

(2) *Geneesmiddelen en medische hulpmiddelen blijven in de nieuwe Europese commissie onder de bevoegdheid van het directoraat-generaal “Gezondheid en consumenten zaken”*

Geneesmiddelen en medische hulpmiddelen blijven in de nieuwe Europese Commissie onder de bevoegdheid van het directoraat-generaal “Gezondheid en consumenten”, zoals sinds 2009 het geval is. De nieuwe voorzitter van de Europese Commissie had eerst beslist om de bevoegdheid te verschuiven naar het directoraat-generaal

“Interne markt en diensten”, zoals tot in 2009 het geval was. Deze beslissing leidde tot veel protest uit verschillende hoeken. Het terugschroeven van de beslissing is een teken dat de Europese Commissie gezondheid toch laat primeren op commerciële belangen, en is toe te juichen [website *International Society of Drug Bulletins* www.isdbweb.org/publications/view/medicines-are-not-just-a-commodity; website *La Revue Prescrire* www.prescrire.org/Fr/1/194/48278/3868/3305/SubReportDetails.aspx].

RECENT SYSTEMATISCH OVERZICHT VAN DE LITERATUUR NAAR DE ONGEWENSTE EFFECTEN VAN PARACETAMOL

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 12/03/15]

Op 2 maart 2015 verscheen een systematisch overzicht van observationele studies naar de ongewenste effecten van paracetamol¹. De auteurs van de studie rapporteren voor paracetamol een dosisafhankelijke toename van totale mortaliteit en van ernstige cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale ongewenste effecten. Kritische interpretatie van de resultaten laat evenwel niet toe te besluiten dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen paracetamol en de verschillende beschreven ongewenste effecten. Hierna volgen enkele details en commentaren over deze studie die aandacht kreeg in de media.

Enkele details over de studie

– Voor het literatuuroverzicht werden 1.888 observationele studies gescreend, en werden uiteindelijk 8 cohortstudies geïncludeerd.

Enkel deze 8 cohortstudies voldeden aan de inclusiecriteria (leeftijd van de patiënten > 18 jaar; posologie: 0,5 g à 1 g per dosis, om de 4 à 6 uur, tot maximum 4 g per dag).

– De bewijskracht van de uitkomst in de studies werd door de auteurs van de literatuurstudie gequoteerd als “laag” of “zeer laag”.

– Door de heterogeniteit tussen de studies (type geïncludeerde patiënten; paracetamol *over the counter* (OTC) versus op voorschrift; kwantificering van het paracetamolverbruik, bv. aantal dagen van gebruik per maand versus totaal aantal gram paracetamol over meerdere jaren) konden de resultaten niet worden gepoold.

– De studies ingesloten in het literatuuroverzicht tonen voor paracetamol t.o.v. geen gebruik, een dosisafhankelijke toename van totale mortaliteit, cardiovasculaire events

1 *Ann Rheum Dis* (doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914), online publicatie op 01/02/15; het volledige artikel is te consulteren via <http://ard.bmj.com/content/early/2015/02/09/annrheumdis-2014-206914>. De studie werd ook besproken in *British Medical Journal* [2015;350:h1186 (doi:10.1136/bmj.h1186)]

(bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident), gastro-intestinale ongewenste effecten (gastro-duodenale ulcera en complicaties zoals bloedingen) en renale ongewenste effecten (o.a. daling van de glomerulaire filtratiesnelheid).

Enkele commentaren

- Het gaat hier om een literatuurstudie van observationele, niet-gerandomiseerde studies. Om ongewenste effecten te onderzoeken zijn observationele studies een vaak gebruikte methodologie omdat zij, beter dan gerandomiseerde studies, geschikt zijn om de voor- en nadelen van een geneesmiddel te onderzoeken in *real life*-omstandigheden [zie ook Folia oktober 2005]. Gerandomiseerde studies hebben wel de beste bewijskracht, maar ze zijn in het kader van onderzoek naar ongewenste effecten dikwijls niet geschikt (bv. door het grote aantal patiënten dat vereist is om zeldzame ongewenste effecten te onderzoeken, en door de geringe extrapoleerbaarheid omwille van de strikte inclusie- en exclusiecriteria). Degelijke observationele studies behouden dan ook zeker hun plaats maar moeten, door hun kans op bias en storende variabelen, steeds kritisch worden bekeken.

- Kritische interpretatie van de resultaten van deze literatuurstudie laat niet toe te besluiten dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen paracetamol en de verschillende beschreven ongewenste effecten. De voornaamste beperkingen van deze literatuurstudie zijn het beperkte aantal ingesloten studies, en de geringe kwaliteit van de ingesloten studies, met sterk vermoeden van bias en versturende variabelen. Zo kunnen de resultaten zijn vertekend doordat informatie over onderliggend lijden van de patiënten of over gebruik van andere geneesmiddelen dan paracetamol, niet gedocumenteerd was. Zo kan in de geïncludeerde

studie die een verhoogde mortaliteit toonde, het verband tussen paracetamol en mortaliteit eerder verklaard worden door de aandoening of symptomen waarvoor paracetamol werd genomen, dan wel door paracetamol zelf (*confounding by indication*).

- Deze studie wijzigt de plaats van paracetamol als eerstekeuze-analgeticum en -antipyreticum niet. Vanzelfsprekend moeten voor paracetamol, zoals voor elk geneesmiddel, de voordelen en de nadelen afgewogen worden. We verwijzen naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 8.1. en hoofdstuk 8.2.) voor discussie over de plaats van paracetamol bij koorts en pijn. Wat koorts betreft, is het belangrijk om patiënten te informeren dat een medicamenteuze behandeling niet altijd noodzakelijk is. Wat pijn betreft, is het zinvol om bij langdurig gebruik van paracetamol de noodzaak van voortzetten van de behandeling regelmatig te evalueren. Ook bij pijntoestanden waar de onderbouwing voor een gunstig effect van paracetamol zwak is (bv. bij acute lage rugpijn, zie Folia oktober 2014) dient het effect van paracetamol opgevolgd te worden zodat onnodig gebruik wordt vermeden. Het risico van ongewenste effecten van paracetamol is gering maar hepatotoxiciteit bij overdosering is een ernstig probleem. Voorzichtigheid is zeker geboden bij patiënten bij wie de drempel voor levertoxiciteit door paracetamol is verlaagd: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en personen met volgende risicofactoren: alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie Folia april 2011].

- Vele paracetamolpreparaten zijn vrij verkrijgbaar, onder diverse specialiteitsnamen. Onbedoelde inname van paracetamol onder verschillende specialiteitsnamen kan oorzaak zijn van overdosering, en dient ten stelligste vermeden te worden.