Paracetamol und Ibuprofen in der Pädiatrie

Kritischer Überblick über Indikationen, Risiken und weitere umstrittene Punkte

Kim Dao[1], Lausanne, Bernard Laubscher[2], Neuchâtel, Thierry Buclin[3], Lausanne
Übersetzung: Rudolf Schlaepfer La Chaux-de-Fonds

Einführung

Seit der Beschreibung eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Aspirin® und Reye-Syndrom in den 1980er Jahren gehören Paracetamol und Ibuprofen zu den im Kindesalter am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Pädiatrische galenische Formen sind in der Schweiz seit Jahrzehnten erhältlich. Die rezeptlose Verfügbarkeit dieser Medikamente trägt zu breitgestreuter und manchmal unberechtigter Verwendung bei. Paracetamol und Ibuprofen sind beide für ihr ausgezeichnetes Toleranzprofil und ihre grosse therapeutische Breite bekannt, sind aber trotzdem nicht ganz ohne Nebenwirkungen.
Ziel dieses Artikels ist es, Indikationen, Risiken sowie weitere umstrittene Punkte im Zusammenhang mit der Verschreibung von Paracetamol und Ibuprofen durchzusehen. Es wurden in den letzten Jahren verschiedentlich mehr oder weniger umstrittene Pharmacovigilance-Signale gegeben: erhöhtes Asthma-Risiko, Kryptorchismus oder Hyperaktivität wurden mit Paracetamolexposition *in utero* oder im Kleinkindesalter assoziiert. Ibuprofen seinerseits wird mit einem erhöhten Risiko für invasive Infektionen durch Beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A und Pleuraempyem in Zusammenhang gebracht. Diskutiert werden ebenfalls der möglicherweise negative Einfluss fiebersenkender Mittel auf die Impfantwort sowie die neu auftauchende neonatologische Indikation von Paracetamol als Behandlung des persistierenden Ductus arteriosus.

1) Division de Pharmacologie clinique, Service de Biomédecine, Rue du Bugnon 17, 1011 Lausanne – CHUV
2) Service de Pédiatrie, Hôpital Neuchâtelois, Rue de la Maladière 45, 2000 Neuchâtel
3) Division de Pharmacologie clinique, Service de Biomédecine, Rue du Bugnon 17, 1011 Lausanne – CHUV

Anerkannte Indikationen und verfügbare galenische Formen in der Schweiz

Die in der Schweiz anerkannten Indikationen für Paracetamol und Ibuprofen sind Fieber und milde bis mittelschwere Schmerzen. Paracetamol und Ibuprofen werden auch in Kombination mit Opiaten bei schweren Schmerzen und Ibuprofen bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt.
Paracetamol gibt es auf dem schweizerischen Markt in Form von Suspension, Tropfen, Suppositorien, (Brause-) Tabletten und als iv-Infusionslösung. Verfügbare Marken sind Panadol, Dafalgan, Ben-U-Ron, Becetamol, Acetalgin und andere mehr; erhältlich sind ebenfalls zahlreiche Generika sowie Kombinationsmedikamente mit anderen Wirkstoffen. Ibuprofen ist als Suspension, Granulat und Tabletten unter den Namen Brufen, Algifor Dolo Junior, Spedifen, Ibusifar u.a.m. auf dem Markt. Die intravenöse, manchmal in der Neonatologie verwendete Form ist in der Schweiz nicht erhältlich.
In der Schweiz sind folgende NSAR in pädiatrischer Form auf dem Markt: Mefenaminsäure als Suppositorien und Suspension (Ponstan, Mefenacid u.a.m.), Diclofenac als Suppositorien und Tropfen (Voltaren u.a.m.), und Celecoxib, ein selektives anti-COX2, bei rheumatischen Erkrankungen indiziertes NSAR, für Kinder über 25 kg anerkannt und einzig in Form von Tabletten verfügbar. Acetylsalicylsäure (Aspirin) ist bei Kindern unter 12 Jahren auf Grund der Assoziation mit dem Reye-Syndrom nicht indiziert. Hingegen wird das Medikament *off-label* (d.h. ausserhalb der offiziellen, von den Zulassungsbehörden anerkannten Indikationen) als Thrombozytenaggregationshemmer beim Kawasaki-Syndrom oder Schlaganfall verwendet.

Wirkungsmechanismen von Paracetamol und Ibuprofen

Der Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht vollständig geklärt. Es wurde gezeigt, dass es seine analgetische Wirkung vorwiegend im Zentralnervensystem und in geringerem Masse in der Peripherie ausübt. Es werden derzeit mehrere Hypothesen zur pharmakologischen Wirkung von Paracetamol geäussert. Man weiss, dass sie in einer, den NSAR ähnlichen Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) besteht. Diese Enzyme wirken auf die von Arachidonsäure ausgehende Prostaglandin H2 (PGH2)-Synthese ein. PGH2 wird anschliessend in weitere Prostaglandine und in Thromboxan übergeführt, die als Mediatoren von Schmerz, Entzündung und Fieber sowie, für Thromboxan, der Plättchenaggregation wirken. Es wurde die Existenz einer dritten Form dieses Enzyms (COX-3) im Bereiche des ZNS und spezifisch Pracetamol-sensibel diskutiert, diese Annahme wird heute aber bezweifelt. Eine weitere Hypothese geht davon aus, dass die Paracetamolwirkung, jedoch nur bei fehlender peripherer Entzündung, von schwachen, lokalen Peroxyd- und Arachidonatkonzentrationen, wie sie im ZNS feststellbar sind, abhängig ist. Schliesslich würden modulierende Aktivitäten im Bereiche der zentralen Cannabinoid-Rezeptoren, des opioidergischen Systems und der absteigenden, hemmenden serotoninergen Fasern ebenfalls zur pharmakologischen Wirkung von Paracetamol beitragen[1].
Paracetamol hat eine im Wesentlichen analgetische und fiebersenkende und eine leicht entzündungshemmende Wirkung, wie dies z. B. nach Zahnextraktion gezeigt wurde[2]. Im Gegensatz zu Ibuprofen hat es praktisch keine aggregationshemmende Wirkung und keine Magendarm- und Nierentoxizität.
Ibuprofen ist ein nicht-selektiver nicht-steroidaler Entzündungshemmer. Es hemmt nicht-selektiv die Cycloxygenasen (COX-1 und COX-2). Seine entzündungs- und schmerzhemmende sowie fiebersenkende Wirkung wird im Wesentlichen der COX-2-Hemmung, die Nebenwirkungen im Verdauugnstrakt eher der COX-1-Hemmung zugeschrieben[3].

Paracetamol: Pharmakokinetische und -dynamische Aspekte

Die perorale Absorption von Paracetamol geschieht rasch und beinahe vollständig. Sie ist abhängig von der verwendeten Galenik: Der maximale Plasmaspiegel wird bei flüssi-

gen Formen oder Brausetabletten nach 30, bei Tabletten nach 45–60 Minuten erreicht. Beim Säugling unter 6–8 Monaten ist die Absorption wegen der verlangsamten Magenentleerung verzögert. Die rektale Absorption ist viel unsteter, die Biodisponibilität variabel, die Zeit bis zum maximalen Plasmaspiegel liegt zwischen 100 und 300 Minuten.

Die Beziehung zwischen Plasmakonzentration und Wirkung von Paracetamol ist nicht unmittelbar. Es wurde ein Intervall von 1 bis 2 Stunden zwischen maximaler Plasmakonzentration und analgetischer Wirkung beobachtet[4]. Dieses Intervall erklärt sich durch die Tatsache, dass Paracetamol zuerst in den Wirkungsraum, das Zentralnervensystem, eindringen muss, wo seine pharmakologische Wirkung dann erst eintritt. Der Wirkungseintritt ist bei iv-Gabe rascher, da die maximale Konzentration im Liquor schneller erreicht wird.

Die Wirkung von Paracetamol ist konzentrationsabhängig: Für eine antalgische Wirkung sind Konzentrationen von 10 mg/l notwendig, während 5 mg/l für die fiebersenkende Wirkung ausreichen. Da rektal Plasmakonzentrationen über 5 mg/l nicht immer erreicht werden, sollte diese Verabreichungsart bei antalgischer Indikation nicht angewendet werden[5].

Die Halbwertszeit von Paracetamol ist kurz (ca. 2.7 Std.) und der Abbau im Wesentlichen metabolisch, wobei die Metaboliten anschliessend über die Nieren ausgeschieden werden. Der Abbau erfolgt in der Leber, hauptsächlich durch Glucuronidierung und Sulfonierung, während eine kleiner Bruchteil der Dosis (<5%) eine Oxydation via Cytochrom P450 CYP2E1 erleidet. Dieser metabolische Weg ist jedoch für die Bildung von N-acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI) verantwortlich, ein mit der Hepatotoxizität assoziierter Metabolit, der anschliessend durch Glutathionkonjugierung inaktiviert werden muss, um eine Leberschädigung zu vermeiden.

Die Hepatotoxizität von Paracetamol beruht auf dem durch diesen NAPQI-Metaboliten hervorgerufenen oxydativen Stress. Diese Toxizität tritt bei Einnahme einer einzigen massiven Dosis von über 150 mg/kg oder wiederholten Dosen von 150–175 mg/kg/d während mehr als 2–4 Tagen ein, als Folge der Sättigung des Glutathion-Entgiftungsmechanismus. Das Toxizitätsrisiko nimmt im Übrigen zu in Gegegnwart von Enzyminduktoren (Phenobarbital, Rifampicin usw.), die die CYP2E1-Aktivität erhöhen, bei Mangelernährung (oder längerem Fasten), bei chronischen Leberkrankheiten oder dem Vorhandensein von genetischen Faktoren, die zu einer verminderten Verfügbarkeit von Glutathion führen.

Ibuprofen: Pharmakokinetische und -dynamische Aspekte

Die perorale Absorption von Ibuprufen geschieht rasch. Sie ist ebenfalls von der verwendeten Galenik abhängig: Der maximale Plasmaspiegel wird mit der Suspension nach 30 bis 45 Minuten und mit den Tabletten nach 1–2 Stunden erreicht. Ibuprofen als Arginatsalz (Spedifen®, Ibusifar® u.a.m.) oder -lysin (Algifor-L®, Ibufen-L u.a.m.) zeichnet sich durch eine bessere Wasserlöslichkeit, und damit schnellere Absorption aus. Die pharmakologischen Eigenschaften dieser beiden Formen sind vergleichbar.

Ibuprofen dringt rasch in das Zentralnervensystem ein und übt seine antipyretische Wirkung wie Paracetamol im Bereiche des Hypothalamus aus. Ein Intervall von ca. 3 Stunden besteht zwischen maximaler Plasmakonzentration und stärkstem Temperaturabfall[6].

Die Plasmahalbwertszeit von Ibuprofen ist kurz (ca. 2 Std.). Es wird hauptsächlich in der Leber durch Oxydation und Glucuronidierung metabolisiert und die inaktiven Metaboliten anschliessend über die Niere ausgeschieden.

Fiebertherapie im Kindesalter

Fieber ist eine physiologische Antwort des Organismus, mit dem Ziel, die Immunantwort auf einen Infekt zu optimieren. Die aktuellen Empfehlungen gehen dahin, Fieber nicht systematisch, sondern mit Blick auf das Wohlbefinden des Kindes zu behandeln[4), 7]. Im Allgemeinen wird die perorale Verabreichung empfohlen, wegen der besser voraussehbaren Absorption und Wirksamkeit. Es sei daran erinnert, dass kein Einfluss fiebersenkender Mittel auf das Wiederholungsrisiko von Fieberkrämpfen bewiesen wurde[8].

Das alternierende Verschreiben von Ibuprofen und Paracetamol ist in der Pädiatrie ein gängiges Vorgehen. Eine kürzlich publizierte Cochrane Review der diesbezüglichen Literatur schliesst auf eine leicht bessere fiebersenkende Wirkung durch das kombinierte oder alternierende Verschreiben der beiden Medikamente. In Bezug auf Wohlbefinden des Kindes sind die Resultate jedoch wenig überzeugend[9]. Die aktuellen Empfehlungen gehen dahin, diese Praxis nur bei Versagen der Monotherapie anzuwenden, da Zweifel in Bezug auf Sicherheit dieser Kombination bestehen[10].

Schmerzbehandlung im Kindesalter

Es gibt bis heute keine Studie, die einen Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Paracetamol und Ibuprofen bei der Schmerzbehandlung zeigen konnte. Eine Metaanalyse, deren statistische Methodik jedoch angezweifelt wird, kam zum Schluss, dass im Kindesalter die antalgische Wirkung einer einzigen Dosis Paracetamol (7–15 mg/kg) oder Ibuprofen (4–10 mg/kg) nach Zahnextraktion oder bei Halsschmerzen vergleichbar sind, wobei eine tendenziell etwas bessere Wirkung von Ibuprofen erwähnt wird[11]. Diese Resultate müssen mit Vorsicht interpretiert werden, insbesondere weil die klinischen Beobachtungen von sehr unterschiedlichen Dosierungen abhängig waren. Es sei daran erinnert, dass bei antalgischer Indikation die perorale Verabreichung vorgezogen werden sollte.

Paracetamol	
Dosierungen: Per os: 5–**15 mg/kg** Rektal: 15–**20 mg/kg** alle 4–6 Stunden **Maximale Dosen:** Neugeborene: 75 mg/kg/d Kinder und Jugendliche: 100 mg/kg/d oder 4 g/d	**Anpassen der Dosierung:** Schwere Niereninsuffizienz Intervalle auf 8 Std. verlängern Schwere Leberinsuffizienz: Kontraindiziert
Ibutropfen (ab dem Alter von 6 Mt.)	
Dosierung: Per os: 5–**10 mg/kg** alle 6–**8 Stunden** **Maximale Dosen:** 40–50 mg/kg/j	Kein Anpassen der Dosierung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz, jedoch Vorsicht bei schwerer Insuffizienz

Tabelle 1: Übliche Dosierungen

Fiebersenkende Mittel und Impfantwort

Fieber nach einer Impfung ist Teil einer physiologischen Entzündungsreaktion, hervorgerufen durch die endogene Produktion von pyrogenen Stoffen. Obwohl diese Reaktion im Allgemeinen gutartig und zeitlich begrenzt ist, ist die prophylaktische Gabe fiebersenkender Mittel in der Pädiatrie ein gängiges Vorgehen; in gewissen Ländern werden vor dem Impfen systematisch Antipyretika verschrieben. Eine 2009 in Lancet publizierte Studie untersuchte die Wirkung von 3 prophylaktisch verabreichten Dosen Paracetamol auf Fieber und Impfreaktion im Anschluss an eine Impfung. Es wurden im Vergleich zur Placebogruppe nach der Erstimpfung statistisch signifikant tiefere Antikörperspiegel und postvaccinales Fieber festgestellt. Der Antikörperspiegel lag jedoch oberhalb der Impfschutzlimite und die klinische Bedeutung dieser Beobachtung verbleibt ungewiss[12]. Der immunologische Mechanismus, der diese Beobachtung erklären kann, ist unbekannt.

Da es bis heute weder Beweise für den Nutzen von Antipyretika vor der Impfung, noch für eine negative Auswirkung auf die Immunantwort gibt, wird empfohlen, post-vaccinale Raktionen nur dann zu behandeln, wenn sich dies als notwendig erweist[13].

Paracetamol und Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus

Indometacin und Ibuprofen sind die Referenzmedikamente zur Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus beim Frühgeborenen. Seit einigen Jahren zeichnet sich ein steigendes Interesse für Paracetamol ab, das im Vergleich zu den NSAR eine ähnlich hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese ausübt (gleicher Wirkungsmechanismus), jedoch eine bessere Nierentoleranz aufweist. Die bisher publizierten Studien zeigen ein mit den Referenzmedikamenten vergleichbares Wirkungs- und Toleranzprofil von Paracetamol[14]. Diese Resultate müssen aber durch aussagekräftigere Studien bestätigt werden, bevor die gültige Praxis geändert wird.

Nebenwirkungen

Die Inzidenz der Nebenwirkungen von Paracetamol und Ibuprofen ist gering, das Toleranzprofil der beiden Substanzen ist vergleichbar. Paracetamol wie Ibuprofen können selten Hautausschläge, in Form von Urticaria oder Erythem, sowie allergische Reaktionen verursachen. Ibuprofen ist für seine toxische Wirkung auf die Magenschleimhaut bekannt, von erosiver Gastritis bis zu Ulcera reichend. Im Kindesalter kann eine Nierentoxizität beobachtet werden, insbesondere bei vorbestehendem Nirenschaden (z. B. bei Deshydratation oder Niereninsuffizienz).

Die Acetylsalicylsäure- und NSAR-Intoleranz ist in der Erwachsenenmedizin gut bekannt, und zwar in Form von Atembeschwerden, die auf die Einnahme dieser Medikamente folgen, insbesondere bei Patienten mit der Trias Asthma, chronische Sinusitis und Nasenpolypen. Im Kindesalter ist diese Trias selten und das Risiko eines Brochspasmus nach Einnahme dieser Medikamente wenig belegt. Eine Studie schätzt die Bronchospasmusprävalenz (nach Spirometrie aufgedeckt) nach Einnahme einer einzigen Dosis Ibuprofen (10 mg/kg) in einer Population von 6–18-jährigen Kindern mit Asthma auf 2 %[15]. Es besteht somit bei diesen Patienten das Risiko einer akuten Asthmaexazerbation im Verlaufe einer Behandlung mit Ibuprofen.

Es sollen in der Folge weitere Nebenwirkungen, seien sie angezweifelt oder nicht, von Paracetamol und Ibuprofen besprochen werden.

Aktuelle Kontroversen

Erhöhtes Hyperaktivitätsrisiko nach Paracetamolexposition während der Schwangerschaft

Drei kürzlich publizierte Studien haben einen Zusammenhang zwischen Paracetamolexposition *in utero* und erhöhtem Risiko für Störungen der psychomotorischen Entwicklung und Aufmerksamkeitsdefizit mit und ohne Hyperaktivität beobachtet[16–18]. Diese Assoziation scheint ausgeprägter zu sein nach einer länger als 28 Tage dauernden Exposition. Eine der Studien schätzt die Zunahme des Risikos auf 4 %[16]. Diese Daten müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Die beobachteten Zusammenhänge sind an der Grenze zur statistischen Signifikanz, obwohl Tausende von Patienten eingeschlossen waren. Ebenfalls müssen zahlreiche Bias erwähnt werden. Erstens stützen sich die Daten auf die Beurteilung der Verhaltensänderung ihres Kindes durch die Eltern, ohne diagnostische ärztliche Bestätigung. Zweitens ist eine langfristige Behandlung durch Paracetamol während der Schwangerschaft ungewöhnlich, und mütterliche Krankheiten könnten Drittvariablen sein. Drittens fehlen Dosisangaben, womit das Ausmass der mütterlichen Exposition und die Möglichkeit einer dosisabhängigen Wirkung nicht beurteilt werden können. In einer 1987 publizierten prospektiven Studie wurden 4-jährige Kinder beobachtet, die während der Schwangerschaft Paracetamol ausgesetzt waren, und kein erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsstörungen festgestellt[19]. Die Experten des *Swiss Teratogen Information Service* (STIS) kommen zum Schluss, dass die aktuell verfügbaren Daten zu beschränkt sind, um die derzeitigen Empfehlungen zu ändern, und dass Paracetamol bei der Schwangeren das Schmerzmittel der Wahl bleibt, dass mit medikamentöser Behandlung während der Schwangerschft jedoch prinzipiell sparsam umgegangen werden muss[20].

Erhöhtes Kryptorchismus-Risiko nach Paracetamolexposition während der Schwangerschaft

Drei Studien berichten über ein erhöhtes Kryptorchismusrisiko nach Analgetikaexposition (Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure) *in utero*[21–23]. Eine dänische Studie zeigte 2010 eine Assoziation zwischen Kryptorchismus und Einnahme von Paracetamol während dem 1. und 2. Trimenon, mit einem leicht höheren Risiko bei Paracetamolexposition während mehr als 4 Wochen[22]. Die Analyse der dänischen und finnischen Geburtenregister ergab ein leicht erhöhtes Risiko nach Paracetamoleinnahme während mehr als 2 Wochen in der dänischen Kohorte, hingegen kein erhöhtes Risiko in der finnischen Kohorte[21]. In einer dritten, holländische Studie wurde ein leicht erhöhtes Risiko nach Paracetamoleinnahme währen dem 2. Trimenon festgestellt[23]. Im Sinne dieser Beobachtungen ist auch die im Tierversuch festgestellte anti-androgene Wirkung von Paracetamol[21].

Die Beobachtungen eines erhöhten Risikos für Kryptorchismus sind demnach unterschiedlich, die Resultate an der Grenze statistischer Signifikanz. Diese Daten müssen deshalb mit Vorsicht interpretiert werden.

Erhöhtes Asthmarisiko nach Paracetamolexposition während der Schwangerschaft oder im Säuglingsalter

Mehrere Studien weisen auf eine Assoziation zwischen Paracetamolexposition *in utero* oder im Säuglingsalter und einem erhöhten Risiko für Asthma, allergische Rhinitis, Ekzem und/oder *«wheezing»* hin[24–27]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse gibt für die Zunahme des Asthmarisikos nach Paracetamolexposition *in utero* eine *Odds Ratio* von 1.39

[CI(95%) 1.01–1.91] und bei Exposition im Säuglingsalter (< 6 Mte.) von 1.15 [CI(95%) 1.00–1.31] an. Je nach Studie ist die Assoziation zwischen Paracetamolexposition während der frühen Schwangerschaft und Asthmarisiko sehr variabel. Atemwegsinfekte sind im Übrigen ein nicht zu venachlässigender *confounding Factor* bei Exposition im Säuglingsalter, die *Odds Ratio* nimmt nach Berücksichtigung dieses Faktors auf 1.06 [CI(95%) 0.92–1.22] ab. Die Autoren schliessen, dass die derzeit verfügbaren Resultate nicht erlauben, auf ein erhöhtes Asthmarisiko nach Paracetamolexposition *in utero* oder während dem frühen Säuglingsalter zu schliessen[28].

Ibuprofen und erhöhtes Risiko für invasive Infektionen durch hämolytische Streptokokken der Gruppe A

Die nekrosierende Fasziitis ist eine schwere Form der hämolytische-Streptokokken-Gruppe-A-Infektion. Kürzlich durchgemachte Varizellen sind beim unter 10-jährigen Kind ein nekrosierender Fasziitis-Risikofaktor. Der Verdacht einer Assoziation von NSAR und Risiko invasiver Infektionen durch Gruppe A-Streptokokken wurde in der Folge einer 1966 erschienenen Publikation über 3 Fälle erwachsener, mit Indometacin behandelten Patienten geäussert, die an einer invasiven Infektion litten (septische Arthritis durch *Staphylococcus aureus* oder Mycobakterien)[29]. 1995 wurde die Polemik durch 14 pädiatrische Fälle nekrotisierender Fasziitis im Verlaufe von Varizellen neu angefacht, wobei ein Drittel dieser Kinder Ibuprofen erhalten hatten[30]. Die aussagekräftigste Studie zu diesem Thema vergleicht 19 Kinder mit nekrotisierender Fasziitis mit einer Gruppe von 29 Kindern mit Weichteilinfektionen anderer Art; dabei wurde eine vermehrte Ibuprofeneinnahme in der Fasziitis-Gruppe festgestellt[31].

Als pathophysiologische Hypothesen werden ein Verschleiern der anfänglichen Symptome und damit verbunden eine verspätete Diagnose, und möglicherweise eine Verschlimmerung der Zellschädigung entweder durch Hemmung der Leukozytenfunktion oder durch erhöhte Produktion an entzündlichen Zytokinen erwogen[31]. Tiermodelle der nekrotisierenden Fasziitis zeigen verschiedennartige Verläufe unter NSAR und tragen nicht zur Klärung des Phänomens bei[32–34]. Die aktuell verfügbaren Daten erlauben keine endgültige Entscheidung, allgemein wird jedoch empfohlen, NSAR bei Varizellen sowie anderen Weichteilinfektionen zu vermeiden.

Ibuprofen und Pleuraempyem-Risiko

Seit Ende des 20. Jh. wird eine Zunahme der Inzidenz von Pleuraempyemen im Kindesalter beobachtet, unabhängig von der Pneumonieinzidenz. Eine schottische Studie hat die Inzidenz von Pleuraempyemen im Jahr 2005 auf 37 Fälle/1 Million Kinder-Jahre geschätzt, während sie 1998 < 10/Million Kinder-Jahre war. Diese Zunahme betraf vor allem 1–4-jährige Kinder[35]. Die Ursachen dieser Zunahme sind bisher nicht geklärt, es wird eine veränderte Pathogenese oder veränderte Verwundbarkeit des Wirtes vermutet. Zu den Risikofaktoren des Pleuraempyems gehören: *Streptococcus pneumoniae* Serotyp 1 (derzeit im Impfstoff Prevenar13® enthalten), kürzlich durchgemachte Varizellen (< 1 Monat), Einnanhme von Antibiotika wie Ceftriaxon oder von Ibuprofen[36]. Ibuprofen wurde deshalb als möglicherweise auslösender Faktor des Pleurempyems betrachtet. In einer prospektiven Studie wird eine schwache Assoziation zwischen Auftreten eines Pleuraempyems und vor Spitalaufnahme verabreichtem Ibuprofen nachgewiesen, mit einer *Odds Ratio* von 1.94 [CI(97.5%) 0.80–3.18]. Die vermehrte Ibuprofengabe in der Empyemgruppe kann durch das höhere Fieber erklärt werden. Die Autoren der Studie vermuten, dass die zu strikte Fieberkontrolle die Immunantwort des Organismus auf die Infektion negativ beeinflusst[37]. Seit zwei Jahrzehnten wird ebenfalls eine Zunahme nekrosierender Pneumonien beobachtet. Ein Zusammenhang mit Ibuprofen wurde bisher nicht festgestellt; hingegen scheint die Zunahme der Virulenz von *Streptococcus pneumonie* dazu beizutragen[38].

Diese Elemente erlauben keine Schlussfolgerungen und erfordern auch keine Änderung der Pneumoniebehandlung im Kindesalter. Hingegen sollten aus prinzipieller Vorsicht die Empfehlung zur Fieberbehandlung befolgt und als Erstbehandlung eine Monotherapie durch Paracetamol vorgezogen werden.

Schliesslich wird in der Literatur ebenfalls erwähnt, dass Paracetamol und Ibuprofen im Kindesalter möglicherweise das Immungleichgewicht beeinflussen können, durch Störung der Immunreifung und der Toleranz gegenüber Nahrungsmittelantigenen[39, 40]. Wie für die bereits erwähnten Kontroversen, gibt es auch diesbezüglich zu wenige Daten, um Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Schlussfolgerung

Der Gebrauch von Paracetamol und Ibuprofen ist sehr freiheitlich und entgeht zum Teil der kinderärztlichen Kontrolle. Es muss jedoch an das Vorsichtsprinzip erinnert werden, dass diese, wie auch alle anderen Medikamente, nur verschrieben werden sollten, wenn eine klare Indikation besteht. Um eine unnötige Exposition zu vermeiden, sollten auch die Eltern darauf aufmerksam gemacht werden.

Bei der pharmakologischen Fieberbehandlung soll das Wohlbefinden des Kindes im Vordergrund stehen, und nicht das Erreichen einer normalen Körpertemperatur um jeden Preis. Die Kombination Paracetamol und Ibuprofen soll auf Situationen beschränkt werden, in welchen kein befriedigendes Ansprechen auf die Monotherapie stattfindet. Die systematische Fieberprophylaxe bei Impfungen ist nicht indiziert.

Die einzige Empfehlung, die in Bezug auf die verschiedenen besprochenen Kontroversen berücksichtigt werden sollte, besteht wahrscheinlich im Vermeiden von NSAR wie Ibuprofen bei Varizellen oder Infektionen der Weichteile. Hingegen besteht derzeit kein Grund zu einer Änderung der Behandlung von Kindern in Bezug auf ein mögliches Hyperaktivitäts-, Kryptorchismus- oder Asthmarisiko im Zusammenhang mit Paracetamol, noch dem Pleuraempyemrisiko durch Ibuprofen.

Referenzen

1) Smith, H.S., Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. Pain Physician, 2009. 12(1): 269–80.
2) Bjornsson, G.A., H.R. Haanaes, and L.A. Skoglund, A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. Br J Clin Pharmacol, 2003. 55(4): 405–12.
3) Rao, P. and E.E. Knaus, Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. J Pharm Pharm Sci, 2008. 11(2): 81s–110s.
4) Marzuillo, P., S. Guarino, and E. Barbi, Paracetamol: a focus for the general pediatrician. Eur J Pediatr, 2014. 173(4): 415–25.
5) Gibb, I.A. and B.J. Anderson, Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. Arch Dis Child, 2008. 93(3): 241–7.
6) Har-Even, R., et al., Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of ibuprofen in pediatric patients and antipyretic effect: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling analysis. J Clin Pharmacol, 2014. 54(9): 1023–30.
7) Diezi, M., Fièvre et paracétamol chez l'enfant. Paediatrica, 2014. 25(5): 29–31.
8) Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics, 2008. 121(6): 1281–6.
9) Wong, T., et al., Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. Evid Based Child Health, 2014. 9(3): 675–729.

10) NICE, Guidelines. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. http://www.nice.org.uk/guidance/cg160/chapter/1-recommendations.
11) Perrott, D.A., et al., Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004. 158(6): 521–6.
12) Prymula, R., et al., Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. Lancet, 2009. 374(9698): 1339–50.
13) Das, R.R., I. Panigrahi, and S.S. Naik, The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. PLoS One, 2014. 9(9): e106629.
14) Terrin, G., et al., Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015.
15) Debley, J.S., et al., The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. J Pediatr, 2005. 147(2): 233–8.
16) Liew, Z., et al., Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr, 2014. 168(4): 313–20.
17) Brandlistuen, R.E., et al., Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. Int J Epidemiol, 2013. 42(6): 1702–13.
18) Thompson, J.M., et al., Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. PLoS One, 2014. 9(9): e108210.
19) Streissguth, A.P., et al., Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. Teratology, 1987. 35(2): 211–9.
20) Winterfeld, U., Des doutes insuffisants pour changer nos pratiques. Bulletin des médecins suisses, 2015. 96(41): 1494–1495.
21) Kristensen, D.M., et al., Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. Hum Reprod, 2011. 26(1): 235–44.
22) Jensen, M.S., et al., Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. Epidemiology, 2010. 21(6): 779–85.
23) Snijder, C.A., et al., Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadia in the offspring: the Generation R Study. Hum Reprod, 2012. 27(4): 1191–201.
24) Bakkeheim, E., et al., Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. Acta Paediatr, 2011. 100(1): 90–6.
25) Andersen, A.B.T., et al., Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study. Clin Epidemiol, 2012. 4: 33–40.
26) Beasley, R., et al., Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet, 2008. 372(9643): 1039–48.
27) Wickens, K., et al., The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. Clin Exp Allergy, 2011. 41(3): 399–406.
28) Cheelo, M., et al., Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child, 2015. 100(1): 81–9.
29) Solomon, L., Activation of latent infection by indomethacin: a report of three cases. Br Med J, 1966. 1(5493): 961–2.
30) Brogan, T.V., et al., Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. Pediatr Infect Dis J, 1995. 14(7): 588–94.
31) Zerr, D.M., et al., A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. Pediatrics, 1999. 103(4 Pt 1): 783–90.
32) Bryant, A.E., et al., The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis, 2015. 28(3): 231–9.
33) Weng, T.C., et al., Ibuprofen worsens Streptococcus pyogenes soft tissue infections in mice. J Microbiol Immunol Infect, 2011. 44(6): p. 418–23.
34) Guibal, F., et al., Effects of diclofenac on experimental streptococcal necrotizing fasciitis (NF) in rabbit. Arch Dermatol Res, 1998. 290(11): p. 628–33.
35) Roxburgh, C.S., et al., Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years. Arch Dis Child, 2008. 93(4): p. 316–8.
36) Byington, C.L., et al., An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis, 2002. 34(4): 434–40.
37) Elemraid, M.A., et al., Risk factors for the development of pleural empyema in children. Pediatr Pulmonol, 2015. 50(7): 721–6.
38) Hsieh, Y.C., et al., Increase in fitness of Streptococcus pneumoniae is associated with the severity of necrotizing pneumonia. Pediatr Infect Dis J, 2015. 34(5): 499–505.
39. Langhendries, J.P., [Paracetamol (acetaminophen) use in neonatology: a (re)appreciation of an old drug]. Arch Pediatr, 2015. 22(10): 1064–71.
40) Langhendries, J.P., et al., [Prostaglandins and the immune response at the intestinal submucosal level. A potential site for interference with the repeated use of paracetamol and ibuprofen at a young age?]. Arch Pediatr, 2015. 22(3): 311–9.

Korrespondenzadresse
Kim Dao
Division de Pharmacologie clinique
Service de Biomédecine
Rue du Bugnon 17
1011 Lausanne – CHUV
kim.dao@chuv.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.