

Problem forte – er kombinasjonen paracetamol og kodein rasjonell?

Sammendrag

Bakgrunn. Kombinasjonspreparater med kodein og paracetamol forskrives hyppig.

Materiale og metode. Artikkelen omhandler bruken av kombinasjonspreparater med kodein og paracetamol. Relevant litteratur ble funnet gjennom systematiske søk i databasen Medline og ved gjennomgang av referanselistene i sentrale artikler.

Resultater. Kodein virker via sin aktive metabolitt morfin, som dannes av cytokrom P-450-isoenzymet CYP2D6. Ca. 7–10 % av befolkningen uttrykker ikke funksjonelt CYP2D6, og vil derfor ikke ha analgetisk effekt av kodein. Det er mulig at kodein likevel kan gi bivirkninger uavhengig av CYP2D6-status. Metaanalyser tyder på at kodein brukt alene er et lite effektivt analgetikum og at terapigevinsten ved å legge kodein til paracetamolbehandling ved akutte smerter er relativt liten.

Fortolkning. Kodein er et opiat med usikker og uforutsigbar virkningsprofil. Nyten av kodeinkomponenten i kombinasjon med paracetamol er liten ved engangsdosering. Ved kronisk bruk oppveies nyten trolig av faren for opioidbivirkninger, inklusive tilvenning og misbruk.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2078

Kombinasjonspreparater med kodein og paracetamol ble først godkjent i Norge i 1960 under navnet Paralgin forte. Tablettene inneholdt til å begynne med både salisylamid, et barbiturat og koffein i tillegg til kodein og paracetamol. Fra 1979 har Paralgin forte bestått av 30 mg kodein og 400 mg paracetamol per tablett. Pinex Forte, som inneholder 30 mg kodein og 500 mg paracetamol per tablett, ble markedsført i 1983.

Forbruket av kodein i kombinasjoner (nesten utelukkende med paracetamol) i Norge lå i 2002 på 12,9 definerte døgndoser (DDD) per 1 000 innbyggere per døgn. Dette tilsvarer at hver nordmann årlig i gjennomsnitt bruker mellom 15 og 20 tabletter Paralgin forte eller Pinex Forte. En studie gjort i Tromsø i 1989–90 viste at 17 % av dem som får utskrevet kodeinpreparater bruker mer enn 50 DDD (150–200 tabletter) per år (1).

Siden disse preparatene ble introdusert, har vi fått nye kunnskaper om virkestoffene og bruken av dem. I denne artikkelen belyser vi de viktigste egenskapene til kodein og diskuterer nyten av å kombinere paracetamol og kodein i ett og samme preparat.

Kodein

Kodein forekommer naturlig i opiumsvalmuen, *Papaver somniferum*. Navnet kodein kommer fra kodeia, det greske ordet for valmuekapsel. Isolering av kodein fra råopium ble først beskrevet av den franske kjemikeren Pierre-Jean Robiquet i 1833. Den smertelindrende effekten ble erkjent kort tid senere. Kodein til medisinsk bruk kan utvinnes direkte fra råopium, men syntetiseres i dag hovedsaklig fra morfin ved metylering.

Farmakokinetikk og metabolisme

Etter peroral administrasjon er absorpsjonen av kodein nærmest fullstendig. Biotilgjengeligheten varierer mellom 40 % og 80 % (2). Kodein har høy fettløselighet og passerer lett blod-hjerne-barrieren, slik at det raskt oppstår likevekt mellom plasmakonsentrasjon og konsentrasjon i cerebrospinalvæsken (3). Halveringstid i plasma i eliminasjonsfasen er angitt å være 2–6 timer (2).

90 % av alt kodein metaboliseres i leveren, mens resten utskilles uendret i nyrene. Kodeinmetabolismen følger tre spor; glukuronidering, N-demetylering og O-demetylering (fig 1), hvorav glukuronidering er kvantitativt dominerende. N-demetylering av kodein til den inaktive metabolitten norcodein skjer via enzymet cytokrom P-450

3A4 (CYP3A4), mens O-demetylering til den aktive metabolitten morfin skjer via CYP2D6 (2).

CYP2D6 er gjenstand for genetisk polymorfisme. Ca. 7–10 % i norsk og vesteuropeisk befolkning har mutasjoner i CYP2D6-genet som medfører at enzymet ikke er aktivt. Disse individene klassifiseres som langsomme omsettere (poor metabolisers). Noen få prosent av befolkningen har ekstra kopier av genet som koder for CYP2D6, noe som gir svært høy enzymaktivitet. Disse individene klassifiseres som ultrasnake omsettere (ultrarapid metabolisers). De øvrige har en «normal» CYP2D6-aktivitet og regnes som raske omsettere (extensive metabolisers) (4, 5) (fig 2).

Den første studien som viste at metabolismen fra kodein til morfin er avhengig av CYP2D6, sammenliknet 114 raske og 18 langsomme omsettere (6). De langsomme omsetterne produserte neglisjerbare mengder av O-demetylerede kodeinmetabolitter. Senere har en rekke studier bekreftet dette funnet (7–13). En stor studie har vist at andelen O-demetylerede metabolitter i urinen etter kodeininntak i gjennomsnitt utgjorde 15 % hos ultrasnake omsettere (n = 24), mellom 1,7 % og 8 % hos raske omsettere (n = 114) og < 0,4 % hos langsomme omsettere (n = 18). Det store spennet hos raske omsettere gjenspeiler store individuelle forskjeller i metabolsk kapasitet i denne gruppen (14). Dette er en følge av at gruppen inneholder individer som er både homozygote og heterozygote for villtypeallelet samt at aktiviteten til CYP2D6 også kan påvirkes av faktorer i våre omgivelser.

Det finnes ingen kjente induktorer av CYP2D6, men en rekke legemidler er potente inhibitorer av CYP2D6. Dette gjelder blant annet de selektive serotoninreopptakshemmerne fluoksetin og paroxetin, røykeavvenningspreparatet bupropion og visse antipsykotiske midler (5). Individer som

! Hovedbudskap

- Kodein er avhengig av bioaktivering til morfin for å utøve analgetisk effekt
- Minst 7–10 % av befolkningen er ikke i stand til å danne morfin fra kodein
- Brukt alene er kodein et ineffektivt analgetikum, og terapigevinsten ved å legge kodein til paracetamol er liten og forbigående

Arne Helland
Olav Spigset
Lars Slørdal
lars.slordal@medisin.ntnu.no
 Institutt for laboratoriemedisin,
 barne- og kvinnesykdommer
 Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
 7489 Trondheim

kombinerer disse midlene med kodein vil dermed kunne få mindre eller manglende effekt av kodein.

Virkningsmekanisme

Opioider virker som agonister på opioidreseptorer i sentralnervesystemet og på perifere nerveterminaler nær inflammert vev. Kodein har 200–300 ganger lavere affinitet enn morfin til OP_3 -reseptoren (tidligere kalt μ -reseptoren), som medierer mesteparten av den analgetiske effekten av opioider. Dermed vil den kodeinkonsentrasjonen som oppnås ved terapeutisk bruk av kodein være for lav til å gi smertelindrende effekt (15).

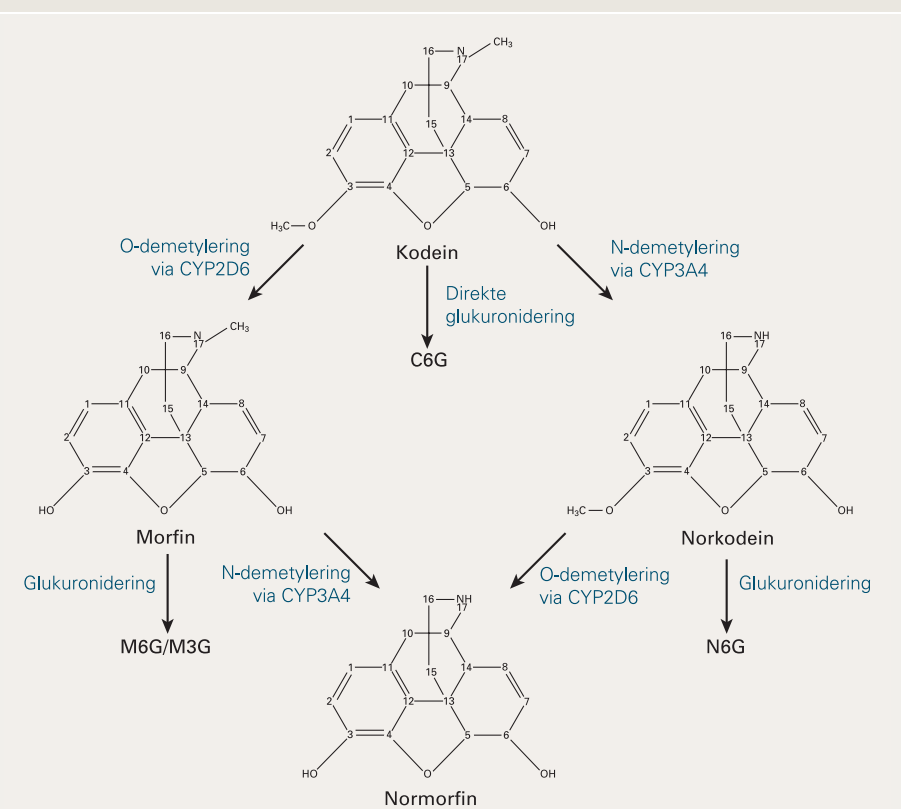
Mange studier med friske forsøkspersoner har vist at kodein ikke gir analgetisk effekt hos individer med lav CYP2D6-aktivitet (7–10, 12). I tillegg er det vist at smertelindringen har sammenheng med plasmakonsentrasjonen av morfin, men ikke med plasmakonsentrasjonen av kodein. Kodein affiserer heller ikke respirasjon, pupillestørrelse og psykomotorikk hos langsomme omsettere, slik man ser hos raske omsettere (16). Derfor regnes det nå som ukontroversielt at kodein gir analgesi via morfin og/eller morfinmetabolitter, og at produksjonen av disse avhenger av individets CYP2D6-aktivitet.

Klinisk analgetisk effekt

En analyse med basis i randomiserte, kontrollerte studier som omfattet i alt 1 305 pasienter med smerter etter tannkirurgi og andre inngrep, viste at analgetisk behandling med 60 mg kodein gav en «number needed to treat» (NNT)-verdi for 50 % smertelindring på 17. Dette betyr at man måtte gi 17 pasienter 60 mg kodein alene i stedet for placebo for at én pasient som ellers ikke ville oppnådd effekt, skulle få minst 50 % smertelindring (17). Til sammenlikning hadde ikke-steroid antiinflammatoriske midler i optimale doser typisk en NNT-verdi på 2–3 i denne analysen (fig 3). Slike NNT-verdier tilsier at 60 mg kodein alene er uegnet som analgetikum ved akutte smerter. For nærmere drøfting av NNT for smertestillende legemidler, vises det til en annen artikkel i dette nummeret av Tidsskriftet (18).

Flere studier har undersøkt de kliniske implikasjonene av CYP2D6-polymorfismen ved smertebehandling med kodein. I en av disse deltok 81 kirurgiske pasienter, hvorav åtte var langsomme omsettere og resten raske omsettere (13). Postoperativt fikk alle 100 mg kodein peroralt. Ingen langsomme omsettere hadde målbar mengde morfin eller morfinmetabolitter i plasma. Det samme gjaldt imidlertid også 20 av pasientene som var raske omsettere. Mengden morfin og morfinmetabolitter målt i plasma var overraskende lav og ble forklart med lav absorpsjonsrate grunnet kirurgisk stress. Samlet sett var analgetisk effekt dårlig, men den var signifikant bedre hos pasienter som oppnådde konsentrasjoner av morfin og den

Figur 1



Metabolismen av kodein. CYP = cytokrom P-450; C6G = kodein-6-glukuronid; M6G = morfin-6-glukuronid; M3G = morfin-3-glukuronid; N6G = norkodein-6-glukuronid

aktive metabolitten morfin-6-glukuronid på over 10 nmol/l enn hos dem som ikke gjorde det (13).

En annen studie sammenliknet postoperativ smertelindring av morfin og kodein gitt intramuskulært hos et multietnisk utvalg av barn (19). Kodeindosene var ti ganger høyere enn morfindosene. Likevel var plasmakonsentrasjonen av morfin og morfinmetabolitter etter administrasjon av kodein bare en sjettedel av konsentrasjonen etter administrasjon av morfin. 47 % av barna viste seg å ha en genotype assosiert med redusert enzymaktivitet. Smertelindringen varierte mer hos dem som fikk kodein enn hos dem som fikk morfin, men det var ingen signifikant sammenheng mellom fenotype og graden av smertelindring (19).

Disse studiene viser at kodein gitt alene er upålitelig ved behandling av akutte smerter, med uforutsigbare dose/effektrelasjoner og virkninger i forhold til morfin. Studiene har også påvist stor individuell variasjon i effektiv analgetisk dose av kodein hos pasienter som fenotypisk er raske omsettere, i tillegg til at pasienter som er langsomme omsettere overhodet ikke opplever analgetisk effekt.

Bivirkninger, toksisitet og misbruk

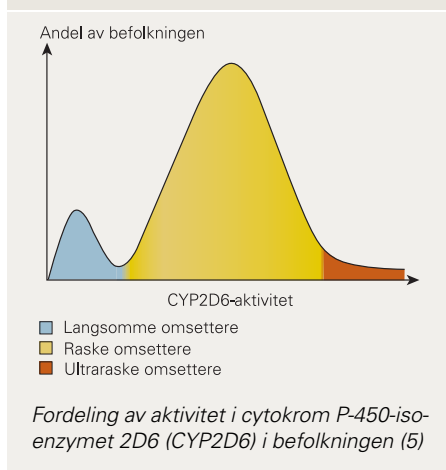
De vanlige bivirkningene av kodein er i prinsippet de samme som for andre opioider. Hyppigst er kvalme, munntørret, svimmel-

het, hodepine, sedasjon, eufori og obstipasjon (10, 12).

Forekomsten av kodeinbivirkninger hos raske og langsomme omsettere er blitt undersøkt i to endosestudier som begge var dobbeltblinde og hadde to kontrollgrupper; en negativ (placebo) og en positiv (morfin) (10, 12). Den ene studien (10) fant nokså lik total bivirkningsforekomst hos raske omsettere etter kodein og etter morfin, mens kodeinbivirkningene hos langsomme omsettere ikke var signifikant større enn ved bruk av placebo. Bivirkningene etter morfin var like i de to gruppene. Studien konkluderte med at bivirkninger så vel som effekt av kodein avhenger av funksjonelt CYP2D6. Den andre studien (12) rapporterte lik total bivirkningsforekomst etter kodeindosen hos raske og langsomme omsettere, og trakk motsatt konklusjon. Den siste studien benyttet høyere doser kodein (170 versus 75–100 mg). Funnene kan derfor tolkes som uttrykk for at bivirkninger av kodein hos langsomme omsettere først gjør seg gjeldende ved høyere kodeindoser.

Effekten av kodein på gastrointestinal motilitet i relasjon til CYP2D6-fenotype er også undersøkt i to studier (11, 20). I den ene studien var orocøkal transitid etter kodein lengre enn etter placebo hos raske omsettere, men ikke hos langsomme omsettere (11). I den andre studien gav kodein lengre tran-

Figur 2



sittid enn placebo både hos raske og langsomme omsettere, mens forskjellen mellom raske omsettere og langsomme omsettere ikke var statistisk signifikant (20). Den første studien konkluderte med at effekten av kodein på gastrointestinal motilitet avhenger av omdanning til morfin. Den andre konkluderte motsatt, og mente at langsomme omsettere påføres obstipasjon av kodein uten å få analgetisk effekt av medikasjonen.

Kodein er sjelden hovedårsak til forgiftningsdødsfall (21, 22). Det er likevel ingen tvil om at kodein induserer toleranseutvik-

ling og fysisk avhengighet (23–25). Absolutte tall finnes ikke, men data kan tyde på at kodeinmisbruk ikke er uvanlig (25). Det finnes for øvrig holdepunkter for at langsomme omsettere ikke utvikler kodeinmisbruk (26).

Kombinasjonen kodein – paracetamol

Flere metaanalyser har sammenliknet den analgetiske effekten av enkeltdoser paracetamol med og uten kodein på akutt smerte (27–30). Felles for alle studiene var at bare pasienter med moderate eller sterke smerter ble inkludert. Smertetyperne omfattet postoperativ smerte (etter tannkirurgi eller annen kirurgi) og smerte etter episiotomi. Den ene analysen omfattet også studier med pasienter med uteruskrampes post partum (27). Analysene oppgav resultatene i anerkjente mål som total smertereduksjon og summert forskjell i smerteintensitet.

Alle metaanalysene fant at tillegg av kodein til paracetamol gir en statistisk signifikant økning i analgetisk effekt. Imidlertid er det uenighet om hvor stor klinisk relevans denne tilleggseffekten har. Forskerne bak den ene analysen (27) fant at den lille tilleggseffekten kodein gav, ikke gjorde at flere pasienter oppnådde moderat eller bedre smertelindring på kategoriske skalaer eller førte til at færre pasienter trengte remedisnering innen observasjonsperiodens utløp. De konkluderte derfor med at tillegg av kodein ikke gir klinisk betydningsfulle fordeler

(27). Forfatterne av de andre studiene mente at tillegg av kodein gav en klinisk relevant økning av analgetisk effekt, men trakk nytten ved multipel dosering i tvil grunnet økt bivirkningsfrekvens (28–30).

Størst pasientutvalg blant samleanalysene finnes i «the Oxford league table of analgesic efficacy» (17). Figur 3 viser en grafisk fremstilling av NNT i forhold til placebo for minst 50 % smertelindring for et utvalg hyppig brukte analgetika og doser.

Det foreligger lite data om virkningen av kombinasjonen paracetamol og kodein på kroniske smerter. En randomisert, dobbeltblind studie sammenliknet paracetamol 1 g med kombinasjonen paracetamol 1 g og kodein 60 mg tre ganger daglig over fire uker hos pasienter med hoftedeledsartrose. Resultatene peker i retning av at tillegg av 180 mg kodein til 3 g paracetamol daglig sannsynligvis øker den analgetiske effekten, men bare i starten av behandlingen. Forfatterne ville ikke anbefale kombinasjonen grunnet en uakseptabelt høy bivirknings- og frafallsrate i kodeingruppen (31).

Konklusjon

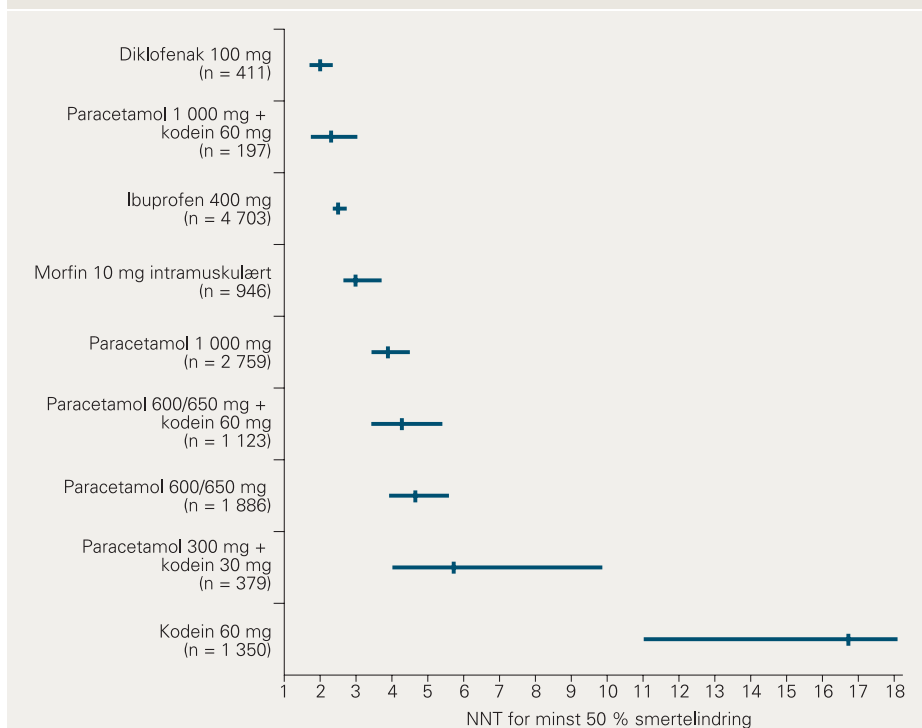
Kodein alene gir dårlig analgetisk effekt. Kombinasjonen paracetamol og kodein har i metaanalyser vist seg effektiv ved behandling av akutte smerter ved maksimale terapeutiske doser (1 g + 60 mg). Halvparten av disse dosene, det vil si én tablett Paralgin forte eller Pinex Forte, gir trolig dårligere effekt enn 1 g paracetamol alene.

Det er godt dokumentert at virkningen til kodein skyldes CYP2D6-mediert metabolisme til morfin. Individuer med sterkt nedsatt aktivitet i enzymet CYP2D6 oppnår ingen smertelindring av kodein. Dette gjelder i utgangspunktet 7–10 % av befolkningen. I tillegg kommer et ukjent antall individer som bruker legemidler eller er eksponert for andre miljøfaktorer som hemmer dette enzymet.

Det er mulig at langsomme omsettere påføres bivirkninger av kodein, siden noen av bivirkningene trolig kan medieres av kodein i seg selv. I så fall vil forskrivning av kodein være spesielt problematisk i denne gruppen. På den annen side kan det også tenkes at ultraske omsettere via CYP2D6 (noen få prosent av befolkningen i Norge) er ekstra utsatte for bivirkninger og toksiske effekter, siden de raskt oppnår høye morfinkonsentrasjoner i plasma etter terapeutiske doser kodein.

Effekten av kodein ved kroniske smerter er lite undersøkt. Man må imidlertid regne med at det utvikles toleranse for den analgetiske effekten på samme måte som ved kronisk morfinbruk. Av denne grunn er kombinasjonspreparater med faste doseforhold mellom kodein og paracetamol lite egnede for langtidsbehandling, da paracetamoldosen begrenser en eventuell doseeskalering av kodein.

Figur 3



Sammenlikning av «number needed to treat» (NNT)-verdier for å oppnå minst 50 % smertelindring i forhold til placebo ved akutte smerter. Punkttestimat og 95 % konfidensintervall er vist. Alle unntatt morfin er administrert peroralt. Konfidensintervallet for kodein 60 mg er kuttet av hensyn til skalaen; øvre grense er 48. Omarbeidet fra www.ebandolier.com (17)

>>>

Litteratur

1. Eggen AE, Andrew M. Use of codeine analgesics in a general population. A Norwegian study of moderately strong analgesics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 491–6.
2. Sindrup SH, Brøsen K. The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 335–46.
3. Xie R, Hammarlund-Udenäs M. Blood-brain barrier equilibration of codeine in rats studied with microdialysis. *Pharm Res* 1998; 15: 570–5.
4. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342–9.
5. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.
6. Yue QY, Svensson JO, Alm C et al. Codeine O-demethylation co-segregates with polymorphic debrisoquine hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 639–45.
7. Sindrup SH, Brøsen K, Bjerring P et al. Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 686–93.
8. Desmeules J, Gascon MP, Dayer P et al. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 23–6.
9. Sindrup SH, Arendt-Nielsen L, Brøsen K et al. The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 587–91.
10. Poulsen L, Brøsen K, Arendt-Nielsen L et al. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 289–95.
11. Mikus G, Trausch B, Rodewald C et al. Effect of codeine on gastrointestinal motility in relation to CYP2D6 phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 459–66.
12. Eckhardt K, Li S, Ammon S et al. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 1998; 76: 27–33.
13. Poulsen L, Riishede L, Brøsen K et al. Codeine in post-operative pain. Study of the influence of sparteine phenotype and serum concentrations of morphine and morphine-6-glucuronide. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 451–4.
14. Yue QY, Alm C, Svensson JO et al. Quantification of the O- and N-demethylated and the glucuronidated metabolites of codeine relative to the debrisoquine metabolic ratio in urine in ultrarapid, rapid, and poor debrisoquine hydroxylators. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 539–42.
15. Chen ZR, Somogyi AA, Reynolds G et al. Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 381–90.
16. Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Pharmacogenetic determination of the effects of codeine and prediction of drug interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1165–74.
17. Acute pain. I: Bandolier Extra. Evidence-based healthcare. www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/APain.pdf (20.7.2004).
18. Slørdal L, Spigset O, Helland A et al. Ikke-opioide analgetika ved akutte smerter: Hva virker best? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2098–9.
19. Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth* 2002; 89: 839–45.
20. Hasselström J, Yue QY, Säwe J. The effect of codeine on gastrointestinal transit in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 145–8.
21. Druid H, Holmgren P. A compilation of fatal and control concentrations of drugs in postmortem femoral blood. *J Forensic Sci* 1997; 42: 79–87.
22. Gerostamoulos J, Burke MP, Drummer OH. Involvement of codeine in drug-related deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 1996; 17: 327–35.
23. Gjerde H, Mørland J. A case of high opiate tolerance: implications for drug analyses and interpretations. *Int J Legal Med* 1991; 104: 239–40.
24. Keup W. Missbrauchspotential von Codein und Dihydrocodein. *Med Monatsschr Pharm* 1993; 16: 193–6.
25. Sproule BA, Busto UE, Somer G et al. Characteristics of dependent and nondependent regular users of codeine. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 367–72.
26. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 375–9.
27. Zhang WY, Li Wan Po A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain – a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 261–82.
28. de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE et al. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996; 313: 321–5.
29. Moore A, Collins S, Carroll D et al. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997; 70: 193–201.
30. Moore A, Collins S, Carroll D et al. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain (Cochrane review). I: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 2003.
31. Kjærsgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomised, double-blind, multi-centre study. *Pain* 1990; 43: 309–18.