

AMK-STELLUNGNAHME ZU PARACETAMOL

Konstruktiver Dialog gefordert

AMK / Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) begrüßt die gegenwärtig laufende kritische Auseinandersetzung mit dem antipyretischen Analgetikum Paracetamol. Zugleich fordert sie neue randomisierte Studien zur Charakterisierung des Sicherheitsprofils eines seit über fünf Jahrzehnten breit eingesetzten, in vielen Punkten aber nicht umfassend untersuchten Arzneistoffs. Die in den letzten Jahren aufgeworfenen Risikofragen zu diesem Wirkstoff erscheinen berechtigt und sollten einer schnellstmöglichen tiefgehenden Analyse unterzogen werden.

Paracetamol ist in Deutschland rezeptfrei für die symptomatische Behandlung leichter bis mäßiger Schmerzen und/oder Fieber für die Kurzzeitgabe (bis maximal 4 g pro Tag über maximal drei bis vier Tage) erhältlich. Mit der im April 2009 umgesetzten Verschreibungspflicht für Paracetamol zur oralen Anwendung in Packungen mit mehr als 10 g erfolgte ein wesentlicher Schritt zur Schärfung des Risikobewusstseins im Umgang mit dieser Substanz.

ber hinaus Erhöhungen der für die Leberfunktion relevanten Alanin-Aminotransferase nach nur kurzzeitiger Gabe zugelassener Tagesdosen (3 g pro Tag über 10 Tage beziehungsweise 4 g pro Tag über 14 Tage) bei einer nicht unerheblichen Anzahl gesunder Probanden (2) beziehungsweise Patienten mit chronischen Knieschmerzen (3) gezeigt. Wenngleich dies nicht

folge Arzneimittel-Toxizität darstellt (5). Insgesamt beruhen in dieser Studie fast 40 Prozent der Fälle akuten Leberversagens auf einer durch Arzneimittel ausgelösten Toxizität.

Es ist der AMK ein besonderes Anliegen, wiederholt auf die Bedeutung einer verantwortungsvollen Beratung in der Apotheke im Hinblick auf mögliche akzidentelle Überdosierungen mit Paracetamol hinzuweisen. Hier gilt es, die zeitgleiche Anwendung mehrerer Paracetamol-haltiger Fertigarzneimittel wie Tabletten, Suppositorien, Sirup/Saft und (Kombinations-)Arzneimittel für die Behandlung von Erkältungskrankheiten (unter anderem sogenannte Heißgetränke), kritisch zu hinterfragen. Da unter diesen Umständen nicht selten supratherapeutische Dosen wiederholt über mehrere Tage eingenommen werden, kann es schon bei tieferen Dosen als bei der akuten einmaligen Überdosierung zu einer Leberschädigung kommen. Die Tatsache, dass Patienten bei akzidenteller Überdosierung erst bei Offenbarwerden der Leberschäden einen Arzt aufsuchen, korreliert mit einer schlechteren Prognose. Zudem wird in solchen Fällen die Ur-

Kritik



Paracetamol ist ein vergleichsweise schwaches Analgetikum mit geringer therapeutischer Breite. So können orale Paracetamol-Einzeldosen ab 6 g und mehr zu Leberzellnekrosen, hepatozellulärer Insuffizienz und Koma, mit möglichem tödlichen Ausgang, führen (1). Im Falle einer vorgeschädigten Leber können lebensbedrohliche Leberzellschädigungen bei noch zugelassener hoher Dosierung auftreten (1). Zu bedenken ist weiterhin, dass die toxische Paracetamol-Schwellendosis bei bestehender Induktion des Cytochrom-P-450-Systems (chronischer Alkoholismus, chronische Einnahme von Barbituraten) oder bei niedrigen Reserven von hepatischem Glutathion (Anorexie, Kachexie, chronische Fehlernährung) herabgesetzt sein kann (1). Studien der jüngeren Zeit haben darü-

zwangsweise zu klinisch relevanten Symptomen führt, machen auch diese Befunde das enge therapeutische Fenster von Paracetamol deutlich. Das Risiko eines unsachgemäßen Einsatzes von Paracetamol ist durch 4184 Giftberatungsfälle dokumentiert, die im Jahre 2006 in den deutschen Giftinformationszentren zu diesem Analgetikum registriert wurden. Hierbei handelte es sich zu 63 Prozent um Suizidversuche (4). Hinsichtlich Inzidenz und Ursachen eines akuten Leberversagens sind für Deutschland keine genauen Zahlen bekannt. Erste Untersuchungen von Patienten im Ruhrgebiet zeigen jedoch, dass eine Paracetamol-Überdosierung mit 16,4 Prozent der häufigste Grund für ein akutes Leberversagen in-

sache der Leberschädigung leicht übersehen, da es nicht zu den extrem hohen Paracetamol-Plasmaspiegeln wie nach Überdosierungen in suizidaler Absicht kommt. Eine gerade publizierte Kohortenstudie an 663 Patienten, die wegen einer schweren Leberschädigung durch Paracetamol behandelt wurden, legt nahe, dass schleichende Überdosierungen (im Abstand von mehr als acht Stunden erfolgte Einnahme von zwei oder mehr leicht erhöhten Dosen, die sich auf mehr als 4 g pro Tag summieren) möglicherweise für ein Viertel dieser Fälle verantwortlich sind (6).

Paracetamol ist ein moderater Cyclooxygenase (COX)-Hemmer (7) mit COX-2-Präferenz (8) und potenziell zusätzlichen analgetischen Wirkmechanismen (9). Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass eine nachlassende Schmerzlinderung eine wichtige Ursache ungewollter Überdosierungen darstellt (6), ist bei Anwendung von Paracetamol seine kurze Halbwertszeit (zwei bis vier Stunden) und die damit einhergehende, vergleichsweise kurzzeitige COX-2-Hemmung (8) zu beachten. Auch dieser Punkt sollte zur Vermeidung von Überdosierungen infolge erhöhter Dosierungshäufigkeit in der Apotheke beachtet und gegebenenfalls kommuniziert werden.

Bei bestimmungsgemäßer Kurzzeitgabe (bis maximal 4 g pro Tag über maximal drei bis vier Tage) verursacht Paracetamol keine nennenswerten COX-1-abhängigen gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) – ein Umstand, der den Einsatz dieses Analgetikums über lange Zeit als

GENERELLE EMPFEHLUNG

Die AMK betont noch einmal die generellen Empfehlungen für eine Selbstmedikation mit Paracetamol: Abgabe einer maximalen Packungsgröße von 20 Tabletten à 500 mg, Einhaltung der empfohlenen Einzel- und Tagesdosen (peroral oder rektal), maximale Dauer der

Selbstmedikation drei (bei Fieber) beziehungsweise vier Tage (bei Schmerzen), keine Kombination mit Paracetamol-haltigen anderen Arzneimitteln oder NSAR, keine Einnahme/Anwendung bei bekanntem Alkoholmissbrauch oder Vorschädigung der Leber.

sicher erschienen ließ. Das heißt jedoch nicht, dass dieser Vorteil bei Langzeitgabe bestehen bleibt. Entsprechend epidemiologischer Daten erhöht sich das gastrointestinale Risiko bei Paracetamol-Tagesdosen > 2 g (10). Entscheidend ist hierbei, dass sich gastrointestinale Läsionen als Konsequenz einer andauernden moderaten Hemmung der COX-1 in der Magenschleimhaut entwickeln können. Zudem scheint epidemiologischen Studien zufolge die langfristige kombinierte Gabe von nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) und

Paracetamol das Risiko gastrointestinaler UAW überadditiv zu erhöhen (11, 12). Eine gerade publizierte randomisierte Studie hat zudem gezeigt, dass die kombinierte Gabe von Ibuprofen und Paracetamol weitaus stärkere Abfälle der Hämoglobin-Spiegel (wahrscheinlich infolge gastrointestinaler Blutungen) hervorruft als dies nach Gabe der Einzelsubstanzen der Fall war (3). Die Tatsache, dass Paracetamol die durch ein anderes NSAR (Diclofenac) ausgelöste Plättchenaggregationshemmung in vitro und ex vivo verstärkt, ist inzwi-

NACHRICHTENDIPENSER



Meldungen des Tages aus Pharmazie,
Medizin, Politik und Wirtschaft.
Auch als RSS-Feed verfügbar.

→ www.pharmazeutische-zeitung.de



Paracetamol in der Selbstmedikation: Anfang 2012 steht der Antrag zur Unterstellung von Paracetamol unter die Verschreibungspflicht auf der Tagesordnung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht. Foto: Fotolia/Eppele

schen mehrfach belegt (13, 14). Eine Durchführung von Endoskopie-Studien nach Langzeitgabe von Paracetamol erscheint daher unumgänglich.

Hinzu kommt, dass der Aspekt der präferenziellen COX-2-Hemmung dringend Untersuchungen zum kardiovaskulären Risikoprofil von Paracetamol herausfordert. Hinweise auf ein entsprechendes Risiko gingen ursprünglich von prospektiven Kohortenstudien aus, nach denen die langfristige und häufige Einnahme von Paracetamol zu einer den traditionellen NSAR vergleichbaren Blutdruckerhöhung und Rate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse führt (15, 16). Zwischenzeitlich konnte in einer prospektiven doppelblinden und Placebo-kontrollierten Crossover-Studie (17) bestätigt werden, dass die Gabe von Paracetamol (3 x 1 g pro Tag) über zwei Wochen zu einer signifikanten Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei normotensiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit führt.

Epidemiologische Studien weisen zudem auf ein erhöhtes Asthmarisiko nach Gabe von Paracetamol während Schwangerschaft, Kindheit, Jugend und bei Erwachsenen hin (18). Wenn gleich ein kausaler Zusammenhang bisher noch nicht gezeigt werden, sollte uns die hier vorliegende Konsistenz der Ergebnisse einer großen Anzahl von Studien sowie die zwischenzeitlich auf Basis experimenteller Untersuchungen beschriebenen potenziellen, plausiblen Mechanismen einer solchen Wirkung

(19) bestärken, die Relevanz der vorhandenen Daten zeitnah in prospektiven Studien zu klären.

Zusammenfassend sprechen die derzeit vorliegenden Daten dafür, dass das Sicherheitsprofil von Paracetamol nicht hinreichend geklärt ist. Folgerichtig sollten wir uns davon abwenden, sogenannten altbewährten Substanzen eine Sicherheit zu bescheinigen, die nicht durch evidenzbasierte Studien gerechtfertigt ist. Wenig hilfreich ist es zudem, die vorhandenen, zweifelsfrei mit einem niedrigeren Evidenzgrad ausgestatteten epidemiologischen Studien aufgrund möglicher »confounding factors« in völlige Abrede zu stellen. Wir sollten diese Untersuchungen vielmehr stärker als Hinweise für mögliche UAW akzeptieren und – im Falle von Paracetamol – konsequent randomisierte Studien zur Erfassung des kardiovaskulären, gastrointestinalen und pulmonalen Risikoprofils durchführen. Im Sinne des Patienten muss dieses Ziel – unabhängig vom Ergebnis eines zur Entscheidung stehenden Antrags auf vollständige Unterstellung von Paracetamol unter die Verschreibungspflicht – unter konstruktiver Zusammenarbeit aller Beteiligten angegangen werden. /

Für die AMK

Professor Dr. Burkhard Hinz, Rostock
Dr. Ralf Goebel, Berlin
Dr. Eric Martin, Marktheidenfeld
Professor Dr. Martin Schulz, Berlin

Literatur

- 1) Fachinformation Ben-u-ron®. Bene-Arzneimittel GmbH, 2009.
- 2) Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296: 87-93.
- 3) Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, Reader S. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1534-1541.
- 4) Paracetamol-Vergiftungen in Deutschland. Mitteilung der Gesellschaft für Klinische Toxikologie (GfKT) und der deutschen Giftnformationszentren (GIZ) vom 20.03.2008 (www.klinitox.de/264.o.html).
- 5) Canbay A, Jochum C, Bechmann LP, Festag S, Gieseler RK, Yüksel Z, Lütkes P, Saner FH, Paul A, Gerken G. Acute liver failure in a metropolitan area in Germany: a retrospective study (2002–2008). *Z Gastroenterol*. 2009; 47: 807-813.
- 6) Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; Nov 22. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x. [Epub ahead of print]
- 7) Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H₂ synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 7130-7135.
- 8) Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J*. 2008; 22: 383-390.
- 9) Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008; 18: 915-921.

- 10) Garcia Rodriguez HA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001; 12:570-576.
- 11) García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570-576.
- 12) Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 872-882.
- 13) Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Silvano M, Rosenberg PH. Characterization of inhibition of platelet function by paracetamol and its interaction with diclofenac in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005; 49: 840-846.
- 14) Munsterhjelm E, Niemi TT, Syrjälä MT, Ylikorkala O, Rosenberg PH. Propacetamol augments inhibition of platelet function by diclofenac in volunteers. *Br J Anaesth*. 2003; 91: 357-362.
- 15) Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500-507.
- 16) Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 1578-1587.
- 17) Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, Hirt A, Kaiser P, Hurlmann D, Neidhart M, Gay S, Holzmeister J, Nussberger J, Mocharla P, Landmesser U, Haile SR, Corti R, Vanhoutte PM, Lüscher TF, Noll G, Ruschitzka F. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2010; 122: 1789-1796.
- 18) Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 136: 1316-1323.
- 19) Nassini R, Materazzi S, André E, Sartiani L, Aldini G, Trevisani M, Carnini C, Massi D, Pedretti P, Carini M, Cerbai E, Preti D, Villetti G, Civelli M, Trevisan G, Azzari C, Stokesberry S, Sadofsky L, McGarvey L, Patacchini R, Geppetti P. Acetaminophen, via its reactive metabolite N-acetyl-p-benzo-quinoneimine and transient receptor potential ankyrin-1 stimulation, causes neurogenic inflammation in the airways and other tissues in rodents. *FASEB J*. 2010; 24: 4904-1916.