for therapy in cardiovascular disease. *Circulation* 133:2169–2179
13. Fulton RL, Walters MR, Morton R et al (2015) Acetaminophen use and risk of myocardial infarction and stroke in a hypertensive cohort. *Hypertension* 65:1008–1014
14. Van Kolen K, Jogani S, Belmans A et al (2015) Fever after acute myocardial infarction: Dressler's syndrome demonstrated on cardiac MRI. *Int J Cardiol* 183:209–210
15. Tahir RA, Pabaney AH (2016) Therapeutic hypothermia and ischemic stroke: A literature review. *Surg Neurol Int* 7:381–386
16. Eisen DP, Reid D, McBryde ES (2012) Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Crit Care Med* 40:1761–1767
17. Al Harbi SA, Tamim HM, Al-Dorzi HM et al (2016) Association between aspirin therapy and the outcome in critically ill patients: A nested cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol* 17(1). doi:10.1186/s40360-016-0047-z
18. Jefferies S, Weatherall M, Young P et al (2011) The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 13:125–131
19. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S et al (2012) Fever control using external cooling in septic shock: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185:1088–1095
20. Gozzoli V, Schottker P, Suter PM et al (2001) Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 161:121–123
21. Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M et al (2015) Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: A multicenter retrospective observational study. *Crit Care* 19. doi:10.1186/s13054-015-0865-1
22. Eickmeier O, Seki H, Haworth O et al (2013) Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunol* 6:256–266
23. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW et al (2015) Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: The Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis trial. *Crit Care Med* 43:534–541
24. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM et al (2007) Acetaminophen for temperature reduction in acute stroke: Potential but unproven benefits. *Stroke* 38:e131 (author reply e132)
25. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM et al (2011) An early rise in body temperature is related to unfavorable outcome after stroke: Data from the PAIS study. *J Neurol* 258:302–307
26. Haas B, Wunsch H (2016) How does prior health status (age, comorbidities and frailty) determine critical illness and outcome? *Curr Opin Crit Care* 22:500–505
27. Luna CM, Palma I, Niederman MS et al (2016) The impact of age and comorbidities on the mortality of patients of different age groups admitted with community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 13:1519–1526
28. Greenberg RS, Chen H, Hasday JD (2010) Acetaminophen has limited antipyretic activity in critically ill patients. *J Crit Care* 25:363.e1–363.e7
29. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR et al (2004) Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* 30:401–407
30. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK et al (2010) A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Crit Care* 14:R125
31. Gonzalez-Valcarcel J, Sissani L, Labreuche J et al (2016) Paracetamol, Ibuprofen, and recurrent major cardiovascular and major bleeding events in 19120 patients with recent Ischemic stroke. *Stroke* 47:1045–1052
32. Serpa Neto A, Pereira VG, Colombo G et al (2014) Should we treat fever in critically ill patients? A summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Einstein (Sao Paulo)* 12:518–523
33. Otto GP, Sossdorf M, Boettel J et al (2013) Effects of low-dose acetylsalicylic acid and atherosclerotic vascular diseases on the outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *Platelets* 24:480–485
34. Lee BH, Inui D, Suh GY et al (2012) Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: Multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 16:R33
35. Launey Y, Nessler N, Le Cousin A et al (2014) Effect of a fever control protocol-based strategy on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured patients. *Crit Care* 18. doi:10.1186/s13054-014-0689-4
36. O'Phelan KH, Merenda A, Denny KG et al (2015) Therapeutic temperature modulation is associated with pulmonary complications in patients with severe traumatic brain injury. *World J Crit Care Med* 4:296–301
37. Saxena M, Young P, Pilcher D et al (2015) Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: Trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med* 41:823–832
38. Yoon E, Babar A, Choudhary M et al (2016) Acetaminophen-induced Hepatotoxicity: A comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol* 4:131–142
39. Anderson EL, Howe LD, Jones HE et al (2015) The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 10:e0140908
40. Boyle M, Hundy S, Torda TA (1997) Paracetamol administration is associated with hypotension in the critically ill. *Aust Crit Care* 10:120–122
41. Krajcova A, Matousek V, Duska F (2013) Mechanism of paracetamol-induced hypotension in critically ill patients: A prospective observational cross-over study. *Aust Crit Care* 26:136–141
42. Cantais A, Schnell D, Vincent F et al (2016) Acetaminophen-induced changes in systemic blood pressure in critically ill patients: Results of a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 44(12):2192–2198. doi:10.1097/ccm.0000000000001954
43. Chiam E, Weinberg L, Bailey M et al (2016) The haemodynamic effects of intravenous paracetamol (acetaminophen) in healthy volunteers: A double-blind, randomized, triple crossover trial. *Br J Clin Pharmacol* 81:605–612
44. Chen YG, Lin CL, Dai MS et al (2015) Risk of acute kidney injury and long-term outcome in patients with acetaminophen intoxication: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 94:e2040
45. Chen SJ, Lin CS, Hsu CW et al (2015) Acetaminophen poisoning and risk of acute Pancreatitis: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 94:e1195
46. Igarashi H, Ito T, Yoshinaga M et al (2009) Acetaminophen-induced acute pancreatitis. A case report. *JOP* 10:550–553
47. Baron JA, Senn S, Voelker M et al (2013) Gastrointestinal adverse effects of short-term aspirin use: A meta-analysis of published randomized controlled trials. *Drugs RD* 13:9–16
48. Kor DJ, Erlich J, Gong MN et al (2011) Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury: Results of a multicenter international observational study of at-risk patients. *Crit Care Med* 39:2393–2400

Hier steht eine Anzeige.

