



Prof. Dr. Georg Kojda

Neue Erkenntnisse zu Paracetamol

FAZIT: Paracetamol (Acetaminophen) wird jährlich milliardenfach angewendet. Dagegen war der Wirkungsmechanismus lange Zeit unbekannt. Neuere Untersuchungen zeigen nun, dass Paracetamol ein spezifischer Hemmstoff der Zyklooxygenase 3 (COX-3), einer Insertionsvariante der COX-1, ist. Möglicherweise lassen sich diese Erkenntnisse für die Entwicklung einer neuen Klasse von Analgetika, nämlich selektiven COX-3-Inhibitoren, nutzen. Trotz der gut bekannten hohen therapeutischen Sicherheit gilt für Paracetamol bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen eine strenge Indikationsstellung. Außerdem wäre eventuell möglich, dass der tägliche Gebrauch im 2. Trimenon der Schwangerschaft die Entwicklung von leichteren Atemwegsbeschwerden im Kleinkindalter fördert. Dennoch ist Paracetamol das nebenwirkungsärmste Analgetikum und bleibt das Schmerzmittel der Wahl in Schwangerschaft (Apothekenmagazin 2004;22(11):260-261).

ABSTRACT: Paracetamol (acetaminophen) is worldwide taken by billion of patients each year. However, the mechanism of its antipyretic and analgetic action remained a mystery. New studies have now provided evidence for a selective inhibition of cyclooxygenase (COX) 3, an insertion variant of COX-1 predominately found in the brain. This discovery might stimulate further research to develop other COX-3 inhibitors with higher selectivity and stronger analgetic effects. Paracetamol overdosing can induce severe liver damage, which limits its use in patients with liver or kidney disease. Furthermore, preliminary data suggest that frequent (daily) use of paracetamol in the 2. trimester of pregnancy may promote the risk of wheezing in of the offspring at early childhood. Nevertheless, paracetamol remains the most secure analgetic/antipyretic of choice in pregnancy. (Apothekenmagazin 2004;22(11):260-261).

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Arzneistoffe mit analgetischer Wirkung sind seit Jahrtausenden ein unverzichtbarer Bestandteil der Pharmakotherapie. Heutigen Erkenntnissen zufolge existieren zwei wesentliche Mechanismen, über welche die Analgesie zustande kommt. Opiate, die so genannten starken Analgetika, wirken über die Stimulation von Rezeptoren, die sich im Verlauf der Evolution als Bestandteil des endogenen schmerzhemmenden Systems (Endorphinsystem) entwickelt haben. Hierüber wird die Weiterleitung von Schmerzsignalen im Rückenmark (spinale Analgesie) und im ZNS (supraspinale Analgesie) gehemmt. Der zweite Mechanismus besteht in der Hemmung der Bildung von **Prostaglandinen** (z.B. PGE₂), die für die Erhaltung von Schmerzsignalen eine entscheidende Rolle spielen. Durch die Hemmung der Prostaglandinbildung im Gewebe kommt es zu einer raschen Desensibilisierung der Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) gegenüber schmerzauslösenden Mediatoren wie Kaliumionen, Kininen (Bradykinin, Substanz P) oder biogenen Aminen.

Prostaglandine werden durch die Zyklooxygenase (COX) aus der mehrfach ungesättigten Fettsäure Arachidonsäure synthetisiert und kommen ubiquitär im Körper vor (**Abb. 1**). Arzneistoffe vom Typ der Salicylsäurederivate sowie die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) entfalten ihre analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung über eine Hemmung der COX Isoenzyme **COX-1** und **COX-2**. Während die COX-1 auch für die Protektion der Magenumosa gegenüber der Magensäure sowie die Aggregation von Thrombozyten eine wichtige Rolle spielt, zählt die Aktivität der COX-2 zu den wesentlichen Mechanismen des Entzündungsgeschehens. Auf diesem Unterschied beruht wohl auch die Tatsache, dass vorwiegend COX-2 selektive NSAR eine schwächere ulzerogene Wirkung aufweisen.

Wie wirkt Paracetamol?

Wann immer ich in einer Vorlesung oder einem Seminar zur Pharmakologie von Analgetika die Aufmerksamkeit der Studenten auf Paracetamol (Acetaminophen) gelenkt habe, blieb mir bei der Erläuterung des Wirkungsmechanismus im Grunde nur ein Schulterzucken, denn eine wissenschaftlich haltbare Erklärung gab es nicht. Bekannt war lediglich, dass Paracetamol ein sehr schwacher COX-Hemmer ist, der allerdings im ZNS eine stärkere Wirkung aufweist als in der Peripherie. Dies ist angesichts der weltweit milliardenfachen Anwendung von Paracetamol jedes Jahr schon verwunderlich,

hat sich aber nun geändert. Nachdem bereits vor 2 Jahren berichtet wurde, dass eine Insertionsvariante der COX-1, die als **COX-3** bezeichnet wird, empfindlich auf Paracetamol reagiert (1), haben britische Wissenschaftler nun eine in-vivo Untersuchung vorgelegt (2). Danach scheint es tatsächlich so zu sein, dass die antipyretische und analgetische Wirkung von Paracetamol einer COX-3-Hemmung zugeschrieben werden kann. Dieser Mechanismus erklärt auch, warum Paracetamol keine antiphlogistische und antiaggregatorische Wirkungen hat. Weitere spezifische Hemmstoffe der COX-3 sind u.a. die nicht therapeutisch genutzten Stoffe Aminopyrin und Antipyrin.

Evidenzen für die Hemmung der COX-3 durch Paracetamol

Zum Nachweis dieses Mechanismus haben Ayoub et al. eine Wirkung von Paracetamol ausgenutzt, die weniger gut bekannt ist und beim Menschen bislang nur sporadisch beschrieben wurde. Es handelt sich dabei um eine geringgradige Senkung der normalen Körpertemperatur um ca. 2°C (Hypothermie). Behandelten die Wissenschaftler Mäuse mit Paracetamol, so war dieser Effekt nicht nur bei normalen Tieren, sondern auch bei Mäusen zu beobachten, die eine Defizienz für das COX-2 Gen aufwiesen. Parallel dazu sanken in beiden Mausstämmen die ZNS-Spiegel von PGE₂ drastisch ab. Dieses Ergebnis stützt eine kausale Verbindung zwischen der zentralen PGE₂-Bildung und der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur. In krassem Gegensatz dazu war die hypotherme Wirkung von Paracetamol in COX-1 defizienten Mäusen deutlich geringer ausgeprägt, jedoch nicht vollständig gehemmt. Gleichzeitig verschwand die Senkung der ZNS-Spiegel von PGE₂. Schließlich konnten die Autoren zeigen, dass alle untersuchten Mausstämmen COX-3 exprimieren und dass der nicht therapeutisch verwendete COX-3-Hemmstoff Antipyrin (2,3-Dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on, Phenazon) eine Hypothermie auslöst. Möglicherweise lassen sich diese Erkenntnisse für die Entwicklung einer neuen Klasse von Analgetika, nämlich selektiven COX-3-Inhibitoren, nutzen. Solche Arzneistoffe könnten stärker wirksam sein als Paracetamol und vielleicht eine ähnlich hohe therapeutische Sicherheit erreichen.

Die Verträglichkeit von Paracetamol

Paracetamol gilt als das am besten verträgliche Schmerzmittel und wird deshalb vielen spezifischen Gruppen von Patienten empfohlen.

Hierzu zählen auch besonders sensible Patienten wie Säuglinge und Kleinkinder, Schwangere und alte Menschen. Die leberschädigende Wirkung hoher Dosen, die z.B. in suizidaler Absicht eingenommen wurden, beruht auf der Bildung des toxischen Metaboliten **N-Acetyl-p-Benzochinonimin** durch das Cytochrom P450 Enzymsystem (3). In der Leber führt die Bildung dieses Metaboliten zu nekrotischen Veränderungen, die bis zum letalen Leberkoma reichen. Dies kann bereits bei einer oralen Einnahme von 6 g Paracetamol auftreten. Einer Studie in England zufolge kommen solche suizidale Vergiftungen nicht selten vor, denn es wurden in zwei verschiedenen Kohorten jeweils ca. 100 Fälle registriert, von welchen insgesamt 57 tödlich endeten (4).

Aufgrund dieser leberschädigenden Wirkung gelten für besonders empfindliche Patienten Einschränkungen bei der Dosierung und dem Dosierungsintervall. Daher ist bei allen Bedingungen, die die Elimination von Paracetamol verzögern oder die leberschädigende Wirkung steigern könnten, aus Sicherheitsgründen eine strenge Indikationsstellung bzw. ärztliche Überwachung angezeigt. Dies gilt für Nierenfunktionsstörungen (u.a. Nephropathie bei Diabetes oder Hypertonie), Leberfunktionsstörungen (u.a. Hepatitis, Alkoholismus, Meulengracht-Krankheit) und Arzneimittel mit enzyminduzierenden Eigenschaften (u.a. Carbamazepin, Phenytoin) (3).

Dagegen ist die frühere Anwendungsbeschränkung **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel** gestrichen worden. Das Enzym sorgt u.a. in Erythrozyten für die Bereitstellung von NADPH, welches für die Reduktion von oxidiertem Glutathion (GSSG) zu reduziertem Glutathion (GSH) benötigt wird. Ist dieses System geschädigt, kann es durch Arzneimittel mit einem entsprechenden Oxidationspotential zu einer Abnahme der Membranfluidität und schließlich zur Lyse der Erythrozyten, d.h. zur Hämolyse, kommen. Andere Arzneimittel, die solche Reaktionen auslösen können, sind u.a. das Antimalariamittel Primaquin (kein Handelspräparat) und das Chemotherapeutikum Sulfamethoxazol (u.a. in Cotrimoxazol).

Kann Paracetamol Atemwegsbeschwerden bei Kleinkindern verursachen?

Zum Abschluss möchte ich Ihnen noch über eine Studie berichten, deren Ergebnisse doch sehr überraschend waren. Danach könnte die häufige Einnahme von Paracetamol zwischen der 20. und der 32. Schwangerschaftswoche zu einer Verdoppelung der Inzidenz von Atemwegsbeschwerden bei den Kindern führen, wenn diese ein Alter von 30–42 Monaten erreicht haben (5). Die Daten dieser Beobachtungsstudie wurden an 14.541 Schwangeren erhoben. Die Autoren berichten, dass ein solcher Effekt allerdings nur zu beobachten war, wenn die Mütter an den meisten Tagen oder sogar jeden Tag Paracetamol eingenommen haben, was nur für einen geringen Teil von 1 % der Mütter zutrif. Trotz dieser Beobachtungen kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Paracetamol auf jeden Fall das Schmerzmittel der Wahl in der Schwangerschaft bleiben sollte. Auch wenn diese Einzelbeobachtung qualitativ und quantitativ durch weitere Untersuchungen bestätigt werden muss, unterstreicht sie die vorgeschriebene Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung für die Anwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft.

Herzlichst
Ihr

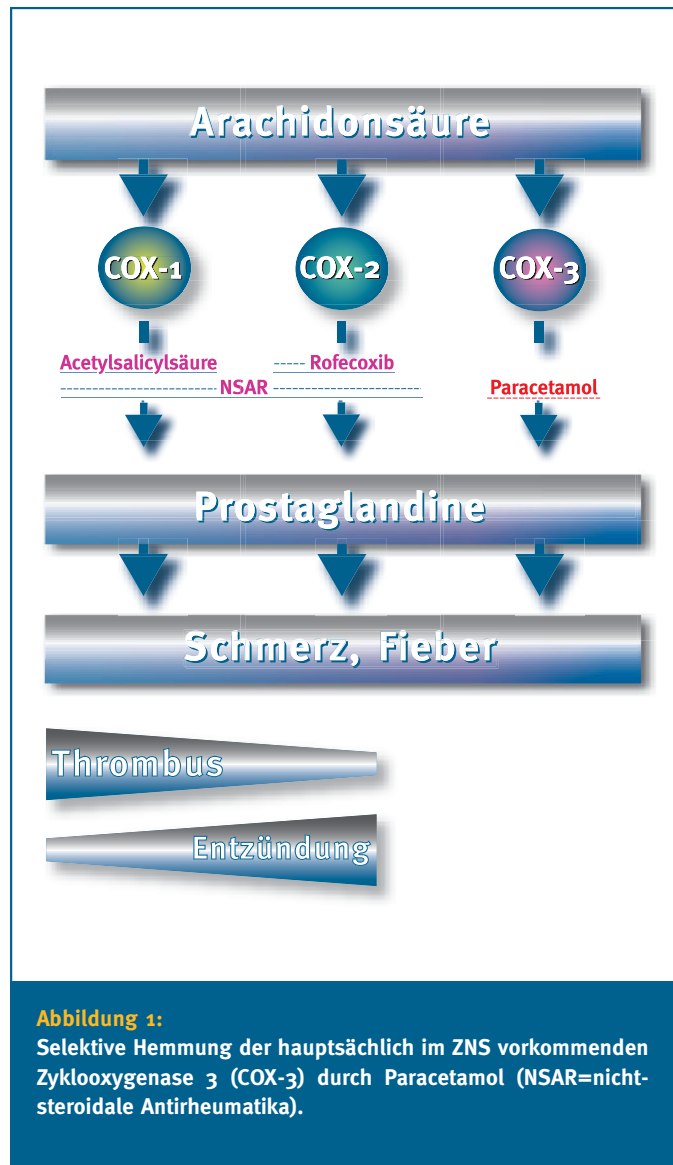


Abbildung 1: Selektive Hemmung der hauptsächlich im ZNS vorkommenden Zyklooxygenase 3 (COX-3) durch Paracetamol (NSAR=nicht-steroidale Antirheumatika).

Literatur

1. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:13926-13931.
2. Ayoub SS, Botting RM, Goorha S, Colville-Nash PR, Willoughby DA, Ballou LR. Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:11165-11169.
3. Kojda G Paracetamol. Hinweise für die Beratung und Abgabe. Apothekenmagazin 2002;20(5):4-5.
4. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. Lancet 2002;359:558-563.
5. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. Thorax 2002;57:958-963.