Paracetamol

Charakterisierung

IUPAC (englisch): N-(4-hydroxyphenyl)acetamide
Synonym: Acetaminophen
Summenformel: $C_8H_9NO_2$
Molekulargewicht: 151.2 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Nicht-Opioid-Analgetikum und Antipyretikum

Wirkungsweise

Der detaillierte Wirkmechanismus ist nicht abschliessend geklärt. Die analgetische Wirkung ist im Vergleich zu anderen Nicht-Opioid-Analgetika zentral stärker ausgeprägt als im peripheren Bereich und wird durch die Aktivierung absteigender serotonerger Bahnen vom Cerebellum zur Medulla spinalis erklärt [1]. Dem Metaboliten, einem p-Aminophenol-Arachidonsäure-Konjugat, wird eine Wirkung auf die antinozizeptiven endocannabinoiden ($EB_{1/2}$)-Rezeptoren zugeschrieben [2]. Paracetamol selbst ist lediglich ein schwacher Inhibitor der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2. Es wird zudem eine Inhibition der Cyclooxygenase-3 (COX-3), einer Splicevariante der COX-2-diskutiert, die ohne klinische Bedeutung sein soll [3,4].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Sie ist bei oraler Anwendung rasch und vollständig. Aufgrund der verminderten Bioverfügbarkeit der Suppositorien ist die Einzeldosis höher angesetzt als die orale (für Erwachsene Supp. zu 600 mg). *Distribution:* Die Verteilung von Paracetamol erfolgt gleichmässig in allen Körperflüssigkeiten, das Verteilungsvolumen liegt bei 1.3 l/kg KG, die Plasmaproteinbindung ist bei therapeutischer Dosierung tief (5-10%) [1]. Die maximale Blut-(Plasma-/Serum-) konzentration C_{max} wird in Abhängigkeit von der galenischen Form nach 27 Min. (Brausetabletten), 45-75 Min. (Tabletten) bzw. 2.9 Std. (Suppositorien) erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach oraler Gabe ca. 4.5 Std. und nach rektaler Applikation ca. 4.75 Std. [1,2]. *Metabolismus*: Er erfolgt hepatisch hauptsächlich durch Konjugation (Glukuronidierung 60-80% und Sulfatierung 20-40%). Ein kleiner Anteil (ca. 5%) der applizierten Dosis wird durch CYP2E1 oxidiert, wobei der toxische Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI) entsteht, der schliesslich durch die Glutathion-Transferase detoxifiziert wird. Bei toxischen Dosen (>4 g/d) ist dieser Vorgang ungenügend, der Metabolit führt zur Apoptose und Nekrose der Leberzellen (Hepatotoxizität) [4]. *Elimination*: Renal unverändert (2-5%) und in Form der Metaboliten [1].

Schwangerschaft

In einer Kinetikstudie mit 12 schwangeren Frauen im ersten Trimenon (n=12) und einer Kontrollgruppe von Nichtschwangeren unter einmaliger Gabe von 650 mg Paracetamol war die mittlere Eliminationshalbwertszeit signifikant kürzer und die Clearance signifikant höher bei Schwangeren als bei Nichtschwangeren. Die maximalen Plasmakonzentrationen wurden in beiden Gruppen nach 48 Min. erreicht und waren vergleichbar (11.16 vs. 11.58 µg/ml bzw. 74.4 vs. 77.2 µmol/l), ebenso die Fläche unter der Kurve (AUC) [5]. Eine Intersuchung bei Frauen unter der Geburt (Termin) zeigt, dass die erhöhte Clearance auf eine überproportionierte Zunahme der Glukuronidierung zurückgeht [6]. Paracetamol kumuliert im **fetalen** Blut und erreicht höhere Spiegel als bei der Mutter [7].

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Neugeborene/Stillzeit
Bei Neugeborenen wird Paracetamol oft i.v. verabreicht; die Pharmakokinetik von i.v. Paracetamol variiert beim Neugeborenen je nach Gestationsalter (Frühgeborene, Termingeborene) [8].
In der Muttermilch (M) rechnet man mit 90% der mütterlichen Plasmakonzentration (P); der M/P-Quotient beträgt 0.9. Die Spitzenkonzentrationen in der Milch werden 1-2 Std. nach Einnahme beobachtet. Die Halbwertszeit für Paracetamol in der Muttermilch und im Plasma ist vergleichbar (durchschnittlich 2.7 Std.). Die geschätzte maximale Dosis bei einer Milchmahlzeit beträgt je nach Milchvolumen 3-4.8% der gewichtsangepassten mütterlichen Dosis [9].

Anwendung
Bei leichten bis mittelstarken Schmerzen wie z.B. Kopfschmerzen (Migräne und andere Kopfschmerzen), Zahnschmerzen, Gelenk- und Bänderschmerzen, Rückenschmerzen, Dysmenorroe, Schmerzen nach Verletzungen und Schmerzen bei grippalen Infekten zur symptomatischen Behandlung von Fieber [10]. Bei Neugeborenen ist eine schlechte Wirksamkeit dokumentiert [11].

Dosierung
Gesunde Erwachsene (> 40 kg)
Brausetabletten/Tabletten: Einzeldosen von 500 mg bzw. 1 g maximal alle 6 Std.; maximale Tagesdosis: 4 g.
Suppositorien: Einzeldosen von 600 mg; maximale Tagesdosis: 4.2 g [1].
Schwangere
Paracetamol kann unabhängig vom Gestationsalter bis max. 4 g pro Tagals Analgetikum und Antipyretikum eingesetzt werden]. Wegen der UAW (siehe dort) ist eine Daueranwendung > 1 Woche nicht zu empfehlen! Bei drohender Frühgeburt sollte mit < 4g /Tag dosiert werden, da bei Frühgeborenen die Metabolisierungsleistung der Leber noch vermindert ist (Gefahr der Kumulation) [7].
Frühgeborene/Termingeborene/Säuglinge
Gewicht und Gestationsalter bestimmen die bei dieser Population variierende Pharmakokinetik und damit auch die Dosierung.
Orale oder rektale Gabe

Alter	Gewicht	Maximale Tagesdosis
1–3 Monate [12,13]		180 mg
3-12 Monate [14]		60-90 mg/kg/d
6-12 Monate[2]	7-10 kg	500 mg
1-3 Jahre [2]	10-15 kg	750 mg
3-6 Jahre [2]	15-22 kg	1000 mg
6-9 Jahre [2]	22-30 kg	1500 mg
9-12 Jahre [2]	30-40 kg	2000 mg

Intravenöse Gabe [15]

Postkonzeptionelles Alter	Dosis
28-32 SSW	7.5 mg/kg KG alle 8 Std.
33-36 SSW	7.5 mg/kg KG alle 6 Std.
> 37 SSW	10-15 mg/kg KG alle 6 Std.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch
Aufgrund der schwachen Inhibition von COX-1 und COX-2 sind die klassischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Nichtsteroidalen Antirheumatika (Einfluss auf die Hämostase; erhöhte Gastrotoxizität) vernachlässigbar [2].
Die toxische Wirkung einer akuten Überdosierung liegt bei gesunden Erwachsenen bei 7.5-10 g Paracetamol (bei AlkoholikerInnen schon im therapeutischen Bereich); Antidot ist N-Acetylcystein [1].
Schwangere
Das Risiko eine Präeklampsie (RR = 1.40, 95%CI: 1.24–1.58 bei Einnahme im dritten Trimenon), tiefe Venenthrombose (RR = 2.15, 95% CI: 1.06–4.37 bei Einnahme im zweiten und dritten Trimenon) oder Lungenembolie (RR = 3.02, 95% CI: 1.28–7.15 bei Einnahme im zweiten und dritten Trimenon) zu entwickeln, scheint durch Einnahme von Paracetamol erhöht zu sein [16].
Embryo/Fetus
In der grossen nationalen Fall-Kontroll-Studie aus den USA mit 11610 Kindern (Fallgruppe) vs. 4500 Kontrollen war die Inzidenz von Fehlbildungen (Anenzephalie, Enzephalozele, Anotie, Mikrotie, Gastroschisis, Kraniorhachischisis) nach mütterlicher oraler Einnahme von Paracetamol im ersten Trimenon nicht erhöht, was die Ergebnisse vorangegangener Arbeiten bestätigt [10]. Eine erhöhte Prädisposition für kindliches Asthma nach mütterlicher Paracetamol-Therapie in der Schwangerschaft wurde nicht in allen bisherigen RCT's gefunden, jedoch sprechen die Odds Ratios in den beiden publizierten Metaanalysen für einen solchen Zusammenhang [17,18]. Es ist allerdings noch nicht abschliessend geklärt, ob und welche Rolle neben der Häufigkeit und Dauer auch das Gestationsalter der Einnahmen und ev. andere Co-founders (Paracetamol Anwendung im frühkindlichen Alter; Genetik) spielen. Grössere epidemiologische Untersuchungen weisen zudem nach langzeitiger Paracetamoleinnahme (Wochen bis Monate) in der Schwangerschaft auf ein erhöhtes Risiko für Verhaltensauffälligkeiten, hyperkinetische Störungen mit und ohne Aufmerksamkeitsdefizit bzw. verschiedene psychomotorische und andere Entwicklungsstörungen beim Kind hin [19-21]. Bisher nur im Tierexperiment beobachtet ist die Abnahme an fetaler Testosteronproduktion nach langzeitiger Paracetamolverabreichung [22].
Neugeborene/Stillzeit
Die Anwendung von Paracetamol bei Früh- und Neugeborenen im therapeutischen Bereich (siehe Dosen) ist im Allgemeinen nicht problematisch; Früh- und Neugeborene sollen aufgrund der stark variierenden Leberfunktionen engmaschig überwacht werden. Die Kombination aus Paracetamol und Codein ist in der Stillzeit zu vermeiden, da Codein mit neonatalen Apnoen assoziiert wird. Dabei spielen mehrere Komponenten (mütterlicher 2D6-Polymorphismus, Dosis, Dauer, neonatale hepatische Clearance und neonatale Nierenfunktion) eine Rolle. Bei Schmerzen in der Stillzeit sollten deshalb Paracetamol-Monopräparate der Kombination vorgezogen werden [23].

Kontraindikationen
Schwere Leberfunktionsstörungen, akute Hepatitis, schwere Nierenfunktionsstörungen. Hereditäre Hyperbilirubinämie (Morbus Meulengracht), Phenylketonurie und Fruktoseintoleranz (Brausetabletten und Pulver enthalten Aspartam und Sorbitol) [1].

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Interaktionen

- Bei Intoxikationen Zunahme der Plasmaproteinbindung um 50%. Erhöhung der Hepatotoxizität wegen vermehrter Bildung von NAPQI durch CYP 2E1-Induktoren (Carbamazepin, Isoniazid, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin) und Alkohol.
- Steigerung der Absorptionsrate durch motilitätsfördernde Mittel (Metoclopramid)
- Senkung der Absorptionsrate durch motilitätshemmende Mittel (Anticholinergika)
- Paracetamol verstärkt die Entstehung einer Neutropenie unter Zidovudin.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid ca. zweifache Verminderung der Paracetamol-Clearance (Dosisreduktion!).
- Bei Dosierungen > 1500 mg Paracetamol in Kombination mit Antikoagulantien Verlängerung der Blutungszeit [1].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [24]** Paracetamol bleibt nicht verschreibungspflichtig. Dafür hat sich soeben der Sachverständigenausschuss des Bundesinstituts für Arzneimittel ausgesprochen. Schwangere sollten allerdings nach wie vor sehr zurückhaltend mit der Einnahme sein, weil ein Zusammenhang zwischen der Paracetamol-Einnahme während der Schwangerschaft und einem erhöhten Asthmarisiko der Kinder festgestellt wurde*.
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)**: “We recommend that pregnant women continue to follow current guidance and take the lowest effective dose for the shortest possible time when necessary. If the recommended dose of paracetamol doesn't control your symptoms or pain, please seek advice from your midwife, GP or obstetrician.” [25].

Fachorganisationen

- **Embryotox:** Paracetamol ist das Analgetikum der Wahl während der Schwangerschaft und Stillzeit [26].
- **Motherisk Program:** Paracetamol kann während der gesamten Schwangerschaft zu Standarddosen verabreicht werden [27].

Es liegen keine Empfehlungen vor von:
ACOG, CNGOF, OEGGG, SGGG, SOGC
Reprotox

Empfehlung der SAPP

Nichtopioid-Analgetikum der Wahl in der Schwangerschaft Keine Daueranwendung von > 1 Woche! Peripartal unter der Maximaldosierung bleiben. Bei stillenden Müttern, Früh- und Neugeborenen ist die Monotherapie stets sorgfältig zu prüfen und die Kombinationstherapie Paracetamol mit Codein kontraindiziert.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Literatur

Metaanalysen
[11] Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. Cochrane Database Syst Rev 2015;6:CD011219
[17] Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, Lowe AJ. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2015;100:81-9.
[18] Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2011;41:482-9.

Epidemiologische Studien / Fall-Kontroll-Studien
[10] Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. Obstet Gynecol 2010;115:109-15.
[16] Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: A birth cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:371-8.
[19] Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr 2014;168:313-20.
[20] Thompson JM1, Waldie KE2, Wall CR3, Murphy R4, Mitchell EA1; ABC study groupAssociations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. PLoS One 2014;9:e108210.
[21] Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. Int J Epidemiol 2013;42:1702-13.

Fallbeispiele
[7] Roberts I, Robinson MJ, Mughal MZ, Ratcliffe JG, Prescott LF. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. Br J Clin Pharmacol 1984;18:201-6.
[23] Ferner RE. Did the drug cause death? Codeine and breastfeeding. Lancet 2008;372(9639):606-8.

Pharmakokinetik
[5] Beaulac-Baillargeon L, Rocheleau S. Paracetamol pharmacokinetics during the first trimester of human pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:451-4.
[6] Kulo A, Peeters MY, Allegaert K, Smits A, de Hoon J, Verbesselt R, Lewi L, van de Velde M, Knibbe CA. Pharmacokinetics of paracetamol and its metabolites in women at delivery and postpartum. Br J Clin Pharmacol 2013;75:850-60.
[8] Palmer GM, Atkins M, Anderson BJ, Smith KR, Culnane TJ, McNally CM, Perkins EJ, Chalkiadis GA, Hunt RW. I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. Br J Anaesth 2008;101:523-30.
[9] Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, Bortnik O, Berkovitch M. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. Drug Safety 2003;26:925-35.
[12] Hansen TG, O'Brien K, Morton NS, Rasmussen SN. Acta Anaesthesiol Scand 1999;43:855-9.

Nicht humane Studien
[22] van den Driesche S, Macdonald J, Anderson RA, Johnston ZC, Chetty T, Smith LB, McKinnell C, Dean A, Homer NZ, Jorgensen A, Camacho-Moll ME, Sharpe RM, Mitchell RT. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. Sci Transl Med 2015;7:288ra80

Reviews
[2] Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Paediatr Anaesth 2008;18:915-21.
[3] Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? Clin Infect Dis 2000;31 Suppl 5:202-10.
[4] Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther 2005;12:46-55.
[13] Anderson BJ, Allegaert K. Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. Paediatr Anaesth 2009;19:289-295.
[14] Wilson-Smith EM, Morton NS. Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. Paediatr Anaesth 2009;19:329-37.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[15] Bartocci M, Lundeberg S. Intravenous paracetamol: the 'Stockholm protocol' for postoperative analgesia of term and preterm neonates. Paediatr Anaesth 2007;17:1120-1.

Fachinformationen

[1] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen

[24] ACOG: http://www.acog.org/departments/resourceCenter/2009H1N1FactSheet.pdf
[24] DGGG, Newsletter der DGGG Juli 2012: 5. Paracetamol bleibt OTC
http://www.dggg.de/geschuetzter-bereich-fuer-mitglieder/newsletterarchiv/2012/2012-07-12/#c2486
[25] ROCG: RCOG statement 21.5.2015: New study examining the effects of prolonged use of paracetamol during pregnancy.
https://www.rcog.org.uk/en/news/rcog-statement-new-study-examining-the-effects-of-prolonged-use-of-paracetamol-during-pregnancy/
[26] Embryotox: http://www.embryotox.de/paracetamol.html
[27] Motherrisk Programm: http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=881

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

31.12.2015 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): JB, JR, UM

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.