ebminfo.at

Evidenzbasiertes Informationszentrum für ÄrztInnen

Rapid Review

Wird durch Paracetamol-Gabe bei Impfungen von Kindern der Antikörperspiegel gesenkt?

erstellt von Dr. Anna Glechner, Emma Persad BSc, Dr. Gernot Wagner, Megan Grace Van Noord

https://www.ebminfo.at/Paracetamol bei Impfungen von Kindern

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:
Glechner A., Persad E., Wagner G., Van Noord M., Wird durch Paracetamol-Gabe bei Impfungen von Kindern der Antikörperspiegel gesenkt? Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; Juni 2021. Available from:
https://www.ebminfo.at/ Paracetamol bei Impfungen von Kindern

Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es Studien, die zeigen, dass die Einnahme von Paracetamol während oder nach einer Impfung bei Kindern die Bildung von Antikörpern beeinträchtigt?

Ergebnisse

Studien

Wir fanden fünf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die untersuchten, ob Paracetamol, wenn es Kindern vor, während oder nach einer Impfung verabreicht wird, Einfluss auf den Antikörper (AK)-Spiegel hat (1-5). Untersucht wurde der AK-Spiegel nach einer Sechsfachimpfung (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hepatitis B und Haemophilus influenzae) und einzelnen Impfungen zum Schutz vor einer Influenza-, Meningokokken- und Pneumokokken-Infektion. Zwei Studien mit unklarem Bias-Risiko wurden methodisch besser durchgeführt (1, 2), in drei Studien (3-5) mit hohem Bias-Risiko fehlten Basiswerte über den AK-Spiegel zu Beginn der Studie. Die Ergebnisse der zwei methodisch besseren Studien sind in Tabelle 2 dargestellt. In vier von fünf Studien wurde der Anteil der Kinder mit Seroprotektion gemessen. Eine Seroprotektion liegt vor, wenn der AK-Spiegel ausreichend hoch ist, um einen moderaten Schutz (≥ 50 Prozent) gegen eine Infektion zu bieten.

Resultate

Influenza-Impfung

- Ein RCT mit unklarem Bias-Risiko (1) untersuchte 118 Kinder nach einer Influenza-Impfung. Er zeigte, dass der Anteil der Kinder mit seroprotektivem AK-Spiegel ähnlich stark anstieg, unabhängig davon, ob Paracetamol eingenommen wurde oder Placebo (siehe Tabelle 2).

Sechsfachimpfung

- Was den AK-Spiegel nach einer Sechsfachimpfung betrifft, zeigten drei Studien (2-4) mit 1368 Kindern ähnlich hohe Seroprotektionsraten in der Paracetamol- und in der Kontrollgruppe. In einer vierten Studie, in der keine Seroproktionsraten angegeben waren, erhielten 59 Kinder eine Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung. Es zeigten sich bezüglich des AK-Spiegels nach Impfung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (5).

Meningokokken-Impfung

- In einer der beiden methodisch besseren Studien mit 372 Kindern wies ein hoher Prozentsatz der Kinder nach drei Teilimpfungen oder der Auffrischungsimpfung einen seroprotektiven AK-Spiegel gegen Oberflächenantigene der Meningokokken auf – unabhängig davon, ob Paracetamol

eingenommen wurde oder nicht (Tabelle 2). Gegen „Factor H binding protein“ entwickelten 100 Prozent der Kinder einen Titer von ≥ 5 und damit eine Seroprotektion.

Pneumokokken-Impfung

- Zwei Studien mit insgesamt 927 Kindern zeigten, dass ein ähnlich hoher Anteil der Kinder nach drei Teilimpfungen oder der Auffrischungsimpfung einen seroprotektiven AK-Spiegel gegen Pneumokokken aufwies, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Paracetamol (2, 4). Die Ergebnisse der methodisch besseren Studie (2) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Vertrauen in das Ergebnis

Wir beurteilten das Vertrauen in die Ergebnisse auf Basis eines der zwei methodisch besseren RCTs (1, 2).

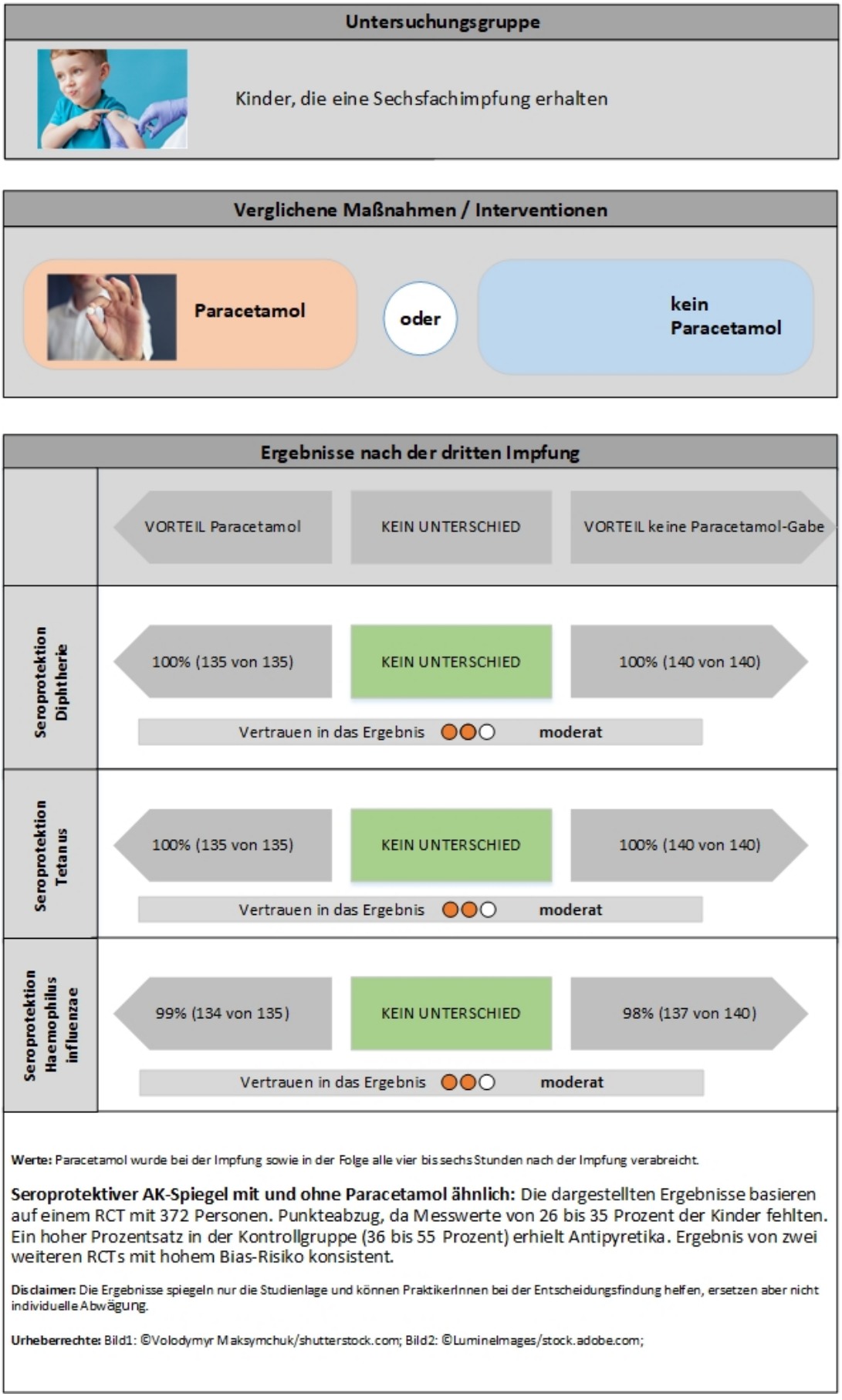
2 von 3 = moderat

Diphtherie-Tetanus-Pertussis-, Haemophilus-influenzae-, Pneumokokken- und Meningokokken-Impfung: Laut Ergebnissen ist der Anteil der Personen mit seroprotektivem AK-Spiegel oder Serokonversion nach der dritten Teilimpfung und der Auffrischungsimpfung ähnlich – unabhängig davon, ob Paracetamol eingenommen wurde oder nicht. Aufgrund des geringen Volumens der Blutproben konnten nicht für alle Kinder Messungen durchgeführt werden. Da für 26 bis 35 Prozent der Kinder Messwerte fehlen, stuften wir das Vertrauen in das Ergebnis als moderat ein. Die Ergebnisse stimmen mit anderen Studien überein, die ein höheres Verzerrungsrisiko haben.

1 von 3 = niedrig

Influenza-, Hepatitis- und Polio-Impfung: Eine Impfung gegen Hepatitis und das Poliovirus erfolgte im Rahmen der Sechsfachimpfung. Die Studien ergaben, dass der Anteil der Personen mit seroprotektivem AK-Spiegel nach einer, zwei (Influenza) oder mehreren Teilimpfungen (Hepatitis, Polio) ähnlich war, unabhängig davon, ob Paracetamol eingenommen wurde oder nicht. In jener Studie, in der Kinder eine Influenza-Impfung erhielten, war die Zahl der Teilnehmenden zu gering. In der größeren Studie konnten für den AK-Spiegel nach der Auffrischungsimpfung gegen Hepatitis B Daten von nur 52 Prozent der Kinder ausgewertet werden, da das Blutvolumen zu gering war und nicht für alle Messungen reichte. Für den AK-Spiegel gegen das Poliovirus fanden sich nur Daten nach der dritten Teilimpfung. Daher stuften wir das Vertrauen in das Ergebnis als niedrig ein. Ergebnisse anderer Studien, die Sechsfachimpfungen untersuchten, kamen hinsichtlich des Einflusses von Paracetamol auf den AK-Spiegel gegen Hepatitis B und Poliovirus zu einem ähnlichen Schluss.

Abbildung 1: Ergebnisse im Überblick



Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: PubMed, Cochrane Library, Scopus und UpToDate. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings System) der National Library of Medicine ab. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 22. Februar 2021. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Review sind auf unserer Website abrufbar: **http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf**

Einleitung

Ein wichtiger Grund für eine zögerliche Haltung gegenüber Impfungen ist die Sorge vor Schmerzen während und nach der Impfung (6). Bei Kindern gibt es Hinweise darauf, dass Stillen während des Impfens, topische Applikation von Lokalanästhetika und süß schmeckende Lösungen Schmerzen während und nach der Impfung verringern können (7). Um Schmerzen und andere Impfreaktionen wie Fieber zu verringern, werden Kindern oft auch Schmerzmittel verabreicht. Ausgehend vom Wirkmechanismus der Schmerzmittel stellt sich die Frage, ob diese auch die Antikörperbildung und damit die Wirksamkeit nach einer Impfung negativ beeinflussen (8). In unserem Rapid Review untersuchten wir den Einfluss von Paracetamol auf die Bildung von Antikörpern (AK) bei Kindern, die eine Impfung erhielten.

Resultate

Studien

Wir fanden fünf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu der Frage, ob die Einnahme von Paracetamol kurz vor und nach der Impfung die AK-Bildung beeinflusst (1-5). Keine der Studien untersuchte, ob trotz Impfung nach der Gabe von Paracetamol häufiger Infektionen auftreten als ohne Schmerzmittel. Alle bis auf eine Studie aus dem Jahr 1988 (5) untersuchten den Anteil jener Kinder, die nach der Impfung eine Seroprotektion erreichten. Der Cut-off-Level für die Seroprotektion wird in der Regel als Antikörperspiegel definiert, bei dem die Wahrscheinlichkeit, vor einer Infektion geschützt zu sein, mindestens 50 Prozent beträgt. Dieser Wert kann aber je nach Antikörperspiegel auch höher sein (9).

Die fünf im vorliegenden Rapid Review berücksichtigten Studien – veröffentlicht zwischen 1988 und 2017 – enthalten Daten von insgesamt 1563 Kindern, die entweder Paracetamol erhielten oder kein Schmerzmittel. Paracetamol wurde verabreicht, um das Auftreten von Fieber zu verhindern oder Schmerzen bei und nach Impfungen zu lindern. Untersucht wurden Kinder im Alter zwischen zwei Monaten und vier Jahren. In einer Studie erhielten Kinder während der bis zu drei Jahre dauernden Studie eine Influenza-Impfung (1). In drei Studien (2-4) bekamen sie einen Sechsfachimpfstoff verabreicht (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hepatitis B und Haemophilus influenzae) und in zwei dieser drei Studien zusätzlich eine Pneumokokken-Impfung (2, 3) sowie

eine Meningokokken-Impfung (2). Eine Studie aus dem Jahr 1988 verabreichte eine Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung. Eine Übersicht über die verwendeten Impfstoffe und -intervalle findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Impfstoffe und Dosis-Intervalle

Studie (Autor und Jahr) **N**	**Impfstoffe**	**Dosis-Intervalle**
Walter 2017 (1) N=118	• Influenza	1 Impfung im Alter von 0,5 bis 4 Jahren
Prymula 2014 (2) N=372	• Meningokokken • Pneumokokken • Sechsfachimpfstoff: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliovirus, Hepatitis B, Haemophilus influenzae	3 Teilimpfungen und 1 Auffrischungsimpfung im Alter von 2, 3, 4 und 12 oder 15 Monaten
Prymula 2009 (3) N=459	• Pneumokokken • Sechsfachimpfstoff: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliovirus, Hepatitis B, Haemophilus influenzae	3 Teilimpfungen und 1 Auffrischungsimpfung im Alter von 3, 4, 5 und 12 oder 15 Monaten
Wysocki 2017 (4) N=555	• Sechsfachimpfstoff: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliovirus, Hepatitis B, Haemophilus influenzae	3 Teilimpfungen und eine Auffrischungsimpfung im Alter von 2, 3, 4 und 12 Monaten
Uhari 1988 (5)	• Diphtherie-Tetanus-Pertussis	1 Dosis im Alter von 5 Monaten

Abkürzungen: N=Anzahl der TeilnehmerInnen

Die Ergebnisse von zwei der Studien (1, 2) mit insgesamt 490 Kindern stuften wir mit einem unklaren Bias-Risiko ein. In einer davon (1) mit 118 Kindern fehlten Angaben zur Anzahl der StudienabbrecherInnen. Außerdem ist nicht auszuschließen, dass die Randomisierungssequenz vorhersehbar war. Die zweite Studie (2) mit 372 Kindern wurde nicht verblindet durchgeführt und ein hoher Prozentsatz der TeilnehmerInnen der Kontrollgruppe (während der drei Teilimpfungen und der Auffrischungsimpfung 35 bis 55 Prozent) erhielt je nach Verordnung des behandelnden Arztes Antipyretika. Zudem fielen in beiden Gruppen etwa 15 Prozent aus und eine Intention-to-Treat (ITT)-Analyse fehlte. Von den fünf Studien, die wir in unseren Review einschlossen, erwiesen sich diese beiden als methodisch besser durchgeführt als die übrigen drei Studien, deren Ergebnisse ein hohes Verzerrungsrisiko aufwiesen. In unserem Review beschreiben wir diese zwei Studien genauer und stellen die Ergebnisse in Tabelle 1 dar. Die drei Studien mit hohem Verzerrungsrisiko untersuchten Daten von 1073 Kindern. Da die drei Studien die AK-Spiegel zu Beginn, vor der Impfung, nicht angeben, bleibt unklar, ob Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar waren (3-5). In einer der drei Studien (3) fielen außerdem in der Schmerzmittelgruppe 22 Prozent und in der Placebogruppe 6 Prozent der Kinder aus. Angaben zu Gründen für diesen Unterschied sowie eine ITT-Analyse fehlten.

Paracetamol bei Influenza-Impfung

In einem RCT aus den USA, der im Jahr 2017 veröffentlicht wurde, erhielt die Hälfte der eingeschlossenen 118 Kinder Paracetamol, die andere Hälfte Placebo (1). Beides wurde unmittelbar nach der Impfung und danach über einen Zeitraum von 24 Stunden alle vier bis acht Stunden verabreicht. Ibuprofen stand allen Kindern als „Rescue-Therapie“ zur Verfügung. Diese nahm nur ein Kind in der Paracetamol-Gruppe in Anspruch, weil es Fieber entwickelte. Gemessen wurde die Seroprotektionsrate, definiert als HAI (Hämagglutinationsinhibition) AK-Titer von ≥ 1:40. Die Rate der Kinder mit einem ausreichend hohen AK-Spiegel gegen den Virustyp H1N1 Virus A/California pmd09 nahm in der Paracetamol- und in der Placebogruppe ähnlich stark zu, nämlich um etwa 65 Prozent (Tabelle 2). In der Placebogruppe stieg die Seroprotektionsrate von 24 Prozent (8 von 57) auf 90 Prozent (46 von 51) und in der Paracetamol-Gruppe von 14 Prozent (8 von 57) auf 79 Prozent (42 von 53). Laut AutorInnen war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Eine Angabe der Mittleren Differenz fehlt.

Paracetamol bei Sechsfachimpfung (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Haemophilus influenzae und Poliovirus)

Die methodisch am besten durchgeführte Studie mit 558 Kindern, finanziert von der Firma Novartis, wurde in mehreren Ländern (Argentinien, Chile, Ungarn, Tschechien, Italien) durchgeführt (2). In der Studie erhielten 372 Kinder eine Sechsfachimpfung und Impfungen gegen Meningokokken der Gruppe B sowie Pneumokokken. 184 Kindern wurden die jeweiligen Impfdosen gemeinsam mit Paracetamol, 188 Kindern ohne Paracetamol verabreicht. Die Gabe von Paracetamol erfolgte in flüssiger Form oral in einer Dosis von 10 bis 15 mg/kg kurz vor oder bei der Impfung und danach alle vier bis sechs Stunden. Gemessen wurde der Anteil der Kinder, die nach der Impfung einen seroprotektiven AK-Spiegel aufwiesen. Für die Pertussis-Impfung gibt es bislang keine festgelegten AK-Spiegel für die Seroprotektion. Daher wurde nach Pertussis-Impfung eine Serokonversion (AK-Anstieg auf Nachweisgrenze) gemessen. Die Autoren legten fest, dass Kinder, die vor der Impfung seronegativ waren, zumindest die Nachweisgrenze von AK im Serum erreichen mussten, damit eine Serokonversion als erreicht gilt.

Die Studie zeigte, dass der Anteil der Kinder mit seroprotektivem Antikörperspiegel gegen Diphtherie, Tetanus, Haemophilus influenzae, Hepatitis B nach der dritten Teilimpfung und einer Auffrischungsimpfung in allen Gruppen ähnlich war. AK-Spiegel gegen das Poliovirus wurden nur bis nach der dritten Teilimpfung berichtet, auch hier zeigte die Seroprotektionsrate keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 2). Unabhängig davon, ob Paracetamol eingenommen wurde oder nicht, wiesen 97 bis 100 Prozent einen ausreichend hohen AK-Spiegel für eine Seroprotektion auf (Tabelle 2). Eine Serokonversion gegen das Pertussis-Toxoid bildete sich bei 96 bis 99 Prozent der Kinder mit und ohne Paracetamol-Gabe (Tabelle 2). Auch hier war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant.

Drei weitere RCTs untersuchten ebenfalls den Einfluss von Paracetamol auf die AK-Bildung nach Sechsfach- (3, 4) oder nach Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung (5). Da allerdings Informationen über den AK-Spiegel zu Beginn der Studie fehlten, stuften wir das Bias-Risiko für alle drei Studien als hoch ein. In zwei RCTs mit insgesamt 614 Kindern zeigte sich kein Einfluss von Paracetamol auf die AK-Bildung nach der Sechsfach- (4) oder einer Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung (5). In der dritten placebokontrollierten Studie (3) erhielt ein Teil der 459 teilnehmenden Kinder Paracetamol rektal. Die Ergebnisse zeigten, dass der AK-Spiegel in der Paracetamol-Gruppe nach der ersten von drei Teilimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis statistisch signifikant geringer war als in der Placebogruppe. Das glich sich jedoch nach der Auffrischungsimpfung aus: Bis auf den AK-Spiegel gegen Tetanus, der in der Paracetamol-Gruppe etwas geringer war als in der Placebogruppe, zeigte sich nach der Auffrischungsimpfung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (3). Betrachtet man den Anteil der Kinder mit Seroprotektion, lag dieser sowohl nach der ersten von drei Teilimpfungen mit 96 bis 100 Prozent der Kinder als auch nach der Auffrischungsimpfung mit 98 bis 100 Prozent in beiden Gruppen ähnlich.

Paracetamol bei Meningokokken-Impfung

Eine der beiden methodisch besseren Studien mit 372 Kindern untersuchte, ob Paracetamol einen Einfluss auf die AK-Bildung nach einer Meningokokken-Impfung hat (2). Für die Meningokokken-Impfung wurde ein Titer von 5 oder mehr als Indikator für eine Seroprotektion angegeben. Der Anteil der Kinder mit Seroprotektion war nach der dritten Teilimpfung und nach der Auffrischungsimpfung in beiden Gruppen ähnlich hoch. Beispielsweise wiesen 100 Prozent der Kinder gegen das „Factor H binding protein"-Antigen der Meningokokken einen Titer von ≥5 auf, unabhängig davon, ob Paracetamol eingenommen wurde oder nicht (Tabelle 2). Auch gegen andere Oberflächenantigene entwickelte ein hoher Prozentsatz in beiden Gruppen einen seroprotektiven AK-Spiegel.

Paracetamol bei Pneumokokken-Impfung

Zwei Studien mit insgesamt 927 Kindern gingen der Frage nach, ob sich die Paracetamol-Gabe auf die Bildung von AK nach einer Pneumokokken-Impfung auswirkt (2, 4). Eine Seroprotektion nach Pneumokokken-Impfung war definiert als AK-Spiegel von ≥0,35 µg/ml. Beispielsweise wiesen nach drei Teilimpfungen und der Auffrischungsimpfung 97 Prozent der Kinder (117 von 121), die bei oder nach der Impfung Paracetamol erhielten, einen seroprotektiven AK-Spiegel gegen den Serotyp 04 auf, im Vergleich zu 98 Prozent (118 von 120) in der Kontrollgruppe. In der zweiten Studie mit 555 Kindern und hohem Verzerrungsrisiko war der AK-Spiegel nach drei Teilimpfungen bei Kindern im Alter von zwei, drei und vier Monaten in der Gruppe, die sofort zur Impfung Paracetamol erhielt, statistisch signifikant geringer als bei Kindern, die kein Paracetamol erhielten (4). Nach der vierten Teilimpfung war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant. Kinder, die Paracetamol erst sechs bis acht Stunden nach der Impfung bekamen, hatten einen ähnlich hohen AK-Spiegel wie jene der Kontrollgruppe. Der Anteil der Kinder mit seroprotektivem AK-Spiegel gegen Pneumokokken war jedoch sowohl nach den ersten drei Teilimpfungen als auch nach vierter Teilimpfung ähnlich hoch – unabhängig davon, ob Kinder sofort oder später Paracetamol erhielten.

Studien	Risiko für Bias	Paracetamol-Dosis	Zahl der Impfungen	Ereignisraten		Effekte			Stärke der Evidenz
				Paracetamol	Kontrolle	absolute Risikoreduktion oder RR (95% KI)	mit Paracetamol (95% KI)	Paracetamol versus Kontrolle	
Influenza-Impfung – Seroprotektion nach 4 Wochen[a, b]									
Walter et al. 2017 (1) RCT N=118	unklar	oral: pro Dosis 80 bis 160 mg zur Impfung und danach alle 4 bis 6 Stunden (max. 5 Dosen)	1	Baseline vor Impfung: 14,0% (8 von 57) nach 4 Wochen: 79,2% (42 von 53)	Placebo; Baseline vor Impfung: 24,1% (14 von 58) nach 4 Wochen: 90,2% (46 von 51)	Baseline vor Impfung: RR=0,58 (0,26–1,28) Nach 4 Wochen: RR= 0,88 (0,75–1,04)	in beiden Gruppen Anstieg der Kinder mit seroprotektivem AK-Spiegel um 65 bis 66%	Unterschied nicht statistisch signifikant	●○○ c
Seroprotektion nach Impfung gegen Diphtherie, Tetanus, Hepatitis B, Haemophilus influenzae und Poliomyelitis (Teil der Sechsfachimpfung)[d]									
Prymula 2014 (2) RCT N=372	unklar	oral: 10 bis 15 mg/kg zur Impfung und danach alle 4 bis 6 Stunden	Diphtherie						
			3. Teilimpfung	100% (135 von 135)	100% (140 von 140)	0% (-2,7–2,6)	0 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 3 weniger bis 3 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	●●○ e
			Auffrischungs-impfung	100% (120 von 120)	100% (118 von 118)	0% (-3,1–3,1)			
			Tetanus						
			3. Teilimpfung	100% (135 von 135)	100% (140 von 140)	0% (-2,7–2,6)	0 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 3 weniger bis 3 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	●●○ e
			Auffrischungs-impfung	100% (120 von 120)	100% (118 von 118)	0% (-3,1–3,1)			
			Haemophilus influenzae						
			3. Teilimpfung	99% (134 von 135)	98% (137 von 140)	1% (-2,1–5,4)	1 Kind weniger pro 100 (95% KI: von 2 weniger bis 5 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	●●○ e
			Auffrischungs-impfung	100% (120 von 120)	100% (118 von 118)	0% (-4,5–4,3)	0 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 5 weniger bis 4 mehr)		
			Hepatitis B						
			3. Teilimpfung	97% (64 von 66)	97% (63 von 65)	0% (-7,7–7,8)	0 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 8 weniger bis 8 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	●○○ e

Studien	Risiko für Bias	Paracetamol-Dosis	Zahl der Impfungen	Ereignisraten		Effekte			Stärke der Evidenz
				Paracetamol	Kontrolle	absolute Risikoreduktion oder RR (95% KI)	mit Paracetamol (95% KI)	Paracetamol versus Kontrolle	
			Auffrischungs-impfung	99% (94 von 95)	100% (98 von 98)	-1% (-5,7–2,7)	1 Kind weniger pro 100 (95% KI: von 6 weniger bis 3 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	⬤◯◯ e
			Poliomyelitis[f]						
			3. Teilimpfung	97% (116 von 120)	99% (122 von 123)	-3% (-7,5–1,4)	3 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 8 weniger bis 1,4 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	⬤◯◯ e
Impfung gegen Pertussis (Teil der Sechsfachimpfung) – Serokonversion (Anstieg AK auf Nachweisgrenze)[g]									
Prymula 2014 (2) RCT N=372	unklar	oral: 10 bis 15 mg/kg zur Impfung und danach alle 4 bis 6 Stunden	3. Teilimpfung	97% (115 von 119)	98% (122 von 124)	-2% (-7–3)	2 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 7 weniger bis 3 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	⬤⬤◯ e
			Auffrischungs-impfung	96% (92 von 96)	99 (98 von 99)	-3% (-9–2)	3 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 9 weniger bis 2 mehr)		
Seroprotektion nach Impfung gegen Meningokokken[h, i]									
Prymula 2014 (2) RCT N=372	unklar	oral: 10 bis 15 mg/kg zur Impfung und danach alle 4 bis 6 Stunden	3. Teilimpfung	100% (167 von 167)	100% (170 von 170)	0% (KI: keine Angabe)	0 Kinder weniger pro 100 mit seroprotektivem AK-Spiegel (95% KI: keine Angabe)	Unterschied nicht statistisch signifikant	⬤⬤◯ e
			Auffrischungs-impfung	100% (63 von 63)	100% (65 von 65)				
Seroprotektion nach Impfung gegen Pneumokokken[j]									
Prymula 2014 (2) RCT N=372	unklar	oral: 10 bis 15 mg/kg zur Impfung und danach alle 4 bis 6 Stunden	3. Teilimpfung	91% (123 von 135)	95% (133 von 140)	-4% (95% KI: -10,5–2,2)	4 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 11 weniger bis 2 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	⬤⬤◯ e
			Auffrischungs-impfung	97% (117 von 121)	98% (118 von 120)	-2% (95% KI:-7,7–2,9)	2 Kinder weniger pro 100 (95% KI: von 8 weniger bis 3 mehr)		

Tabelle 2: Einfluss von Paracetamol auf den Antikörper-Spiegel bei Impfungen von Kindern

[a] Seroprotektion: ausreichend hoher AK-Spiegel nach Impfung: HAI (Hämagglutinationsinhibition) AK-Titer von ≥ 1:40

[b] Antikörper gegen H1N1 Virus A/California pmd09

[c] zu wenige Teilnehmende in der Studie, optimale Informationsgröße nicht erreicht

[d] Eine Seroprotektion besteht bei einer AK-Konzentration von ≥ 0,1 IU [internationale Einheiten]/ml nach einer Diphtherie-Tetanus-Impfung, bei AK-Spiegel von ≥15 µg/ml nach Haemophilus-influenzae-B-Impfung und einem Hepatitis-B-AK-Spiegel von ≥ 10 mIU/ml nach einer Hepatitis-B-Impfung. Für den AK-Spiegel nach einer Poliovirus-Impfung gilt ein Nachweis von AK bei einer 1:8-Verdünnung als seroprotektiv.

[e] Die Menge an Blut in den Proben war zu gering, um alle AK-Spiegel zu messen: für Diphtherie-Pertussis-Tetanus, Haemophilus influenzae, Meningokokken und Pneumokokken Daten von 26 bis 35 Prozent der Kinder nicht verwertbar, für Hepatitis-B-AK-Messung Daten von nur 52 Prozent der Kinder, Polio-Impfung: nur Daten nach der dritten Teilimpfung

[f] im Original-Artikel: Poliovirus 1, 2 und 3: auch bei Typ 2 und 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede

[g] Serokonversion: Anstieg der AK auf Nachweisgrenze, in der Tabelle AK gegen Pertussis-Toxoid, in der Publikation auch AK-Spiegel gegen Filamentous hemagglutinin und Pertactin: keine statistisch signifikanten Unterschiede

[h] AK gegen fHbp (factor H binding Protein), in der Publikation AK-Messungen gegen drei Oberflächen-Antigene angegeben: fHbp, NadA, NZOMW

[i] abgemessen aus der Grafik in der Publikation,

[j] Titer bezieht sich auf Serotyp 04; in der Publikation 7 Serotypen: 04, 6b, 9V, 14, 18c, 19F, 23F

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, max.: maximal; MD: Mittlere Differenz; N: Anzahl der Teilnehmenden in der Studie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

hoch	Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.
moderat	Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
niedrig	Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
insuffizient	Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Suchstrategien

PubMed, 22. Februar 2021

#1	(("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2"[Supplementary Concept] OR "2019-nCoV"[tw] OR "2019nCoV"[tw] OR "cov 2"[tw] OR "Covid-19"[tw] OR "sars coronavirus 2"[tw] OR "sars cov 2"[tw] OR "SARS-CoV-2"[tw] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[tw] OR "coronavirus 2"[tw] OR "COVID 19"[tw] OR "COVID-19"[tw] OR "2019 ncov" OR "2019nCoV" OR "corona virus disease 2019" OR "cov2" OR "COVID-19" OR "COVID19" OR "nCov 2019" OR "nCoV" OR "new corona virus"[tw] OR "new coronaviruses"[tw] OR "novel corona virus"[tw] OR "novel coronaviruses"[tw] OR "SARS Coronavirus 2"[tw] OR "SARS2"[tw] OR "SARS-COV-2"[tw] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[tw]) OR ((19[tiab] OR 2019[tiab] OR "2019-nCoV"[tw] OR "Beijing"[tw] OR "China"[tw] OR "Covid-19"[tw] OR epidem*[tiab] OR epidemic*[tw] OR new[tiab] OR "novel"[tiab] OR "outbreak"[tw] OR pandem*[tw] OR "SARS-CoV-2"[tw] OR "Shanghai"[tw] OR "Wuhan"[tw]) AND ("Coronavirus Infections"[Mesh] OR "coronavirus"[MeSH] OR coronavirus*[tw] OR corona-virus*[tw] OR cov[tiab] OR pneumonia-virus*[tiab]))) AND ("Immunization"[Mesh] OR immunization[tw] OR immunizations[tw] OR vaccine[tw] OR vaccines[tw] OR vaccination[tw] OR vaccinations[tw])	8,629
#2	"Immunization"[Mesh] OR immunization[ti] OR immunization[ot] OR immunizations[ti] OR immunizations[ot] OR vaccine[ti] OR vaccine[ot] OR vaccines[ti] OR vaccines[ot] OR vaccination[ti] OR vaccination[ot] OR vaccinations[ti] OR vaccinations[ot]	291,533
#3	#1 OR #2	296,250
#4	"Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Pharmacological Action] OR "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs"[tiab] OR "Nonsteroidal anti-inflammatory drug"[tiab] OR NSAID[tiab] OR NSAIDs[tiab] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR Ibuprofen[tiab] OR "Acetaminophen"[Mesh] OR acetaminophen[tiab] OR paracetamol[tiab] OR "Dipyrone"[Mesh] OR metamizol[tiab] OR metamizole[tiab] OR methamizole[tiab] OR dipyronium[tiab] OR biopyrin[tiab] OR novalgetol[tiab] OR novalgin[tiab] OR pyralgin[tiab] OR novaminsulfone[tiab] OR sulpyrin[tiab] OR sulpyrine[tiab] OR optalgin[tiab] OR novamidazophen[tiab] OR methampyrone[tiab] OR algopyrin[tiab] OR analgin[tiab] OR narone[tiab] OR "noramidopyrine methanesulfonate"[tiab]	262,357
#5	#3 AND #4	765
#6	#5 NOT (("Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]) NOT "Adult"[Mesh]) NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp])	348

Cochrane, 22. Februar 2021

#1	(immunization OR immunizations OR vaccine OR vaccines OR vaccination OR vaccinations):ti,ab,kw	27,127
#2	("Nonsteroidal anti-inflammatory drugs" OR "Nonsteroidal anti-inflammatory drug" OR NSAID OR NSAIDs OR Ibuprofen OR acetaminophen OR paracetamol OR metamizol OR metamizole OR methamizole OR dipyronium OR biopyrin OR novalgetol OR novalgin OR pyralgin OR novaminsulfone OR sulpyrin OR sulpyrine OR optalgin OR novamidazophen OR methampyrone OR algopyrin OR analgin OR narone OR "noramidopyrine methanesulfonate"):ti,ab,kw	21,402
#3	#1 AND #2	115

Scopus, 22. Februar 2021

(TITLE-ABS-KEY ({immunization} OR {immunizations} OR {vaccine} OR {vaccines} OR {vaccination} OR {vaccinations})) AND (TITLE-ABS-KEY ({Nonsteroidal anti-inflammatory drugs} OR {Nonsteroidal anti-inflammatory drug} OR NSAID OR NSAIDs OR Ibuprofen OR acetaminophen OR paracetamol OR metamizol OR metamizole OR methamizole OR dipyronium OR biopyrin OR novalgetol OR novalgin OR pyralgin OR novaminsulfone OR sulpyrin OR sulpyrine OR optalgin OR novamidazophen OR methampyrone OR algopyrin OR analgin OR narone OR "noramidopyrine methanesulfonate")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Vaccination") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Immunization") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Influenza Vaccine") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Vaccine") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Pneumococcus Vaccine") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Diphtheria Pertussis Tetanus Vaccine") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"BCG Vaccine") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Influenza Vaccination") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Injection Site Pain") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Meningococcus Vaccine")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Humans"))

683

Referenzen

1. Walter EB, Hornik CP, Grohskopf L, McGee CE, Todd CA, Museru OI, et al. The effect of antipyretics on immune response and fever following receipt of inactivated influenza vaccine in young children. Vaccine. 2017;35(48 Pt B):6664-71.
2. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). Human vaccines & immunotherapeutics. 2014;10(7):1993-2004.
3. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, 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.
4. Wysocki J, Center KJ, Brzostek J, Majda-Stanislawska E, Szymanski H, Szenborn L, et al. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. Vaccine. 2017;35(15):1926-35.
5. Uhari M, Hietala J, Viljanen MK. Effect of prophylactic acetaminophen administration on reaction to DTP vaccination. Acta paediatrica Scandinavica. 1988;77(5):747-51.
6. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2015;187(13):975-82.
7. Shah V, Taddio A, McMurtry CM, Halperin SA, Noel M, Pillai Riddell R, et al. Pharmacological and Combined Interventions to Reduce Vaccine Injection Pain in Children and Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Pain. 2015;31(10 Suppl):S38-63.
8. Saleh E, Moody MA, Walter EB. Effect of antipyretic analgesics on immune responses to vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(9):2391-402.
9. Nauta JJP, Beyer WEP, Osterhaus ADME. On the relationship between mean antibody level, seroprotection and clinical protection from influenza. Biologicals. 2009;37(4):216-21.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärzteinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.

Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärzteinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärzteinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.