

# Konstruktiver Dialog gefordert

🕒 20.12.2011 16:05 Uhr

**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.

# Kritik



Foto: Fotolia/gwt52hkxd8z

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

### **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.

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 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 inzwischen 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.



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

Epidemiologische Studien weisen zudem auf ein erhöhtes Asthmarisiko nach Gabe von Paracetamol während Schwangerschaft, Kindheit, Jugend und bei Erwachsenen hin (18). Wenngleich 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**

## Gastkommentar



### Cui bono?

Paracetamol ist seit Jahrzehnten bewährt und steht seit 1977 auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO. Doch in der jüngsten Zeit erfahren OTC-Schmerzmittel eine erhöhte mediale Präsenz; insbesondere Paracetamol steht im Fokus der Berichterstattungen. So werden Bedenken geäußert, nach denen eine ausgeprägte Hemmung der Cyclooxygenase-2 eine mögliche Quelle bislang unterschätzter Nebenwirkungen sein soll. Gefordert wird vor dem Hintergrund neuer Erkenntnisse die vollständige Unterstellung des Paracetamol unter die Verschreibungspflicht. Dem Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht beim BfArM liegt zwischenzeitlich ein entsprechender Antrag vor. Damit wäre die Substanz, die erst 2008 Gegenstand von Beratungen des Ausschusses für Verschreibungspflicht war und in der Folge der partiellen Verschreibungspflicht unterstellt wurde, nunmehr erneut im Fokus.

Doch wissenschaftlich neue Erkenntnisse, die das Erfordernis einer solchen Befassung begründen, gibt es indes entgegen anders verlautbarter Vernehmungen nicht. Folgt man dem aktuellen Diskussionsstand, so scheint eine angenommene Hepatotoxizität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Sorge zu bereiten. Die Hepatotoxizität des PCM im Falle einer Überdosierung ist bekannt; sie zeichnete mit verantwortlich dafür, dass die Substanz partiell der Verschreibungspflicht unterstellt wurde. Zwischenzeitlich wird verlautbart, dass die bekannten und durch hohe Dosen ausgelösten Leberschäden auch bei niedrigen Dosierungen von Paracetamol vorkommen. Unterzieht man diese Position einer wissenschaftlichen Betrachtung, so zeigt sich, dass die bemühten neuen Erkenntnisse die behauptete Hepatotoxizität bei bestimmungsgemäßer Dosierung mitnichten aufzeigen.

Im Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen hohen Paracetamolkonzentrationen und Asthmaanfällen insbesondere bei Kindern erörtert. Diese Fragestellung wurde zwischenzeitlich auf wissenschaftlich höchster Ebene, respektive bei der Europäischen Pharmacovigilance Working Party geprüft und bewertet. Ergebnis: Das sachverständige Gremium auf EU-Ebene vermochte keinen Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol und dem Auftreten von Asthma zu erkennen und sah daher keinen Handlungsbedarf.

Es gibt – entgegen anderer Verlautbarungen – keine neuen Erkenntnisse, die eine Befassung mit der Unterstellung des Paracetamol unter die Verschreibungspflicht nur drei Jahre nach der letzten Bewertung der Substanz erfordern. Eine von der Bewertung 2008 abweichende Empfehlung des Ausschusses für Verschreibungspflicht ist daher nicht zu erwarten. Es bleibt dabei, dass Paracetamol bei angemessener Dosierung ein eher moderates, leicht beherrschbares Risiko beinhaltet. Es ist das nebenwirkungsärmste Analgetikum und bleibt, insbesondere bei sensiblen Patientengruppen, wie Neugeborenen, Schwangeren, Stillenden sowie multimorbiden Senioren, das Mittel der ersten Wahl.

Tatsächlich geht die aktuell geführte Diskussion um die Unterstellung von Paracetamol an der eigentlichen Problematik vorbei, die der Präsident des BfArM, Professor Walter Schwerdtfeger, gegenüber dem SPIEGEL trefflich auf den Punkt bringt: »Für uns steht außer Frage, dass eine übermäßige Anwendung von Schmerzmitteln im Einzelfall schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben kann«.

Aufklärungsarbeit für den Umgang mit (partiell) freiverkäuflichen Arzneimitteln ist weiterhin unverzichtbar und eine Aufgabe, der sich Behörden, Fachkreise, Lehre und Industrie gemeinsam verpflichtet fühlen müssen. Das Vorenthalten bestimmter Substanzen im OTC-Bereich löst das Problem indes nicht. Denn der »medical need« für OTC-Produkte ist vorhanden; eine Unterstellung des Paracetamol unter die Verschreibungspflicht wird daher zu einer Umverteilung auf andere Substanzen führen. Der Switch vom Paracetamol, einem gut untersuchten Wirkstoff mit bekannten Risiken, auf andere, weniger gut untersuchte Wirkstoffe mit (noch) nicht bekannten Gefahren ist – das erschließt sich – mitnichten ohne Risiko.

**Professor Dr. Harald G. Schweim**  
**Lehrstuhl Drug Regulatory Affairs**  
**Universität Bonn**

## Literatur

<typolist type="1">

Fachinformation Ben-u-ron®. Bene-Arzneimittel GmbH, 2009.

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.

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.

Paracetamol-Vergiftungen in Deutschland. Mitteilung der Gesellschaft für Klinische Toxikologie (GfKT) und der deutschen Gifteinformationszentren (GIZ) vom 20.03.2008 ([www.klinitox.de/264.0.html](http://www.klinitox.de/264.0.html)).

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.

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]

Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H<sub>2</sub> synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 7130-7135.

Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J*. 2008; 22: 383-390.

Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008; 18: 915-921.

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.

García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001; 3: 98-101

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.

Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Silvanto 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.

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.

Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500-507.

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.



Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, Hirt A, Kaiser P, Hurlimann 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.

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.

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.

[Zur Übersicht Pharmazie...](#)

[Außerdem in dieser Ausgabe...](#)


## THEMEN



## Das könnte Sie auch interessieren


Häufige Arzneistoffe

### Steckbrief Paracetamol

 24.02.2021 **PZ**


HMPC-Monographien

### Extrakte aus Johanniskraut

 17.01.2020 **PZ**

Kardiovaskuläre Medikation

### Interaktionen im Griff haben

 27.01.2019 **PZ**

## Top-Artikel

- 1** **Geduld oder Arzneimittel?**  
**Was bei anhaltendem Husten nach Infektion zu tun ist**
- 2** **Reaktionen auf Skonti-Urteil**  
**Kollaps der Apotheken befürchtet**
- 3** **Preisuntergrenzen**  
**Skonti-Urteil muss nicht alle Apotheken treffen**
- 4** **BMG will Folgen prüfen**  
**BGH-Urteil könnte sich auf Apothekenreform auswirken**
- 5** **In der Entwicklung**  
**Abnehmen mit Antikörpern**