

Anaesthesist 2010 · 59:940–952  
DOI 10.1007/s00101-010-1773-z  
Online publiziert: 9. September 2010  
© Springer-Verlag 2010

### Redaktion

T. Fuchs-Buder, Nancy  
B. Pannen, Düsseldorf

P.K. Zahn<sup>1</sup> · R. Sabatowski<sup>2</sup> · S.A. Schug<sup>3,4</sup> · U.M. Stamer<sup>5</sup> · E.M. Pogatzki-Zahn<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative

Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie &

UniversitätsSchmerzCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

<sup>3</sup> School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, -

<sup>4</sup> Department of Anaesthesia and Pain Medicine, Royal Perth Hospital, Perth

<sup>5</sup> Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital,  
Universitätsklinik Bern

# Paracetamol für die perioperative Analgesie

## Alte Substanz – neue Erkenntnisse

### Klinischer Stellenwert

Paracetamol (Acetaminophen) wurde 1878 von Harmon Northrop Morse synthetisiert und 1887 durch Josef von Meiring in der Heilkunde eingesetzt – zu diesem Zeitpunkt allerdings, ohne großes Aufsehen zu erregen. Der kommerzielle Gebrauch von Paracetamol als Hauptbestandteil des analgetisch wirkenden Fertigarzneimittels Tylenol® begann allerdings erst 1955 in den USA. Mittlerweile gehört Paracetamol für die Indikationen „Fieber“ und „leichte bis mittelstarke Schmerzen“ zu den umsatzstärksten Medikamenten in Deutschland und vielen anderen Ländern.

In einer von Breivik et al. [16] durchgeführten telefonischen Umfrage mit mehr als 46.000 Teilnehmern aus 15 Ländern nahmen 47% der Patienten mit chronischen Schmerzen rezeptfreie Medikamente ein; der Anteil von Paracetamol lag bei 43%. Auf ärztliche Verordnung bekamen 52% der Schmerzpatienten Schmerzmedikamente; hier lag der Anteil von Paracetamol bei 18%. In den USA nehmen etwa 20% der Erwachsenen regelmäßig Nichtopioidanalgetika (NOPA) ein. Frauen sind häufiger vertreten als Männer; es nehmen 1,7% der Frauen im Alter zwischen 33 und 51 Jahren sowie 5,5% der Frauen über 52 Jahren an mehr als 6 Ta-

gen/Woche Paracetamol ein [22]. Von 546 Patienten, die in den USA eine Notaufnahme aufsuchten, berichteten 56,2% über die Einnahme von rezeptfreien Analgetika in den letzten 3 Tagen. Mit 53% wies die Einnahme von Paracetamol den höchsten Stellenwert auf. Dabei hatten 5,6% der Patienten mit Paracetamolgebrauch die empfohlene Höchstdosis von 4 g/Tag überschritten (höchste eingenommene Dosis 8 g/Tag; [43]). Oftmals erhalten Patienten keine adäquaten Empfehlungen für den Umgang mit Paracetamol, wenn sie aus dem Krankenhaus entlassen werden [77]. Insbesondere fehlen Hinweise auf Höchstdosen, und viele Patienten sind sich bei der zusätzlichen Einnahme von rezeptfreien Präparaten über deren Inhaltsstoffe nicht bewusst, sodass Paracetamol dann ggf. sogar „doppelt“ eingenommen wird [35]. In einer Auswertung von Entlassungspatienten einer amerikanischen Notaufnahme fanden sich bei 7,2% der Patienten Verordnungen von paracetamolhaltigen Schmerzmitteln. Allerdings hatte kein Patient Informationen erhalten, dass er auf die Einnahme anderer Medikamente, die ebenfalls Paracetamol enthielten, verzichten sollte [77]. Dabei nutzen nach der Krankenhausentlassung 73% der chirurgisch bzw. internistisch behandelten Patienten rezeptfreie Präparate innerhalb der ersten poststatio-

nären Woche. Unter den nichtärztlich verordneten Substanzen rangierte Paracetamol mit einem Anteil von 63% an erster Stelle [37]. Auch ist den behandelnden Ärzten im Krankenhaus oftmals nicht bekannt, dass Patienten bereits prästationär rezeptfreie Medikamente, die Paracetamol enthalten, regelmäßig eingenommen haben. Aufgrund der Annahme, dass frei verkäufliche Substanzen ungefährlich seien, halten es viele Patienten für nicht notwendig, sich über deren Gebrauch zu informieren [37]. Darüber hinaus kann auch die gleichzeitige Verfügbarkeit in unterschiedlichen galenischen Formulierungen gegen Schmerzen und als fiebersenkendes Mittel zu akzidentellen Überdosierungen führen [14].

Aus diesem Grund wurde im Rahmen eines Expertenpanels der Food and Drug Administration (FDA; 29.–30.06.2009) empfohlen, verschreibungspflichtige Kombinationspräparate, die Paracetamol enthalten, zu verbieten. Dieser Vorschlag basiert darauf, dass 63% der unbeabsichtigten Paracetamolüberdosierungen auf einer Anwendung von Opioid-Paracetamol-Kombinationspräparaten beruht und der Anteil an akutem paracetamolbedingtem Leberversagen von 28% (1998) auf 51% (2003) in den USA angestiegen ist (interessanter Übersichtsartikel: [71]). Ein alternativer Weg, um nicht auf die-

se Substanzen verzichten zu müssen, bestünde in einer besseren Kennzeichnung des Inhalts von Kombinationspräparaten, einer besseren Aufklärung der Patienten durch den verschreibenden Arzt und einer Standarddosierung von Paracetamol in den Kombinationspräparaten. (Bisher enthalten Opioid-Paracetamol-Kombinationspräparate sehr variierende Dosierungen zwischen 200 und 1000 mg Paracetamol; **Tab. 1**).

### Behandlung postoperativer Schmerzen

Kürzlich publizierte Daten aus Frankreich zeigen, dass Paracetamol in 90% aller Kliniken zur postoperativen Schmerztherapie eingesetzt wird [33]. Damit stellt Paracetamol das am häufigsten verwendete NOPA für die postoperative Schmerztherapie dar.

### Wirksamkeit der Einzelgabe von Paracetamol

Zur Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit einer Substanz wird häufig die „number needed to treat“ (NNT) herangezogen. Die NNT ist eine statistische Maßzahl, die angibt, wie viele Patienten mit einer Substanz behandelt werden müssen, um bei einem Patienten eine 50%ige Schmerzreduktion nach Einzelgabe zu erzielen. Folglich spiegelt ein niedriger NNT-Wert eine hohe klinische Effektivität wider und umgekehrt. In einer Cochrane-Übersicht zeigten Toms et al. [91], dass für Paracetamol die dosisunabhängige mittlere NNT bei 4,1 lag. Außerdem mussten 5 Patienten mit 1000 mg Paracetamol therapiert werden, um bei einem Patienten eine notwendige „rescue medication“ durch ein anderes potenteres Analgetikum zu vermeiden (z. B. Opioid; NNT hinsichtlich Rescue medication: 5,2; **Tab. 2**). Im Vergleich zu Paracetamol sind die NNT-Werte für „traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs“ (tNSAID) und Zykllooxygenase- (COX-) 2-Hemmer deutlich niedriger [10] und implizieren damit eine bessere analgetische Wirksamkeit im Vergleich zu Paracetamol.

Allerdings beinhaltet die Beurteilung der Wirksamkeit bestimmter Analgetika

## Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2010 · 59:940–952 DOI 10.1007/s00101-010-1773-z  
© Springer-Verlag 2010

P.K. Zahn · R. Sabatowski · S.A. Schug · U.M. Stamer · E.M. Pogatzki-Zahn  
**Paracetamol für die perioperative Analgesie.  
Alte Substanz – neue Erkenntnisse**

### Zusammenfassung

Paracetamol (Acetaminophen) gehört für die Indikation „Fieber“ und „leichte bis mittelschwere Schmerzen“ zu den umsatzstärksten Medikamenten in Deutschland und vielen anderen Ländern. Dies beruht maßgeblich auf den unterschiedlichen Applikationsmöglichkeiten und dem vermeintlich geringen Nebenwirkungspotenzial. In den letzten Jahren konnten durch verschiedene Studien einige Fragen hinsichtlich der möglichen Wirkmechanismen beantwortet werden. Noch viel wichtiger, nicht zuletzt aufgrund der kritischen Diskussion hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen anderer Nicht-opioidanalgetika (NOPA), wie Zykllooxygenase- (COX-)2-Hemmer oder Metamizol, be-

gann auch eine intensive Untersuchung des Risiko-Nutzen-Potenzials von Paracetamol für die Therapie postoperativer Schmerzen. In dem folgenden Übersichtsbeitrag zeigen die Autoren die Ergebnisse neuerer Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit und potenzieller Nebenwirkungen von Paracetamol auf und stellen einen klinischen Bezug her. Als Schlussfolgerung soll der Stellenwert von Paracetamol für die postoperative Schmerztherapie eingeschätzt werden.

### Schlüsselwörter

Applikation · Wirksamkeit · Nebenwirkung · Risiko-Nutzen-Potenzial · Postoperativer Schmerz

### Paracetamol for perioperative analgesia. Old substance – new insights

#### Abstract

Since paracetamol was first synthesized in 1878 it has become one of the most popular and widely used drugs for the first-line treatment of fever and pain. The reasons for this popularity are a wide variety of formulations, an assumed positive safety record and the wide availability as an over-the-counter drug. However, recently several studies questioned the positive risk-benefit ratio of paracetamol for postoperative pain by observing several possible adverse effects and limitations. The aim of the present review is to give an up-

date of the recent literature on the efficacy of paracetamol for postoperative pain and on the value of the clinical relevance of different adverse effects of paracetamol. Finally, based on the current findings the authors try to assess the role of paracetamol for the treatment of postoperative pain.

#### Keywords

Administration · Effectiveness · Side-effects · Risk-benefit ratio · Postoperative pain

**Tab. 1** Aufzählung paracetamolhaltiger Kombinationspräparate

Paracetamol kombiniert mit	Paracetamoldosis (mg)	Handelsname®
Acetylsalicylsäure (und teilweise mit Koffein)	200–400	Thomapyrin
Butylscopolamin	500–800	Buscopan plus
Koffein	333–500	Vivimed, Neopyrin, Octadon
Kodein	200–1000	Gelonida, Nedolon, Talvosilen
Metoclopramid	500	Migräne-Neuridal
Tramadol	325	Dolevar, Zaldiar
Acetylsalicylsäure und Koffein	200–250	Dolopyrin, Dolomo TN
Ascorbinsäure, Koffein und Chlorphenamin	200	Grippostad
Koffein und Kodein	350	Azur compositum
Doxylamin, Ephedrin, Dextromethorphan	600	Wick MediNait
Propyphenazon und Koffein	250	Saridon

anhand der NNT einige Limitierungen. So gibt die NNT eines Analgetikums nicht wieder, ob die 50%ige Schmerzreduktion in den Untersuchungen von hohen Schmerzscores (z. B. 9 auf 4,5) oder niedrigen Schmerzscores (z. B. von 4 auf 2) stattgefunden hat; dies ist ein wichtiger Aspekt, da die klinisch relevante Reduktion von hohen Schmerzscores schwieriger zu erreichen ist als die von niedrigeren Schmerzscores. Außerdem spiegelt die NNT bestimmter Analgetika nicht eine mögliche Einsparung anderer Analgetika (z. B. von Opioiden) im Rahmen einer multimodalen Analgesie wider. Eine weitere wichtige Einschränkung ist die häufige Berechnung der NNT für Analgetika aus der Gesamtzahl aller Studien ohne Berücksichtigung des operativen Eingriffs oder bestimmter Patientencharakteristika. Konkret zeigten verschiedene quantitative Übersichtsarbeiten niedrigere (bessere) NNT-Werte für Paracetamol bei Patienten, die sich kleineren oralchirurgischen Eingriffen wie Zahnextraktionen unterzogen im Vergleich z. B. zu orthopädischen oder anderen Operationen [40]. Allerdings konnten diese Ergebnisse in der von Toms et al. [91] kürzlich veröffentlichten Cochrane-Übersichtsarbeit an einer großen Patientenzahl nicht bestätigt werden, sodass vermutet werden muss, dass die moderate analgetische Wirksamkeit von Paracetamol bei unterschiedlichen operativen Eingriffen durchaus vergleichbar ist (■ **Tab. 2**).

**Fazit.** Die allgemeine dosisunabhängige NNT von Paracetamol für die Therapie

postoperativer Schmerzen beträgt 4,1 und liegt damit deutlich höher im Vergleich zu anderen NOPA wie z. B. Metamizol, tNSAID oder COX-2 Inhibitoren.

### Multimodale Analgesie

Im Rahmen der multimodalen balancierten Analgesie werden unterschiedliche Therapieverfahren wie die patientenkontrollierte intravenöse oder eine regionale Analgesie mit anderen Analgetika (z. B. NOPA) und ggf. Additiva (z. B. Ketamin) kombiniert, um dem Patienten ein möglichst ausgewogenes und suffizientes Schmerzkonzept mit geringen Nebenwirkungen anbieten zu können [17]. Paracetamol ist wie andere NOPA seit Jahren fester Bestandteil vieler multimodaler Analgesiekonzepte. Allerdings mussten Elia et al. [30] in ihrer Metaanalyse feststellen, dass Paracetamol im Rahmen der balancierten Analgesie nur zu einem moderaten Anteil den Morphinvverbrauch reduzierte (im Mittel 8-mg-Morphineinsparung über 24 h) und weder opioidinduzierte Nebenwirkungen noch die Schmerzintensität der Patienten zusätzlich verringerte. Im Vergleich hierzu senkten tNSAID sowohl den Morphinvverbrauch (im Mittel 19-mg-Morphineinsparung über 24 h), die opioidinduzierten Nebenwirkungen als auch die Schmerzstärke bei postoperativen Patienten [30]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Remy et al. [80] in ihrer Übersichtsarbeit über den Einfluss von Paracetamol auf den Morphinvverbrauch und die morphininduzierten Nebenwirkungen bei großen operativen Eingriffen.

In einer neuen systematischen Übersicht zur Modulation des Morphinvverbrauchs durch Paracetamol zeigten McDaid et al. [69] ebenfalls, dass die Gabe von Paracetamol nur zu einer moderaten, aber wohl klinisch nicht relevanten Opioidreduktion von etwa 6 mg/Tag führte. Opioidinduzierte Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen blieben durch die zusätzliche Gabe von Paracetamol unbeeinflusst.

**Fazit.** Aufgrund einer marginalen Einsparung von Opioiden ohne zusätzliche Verringerung opioidinduzierter Nebenwirkungen oder klinisch relevanter postoperativer Schmerzreduktion spielt Paracetamol nur eine untergeordnete Rolle für den Einsatz im Rahmen der balancierten multimodalen Analgesie. Andere NOPA sind hier deutlich überlegen.

### Kombination mit anderen Nicht opioidanalgetika

Die Kombination verschiedener NOPA könnte durch additive Effekte zu einer besseren Analgesie mit weniger Nebenwirkungen aufgrund verminderter Dosierungen der Einzelsubstanzen führen. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse konnten Ong et al. [76] anhand von 21 eingeschlossenen Studien bei insgesamt 1909 Patienten zeigen, dass die Kombination von Paracetamol mit einem tNSAID oder COX-2-Hemmer gegenüber der alleinigen Gabe von Paracetamol bei 86% der Studien zu einer Verminderung der Schmerzintensität und einer Verbesserung der Zufriedenheit der Patienten geführt hatte. Die Ergebnisse waren sehr homogen, und Unterschiede hinsichtlich verschiedener operativer Eingriffe konnten nicht entdeckt werden. Interessant war weiterhin, dass auch die zusätzliche Gabe von Paracetamol zu einer Therapie mit NSAID bei 65% der analysierten Studien zu einer verbesserten postoperativen Schmerztherapie gegenüber einer NSAID-Gabe allein geführt hatte; dies war bisher nicht so nachgewiesen worden [76]. Ein Anstieg oder auch eine Senkung möglicher Nebenwirkungen durch die Kombinationstherapie von Paracetamol und NSAID konnte nicht beobachtet werden. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigten Merry

et al. [70], dass ein Kombinationspräparat aus 500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen eine bessere analgetische Wirkung hatte als die Applikation der jeweiligen Einzelsubstanzen. Ob die Kombination von Paracetamol und NSAID auch zu einer verbesserten Einsparung von Morphin im Rahmen eines multimodalen Analgesieregimes (gegenüber einer Einsparung durch alleinige NSAID-Gabe) und zur vermehrten Reduktion opioidinduzierter Nebenwirkungen führt, ist bisher nicht untersucht.

**Fazit.** Eine perioperative Schmerztherapie aus Paracetamol in Kombination mit einem NSAID bietet eine verbesserte postoperative Analgesie und eine größere Patientenzufriedenheit gegenüber der alleinigen Gabe von Paracetamol. Kontraindikationen und Maximaldosen für diese Substanzen müssen beachtet werden. Die Zahl der untersuchten Patienten reicht nicht aus, um die Sicherheit einer Kombination zu überprüfen. Ob die Kombination im Rahmen eines multimodalen Analgesieregimes mit Morphin von Vorteil sein könnte, ist bisher nicht nachgewiesen.

### Kombination mit Kodein

Die Kombination aus Paracetamol und Kodein hat im Vergleich zu Paracetamol ohne Zusatz (Gesamt-NNT 4,1) für die Behandlung postoperativer Schmerzen eine niedrigere NNT von 2,2 (800–1000 mg Paracetamol + 60 mg Kodein) und eine bessere analgetische Wirksamkeit [90]. Kodein ist ein schwaches Opioid, das durch O-Demethylierung zu seinem aktiven Metaboliten Morphin umgesetzt wird [87]. Der wesentliche analgetische Effekt von Kodein wird also nicht durch die Muttersubstanz, sondern den Metaboliten Morphin hervorgerufen. Das Isoenzym CYP2D6 des Zytochrom P450 spielt bei der Metabolisierung von Kodein zu Morphin die entscheidende Rolle. Für die klinische Praxis ergibt sich daraus, dass ca. 7–10% der mitteleuropäischen Bevölkerung eine CYP2D6-Defizienz aufweisen („poor metabolizer“) und somit Kodein nicht in das analgetisch wirksame Morphin umwandeln können – bei diesen Menschen hat die Kodeingabe nur eine

**Tab. 2** Analgetische Effektivität von Paracetamol und anderen Nichtopioidanalgetika

Nichtopioidanalgetika	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten	NNTp	95%-CI
<b>Paracetamol 500 mg</b>				
– Bei zahnärztlichen Eingriffen		305	3,8	2,7–6,4
– Andere operative Eingriffe		265	3,2	2,3–5,1
– Gesamt		561	3,5	2,7–4,8
<b>Paracetamol 600–650 mg</b>				
– Zahnärztliche Eingriffe		1276	4,2	3,6–5,5
– Andere operative Eingriffe		610	5,6	4,0–9,5
– Gesamt		1886	4,6	3,9–5,5
<b>Paracetamol 975–1000 mg</b>				
– Zahnärztliche Eingriffe		2157	3,2	2,9–3,6
– Andere operative Eingriffe		1075	3,7	3,1–4,7
– Gesamt		3232	3,6	3,2–4,1
<b>Diclofenac</b>				
– 50 mg	7	1325	2,7	2,4–3,0
– 100 mg	11	787	2,3	2,0–2,6
<b>Ibuprofen</b>				
– 400 mg	61	6475	2,5	2,4–2,6
– 600 mg	3	203	2,7	2,0–4,2
<b>Naproxen</b>				
– 500/550	9	784	2,7	2,3–3,2
<b>Ketoprofen</b>				
– 50 mg	3	190	1,8	1,5–2,2
– 100 mg	3	195	1,6	1,4–2,0
<b>Metamizol (oral)</b>				
– 500 mg	5	143	2,4	1,9–3,2
– 1000 mg	2	57	1,9	1,5–2,7
<b>Celecoxib</b>				
– 200 mg	3	423	3,2	2,7–3,9
– 400 mg	4	620	2,5	2,2–2,9
<b>Etoricoxib</b>				
– 60 mg	1	124	2,2	1,6–3,1
– 120 mg	5	655	1,9	1,7–2,1
<b>Rofecoxib 50 mg</b>				
– Für zahnärztliche Eingriffe	22	3060	1,9	1,8–2,0
– Andere Eingriffe	3	628	6,8	4,6–13
– Eingriffe insgesamt	25	3688	2,2	2,0–2,3
<b>Parecoxib 20–40 mg i.v.</b>				
– Zahnärztliche Eingriffe	3	504	1,7	1,6–1,9
– Andere Eingriffe	4	486	3,0	2,4–4,0
<b>Paracetamol</b>				
– 500 mg	63	290	3,6	3,0–6,0
– 600–650 mg	65	917	7,8	5,2–15
– 1000 mg	72	1919	5,2	4,3–6,7
– Gesamt	51	3079	5,6	4,7–7,0
<b>Diclofenac</b>				
– 50 mg	5	930	3,0	2,5–3,6
– 100 mg	6	637	2,8	2,3–3,5
<b>Ibuprofen</b>				
– 200 mg	8	2983	3,6	2,9–4,6
– 400 mg	28	794	2,7	2,5–3,0
<b>Naproxen</b>				
– 500/550	2	150	2,5	1,9–3,6

**Tab. 2** Analgetische Effektivität von Paracetamol und anderen Nichtopioidanalgetika [Fortsetzung]

Nichtopioidanalgetika	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten	NNTp	95%-CI
<b>Ketoprofen</b>				
– 50 mg	5	349	3,0	2,3–4,1
– 100 mg	3	163	2,4	1,8–3,4
<b>Celecoxib</b>				
– 200 mg	2	271	4,8	3,5–7,8
– 400 mg	3	518	3,5	2,9–4,6
<b>Etoricoxib</b>				
– 120 mg	4	306	2,4	2,1–2,9
<b>Rofecoxib</b>				
– 50 mg (zahnärztliche Eingriffe)	8	1115	2,8	2,5–3,3
<b>Parecoxib</b>				
– 40 mg i.v.	3	283	3,3	2,6–4,5

NNTp: „number needed to prevent rescue medication“, 95%-CI 95%-Konfidenzintervall.

geringe oder keine analgetische Wirkung [87]. Eine Komedikation mit Substanzen wie z. B. Amiodaron, Cimetidin oder Celecoxib hemmt das Isoenzym CYP2D6 und hebt ebenfalls den analgetischen Effekt des Kodeins auf. Im Gegensatz zu den Poor metabolizern gelten etwa 1–2% der Menschen kaukasischer Herkunft (bis zu 30% bei Afrikanern) durch eine Duplikation des CYP2D6-Gens als „ultrarapid metabolizer“. Ultrarapid metabolizer wandeln Kodein deutlich schneller und vollständiger in Morphin um – bei diesen Patienten kann die Gabe von Kodein zu gefährlich hohen Morphinplasmaspitzenpegeln führen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es sich bei Kodein zwar um ein niederpotentes Opioid handelt, es aber ähnlich wie andere Opioide zu den bekannten Nebenwirkungen wie Obstipation und Atemdepression führen kann. Wie oben aufgezeigt, kann es unter bestimmten genetischen Bedingungen sowohl zu einem Therapieversagen (Poor metabolizer) als auch zu einer gefährlichen Ausprägung opioidtypischer Nebenwirkungen (Ultrarapid metabolizer) wie z. B. bei Kindern [96] und Müttern während der Stillzeit [55] kommen, sodass der Effekt unzuverlässig ist und die Applikation ggf. sogar (unerwartet) gefährlich werden kann.

**Fazit.** Polymorphismen des Isoenzym CYP2D6 liegen einer interindividuellen Wirksamkeit von Kodein, das häufig in Kombinationspräparaten mit Paracetamol enthalten ist, zugrunde und können

zu einem Wirkverlust (Poor metabolizer) oder schwerwiegender Nebenwirkungen durch relative Überdosierung (Ultrarapid metabolizer) des Kodeins führen.

### Vergleich unterschiedlicher Applikationsformen

Im Vergleich zur oralen und rektalen Paracetamolgabe mit sehr variablen Bioverfügbarkeiten (rektale Gabe: 24–98%; orale Gabe: 63–89%; [49]) werden nach einer 15-minütigen i.v.-Kurzinfusion von Paracetamol (Perfalgan®) stabile Plasmaspitzenpegel (29,9 µg/ml) bereits nach 15–20 min gemessen; diese liegen zu diesem frühen Zeitpunkt doppelt so hoch wie nach der oralen Paracetamolgabe [29]. Die rasche analgetische Wirkung einer i.v.-Paracetamol-Gabe (maximaler analgetischer Effekt nach 1 h) wird nicht zuletzt durch die sehr gute Liquorgängigkeit bei Erwachsenen (Spitzenpegel im Liquor nach 45 min von 9 mg/l; [8]) und noch mehr bei Kindern (Spitzenpegel im Liquor nach 50–60 min von 18–20 mg/l; [57]) erreicht. Unklar ist allerdings, ob die i.v.-Paracetamol-Gabe eine bessere analgetische Qualität im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie aufweist. In einer älteren Arbeit zeigten Jarde u. Boccard [52] bei Patienten nach Halux-valgus-Operation, dass die i.v.-Paracetamol-Gabe gegenüber der oralen Gabe eine schnellere und effektivere Analgesie erzeugt. Allerdings haben die geringen Unterschiede der Schmerzscores nach oraler und i.v.-Paracetamol-Gabe eine frag-

liche klinische Relevanz. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte bei kardiochirurgischen Eingriffen [48] oder bei Zahnextraktionen [72] kein klinisch relevanter Unterschied zwischen oraler und i.v.-Paracetamol-Gabe bezüglich der erhobenen Schmerzscores in der visuellen Analogskala (VAS), des Morphinverbrauchs oder des Auftretens opioidinduzierter Nebenwirkungen beobachtet werden. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen treten nach der i.v.-Paracetamol-Gabe entsprechende Spitzenspiegel im Liquor deutlich früher auf als nach oraler oder rektaler Applikation; allerdings sind die erreichten spinalen Maximalspiegel von Paracetamol nach i.v.-Applikation (18 mg/l nach 50–60 min), rektaler Applikation (21 mg/l nach 120 min; [94]) oder oraler Applikation (20 mg/l nach 210 min; [5]) vergleichbar. Sowohl die orale als auch die i.v.-Paracetamol-Gabe führten nur zu einer klinisch meist als nichtsignifikant bewerteten Senkung des Opioidverbrauchs ohne Einfluss auf opioidinduzierte Nebenwirkungen. Somit scheint die i.v.-Paracetamol-Gabe zu einer schnelleren, aber schlussendlich nicht zu einer effektiveren Analgesie zu führen. Um eine endgültige Bewertung der analgetischen Effektivität einer oralen vs. einer i.v.-Applikation abgeben zu können, bleiben die Ergebnisse der geplanten Cochrane-Analyse hinsichtlich der NNT von i.v.-verabreichtem Paracetamol abzuwarten [92].

Auch für die Anwendung von Perfalgan® gilt, dass die Substanz nur für die Kurzzeittherapie moderater postoperativer Schmerzen zugelassen ist sowie für Fälle, in denen es eine klare klinische Indikation für die i.v.-Applikation gibt und eine orale Behandlung nicht möglich ist. Für eine entsprechende eher restriktive Anwendung von Perfalgan® würde auch der deutlich höhere Preis gegenüber der oralen bzw. rektalen Formulierung sprechen (Perfalgan® 1 g: EUR 3,60; Paracetamol oral 500 mg: etwa Cent 10; Paracetamol rect. 1 g: Cent 25; Stand Rote Liste 2010).

**Fazit.** Parenteral verabreichtes Paracetamol führt im Vergleich zu oral oder rektal verabreichtem Paracetamol zu einer schneller einsetzenden Analgesie. Das Ausmaß der Schmerzreduktion scheint

aber für die verschiedenen Applikationsformen gleich zu sein. Die parenterale Paracetamolapplikation sollte daher nur verwendet werden, wenn eine kurzfristige Analgesie (z. B. postoperativ im Aufwachraum) erwünscht ist oder Kontraindikationen für eine orale/rektale Paracetamolapplikation bestehen.

## Schwangerschaft und Stillzeit

Der Einsatz von Analgetika für die Therapie postoperativer Schmerzen während der Schwangerschaft ist beschränkt. Während es für tNSAID, selektive COX-2-Hemmer und Metamizol absolute und relative Kontraindikationen gibt, ist für Paracetamol keine Teratogenität/Embryotoxizität bekannt [32]. Während der Stillzeit geht Paracetamol in die Muttermilch über [9, 86], ohne dass nachteilige Wirkungen für den Säugling bekannt sind. Daher gilt Paracetamol gemäß der „S3-Leitlinie für die Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ (AWMF 041/001; 2007; [62]) bei den NOPA als das Mittel der ersten Wahl in der Schwangerschaft.

Für die Behandlung postpartaler Schmerzen mit NOPA stehen neben dem Paracetamol auch die effektiveren tNSAID wie Ibuprofen (tritt nicht in die Muttermilch über) und Diclofenac (geht in die Muttermilch über) zur Verfügung.

Allerdings zeigte eine epidemiologische Untersuchung, dass die Gabe von Paracetamol im dritten Trimenon zu einer erhöhten Inzidenz von Frühgeburtlichkeit aufgrund von Präeklampsie führte [79]. Inwieweit eine veränderte Balance zwischen Prostaglandin E und I durch die Gabe von Paracetamol auf die Entstehung von Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit Einfluss nimmt, muss noch durch groß angelegte Studien untersucht werden.

**Fazit.** Paracetamol ist das NOPA der ersten Wahl während der Schwangerschaft. Gegen postpartale Schmerzen z. B. nach Sectio können auch tNSAID verabreicht werden, die in ihrer Wirkung dem Paracetamol überlegen sind.

**Tab. 3 Dosierung unterschiedlicher Applikationsformen von Paracetamol**

Perfalgan®-Dosierung für Kinder laut Fachinformation			
– Reife Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder mit weniger als 10 kgKG (bis etwa 1 Jahr alt) 7,5 mg/kgKG Paracetamol/Verabreichung, d. h. 0,75 ml Lösung je kgKG bis zu 4-mal täglich Zwischen 2 Verabreichungen müssen mindestens 4 h liegen Die maximale Tagesdosis darf 30 mg/kgKG nicht überschreiten Es liegen keine Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für Frühgeborene vor			
– Kinder über 10 kgKG (etwa 1 Jahr alt) und weniger als 33 kgKG 15 mg/kgKG Paracetamol/Verabreichung, d. h. 1,5 ml Lösung je kgKG bis zu 4-mal täglich Zwischen 2 Verabreichungen müssen mindestens 4 h liegen Die maximale Tagesdosis darf 60 mg/kgKG nicht überschreiten (ohne 2 g zu überschreiten)			
– Kinder über 33 kgKG (etwa 11 Jahre alt) sowie Jugendliche und Erwachsene mit weniger als 50 kgKG 15 mg/kgKG Paracetamol/Verabreichung, d. h. 1,5 ml Lösung je kgKG bis zu 4-mal täglich Zwischen 2 Verabreichungen müssen mindestens 4 h liegen Die maximale Tagesdosis darf 60 mg/kgKG nicht überschreiten (ohne 3 g zu überschreiten)			
– Jugendliche und Erwachsene über 50 kgKG 1 g Paracetamol/Verabreichung, d. h. eine 100 ml Durchstechflasche, bis zu 4-mal täglich Zwischen 2 Verabreichungen müssen mindestens 4 h liegen Die maximale Tagesdosis darf 4 g nicht überschreiten			
Empfohlene maximale kumulative Tagesdosen für Paracetamol (oral, rektal) bei Kindern			
Alter	Einzelgabe (mg/kgKG)	Dosierungsintervall (h)	Maximale Tagesdosierung (mg/kgKG/Tag)
0–3 Monate	20	8	60
3 Monate bis 12 Jahre	15	4–6	90
Kinder und Jugendliche älter als 12 Jahre bzw. über 40 kgKG und Erwachsene erhalten 1 g Paracetamol alle 6 h (Tagesmaximaldosierung: 4 g/Tag). Die Tagesmaximaldosierung sollte nicht länger als 72 h verabreicht werden.			

**Tab. 4 Empfehlungen zur oralen/rektalen Dosierung von Paracetamol bei Früh- und Neugeborenen sowie Kindern bis 12 Jahren. (Mod. nach [63])**

Alter	Oral		Rektal		Tagesmaximaldosierung (mg/kgKG/Tag)
	„Loading dose“ (mg/kgKG)	Erhaltungsdosis (mg/kgKG)	„Loading dose“ (mg/kgKG)	Erhaltungsdosis (mg/kgKG)	
Frühgeburt (28–32 Woche)	20	15 (12-stündlich)	20	15 (12-stündlich)	35
Frühgeburt (32–38 Woche)	20	20 (8-stündlich)	30	20 (12-stündlich)	60
0–3 Monate	20	20 (8-stündlich)	30	20 (8- bis 12-stündlich)	60
>3 Monate	20	15 (4-stündlich)	40	20 (6-stündlich)	90

## Pädiatrische Patienten

### Nutzen und Risiko

Paracetamol ist das am häufigsten eingesetzte NOPA in der Therapie postoperativer Schmerzen bei Kindern. Allerdings gilt wie bei Erwachsenen, dass Paracetamol im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie im Vergleich zu anderen NOPA eine geringere Wirksamkeit besitzt [95]. Ebenfalls wie bei Erwachsenen ist auch bei Kindern die Paracetamolüberdosierung die häufigste Ursache für ein akutes Leberversagen (s. Abschn. „Paracetamolinduziertes akutes Leberversagen“; [74]). Hinzu kommen die Ergebnisse neuerer Untersuchungen, die eine signifikante

Verbindung zwischen der Ausbildung von Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis oder Ekzemen durch die Paracetamolgabe im Säuglings- und Kleinkindalter sehen (s. Abschn. „Asthma bronchiale“). Nicht zuletzt aufgrund dieser Ergebnisse und einer entsprechenden Risiko-Nutzen-Abwägung empfiehlt der wissenschaftliche Arbeitskreis Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), dem effektiveren Ibuprofen bei Kindern – falls möglich (Ibuprofen ist ab dem 3. Lebensmonat zugelassen, Paracetamol ab der Geburt) – perioperativ den Vorzug zu geben [36].

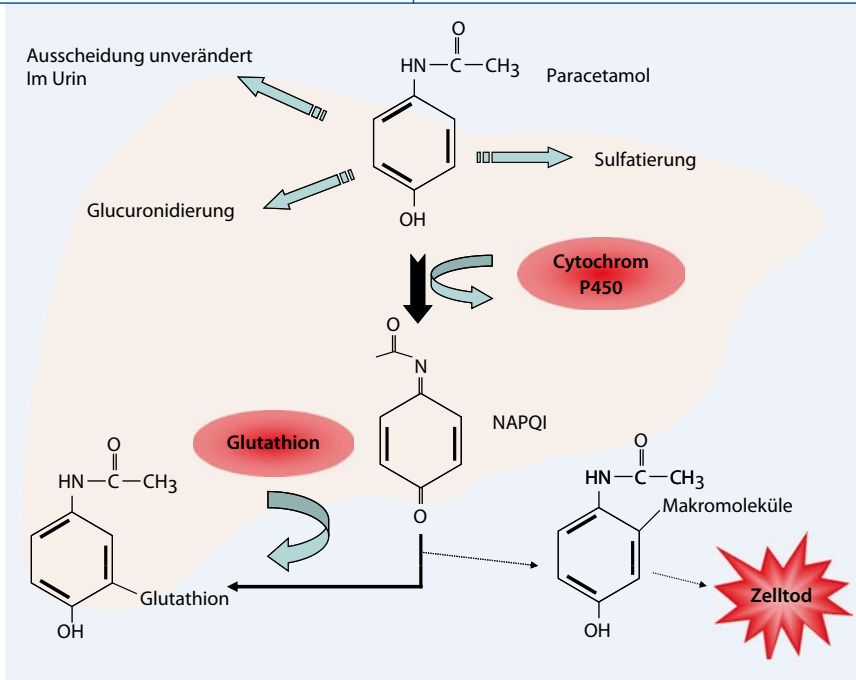


Abb. 1 ▲ Metabolismus von Paracetamol. NAPQI N-Acetyl-p-Benzoe-Quinon-Imin. (Mod. nach [44])

### Dosierung

Im Mai 2008 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) alle pharmazeutischen Unternehmen, die paracetamolhaltige Arzneimittel in den Verkehr bringen, aus Sicherheitsgründen aufgefordert, die entsprechenden Dosierungen für Kinder im Alter zwischen 1 und 12 Monaten nach unten zu korrigieren. Zusammenfassend werden Einzelgaben von 15 mg/kgKG alle 6 h und eine Tagesmaximaldosierung von 60 mg/kgKG empfohlen (<http://www.sunset-clause.dimdi.de/muster/OBFM3A1C51B501C8CA23.rtf>). Allerdings können mit dieser Dosierung nicht zuletzt aufgrund der variablen Bioverfügbarkeiten bei rektaler und oraler Paracetamolgabe bei Kindern in der Regel keine Plasmaspiegel von >10 mg/l erreicht werden [6, 7]. Auch wenn der Nutzen der Plasmaspiegelbestimmung für die Einschätzung einer möglichen Analgesie von Paracetamol umstritten ist [6, 50], schlagen einige Autoren für Kinder älter als 3 Monate bei rektaler oder oraler Gabe von Paracetamol ein großzügigeres Dosierungsschema vor. So wird bei der rektalen Applikation von Paracetamol für Kinder älter als 3 Monate empfohlen, nach einer einmaligen „loading dose“ von 40 mg/kgKG eine Erhaltungsdosis von 20 mg/kgKG (alle 6 h) zu verabreichen und eine Tages-

maximaldosierung von 90–100 mg/kgKG nicht zu überschreiten (statt 60 mg/kgKG; [6, 7]). Bei oraler Gabe (Sirup, Tbl.) werden eine Loading dose von 20 mg/kgKG, eine Erhaltungsdosis von 15 mg/kgKG alle 4 h und eine Tagesmaximaldosierung von ebenfalls 90–100 mg/kgKG vorgeschlagen [63]. Aufgrund einer stabileren Bioverfügbarkeit sind die Dosierungsempfehlungen für die i.v.-Paracetamol-Gabe bei Kindern zwischen 3 Monaten und 12 Jahren mit 15 mg alle 4–6 h klar definiert; auch hier stellen 90 mg/kgKG die maximale Tagesdosis dar (Tab. 3).

Gleichzeitig treten in der Altersgruppe von 3 Monaten bis 9 Jahren sehr selten paracetamolinduzierte lebertoxische Komplikationen auf. Zugrunde liegen folgende spezielle pharmakologische Besonderheiten für diese Altersgruppe [4, 7]:

1. Paracetamol verteilt sich im Extrazellularraum, der bei Kindern deutlich größer ist als bei Erwachsenen.

2. Im Gegensatz zu Erwachsenen wird Paracetamol bei Kindern bis zum neunten Lebensjahr stärker durch Sulfatierung als durch Glucuronidierung metabolisiert (Glucuronidierung/Sulfatierung: Neonaten: 0,34; Kind 3–9 Jahre: 0,75; Kind 12 Jahre: 1,61 und Erwachsener: 1,80).

3. Es kommt zu einer geringeren Freisetzung der toxischen Substanz N-Acetyl-p-Benzoe-Quinon-Imin (NAPQI).

**Fazit.** Zusammenfassend meinen die Autoren dieses Beitrags, dass bei gesunden Säuglingen älter als 3 Monate und Kindern bis 12 Jahren eine maximale Paracetamoldosierung von 90 mg/kgKG/Tag vertretbar ist. Eine niedrigere Dosierung fällt unterhalb des effektiven Plasmaspiegels (s. Dosierungsempfehlungen orale/rektale Gabe; Tab. 4). Kinder und Jugendliche älter als 12 Jahre bzw. über 43 kgKG sowie Erwachsene erhalten eine maximale Tagesdosierung von 4 g Paracetamol (Tab. 3, 4).

Abschließend muss darauf hingewiesen werden, dass es bis zum 31.12.2009 bei 22 Kindern unter einem Jahr zu einer akzidentellen Überdosierung von Perfalgan® aufgrund einer Verwechslung zwischen „mg“ und „ml“ der angeordneten Dosierung gekommen ist. (Kinder erhielten eine 10-fach zu hohe Dosis.) Eines der Kinder verstarb durch diese Überdosierung (Medizinreport der Pharmavigilance Working Group der EMA-Europa [1]; letzter Zugriff Juni 2010). Es gilt deshalb konsequent darauf zu achten, dass die korrekte Dosierung in den verschiedenen Altersgruppen eingehalten wird (Tab. 3, 4).

### Risiken und Nebenwirkungen

#### Paracetamolinduziertes akutes Leberversagen

#### Metabolisierung und Lebertoxizität

Der überwiegende Anteil von Paracetamol (80–95%) wird über die Leber maßgeblich durch Konjugation mit Glucuronsäure (60- bis 80%ige Glucuronidierung) und Schwefelsäure (20- bis 30%ige Sulfatierung) abgebaut sowie über die Nieren ausgeschieden (Abb. 1). Weniger als 5% werden in unveränderter Form eliminiert. Ein geringer Teil des eingenommenen Paracetamols (ca. 5%) wird unter Beteiligung von Cytochrom P450 (CYP2E1; CYP3A4) zum toxischen Metaboliten NAPQI umgewandelt [44, 58]. N-Acetyl-p-Benzoe-Quinon-Imin wird noch in der Leber durch Konjugation mit Glutathion (Glutathion-S-Transferase; GST) inaktiviert und an Cystein sowie Mercaptursäure gebunden, das über den Urin ausgeschieden wird. Eine kritische Anhäufung von NAPQI kann einerseits durch eine ver-

mehrte Produktion (Induktion von Zytochrom P450), aber auch durch eine reduzierte Entgiftung erfolgen (Mangel an Glutathion). Eine Paracetamolüberdosierung führt darüber hinaus zu einer Sättigung des hepatischen Metabolismus (Abnahme der Detoxifikation) und einem vermehrten Metabolismus über Zytochrom P450 zu NAPQI. Eine vermehrte Bildung von NAPQI kann durch eine Enzyminduktion der Zytochrome, z. B. durch Alkohol (CYP2E, CYP3A) und Phenobarbital (CYP2B, CYP2A) hervorgerufen werden. Allerdings scheint der alkoholinduzierte Effekt nur von kurzer Dauer zu sein. Nach 5- bis 10-tägiger Abstinenz ist die CYP2E1-Aktivität mit der von Personen, die keinen Alkohol zu sich nehmen, vergleichbar. Glutathion und die GST stellen den Schlüssel für die Entgiftung des NAPQI dar. Bei einer Dosis zwischen 0,5–3 g Paracetamol nehmen die Glutathionspeicher bereits ab. So bewirken die Einnahme von 1 g Paracetamol eine Abnahme von Glutathion um ca 10%, die Einnahme von 2 g eine Abnahme um 20–25% [61]. Doch bedingt andererseits die Abnahme von Glutathion reaktiv eine gesteigerte Glutathionsynthese und somit unter therapeutischen Paracetamoldosierungen eine rasche Erholung der hepatischen Glutathionspeicher. Bei einer Abnahme der hepatischen Glutathionkonzentration von 70–90% kann es zu vermehrtem oxidativen Stress und zu irreversiblen Verbindungen mit hepatozellulären Proteinen sowie zu hepatozellulären Nekrosen kommen. Das kann bedeuten, dass bei Erkrankungen wie Mangelernährung, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Colitis ulcerosa und chronischem Alkoholmissbrauch, die mit einer (vorbestehenden) Erniedrigung der Glutathionspeicher einhergehen, eine erhöhte Vulnerabilität und Toxizität für die Leber durch Paracetamol auftreten könnten.

Auch andere Faktoren wie z. B. Narkose und operatives Trauma können zum oxidativen Stress beitragen und die Glutathionhomöostase beeinträchtigen [56, 61]. So zeigte sich ein um 40% reduzierter muskulärer Glutathionspeicher auch 48 h nach einem elektiven abdominalchirurgischen Eingriff [64]. Auch nach Kniegelenkersatzoperationen [99] und bei intensivpflichtigen Patienten [42] wurde eine Abnah-

me des muskulären Glutathions um 22 resp. 62% nachgewiesen. Dagegen führte eine Leberteilesektionen mit intraoperativer Ischämie zu keiner Änderung des hepatozellulären Glutathionspeichers [98].

Schlussendlich ist bis jetzt noch unklar, ob es durch bestimmte Erkrankungen oder klinische Situationen zu relevanten Änderungen des Paracetamolmetabolismus kommen kann und konsekutiv die Inzidenz eines paracetamolinduzierten akuten Leberversagens erhöht ist [21, 39, 61, 81].

**Fazit.** Obwohl evidenzbasierte Daten fehlen, sollte bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus sowie vorbestehendem Leberschaden und Mangelernährung auf die Gabe von Paracetamol verzichtet werden.

Zu den Hauptsymptomen eines drohenden Leberversagens aufgrund einer Paracetamolüberdosierung gehören gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen ca. 2–3 h nach Einnahme [101]. Nach etwa 24–48 h (Maximum nach 2 bis 3 Tage) kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase), einer Hyperbilirubinämie und einer verlängerten Prothrombinzeit. Unbehandelt führt dieser Zustand aufgrund zentrolobulärer Leberzellnekrosen zum akuten Leberversagen.

### Epidemiologie und Dosisgrenzen

In den USA und in Großbritannien gehört Paracetamol zu einer der führenden Ursachen für ein akutes Leberversagen: Etwa 26.000 Patienten müssen in den USA jährlich aufgrund von Paracetamolüberdosierungen (etwa 50% davon sind akzidentell bedingt) stationär aufgenommen werden; davon versterben ca. 450 Patienten jährlich im akuten Leberversagen [21, 58]. Verlässliche Aussagen zu aktueller Inzidenz und Ursachen des akuten Leberversagens in Deutschland existieren nicht. In einer ersten Untersuchung von Patienten mit akutem Leberversagen im Ruhrgebiet zeigten Canbay et al. [18], dass die Paracetamolüberdosierung mit 16,4% der häufigste Grund für ein akutes Leberversagen darstellte. Insgesamt ruhten fast 40% der Fälle akuten Leberversagens auf einer Medikamententoxizität.

Häufige Ursachen der akzidentellen Paracetamolüberdosierung sind die unwissentliche Einnahme eines verschreibungspflichtigen Medikaments, das zusätzlich Paracetamol enthält, und die gleichzeitige Einnahme von rezeptfreiem Paracetamol. Morbidität und Mortalität sind bei Patienten, die Paracetamol akzidentell überdosieren, höher, da diese sich aufgrund der Unwissenheit über ihre Doppelmedikation erst spät mit den entsprechenden Symptomen bei einem Arzt vorstellen. Paracetamoldosierungen von 125–150 mg/kgKG können bereits zu einer Leberschädigung führen [21, 58]. Gerade über diese Dosisgrenzen und das seit Jahren bekannte Risiko des paracetamolinduzierten akuten Leberversagens ist erneut eine Diskussion in Gang gesetzt worden. Ob die bisher empfohlene Tageshöchstdosierung von 4 g/Tag hinsichtlich einer Leberschädigung sicher ist, wurde durch eine neuere Studie von Watkins et al. [97] angezweifelt. So konnten die Autoren bei der Verabreichung von 4 g/Tag Paracetamol für 14 Tage bei 31–44% der gesunden Teilnehmer am Ende des Untersuchungszeitraums im Vergleich zu einer Placebogruppe einen deutlichen Anstieg der Leberwerte feststellen, der auf eine Leberzellschädigung hinweisen könnte. Allerdings ist dabei kritisch anzumerken, dass ein separater Anstieg der Leberwerte nicht auch zwangsläufig einen Prädiktor für ein zu erwartendes schweres Leberversagen bedeuten muss [23, 88]. In diesem Zusammenhang konnten verschiedene Studien an großen Patientenkollektiven zeigen, dass die kurzzeitige Einnahme (3 Tage) von Paracetamol zu keiner Leberschädigung führte [23, 25], auch nicht bei den Patienten mit einem transienten Anstieg der Leberwerte unter dieser Therapie [88]. Es ist aber erneut auf die schmale therapeutische Breite von Paracetamol hinzuweisen. Bereits bei einer wiederholten Tagesdosierung von 7,5 g wurden Leberschädigungen bei Patienten festgestellt [59].

Aus diesen Gründen haben sich die entsprechenden Institutionen in Großbritannien und anderen europäischen Staaten dazu entschlossen, die rezeptfreie Abgabe von Paracetamol auf eine Höchstmenge von 15 g/Patient zu reduzieren. In Deutschland dürfen seit dem



01.04.2009 maximal 10 g Paracetamol/Patient rezeptfrei abgegeben werden. Aktuelle Empfehlungen der FDA im Rahmen des Expertenpanels, die allerdings bisher noch nicht in eine entsprechende Richtlinie umgesetzt wurden, schlagen sogar vor, die Tageshöchstdosierung bzw. die Einzeldosierung von Paracetamol auf 3,2 g/Tag bzw. 625 mg/Gabe zu reduzieren [38, 100]. Ob eine rezeptpflichtige Abgabe größerer Mengen an Paracetamol einen positiven Effekt auf die Inzidenz akuter schwerer Leberschädigungen und Leberversagen hat, wird in Ländern wie z. B. Großbritannien, die mit diesem Vorgehen schon früher begonnen haben, kontrovers diskutiert [38, 73]. Ein möglicher positiver Langzeiteffekt für Deutschland bleibt abzuwarten. Weiterreichende Folgen hinsichtlich der Wirksamkeit von Paracetamol könnten durch eine Reduktion der durch das Expertenpanel empfohlenen maximalen Einzeldosis bzw. Tagesdosis auftreten [38]. Viele verschiedene Untersuchungen konnten belegen, dass die NNT für die Einzeldosis von 625 mg deutlich schlechter ist im Vergleich zu 1000 mg Paracetamol (■ **Tab. 2**). Mit einer Dosisreduktion würden die Wirksamkeit von Paracetamol und der Nutzen für die postoperative Schmerztherapie noch weiter vermindert werden [90].

**Fazit.** Die therapeutische Dosierung von maximal 4 g Paracetamol bei Erwachsenen und Jugendlichen über 43 kgKG bzw. 90 mg/kgKG/Tag bei Kindern älter als 3 Monate ist für eine kurzzeitige Therapie (3 bis 5 Tage) postoperativer Schmerzen hinsichtlich einer möglichen akuten Leberschädigung und des Leberversagens bei ansonsten Lebergesunden und dem Fehlen von relevanten Begleiterkrankungen als weitgehend sicher anzunehmen.

### Paracetamolüberdosierung

Für die Therapie der paracetamolinduzierten Überdosierung können initial die Gabe von Kohle (innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme) und eine Magenspülung (innerhalb von 4 h nach Einnahme) durchgeführt werden. Sobald als möglich sollte die Paracetamolkonzentration im Blutserum bestimmt

und entsprechend des Rumack-Matthew-Diagramms eine Therapie mit N-Acetylcystein (NAC) am besten noch innerhalb von 8–10 h nach Einnahme begonnen werden. Als Wirkmechanismus des NAC zur Reduktion der Paracetamoltoxizität wird eine gesteigerte Detoxifikation des NAPQI durch direkte Konjugation bzw. eine gesteigerte Glutathionsynthese diskutiert [39, 46]. Die Gabe von NAC wurde in einer Cochrane-Analyse empfohlen, obwohl bis auf 2 kleinere Studien größere systematische Untersuchungen fehlen. In den meisten Zentren wird die NAC-Therapie begonnen, wenn die Paracetamolserumkonzentration oberhalb der möglichen hepatotoxischen Grenze (z. B. nach 4 h über einem Wert von 200 µg/ml) liegt. Für Patienten, die aufgrund einer chronischen Paracetamolüberdosierung (meistens akzidentell) über entsprechende Symptome klagen oder wenn eine Tagesdosis von 125–150 mg/kgKG bzw. 12 g überschritten wurde, sollte mit der NAC-Therapie ohne vorhergehende Bestimmung der Paracetamolkonzentrationen sofort begonnen werden.

### Asthma bronchiale

Neben dem bekannten paracetamolbedingten Leberversagen sind weitere potenzielle klinisch relevante Nebenwirkungen beschrieben und durch aktuelle Studienergebnisse wieder in den Fokus gerückt worden. So wurden in den letzten 10 Jahren Ergebnisse unterschiedlicher Studien publiziert, die eine Verbindung zwischen einer erhöhten Inzidenz von Asthma sowie anderer allergischer Erkrankungen und der Einnahme von Paracetamol vor Geburt, im Kindes- und im Erwachsenenalter belegen konnten [31]. Grundlage der Untersuchungen bezüglich einer Korrelation zwischen der Einnahme von Paracetamol und einer erhöhten Inzidenz von Asthma war die Beobachtung, dass in englischsprachigen Ländern neben dem höchsten Pro-Kopf-Verbrauch an Paracetamol auch gleichzeitig die höchste Prävalenz an Asthma weltweit beobachtet werden konnte [75]. Gleichzeitig haben sowohl die Asthmainzidenz in den letzten 40 bis 50 Jahren als auch die Häufigkeit des Paracetamolverbrauchs deutlich zugenommen. Paracetamol ist mittlerweile

die am häufigsten verabreichte Substanz bei Kindern weltweit.

Etwa 6 Studien konnten zeigen, dass die Einnahme von Paracetamol während der Schwangerschaft zu einem leichten Anstieg von Ekzemen und Asthma bronchiale im Kindesalter führt (6.–7. Lebensjahr; [84]). In einer großen multizentrischen Untersuchung (72 Zentren aus 31 Ländern) wurde ein etwa um 40–50% erhöhtes Risiko für Asthma, Rhinokonjunktividen und Ekzeme bei 6 bis 7 Jahre alten Kindern, die in früher Kindheit (1.–2. Lebensjahr) Paracetamol eingenommen hatten, beobachtet [12]. In der gleichen Studie wurde ebenfalls berichtet, dass auch die Einnahme von Paracetamol bei 6 bis 7 Jahre alten Kindern im Vergleich zu Kindern ohne Paracetamolmedikation dosisabhängig zu einer 1,6- bis 3,2-fach erhöhten Inzidenz führte, an moderatem bis schwerem Asthma zu erkranken [12, 31].

Eine große fallkontrollierte Studie in Großbritannien konnte auch bei Erwachsenen mit einer regelmäßigen Einnahme von Paracetamol eine erhöhte Inzidenz für Asthma feststellen [84, 85]. Diese Ergebnisse wurden durch die „Global Allergy and Asthma European Network case-control study“ an 12 europäischen Zentren bestätigt, die im Vergleich zur seltenen Einnahme von Paracetamol ein bis zu 3-fach höheres Risiko für Asthma bei Patienten mit regelmäßiger Paracetamolapplikation beobachteten [83]. Weitere Beobachtungsstudien in den USA [11] und Dänemark [89] zeigten eine dosisabhängige Verbindung zwischen der Paracetamoleinnahme und dem Risiko für Asthma oder anderen allergischen Erkrankungen wie Rhinitis oder Ekzemen.

Die zugrunde liegenden Mechanismen, die durch eine regelmäßige Einnahme von Paracetamol ein erhöhtes Risiko für Asthma oder andere allergische Erkrankungen bedingen könnten, sind bisher nicht endgültig geklärt. Die Einnahme von Paracetamol bewirkt eine Verminderung von Glutathion, das eine wichtige Rolle als Schutzmechanismus vor gefährlichen Antioxidanzien darstellt [26]. Sauerstoffradikale führen zu einer gestörten Epithelschicht und Mukusproduktion in den Lungen, verursachen eine gesteigerte Muskelkontraktion der glatten Muskulatur, erhöhen die Bronchialreaktivität und

verändern die  $\beta$ -adrenerge Funktion. Dies alles sind mögliche Effekte, die zur Pathogenese des Asthmas gehören und durch ein gut funktionierendes System von Antioxidanzien wie dem Gluthation vermieden werden könnten [31].

Natürlich müssen kontrollierte Studien die Ergebnisse dieser großen Beobachtungsstudien bestätigen und konkretisieren, welche Einnahmehäufigkeit oder Paracetamoldosierungen möglicherweise ein deutlich erhöhtes Risiko für Asthma oder andere allergische Erkrankungen bedeuten könnten.

## Hypotension

Aus der Produktinformation ist zu entnehmen, dass eine Hypotension nach der Applikation von Perfalgan® mit einer Inzidenz von 0,01–0,1% auftreten kann [51]. Allerdings scheint aufgrund neuerer Untersuchungen die Inzidenz einer paracetamolinduzierten Hypotension bei kritisch kranken Patienten höher zu liegen. De Maat et al. [24] beobachteten bei Patienten auf der Intensivstation, dass die i.v.-Gabe von Paracetamol (Perfalgan®) bei 22–33% der Patienten 15–30 min nach Beginn der Paracetamolinfusion zu einem signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks führte; 16% der untersuchten Patienten erhielten zusätzliche Volumengabe oder einen Vasopressor zur Blutdruckstabilisierung. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen berichteten Hersch et al. [45], dass bei kritisch kranken Patienten nach einer Paracetamolinfusion zur Fiebersenkung bei 33% eine blutdruckstabilisierende Therapie erfolgen musste (systolischer Blutdruck <90 mmHg). Ähnliche Ergebnisse erzielten auch MacKenzie et al. [65] im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung an Intensivpatienten. Im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Untersuchung zeigten Allegaert u. Naulaers [2], dass der Einsatz von i.v.-Paracetamol auch bei neugeborenen Säuglingen zu einem moderaten Abfall des mittleren Blutdrucks führte; allerdings sind prospektiv-randomisierte Untersuchungen notwendig, um den Stellenwert dieser Nebenwirkung bei Neonaten besser einschätzen zu können. Aber auch die orale Gabe von Paracetamol zur Fiebersenkung kann zu signifikanten Blutdruckabfällen

führen [15]. Der Wirkmechanismus hierfür ist bisher unbekannt, ebenso mögliche patienten- oder krankheitsspezifische Prädiktoren. Offensichtlich ist die paracetamolinduzierte Hypotension unabhängig von der Applikationsform und tritt bei kritisch kranken Patienten gehäuft auf. Kontrollierte Untersuchungen müssen zeigen, wie hoch die Inzidenz bei dieser Patientenpopulation wirklich ist und ob diese Nebenwirkung eine entsprechende klinische Relevanz besitzt.

**Fazit.** Da die Inzidenz für eine paracetamolinduzierte Hypotension bei kritisch kranken Patienten höher liegt als erwartet, sollte bei dieser Patientenpopulation die Anwendung von Paracetamol unter engmaschiger Blutdruckkontrolle erfolgen oder darauf verzichtet werden.

## Paracetamol und Vitamin K-Antagonisten?

Eine weitere beachtenswerte Nebenwirkung von Paracetamol ist die Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung des Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (Coumadin). Dabei führt möglicherweise die therapeutische Dosis von 4-mal 1 g Paracetamol/Tag bereits nach 4 bis 10 Tagen zu einer verstärkten Wirkung von Warfarin und zu einem signifikanten Anstieg des International Normalized Ratio (INR) um einem Punkt [66, 67]. Damit steigt bei 30–50% der Patienten unter einer gemeinsamen Therapie von Warfarin und Paracetamol der INR über 3,5 und bedeutet ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. In Übereinstimmung mit diesen Daten zeigten Lauinainen et al. [60] im Rahmen der Aufarbeitung einer großen Datenbank verstorbener Patienten in Finnland, dass es durch die Kombination von Paracetamol und Warfarin zu einer 2,7-fach erhöhten Inzidenz an Blutungskomplikationen im Vergleich zu der alleinigen Einnahme von Warfarin kam. Obwohl der Pathomechanismus dieser Interaktion noch nicht vollständig geklärt werden konnte, wird vermutet, dass entweder ein verminderter Metabolismus von Warfarin oder eine verminderte Produktion der Faktoren II, V, VII für die gesteigerte antikoagulatorische Wirkung von Warfarin verantwortlich sein

könnte. Weiterhin ist nicht geklärt, ob die Wirkung anderer Vitamin-K-Antagonisten durch die gemeinsame Gabe von Paracetamol ebenfalls gesteigert wird – allerdings kann aufgrund der möglichen Pathomechanismen vermutet werden, dass eine Interaktion zwischen Paracetamol und auch anderen Vitamin-K-Antagonisten vorhanden ist.

## Weitere mögliche Nebenwirkungen

Paracetamol wird ähnlich wie Metamizol seit vielen Jahrzehnten zur Behandlung von leichten bis moderaten Schmerzen oder zur Fiebersenkung eingesetzt, ohne dass die genauen Wirkmechanismen bekannt sind. In den letzten Jahren setzte sich dabei die Überzeugung durch, dass Paracetamol vor allen Dingen im Bereich des Zentralnervensystems (ZNS) u. a. an Neuronen des Rückenmarkhinterhorns und bestimmten Gehirnarealen seine analgetische Wirkung entfaltet [3, 68]. Dafür sprechen eine gute Liquorgängigkeit des Paracetamols, hohe Paracetamolkonzentrationen im Liquor nach systemischer Applikation (oral, i.v.) sowie ein schwacher peripher-antiinflammatorischer Effekt des Paracetamols [3, 39, 68]. Offenbar greift Paracetamol an verschiedenen Rezeptorsystemen an, um seine analgetische Wirkung umzusetzen. Im Einzelnen werden folgende Mechanismen vermutet:

a) Paracetamol steigert die serotonerge-deszendierende Hemmung an Interneuronen des dorsalen Rückenmarks. Verschiedene tierexperimentelle Ergebnisse konnten zeigen, dass Paracetamol seinen zentralen analgetischen Effekt durch eine Interaktion mit spinalen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren bewirkt. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen belegen Untersuchungen an Probanden, dass die i.v.-Gabe spezifischer 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, wie sie häufig zur Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen verwendet werden, zu einer Blockade der analgetischen Wirkung von Paracetamol führen [78]. Hierbei handelt es sich um eine Beobachtung, deren klinische Relevanz noch bei Patienten im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie nachgewiesen werden muss.

b) Paracetamol führt zur indirekten Aktivierung von Cannabinoid-CB<sub>1</sub>-Re-

zeptoren im dorsalen Rückenmark oder im Gehirn [13].

c) Paracetamol hemmt die spinale Stickstoffmonoxid- (NO-)Produktion oder blockiert indirekt spinale N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) oder Substanz-P-Rezeptoren.

d) Paracetamol hemmt die Aktivität des COX-2-Enzyms im dorsalen Rückenmark. Dabei scheint das pharmakologische Profil des Paracetamols dem von selektiven COX-2-Hemmern wie Etoricoxib oder Celecoxib zu ähneln (geringe gastrointestinale Nebenwirkungen, keine Hemmung der Thrombozyten).

e) Paracetamol hemmt die Aktivität des COX-2-Enzyms im Nervensystem. Hinz et al. [47] wiesen in Blutuntersuchungen bei gesunden Probanden eine deutliche permanente Hemmung der COX-2-Konzentration von 60–80% bei einer Gabe von 4-mal 1 g Paracetamol/Tag nach (Vergleich Celecoxib etwa 70%ige und Rofecoxib etwa 60%ige COX-2-Hemmung bei Einmalgabe). Diese wurde – im Gegensatz zur COX-1-Hemmung – in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen erreicht und weist auf eine selektive COX-2-Hemmung durch Paracetamol hin. Ob dieser Wirkmechanismus auch bei postoperativen Patienten oder Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung relevant für den analgetischen Effekt ist, muss noch überprüft werden.

f) Eine vor einigen Jahren propagierte Hemmung der COX-3, eine im ZNS von Nagern gefundene „Splice“-Variante des COX-1-Gens [20], durch Paracetamol als möglicher Wirkungsmechanismus scheint für Menschen keine Bedeutung zu haben [54].

Aus diesen möglichen Wirkmechanismen von Paracetamol lassen sich zwei klinische relevante Ergebnisse hervorheben, die allerdings durch weitere kontrollierte randomisierte Untersuchungen belegt werden müssen. Erstens könnte die regelmäßige Gabe von HT-3-Blockern zur Prophylaxe oder Therapie von postoperativer Übelkeit oder Erbrechen (PONV) zu einer Verminderung oder Blockade der Paracetamolwirkung führen. Zweitens besteht bei einer selektiven COX-2-Hemmung durch Paracetamol, die vergleichbar mit Celecoxib oder Rofecoxib zu sein scheint, die Möglichkeit, dass auch Para-

cetamol bei Risikopatienten zu kardiovaskulären Komplikationen führen könnte [47, 82]. Schon 1989 berichteten Green et al. [41] über eine paracetamolinduzierte COX-2 abhängige Prostazyklin- (PGI<sub>2</sub>-) Hemmung. Dubach et al. [28] berichteten, dass die Einnahme von Phenazetin, dem Ausgangsstoff von Paracetamol, zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse führte. In neueren Untersuchungen von Forman et al. ([34]; männliche Patienten) und Chan et al. ([19]; weibliche Patienten) wurde beobachtet, dass die regelmäßige Paracetamoleinnahme (>22 Tage/Monat) ein vergleichbares Risiko für eine Blutdruckerhöhung wie bei der Einnahme von tNSAR beinhaltet. Zusätzlich zu einer COX-2 bedingten Hemmung von Prostazyklin könnte auch der relativ hohe Natriumgehalt in Paracetamolbrausetabletten zu einer möglichen Blutdruckerhöhung beitragen ([27, 53]; 500 mg Paracetamol als Brausetablette enthalten 380–400 mg Natrium; dies entspricht dem Äquivalent von 1 g Kochsalz). Eine erhöhte Salzzufuhr steht nachweislich in Verbindung mit Hypertonie [93], und deshalb empfehlen verschiedene internationale Gesundheitsorganisationen und die World Health Organization eine limitierte Salzzufuhr von höchstens 5 g (entspricht 2 g Natrium).

### Fazit für die Praxis

**Paracetamol ist ein sehr gutes Beispiel dafür, dass alt bekannte und häufig verwendete Substanzen, die zur klinischen Therapieroutine zählen, aufgrund von fehlenden kontrollierten randomisierten Studien in ihrer Sicherheit und Effizienz ungenügend eingeschätzt werden. So ist die Aussage, dass Paracetamol „zwar nicht viel hilft, aber auch nicht schadet“ sicherlich, wie für viele andere „offensichtlich harmlose“ Substanzen auch, falsch. Folgende Schlussfolgerungen sollen helfen, den Stellenwert von Paracetamol für die postoperative Schmerztherapie neu zu bewerten:**

1. Die analgetische Wirksamkeit von Paracetamol ist anderen NOPA perioperativ unterlegen.
2. Die zusätzliche Anwendung von Paracetamol im Rahmen eines multimodalen balancierten Analgesiekon-

zepts bringt nur geringe Vorteile für die postoperative Schmerztherapie.

3. Die Kombination von Paracetamol mit NSAID verbessert die analgetische Wirksamkeit der Einzelsubstanzen ohne Beeinflussung der Nebenwirkungen.
4. Eine i.v.-Gabe ist – außer einem etwas schnelleren Wirkungseintritt – einer oralen Gabe nicht überlegen und sollte (nicht zuletzt auch aus Kostengründen) nur bei dem Verzicht einer oralen Gabe und kurzfristig erfolgen.
5. Die bestehende Höchstdosis von 4 g/Tag für Erwachsene und Jugendliche über 43 kgKG sowie 90 mg/kgKG/Tag für Kinder älter als 3 Monate ist bei Kurzzeitgabe (3 bis 5 Tage) wahrscheinlich dann sicher, wenn keine Faktoren hinzukommen, die zu einer klinisch relevanten Abnahme der Glutathionspeicher führen. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Paracetamol sollte die Tageshöchstdosis nicht überschritten werden.
6. Patienten sollten auf die Gefahr hingewiesen werden, dass bestimmte Kombinationsmedikamente Paracetamol enthalten und zusammen mit der rezeptfreien Monosubstanz Paracetamol zu einer ungewollten Überdosierung führen können. Daher sollte auf feste Kombinationspräparate, die u. a. auch Paracetamol enthalten, im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie verzichtet werden.
7. Weitere Studien müssen klären, inwieweit auch die kurzfristige Gabe von Paracetamol zur postoperativen Schmerztherapie zu allergischen Erkrankungen wie Asthma oder Ekzemen und kardiovaskulären Komplikationen bei Risikopatienten führen kann.
8. Für Kinder wird zur Therapie postoperativer Schmerzen aus Risiko-Nutzen-Gründen und besserer analgetischer Wirksamkeit entsprechend den Empfehlungen des Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI der Einsatz von tNSAR (z. B. Ibuprofen) empfohlen.
9. Aus Sicht der Autoren sollte auch bei der Therapie postoperativer Schmerzen von Erwachsenen die Gabe von Coxiben oder tNSAR unter Beach-

tung von Kontraindikationen der Gabe von Paracetamol vorgezogen werden. Ebenfalls hat Metamizol (obwohl insgesamt deutlich weniger untersucht) eine bessere NNT und kann nach Abwägen des Risiko-Nutzen-Aspekts dem Paracetamol bei bestimmten Operationen (z. B. intraabdominelle Eingriffe, urologische Eingriffe) vorgezogen werden.

**10. Paracetamol ist kein ungefährliches Medikament und sollte im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie – wenn überhaupt – möglichst kurz eingesetzt werden (3 bis 5 Tage). Unter Abwägung des Risikos und des Nutzens ist es ausschließlich ein NOPA der zweiten Wahl bei der Therapie postoperativer Schmerzen, das zum Einsatz kommen sollte, wenn für andere effektivere NOPA entsprechende Kontraindikationen bestehen.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. E.M. Pogatzki-Zahn**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48129 Münster  
pogatzki@anit.uni-muenster.de

**Interessenkonflikt.** Die Korrespondierende Autorin weist auf folgende Beziehungen hin: Beratungs- und Vortragstätigkeit für Mundipharma, MSD, Pfizer, Grünenthal und Janssen-Cilag GmbH

## Literatur

1. (PhVWP) PWP (2010) <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/17301110en.pdf>
2. Allegaert K, Naulaers G (2010) Haemodynamics of intravenous paracetamol in neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, doi 10.1007/s00228-010-0860-z
3. Anderson BJ (2008) Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18:915–921
4. Anderson BJ, Allegaert K (2009) Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. *Paediatr Anaesth* 19:289–295
5. Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Chan PL (1998) Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol* 46:237–243
6. Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA et al (1999) Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology* 90:411–421
7. Arana A, Morton NS, Hansen TG (2001) Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:20–29
8. Bannwarth B, Netter P, Lapique F et al (1992) Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 34:79–81
9. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L et al (2003) Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 26:925–935
10. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA (2004) Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain* 107:86–90
11. Barr RG, Wentowski CC, Curhan GC et al (2004) Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *Am J Respir Crit Care Med* 169:836–841
12. Beasley R, Clayton T, Crane J et al (2008) Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from phase three of the ISAAC programme. *Lancet* 372:1039–1048
13. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A et al (2006) Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 12:250–275
14. Bilenko N, Tessler H, Okbe R et al (2006) Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional survey. *Clin Ther* 28:783–793
15. Boyle M, Hundy S, Torda TA (1997) Paracetamol administration is associated with hypotension in the critically ill. *Aust Crit Care* 10:137–140
16. Breivik H, Collet B, Ventafridda V et al (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment. *Eur J Pain* 10:287–333
17. Buvaendran A, Kroin JS (2009) Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 22:588–593
18. Canbay A, Jochum C, Bechmann LP et al (2009) Acute liver failure in a Metropolitan area in Germany: a retrospective study (2002–2008). *Z Gastroenterol* 47:807–813
19. Chan AT, Manson JE, Albert CM et al (2006) Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 113:1578–1587
20. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al (2002) 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* 99:13926–13931
21. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR (2009) Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 43:342–349
22. Curhan GC, Bullock AJ, Hankinson SE et al (2002) Frequency of use of acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and aspirin in US women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11:687–693
23. Dart RC, Bailey E (2007) Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 27:1219–1230
24. Maat MM de, Tijssen TA, Brüggemann RJ, Ponsen HH (2010) Paracetamol for intravenous use in medium- and intensive care patients: pharmacokinetics and tolerance. *Eur J Clin Pharmacol* 66:713–719
25. Hertog HM den, Worp HB van der, Gemert HM van et al (2009) The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 8:434–440
26. Dimova S, Hoet PH, Dinsdale D, Nemery B (2005) Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Int J Biochem Cell Biol* 37:1727–1737
27. Douglas L, Akil M (2006) Sodium in soluble paracetamol may be linked to raised blood pressure. *BMJ* 332:1133
28. Dubach UC, Rosner B, Sturmer T (1991) An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N Engl J Med* 324:155–160
29. Duggan ST, Scott LJ (2009) Intravenous paracetamol (acetaminophen). *Drugs* 69:101–113
30. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR (2005) Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 103:1296–1304
31. Farquhar H, Crane J, Mitchell EA et al (2009) The acetaminophen and asthma hypothesis 10 years on: a case to answer. *J Allergy Clin Immunol* 124:649–651
32. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD (2010) Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects. Finding from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol* 115:109–115
33. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P (2008) A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 137:441–451
34. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC (2005) Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 46:500–507
35. Fosnocht D, Taylor JR, Caravati EM (2008) Emergency department patient knowledge concerning acetaminophen (paracetamol) in over-the-counter and prescription analgesics. *Emerg Med J* 25:213–216
36. Giest J (2009) Paracetamol für die perioperative Schmerztherapie im Kindesalter – Ende einer Ära? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 50:57–59
37. Glinthorg B, Andersen SE, Spang-Hanssen E, Dalhoff K (2004) The use of over-the-counter drugs among surgical and medical patients. *Eur J Clin Pharmacol* 60:431–437
38. Graham GG, Day RO, Graudins A, Mohamudally A (2010) FDA proposals to limit the hepatotoxicity of paracetamol (acetaminophen): are they reasonable? *Inflammopharmacology* 18:47–55
39. Graham GG, Scott KF (2005) Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 12:46–55
40. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N (2005) Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br J Anaesth* 94:710–714
41. Green K, Drvota V, Vesterqvist O (1989) Pronounced reduction of in vivo prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen (paracetamol). *Prostaglandins* 37:311–315
42. Hammarqvist F, Luo JL, Cotgreave IA et al (1997) Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. *Crit Care Med* 25:78–84
43. Heard K, Sloss D, Weber S, Cart RC (2006) Overuse of over-the-counter analgesics by emergency department patients. *Ann Emerg Med* 48:315–318
44. Heard KJ (2008) Acetylcysteine for Acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 359:285–292
45. Hersch M, Raveh D, Izbicki G (2008) Effect of intravenous propacetamol on blood pressure in febrile critically ill patients. *Pharmacotherapy* 28:1205–1210

46. Hinson JA, Roberts DW, James LP (2010) Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 196:369–405
47. Hinz B, Cheremina O, Brune K (2008) Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 22:383–390
48. Pettersson PH, Jakobsson J, Owall A (2005) Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 19:306–309
49. Holmer Pettersson P, Jakobsson J, Owall A (2006) Plasma concentrations following repeated rectal or intravenous administration of paracetamol after heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:673–677
50. Holmer Pettersson P, Owall A, Jakobsson J (2004) Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:867–870
51. Information P (2009) *Perfalgan 10 mg/ml, solution for infusion*. Bristol-Myers Squibb, New York
52. Jarde O, Boccard E (1997) Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 14:474–481
53. Jarrett DR (2008) Paracetamol and hypertension: time to label sodium in drug treatments? *BMJ* 336:1324
54. Kis B, Snipes JA, Busija DW (2005) Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 315:1–7
55. Koren G, Cairns J, Chitayat D et al (2006) Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 368:704
56. Kotzampassi K, Koliou G, Manousou P et al (2009) Oxidative stress due to anesthesia and surgical trauma: importance of early enteral nutrition. *Mol Nutr Food Res* 53:770–779
57. Kumpulainen E, Kokki H, Halonen T et al (2007) Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. *Pediatrics* 119:766–771
58. Larson AM (2007) Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 40:3–20
59. Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al (2005) Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42:1364–1372
60. Launialainen T, Sajantila A, Rasanen I et al (2010) Adverse interaction of warfarin and paracetamol: evidence from a post-mortem study. *Eur J Clin Pharmacol* 66:97–103
61. Lauterburg BH (2002) Analgesics and glutathione. *Am J Ther* 9:225–233
62. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (2007) S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. AWMF 041/001. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/041-001.pdf>. Gesehen 16 Jul 2010
63. Lonnqvist PA, Morton NS (2005) Postoperative analgesia in infants and children. *Br J Anaesth* 95:59–68
64. Luo JL, Hammarqvist F, Andersson K, Wernerman J (1996) Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. *Ann Surg* 223:420–427
65. Mackenzie I, Forrest K, Thompson F, Marsh R (2000) Effects of acetaminophen administration to patients in intensive care. *Intensive Care Med* 26:1408
66. Mahe I, Bertrand N, Drouet L et al (2006) Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 91:1621–1627
67. Mahe I, Bertrand N, Drouet L et al (2005) Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 59:371–374
68. Mattia A, Coluzzi F (2009) What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiol* 75:644–653
69. McDaid C, Maund E, Rice S et al (2010) Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess* 14:1–153, iii–iv
70. Merry AF, Gibbs RD, Edwards J et al (2010) Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 104:80–88
71. Michna E, Duh MS, Korves C, Dahl JL (2010) Removal of opioid/acetaminophen combination prescription pain medications: assessing the evidence for hepatotoxicity and consequences of removal of these medications. *Pain Med* 11:369–378
72. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT et al (2005) Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth* 94:642–648
73. Morgan O, Hawkins L, Edwards N, Dargan P (2007) Paracetamol (acetaminophen) pack size restrictions and poisoning severity: time trends enquires to a UK poisons centre. *J Clin Pharm Ther* 32:449–455
74. Murray KF, Hadzic N, Wirth S et al (2008) Drug related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:395–405
75. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG (2000) Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 16:817–823
76. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF (2010) Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a quantitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 110:1170–1179
77. Osborne ZP, Bryant SM (2003) Patients discharged with a prescription for acetaminophen-containing narcotic analgesics do not receive appropriate written instructions. *Am J Emerg Med* 21:48–50
78. Pickering G, Loriot MA, Libert F et al (2006) Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 79:371–378
79. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH et al (2009) Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol* 38:706–714
80. Remy C, Marret E, Bonnet F (2005) Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 94:505–513
81. Riordan SM, Williams R (2002) Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity. *Addict Biol* 7:191–206
82. Ritter JM, Harding I, Warren JB (2009) Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. *Trends Pharmacol Sci* 30:503–508
83. Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L et al (2008) The relation between paracetamol use and asthma: a GA2LEN European case-control study. *Eur Respir J* 32:1231–1236
84. Shaheen SO, Newson RB, Smith GD, Henderson AJ (2010) Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. *Int J Epidemiol*
85. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG (2000) Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 55:266–270
86. Spigset O, Hagg S (2000) Analgesics and breast feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs* 2:223–238
87. Stamer UM, Zhang L, Stüber F (2010) Personalized therapy in pain management: where do we stand? *Pharmacogenomics* 11:843–864
88. Temple AR, Lynch JM, Vena J et al (2007) Amino-transferase activities in healthy subjects receiving three-day dosing of 4, 6, or 8 grams per day of acetaminophen. *Clin Toxicol (Phila)* 45:36–44
89. Thomsen SF, Kyvik KO, Skadhauge L et al (2008) Intake of paracetamol and risk of asthma in adults. *J Asthma* 45:675–676
90. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ (2009) Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001547
91. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA (2008) Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004602
92. Trzortzopoulou A, McNicol ED, Cepeda MS et al (o J) Singel dose paracetamol or iv paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev Intervention Protocol*
93. Ubeda A, Llopico J, Sanchez MT (2009) Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 18:417–419
94. Marel CD van der, Anderson BJ, Plum MA et al (2003) Acetaminophen in cerebrospinal fluid in children. *Eur J Clin Pharmacol* 59:297–302
95. Marel CD van der, Peters JW, Bouwmeester NJ et al (2007) Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *Br J Anaesth* 98:372–379
96. Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N (2007) Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant – an ultra-rapid metabolizer. *Paediatr Anaesth* 17:684–687
97. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT et al (2006) Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 296:87–93
98. Westman B, Thörne A, Rooyackers O et al (2009) Glutathione and amino acid concentrations in human liver during short warm ischaemia and reperfusion: a pilot study. *Clin Sci (Lond)* 117:339–344
99. Westman B, Weidenhielm L, Rooyackers O et al (2007) Knee replacement surgery as a human clinical model of the effects of ischaemia/reperfusion upon skeletal muscle. *Clin Sci (Lond)* 113:313–318
100. Woodcock J (2009) A difficult balance – pain management, drug safety, and the FDA. *N Engl J Med* 361:2105–2107
101. Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SAS, Al-Jabi SW (2010) Association between gastrointestinal manifestations following acetaminophen poisoning and outcome in 291 acetaminophen poisoning patients. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 19:511–517