

Deutsche ApothekerZeitung

Unabhängige pharmazeutische Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis

148. Jahrgang · 17.07.2008 · Nr. 29

Diskussion um sichere Paracetamol-Dosierung

Paracetamol ist ein wichtiges Arzneimittel zur Fiebersenkung und zur Behandlung von leichten bis mittelstarken Schmerzen. Seit Jahrzehnten in der klinischen Anwendung besticht es durch seine zuverlässige Wirksamkeit und das hohe Maß an Sicherheit. Ob-

Besonderheiten der Paracetamol-Dosierung im Kindes- und Erwachsenenalter

Von Konrad Heintze, Aachen

wohl das positive Nutzen-Risiko-Profil von Paracetamol lange bekannt ist, gibt es immer wieder Diskussionen um den Wirkstoff, die mit dem Risiko von Leberschäden bei Überdosierung, versehentlich oder gewollt in suizidaler Absicht, begründet werden. Gegenwärtig ist eine solche Auseinandersetzung in Deutschland im Gange, die auf zwei

Schauplätzen ausgetragen wird, zum einen, weil in jüngster Zeit Packungsgrößen mit mehr als 10 g Paracetamol unter die Rezeptpflicht gestellt worden sind, zum anderen, weil die Dosierungsempfehlungen noch weiter nach unten korrigiert werden sollen. Dieser Beitrag soll dazu dienen, einige der Diskussionspunkte aufzugreifen und hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu bewerten.



Photo: SPL/Agentur Focus

KEINE GEFAHR FÜR SÄUGLINGE UND KINDER BIS ZU NEUN JAHREN? Folgt man der Argumentation einiger Experten, dann ist selbst bei den bislang üblichen Dosierungsempfehlungen von Paracetamol in dieser Altersgruppe nicht mit Leberschäden zu rechnen. Die jetzt vom BfArM empfohlenen Anpassungen sollen vor allem bei jüngeren Kindern die Gefahr einer Unterdosierung bergen.

Es besteht bislang Konsens, dass Jugendliche und Erwachsene Paracetamol-Einzeldosierungen von 500 mg bis 1.000 mg erhalten, wobei eine Tagesgesamtdosis von 4.000 mg nicht überschritten werden sollte. Diese Dosierungsempfehlung hat einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu den toxischen Grenzdosierungen beim Lebergesunden (> 10 g Paracetamol). Ein besonderes Problem ist die Dosierung von Paracetamol bei Säuglingen, Klein- und Schulkindern, die immer wieder Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion ist [18, 23, 34].

Bei Kindern unterdosiert?

Klinische Studien in den letzten zehn Jahren haben gezeigt, dass Paracetamol bei Kindern oft nicht ausreichend hoch dosiert wird. Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse stehen im Gegensatz zur jetzt angestrebten Dosisreduktion (s. S. 65). Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die seit Ende der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts publiziert worden sind, zeigen, dass die bisher empfohlenen Dosierungen zu niedrig sind. Arana und Mitarbeiter haben 2001 eine Dosierungsempfehlung für Säuglinge veröffentlicht, die auf der Auswertung einer großen Zahl von verfügbaren Untersuchungen beruht (Tab. 1).

Wenn man diese Empfehlung für die rektale Gabe betrachtet, fallen drei Dinge auf:

Neue Dosierungsempfehlungen für Paracetamol-haltige Zubereitungen

Mit Schreiben vom 14. Mai 2008 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte alle sprechend der neuen Erkenntnisse anzupassen. Die Kinderdosierungen (6 Monate - 12 Jahre) sind pharmazeutischen Unternehmer, die Paracetamol-haltige Arzneimittel in den Verkehr bringen, auf nach unten korrigiert worden. Die neuen Empfehlungen hat Apotheker Heiko Nietzke von der Zentralapotheke des Allgemeinen Krankenhauses Viersen in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Körpergewicht	Alter	Suppositorien (Zäpfchen)			Lösung, Sirup, Susp. (200 mg/5 ml = 1 Meßl.)			Tabletten, Brausetabletten, Kapseln, Brausegranulat			
		Einzel-dosis der Supp.	Erhaltungsdosis	Anzahl der Supp.	Maximale Tagesdosis (24 St.)	Anzahl der Supp.	Einzel-dosis (ML)	Maximale Tagesdosis (24 St.)	Einzel-dosis	Anzahl	Maximale Tagesdosis (24 St.)
3 – 4 kg	jünger als 3 M.	75 mg	1 alle 8 – 12 h	1	150 mg	2					
4 – 5 kg	jünger als 3 M.	75 mg	1 alle 6 – 8 h	1	225 mg	3					
4 kg	älter als 3 M.	75 mg	1 alle 6 – 8 h	1	225 mg	3					
5 – 6 kg	älter als 3 M.	75 mg	1 alle 6 h	1	300 mg	4					
7 – 8 kg	6 – 9 Monate	125 mg	1	1	375 mg	3					
7 – 9 kg	6 – 12 Monate						100 mg	1/2 ML	400 mg	2 ML	
9 – 12 kg	9 Monate – 2 Jahre	125 mg	1	1	500 mg	4					
10 – 12 kg	1 J. – 2 J.										
13 – 16 kg	2 J. – 4 J.	250 mg	1	1	750 mg	3					
13 – 18 kg	2 J. – 5 J.	250 mg	1	1	1000 mg	4					
17 – 25 kg	4 J. – 8 J.	250 mg	1	1	1500 mg	3					
19 – 25 kg	5 J. – 8 J.	500 mg	1	1	2000 mg	4					
26 – 32 kg	8 J. – 11 J.	500 mg	1	1	4000 mg	8 zu 500 mg					
33 – 43 kg	11 J. – 12 J.	500 mg	1	1	1000 mg	4 zu 1000 mg					
ab 43 kg	ab 12 J.	500 – 1000 mg	1 – 2 zu 500 mg	1 zu 1000 mg	2000 mg	4 zu 1000 mg					
							100 mg	1/2 ML	400 mg	2 ML	
							150 mg	3/4 ML (+)	600 mg	3 ML	
							200 mg	1 ML	800 mg	4 ML	
							300 mg	1 1/2 ML	1200 mg	6 ML	
							400 mg	2 ML	1600 mg	8 ML	
							250 mg	1/2	1000 mg	2 (4 x 1/2)	
							250 mg	1/2*)	1000 mg	2 (4 x 1/2)	
								Ausnahme:	1500 mg	3 (6 x 1/2)	
										mind. 4 Std. Abstand	
							500 mg	2 1/2 ML (#)	2000 mg	10 ML	
							500 – 1000 mg				
							1000 mg				
							500 mg	1	2000 mg	4	
							500 – 1000 mg	1 – 2	4000 mg	8	
							1000 mg	1 – 2	4000 mg	8	

+) Falls die Dosierteilung ermöglicht, #) für diese Altersgruppe sind andere Darreichungsformen eventuell besser geeignet

*) andere Darreichungsformen sind für diese Patientengruppe unter Umständen vorteilhafter, da sie eine genauere Dosierung ermöglichen

Quelle: Mustertext des BfArM für Fach- und Gebrauchsinformation von Arzneimitteln, die Paracetamol enthalten. Zugang über: <https://sunset-clause.dimdi.de/Mustertexte/Fachinfo: http://sunset-clause.dimdi.de/muster/OBFM3A1C51B501C8CA23.rtf>
Gebrauchsinformation: <http://sunset-clause.dimdi.de/muster/OBFM28D809E901C8CA23.rtf>

Tab. 1: Dosierungsempfehlungen für Säuglinge bei rektaler Applikation [5]

Altersgruppe	Initialdosis	Erhaltung		Maximale Tagesdosis	Therapiedauer bei maximaler Tagesdosis
	[mg/kg]	Dosis [mg/kg]	Intervall [h]	[mg/kg/d]	[h]
Frühgeborene 28. – 32. Woche	20	15	12	35	48
Frühgeborene 32. – 36. Woche	30	20	8	60	48
0 – 3 Monate	30	20	8	60	48
> 3 Monate	40	20	6	90	72

- Es wird eine Initialdosis empfohlen, die in Abhängigkeit von der Altersgruppe bis zu doppelt so hoch ist wie die Erhaltungsdosis.
- Bei Säuglingen, die älter sind als 3 Monate, wird eine Tagesmaximaldosis von bis zu 90 mg/kg als zulässig betrachtet.
- Die Tagesmaximaldosis sollte nicht länger als zwei bis drei Tage gegeben werden.

Einen besonderen Beitrag zur Entwicklung der obengenannten Dosierungsempfehlung spielt die Studie von van Lingen und Mitarbeitern [34]. Bei Untersuchungen an Neugeborenen hat diese Gruppe herausgefunden, dass die gleiche Dosis Paracetamol (20 mg/kg) zu sehr unterschiedlichen Serumkonzentrationen führt und vor allem nicht immer Konzentrationsbereiche erreicht, die mit der therapeutischen Wirksamkeit korrelieren. Diesem Problem kann durch Gabe einer höheren Starterdosis, im genannten Fall 30 mg/kg, abgeholfen werden.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommt eine Untersuchung von Anderson et al., die darauf abgezielt hat, eine Dosierungsempfehlung zu modellieren, bei der das Erreichen einer Zielkonzentration von 10 mg/l bei 50% aller behandelten Kinder gewährleistet ist [4]. Die resultierende Empfehlung ist der in Tabelle 1 dargestellten ähnlich. Der Unterschied zwischen beiden Vorschlägen besteht darin, dass Anderson und Mitarbeiter die Kategorien Neugeborenes, Säugling mit einem Monat, Säugling ab drei Monate betrachtet haben. So empfehlen sie für das einen Monat alte Kind bereits eine Tagesmaxi-

maldosis von 80 mg/kg/24 h. Diese Untersuchungen zeigen, dass schon die alten Dosierungsempfehlungen von 10 bis 15 mg/kg und nicht mehr als 60 mg/kg/24 h relativ niedrig dosiert sind, so dass das Risiko nicht ausreichender Wirkung relativ groß wird, zumal eine Initialdosis nicht erlaubt wird, die für das Erreichen wirksamer Spiegel jedoch wichtig ist.

Wie hoch ist das Nebenwirkungsrisiko ...

Das Nebenwirkungsrisiko selbst ist bei Paracetamol niedrig, wie auch das Risiko unerwünschter Wechselwirkungen. Das einzige Risiko, über welches immer wieder diskutiert wird, ist die Lebertoxizität von Paracetamol insbesondere im Falle von Überdosierungen.

... bei Jugendlichen und Erwachsenen?

Für lebergesunde Jugendliche und Erwachsene liegt die toxische Grenzdosis bei 8 bis 10 g Paracetamol bei akuter Überdosierung, was für einen Menschen mit einem Körpergewicht von 65 kg einer Dosis von 123 bis 153 mg/kg entspricht. Fatale Ausgänge sind in der Regel erst bei Dosierungen ab 15 g (= ca. 230 mg/kg bei einem Körpergewicht von 65 kg) zu erwarten [11].

Bei Menschen mit Lebererkrankungen wird diese Grenze niedriger angesetzt, wobei vor allem bei chronischen Alkoholikern unklar ist, ob das auf sie auch zutrifft. Kuffner et al. haben keinen Zusammenhang zwischen chronischem

Alkoholismus und Paracetamol-bedingtem Leberschaden bei wiederholter Gabe des Analgetikums nachweisen können [19]. Diese Auffassung wird durch Heard et al. für die Kurzzeitanwendung (= 3 Tage) bei moderaten Trinkern bestätigt [14]. Nach einer Behandlungsdauer von elf Tagen ist es im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALAT) gekommen, der allerdings in keinem Fall klinisch relevant im Sinne klinischer Zeichen einer Lebertoxizität gewesen ist. Diese Beobachtungen sollte man vor allem bei notwendigen Langzeittherapien berücksichtigen.

Patienten mit reduziertem Glutathion-Pool sind stärker gefährdet. Es ist gezeigt worden, dass unter anderem Patienten mit einer Anorexia nervosa zu dieser Risikogruppe zählen [35]. Neben dem Problem der akuten Überdosierung wird immer wieder diskutiert, ob eine Langzeitanwendung therapeutischer Dosierungen von Paracetamol ebenfalls zu Leberschädigungen führen kann. In einer Auswertung von sieben klinischen Studien, in denen Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen bis zwölf Monaten mit 1950 bis 4000 mg Paracetamol pro Tag behandelt worden sind, hat sich gezeigt, dass die verwendeten Dosierungen auch bei längerer Anwendung keine hepatotoxischen Komplikationen, einschließlich Leberversagen, hervorgerufen haben [20]. Bei 1039 Patienten haben vor Behandlungsbeginn Transaminasenaktivitäten innerhalb des Referenzbereiches gelegen. Bei

82,6% dieser Patienten hat sich während der Therapie auch nichts an diesem Zustand geändert. Von den verbleibenden 17,4% haben lediglich 10 Patienten (= 0,96%) eine Erhöhung der ALAT auf das mehr als Dreifache der Obergrenze des Referenzbereiches aufgewiesen. Acht von ihnen haben eine Wiederholungsuntersuchung gehabt und bei allen ist der Befund reversibel gewesen. Von den 181 Patienten, die während der Therapie eine ALAT-Erhö- hung entwickelt haben, haben 91% bei einer Wiederholungs- untersuchung normale Werte gehabt. Diese Zusammenfas-

sung illustriert, dass es augen- scheinlich bei langzeitiger An- wendung von Paracetamol in Dosierungen bis 4 g am Tag nur ein geringes hepatotoxisches Risiko gibt.

Einzelfälle von Leberfunktions- störungen unter therapeuti- schen Dosierungen von Par- acetamol ändern an dieser Be- wertung nichts Grundsätz- liches, da es sich in einem Fall zum Beispiel um eine aller- gische Reaktion auf Paracet- amol, die sich als Arzneimittel- hepatitis manifestiert hat, ge- handelt hat [30], in zwei weite- ren Fällen um idiosynkratische Hepatitiden, bei denen die

Beteiligung von Interferon α als Auslöser nicht ausgeschlos- sen werden konnte [12], und vier Fälle mit Transaminase- erhöhungen unter therapeuti- schen Paracetamol-Dosierun- gen, zwei davon in Kombina- tion mit anderen Arzneimitteln, die ähnliche Auswirkungen haben können (Bolesta et al. 2002) [7]. Die Untersuchung von Bolesta und Haber legen nahe, dass es sich möglicher- weise auch um Auswirkungen einer allergischen Reaktion und nicht um lebertoxische Wirkun- gen von Paracetamol auf der Basis seines zytotoxischen Me- taboliten (NAPQI) handelt.



Stellungnahme des BfArM

Keine Änderung der Tageshöchstdosis

Die Umsetzung der BfArM-Bekanntmachung vom 14. Mai 2008 liegt in der allgemeinen Verant- wortung des jeweiligen pharma- zeutischen Unternehmers, nur solche Arzneimittel in den Ver- kehr zu bringen, die dem aktuel- len Erkenntnisstand hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklich- keit entsprechen. Dieser hat die Texte nach §11 und §11a AMG für seine Produkte an den jeweils gültigen wissenschaftlichen Er- kenntnisstand, der sich in den ak- tuellen Mustertexten widerspie- gelt, anzupassen.

Nach Sichtung der wissenschaft- lichen Literatur wurden die Mus- tertexte überarbeitet, wobei sich aus fachlicher Sicht hinsichtlich der Dosierungsrichtlinien keine Änderung ergeben hat.

Es wurde auch bisher die Tages- höchstdosis mit 60 mg/kg Kör- pergewicht angegeben. Die Emp- fehlung zur Einzeldosis von Par- acetamol wird seit vielen Jahren mit 10 – 15 mg pro kg Körperge- wicht (mg/kg KG) gegeben. Auf- grund der Angabe von Gewichts- bereichen kam es jedoch bei Verwendung der bis Herbst 2007 gültigen Dosierungstabellen der informierenden Texte gemäß §§ 11 und 11a AMG immer wieder

zu Unterschreitungen oder auch Überschreitungen der empfohle- nen Dosis. Daher wurde ent- schieden – wissend um das he- patotoxische Potenzial von Par- acetamol – die Tabellen so zu ge- stalten, dass die Tageshöchstdosis von 60 mg/kg KG auch für das jeweils untere angegebene Ge- wicht keinesfalls überschritten wird. Dies führt jedoch dazu, dass die höheren Gewichtsgrup- pen nicht bis zur Maximaldosis therapiert werden, so dass die Anzahl der Gewichtsklassen er- höht werden musste.

Überdosierungen, insbesondere bei der Anwendung von Paracetamol über mehrere Tage, können auch bei Gesunden zu einer Le- berschädigung führen. Da es sich bei Paracetamol-haltigen Arznei- mitteln weitgehend um nicht ver- schreibungspflichtige (OTC) Arz- neimittel handelt und von den pharmazeutischen Unternehmern unterschiedliche Darreichungs- formen mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen für Par- acetamol in den Verkehr gebracht werden, war es wesentlich, dass für alle auf dem Markt befind- lichen Darreichungsformen, so- wie für die verschiedenen Ge- wichtsklassen/Altersklassen

durchgehend Dosierungsempfeh- lungen für eine sichere Anwen- dung festgelegt wurden.

Aus den oben genannten, dem Sicherheitsaspekt Rechnung tra- genden Gründen, wurde die Über- arbeitung der Tabellen im Muster- text erforderlich.

Da die meisten pharmazeutischen Unternehmer eine entsprechende Anpassung der Texte entweder bereits durchgeführt haben bzw. in nächster Zeit durchführen wer- den, ist davon auszugehen, dass unterschiedliche Dosierungsemp- fehlungen in Kürze nicht mehr vor- liegen sollten.

Eine Häufung von Berichten über Leberschädigungen bei Säuglin- gen und Kindern bis 12 Jahren über einen Zeitraum von 1990 bis jetzt ergibt sich aus der Neben- wirkungsdatenbank des BfArM nicht.

Bei Einhaltung der gültigen Dosie- rungsempfehlungen in den zuge- lassenen Indikationen sind Par- acetamol-haltige Arzneimittel wirk- sam und unbedenklich.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizin- produkte, Pressestelle
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn



Verwirrender Verbraucherschutz

Bene, der Hersteller des Paracetamol-haltigen Fertigarzneimittels Benuron®, wehrt sich in ganzseitigen Anzeigen gegen eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorgenommene Änderung der Dosierungsempfehlungen für Paracetamol. Er

weigert sich, seine Gebrauchs- und Fachinformationen an diese Änderung anzupassen. Was ist geschehen?



Mitte Mai 2008 hatte das BfArM dazu aufgefordert, die Gebrauchs- und Fachinformationen aller Paracetamol-haltiger

Fertigarzneimittel an das neue Muster mit Stand vom 31. Januar 2008 anzupassen. Die Anpassungen beziehen sich auf die Dosierungsangaben für Kinder im Alter von sechs Monaten bis zu zwölf Jahren. Konkret wurden die Einzelgaben und Tageshöchst Dosen insbesondere bei Paracetamol-haltigen Lösungen, Sirup oder Saft nach unten korrigiert. Sollte nach der alten Empfehlung beispielsweise bei einem sechs bis zwölf Monate alten Kind eine Tagesdosis von 600 mg Paracetamol bei Verwendung eines Saftes nicht überschritten werden, gilt jetzt eine maximale Tagesdosis von 400 mg. Wird ein zehn Monate altes Kind allerdings mit Paracetamol-haltigen Suppositorien behandelt, darf es nach wie vor pro Tag viermal 125 mg Paracetamol erhalten, als vertretbare maximale Tagesdosis werden hier 500 mg angesehen.

Verschiebungen in der Tageshöchstdosis ergeben sich vor allem durch Zuordnung zu neuen Altersgruppen. Die Einteilung in Gruppen von 1 bis 3 Jahre, 3 bis 6 Jahre, 6 bis 9 Jahre und 9 bis 12 Jahre wurde verlassen. Stattdessen gibt es unterschiedliche Gruppeneinteilungen je nach Darreichungsform: beispielsweise 9 Monate bis 2 Jahre oder 2 Jahre bis 4 Jahre bei Suppositorien, 6 bis 12 Monate, 1 bis 2 Jahre, 2 bis 5 Jahre beim Saft. Auf den ersten Blick komplett verwirrend. Mehr Klarheit zumindest auf den zweiten Blick verschafft die Übersichtstabelle von Apotheker Heiko Nietzke auf S. 65. Die Anpassungen sollen dem vorbeugenden Gesundheitsschutz dienen und werden insbesondere mit der Gefahr einer möglichen Überdosierung und dem damit verbundenen Risiko einer Leberschädigung begründet. Das BfArM betont (s. Stellungnahme), dass es keine Änderung der Dosierungsrichtlinien gegeben habe, nach wie vor gelte eine Tageshöchstdosis von 60 mg/kg Körpergewicht. Bei den alten Tabellen sei es jedoch in den verschiedenen Gewichtsbereichen immer wieder zu Über- und Unterschreitungen dieser Tageshöchstdosis gekommen. Ob die BfArM-Aufforderung zur Änderung der Gebrauchs- und Fachinformationen auch umgesetzt wird, liegt in dem Verantwortungsbereich der Hersteller. Einige sind der Aufforderung schon gefolgt. Die Firma Bene sieht allerdings keinerlei wissenschaftliche Grundlage für eine solche Anpassung. Sie befürchtet sogar, dass es bei Befolgung der neuen Do-

sierungsempfehlungen zu Unterdosierungen kommen kann. Wenn dann beispielsweise ein Kind aufgrund von Fieberkrämpfen zu Schaden kommen würde, hätte dies haftungsrechtliche Konsequenzen für den Hersteller. Bene lehnt daher eine von der Zulassung abweichende Dosierungsempfehlung in den einzelnen Altersgruppen ab. Sie beruft sich auf Experten wie Prof. Dr. Konrad Heintze (s. nebenstehender Artikel), der die Tageshöchstdosis von 60 mg/kg Körpergewicht an sich schon für tendenziell zu niedrig hält. Seiner Meinung nach ist die Gefahr der Leberschädigung bei Kindern bis zu neun Jahren gering, die Gefahr einer Unterdosierung gerade bei jüngeren Kindern unter den neuen Empfehlungen dafür umso größer. Wenn dem so ist, dann hat das BfArM mit seiner Aufforderung nicht nur Verwirrung gestiftet. Es hätte dann auch eine Maßnahme zum gesundheitlichen Verbraucherschutz getroffen, mit der diejenigen, die geschützt werden sollten, potenziell gefährdet werden.

Bleibt die Frage, warum nicht vor dem Hintergrund der besonderen Kinetik von Paracetamol bei Neugeborenen und Kindern eine Diskussion um wissenschaftliche Erkenntnisse geführt wird, die Prof. Heintze in dem auf diesen Seiten veröffentlichten Artikel ausführlich darlegt. Deren Ergebnis könnte dann tatsächlich dazu beitragen, die Behandlung mit Paracetamol sicherer zu machen.

Doris Uhl
Redakteurin der
Deutschen Apotheker Zeitung

... bei Kindern?

Die Erfahrungen aus den Überdosierungen bei Jugendlichen und Erwachsenen sind meist ungeprüft auf jüngere Kinder übertragen worden. Es ist aber, wenn man die Publikationen zu diesem Thema aus den letzten Jahren ansieht, auffällig, dass diese Übertragung nicht korrekt ist. Jüngere Kinder, ausgenommen Früh- und Neugeborene, scheinen weniger empfindlich gegen

die toxischen Effekte von Paracetamol zu sein als Jugendliche und Erwachsene.

Dieses Phänomen ist vorwiegend mit Unterschieden in den Verteilungsräumen und im Stoffwechsel von Paracetamol bei Kindern begründet. Paracetamol ist ein Wirkstoff, der sich im Extrazellulärwasser verteilt. Dieser Verteilungsraum ist bei Kindern deutlich größer als beim Erwachsenen und gleicht sich erst beim Übergang zum Jugendlichen an die

Verhältnisse beim Erwachsenen an, d.h. eine Dosis Paracetamol verteilt sich über einen viel größeren Raum, was zumindest zum Teil erklärt, warum der Aufbau von klinisch relevanten Serumspiegeln bei kleinen Kindern so variabel ist. Neben den Unterschieden in den Verteilungsräumen gibt es Besonderheiten im Arzneistoffmetabolismus bei Kindern, die für den Stoffwechsel von Paracetamol und insbesondere für dessen toxischen Metabo-

liten von Bedeutung sind. Die Reaktionen des oxidativen Stoffwechsels reifen innerhalb der ersten drei Monate nach der Geburt aus [13, 22]. Die oxidative Kapazität ist beim Neugeborenen am niedrigsten, erreicht ihren Höhepunkt ab dem dritten Lebensmonat und sinkt im Laufe der späten Kindheit auf das Niveau des Erwachsenen ab [21, 31]. Die Syntheserate für den toxischen Metaboliten von Paracetamol beträgt beim Neugeborenen ca. 10% der Rate des Erwachsenen. Das Glutathion-abhängige Entgiftungssystem hat jedoch ausreichend Kapazität, um diesen NAPQI-Metaboliten zu entgiften, unter der Voraussetzung, dass das Kind keine Mangelzustände, insbesondere an Aminosäuren für die Glutathionsynthese, aufweist [10]. Für den Stoffwechsel von Paracetamol wesentlich interessanter ist die Entwicklung der Phase-II-Reaktionen, wobei das Hauptaugenmerk auf der Entwicklung des Verhältnisses von Sulfatierung und Glucuronidierung liegt [1, 10, 13, 25, 26, 27]. In der frühen Kindheit wird Paracetamol in viel stärkerem Maße sulfatiert als glucuronidiert, bei vergleichbarer Eliminationskonstante bei Kindern und Erwachsenen. Dieses Verhältnis von Sulfatierung und Glucuronidierung bleibt ungefähr bis zum Ende des neunten Lebensjahres erhalten [13, 33]. Konjugationen an Cystein oder Mercaptursäure spielen eine untergeordnete Rolle. Weitere Daten zur metabolischen Kapazität und zum Ausmaß der Glutathionsynthese bei Kindern sind zusammengefasst in den Literaturstellen 8, 9, 16, 24 und 32.

Welche Bedeutung haben diese Besonderheiten?

Eine Beobachtungsstudie hat gezeigt, dass Kinder, die nicht älter als sieben Jahre sind, bei Paracetamol-Dosierungen bis 200 mg/kg keine Zeichen der Lebertoxizität entwickeln. Es handelt sich dabei um einen Dosisbereich, der bei Jugendlichen und Erwachsenen zu schweren Störungen führen würde. Alander und Mitarbeiter haben eine retros-

pektive Analyse über einen 10-Jahres-Zeitraum mit folgenden Ergebnissen publiziert [2]:

- Von allen Kindern (n = 322, 1–17 Jahre alt), bei denen eine Paracetamol-Überdosierung berichtet worden ist, entwickelten 8,4 % einen hepatzellulären Schaden. Nur einer der 27 Patienten mit diesem Problem war jünger als neun Jahre (3 Jahre, 163 mg/kg) und erholte sich unter Acetylcysteingabe vollständig.
- In der Gruppe der Kinder unter neun Jahren entwickelte kein Kind, dessen Überdosierung auf einen Medikationsfehler zurückzuführen war, Lebersymptome.
- Risikofaktoren für einen Leberzellschaden bei Kindern durch Paracetamol-Überdosierung waren:
 - Alter zwischen 10 und 17 Jahren,
 - gewollte Überdosierung (z.B. suizidale Absicht),
 - Dosierungen > 150 mg/kg und
 - medizinische Versorgung später als 24 Stunden nach der Einnahme.

Diese Beobachtungen sind durch Isbister und Mitarbeiter bestätigt worden, die gezeigt haben, dass Kinder unter sechs Jahren bei Überdosierungen bis 200 mg/kg keine Leberzellschädigung entwickeln [17]. Aus Sicherheitsgründen wird vorgeschlagen, bei Verdacht auf Dosierungen ≥ 200 mg/kg und Serumkonzentration von ≥ 225 mg/l zwei Stunden nach Aufnahme von Paracetamol symptomatisch zu behandeln, um die Entwicklung eines Leberschadens zu vermeiden [28]. Diese Empfehlung wird durch Anderson et al. bestätigt, die gezeigt haben, dass das Nogramm von Rumack und Matthew an der Vier-Stunden-Grenze für Kinder nicht repräsentativ ist [3]. Eine im Zusammenhang mit der Lebertoxizität von Paracetamol immer wieder zitierte Fallserie ist nicht repräsentativ für das Geschehen [15]. Wenn man diese Fälle betrachtet, sollte man es eingedenk der Tatsache tun, dass die empfohlene Tagesmaximaldosis hier zum Teil erheblich

und/oder über einen längeren Zeitraum überschritten worden sind. Es ist nicht auszuschließen, dass das Risiko toxischer Effekte bei Säuglingen und Kleinkindern zunimmt, je länger im Bereich der Tagesmaximaldosis behandelt wird. Aus diesem Grund sind ja heute schon diese Zeitintervalle in der Empfehlung begrenzt. Ein weiterer Diskussionsgegenstand ist, ob fiebernde Kinder besonders gefährdet sind. Eine Studie, die 2004 publiziert worden ist, zeigt, dass diese Gruppe im Schnitt höhere Paracetamol-Serumkonzentrationen aufweist, aber diese Beobachtung nicht mit einem lebertoxischen Risiko einhergeht [29].

Zusammenfassung

Die verfügbaren Daten zur Dosierung und zur Bewertung des lebertoxischen Risikos von Paracetamol zeigen folgendes Bild:

- Die für Jugendliche und Erwachsene bislang empfohlene Dosierung ist therapeutisch sinnvoll und die empfohlene maximale Tagesdosis ist ausreichend weit von den toxischen Grenzdosierungen entfernt.
- Die für jüngere Kinder empfohlenen Dosierungen sind tendenziell sogar zu niedrig und beinhalten ein erhebliches Risiko von Therapieversagern.
- Die toxischen Risiken von Paracetamol bei Jugendlichen sind gut beschrieben und die Grenzdosierungen ausreichend definiert. Eine längerfristige Anwendung therapeutischer Dosierungen führt nicht zu einem erhöhten lebertoxischen Risiko, auch nicht bei moderatem, regelmäßigem Alkoholkonsum.
- Kinder unter neun Jahren sind auch bei erheblichen Überdosierungen von Paracetamol weniger gefährdet, Leberschäden zu entwickeln. Dieses geringere Risiko ist auf entwicklungsphysiologische Besonderheiten des Kindesalters, der Verteilungsräume und des Fremdstoffmetabolismus zurückzuführen. Nichtsdestoweniger sollen die empfohlenen Dosierungen strikt eingehalten werden.

Diese Beobachtungen zeigen deutlich, dass keine Notwendigkeit besteht, die bewährten Dosierungsempfehlungen für Paracetamol nach unten zu korrigieren. ◀

Konrad Heintze
Prof. Dr. med. em.
Abteilung Pharmakologie der
Medizinischen Fakultät der RWTH
Aachen

Literatur

- [1] Alam S. N., Roberts, R. J., and Fischer, L. J. Age-related differences in salicylamide and acetaminophen conjugation in man. *J Pediatr* 1977; 90 (1): 130–5.
- [2] Alander, S. W., Dowd, M. D., Bratton, S. L. et al. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr. Adolesc. Med* 2000; 154 (4): 346–350.
- [3] Anderson, B. J., Holford, N. H., Armishaw, J. C. et al. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr* 1999; 135 (3): 290–295.
- [4] Anderson, B. J., Woollard, G. A., and Holford, N. H. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 (2): 125–134.
- [5] Arana, A., Morton, N. S., and Hansen, T. G. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45 (1): 20–29.
- [6] Boehm, G., Teichmann, B., and Krumbiegel, P. Hepatic biotransformation capacity in low-birth-weight infants as measured with the [15N]methacetin urine test: influences of gestational age, postnatal age, and intrauterine growth retardation. *Biol Neonate* 1995; 68 (1): 19–25.
- [7] Bolesta, S. and Haber, S. L. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36 (2): 331–333.
- [8] Bond, G. R. Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (2): 149–152.
- [9] Bruckner, J. V. Differences in sensitivity of children and adults to chemical toxicity: the NAS panel report. *Regul. Toxicol. Pharmacol* 2000; 31 (3): 280–285.
- [10] Cresteil, T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* 1998; 15 Suppl 45–51.
- [11] Ellenhorn, M. J. Acetaminophen (Paracetamol). Chapter: 10, In: *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*; Ed(s): Ellenhorn, M. J. et al.; Edition: 2, Publisher: Williams & Wilkins, Baltimore, 1–21, 1997.
- [12] Fabris, P., Dalla, P. M., and de Lalla, F. Idiosyncratic acute hepatitis caused by paracetamol in two patients with melanoma treated with high-dose interferon-alpha. *Ann Intern Med* 2001; 134 (4): 345.
- [13] Gow, P. J., Ghabrial, H., Smallwood, R. A. et al. Neonatal hepatic drug elimination. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88 (1): 3–15.
- [14] Heard, K., Green, J. L., Bailey, J. E. et al. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (2): 283–290.
- [15] Heubi, J. E., Barbacci, M. B., and Zimmerman, H. J. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children [see comments]. *J Pediatr* 1998; 132 (1): 22–7.
- [16] Isbister, G., Whyte, I., and Dawson, A. Pediatric acetaminophen overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001a; 39 (2): 169–172.
- [17] Isbister, G., Whyte, I., and Dawson, A. Pediatric acetaminophen poisoning. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001b; 155 (3): 417–419.
- [18] Kaushal, R., Jaggi, T., Walsh, K. et al. Pediatric medication errors: What do we know? What gaps remain? *Ambul Pediatr* 2004; 4 (1): 73–81.
- [19] Kuffner, E. K., Dart, R. C., Bogdan, G. M. et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2001; 161 (18): 2247–2252.
- [20] Kuffner, E. K., Temple, A. R., Cooper, K. M. et al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (11): 2137–2148.
- [21] Leeder, J. S. Developmental aspects of drug metabolism in children. *Drug Information Journal* 1996; 30: 1135–1143.
- [22] Leeder, J. S. and Kearns, G. L. Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44 (1): 55–77.
- [23] Losek, J. D. Acetaminophen dose accuracy and pediatric emergency care. *Pediatr. Emerg. Care* 2004; 20 (5): 285–288.
- [24] Makri, A., Goveia, M., Balbus, J. et al. Children's susceptibility to chemicals: A review by developmental stage. *J Environ Health B Crit Rev* 2004; 7 (6): 417–435.
- [25] Miller, R. P., Roberts, R. J., and Fischer, L. J. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19 (3): 284–94.
- [26] Miners, J. O., Penhall, R., Robson, R. A. et al. Comparison of paracetamol metabolism in young adult and elderly males. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35 (2): 157–60.
- [27] Peterson, R. G. and Rumack, B. H. Pharmacokinetics of acetaminophen in children. *Pediatrics* 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 877–9.
- [28] Rumack, B. H. Acetaminophen overdose? A quick answer. *J Pediatr* 1999; 135 (3): 269–270.
- [29] Shaoul, R., Novikov, J., Maor, I. et al. Silent acetaminophen-induced hepatotoxicity in febrile children: does this entity exist? *Acta Paediatr* 2004; 93 (5): 618–622.
- [30] Shinzawa, H., Togashi, H., Sugahara, K. et al. Acute cholestatic hepatitis caused by a probable allergic reaction to paracetamol in an adolescent. *Tohoku J Exp Med* 2001; 193 (3): 255–258.
- [31] Spielberg, S. P. Opportunities for pediatric drug development: The knowledge bridge from basic science to clinical application. *Drug Information Journal* 1996; 30: 1145–1148.
- [32] Tenenbein, M. Acetaminophen: the 150 mg/kg myth. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (2): 145–148.
- [33] van der Marel, C. D., Anderson, B. J., van Lingen, R. A. et al. Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59 (3): 243–251.
- [34] van Lingen, R. A., Deinum, H. T., Quak, C. M. et al. Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66 (5): 509–515.
- [35] Zenger, F., Russmann, S., Junker, E. et al. Decreased glutathione in patients with anorexia nervosa. Risk factor for toxic liver injury? *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58 (2): 238–243.