

Folia Pharmacotherapeutica mei 2023

## Verhoogt natrium in geneesmiddelen het cardiovasculaire risico? □

Een observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte.

### Kernboodschap

Overmatige natriuminname is wereldwijd een groot probleem voor de volksgezondheid.<sup>1</sup> Een observationele studie<sup>2</sup> die in 2022 gepubliceerd werd, toont dat het opstarten van bruispreparaten paracetamol in vergelijking met gewone tabletten, geassocieerd is met een **verhoogd risico op cardiovasculaire events, hypertensie en all-cause mortaliteit bij patiënten met en zonder hypertensie**. De studie geeft het signaal dat bij alle mensen voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte, vooral als er dagelijks meerdere tabletten ingenomen worden of als langdurige inname noodzakelijk is. Het is belangrijk om patiënten te adviseren om geen geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte in te nemen behalve als dat absoluut noodzakelijk is.

Dit Folia-artikel is de bijgewerkte versie van het Folia-artikel dat in 2014 verschenen is.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Sommige geneesmiddelen, vooral bruispreparaten, kunnen een aanzienlijke hoeveelheid natrium bevatten. Bij regelmatig gebruik kunnen ze de natriuminname sterk verhogen. Wanneer een geneesmiddel meer dan 1 mmol (23 mg) natrium per eenheid (bv. per tablet) bevat, moet dat vermeld worden in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Als een geneesmiddel <1 mmol natrium per eenheid bevat, wordt het beschouwd als 'natriumvrij'.<sup>3</sup>

In de 'Voedingsaanbevelingen voor België' (Hoge Gezondheidsraad 2016, publicatie nr. 9285), wordt aanbevolen om niet meer dan 5 g zout (NaCl) te dag te in te nemen.<sup>4</sup> Sommige geneesmiddelen bevatten meer dan een gram zout per eenheid (zie tabel).

Tal van studies hebben een verband getoond tussen een hoge natriuminname en een verhoging van het risico op cardiovasculaire events en van de all-cause mortaliteit bij patiënten met hypertensie. Voor patiënten die geen hypertensie hebben, zijn de gegevens minder duidelijk.<sup>2</sup>

De hier beschreven studie is belangrijk omdat ze de invloed van natrium in paracetamolpreparaten onderzoekt op de mortaliteit en op cardiovasculaire events, **rekening houdend met eventuele antecedenten van hypertensie**. Het is ook de eerste studie die de invloed van natrium in paracetamolpreparaten onderzoekt **over een periode van één jaar**.

### Opzet van de studie

- De studie van Zeng et al. is een prospectieve observationele studie (cohortstudie) die tussen januari 2000 en december 2017 uitgevoerd werd.<sup>2</sup>
- Twee cohorten (meer dan 150 000 patiënten met hypertensie en bijna 150 000 patiënten zonder hypertensie, leeftijd tussen 60 en 90 jaar oud) werden gedurende een jaar gevolgd.
- In elke cohort (patiënten met of zonder hypertensie) werden patiënten bij wie een natriumbevattend paracetamolpreparaat was opgestart vergeleken met patiënten bij wie een natriumvrij paracetamolpreparaat was opgestart.
- Exclusiecriteria waren antecedenten van kanker en cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, cerebrovasculair event of hartfalen).
- Het **primair eindpunt** omvatte de incidentie van cardiovasculaire events (myocardinfarct, cerebrovasculair accident of hartfalen) en de all-cause mortaliteit.



In deze studie werd alleen rekening gehouden met patiënten die een voorschrift gekregen hadden voor paracetamol in monopreparaat. Er werd in deze studie geen rekening gehouden met samengestelde preparaten. De patiënten die in de studie opgenomen werden, hadden gedurende minstens een jaar voor hun deelname aan de studie geen voorschrift voor (al dan niet natriumbevattend) paracetamol gekregen. De hoeveelheid natrium varieerde tussen 390 mg en 440 mg per 500 mg paracetamol. In deze studie werden 151 398 patiënten met hypertensie en 147 299 patiënten zonder hypertensie opgenomen.

## Samengevatte resultaten

In deze studie was het gebruik van natriumbevattende paracetamolpreparaten geassocieerd met een **hoger risico op cardiovasculaire events en een hogere all-cause mortaliteit** dan het gebruik van natriumvrije preparaten, en dat zowel bij patiënten met als zonder hypertensie.

### Hoger risico op cardiovasculaire events

Het risico op cardiovasculaire events was hoger bij de patiënten die natriumbevattende paracetamolpreparaten hadden genomen (natriumgroep) dan bij de patiënten die natriumvrije preparaten hadden genomen (controlegroep), ongeacht of de patiënten hypertensie hadden of niet.

- Bij patiënten **met hypertensie** bedroeg de incidentie van cardiovasculaire events over de periode van 1 jaar 5,6% in de natriumgroep versus 4,6% in de controlegroep (absolute stijging van het risico met 1,0% (95%-BI 0,9 – 1,1%)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 1,59 (95%-BI 1,32 – 1,92).
- Bij patiënten **zonder hypertensie** bedroeg de incidentie van cardiovasculaire events over de periode van 1 jaar 4,4% in de natriumgroep versus 3,7% in de controlegroep (absolute stijging van het risico van 0,7% (95%-BI 0,6 – 0,8%)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 1,45 (95%-BI 1,18 – 1,79).

### Hogere mortaliteit

De mortaliteit was hoger bij de patiënten die natriumbevattende paracetamolpreparaten hadden genomen (natriumgroep) dan bij patiënten die natriumvrije preparaten hadden genomen (controlegroep), ongeacht of de patiënten hypertensie hadden of niet.

- **Bij patiënten met hypertensie** bedroeg de sterfte over de periode van 1 jaar 7,6% in de natriumgroep versus 6,1% in de controlegroep (absolute stijging van het risico met 1,6% (95%-BI 1,5 – 1,7%)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 2,05 (95%-BI 1,92 – 2,19).
- Bij patiënten **zonder hypertensie** bedroeg de sterfte over de periode van 1 jaar 7,3% in de natriumgroep versus 5,9% in de controlegroep (absolute stijging van het risico van 1,4% (95%-BI 1,2 – 1,6)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 1,87 (95%-BI 1,74 – 2).

### Dosis-responsrelatie

De studie vond een dosis-responsrelatie tussen het risico op cardiovasculaire events en overlijden enerzijds en het aantal voorschriften voor natriumbevattende paracetamolpreparaten anderzijds, zowel bij de patiënten met hypertensie als bij deze zonder hypertensie.

### Incidentie van hypertensie

De incidentie van hypertensie na 1 jaar hoger was hoger in de natriumgroep dan in de controlegroep: 4,4% versus 3,6% (absolute stijging van het risico van 0,8% (95%-BI 0,6 – 1,0%)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 1,37 (95%-BI 1,22 – 1,54). Deze bevinding ondersteunt de validiteit van de resultaten op het primaire eindpunt van cardiovasculaire events en all-cause mortaliteit.<sup>5</sup>

## Beperkingen van de studie

- Het gaat om een **prospectieve observationele studie**. Hoewel er gecorrigeerd werd voor bepaalde versturende variabelen (body mass index, alcoholconsumptie, index voor sociaal-economische deprivatie), kunnen andere versturende variabelen (bv. genetische factoren) niet uitgesloten worden. Dus een causaal verband is niet zeker.
- Het paracetamolgebruik door de patiënten is in deze studie gebaseerd op een databank van elektronische medische dossiers van huisartsen. Enkel paracetamol op voorschrift wordt bijgehouden in deze databank. De gegevens weerspiegelen mogelijk niet helemaal het gebruik door de patiënten. Paracetamol is immers ook vrij verkrijgbaar (OTC). De beoordeling van de blootstelling aan paracetamol is derhalve mogelijk onderhevig aan **gegevensvertekening (misclassification bias)**. De beperking tot patiënten die een voorschrift voor paracetamol gekregen hadden, maakt het niet mogelijk om de resultaten te veralgemenen naar patiënten die vrij verkrijgbare paracetamol gebruiken. Bovendien zijn er geen gegevens beschikbaar over de inname van natrium **via de voeding**.
- De studie heeft een korte **follow-up periode** van 1 jaar. We weten echter dat het effect van natrium op de bloeddruk en van bloeddruk op het cardiovasculaire risico snel optreedt. Het is daarom weinig waarschijnlijk dat de korte follow-upperiode geleid heeft tot een over- of onderschatting van de risico's.<sup>5</sup>
- Aangezien de **doodsoorzaak** niet beschikbaar was in de gebruikte gegevensbank, kon het verband tussen het gebruik van natriumbevattende paracetamolpreparaten en specifieke doodsoorzaken niet onderzocht worden.

## Opmerking van het BCFI

Die studie geeft het signaal dat bij alle mensen voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte, vooral als er dagelijks meerdere tabletten ingenomen worden of als langdurige inname noodzakelijk is. De grootte van het effect op het optreden van cardiovasculaire events en op de sterfte dat uit deze studie naar voren komt, is verrassend groot. Het is daarom belangrijk om patiënten te adviseren om geen geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte in te nemen, behalve als dat absoluut noodzakelijk is.

De resultaten van deze studie gaan in dezelfde richting als die van een kleine gerandomiseerde studie die in 2017 uitgevoerd werd in Spanje.<sup>6</sup> In die studie verhoogde het gebruik van paracetamol in de vorm van bruispreparaten gedurende drie weken de 24-uurs ambulante systolische bloeddruk met 4 tot 5 mmHg ten opzichte van andere vormen van paracetamol.

Paracetamol is wereldwijd een van de meest verstrekte pijnstillers en is vrij verkrijgbaar. De bruis-vorm heeft geen enkel bewezen voordeel op het pijnstillende effect van paracetamol. De hier besproken studie **versterkt** nog verder de boodschap in de Folia van 2014: bij patiënten die een strikt natriumarm dieet volgen, moet er rekening worden gehouden met het natriumgehalte in geneesmiddelen (te controleren in de SKP of in onderstaande tabel). Het verdient zeker de voorkeur om bij alle patiënten, en vooral bij patiënten met hypertensie, **geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte te vermijden**.

**Onderstaande tabel geeft de hoeveelheid natrium per eenheid weer in bruispreparaten en in enkele andere geneesmiddelen (niet-exhaustieve lijst).** De SKP van de meeste (maar niet van alle) bruispreparaten vermeldt de hoeveelheid natrium per eenheid (bv. per tablet): die hoeveelheid is soms lager dan 100 mg natrium, maar varieert vaak tussen 200 en 400 mg natrium. Sommige preparaten bevatten zelfs meer dan 500 mg per dosis (500 mg natrium komt overeen met 1,3 g NaCl) (situatie in april 2023).

### Tabel. Hoeveelheid natrium per eenheid in bruispreparaten en in enkele andere geneesmiddelen (niet-exhaustieve lijst)

Bruistabletten	Na in mg/tablet	overeenkomstige hoeveelheid NaCl
<b>Acetylcysteïne</b>		
Acetylcysteïne EG	145 mg	370 mg

Lysomucil	157 mg	401 mg
<b>Paracetamol</b>		
Algostase Mono 500	316 mg	806 mg
Algostase Mono 1g	330 mg	842 mg
Dafalgan 500	412 mg	1 g
Dafalgan 1g	565 mg	1,4 g
Paracetamol EG 1g	489 mg	1,2 g
Paracetamol Sandoz 1g	469 mg	1,2 g
<b>Acetylsalicylzuur</b>		
Aspirine 500	250 mg	638 mg
Sedergine 325	485 mg	1,2 g
Sedergine 1g	460 mg	1,2 g
<b>Gecombineerde pijnstillers</b>		
Algostase	316 mg	806 mg
Algocod	316 mg	806 mg
Aspirine C	467 mg	1,2 g
Dafalgan codeïne	385 mg	982 mg
<b>NSAID's</b>		
Brexine	50 mg	128 mg
Brufen	197 mg	491 mg
<b>Calcium</b>		
D-Vital Forte	10 mg	26 mg
Steovit Forte	96 mg	245 mg
Sandoz Ca-D 600/400	52 mg	133 mg
<b>IJzer</b>		
Losferron	214,5 mg	547 mg
<b>Vitamine C</b>		
Upsa-C	284 mg	724 mg
Additiva Vitamin C	321 mg	819 mg
<b>Varia</b>		
Gaviscon kauwtabletten	63 mg	161 mg
Becozyme	272 mg	694 mg
Spagulax	120 mg	306 mg
* 1 mmol natrium (22,9 mg Na) komt overeen met 1 mmol NaCl (58,44 mg)		

## Specialiteitsnamen:

Paracetamol in monopreparaat: Algostase Mono®, Croix Blanche Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Panadol®, Paracetamol(E), Pe-Tam®, Perdolan® (zie Repertorium)

## Bronnen

- 1 WHO, Massive efforts needed to reduce salt intake and protect lives(2023). Geraadpleegd op 4 april 2023.
- 2 Zeng, Chao, et al. "Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension." *European Heart Journal* 43.18 (2022): 1743-1755. Met discussie in Worst Pills Best Pills, "Study Links Use of Sodium-Containing Oral Acetaminophen (TYLENOL) Formulations to Increased Risk of Cardiovascular Disease" (2022).
- 3 EMA, Questions and answers on sodium used as an excipient in medicinal products for human use(2017). Geraadpleegd op 6 maart 2023.
- 4 FOD Volksgezondheid, Voedingsaanbevelingen voor België (2016). Geraadpleegd op 7 maart 2023.
- 5 Schutte, Aletta E., and Bruce Neal. "The sodium hidden in medication: a tough pill to swallow." *European Heart Journal* 43.18 (2022): 1756-1758.
- 6 Benitez-Camps, Mènciac, et al. "Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial." *Journal of hypertension* 36.8 (2018): 1656-1662.

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.