

Wat is de maximale dagdosering van paracetamol voor langdurig gebruik bij benigne aandoeningen?

NHG-standpunt opgesteld door M.M. Verduijn en H. Folmer (september 2004).

5 *In deze versie (sept. 2004) is een kleine wijziging aangebracht: vanwege de verwarring over wat moet worden verstaan onder 'chronisch' of 'langdurig' gebruik, hebben we op basis van consensus gesteld: gebruik 'langer dan één maand'.)*

10 Paracetamol speelt in veel NHG-Standaarden een prominente rol. Er zijn richtlijnen die bij langdurig gebruik van paracetamol een maximale dagdosering van 3 tot 4 gram aanraden. Het Farmacotherapeutisch Kompas¹, het Informatorium Medicamentorum² en de verschillende 1B-teksten, raden bij chronisch gebruik als maximale dagdosering voor paracetamol 2,5 gram aan wanneer géén aanvullende risicofactoren voor toxiciteit bestaan. Wanneer er wel aanvullende risicofactoren (zie onder beschrijvingen van paracetamoltoxiciteit in de literatuur) bestaan, wordt bij 15 **chronisch** gebruik een maximale dagdosering van 2 gram geadviseerd. ¹ Het is van belang om hierover -op basis van literatuurgegevens- een NHG-standpunt te formuleren. Dit standpunt zal bij revisies van standaarden en het EVS geïmplementeerd worden.

beschrijvingen van paracetamoltoxiciteit in de literatuur

20 De meeste literatuur over leverbeschadiging ten gevolge van **chronisch** gebruik van paracetamol heeft betrekking op patiënten die meer dan 4 gram per dag gebruiken. De meeste toxiciteit wordt in de range van 12 gram per dag gezien.^{1,2,3,4,5,6,7} Toch kan de marge tussen de bij acute pijn aanbevolen maximale dagdosis van 4 gram en de minimale toxische dagdosis van 6 gram bij gezonde volwassenen, vrij krap zijn.^{1,2,3,5}

25 Paracetamoltoxiciteit bij chronisch gebruik van lagere dagdoseringen wordt vooral beschreven bij gelijktijdig chronisch alcoholmisbruik, tijdens en na een periode van vasten en bij patiënten die gelijktijdig CYP2E1- inducerende medicatie gebruiken.^{8,9,10,11,12,13,14} CYP2E1 is een individueel enzym van de grote groep leverenzymen die aangeduid worden als cytochroom P 450-enzymen. Risicofactoren voor het optreden van toxiciteit door paracetamol, die in de literatuur beschreven 30 worden, zijn:

- chronisch meer dan 4 alcoholconsumpties per dag
- gebruik van CYP2E1-enzyminducerende middelen (zoals isoniazide, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital)
- 35 • (eiwitarm) dieet / slechte voedingstoestand
- gecombineerd gebruik van pijnstillers (bijvoorbeeld in combinatiepreparaten of met NSAID's of opioïden)
- hogere leeftijd (metabolisatiesnelheid daalt met stijgende leeftijd)
- nierfunctiestoornissen
- 40 • een genetisch bepaalde, langzame metabolisatiesnelheid voor paracetamol
- mogelijk speelt ook het rookgedrag een aanvullende rol

Voor deze risicofactoren geldt een cumulatief risico. Hoe meer risicofactoren aanwezig zijn, hoe lager de doseringen waarbij men bij chronisch gebruik van paracetamol, toxiciteit kan verwachten.

45 In de literatuur is ook casuïstiek te vinden van leverbeschadiging bij patiënten, zonder aanvullende risicofactoren, die langdurig 3 tot 4 gram paracetamol per dag gebruiken.^{1,2,3,4,5} Ook de 1B-tekst en de diverse bijsluiterteksten van paracetamol vermelden deze waarschuwing. Daarnaast wordt incidenteel ook chronische paracetamoltoxiciteit beschreven bij jonge kinderen met onderliggende risicofactoren, die minder dan de toxische dosering ontvangen.^{15,16}

50 Onderzoeken waaruit het risico op paracetamolintoxicatie bij grote patiëntengroepen berekend kan worden, ontbreken.

paracetamol en de lever

55 Paracetamol wordt in de lever afgebroken, waarbij het grotendeels wordt omgezet in glucuronide-
(55%) en sulfaatderivaten (30%), die door de nieren in de urine worden uitgescheiden. Minder dan vijf
procent wordt omgezet in het zeer toxische radicaal N-acetyl-p-benzoquinonimine (NAPQI). Bij deze
omzetting spelen het lever-isoenzym cytochroom P450 2E1 (CYP 2E1) en in mindere mate
60 cytochroom P450 3A4 (CYP 3A4) een rol. Bij een hoge activiteit van deze enzymen wordt meer
NAPQI gevormd. Onder normale omstandigheden wordt NAPQI in de lever snel door glutathion
(GSH) ontgift. Wanneer de hoeveelheid NAPQI echter zo groot is dat het de bindingscapaciteit van
GSH overtreft, leidt dit tot vrij snel tot beschadiging van levercellen.^{1,2,4,8,9,12}
Leverbeschadiging start al in de eerste uren na inname van een toxische dosis terwijl de voornaamste
klinische verschijnselen (abdominale pijn, gevolgd door icterus, verhoging van serumtransaminasen en
cetera) pas 24 tot 48 of zelfs 72 uur later optreden.^{3,4}
65 Naast de dosisafhankelijke toxische leverbeschadiging kan paracetamol een niet dosisafhankelijke
ernstige cholestasis of granulomateuze hepatitis met cirrose veroorzaken: dit is een zeldzame
complicatie.¹⁷ Mogelijk is hier sprake van een idiosyncratische reactie die incidenteel in de literatuur
beschreven wordt.^{18,19}

70 ***paracetamol, chronisch alcoholgebruik en de lever***

Chronisch alcoholgebruik verlaagt de hoeveelheid glutathion (GSH) die in de lever beschikbaar is
waardoor de ontgiftende capaciteit voor het toxische radicaal NAPQI verminderd wordt. Aan de
andere kant induceert chronisch gebruik van alcohol CYP2E1-activiteit (vaak tienvoudig), waardoor
juist meer NAPQI gevormd wordt. Verder gaat chronisch alcoholgebruik regelmatig gepaard met
75 ondervoeding, waardoor de glucuronidering en sulfatering van paracetamol afneemt en ook weer meer
NAPQI gevormd wordt. Deze factoren opgeteld zorgen naast een grotere hoeveelheid NAPQI voor
een vermindering van het ontgiften van NAPQI door GSH. Bij inname van een therapeutische
dosering paracetamol kan op deze manier al hepatische necrose optreden.^{8,9,10,11} De sterfte van door
paracetamol geïnduceerde leverbeschadiging bij chronisch alcoholgebruik is 20 procent.⁹ Aan mensen
80 die 4 of meer alkoholeenheden per dag gebruiken moet daarom aangeraden worden niet meer dan 2
gram paracetamol per dag in te nemen.^{1,2,4,8,9,10,11} Dit wordt in de 1B-tekst en daardoor ook in de
diverse bijsluiterteksten van paracetamol vermeld.

85 ***gelijktijdig gebruik van paracetamol en enzyminducerende middelen***

Gelijktijdig gebruik van paracetamol met bijvoorbeeld isoniazide, rifampicine, fenytoïne,
carbamazepine of barbituraten kan via inductie van CYP2E1-activiteit zorgen voor hepatische
beschadiging bij therapeutische doseringen paracetamol. Er treedt verhoogde en versnelde vorming
van toxische metabolieten op.^{4,20,21}
90 Bij gelijktijdig gebruik van enzyminducerende middelen wordt daarom het advies gegeven niet meer
dan 2 gram paracetamol per dag te geven.

paracetamolgebruik bij een slechte voedingstoestand

Ten gevolge van ondervoeding of een slechte voedingstoestand (bij gebruik van bijvoorbeeld een
eiwitarm dieet) kunnen de leverfuncties afnemen (minder CYP2E1-activiteit). Hierdoor neemt de
95 glucuronidering en sulfatering van paracetamol af waardoor meer paracetamol omgezet wordt in het
toxische radicaal NAPQI. Ook neemt bij een slechte voedingstoestand de GSH-voorraad van de lever
af, waardoor minder NAPQI ontgift kan worden. Op deze manier kunnen levercellen beschadigen
wanneer therapeutische doseringen paracetamol door ondervoede patiënten gebruikt worden.^{3,8,9,13}
100 Wanneer sprake is van een slechte voedingstoestand of een calorie-arm dieet gebruikt wordt, raadt
men aan om de maximaal te gebruiken dagdosering paracetamol hierop aan te passen en maximaal 2
gram paracetamol per dag bij chronisch gebruik te adviseren.^{13,14} Dit is temeer belangrijk wanneer
meerdere risicofactoren aanwezig zijn. Echter ook bij afwezigheid van andere risicofactoren wordt
leverbeschadiging beschreven ten gevolge van dagelijks gebruik van de aanbevolen dagdosis
paracetamol door patiënten met een calorie-arm dieet en door patiënten met een slechte
105 voedingstoestand (bijvoorbeeld kankerpatiënten).¹³ Bij de literatuurbeschrijvingen kan de bijdrage
van co-medicatie aan de hepatotoxische reactie niet worden uitgesloten.¹²

paracetamol en het risico op gastro-intestinale complicaties

110 Gemiddeld genomen zorgt paracetamolgebruik slechts voor een verwaarloosbare kleine verhoging van
het risico op klinisch relevante complicaties in het bovenste deel van het maagdarmkanaal. Analyse
van gegevens uit de United Kingdom General Practice Research Database 1993-1998 laten bij
115 dagdoseringen hoger dan 2 gram een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties zien (RR
3.7; [95 % BI 2.6-5.1]); aangepast voor leeftijd, geslacht, ulcushistorie, roken en aanvullende medicatie
(NB er is niet gecorrigeerd voor gebruik van SSRI's²²); de analyse bevat alleen gegevens van huidige
120 gebruikers versus niet-gebruikers in de afgelopen 180 dagen).²³ Dit patiëntcontrole-onderzoek²³ roept
een aantal vragen op en kan waarschijnlijk beter als een hypothese-generend onderzoek
geïnterpreteerd worden.²² Er zijn meer onderzoeken die in de richting van een dosisafhankelijke
gastro-intestinale toxiciteit van paracetamol wijzen. Uit een retrospectief cohortonderzoek bij mensen
125 ouder dan 65 jaar die tussen 1994 en 1995 een voorschrift paracetamol (n=21.207) of NSAID
(n=26.978) ontvingen, blijkt het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen in de paracetamolgroep
dosisafhankelijk te zijn: de RR variëren van 0.6 [95%BI=0.5-0.7] voor minder dan 650 mg
paracetamol per dag tot 1.0 [95%BI=0.9-1.1] bij een dagdosering paracetamol groter dan 3,250 gram.
Onder de 2,6 gram per dag heeft paracetamol significant minder gastro-intestinale bijwerkingen dan
130 bij hogere doses; boven dagdoses van 3,250 gram zou het risico op ernstige complicaties in het
bovenste deel van het maagdarmkanaal, vergelijkbaar zijn aan dat van acetylsalicylzuur (in een
dagdosering hoger dan 300 mg) en NSAIDs²⁴ Onderzoeken met dagdoses van 4 gram laten
vergelijkbare gastro-intestinale bijwerkingen zien als bij ibuprofen en ketoprofen.²⁴ Combinatie van
paracetamol met NSAIDs laat een substantiële verhoging van het risico op maagcomplicaties zien.
Verder wordt er een gerandomiseerd onderzoek beschreven dat paracetamol in dagdosis tot maximaal
135 2400 mg, ook door ouderen, gedurende twee jaar effectief voor knie osteoarthritis gebruikt kan
worden, zonder dat significante bijwerkingen optreden.²⁵
Het mechanisme achter de gastro-intestinale toxiciteit van paracetamol is evenals het exacte
werkingsmechanisme, niet opgehelderd. Mogelijk speelt remming van de PG-synthese een rol.
Samenvattend zal, naarmate de dagdosering de 3 gram verder overschrijdt, bij chronisch gebruik het
135 risico van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen meer gelijk zijn aan dat van de conventionele
NSAID's.

paracetamolgebruik door ouderen en bij nierfunctiestoornissen

140 Met een stijgende leeftijd neemt bij de meeste mensen de metabolisatiesnelheid van de lever af. Omdat
het volume van de lever afneemt met de leeftijd, zorgt dit voor een vermindering van
biotransformatiereacties, waardoor de totale capaciteit van de lever om stoffen om te zetten afneemt.
Per individu en per stof is dit niet goed voorspelbaar, zodat geen praktische aanbeveling voor de bij
ouderen toe te passen maximale dagdosering paracetamol kan worden gedaan.
145 Bij het ouder worden neemt ook de renale eliminatie van de glucuronide- en sulfaatderivaten van
paracetamol af. Dit zal zeker bij aanwezigheid van aanvullende risicofactoren consequenties hebben
voor de maximaal aan te raden dagdosering van paracetamol bij chronisch gebruik.
Daarnaast wordt regelmatig gebruik van paracetamol (en paracetamol met acetylsalicylzuur) op een
dosisafhankelijke wijze geassocieerd met een toegenomen risico op het ontwikkelen van chronisch
nierfalen.²⁶ Patiënten zonder reeds bestaande nierfunctiestoornissen die paracetamol gebruiken,
150 hebben slechts een klein risico op het ontwikkelen van nierfalen door paracetamol.²⁶

genetische verschillen in paracetamolmetabolisme

155 Door genetische verschillen in paracetamolmetabolisme (onder andere ten gevolge van genetische
verschillen in cytochroom P450 activiteit, beschikbaarheid van glutathion (GSH), capaciteit voor
glucuronidering / sulfatering en regeneratiecapaciteit) is er een grote mate van interindividuele
variabiliteit in de vatbaarheid voor paracetamol-geïnduceerde levercelbeschadiging. Hierdoor is het
moeilijk om te voorspellen of een bepaalde dosis paracetamol die gedurende een bepaalde periode
ingenomen wordt, toxiciteit bij een bepaald individu zal veroorzaken.^{1,2,3,8,9,11} De toepassing van
160 farmacogenetica in de dagelijkse klinische praktijk is nog zeer beperkt, zodat praktische
aanbevelingen ten aanzien van het paracetamolmetabolisme, vooralsnog niet mogelijk zijn. De
verwachting is dat de kennis over farmacogenetica de komende tien jaar sterk zal toenemen.²⁷

paracetamol, roken en de lever

165 Bij het roken van sigaretten wijzen de meeste onderzoeksresultaten in de richting van een verhoogd GSH-verbruik. Dit GSH zou als anti-oxidant gebruikt worden. Rookgedrag kan een negatief effect op de hoeveelheid beschikbaar GSH hebben en daarmee op de gevoeligheid voor paracetamolintoxicatie. Omdat er geen onderzoek bekend is dat het verschil in afbraaksnelheid van paracetamol tussen rokers en niet-rokers onderzoekt, is bovenstaande theorie hypothetisch, maar is waarschijnlijk wel relevant.¹¹

170 Samenvatting

De meeste literatuurbronnen vermelden voor paracetamol als veilige maximale dagdosering bij langdurig gebruik 2,5 gram wanneer er géén aanvullende risicofactoren aanwezig zijn. Minder referenties geven een maximale dagdosering van 3 gram voor het chronisch gebruik van paracetamol aan. Grote (eerstelijns)-onderzoeken waaruit het risico op paracetamolintoxicatie bij grote 175 patiëntengroepen berekend kan worden, ontbreken helaas. De geraadpleegde literatuur raadt bij aanwezigheid van aanvullende risicofactoren een dagdosering van maximaal 2 gram bij chronisch gebruik aan. In verhouding met het grootschalig gebruik van paracetamol worden in de geraadpleegde literatuur weinig ernstige reacties beschreven.

180 Aanbevelingen

Op basis van bovenstaand literatuuroverzicht moet de **maximale dagdosering paracetamol** die bij langdurig gebruik (langer dan één maand) aangeraden wordt, gesteld worden op **2,5 gram** (meeste referenties). Bij patiënten met onvoldoende pijnstilling kan, wanneer men weet dat er géén 185 aanvullende risicofactoren aanwezig zijn, de dagdosering tot 3 gram verhoogd worden (minder referenties). Wanneer bekende risicofactoren aanwezig zijn mag bij langdurig gebruik maximaal 2 gram paracetamol per dag gegeven worden. Omdat de aanbeveling van de chronisch te gebruiken maximale dagdosering paracetamol van 2,5 gram ook in de 1B-tekst, en daardoor in de bijsluiters en Farmacotherapeutisch Kompas vermeld wordt, lijkt overnemen van deze adviesdosering het meest praktisch. 190 Afgezet tegen het veelvuldig gebruik van paracetamol wordt in de literatuur relatief weinig casuïstiek beschreven van ernstige bijwerkingen. Ook uit bovenstaand literatuuronderzoek volgt dat paracetamol de eerste keus pijnstillers blijft, al zal er bij chronisch gebruik voorzichtig gedoseerd moeten worden.

Literatuur

- 195 1. Toenders WGM (red). Farmacotherapeutisch Kompas 2004, Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2004.
2. KombiRom (Informatorium Medicamentorum) WINAp september 2004.
3. Dukes MNG (ed). Meyler's side effects of drugs, 14 ed, Amsterdam: Elsevier, 1999.
- 200 4. Davies DM, Ferner RE, Glanville H de. Davies's Textbook of adverse drug reactions, 5 ed, London: Chapman & Hall Medical.
5. Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. Ann Pharmacother 2002;36:331-3.
6. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW et al. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Arthritis&Rheumatism 2000;43(9):1905-15.
- 205 7. Bond GR, Hite LK. Population-based incidence and outcome of acetaminophen poisoning by type of ingestion. Acad Emerg Med 1999;6(11):1115-20.
8. Lane JE, Belson MG, Brown DK et al. Chronic acetaminophen toxicity: a case report and review of the literature. J Emerg Med 2002;23(3):253-6.
- 210 9. Mil AHM van, Janssens AR. Paracetamol bij chronisch alcoholgebruik: weinig is voor de lever snel teveel. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145(39):1873-6.
10. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA 1994;272:1845-50.
11. Kramer H, Vaart H van der, Koëter GH. Paracetamol bij chronisch alcoholgebruik: weinig is voor de lever snel teveel. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146(11):540-1.
- 215 12. Vitols S. Paracetamol hepatotoxicity at therapeutic doses. J Intern Med 2003; 253 (2): 95-8.
13. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. J Intern Med 2003; 253 (2): 240-3.

14. Mortensen ME; Cullen JL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann Pharmacother* 2002;36(9): 1481-3
- 220 15. Pershad J, Nichols M, King W. The silent killer: chronic acetaminophen toxicity in a toddler. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(1):43-6.
16. Mofenson HC, McFee R, Caraccio T, et al. Combined antipyretic therapy: another potential source of chronic acetaminophen toxicity. *J Pediatr* 1998;133(5): 712-4.
- 225 17. Lindgren et al. Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee. *J Int Med* GBR 1997;241:435-9.
18. Fabris P, Dalla Palma M, de Lalla F. Idiosyncratic acute hepatitis caused by paracetamol in two patients with melanoma treated with high dose interferon-alpha. *Ann Intern Med* 2001;134:345
- 230 19. Andrade RJ, Lucena IM, Garcia-Escano DM et al. Severe idiosyncratic acute hepatic injury caused by paracetamol. *J Hepatol* 1998;28:1078.
20. Gier JJ de (red). *Commentaren Medicatiebewaking 2003-2004*, Stichting Health Base, Houten 2003
21. Stockley IH. *Drug Interactions*. 5 ed, London, 1999.
- 235 22. Werner MU, Nilesen Pr, Romsing J et al. Acetaminophen and upper gastrointestinal complications. *Epidemiology* 2002 sep;13(5):605-6.
23. Rodriguez LAGR, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98-101.
- 240 24. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly population. *Arthritis Rheum* 2002;46(11):3046-54.
25. Pendleton A, Arden N, Dougados M et al. Eular recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2002;59:936-44.
- 245 26. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P et al. Acetaminophen, aspirin and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345(25):1801-8.
27. Maitland- Zee AH, Boer A de. Farmacogenetica: genesmiddelen therapie aangepast aan het genotype van de patiënt. *GeBu* 2003;37:25-30.
- 250 Voor de 1B-teksten zie: <http://www.cbg-meb.nl/>