

of pulmonary diseases. 5th Ed. Boston: Little, Brown & Company; 1994. p. 585–91.

- 13) Bandla HP, Davis SH, Hopkins NE. Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics* 1999; 103 (2): e 19.
- 14) Noticeboard. Liquid paraffin restricted. *Lancet* 1990; 336: 240.
- 15) Trivalle C, Profit P, Bonnet B, et al. Lipogranulomes hépatiques à l'huile de paraffine responsables d'une fièvre au long cours. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 551–3.
- 16) Dincsoy HP, Weesner RE, MacGee J. Lipogranulomas in non-fatty human livers. A mineral oil induced environmental disease. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 35–41.
- 17) Molnar D, Taitz LS, Urwin OM, Wales JK. Anorectal manometry results in defecation disorders. *Arch Dis Child* 1983; 58: 257–61.
- 18) Baker SS, Lipak GS, Coletti RB, et al. Constipation in infant and children: Evaluation and treatment. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 612–626.
- 19) Eidlitz-Markus T, Mimouni M, Zeharia A, Nussinovitch m, Amir J. Occult constipation: a common cause of recurrent abdominal pain in childhood. *Isr Med Assoc J* 2004; 6(11): 677–80.
- 20) Messina M, Meucci D, Di Maggio G, Garzi A, Lagana C, Tota G. Idiopathic constipation in children: 10-year experience. *Pediatr Med Chir* 2000; 21(4): 187–91.

Correspondance:

Dr Faiza Benkebil
Unité de gastroentérologie et
de Nutrition Pédiatriques,
DMCP, CHUV
1011 Lausanne
faiza.benkebil@chuv.ch

Anwendung und Toxizität von peroralem flüssigem Paraffin beim Kind

Faiza Benkebil¹, Ermindo R. Di Paolo², Michel Roulet^{1,3}

1. Département médico-chirurgical de pédiatrie (DMCP), Unité de Gastro-Entérologie, CHUV, 1011 Lausanne
2. Service de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne
3. Unité de Nutrition clinique, CHUV, 1011 Lausanne

Einführung

Flüssiges Paraffin ist ein aus einer Mischung aliphatischer gesättigter (C14–C18) und zyklischer Kohlenwasserstoffe zusammengesetztes mineralöl, das aus Petrol (Isoalkane und Zykloalkane) gewonnen wird¹. Es handelt sich um eine ölige, farblose, durchsichtige, praktisch wasserunlösliche Flüssigkeit, die den Anforderungen der Europäischen Pharmakopoe genügen muss². Per os findet Paraffin seit dem 19. Jahrhundert als Laxativum Anwendung³. Äusserlich verwendet man Paraffin bei der Herstellung einer grossen Zahl von dermatologischen Präparaten als Excipients oder Emollients¹.

Neben dem in jeder öffentlichen Apotheke erhältlichen flüssigen Paraffin, sind in der Schweiz folgende Präparate im Handel^{4, 5}:

- Lansoyl® Gel (Actipharma), enthält 782 mg Paraffin pro g Gel, 225 g, für Kinder < 30 Monate registriert (nicht SL).
- Paragar® Emulsion (Spirig), enthält 2 g Paraffin, 15 mg Agar und 65 mg Phenolphthalein pro 5 ml, 150 ml, registriert für Kinder ab 18 Monaten (SL).
- Paragol® N Emulsion (Streuli), enthält 1,9 g Paraffin pro 5 ml, 200 ml, registriert für Kinder ab 2 Jahren (SL).

Wirkungsweise

Per os wirkt Paraffin als Emollients und als Gleitmittel⁶. Es verzögert im Darm die Wasserresorption, weicht den Stuhl auf und fördert durch Schmierung des Coloninhaltes dessen Fortschreiten und Ausscheidung. Beim Erwachsenen zeigt sich die Wirkung nach 6–8 Stunden⁶.

Pharmakokinetik

Es wird allgemein angenommen, dass Mineralöle im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert werden^{6, 7}. Tatsächlich findet jedoch eine teilweise Resorption statt, abhängig von der Länge der Kohlenwasser-

stoffverzweigungen und der galenischen Form⁸.

Im Tierexperiment haben Baldwin et coll.⁹ die Absorption von Mineralölen bei weiblichen und männlichen Ratten (F344) studiert. Nach 90 Tagen waren weder eine erhöhte Mortalität noch klinischen Zeichen bei Dosen von 0 bis 20000 ppm festzustellen. Hingegen wurden bei der Autopsie in der Leber Mikrogranulome und in den Mesenteriallymphknoten histiocytäre Veränderungen gefunden. Allgemein waren die weiblichen Ratten empfindlicher auf Mineralöle als die männlichen. Weitere Arbeiten zeigten in der Folge, dass die Ratten F344 gegenüber diesen Substanzen besonders empfindlich sind, und dass erhebliche Unterschiede von einer Art zur anderen bestehen, was die Extrapolation auf den Menschen erschwert¹⁰. Es wird angenommen, dass die Kohlenwasserstoffe in der Leber teilweise oxydieren und in kleinere Bestandteile abgebaut werden, die dann in Phospholipide und Triglyceride eingebaut⁸, und um grössten Teil durch immunkompetente Zellen, z. B. Makrophagen, eingefangen werden⁸. Die den Menschen betreffenden Angaben sind erstaunlich lückenhaft. Für Paragar® gibt der Hersteller an, dass ein kleiner Teil resorbiert wird und u.U. zur Bildung von Fremdkörpergranulomen führen könne⁵. Bei Paragol® wird angegeben, Paraffin werde nur minim resorbiert⁵.

Nebenwirkungen

Flüssiges Paraffin wird im Allgemeinen gut vertragen. Folgende Nebenwirkungen wurden gemeldet^{3, 5}:

- a) *Analschmierungen und perianaler Juckreiz.*
- b) *Resorptionsstörungen fettlöslicher Vitamine.* Diese Nebenwirkung wird systematisch in allen Arbeiten über flüssiges Paraffin und Paraffin enthaltende Spezialitäten erwähnt. Diese Meinung beruht auf älteren Studien³. Clark et coll.¹¹ zeigten, dass bei 25, an chronischer Obstipation leidenden und während

4 Monaten mit flüssigem Paraffin behandelten Kindern die beta-Karoten-Plasmaspiegel um ca. 30% abfielen, während jene von Retinol und alpha-Tokopherol praktisch unverändert blieben.

- c) *Lipoidpneumonie*. Es handelt sich um eine eher seltene Pathologie, gekennzeichnet durch das Auftreten von Fettvakuolen und Entzündungszellen in den Lungen¹². Diese Krankheit wird meistens hervorgerufen durch Aspiration oder Inhalation von beruflich verwendeten oder in einem Medikament enthaltenen Mineralölen. Fast die Hälfte der Patienten bleibt asymptomatisch. Bei der anderen Hälfte kommt es zu unspezifischen Symptomen wie chronischem, manchmal produktivem Husten und Dyspnoe. Weitere klinische Zeichen, wie Fieberschübe, Thoraxschmerzen und blutiger Auswurf sind wahrscheinlich sekundär durch die entzündliche Reaktion bedingt. Die Diagnose kann durch Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage erbracht werden^{12, 13}. Es wurde über mehrere Fälle von Lipoidpneumonie beim Kinde berichtet¹³. In den meisten Fällen bestand eine vorbestehende Neigung zur Aspiration (geistiger Entwicklungsrückstand, Schluckstörungen).
- d) *Paraffinablagerungen im Darm und in der Leber*. Eine im Lancet 1990¹⁴ erschienene Notiz berichtet, dass das Committee on Safety of Medicines die Indikationen des Paraffins eingeschränkt hat. Dessen längerdauernde Anwendung könne zu Granulomen des Darmes und des retikuloendothelialen Systems führen. Es wird in dieser Notiz jedoch keine Referenz angegeben. Fettgranulome der Leber, begleitet von längerdauerndem Fieber, wurden bei einer 69-jährigen Frau beobachtet, welche während 10 Jahren zu jeder Mahlzeit 3 Suppenlöffel Paraffinöl einnahm. Zehn Monate nach dem Absetzen des Paraffins waren nur noch seltene Lebergranulome zu finden, umgeben von einer konzentrischen narbigen Fibrose. Andererseits wurden zwischen 1978 und 1980 bei 824 nicht an Obstipation leidenden Männern Leberbiopsien durchgeführt¹⁶. Bei 38 (4,6%) wurden an den kleinsten Lebervenen eng anliegende Fettgranulome gefunden. Es konnte keinerlei Zusammenhang zwischen diesen Granulomen und der Einnahme von Mineralölen gefunden

werden. Kohlenwasserstoffe sind in der Natur ubiquitär und ihre Gegenwart im menschlichen Körper stellen keinen Beweis für die Einnahme von flüssigem Paraffin dar^{8, 16}. Trotz weitverbreiteter Anwendung in der westlichen Welt, findet sich unseres Wissens auch kein Beweis für einen Zusammenhang zwischen Paraffineinnahme und dem Auftreten von Krebserkrankungen.

Anwendung in der Pädiatrie

Flüssiges Paraffin wird in der Pädiatrie häufig verschrieben. Die gebräuchlichste Indikation ist die perorale Gabe zur Behandlung der funktionellen Obstipation¹⁷. Diese Indikation ist sehr häufig, ist die Obstipation doch Ursache für 3–5% der allgemeinpädiatrischen Konsultationen und für 25% der spezialisierten Konsultationen in pädiatrischer Gastroenterologie¹⁸.

Gemäss den Empfehlungen der nordamerikanischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung¹⁸ kann Paraffinöl zur Behandlung der Obstipation bei allen über einjährigen Kindern verwendet werden. Die empfohlene Dosis beträgt 15–30 ml/Altersjahr mit einem Maximum von 240 ml/Tag für die anfängliche Stuhlerweichung und 1–3 ml/Kg/Tag als Erhaltungsdosis. Bei solchen Dosen spielt die benutzte Form (flüssig oder Emulsion) keine Rolle und hängt vielmehr vom Geschmack und der Compliance des Kindes ab; flüssiges Paraffin kann einfacher mit dem Milchschoppen verabreicht werden, mit dem Löffel gegessen, ist die Emulsion angenehmer im Geschmack.

In der Spezialsprechstunde für pädiatrische Gastroenterologie des Département médico-chirurgical de pédiatrie am CHUV, Lausanne, verschreiben wir, entsprechend diesen Empfehlungen, kein Paraffin bei Kindern unter 1 Jahr. Dies ist eine Vorsichtsmassnahme, da der gastroösophageale Reflux in dieser Altersklasse häufig und das Risiko einer Lipoidpneumonie nicht zu vernachlässigen ist.

Wir dehnen diese Kontraindikation auf alle über einjährigen Kinder aus, welche an einem persistierenden gastroösophagealen Reflux leiden oder stark refluxverdächtige Symptome aufweisen.

Bei diesen Kindern oder bei Kindern, welche Paraffinöl aus Geschmacksgründen verweigern, ist die am meisten verwendete Alternative Lactulose oder Lactitol in Dosen von

2,5 bis 15 ml/Tag je nach Alter. Eine weitere Alternative stellen die PEG (Transipeg[®]) und seltener die prokinetischen Substanzen (Motilium[®]) dar.

Bei allen anderen Kindern verschreiben wir Paraffin täglich als Erhaltungstherapie der chronischen funktionellen Obstipation (zusammen mit Diätregeln und Stuhltraining). Wir informieren den Patienten und seine Familie darüber, dass das Öl aus dem Anus sickern kann, und dass dies entweder eine ungenügende Stuhlerweichung oder eine zu hohe Dosis bedeutet.

Die Wirksamkeit dieser Substanz wurde sehr unterschiedlich untersucht und ist im alleinigen Gebrauch (d. h. ohne hygienische und diätetische Massnahmen, ohne zusätzliche Behandlungen oder anfängliche Stuhlerweichung) schwer abzuschätzen. Das Resultat wird als positiv betrachtet, Versagen der Behandlung wird entweder einer ungenügenden Dosis bei schwerer Obstipation, ungenügender initialer Stuhlerweichung oder schlechter Compliance zugeschrieben. Rezidive sind bei Absetzen der Behandlung häufig und werden bei chronischer idiopathischer Obstipation auf 50% geschätzt.

Die Behandlungsdauer ist zu Beginn schwer vorauszusagen. Sie ist abhängig von der Schwere der Obstipation, von der Dauer der Symptome, von der Compliance und den zusätzlichen Massnahmen (ballastreiche Nahrung, genügende Flüssigkeitszufuhr, Stuhltraining etc.).

Bei einer seit mehreren Wochen oder Monaten dauernden Obstipation ist die Mindestdauer der Behandlung 6 Wochen und die mittlere Dauer erreicht meistens 6 Monate.

Bei jeder länger als 4 Wochen dauernden Behandlung empfehlen wir, das Paraffinöl zwischen den Mahlzeiten einzunehmen, um einem möglichen Verlust an fettlöslichen Vitaminen vorzubeugen, sowie die zusätzliche Gabe von Vitaminen.

Durch Einhalten dieser wenigen Vorsichtsmassnahmen hatten wir keinerlei Zwischenfall im Zusammenhang mit der Verwendung dieses Medikamentes.

Unseres Wissens und in Anbetracht der sehr zahlreichen Kinder und Erwachsenen, die regelmässig Paraffinöl einnehmen und die aus anderen Gründen eine Leberbiopsie, eine Laparotomie oder sonst einen Abdominaleingriff erlitten, wurden nie Fettablagerungen auf diesen Organen beschrieben und nie ein Ursache-Wirkung-Zusammenhang festgestellt worden.

Schlussfolgerung

Die chronische idiopathische Obstipation ist ein häufiger Konsultationsgrund in der pädiatrischen Praxis.

Paraffinöl ist eines der am häufigsten verwendeten Medikamente, kombiniert mit Hygiene- und Diätmassnahmen.

Deren Verwendung verlangt das Einhalten der bekannten Kontraindikationen und die Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen.

Die Häufigkeit der Verwendung steht im Gegensatz zum Fehlen von Paraffinölablagerungen in Darm- und Leberbiopsien. Wir betrachten deshalb diese Möglichkeit in unserer derzeitigen Praxis nicht als Kontraindikation.

Referenzen

- 1) Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of pharmaceutical excipients. 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2003. p. 395–7.
- 2) Pharmacopée Européenne 4. Stasbourg: Conseil de l'Europe; 2001. p. 1850–2.
- 3) Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. Arch Dis Child 2001; 85: 121–4.
- 4) Pharmavista. Schönbühl: E-mediat. www.pharmavista.ch (site consulté le 18.10.2004).
- 5) Compendium Suisse des Médicaments. Basel: Documed; 2004.
- 6) Gournay J, Galmiche JP. Laxatifs. In: Schorderet M et al., Editors. Pharmacologie. 3e éd. Genève: Slatkine; 1998. p. 652.
- 7) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 941.
- 8) Nash JF, Gettings SD, Diembeck W, Chudowski M, Kraus AL. A toxicological review of topical exposure to white mineral oils. Food Chem Toxicol 1996; 34: 213–25.
- 9) Baldwin MK, Berry PH, Esdaile DJ, et al. Feeding studies in rats with mineral hydrocarbon food grade white oils. Toxicol Pathol 1992; 20: 426–35.
- 10) Miller MJ, Lonardo EC, Greer RD, et al. Variable responses of species and strains to white mineral oils and paraffin waxes. Regul Toxicol Pharmacol 1996; 23: 55–68.
- 11) Clark JH, Russell GJ, Fitzgerald JF, Nagamori KE. Serum beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels during mineral oil therapy for constipation. Am J Dis Child 1987; 141: 1210–2.
- 12) Wolinsky E. Embolic infections of the lungs and lipid pneumonia. In: Baum GL, Wolinsky E, Eds. Textbook of pulmonary diseases. 5th Ed. Boston: Little, Brown & Company; 1994. p. 585–91.
- 13) Bandla HP, Davis SH, Hopkins NE. Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. Pediatrics 1999; 103 (2): e19.
- 14) Noticeboard. Liquid paraffin restricted. Lancet 1990; 336: 240.
- 15) Trivalle C, Profit P, Bonnet B, et al. Lipogranulomes hépatiques à l'huile de paraffine responsables d'une fièvre au long cours. Gastroenterol Clin Biol 1991; 15: 551–3.
- 16) Dincsoy HP, Weesner RE, MacGee J. Lipogranulomas in non-fatty human livers. A mineral oil induced environmental disease. Am J Clin Pathol 1982; 78: 35–41.
- 17) Molnar D, Taitz LS, Urwin OM, Wales JK. Anorectal manometry results in defecation disorders. Arch Dis Child 1983; 58: 257–61.
- 18) Baker SS, Lipak GS, Coletti RB, et al. Constipation in infant and children: Evaluation and treatment. J Ped Gastroenterol Nutr 1999; 29: 612–626.
- 19) Eidlitz-Markus T, Mimouni M, Zeharia A, Nussinovitch m, Amir J. Occult constipation: a common cause of recurrent abdominal pain in childhood. Isr Med Assoc J 2004; 6(11): 677–80.
- 20) Messina M, Meucci D, Di Maggio G, Garzi A, Lagana C, Tota G. Idiopathic constipation in children: 10-year experience. Pediatr Med Chir 2000; 21(4): 187–91.

Korrespondenzadresse:

Dr Faiza Benkebil
Unité de gastroentérologie
et de Nutrition Pédiatriques
DMCP, BH11. CHUV.
1011 Lausanne
faiza.benkebil@chuv.ch