



Suchtpotenzial von Codein

Addictiveness of Codeine

Frage

Die Kombination von Paracetamol und Codein gehört zum Stufenschema der Schmerztherapie der WHO. Wie häufig kommt es bei der Anwendung zu Abhängigkeiten?

Antwort

Codein, in der Leber zu Morphin umgewandelt, führt bei Langzeitanwendung (länger als drei Wochen) wie jedes andere Opioid zur körperlichen Gewöhnung und kann zu einer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit (eines schädlichen Suchtverhaltens) scheint mehrheitlich nur bei Personen zu bestehen, die bereits ein erhöhtes Abhängigkeitsrisiko oder eine Suchtproblematik in der Anamnese aufweisen. Kurzfristiger Einsatz von wenigen Tagen bis zu drei Wochen oder rezidivierender Gebrauch nur über wenige Tage (bis vier Tage; wie bei Migräne) scheinen unproblematisch zu sein. Beim längerfristigen Gebrauch sollten es nur Patienten bekommen, die keine „Drogen-Vorgeschichte“ haben.

Question

The combination of paracetamol and codeine is part of the WHO-scheme for the treatment of pain. How often leads the application of this combination to drug dependency?

Answer

Codeine, metabolized in the liver to morphine, can – as any other opioid – result in drug dependency which seems to be a risk only or mainly in persons having a history of some drug abuse. Short term use of a few days till 3 weeks or regular use for only 1 to 4 days (as in migraine) seem to be unproblematic. In long-term use patients should not get it if a “drug-dependency” is present in their medical history.

Hintergrund

Codein, ein 3-Monomethylether des Morphins, kommt in geringen Mengen natürlich im Opium vor, wird aber industriell synthetisch hergestellt und als hustenstillendes und schmerzlinderndes Medikament eingesetzt. In der Leber wird Codein unter Beteiligung des Cytochrom-P450-Enzyms CYP2D6 zu Morphin demethyliert, der eigentlichen Wirksubstanz. Aufgrund des genetischen CYP2D6-Polymorphismus sind etwa 10 % der weißen Bevölkerung Langsam-Metabolisierer mit schwachem Ansprechen auf Codein, 2–5 % der weißen Bevölkerung sind Schnell-Metabolisierer mit erhöhten Morphinkonzentrationen im Plasma und dem Risiko morphinbedingter Nebenwirkungen bis hin zu Intoxikationen.

Codein zählt zusammen mit Tramadol zu den „schwachen Opioiden“ (Schmerzmittel WHO-Klasse II) und wird in Europa als Schmerzmittel meist in Kombination mit Paracetamol, in ande-

ren Ländern (USA, Australien) auch in Kombination mit Ibuprofen vertrieben.

In Deutschland ist Codein durch das Betäubungsmittelgesetz als verschreibungsfähiges Betäubungsmittel eingestuft, wobei niedrige Dosen bzw. Mengen (*bis zu 2,5 % oder je abgeteilte Form bis zu 100 mg Codein*) von betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften ausgenommen sind, solange sie nicht an betäubungsmittel- oder alkoholabhängige Personen verschrieben werden. Auch in Österreich und Italien wird für diese Dosierungen kein Betäubungsmittelrezept benötigt, wohl aber ein ärztliches Rezept. In anderen Ländern (Schweiz, Frankreich, Australien) sind codeinhaltige Medikamente zum Teil rezeptfrei erhältlich.

Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Codein, Codeine, Abhängigkeit, Sucht, dependence

Suchstrategie

Es wurden die internationalen Leitlinedatenbanken sowie die Sekundärliteratur-Datenbanken *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Clinical Evidence*, *UpToDate* und *TRIP Database* durchsucht.

In *Medline* wurde über *PubMed* mit den Begriffen („codeine“ [MeSH Terms] OR „codeine“ [All Fields]) AND („dependency (psychology)“ [MeSH Terms] OR „dependency“ [All Fields]) AND („psychology“ [All Fields]) OR „dependency (psychology)“ [All Fields] OR „dependence“ [All Fields]) nach Primärliteratur der letzten 5 Jahre gesucht (57 Treffer).

Ergebnisse

- Die schwachen Opioiden (Codein und Tramadol) führen genau wie die starken Opioiden bei einer regelmäßigen Langzeitanwendung (d.h. über drei Wochen) zu einer körperlichen Ge-

wöhnung mit der Notwendigkeit eines kontrollierten Ausschleichens [1].

- Die *Neuentstehung einer Abhängigkeitserkrankung* im Sinn eines abweichenden und schädlichen substanzbezogenen Verhaltens (Suchterkrankung) – bis vor kurzem *nicht* belegbar – konnte inzwischen ursächlich einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen zugeschrieben werden [1, 2, 3]
- Patienten mit hohem Risiko zu Abhängigkeitserkrankungen oder mit Suchtproblemen in der Anamnese (Alkohol) können bei Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika eine Abhängigkeit entwickeln [1, 2, 4].
- In einer kanadischen Untersuchung, bei der im Jahr 1999 über Zeitungsinserten 339 Personen rekrutiert wurden (700 hatten sich gemeldet), die regelmäßig codeinhaltige Medikamente rezeptfrei aus der Apotheke bezogen, wiesen 37 % Anzeichen einer Abhängigkeitserkrankung auf [5].
- In einer französischen Querschnittstudie, bei der Patienten beim Kauf codeinhaltiger Medikamente mittels eines Fragebogens anonym befragt wurden, wiesen 6,8 % Anzeichen von Missbrauch und 17,8 % Anzeichen von Sucht auf [6].
- In einer australischen Untersuchung von 2011 wurden Personen, die regelmäßig codeinhaltige Medikamente rezeptfrei in der Apotheke beziehen, über verschiedene Werbekanäle aufgefordert, ein Formular im Internet auszufüllen. Von den 800 in die Auswertung eingeschlossenen Antworten zeigten 17 % nach einer validierten Skala die Kriterien einer Abhängigkeit auf [7].
- Die Leitliniengruppe Hessen riet 2008 in ihrer Leitlinie „Therapie von Schmerzen“ ausdrücklich von Kombinationsanalgetika mit Codein oder Coffein ab [8], während die schottische Leitlinie aus demselben Jahr für den mittelschweren Schmerz (Skala 3 bis 6 von 10 in der VAS oder NRS) genau die Kombination von Codein mit einem nichtopioiden Analgetikum als erste Wahl empfahl [9].

Kommentar

Die Prozentsätze in den Studien für das „Abhängigkeitspotenzial“ oder die „Abhängigkeitserkrankung“ bei Langzeitanwendung von Codein basieren auf Fragebögen, die nicht immer validiert waren, und dürften – wie oft bei solchen Bögen – in der Regel zu hohe Zahlen aufweisen. Wichtiger aber ist Folgendes: Es wurden bei Apothekenbefragungen entweder nur chronische Nutzer befragt oder diese mussten – statistisch gesehen – überrepräsentiert gewesen sein, weil deren Chance in der Apotheke angetroffen zu werden, größer ist als bei einer Person, die nur selten in die Apotheke geht. Damit kann man also für eine durchschnittliche Gruppe von kurz- oder mittelfristigen Nutzern kaum etwas zur Ausgangsfrage sagen. Wir können wissenschaftlich nicht belegen, wie hoch das Risiko eines Patienten ist, der Codein plus Paracetamol z.B. bei Migräne für einen Tag oder einige Tage ein-

nimmt. Weiterhin können wir nicht sagen, wie hoch das Risiko bei dem Patient ist, der wegen seines rezidivierenden Kreuzschmerzes diese Kombination – immer wieder einmal, aber nicht durchgehend – für vier oder zwölf Wochen nutzt.

Daraus scheint nach unserer Sicht folgende Empfehlung richtig zu sein:

- Bei akutem kurzfristigen Gebrauch ist Paracetamol plus Codein sicher unproblematisch.
- Bei rezidivierendem Gebrauch, der immer nur Tage dauert, ist er sicher auch unproblematisch.
- Der Langzeitgebrauch, regelmäßig über mehr als drei bis vier Wochen, ist problematisch – insbesondere, wenn es Hinweise auf Suchtgefährdung beim Patienten gibt.

Oktober 2013

Simon Kostner für das EBM-Team
Südtiroler Akademie für
Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen

Literatur

1. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. S3-Leitlinie: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). Stand: 01.06.2009. Online: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-003l.pdf (letzter Zugriff am 10.10.2013)
2. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al., American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009; 10: 113–30
3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Assessment and management of chronic pain. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2011 Nov. Online: www.icsi.org (letzter Zugriff am 10.10.2013)
4. Robinson GM, Robinson S, McCarthy P, Cameron C. Misuse of over-the-counter codeine-containing analgesics: dependence and other adverse effects. *N Z Med J*. 2010; 123: 59–64
5. Sproule BA, Busto UE, Somer G, Romach MK, Sellers EM. Characteristics of dependent and nondependent regular users of codeine. *J Clin Psychopharmacol*, 1999; 19: 367–372
6. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. 2013. *PLoS ONE* 8: e76499. doi:10.1371/journal.pone.0076499 (letzter Zugriff am 10.10.2013)
7. Nielsen S, Cameron J, Pahoki S. Over the counter codeine dependence. Final Report 2010. Victorian Department of Health. Online: http://atdc.org.au/wp-content/uploads/2011/02/OTC_CODEINE_REPORT.pdf (letzter Zugriff am 10.10.2013)
8. Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie „Therapie von Schmerzen“. Version 3.03, 2008. <http://www.pmvforschungsgruppe.de> (letzter Zugriff am 10.10.2013)
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. November 2008. Online: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf> (letzter Zugriff am 10.10.2013)