



Paracetamol

Hinweise für die Beratung und Abgabe

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Paracetamol zählt zu den verträglichsten Arzneistoffen überhaupt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Paracetamol vielen spezifischen Gruppen von Patienten empfohlen wird. Hierzu zählen u.a. auch Säuglinge, Schwangere und Patienten mit Unverträglichkeiten für andere typische Schmerzmittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen. Bei einigen dieser Unverträglichkeiten, wie Asthma bronchiale oder Magen-Darm-Ulzera ist die Gabe von Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen kontraindiziert. Im Gegensatz dazu existieren für Paracetamol nur wenige Anwendungsbeschränkungen. Trotzdem darf Paracetamol nicht als unproblematischer Arzneistoff eingeschätzt werden, denn die unsachgemäße Anwendung kann fatale Folgen haben. Ein kürzlich im Lancet erschienener Bericht unterstreicht dies ganz deutlich (Bernal et al., Lancet 2002;359:558-63) und ist auch der Anlass für mich gewesen, diesen allseits bekannten Arzneistoff aufzugreifen um die Problematik zu verdeutlichen. Wichtig dabei ist nicht nur, dass Überdosierungen von Paracetamol lebensbedrohliche **lebertoxische Wirkungen** entfalten können, sondern auch, dass die Dosisspanne zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung vergleichsweise gering ist (**geringe therapeutische Breite**). Daraus ergibt sich ein nicht zu unterschätzender Bedarf für entsprechende Beratungshinweise bei der Abgabe von Paracetamol-Fertigarzneimitteln.

Warum wirkt Paracetamol lebertoxisch?

Das Problem bei Paracetamol ist die hepatische Bildung eines **toxischen Metaboliten**. Die Substanz wird also in der Leber biotransformiert. Dabei entsteht durch eine Cytochrom P 450 abhängige Oxidation der hochreaktive und kurzlebige Metabolit **N-Acetyl-p-Benzochinonimin** (Abb. 1). Dieser wird jedoch rasch durch das Thiol Gluthation (GSH) unter Bildung von Mercaptursäure entgiftet und renal eliminiert. Bei Überdosierungen von Paracetamol kommt es jedoch zu einer GSH-Verarmung der Leberzellen. Dies hat zwei wesentliche Folgen, die letztlich zum Versagen der Leberfunktion führen können. Zum einen reagiert N-Acetyl-p-Benzochinonimin nun mit Zellproteinen und hemmt damit elementare zelluläre Stoffwechselfunktionen. Zum anderen kommt es durch die GSH-Verarmung zur oxidativen Schädigung der Leberzellen, denn GSH zählt zu den wichtigsten zellulären Antioxidantien. Die Therapie der Vergiftung zielt daher darauf ab, GSH durch Gabe des Thiols N-Acetylcystein (ACC) zu ersetzen.

Hierfür setzt man sehr hohe Dosierungen von etwa 140 mg/kg ein, was bei einem erwachsenen Menschen einer Einzeldosis von etwa 10 g ACC entspricht! Eine weitere Konsequenz aus dem geschilderten Mechanismus ist, dass bereits vorliegende Leberschädigungen oder eine vermehrte Bildung von CYP 450 Enzymen (z.B. Alkoholgenuss, Therapie mit Barbituraten oder Antiepileptika) die Lebertoxizität von Paracetamol verstärkt.

Wie äußert sich die Paracetamolvergiftung?

Die Vergiftung verläuft schleichend und wird daher oft nicht als solche erkannt, wenn keine direkten Hinweise dafür vorliegen. Dies zeigt sich auch in der Studie von Bernal et al.. So erfolgte bei den Patienten mit bekanntem Zeitpunkt der Überdosierung die Aufnahme in das speziell ausgerüstete Notfallzentrum erst nach 18-108 Stunden (Median 51 Stunden), also zu einem Zeitpunkt, bei welchem die Vergiftung bereits stark fortgeschritten war. Im Verlauf der Vergiftung treten zuerst nur unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, abdominelle Schmerzen und Krankheitsgefühl auf. Einige dieser Symptome (Krankheitsgefühl) können sich am zweiten Tag der Vergiftung sogar leicht bessern, obwohl zu diesem Zeitpunkt bereits deutliche Zeichen der Leberschädigung wie Transaminasen- und Bilirubinanstieg sowie eine Gerinnungsstörung nachweisbar sind. Im weiteren Verlauf treten nach

>>

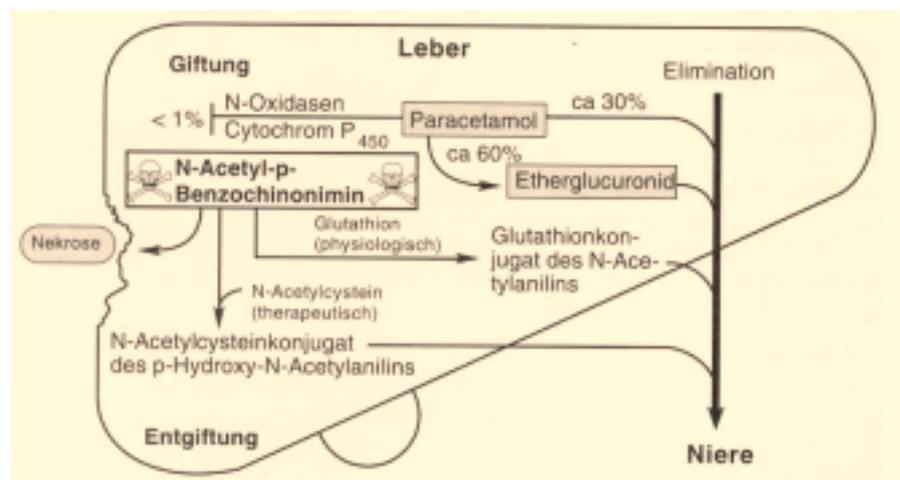


Abb. 1: Schematische Darstellung des Metabolismus von Paracetamol sowie der Entstehung (Giftung) und Elimination (Entgiftung) des hepatotoxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin (aus Kojda G, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag, Bremen, 2002 im Druck)



spätestens 3 Tagen massive Symptome der nun schon fortgeschrittenen Leberschädigung (Lebernekrose und Leberkoma) auf. Diese beinhalten starke Blutgerinnungsstörungen, metabolische Azidose, Hypoglykämie, Enzephalopathie und Nierenversagen. Zur Verdeutlichung sei angeführt, dass z.B. die Gerinnungsstörung oft deutlich stärker ausgeprägt ist als z.B. unter der Therapie mit Marcumar. Der hierfür heute verwendete Prothrombinzeit-Standard INR (International Normalized Ratio, normal=1) wird bei Marcumartherapie normalerweise auf Werte von 2–3 eingestellt, während bei der fortgeschrittenen Paracetamolvergiftung oft Werte zwischen 4–6, z.T. auch wesentlich darüber gemessen werden. Darüber hinaus steigt auch die Konzentration von Laktat im Blut an. Dieser Anstieg stellt nach den Ergebnissen der o.g. Studie einen klinisch brauchbaren Marker für den Schweregrad der Paracetamolvergiftung dar.

Die Laktatkonzentration im Blut als Maß der Schwere der Vergiftung

Die Studie von Bernal et al. stammt aus dem King's College Hospital in London und beschreibt Ergebnisse zu zwei Kohorten von 103 bzw. 107 Fällen von akutem Leberversagen nach Überdosierungen von Paracetamol, die jeweils innerhalb eines Jahres rekrutiert wurden. In allen Fällen handelte es sich um schwere Vergiftungen mit **hoher Mortalität**. In der ersten Kohorte starben 36 der 103 Patienten und weitere 10 Patienten erhielten ein Lebertransplantat. In der zweiten Kohorte starben 21 der 107 Patienten und weitere 8 Patienten erhielten ein Lebertransplantat. Die Autoren geben für die erste Gruppe Paracetamoldosen von 9–100 g an (Median 25g). Dies entspricht bisherigen Erfahrungen, nach welchen tödliche Verläufe von Paracetamol-Intoxikationen bereits ab einer Einzeldosis von mehr als 6 g vorkommen können. Die Autoren konnten in dieser Studie nachweisen, dass die Konzentration von Laktat in arteriellem Blut einen klinisch brauchbaren Marker zur Identifizierung von Patienten darstellt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Vergiftung sterben werden und somit rascher und akkurater als bislang für eine Transplantation ausgewählt werden könnten. Lag die Blutlaktatkonzentration bei der Aufnahme höher als 3,5 mmol/l, stieg die Wahrscheinlichkeit eines tödlichen Ausgangs der Vergiftung um den Faktor 43!

Empfehlungen zur Paracetamol in der täglichen Praxis

Eine tödliche Intoxikation mit Paracetamol kann bereits bei einer Einzeldosierung von 6–10 g, also bei Einnahme der 20-fachen Einzeldosis von 500 mg vorkommen. Daher gilt bei der Dosierung von Paracetamol eine **Einzelhöchstdosis** (10–15 mg/kg KG), ein **minimales Dosierungsintervall** (4–6 Stunden) und eine **Tageshöchstdosis** (50 mg/kg KG). Als typisches Beispiel für die Anwendung von Paracetamol sei ein Kleinkind (2,5 Jahre, 15 kg schwer) genannt, welches an einer fiebrigen und schmerzhaften Mittelohrentzündung leidet. Dabei sollte das verordnete oder im Rahmen der Selbstmedikation nachgefragte Paracetamol-Fertigarzneimittel, z.B. ein Saft mit 40 mg Paracetamol/ml (ben-u-ron®, u.a.), wenn vom behandelnden Arzt nicht anders verordnet, 3–4mal täglich in einer

PATIENTENBEISPIEL	URSACHE ERHÖHTER TOXIZITÄT	MÖGLICHE FOLGE
Alkoholiker	Leberfunktionsstörungen	erhöhte Lebertoxizität
Diabetiker	evtl. Nierenfunktionsstörung	erhöhte Lebertoxizität evtl. Nierentubulusnekrosen
Meulengracht-Krankheit	genetisch bed. Leberentzündung	erhöhte Lebertoxizität
AIDS-Patient	evtl. Virushepatitis evtl. Zidovudin-Therapie	erhöhte Lebertoxizität erhöhte Neutropeniegefahr
Epileptiker (auch Kinder!)	Enzyminduktion durch Antiepileptika lebertoxische Wirkungen von Antiepileptika	erhöhte Lebertoxizität
Tuberkulose-Patient	Enzyminduktion durch Antituberkulostatika	erhöhte Lebertoxizität

**Tabelle 1: Beispiele für die eingeschränkte Abgabe paracetamolhaltiger Fertigarzneimittel (siehe auch Text).
Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich!**

Dosierung von 4–5 ml Saft (160–200 mg) gegeben werden. Entsprechend der o.g. Zusammenhänge sollte die **Abgabe von drei kurzen Hinweisen** begleitet sein:

- (1) Einzeldosis von 5 ml nicht überschreiten,
- (2) bei aufeinanderfolgende Einzeldosen einen Mindestabstand von 4 Stunden einhalten und
- (3) den Saft nicht öfter als 4-mal täglich anwenden (maximal 18 ml Saft bzw. 750 mg pro Tag). Diese Hinweise sind insbesondere bei Patienten wichtig, die nach Ihrer Einschätzung nicht in der Lage sind den Beipackzettel zu lesen oder zu verstehen (z. B. unzureichende Sprachkenntnisse).

Empfehlungen bei problematischen Patientengruppen

Die lebertoxische Wirkung von Paracetamol wird durch bereits vorliegende Leberschädigungen oder eine vermehrte hepatische Bildung von CYP 450 Enzymen (Enzyminduktion) verstärkt. Beispiele für entsprechenden Patientengruppen finden sich in Tabelle 1. Unter solchen Bedingungen sollte die Abgabe von Paracetamol nur nach Einhaltung **besonderer Vorsichtsmaßnahmen** wie Aufklärung des Patienten, Rücksprache mit dem Arzt, sowie eine Verlängerung des Dosisintervalls auf ≥ 8 Stunden oder eine Halbierung der maximalen Einzel- und Tagesdosis erfolgen!

Fazit

Auch wenn Paracetamol ein sehr gut verträgliches Arzneimittel ist, ergibt sich aus der lebertoxischen Wirkung ein nicht unerhebliches Gefahrenpotential. Wichtig sind die Einhaltung von Einzel- und Tageshöchstdosen sowie des minimalen Dosierungsintervalls. Bei Patienten mit bestehenden Leber- und Nierenfunktionsstörungen, oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln mit enzyminduzierenden oder lebertoxischen Eigenschaften müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden.

Herzlichst Ihr



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT