

Heeft het gebruik van paracetamol een effect op de bloeddruk bij personen met hypertensie?

Referentie

MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, et al; PATH-BP (Paracetamol in Hypertension–Blood Pressure) Investigators. Regular acetaminophen use and blood pressure in people with hypertension: the PATH-BP Trial. *Circulation* 2022;145:416-23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KULeuven
Geen belangenvermenging met dit onderwerp

Klinische vraag

Verhoogt het gebruik van paracetamol 4x1g/dag gedurende 14 dagen de bloeddruk bij volwassenen met hypertensie in vergelijking met een placebobehandeling?

Achtergrond

Voor geen enkel NSAID, inclusief COX-2-selectieve NSAID's, kan een cardiovasculair risico uitgesloten worden (1). Bovendien waarschuwt men voor het gevaar van bloedingen en bloeddrukverhoging (1). Omwille van de gunstige risico-batenverhouding wordt paracetamol als eerste stap bij acute en chronische nociceptieve somatische pijn aanbevolen (2). Het effect van paracetamol versus placebo voor de bestrijding van chronische nekpijn en rugpijn is echter onduidelijk en zou bovendien (zeer) gering zijn voor de behandeling van pijn bij knie- en heupartrose (3,4). Daarenboven suggereren meerdere kleinere observationele studies een hypertensief effect van paracetamol (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering in Schotland van 204 personen uit lokale ambulante bloeddrukklinieken, uit huisartspraktijken of uit een register van personen die interesse hebben voor deelname aan klinische studies
- inclusiecriteria: personen ≥ 18 jaar met behandelde hypertensie (gemiddelde ambulante dagbloeddruk $< 150/95$ mmHg onder stabiele dosis van ≥ 1 antihypertensivum) of onbehandelde hypertensie (gemiddelde ambulante dagbloeddruk $\geq 135/85$ mmHg maar $< 150/95$ mmHg)
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van ischemisch hartlijden, hartfalen, cardiovasculaire ziekte, gestoorde levertesten, chronische nierinsufficiëntie stadium III tot V, suïcidale gedachten, gewicht < 55 kg, regelmatige inname van paracetamol, NSAID's, corticosteroiden of orale anticoagulantia
- uiteindelijke inclusie van 110 blanke personen met een gemiddelde leeftijd van 61 tot 62,5 jaar, 73 tot 80% mannen, waarbij 71 tot 64% antihypertensiva gebruikte.

Onderzoeksopzet

Unicenter dubbelblinde placebogecontroleerde cross-over studie (6):

- inname van 2 gelulen met 500 mg paracetamol (en 0,04 mg natrium) 4 maal per dag (= de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor chronische pijn in het Verenigd Koninkrijk) gedurende 2 weken, na een washout periode van 2 weken gevolgd door inname van 2 gelulen met placebo (maïszetmeel) viermaal per dag gedurende 2 weken, of omgekeerd (eerst placebo en dan paracetamol)
- 4 klinische evaluaties tijdens elke behandelperiode: tweemaal uitvoerig op dag 0 en op dag 14 (bestaande uit ambulante klinische bloeddrukmeting waarbij men het gemiddelde berekende van de twee laatste metingen van drie metingen na elkaar nadat de patiënt minstens 10 minuten

stil had gezeten; 24 uursbloeddrukmonitoring met bloeddrukmeting om de 30 minuten overdag en om het uur 's nachts; bloedafname voor meting van ureum, elektrolyten, levertesten en paracetamolconcentratie) en tweemaal korter op dag 4 en dag 7 (bestaande uit alleen ambulante klinische bloeddrukmeting en bloedafname)

- wijziging van antihypertensiva tijdens de studie was niet toegelaten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in gemiddelde ambulante systolische dagbloeddruk na twee weken behandeling met paracetamol of placebo
- secundaire uitkomstmaten: verandering in gemiddelde ambulante diastolische dagbloeddruk, gemiddelde systolische en diastolische 24 uursbloeddruk en ambulante klinische bloeddruk na twee weken behandeling met paracetamol of placebo
- analyse volgens **modified intention to treat** (met exclusie van patiënten met ontbrekende 24 uursbloeddrukwaarden)
- per protocolanalyse naargelang therapietrouw (bepaald op basis van paracetamolconcentratie).

Resultaten

- 103 personen werden opgenomen in de modified-intention-to-treatanalyse en 90 in de per protocolanalyse
- behandeling met paracetamol versus placebo resulteerde in een statistisch significante stijging van 4,7 mmHg (95% BI van 2,9 tot 6,6, $p < 0,0001$) in gemiddelde ambulante systolische dagbloeddruk
- behandeling met paracetamol versus placebo resulteerde in een statistisch significante stijging van 1,6 mmHg (95% BI van 0,5 tot 2,7, $p = 0,005$) in gemiddelde ambulante diastolische dagbloeddruk, van respectievelijk 4,2 mmHg (95% BI van 2,4 tot 6,0, $p < 0,0001$) en 1,4 mmHg (95% BI van 0,2 tot 2,5, $p < 0,017$) in gemiddelde systolische en diastolische 24 uursbloeddruk en van respectievelijk 4,6 mmHg (95% BI van 2,4 tot 6,7, $p < 0,0001$) en 1,6 mmHg (95% BI van 0,1 tot 3,1, $p = 0,013$) in ambulante klinische systolische en diastolische bloeddruk
- per protocolanalyse gaf gelijkaardige bevindingen
- post-hoc analyses toonden geen verschil in de resultaten tussen behandelde en niet-behandelde hypertensiepatiënten
- geen verschillen in biochemische parameters, behalve statistisch significante toename van de levertest GPT onder paracetamol versus placebo ($p < 0,0001$).

Besluit van de auteurs

Een reguliere dagelijkse inname van 4 g paracetamol doet bij personen met hypertensie de systolische bloeddruk met ongeveer 5 mmHg toenemen in vergelijking met placebo. Dat verhoogt het cardiovasculaire risico en stelt de veiligheid van een regulier gebruik van paracetamol in vraag.

Belangenvermenging van de auteurs

Geen

Financiering van de studie

Beurs van de British Heart Foundation die geen enkele controle over het verloop van de studie, de analyse noch over de publicatie heeft.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De randomisatie over de twee behandelgroepen (eerst paracetamol en dan placebo of eerst placebo en dan paracetamol) is correct uitgevoerd met **concealment of allocation**. Dankzij het cross-over studiedesign moesten slechts 110 deelnemers gerekruteerd worden maar mocht de studie-uitval niet groter zijn dan 10% om een statistisch significant verschil van minstens 1,6 mmHg in gemiddelde

ambulante systolische dagbloeddruk (de primaire uitkomstmaat) tussen paracetamol en placebo te kunnen aantonen. Zowel de deelnemers aan de studie als de onderzoekers bleven geblindeerd voor het toegewezen behandelingschema dankzij een gelijke presentatie van de gelulen die ofwel met paracetamol of maïszetmeel gevuld waren. Behalve een modified-intention-to-treatanalyse, waarbij 7 deelnemers uitvielen wegens ontbrekende ambulante 24 uursbloeddrukwaarden, werd ook een per protocolanalyse uitgevoerd met 90 deelnemers die de studiemedicatie op een correcte manier innamen. In plaats van het medicatiegebruik na te vragen bij de deelnemers en een onjuiste inschatting van de therapietrouw te riskeren bepaalden de onderzoekers de paracetamolconcentratie in het bloed: in tegenstelling tot de behandelingsfase met paracetamol mocht er tijdens de behandelingsfase met placebo en onmiddellijk na de wash-outperiode geen paracetamol in het bloed aanwezig zijn (<3 mg/l). Noteer dat de bloeddruk, zowel systolisch als diastolisch, gemeten met eender welke methode, daalde na 14 dagen placebobehandeling. Hier speelt het statistische fenomeen van 'regression to the mean' waarschijnlijk een rol. We moeten hiermee rekening houden bij de interpretatie van de resultaten.

Interpretatie van de resultaten

De eerste publicatie die het potentiële bloeddrukverhogende effect van paracetamol onderzocht dateert van een halve eeuw geleden (7). Het gebruik van paracetamol bij patiënten met hypertensie deed de systolische bloeddruk in vergelijking met placebo gemiddeld met 4 mmHg toenemen. Veel observationele studies ondersteunden deze bevinding terwijl de resultaten van andere RCT's minder consistent waren (5). Dikwijls vertonen ze belangrijke beperkingen, zoals kleine onderzoeksgroepen, een niet-geblindeerd design of andere methodologische onnauwkeurigheden. Ook zijn de meeste studies uitgevoerd bij pijnpatiënten en is het moeilijk om een onderscheid te maken tussen het bloeddrukverhogend effect enerzijds van pijn en anderzijds van paracetamol. Daarom was het excluderen van personen die regelmatig paracetamol, NSAID's of corticosteroiden gebruiken, wat kan wijzen op potentiële pijnpatiënten, een meerwaarde in de hier besproken studie.

De door paracetamol geïnduceerde bloeddrukverhoging na 14 dagen paracetamolname in deze studie is klinisch relevant. Op populatieniveau bleek uit een observationele studie dat een aanhoudende toename van de gemiddelde ambulante systolische dagbloeddruk met 5 mmHg verantwoordelijk was voor een verhoging van mortaliteit door beroerte met circa 15%, van coronaire sterfte met 9% en van de totale mortaliteit met $\geq 7\%$ (8). Ook in een degelijk uitgevoerde meta-analyse is aangetoond dat door medicamenteuze behandeling van hypertensie, elke 10 mmHg bloeddrukreductie resulteert in een 20% relatieve reductie van majeure CV-accidenten (soms van: fataal en niet-fataal hartinfarct, plotse cordiale dood, revascularisatie, fatale en niet-fatale beroerte en fataal en niet-fataal hartfalen), 17% minder coronair lijden, 27% minder beroerte, 28% minder hartfalen en 13% minder totale sterfte (9). Noteer tevens dat bijna 1/3 van de proefpersonen een placebogecontroleerde stijging van de gemiddelde ambulante systolische dagbloeddruk vertoonden van ≥ 10 mmHg en dat verschillende personen een substantiële verhoging vertoonden van ≥ 25 mmHg. Eén persoon moest de studie trouwens verlaten wegens een klinische bloeddrukverhoging tot 185/85 mmHg na 14 dagen paracetamolname.

Het exacte mechanisme hoe paracetamol de bloeddruk verhoogt, is niet bekend, maar er zijn aanwijzingen dat dit op dezelfde manier gebeurt als met NSAID's (door inhibitie van COX-2-enzymen met een vermindering van prostaglandineproductie). Het is dus mogelijk dat paracetamol een ander effect heeft op de bloeddruk bij personen zonder behandeling met antihypertensiva, of dat het mechanisme verschillend is voor verschillende groepen van antihypertensiva. Om dit te achterhalen werd in de studie een post-hoc analyse uitgevoerd. Statistisch significante verschillen tussen behandelde en onbehandelde hypertensieven konden niet aangetoond worden maar mogelijk is dit aan een tekort van power te wijten.

Deze studie leert bovendien niets over het effect van paracetamol op de bloeddruk bij patiënten met een normale bloeddruk. Ook weten we niet of er een verschil bestaat tussen een langere of kortere behandelingsduur of dat het effect geringer is bij lagere of intermitterende dosissen met paracetamol. De zoutinname via de actieve medicatie bedroeg per dag 0,32 mg (4x2 gelulen met 0,04 mg zout/gelule). De placebo gelulen bevatten maïszetmeel en het is niet duidelijk of deze ook natrium bevatten. Alleszins is de hoeveelheid natrium in de actieve behandelingsgroep verwaarloosbaar: een modale dagconsumptie bedraagt 10 g en een zoutarm dieet beperkt de dagelijkse inname tot 5 of 6 g. Het

zoutgehalte van een Dafalgan forte film omhulde tablet bedraagt echter 23 mg en van een Dafalgan forte bruistablet zelfs 565 mg natrium. 4 g paracetamol/dag onder deze laatste toedieningsvorm komt overeen met 28,9% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene via de voeding. Aanvullend verscheen recent een Chinese cohortstudie die bij 151 398 personen mét en bij 147 299 personen zonder hypertensie (resp. gemiddeld 73,4 en 71 jaar oud) de cardiovasculaire uitkomsten onderzocht na 1 jaar inname van paracetamolpreparaten die al of niet zout bevatten (10). De inname van zout bevattende paracetamol was geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico (hartinfarct, hartfalen), bloeddruk en totale sterfte bij zowel normo- als hypertensieven. Door het ontbreken van een controlegroep zonder paracetamolbehandeling leert deze studie ons echter niets over het cardiovasculair effect van paracetamolpreparaten zonder natrium. Tot slot moet nog vermeld worden dat bij een behandeling met paracetamol ook een statistisch significante stijging optrad van de levertest GPT, die evenwel normaliseerde na 2 weken wash-out.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

BCFI vermeldt geen bloeddrukverhogend effect van paracetamol in een dosis tot 4 gr/dag. Er wordt enkel voor gewaarschuwd dat het natriumgehalte in gecommercialiseerde bruispreparaten problemen kan geven bij patiënten onder een streng zoutarm dieet (2).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde dubbelblinde placebogecontroleerde cross-over RCT toont een klinisch relevante bloeddrukverhoging met de inname van paracetamol 4x1 g/dag gedurende 14 dagen bij patiënten met hypertensie die geen pijnmedicatie of corticosteroiden innemen. In afwachting van meer onderzoek is het raadzaam dat de clinicus hypertensiepatiënten instrueert om dagelijkse hoge dosissen paracetamol (4 gr) gedurende langere tijd (≥ 14 dagen) te vermijden.

Referenties

1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen. Systematische toediening van NSAID's. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI februari 2023.
2. Pijn en koorts. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI februari 2023.
3. Chevalier P. Paracetamol als eerste keuze pijnstillers in vraag gesteld? *Minerva* 2016;15(9):235-9.
4. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225. DOI: 10.1136/bmj.h1225
5. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, et al. Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2218-30. DOI: 10.1111/bcp.13656
6. MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrar TE, et al; PATH-BP (Paracetamol in Hypertension–Blood Pressure) Investigators. Regular acetaminophen use and blood pressure in people with hypertension: the PATH-BP Trial. *Circulation* 2022;145:416-23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015
7. Chalmers JP, West MJ, Wing LM, et al. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin and paracetamol in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens A* 1984;6:1077-93. DOI: 10.3109/10641968409039582
8. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-8. DOI: 10.1001/jama.288.15.1882
9. Etehad D, CA Emdin CA, A Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
10. Zeng C, Rosenberg L, Li X, et al. Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals without hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:1743-55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac059