



SCHNELL



STARK



GUT VERTRÄGLICH

## PTA fragen – ratiopharm antwortet

**Synofen** kombiniert Paracetamol 500 mg und Ibuprofen 200 mg in einer Tablette. Wir haben gelernt, dass wir die beiden Wirkstoffe nicht kombinieren dürfen!

Diese Lehrmeinung ist nicht mehr ganz aktuell und geht davon aus, dass Paracetamol letztlich genau dieselben Eigenschaften hat, wie die Nicht-Steroidalen-Anti-Rheumatika (NSAR), nur insgesamt schwächer wirksam ist. Daraus wurde geschlossen, dass der gleichzeitige Einsatz zum einen keine Wirksamkeitssteigerung vermitteln könnte und zum anderen womöglich typische NSAR-Nebenwirkungen verstärken würde. Inzwischen weiß man, dass nur ein Teil der Paracetamol-Wirkung auf eine – relativ schwache – Hemmung der Cyclooxygenase-2 zurückzuführen ist und andere Mechanismen (u.a. Cannabinoid-Wirkung, Aktivierung serotonerger Effekte) wichtiger für die vermittelte Analgesie sind. Weswegen beim Einsatz gegen akute Schmerzen keine Verstärkung von Nebenwirkungen zu finden ist, wenn man Paracetamol mit NSAR kombiniert. Bei hochdosierter Anwendung (3-mal täglich 1000 mg/400 mg) über längere Zeiträume (mehrere Wochen) hat man allerdings am Ende der Behandlungszeit erhöhte gastrointestinale Effekte gesehen.

**Wie geht das, dass nur 200 mg Ibuprofen enthalten sind? Aber trotzdem die Kombination gegen starke Schmerzen empfohlen wird? Wirkt die Kombi 200/500 stärker gegen Schmerz als eine Ibuprofen 400 mg?**

Die Indikation lautet: „Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen. **Synofen** ist speziell anwendbar bei Schmerzen, die durch alleinige Anwendung von Ibuprofen oder Paracetamol nicht gelindert werden können.“

In diversen Studien mit sehr unterschiedlicher Patienten-Klientel (nach Zahn-OP, Arthritis, Rückenschmerzen, ...) hat sich gezeigt, dass die Patienten, die mit einer Kombination aus 500 mg Paracetamol und 200 mg Ibuprofen behandelt wurden, eine signifikant bessere Schmerzlinderung hatten, als Patienten unter 1000 mg Paracetamol und eine mindestens gleiche Analgesie (tendenziell besser, aber nicht signifikant) als die Patienten, die 400 mg Ibuprofen erhielten. Dies erklärt sich aus einem synergistischen Effekt, der durch die

verschiedenen Wirkmechanismen der beiden Arzneistoffe Paracetamol und Ibuprofen zustande kommt. Ibuprofen hat dabei die Rolle, die Signal-Auslösung am Ort der Verletzung zu unterbinden (Hemmung der Cyclooxygenasen und Verhinderung der Prostaglandin-Synthese), wohingegen das Paracetamol im zentralen Nervensystem die Weiterleitung des Signals unterbindet (cannabinoid, serotonerg, ...).

### **Wie kann Paracetamol die Prostaglandin-Synthese verhindern, aber weder Entzündungen hemmen noch die typischen Nebenwirkungen von Ibuprofen haben?**

Paracetamol hemmt zum einen nur die Cyclooxygenase-2 und ist damit sogar eher mit den Coxiben vergleichbar als mit den unspezifischen Cyclooxygenase-Hemmstoffen wie Ibuprofen es ist. Daher ist zum Beispiel die gastrointestinale Nebenwirkung deutlich reduziert. Zudem kann Paracetamol nicht die Plättchen-Aggregation beeinträchtigen – an die Thrombozyten binden nur die Cyclogenase-1-Hemmstoffe. Da beide Effekte zusammen das erhöhte Risiko bei den NSAR bewirken, ist Paracetamol diesbezüglich so viel besser verträglich.

Hinzu kommt, dass Paracetamol im Gegensatz zu den NSAR keine Säure ist und sich somit nicht in saurem Gewebe anreichern kann – was eine Grundvoraussetzung für die antiphlogistische Wirkung der NSAR ist, denn entzündetes Gewebe hat einen sauren pH-Wert.

### **Hat Ibuprofen 800 mg 2 x stärkere entzündungshemmende Wirkung als 400 mg? Wie ist die entzündungshemmende Wirkung von Ibu 200 einzuschätzen?**

Die entzündungshemmende Wirkung von Ibuprofen steigt linear mit der Dosierung, womit sich auch die unterschiedlichen Indikationen von verschreibungspflichtigen Dosierungen im Gegensatz zu den Dosierungen für die Selbstmedikation erklären.

Hohe Dosierungen von Ibuprofen (Tagesdosis bis zu 2400 mg) werden besonders für Indikationen aus dem rheumatischen Formenkreis eingesetzt: chronischen Arthritiden, chronische Polyarthrit, Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen, degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen, ...

Im Gegensatz dazu sind die Ibuprofen-Präparate für die Selbstmedikation (Tagesdosis bis zu 1200 mg für maximal 4 Tage!) ausschließlich für die Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen und Fieber zugelassen. Die entzündungshemmende Komponente spielt bei diesen Indikationen zwar eine Rolle, ist aber nicht maßgebend. Die geringeren Effekte einer 200 mg oder 400 mg Dosierung sind entsprechend ausreichend, um die entzündliche Komponente der genannten Indikationen ausreichend zu bekämpfen.

## Warum wirkt **Synofen** so schnell? Galenik?

Der schnelle Wirkeintritt wird nicht durch eine spezielle Galenik beeinflusst, sondern durch das Paracetamol vermittelt. Paracetamol ist verhältnismäßig gut löslich und wird prinzipiell sehr rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei den üblichen Paracetamol-Tabletten kann man mit einem Wirkeintritt nach längstens 20 Minuten rechnen. Für die Paracetamol/Ibuprofen-Kombination wurde in Studien im Durchschnitt nach 15 Minuten eine spürbare Schmerzlinderung von den Studienteilnehmenden angegeben.

## Ist dann Paracetalgin® noch viel schneller als eine Standard-Paracetamol-Tablette?

Ja, genau!

## Bei welchen Arten von Schmerzen kann ich die Kombi konkret empfehlen?

Ist es auch bei Arthritis gut geeignet? Bei Venenentzündung?

Könnte man **Synofen** als Migräne Mittel anwenden?

Rein prinzipiell ist **Synofen** für jeden Schmerz geeignet, der typischerweise in Selbstmedikation therapiert wird.

Dazu gehören zum Beispiel auch akute Schmerzen aufgrund einer bestehenden Arthrose, die an manchen Tagen mehr, an manchen Tagen weniger Beschwerden macht. Eine „ausgewachsene“ Arthritis sollte allerdings ärztlich behandelt werden, vermutlich besser mit höheren Ibuprofen-Dosen (siehe oben).

Einen Versuch wert ist sicherlich auch die Therapie eines akuten Migräneanfalls, sofern die Migräne bereits diagnostiziert wurde, die Patientin/der Patient jedoch noch nicht „das“ Medikament gefunden hat, das am besten und schnellsten hilft. Rückmeldungen von einzelnen Personen zeigen uns jedoch, dass **Synofen** auch dafür erfolgreich eingesetzt werden kann.

Keinerlei Daten gibt es zu Indikationen wie einer Venenentzündung.

## Wem kann ich denn **Synofen** eigentlich konkret empfehlen?

Rein prinzipiell ist **Synofen** für jeden Schmerz geeignet, der typischerweise in Selbstmedikation therapiert wird.

Besonders interessant ist es sicherlich für Kund/inn/en, die

- schon beide Einzelsubstanzen – Paracetamol und Ibuprofen – ausprobiert haben, mit der schmerzstillenden Wirkung aber nicht zufrieden waren (z. B. bei Spannungskopfschmerzen)
- ganz prinzipiell Angst vor Nebenwirkungen haben und deshalb eine niedrige Ibuprofen-Dosierung/„etwas gut verträgliches“ wünschen

- auf Wechselwirkungen achten müssen und deshalb eine niedrige Ibuprofen-Dosierung wünschen (z. B. Kunden, die Bluthochdruck-Medikamente, Antidepressiva oder Glukokortikoide einnehmen)
- gerade einen ambulanten operativen Eingriff hatten
- nach einer Zahnbehandlung akute Schmerzen haben oder zur Überbrückung bis zum Zahnarzttermin
- den Notdienst wegen stärkeren Schmerzen aufsuchen und ein rezeptfreies Medikament benötigen.

### Bei Kindern sagt man, dass man Ibuprofen und Paracetamol zeitlich abwechselnd gibt. Warum ist das bei Erwachsenen anders?

Weil wir hier von zweierlei Indikationen reden.

Die alternierende Gabe von Ibuprofen und Paracetamol wird in speziellen Fällen in der Pädiatrie empfohlen, nämlich bei Kindern, die sehr hoch fiebern und zu Fieberkrämpfen neigen. In solchen Fällen ist es essenziell, das Fieber konstant niedrig zu halten. Um eine Überdosierung mit dem einen oder andern der Fiebersenker zu vermeiden, gibt man beide Wirkstoffe im Wechsel: so können die Einnahmeabstände des jeweiligen Medikaments und die Tageshöchstdosierung eingehalten werden, es kann aber trotzdem in kurzen Abständen therapiert werden.

Dem hingegen wird die gleichzeitige Gabe (bei Erwachsenen) gegen akute Schmerzen angewandt. Hier geht es um die Nutzung des Synergie-Effekts zur Schmerzhemmung, der aus den unterschiedlichen Wirkmechanismen resultiert.

### Hilft die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und Paracetamol denn auch gegen Fieber? Wäre **Synofen** also auch bei dieser Indikation ratsam?

Die Anwendung von Präparaten wie **Synofen** gegen Fieber ist sicherlich möglich, jedoch nicht Bestandteil der Zulassung.

Auch dürfte sich der zusätzliche Nutzen in Grenzen halten. Fiebersenkung wird sowohl von Ibuprofen als auch von Paracetamol zentral im Hypothalamus vermittelt, und zwar von beiden über eine Hemmung der Cyclooxygenase-2. Weswegen der „doppelte Beschuss“ vermutlich wenig mehr Effekt zeigt. Allerdings gibt es hierzu so gut wie keine Studien.

### Darf **Synofen** in der Schwangerschaft eingenommen werden?

Wie alle Ibuprofen-haltigen Präparate in den ersten beiden Dritteln der Schwangerschaft, sofern Bedarf für eine medikamentöse Therapie besteht! Im letzten Trimenon ist es kontraindiziert.

In der Stillzeit darf Synofen indikationsgemäß angewendet werden.

**Wie ist das mit dem Ibuprofen oder der Kombi bei Patienten, die Blutverdünner nehmen?  
Kann man ASS 100 und Synofen im zeitlichen Abstand nehmen?**

**Wie sieht es aus mit der Einnahme von Schmerzmitteln bei Einnahme von Eliquis® oder Xarelto®?**

Die NSAR binden alle auch an Thrombozyten und verhindern dadurch die Plättchen-Aggregation. Damit sind Blutungen auch eine der wichtigsten Nebenwirkungen der NSAR.

Im Gegensatz zu allen anderen Wirkstoffen der Gruppe ist diese Bindung durch ASS irreversibel, was auch die Thrombozyten irreversibel schädigt – das wiederum macht man sich für die Infarktprophylaxe zu Nutze.

Tatsächlich bindet Ibuprofen aber deutlich besser an die Thrombozyten als ASS – allerdings nur vorübergehend, weswegen es den ASS-Effekt behindern kann.

Wird ein Ibuprofen-haltiges Medikament nur akut – zum Beispiel aufgrund eines sporadischen Kopfschmerzes – angewendet und auch nur für einen oder zwei Tage, so ist die Beeinträchtigung der ASS-Wirkung therapeutisch vernachlässigbar.

Wenn Ibuprofen über einen längeren Zeitraum zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung von Muskeln oder Gelenken eingenommen werden soll, muss diese Wechselwirkung allerdings unbedingt beachtet werden. Um sie zu vermeiden, sollte das ASS im gegebenen Fall am besten früh morgens als allererstes eingenommen werden (am besten eine nicht Magensaft-geschützte Formulierung!) und das benötigte Ibuprofen erst frühestens eine Stunde später.

Werden andere Gerinnungshemmer eingesetzt und Ibuprofen über eine längere Zeit regelmäßig angewendet, muss das erhöhte Risiko für gastrointestinale Blutungen beachtet werden. In solchen Fällen ist die gleichzeitige Anwendung von PPI sinnvoll.

### **Wie sieht es aus mit Leberschädigung und Paracetamol?**

Etwa 90 % einer Paracetamol-Dosis wird in der Leber an Glucuronsäure oder an Sulfationen gekoppelt und als Konjugat ausgeschieden. Das ist mit die schonendste Art Fremdstoffe wieder auszuscheiden. Etwa 5 % werden direkt ausgeschieden.

Allerdings wird auch eine kleine Menge über das Cytochrom P450-System metabolisiert. Das sind noch einmal etwa 5 %. Und hier kann eine Gefahr liegen. Denn das bei der Metabolisierung entstehende Zwischenprodukt ist tatsächlich direkt lebertoxisch. Im Normalfall ist das nicht relevant, denn eben dieses Zwischenprodukt wird sofort an Glutathion gebunden und verliert damit seine Gefährlichkeit.

Risikant kann dies tatsächlich bei Patientinnen und Patienten werden, die an Glutathion-Mangel leiden, und das sind in der Regel

- Alkohol-abhängige Personen
- Menschen mit Ess-Störungen (genauer gesagt magersüchtige Personen)
- sehr alte (abgemagerte) Menschen
- HIV-Erkrankte (in der Regel auch abgemagert)
- ggf. auch Menschen, die an Mucoviszidose erkrankt sind

Für diese Patientinnen und Patienten sollte eine verminderte Dosis empfohlen werden, kontraindiziert ist Paracetamol auch bei diesen Personen nicht.

Ansonsten gilt schlicht: Paracetamol sollte nicht überdosiert werden, da bei extremer Überdosierung auch die Gluthation-Reserven eines gesunden Menschen im Ernstfall nicht zur Entgiftung ausreichen können. Allerdings sind toxische Dosen schon ziemlich hoch: Bei Erwachsenen geht man davon aus, dass die Grenze bei einer Einzelosis von 6 g Paracetamol liegt, bei Kindern bei 140 mg/kg Körpergewicht (wenn z.B. ein 2-jähriges eine halbe Flasche Fiebersaft auf einmal austrinkt).

Sollte es dennoch versehentlich zu einer Überdosierung gekommen sein, kann diese – sofern rechtzeitig erkannt – heutzutage erfolgreich mit Acetylcystein behandelt werden.

Ich hoffe, Sie können das Thema mithilfe dieser Informationen entsprechend einordnen.

### **Wie sieht Synofen plus Coffein aus für einen schnelleren Wirkeintritt? Ist die gleichzeitige Anwendung mit Coffein sinnvoll?**

Für die Kombination Ibuprofen+Coffein wurde ein schnellerer Wirkeintritt als unter Ibuprofen alleine gezeigt. Das könnte sich auch positiv bei einer Ergänzung der Kombination Paracetamol+Ibuprofen mit einer Tasse Kaffee bemerkbar machen (1 Tasse Kaffee = +/- 100 mg Coffein, was als sinnvolle Adjuvans-Dosis in der Schmerztherapie gilt). Studiendaten dazu sind nicht bekannt.

### **Gibt es auch irgendwo Infos zur Kombination Ibuprofen+Novaminsulfon?**

Klinische Studien dazu sind uns nicht bekannt. Allerdings wird im Rahmen von multimodaler Schmerztherapie recht häufig mit einem Mix auch unterschiedlicher verschreibungspflichtiger Analgetika gearbeitet um Dosierungen von Einzelsubstanzen niedrig halten zu können.

Novaminsulfon (oder Metamizol) ist nur bis zu einem gewissen Grad als stärker wirksames Paracetamol zu verstehen, da es offenbar noch einmal andere Effekte im Körper triggert. Eine relativ gute Zusammenfassung zu den diskutierten Mechanismen findet sich hier: [https://flexikon.doccheck.com/de/Metamizol#cite\\_note-1](https://flexikon.doccheck.com/de/Metamizol#cite_note-1)

### **Kunden fragen, ob Sie nicht je 1 Tablette Ibuprofen 200mg und Paracetamol 500 mg zusammen einnehmen können?**

Selbstverständlich geht das auch. Sicherer – vor allem bzgl. der richtigen Dosierung – ist aber die Empfehlung des Fertigarzneimittels, insbesondere da es preislich nicht höher liegt.

## Synofen

**Wirkstoff:** 500 mg Paracetamol, 200 mg Ibuprofen. **Zusammensetzung:** Jede Filmtbl. enth. 500 mg Paracetamol u. 200 mg Ibuprofen. **Sonst. Bestandt.:** Tablettenkern: Maisstärke, Crospovidon (Typ A) (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon K30, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Talkum, Macrogol 3350, Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** Zur kurzzeit. symptomat. Behandl. von leichten bis mäßig starken Schmerzen. AM ist speziell anwendbar bei Schmerzen, die durch alleinige Anwend. von Ibuprofen od. Paracetamol nicht gelindert werden können. AM wird angew. bei Erw. ab 18 J. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. die Wirkstoffe od. einen der sonst. Bestandt. Aktiver Alkoholismus, da exzessiver chron. Alkoholkonsum den Pat. zur Hepatotoxizität prädisponieren kann (auf Grund der Paracetamol-Komponente). Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Angioödem, Asthma, Rhinitis od. Urtikaria) im Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure od. and. nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Vergangenheit. Besteh. od. in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera od. Blutungen (mind. zwei unterschiedl. Episoden nachgewiesener Ulzeration od. Blutung). Bei Pat., bei denen im Zusammenhang mit einer früheren Behandl. mit NSAR gastrointestinale Blutungen od. Perforation in der Anamnese aufgetreten sind. Zerebrovaskuläre od. and. aktive Blutung. Schwere Leberfunktionsstör., schwere Nierenfunktionsstör. od. schwere Herzinsuff. (NYHA-Klasse IV). Blutbildungsstör. Schwere Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe od. unzureich. Flüssigkeitsaufnahme). Während des letzten Trimesters der Schwangerschaft aufgrund des Risikos eines vorzeitigen Verschlusses des fetalen Ductus arteriosus mit mögl. pulmonaler Hypertonie. Bei Kdrn u. Jugendl. unter 18 J. **Nebenwirkungen:** Exazerbation infektionsbed. Entzünd. (z. B. nekrotisier. Fasziiitis); Auftreten von schweren Hautinfektionen u. Weichteilkomplikationen. Abnahme von Hämoglobin u. Hämatokrit. Blutungsepisoden (z. B. Epistaxis, Menorrhagie). Stör. der Blutbildung (Agranulozytose, Anämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie u. Thrombozytopenie). Überempfindlichkeitsreaktionen (wie unspezifische allerg. Reaktionen u. Anaphylaxie). Urtikaria u. Pruritus. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Verwirrtheit, psychotische Reaktionen, Depression. Zentralnervöse Stör., wie z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit od. Müdigkeit. Parästhesie, Halluzinationen, abnormale Träume. Optikusneuritis u. Somnolenz. Einzelfälle von aseptischer Meningitis bei Pat. mit vorbesteh. Autoimmunerkrank. (z. B. system. Lupus erythematodes u. Mischkollagenose). Sehstör. Hörverlust, Tinnitus u. Vertigo. Ödem, Flüssigkeitseinlagerung. Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie u. and. Herzrhythmusstör. Herzinsuff., Myokardinfarkt. Hypertonie, Vaskulitis. Verdickte Atemwegssekrete. Respirator. Reaktivität einschl.: Asthma, Asthmaexazerbation, Bronchospasmus u. Dyspnoe. Gastrointestinale Beschwerden, wie z. B. Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Flatulenz, Obstipation, Sodbrennen, Erbrechen u. leichter Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt, der in Ausnahmefällen Anämie verursachen kann. Gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung u. Durchbruch od. gastrointestinale Blutung, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis u. Morbus Crohn, Gastritis. Ösophagitis, Pankreatitis, Bildung diaphragmaartiger Darmstrikturen. Leberfunktionsstör., Leberschädigung, vor allem bei Langzeittherapie, Leberinsuff., akute Hepatitis, Ikterus. Verschiedenartige Hautausschläge. Hyperhidrosis, Purpura u. Photosensitivität. Exfoliative Dermatitis. Schwere Hautreaktionen, wie z. B. bullöse Hautreaktionen einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom u. toxische epidermale Nekrolyse. Alopezie. Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie u. system. Symptomen (DRESS-Syndrom). Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Harnverhalt. Schädigung des Nierengewebes (papilläre Nekrose). Nephrotoxizität verschied. Formen, einschl. interstielle Nephritis, nephrotisches Syndrom sowie akutes Nierenversagen u. chron. Niereninsuff. Erschöpfung u. Unwohlsein. Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht u. abnormale Leberfunktionswerte unter Paracetamol. Kreatinin u. Harnstoff im Blut erhöht. Aspartataminotransferase erhöht, alkal. Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht u. Thrombozytenzahl erhöht. Erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut. Verkehrshinweis! **Status:** Apothekenpflichtig. **Stand:** 6/23.

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)



**ratiopharm** eine Marke von **teva**

Dieses Dokument entstand im Nachgang zum PTA IN LOVE- Webinar „Schmerztherapie neu gedacht: Paracetamol und Ibuprofen als Duo“ mit Prof. Dr. Herdegen am 8. Februar 2024