

Paracetamol/Codein : Bewährt höhere Effektivität bei moderaten Nebenwirkungen

Akuter Schmerz ist eine der häufigsten Konsultationsursachen bei Haus- und Notärzten. Paracetamol bleibt in dieser Indikation seit mehr als 100 Jahren das weltweit am häufigsten eingesetzte Analgetikum. Als Monosubstanz lindert das Anilinderivat leichte bis mittelschwere Schmerzen, in der Kombination mit Codein ist es wirksam bei moderaten bis starken Schmerzen. Aktuelle Reviews sowie Leitlinien empfehlen die gut verträgliche Kombination insbesondere für alte Patienten und in der Langzeittherapie bei akuten, posttraumatischen- und Arthrose bedingten Schmerzen. Bevorzugt vor klassischen NSAR sollte sie bei gastrointestinalen und kardiovaskulären Risikopatienten zum Einsatz kommen.

Zwei jüngst veröffentlichte Reviews^{1 2} fassen aktuellere Erkenntnisse zur Schmerzentstehung, zum Wirkmechanismus von Paracetamol und seiner kombinierten Anwendung mit Codein zusammen. Mattia und Mitarbeiter betonen vor allem die Vorteile der zentralen Wirkung beider Substanzen: Neuere Erkenntnisse gehen davon aus, dass durch die Wirkung im ZNS auch jene neuroplastische Prozesse gehemmt werden könnten, welche als Hauptursache für die Chronifizierung von Schmerzen gelten.

Paracetamol: Gegen Akutschmerz und Schmerzchronifizierung

Mehrere Wirkmechanismen von Paracetamol werden postuliert: eine *Hemmung von Cyclooxygenasen im ZNS*, eine *Aktivierung absteigender schmerzhemmender Bahnen*, eine *Inhibition von Peroxidasen (anstatt Cyclooxygenasen)* und eine *Interaktion mit dem endogenen Cannabinoidsystem*³.

Anders als nichtsteroidale Analgetika (NSAR) hemmt Paracetamol praktisch nicht die Prostaglandinsynthese in der Peripherie und stellt dadurch in vielen Fällen eine sichere Alternative zu NSAR dar:

- Paracetamol schädigt nicht die gastrointestinale Mucosa und
- beeinträchtigt auch nicht die Plättchenaggregation⁴.
- Unter Monotherapie wurden unter keiner Dosis Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts beobachtet⁵.
- Paracetamol zeigt keine signifikanten Effekte auf die Blutgerinnung
- und kann bei Antikoagulanzen-therapie eingesetzt werden⁶

¹ MATTIA C, FERRARI A: Paracetamol-codeine, an enduring option for the treatment of pain. MINERVA MED 2014; 105: 501-513

² MATTIA C, COLUZZI F: A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19: 507-516

³ Graham GG et al. Inflammopharmacology 2013;21:201-232

⁴ MATTIA C, COLUZZI F Minerva Anesthesiol 2009; 75: 644-653

⁵ LEWIS SC et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 320-326

- Schließlich führt der Wirkstoff bei hypertensiven Patienten zu keiner signifikanten Blutdruckerhöhung⁷.
- Wichtigste Nebenwirkung ist die Erschöpfung der Gluthationreserven der Leber bei Überdosierung. Hepatotoxische Effekte sind bei der empfohlenen Einzeldosis von 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht nicht zu erwarten; im Falle einer Überdosierung steht mit N-Acetylcystein ein schnell wirksames Antidot zur Verfügung⁸.
- Nierenschädigende Effekte wurden auch bei langfristiger Einnahme nicht nachgewiesen.

Die Tagesdosis soll 4 g nicht überschreiten. Dies vorausgesetzt, ist Paracetamol ein sicheres, effektives und nebenwirkungsarmes Analgetikum⁹, welches Leitlinien weltweit zur Linderung leichter bis moderater Schmerzen empfehlen.

Zentrale COX-Hemmung/Wirkung von Paracetamol könnte Schmerzchronifizierung vorbeugen

Unzureichend behandelt, kann akuter Schmerz persistieren und chronifizieren. Dem liegen inflammatorische und neuroplastische Prozesse zugrunde, die zu einem Remodelling der neuronalen Architektur führen. So kommt es schon kurz nach dem Auftreten einer peripheren Verletzung zu einer Degeneration interneuronaler Inhibitoren, deren Aufgabe es ist, die Weiterleitung von Schmerzsignalen zu modulieren¹⁰. Desweiteren kann ein Remodelling schmerzleitender Synapsen durch aktivierte Gliazellen angestoßen werden. Dabei lässt eine periphere Verletzung spinale Mikroglia hypertrophieren; diese beschleunigen in der Folge die synaptische Transmission am dorsalen Horn, sezernieren proinflammatorische Zytokine wie COX-2 und regen so die zentrale Prostaglandinsynthese an¹¹.

Der Anstieg zentraler Cyclooxygenasen kennzeichnet auch „periphere“ Schmerzzustände z.B. bei Gelenkverschleiß und Gelenkentzündungen. Ein starker antinozizeptiver Effekt auf zentrale Prostaglandine ist einer der Wirkmechanismen von Paracetamol¹² und könnte seine gute Wirksamkeit bei Arthroseschmerzen erklären. Die Wirkung auf antinozizeptive deszendierende Nerven könnte dazu beitragen, das Remodelling schmerzleitender Synapsen am dorsalen Horn, und damit eine neuroplastisch bedingte Schmerzchronifizierung, zu verhindern.

⁶ Gadisseur AP et al. J Thromb Haemost 2003; 1: 714-717

⁷ Dawson J et al. J Hypertension 2013; 31: 1485-1489

⁸ Bertolini A. et al. CNS Drug Rev 2006; 79: 9-19

⁹ Franceschi F et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 2129-2135

¹⁰ Ji RR et al. Trends Neurosci. 2011; 34: 599-609

¹¹ Tsuda M et al. J Pharmacol Sci 2013; 121: 89-94

¹² Aronoff DM et al. Clin Pharmacol Ther 2006; 79: 9-19

Aktuelle Leitlinien: Sicherheit geht vor !

Sein Wirk- und Sicherheitsprofil macht Paracetamol besonders geeignet zur Anwendung bei älteren Patienten, bei denen NSAR häufig aufgrund von Blutungsgefahr und/oder kardiovaskulären Risiken kontraindiziert sind:

- Die American Geriatric Society empfiehlt Paracetamol initial und zur Dauerbehandlung persistierender, insbesondere muskuloskelettaler Schmerzen¹³. NSAIDs einschließlich COX-2-Inhibitoren sollten mit höchster Zurückhaltung und nur bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden. Letzteres primär wegen der in höherem Alter zunehmenden Frequenz und Schwere gastrointestinaler und renaler Nebenwirkungen.
- Die British Geriatrics Society betont aktuell ebenfalls die Effektivität von Paracetamol bei Muskel-Skelett-Schmerzen und die Anwendungsbeschränkungen für NSAIDs bei alten Menschen¹⁴.
- Die European League against Rheumatism (EULAR) sieht Paracetamol als Analgetikum der ersten Wahl bei leichten bis moderaten Arthroseschmerzen, gerade bei langfristiger Anwendung wegen seiner im Vergleich zu NSAR höheren Sicherheit¹⁵.
- Die kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfehlen in einer Aussendung von 2014 Paracetamol für die Erstbehandlung von Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen wie Arthrose¹⁶.

Codein: optimaler Kombinationspartner von Paracetamol

Paracetamol (multifaktoriell zentral wirksam) und Codein (μ -Rezeptoragonist) ergänzen sich nahezu ideal. Sie zeigen Synergien im Wirkmechanismus und Ähnlichkeiten in der Kinetik.

- Maximale Blutspiegel erreichen beide Substanzen bei oraler Gabe nach 30 bis 60 Minuten.
- Die analgetische Wirkung setzt nach (15-)30 Minuten ein und hält rund sechs Stunden an.
- Codein erzielt etwa ein Zehntel der Analgesie von Morphin. Codein wirkt zentral analgetisch ganz überwiegend durch eigene aktive Metaboliten (81% Codein-6-Glucuronid und 2% NOR-Codein).
- Die CYP2D6-abhängige Demethylierung zu Morphin (0,5%) und dessen Metaboliten Morphin-6-Glucuronid (<1%) und NOR-Morphin (2,4%)^{17 18} leistet nur einen untergeordneten Beitrag zur Wirksamkeit. Bei ultraschnellen Metabolisierern mit einer Genduplikation für CYP2D (3% der Kaukasier) kann es zur Morphinintoxikation kommen, weshalb Codein bis zum vollendeten 12. Lebensjahr nicht indiziert ist.

¹³ Ferrel B et al. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 1331-1346

¹⁴ Abdulla A et al. British Geriatric Society. Age Ageing 2013;42

¹⁵ Zhang W et al. Ann Rheum Dis 2005; 64: 669–681

¹⁶ KBV Wirkstoff AKTUELL, Ausgabe 3/2014

¹⁷ Leppert W Pharmacology 2011; 87: 274-285

¹⁸ Lötsch et al. Clin Pharmacol Ther 2006; 79: 35-48

- Die Kombination Paracetamol/Codein minimiert durch niedrigere Dosen der Einzelsubstanzen bei Paracetamol die Hepatotoxizität und bei Codein die Gefahr zentraler, v.a. atemdepressiver Nebenwirkungen. Der optimale synergetische Effekt wird mit der Kombination von 500 mg Paracetamol plus 30 mg Codein erzielt ⁽²⁾.

Dass die Wirksamkeit durch diese Kombination gesteigert wird, ohne dass Nebenwirkungen substantiell zunehmen, zeigen Vergleiche zu:

- Paracetamol-Monotherapie: Die Kombination Paracetamol/Codein erzielte in einem aktuellen Cochrane-Review eine klinische bedeutsame Besserung moderater bis schwerer postoperativer Schmerzen bei über 50% der Patienten, gegenüber kaum 20% bei Placebogabe. Verglichen mit Paracetamol alleine, zeigten die Studien eine Senkung der NNT (number needed to treat= Anzahl d. notwendigen Behandlung bis zur Wirkung) von 5 auf 2,3 – 3,1. Die Schmerzlinderung hielt unter der Kombination zudem eine Stunde länger an ¹⁹.
- NSAR: Die dreimal tägliche Gabe von 1000 mg Paracetamol plus 60 mg Codein war in einer aktuellen Studie vergleichbar wirksam wie die viermalige Gabe von 10 mg Ketorolac (nicht traumatische- und posttraumatische Schmerzen). Die Kombination Paracetamol/Codein war dem NSAR überlegen bei Patienten mit Akutschmerz, Frakturen und Muskelschmerzen ²⁰. Anm.: Ketorolac ist ein dem Indometacin verwandtes NSAR.
- Tramadol: Bei Patienten mit Tumorschmerzen stellt Tramadol hinsichtlich analgetischer Effizienz und Sicherheit keine Alternative zu der von der WHO empfohlenen Gabe von Paracetamol/Codein dar ²¹.
- Paracetamol-Kombination mit Hydrocodon: Die Kombination Hydrocodon/Paracetamol (5 mg/500 mg) war nicht signifikant besser wirksam als die Kombination Codein/Paracetamol (30 mg/300 mg) bei Patienten mit akuten posttraumatischen Gelenkschmerzen, bei vergleichbaren Nebenwirkungen ²². Hydrocodon ist ein dem Codein strukturverwandtes Opioid, das eine stärkere antitussive und analgetische Wirkung als Codein besitzt.
- Paracetamol-Kombinationen mit anderen Opioiden: Je 100.000 Anwendungen wurden an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) registriert: 44,5 UAW bei der Kombination Tramadol/Paracetamol (v.a. neurologisch/psychiatrische UAW), 24,9 UAW unter Dextromethorphan/Paracetamol (v.a. hepatobiliär), aber nur 12,5 UAW unter Codein/Paracetamol (v.a. kutan) ²³.

Conclusio

Durch die *synergistische Aktivität der Komponenten* ist die Fixkombination Paracetamol/Codein vergleichbar wirksam wie NSAR und Analgetika der WHO-Klasse II. Das gilt für verschiedene Schmerzarten wie postoperative und posttraumatische Schmerzen, Gelenk-, - und Kopfschmerzen.

¹⁹ Toms L et al. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1)CD001547

²⁰ Buccelletti F et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18: 3139-3143

²¹ Tassinari D et al. Palliat Med. 2011; 25: 410-423

²² Chang AK Acad Emerg Med 2014;21:227-235

²³ Tavassoli N Br J Clin Pharmacol 2009;68:422-426

Im Vergleich zu schwachen Opioiden ist die Verträglichkeit der Fixkombination besser. *Gegenüber NSAR punktet Paracetamol/Codein mit höherer gastrointestinaler und kardiovaskulärer Sicherheit.*

Die Schlussfolgerung lautet, Paracetamol/Codein verstärkt sowohl bei alten Patienten, als auch in der Langzeittherapie chronischer Schmerzen einzusetzen. Bei kardiovaskulär gefährdeten Patienten und jenen unter Herzinfarkt- oder Schlaganfallprophylaxe sollte die Wirkstoffkombination Paracetamol/Codein sogar die erste analgetische Wahl sein.

Steckbrief: Kombination Paracetamol/Codein

- **Synergistische analgetische Wirksamkeit der Komponenten**
- **Wirkdauer gegenüber Einzelsubstanzen um eine Stunde verlängert**
- **Indiziert bei mäßigen bis starken Schmerzen verschiedener Genese: postoperative-, posttraumatische-, muskuloskelettale-, Gelenk-, Kopfschmerzen**
- **Gute analgetische Effektivität bei gutem Sicherheitsprofil**
- **Sichere Alternative zu NSAR: keine Schädigung von Magenschleimhaut und Nieren**
- **Erste Wahl bei alten Patienten und in der Langzeittherapie**
- **Erste Wahl zur Schmerztherapie bei gastrointestinalen und kardiovaskulären Risikopatienten**