



Dit rapport is een uitgave van het NIVEL in 2005. De gegevens mogen met bronvermelding (L. van Dijk, M. Vervloet, M. Plas, E. Breuning, E. van den Ende, *Negatieve effecten van normaal en verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen, Een literatuurstudie*, NIVEL 2005) worden gebruikt. Gezien het openbare karakter van NIVEL publicaties kunt u altijd naar deze pdf doorlinken. Het rapport is te bestellen via receptie@nivel.nl.

Ga (terug) naar de website: <http://www.nivel.nl/>

Negatieve effecten van normaal en verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen

Een literatuurstudie

L. van Dijk
M. Vervloet
M. Plas
E. Breuning
E. van den Ende



ISBN 90-6905-710-7

<http://www.nivel.nl>

nivel@nivel.nl

Telefoon 030 2 729 700

Fax 030 2 729 729

©2005 NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIVEL te Utrecht. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Inhoud

Voorwoord	5
1 Inleiding	7
1.1 Achtergrond	7
1.2 Toelating van zelfzorggeneesmiddelen	8
1.3 Negatieve gevolgen van het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen	9
1.4 Onderzoeksvragen	9
1.5 Opbouw van het rapport	10
2 Methode	11
2.1 Inleiding	11
2.2 Zelfzorggeneesmiddelen in deze studie	11
2.3 Zoekactie 1: negatieve gevolgen van gebruik van zelfzorggeneesmiddelen	12
2.3.1 Zoekstrategie	12
2.3.2 Inclusie van artikelen	13
2.3.3 Methodologische kwaliteit	14
2.4 Zoekactie 2: verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen (beperkt)	14
2.4.1 Zoekstrategie	14
2.4.2 Inclusie artikelen	14
2.5 Zoekactie 3: verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen (uitgebreid)	15
2.5.1 Zoekstrategie	15
2.5.2 Inclusie artikelen	15
2.6 Extra artikelen	15
2.7 Extractie van gegevens	16
2.8 Tot slot	16
2.9 Bijlage bij hoofdstuk 2: zoekacties in Medline	16
3 Resultaten	19
3.1 Inleiding	19
3.2 Paracetamol	19
3.2.1 Inleiding	19
3.2.2 Paracetamol: normaal gebruik	20
3.2.3 Paracetamol: verkeerd gebruik	24
3.3 NSAID's	26
3.3.1 Inleiding	26
3.3.2 NSAID's: normaal gebruik	27
3.3.3 NSAID's: verkeerd gebruik	31
3.4 Acetylsalicylzuur (aspirine)	32
3.4.1 Inleiding	32
3.4.2 Aspirine: normaal gebruik	32

3.4.3	Aspirine: verkeerd gebruik	35
3.5	Propyfenazon	35
3.6	Antacida - algemeen	36
3.7	Antacida - Calciumcarbonaat	36
3.8	Maagzuurremmers – ranitidine	37
3.9	Acetylcysteïne	40
3.10	Broomhexine	40
3.11	Loratadine	41
3.12	Miconazol	41
3.13	Zelfzorgmiddelen algemeen	42
3.14	De kennis van gebruikers over zelfzorggeneesmiddelen	44
4	Samenvatting en discussie	47
4.1	Inleiding	47
4.2	Achtergrond en vragen van het onderzoek	47
4.3	Literatuursearches	48
4.3.1	Uitvoering	48
4.3.2	Discussie over searches	48
4.4	Discussie van de resultaten van het onderzoek	49
4.4.1	Paracetamol	49
4.4.2	NSAID's	51
4.4.3	Aspirine	52
4.4.4	Maagmiddelen	54
4.4.5	Overig	54
4.5	Conclusie	55
	Literatuur	59

Voorwoord

Veel Nederlanders kopen zelfzorggeneesmiddelen. Het kabinet heeft plannen om de verkrijgbaarheid van zelfzorggeneesmiddelen te verruimen, waardoor iedereen die ingeschreven staat bij de Kamer van Koophandel deze geneesmiddelen kan verkopen. Tot op heden moest er in de winkel of bij de apotheek een deskundige aanwezig zijn, die vragen van de consument kan beantwoorden: een gediplomeerd (assistent-)drogist of een apotheker(sassistente). De kabinetsplannen gaan uit van de assumptie dat de consument zelf de toepasbaarheid van zelfzorggeneesmiddelen kan beoordelen op basis van informatie op de verpakking en in de bijsluiter, weet hoe de middelen goed te gebruiken en, indien dit niet het geval is, actief op zoek gaat naar informatie. Het is echter de vraag of dit altijd zo zal zijn en of consumenten op de hoogte zijn van de negatieve effecten die zelfzorggeneesmiddelen kunnen hebben. Dit rapport omvat de resultaten van een literatuuronderzoek naar negatieve effecten van normaal en verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen. Opdrachtgever van het onderzoek was het Centraal Bureau Drogisterijen (CBD). De auteurs bedanken mr. M. Hummel (CBD), drs. J.H.L. van Lissa en dr. M. Bouvy (SIR/Universiteit Utrecht) voor hun commentaar bij eerdere versies van dit rapport.

Wat kunt u verwachten van dit rapport?

Middels een aantal gerichte zoekacties is geprobeerd informatie over negatieve gevolgen van 15 veel voorgeschreven zelfzorggeneesmiddelen boven tafel te krijgen. Hierbij is zowel gekeken naar normaal als naar verkeerd gebruik van deze geneesmiddelen. In totaal zijn ongeveer 200 studies geïnccludeerd. Opgemerkt moet worden dat gezien de grenzen gesteld aan de omvang van dit project – en de gebleken grote bewerkelijkheid van de onderzoeksvraag - het geven van een volledig overzicht van de literatuur, ook voor deze selectie van 15 middelen, niet haalbaar was.

Dit rapport geeft na de introductie en de beschrijving van de methoden inzicht in een aantal negatieve effecten van de geselecteerde middelen. In het slothoofdstuk zal ingegaan worden op een aantal beperkingen van het onderzoek en zullen ook de conclusies uit het onderzoek gepresenteerd worden.

Utrecht, juli 2005

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

De afgelopen jaren is de verkoop van zelfzorggeneesmiddelen in Nederland gestegen. Verwacht wordt dat deze stijging de komende jaren verder doorzet (van Rijn- van Alkemade, 2003). In 2001 gebruikte 72% van de Nederlanders een zelfzorggeneesmiddel. De meest gebruikte zelfzorggeneesmiddelen zijn pijnstillers, op afstand gevolgd door middelen tegen keelpijn en verkoudheid (Cardol e.a. 2004). Zelfzorggeneesmiddelen zijn geneesmiddelen waar geen recept van een arts voor nodig is. Deze middelen worden ook wel OTC (Over the Counter)-geneesmiddelen genoemd. Zij kunnen gekocht worden bij de apotheek of bij de houder van een drogisterijvergunning (de drogist of supermarkt met drogisterij-afdeling). Apothekers en drogisten zijn opgeleid om consumenten te helpen bij het maken van een keuze tussen zelfzorggeneesmiddelen en om hen informeren over het juiste gebruik ervan. Daarvoor zijn voor beide beroepsgroepen standaarden ontwikkeld. Zelfzorggeneesmiddelen worden vooral bij de drogist en, in mindere mate, de apotheker aangeschaft (Van der Schee e.a, 2004; www.neprofarm.nl). Supermarkten met drogisterijafdelingen nemen daarnaast een bescheiden plaats in op de markt (www.neprofarm.nl).

Bij de apotheek en de drogist liggen de zelfzorggeneesmiddelen meestal achter de toonbank. De consument die een zelfzorggeneesmiddel wil kopen moet er dan om vragen en krijgt het dan, al dan niet vergezeld van een advies, overhandigd. Sinds 2002 mogen de producten ook in de schappen liggen (Lelie-van der Zande 2002). De consument kan zo zelf de verpakkingsinformatie van de beschikbare zelfzorggeneesmiddelen vergelijken, zelf een keuze maken en wellicht gerichter om een advies vragen. Tot op heden moet er in de winkel een deskundige aanwezig zijn, die vragen van de consument kan beantwoorden. Het kabinet heeft echter plannen om de verkrijgbaarheid van zelfzorggeneesmiddelen te verruimen door deze voorwaarde te laten vervallen. Dit zou betekenen dat iedereen die ingeschreven staat bij de Kamer van Koophandel deze geneesmiddelen zou kunnen gaan verkopen.

De kabinetsplannen gaan uit van de assumptie dat de consument zelf de toepasbaarheid van zelfzorggeneesmiddelen kan beoordelen op basis van informatie op de verpakking en in de bijsluiters, weet hoe de middelen goed te gebruiken en, indien dit niet het geval is, actief op zoek gaat naar informatie. Het is echter de vraag of dit altijd zo zal zijn. DGV, Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik, stelt in een vorig jaar verschenen Signalement dat “gezien de gezondheidsrisico’s, het ontbreken van waarschuwingen in reclames en het passieve informatiezoekgedrag van de consument ... er aanvullende maatregelen noodzakelijk zijn om consumenten bewust te maken van en te informeren over de risico’s die aan het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen verbonden kunnen zijn. De informatie op de buitenverpakking en in de bijsluiters zijn daarin natuurlijk onmisbaar, maar onvoldoende”. (Rijn-Van Alkemade e.a., 2003). De vraag is of consumenten op de

hoogte zijn van eventuele gezondheidsschade door verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen.

1.2 Toelating van zelfzorggeneesmiddelen

Bij geneesmiddelen wordt onderscheid gemaakt tussen zelfzorggeneesmiddelen en receptgeneesmiddelen ofwel UR-geneesmiddelen (UR staat voor Uitsluitend Recept). Volgens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening moeten alle geneesmiddelen worden geregistreerd. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen toetst daartoe de werkzaamheid, kwaliteit en veiligheid. Een geneesmiddel wordt al dan niet toegelaten op basis van de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid gebleken uit klinisch onderzoek. Zelfzorggeneesmiddelen worden bij de registratie volgens dezelfde criteria beoordeeld als de receptgeneesmiddelen.

Een geneesmiddel dient aan een aantal voorwaarden te voldoen om als zelfzorggeneesmiddel te worden toegelaten. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen hanteert daarbij de volgende voorwaarden:

1. Bij normaal gebruik mag het middel geen direct of indirect gevaar opleveren indien het zonder medische begeleiding wordt gebruikt, dat wil zeggen:
 - geen ernstige bijwerkingen;
 - geen ernstige aandoeningen maskeren;
 - geen gevaar voor resistentie van micro-organismen;
 - gering risico en consequenties bij onjuist gebruik, bijvoorbeeld geen risico op overdosering wanneer de aanbevolen dosering een aantal malen wordt overschreden;
 - toepasbaar voor zelfmedicatie.
2. Geen gevaar van misbruik.
3. Er is voldoende ervaring met de bestanddelen, zodat er geen wezenlijk nieuwe gegevens ten aanzien van werkzaamheid en bijwerkingen meer verwacht worden (www.neprofarm.nl, augustus2004).

Het CBG is belast met de coördinatie van geneesmiddelenbewaking met betrekking tot geregistreerde geneesmiddelen. Geneesmiddelenbewaking wil zeggen het opsporen, evalueren en voorkomen van ongewenste bijwerkingen. Gegevens over (vermoede) bijwerkingen worden verzameld in samenwerking met registratiehouders, het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB, universiteiten en andere (farmaco-epidemiologische) onderzoeksinstituten. Na een evaluatie van de beschikbare gegevens kan worden overgegaan tot het opnemen van een nieuwe bijwerking, waarschuwing, contra-indicatie of inperking van indicaties in onder andere de bijsluiter. Indien de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid negatief uitvalt kan de registratie worden doorgehaald of geschorst (www.cbg-meb.nl, augustus 2004). Ook kunnen op deze wijze geneesmiddelen worden teruggedraaid van zelfzorg naar uitsluitend recept. Een voorbeeld hiervan betreft het middel terfenadine, een anti-allergiemiddel, waarbij een verhoogd risico bleek te bestaan op hartritmestoornissen bij inname van twee- of driemaal de aanbevolen

dagelijkse dosering of bij interactie met bepaalde medicijnen of voedingsmiddelen zoals grapefruitsap (Geneesmiddelenbulletin, april 1998).

1.3 Negatieve gevolgen van het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen

Zelfzorggeneesmiddelen zijn altijd geneesmiddelen die gedurende een aantal jaren in de medische praktijk zijn beproefd (www.neprofarm.nl, augustus 2004). Ze zijn in principe veilig bij juist gebruik maar bij onjuist gebruik kunnen ongewenste negatieve effecten optreden. Het onveilig gebruik van zelfzorggeneesmiddelen kan schade toebrengen aan de gezondheid. Bekende voorbeelden zijn dat overmatig gebruik van paracetamol kan leiden tot leverfunctiestoornissen en dat hoge doseringen NSAID's de kans op maagbloedingen doen toenemen.

Bij het verruimen van de verkrijgbaarheid van geneesmiddelen zal er minder controle zijn en minder deskundig advies gegeven worden, wat de kans op onjuist gebruik en de daarmee gepaard gaande medische effecten kan vergroten. Het is echter niet bekend in welke mate ongewenste negatieve effecten van zelfzorggeneesmiddelen door onjuist gebruik optreden. Onjuist gebruik van zelfzorggeneesmiddelen kan ook economische schade opleveren in de zin van extra doktersbezoeken, ziekenhuisopnames en dergelijke. Om een goede schatting van de kosten van ongewenste negatieve effecten van het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen te kunnen maken in Nederland zijn gegevens nodig over de mate van het vóórkomen van deze negatieve effecten.

1.4 Onderzoeksvragen

De vragen die aan dit onderzoek ten grondslag liggen luiden als volgt:

1. Welke negatieve effecten van (verkeerd) gebruik van zelfzorggeneesmiddelen worden gerapporteerd in de literatuur?
2. Wat is er bekend in de literatuur over de mate waarin negatieve effecten van (verkeerd) gebruik zelfzorggeneesmiddelen vóórkomen?

Om deze vragen te beantwoorden, is gebruik gemaakt van literatuuronderzoek. Met negatieve gevolgen worden niet alleen bijwerkingen bedoeld, maar bijvoorbeeld ook vergiftigingen, onderbehandeling en interacties met andere geneesmiddelen (zie voor een nadere uitwerking: hoofdstuk 2). In dit project is niet onderzocht welk deel van de bevolking zelfzorgmiddelen al dan niet adequaat gebruikt.

Gekozen is voor een selectie van 15 veel gebruikte zelfzorggeneesmiddelen (zie hoofdstuk 2). Middels een aantal gerichte zoekacties is geprobeerd de gewenste informatie over negatieve gevolgen van deze middelen naar boven te krijgen. Hierbij moet opgemerkt worden dat gezien de grenzen gesteld aan de omvang van dit project het geven van een volledig overzicht van de literatuur, ook voor deze selectie van middelen, niet haalbaar was.

1.5 Opbouw van het rapport

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de verschillende literatuursearches die in dit onderzoek zijn gedaan. Vervolgens wordt, in hoofdstuk 3, per groep zelfzorgmiddelen een overzicht gegeven van de gevonden studies, waarbij een onderscheid gemaakt wordt naar normaal gebruik en naar verkeerd gebruik van deze zelfzorggeneesmiddelen. Het hoofdstuk begint met de resultaten voor pijnstillers (zoals paracetamol, naproxen en ibuprofen) waarna achtereenvolgens maagmedicatie, hoestmiddelen en overige middelen aan de orde komen. Het rapport sluit af met een conclusiehoofdstuk en een reflectie op de gebruikte onderzoeksmethode.

Bij dit rapport hoort een tabellenboek waarin de in het onderzoek geïnccludeerde studies in tabelvorm worden samengevat. Deze tabellen vormen de ondersteuning voor de beschrijvingen in hoofdstuk 3. Dit tabellenboek is te downloaden op www.nivel.nl (<http://www.nivel.nl/systeem/scripts/downloadtracker.asp?download=http://www.nivel.nl/pdf/gebruik-van-zelfzorggeneesmiddelen-tabellenboek.pdf>) of aan te vragen bij L. van Dijk (L.vanDijk@nivel.nl).

2 Methode

2.1 Inleiding

Ter beantwoording van de onderzoeksvragen is een literatuuronderzoek verricht. Dit literatuuronderzoek richtte zich primair op het in kaart brengen van negatieve gevolgen die samenhangen met het (verkeerd) gebruik van zelfzorgmiddelen. Daarnaast zijn, indien beschikbaar, ook resultaten van onderzoek naar de mate van vóórkomen van negatieve gevolgen van het gebruik van zelfzorgmiddelen in kaart gebracht. In de volgende paragrafen worden de keuzes die gemaakt zijn in de verschillende fasen van het onderzoek uiteengezet.

In totaal zijn drie zoekacties uitgevoerd. Deze zijn na elkaar uitgevoerd.

- Zoekactie 1: negatieve effecten van gebruik van zelfzorggeneesmiddelen
- Zoekactie 2: negatieve effecten van verkeerd gebruik van geneesmiddelen
- Zoekactie 3: als 2, met uitgebreidere zoektermen voor mogelijk negatieve effecten

2.2 Zelfzorggeneesmiddelen in deze studie

De markt voor zelfzorggeneesmiddelen is ruim. Daarom is in dit project in overleg met de opdrachtgever, het Centraal Bureau Drogisterijbedrijven (CBD), een afbakening gemaakt naar vijftien veel gebruikte zelfzorgmiddelen. Deze zijn geselecteerd uit de lijst van 20 middelen waarvan gemeten in kilogram actief bestanddeel jaarlijks in Nederland het meest wordt verkocht. Een aantal van deze 20 geneesmiddelen is niet geselecteerd. Van een aantal middelen zoals mentol werd verondersteld dat deze nauwelijks negatieve effecten zouden hebben. Bij aciclovir was dit ook een reden alsmede het feit dat het een middel voor extern gebruik is. Achteraf gezien is dit een onjuiste keuze omdat bij dit middel wel de resistentieproblematiek speelt. Norit (geactiveerde kool) is een middel dat juist bedoeld is voor ontgiftiging en is daarom niet opgenomen. Nicotine is uitgesloten vanwege het specifieke karakter (stoppen met roken). Tot slot is povidon-jood (sterilon) niet opgenomen omdat het hier een huidmiddel betreft, dat niet oraal ingenomen wordt. De vijftien middelen vertegenwoordigen samen, uitgedrukt in aantallen kilogram actief bestanddeel, het overgrote deel van wat er in Nederland aan zelfzorggeneesmiddelen wordt verkocht. Derhalve zijn zij vanuit het punt van de volksgezondheid relevant.

De volgende zelfzorgmiddelen (stofnaam) zijn in dit project betrokken:

Pijnstillers

- | | | |
|----|-------------------|--------------------------|
| 1. | Paracetamol | - pijnstiller |
| 2. | Acetylsalicylzuur | - pijnstiller |
| 3. | Ibuprofen | - pijnstiller |
| 4. | Propyfenazon | - pijnstiller |
| 5. | Naproxen | - pijnstiller |
| 6. | Benzydamine | - middel tegen spierpijn |

Maagzuurmiddelen

- | | | |
|----|------------------|---|
| 7. | Calciumcarbonaat | - antacidum (maagzuurbinder) |
| 8. | Algedraat | - antacidum (maagzuurbinder) |
| 9. | Ranitidine | - H ₂ -antagonist (maagzuurremmer) |

Slijmoplossers

- | | | |
|-----|----------------|--|
| 10. | Acetylcysteïne | - slijmoplosser (bij vastzittende hoest) |
| 11. | Broomhexine | - slijmoplosser (bij vastzittende hoest) |

Overig

- | | | |
|-----|----------------|---|
| 12. | Chloorhexidine | - ontsmettingsmiddel (voor huid en keel) |
| 13. | Miconazol | - middel tegen schimmelinfecties (zwemmerseczeem) |
| 14. | Tripelenamine | - middel bij insectenbeten |
| 15. | Loratadine | - middel tegen hooikoorts |

2.3 Zoekactie 1: negatieve gevolgen van gebruik van zelfzorggeneesmiddelen

2.3.1 Zoekstrategie

Voor deze zoekstrategie is in de literatuur gezocht in de volgende databases: Medline, Embase, Cochrane Library en International Pharmaceutical Abstracts. Met behulp van enkele proefsearches in verschillende databases is de uiteindelijke zoekstrategie vastgesteld. De uiteindelijke zoekstrategie per zelfzorgmiddel bestond uit drie bouwstenen:

- stofnaam (eventueel uitbreiding naar groepsnaam)
- zoekstrategie naar negatieve gevolgen
- zoekstrategie voor de identificatie van systematische reviews of oorspronkelijke studies

In de volgende alinea's wordt dieper hierop ingegaan.

Stofnaam

Voor elk van de middelen is op stofnaam en synoniemen van deze stof (bijvoorbeeld "aspirin" en "acetylsalicylzuur") gezocht. Bij onvoldoende referenties is de zoekactie uitgebreid naar de groepsnaam (zo is niet alleen naar reviews gezocht over algedraat, maar ook over antacida).

Negatieve gevolgen van het gebruik van zelfzorgmiddelen

Uitgangspunt voor formulering van de zoekstrategie was de classificatie van negatieve gevolgen van het gebruik van geneesmiddelen zoals die in het zogenaamde "cost of illness" model van geneesmiddelengerelateerde morbiditeit en mortaliteit (Johnson & Bootman 1995, Ernst & Grizzle 2001) wordt gehanteerd. In dit model worden acht negatieve gevolgen van het gebruik van geneesmiddelen onderscheiden, namelijk:

- untreated indication: patiënt krijgt/neemt geen medicatie voor behandelbaar medisch probleem;
- improper drug selection: patiënt krijgt/neemt de verkeerde medicatie voor medisch probleem;
- subtherapeutic dosage: patiënt krijgt/neemt te lage dosering;
- failure to receive drugs: patiënt krijgt/neemt geen medicatie als gevolg van andere factoren (bijvoorbeeld psychologische of economische factoren);
- overdose: patiënt krijgt/neemt te veel van medicatie (toxicatie);
- adverse drug reactions: patiënt krijgt bij normale doseringen last van bijwerkingen;
- drug interactions: patiënt krijgt last van bijwerkingen die het gevolg zijn van interactie met een ander geneesmiddel of voedsel.

Zoekstrategie naar systematic reviews en oorspronkelijke studies

Voor elk van de middelen is allereerst nagegaan of er systematische reviews (meta-analyses) zijn verricht waarin over mogelijke negatieve gevolgen wordt gerapporteerd. Dit omdat er van veel geneesmiddelen veel studies verschenen zijn. Indien er geen of slechts beperkte informatie uit de zoekactie naar systematische reviews naar voren kwam (<3 reviews), is de zoekactie uitgebreid naar oorspronkelijke studies (randomised clinical trials (RCTs), controlled clinical trials (CCTs) en case-reports).

Bij het formuleren van de zoekstrategie naar systematic reviews en oorspronkelijke studies is gebruik gemaakt van bestaande zoekstrategieën binnen de Cochrane-library voor systematische reviews en RCT's. Omdat uit de proefsearches bleek dat de zoekstrategie voor systematische reviews van de Cochrane Collaboration niet voldeed, is de volgende uitgebreidere zoekstrategie voor systematic reviews gebruikt :

(Review [publication type] OR Meta-Analysis [Publication type]).

In eerste instantie is gezocht naar systematische reviews vanaf 1995. Indien dit onvoldoende geschikte referenties opleverde is vanaf 1990 gezocht. Indien dit eveneens onvoldoende gegevens opleverde, is vanaf 1985 gezocht.

Wanneer er in het geheel te weinig reviews werden gevonden, is vervolgens gezocht naar oorspronkelijke studies. Ook hierbij is begonnen met het zoeken naar referenties vanaf 1995 en is, afhankelijk van het aantal gevonden geschikte referenties, telkens vijf jaar terug in de tijd gezocht.

2.3.2 Inclusie van artikelen

Allereerst zijn lijsten met referenties gescreend door een onderzoeker. Bij twijfel over de geschiktheid van de referentie voor dit project is het abstract en eventueel het volledige artikel doorgelezen. Bij een ruime steekproef referenties (ongeveer 20%) is de inclusie door een tweede onderzoeker gecontroleerd. Ook is bij twijfel over inclusie steeds een tweede onderzoeker geraadpleegd. Systematic reviews werden geïncludeerd indien zij voldeden aan de volgende criteria:

- Volledig gepubliceerde (geen abstract) systematische review (dit wil zeggen: de review is volgens een inzichtelijk, reproduceerbaar protocol uitgevoerd);
- De review bevat resultaten van tenminste twee klinische studies (geen beperking naar design) naar de (negatieve) effecten van het betreffende middel;
- De review bevat studies die de negatieve effecten van het betreffende middel systematisch hebben geïnventariseerd.

Voor oorspronkelijke studies golden de volgende inclusiecriteria:

- Volledig gepubliceerd artikel (dus geen abstract);
- Het artikel rapporteert over een inventarisatie van negatieve effecten van het zelfzorgmiddel bij mensen (geen dierstudies);
- Het artikel maakt geen deel uit van een van de eerder geïdentificeerde reviews.

2.3.3 *Methodologische kwaliteit*

De kwaliteit van de geïdentificeerde systematische reviews is door een onderzoeker beoordeeld aan de hand van een beoordelingsformulier dat recent ontwikkeld is binnen de Cochrane organisatie, (www.Cochrane.nl). De reviews kregen daarmee de beoordeling goed, matig of zwak. Een overzicht van de kwaliteit van de systematische reviews is te vinden in het tabellenboek.

2.4 **Zoekactie 2: verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen (beperkt)**

2.4.1 *Zoekstrategie*

Bij de verwerking van de resultaten uit de eerste zoekactie bleek dat er onvoldoende informatie naar voren was gekomen over negatieve gevolgen van het *verkeerd gebruik* van zelfzorgmiddelen. Daarom is er een aanvullende zoekactie verricht. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt naar onderzoeksdesign zoals in de vorige zoekactie wel het geval was. Wel moesten er patiëntengegevens in vermeld staan. Een algemeen verhaal over mogelijke bijwerkingen werd derhalve niet geïncludeerd.

Per zelfzorgmiddel is in de twee belangrijkste databases van literatuur, Medline en International Pharmaceutical Abstracts, de volgende aanvullende zoekstrategie uitgevoerd:

(Stofnaam) AND (abuse OR misuse).

2.4.2 *Inclusie artikelen*

Artikelen werden aangevraagd op basis van de abstracts. Deze werden beoordeeld door één onderzoeker, die bij twijfel een tweede onderzoeker raadpleegde. Vervolgens bekeek een onderzoeker de artikelen. Deze moesten voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

- het artikel moet een oorspronkelijke studie met empirische gegevens over patiënten zijn of een (systematische) review van dergelijke studies;

- het artikel moet informatie bevatten over negatieve effecten van (verkeerd) gebruik van geneesmiddelen die als zelfzorggeneesmiddel op de markt zijn. Bij twijfel werd wederom overlegd met een tweede onderzoeker.

2.5 Zoekactie 3: verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen (uitgebreid)

2.5.1 Zoekstrategie

Uit de eerste twee zoekacties kwamen weinig studies naar voren die de *relatie* tussen (verkeerd) gebruik enerzijds en negatieve gevolgen van zelfzorggeneesmiddelen op het gebruik van zorg (bijvoorbeeld huisartsbezoek, ziekenhuisopnames) en op morbiditeit en mortaliteit anderzijds lieten zien. De reden hiervoor was dat met name wat betreft de mogelijke effecten (zorggebruik, morbiditeit, mortaliteit) de gebruikte zoektermen te weinig specifiek bleken te zijn. Derhalve is een derde zoekactie uitgevoerd. Besloten is de zoektermen voor negatieve effecten uit te breiden naar concretere termen, zoals ziekenhuisopname, vergiftiging, zorggebruik en huisartsbezoek. Gezocht is vanaf 1990 en uitsluitend in Medline. Dit laatste om redenen van tijd en omdat de eerdere zoekacties vooral veel opleverden in Medline. Alle soorten studies die empirische gegevens over patiënten bevatten, zijn opgenomen. Hierbij is als beperking aan het design opgenomen dat de studie geen review of meta-analyse mocht zijn omdat deze in de eerste zoekactie al gezocht waren. De zoektermen die gebruikt zijn, zijn te vinden in de bijlage bij dit hoofdstuk.

2.5.2 Inclusie artikelen

Artikelen werden aangevraagd op basis van de abstracts. Deze werden beoordeeld door één onderzoeker, die bij twijfel een tweede onderzoeker raadpleegde. Vervolgens bekeek een onderzoeker de artikelen. Deze moesten voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

- het artikel moet een oorspronkelijke studie met empirische gegevens over patiënten zijn of een (systematische) review van dergelijke studies;
- het artikel moet informatie bevatten over negatieve effecten van (verkeerd) gebruik van geneesmiddelen die als zelfzorggeneesmiddel op de markt zijn.

Bij twijfel werd wederom overlegd met een tweede onderzoeker.

2.6 Extra artikelen

Op basis van de zoekacties zijn veel onderzoeken over de negatieve effecten van (verkeerd) gebruik van geneesmiddelen naar voren gekomen. Echter, een aantal studies die we van de opdrachtgever kregen of die we via andere artikelen vonden, kwam niet uit de zoekacties naar voren of kwam naar voren in zoekacties waarbij het aantal gevonden artikelen de 30.000 ruim overschreed. Besloten is de relevante extra artikelen die niet uit zoekacties naar voren ook te includeren. In de literatuurlijst en in het tabellenboek wordt duidelijk aangegeven dat het om een artikel gaat dat niet in een zoekactie gevonden is, maar via andere bronnen verkregen is.

2.7 Extractie van gegevens

De onderzoeksresultaten zijn per artikel door een onderzoeker op systematische wijze in tabellen samengevat. Door een andere onderzoeker zijn de resultaten gecontroleerd. In elke tabel werden de volgende onderwerpen opgenomen:

- Naam eerste auteur
- Doel van het beschreven onderzoek/soort onderzoek
- Patiëntenpopulatie
- Relevante resultaten
- Conclusie van de auteurs
- Zoekactie waaruit de publicatie naar voren is gekomen¹

De tabellen zijn per geneesmiddel gemaakt. Per geneesmiddel zijn de studies op onderwerp gerangschikt. Deze kunnen per geneesmiddel verschillen. Voor paracetamol en NSAID's zijn bijvoorbeeld over veel meer onderwerpen artikelen gevonden dan voor andere middelen. Dit rapport geeft de belangrijkste resultaten weer. De tabellen zijn opgenomen in een afzonderlijk tabellenboek.

(<http://www.nivel.nl/systeem/scripts/downloadtracker.asp?download=http://www.nivel.nl/pdf/gebruik-van-zelfzorggeneesmiddelen-tabellenboek.pdf>).

2.8 Tot slot

Uit onze zoekacties is niet alle mogelijke literatuur naar voren gekomen. In de discussie in het slothoofdstuk zullen we daarop nader ingaan en wel op twee manieren. In de eerste plaats zullen de gekozen zoekstrategieën besproken worden. In de tweede plaats zal ingegaan worden op een aantal onderwerpen die middels deze zoekacties niet boven tafel zijn gekomen, maar die volgens twee deskundigen wel een probleem zijn bij het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen. Deze deskundigen hebben een concept van onderhavig rapport becommentarieerd en een aantal witte vlekken aangegeven.

2.9 Bijlage bij hoofdstuk 2: zoekacties in Medline

Zoekactie 1, systematic reviews

Gezocht is op de 15 geselecteerde geneesmiddelen.

De negatieve gevolgen van zelfzorggeneesmiddelen zijn op de volgende manier in de zoekactie verwerkt: (untreated indication OR improper drug selection OR subtherapeutic dosage OR overdosage OR adverse OR drug interactions OR without indication OR failure to receive drugs OR drug related OR drug-related OR suicide OR intoxication OR side effects OR side-effects)

Het soort publicatie is als volgt opgenomen:

¹Sommige artikelen kwamen uit meer dan één zoekactie naar voren; in dat geval is het nummer van de eerste zoekactie waaruit het artikel naar voren kwam opgenomen in de tabel.

(Review [publication type] OR Meta-Analysis [Publication type]).

Zoekactie 1, oorspronkelijke studies

Als bij de systematic reviews, maar met de volgende toevoeging:

((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ("latin square" [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp]) OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]) OR (case study OR case-study OR case report OR case-report OR multiple cases)).

En met weglating van:

(Review [publication type] OR Meta-Analysis [Publication type]).

Zoekactie 2, verkeerd gebruik

Als oorspronkelijke studies in zoekactie 1, met weglating van onderzoeksdesign en met toevoeging van:

(abuse OR misuse).

Zoekactie 3, negatieve effecten uitgebreid

Als in zoekactie 2 met toevoeging van

- NSAID's en equivalenten
- OTC OR over-the-counter OR over the counter OR self-medication OR self medication OR without prescription OR non-prescribed OR non prescribed
- "medical consumption" OR "health care utilization" OR "health care use" OR "health care utilisation"
- (general physician OR general physicians OR general practitioner OR general practitioners OR gp OR medical specialist OR medical specialists) AND (consultation* OR visit OR visits)
- "physical symptoms" OR "physical complaints"
- (hospitalisation OR hospitalization OR hospitalised OR hospitalized OR ((hospital OR long-term care OR longterm care OR emergency) AND (admission OR admissions)) OR emergency OR emergency-department OR death OR drug interaction OR drug interactions OR poisoning OR self-poisoning OR overdose OR overdoses OR poison
- Selectie op alles behalve systematic reviews, meta-analyses en RCT's

NB: Gekozen is voor gebruik EN negatieve effecten (zoals hospitalization en death) anderzijds

3 Resultaten

3.1 Inleiding

Dit hoofdstuk omvat de resultaten van het literatuuronderzoek. De resultaten zullen in groepen besproken worden. Als eerste de groep waarvoor we veruit de meeste referenties hebben gevonden: de pijnstillers. Vervolgens gaan we achtereenvolgens in op maagmedicatie, hoestmiddelen en overige middelen. Daarna gaan we in op een aantal studies over OTC-middelen in het algemeen. Per geneesmiddel gaan we eerst in op negatieve gevolgen van normaal gebruik en vervolgens – indien er literatuur is gevonden – op effecten van verkeerd gebruik. De resultaten worden per onderwerp gerangschikt. Zo staan studies die gaan over bepaalde aandoeningen bij elkaar evenals studies die gaan over speciale patiëntgroepen etc. Het hoofdstuk eindigt met een aparte paragraaf over de kennis van patiënten over het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen. Hoewel dat niet expliciet een onderwerp van de studie was, kwam hierover toch een aantal onderzoeksresultaten naar voren die in het kader van verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen belangrijk zijn. In het volgende hoofdstuk zullen de gevonden resultaten samengevat worden en in een breder kader worden geplaatst.

3.2 Paracetamol

3.2.1 Inleiding

In 1893 kwam paracetamol op de internationale markt (www.apotheek.nl; 06-09-2004). Paracetamol is inmiddels waarschijnlijk het bekendste zelfzorggeneesmiddel op de Nederlandse markt. Het is een pijnstiller die onder verschillende namen bij drogist of apotheek te verkrijgen is (bijvoorbeeld Panadol, Kinderparacetamol, Kinderfinalin). Paracetamol komt ook in combinatie met andere stoffen voor zoals coffeïne (bijvoorbeeld Finalin) of propyfenazon (bijvoorbeeld Saridon). In combinatie met codeïne of tramadol is paracetamol uitsluitend op recept te verkrijgen. Paracetamol kan gebruikt worden bij koorts en pijn bij griep, verkoudheid en na vaccinatie, alsmede bij hoofdpijn, kiespijn, zenuwpijn, spit, spierpijn, menstratiepijn en lichte/matige pijn bij artrose (Farmacotherapeutische Kompas 2003). Het Farmacotherapeutisch Kompas stelt dat wanneer het middel gebruikt wordt in de therapeutische dosis, er weinig negatieve gevolgen zijn. Wel wordt gewaarschuwd voor leverbeschadiging bij een te hoge dosis.

In totaal zijn in dit onderzoek voor paracetamol 55 artikelen geïncludeerd:

- 11 uit zoekactie 1
- 27 uit zoekactie 2 waarvan 14 case reports
- 17 uit zoekactie 3
- 1 aanvullend artikel

3.2.2 *Paracetamol: normaal gebruik*

Specifieke aandoeningen

Garcia Rodríguez & Hernandez-Diaz (2001) onderzochten een algemene patiëntpopulatie. Zij waren geïnteresseerd in het risico op complicaties (bloedingen, perforatie) in het bovenste deel van het maagdarmkanaal door paracetamolgebruik. Niet duidelijk is hoeveel studies uiteindelijk zijn geïnccludeerd. In totaal werden 2105 personen die paracetamol gebruikten, vergeleken met 11.500 personen die een placebo gebruikten. Uit de resultaten kwam naar voren dat een lage dosis paracetamol (< 2 g of vier tabletten per dag) geen verhoogd risico op maagbloedingen gaf, maar hogere doses wel (verhoogd relatief risico: 3,7). Combinaties met andere preparaten, zoals aspirine gaven ook een verhoogd risico op complicaties in het bovenste deel van het maagdarmkanaal.

Barrett (1996) maakte een review van epidemiologische studies waarin de relatie tussen normaal paracetamolgebruik en chronische nierziekten werd bestudeerd. Hij includeerde tien studies van verschillende aard (case reports, prospectieve cohortstudies en case-control studies). Hoewel er in de gereviewde studies consistent een zwak verband werd gevonden tussen het gebruik van paracetamol (bij een totale cumulatieve dosis van 1 tot 5 kg) en chronische nierziekten, geeft de auteur zeer veel redenen waarom deze conclusie niet sterk is. Zo was het in de meeste studies lastig het gebruik van paracetamol te scheiden van ander geneesmiddelgebruik.

In het onderzoek van Dart e.a. (2000) werd de behandeling van pijn en koorts met paracetamol bij alcoholisten bestudeerd. De aandacht ging hierbij uit naar het optreden van leveraandoeningen als gevolg van paracetamolgebruik. In totaal includeerden zij 27 studies in hun review, waarvan 2 RCT's. Vijf andere studies waren ook clinical trials maar daarin was niet gerandomiseerd. De overige studies waren case studies of retrospectieve case series. In de trials werd paracetamol vergeleken met een placebo. Hieruit kwam naar voren dat er geen significant verband was tussen het gebruik van paracetamol en het optreden van leveraandoeningen bij alcoholisten. Hierbij tekenden de auteurs wel aan dat het ging om normaal gebruik van paracetamol. Voor verkeerd gebruik is de bestudeerde relatie niet bekend.

Interacties met andere geneesmiddelen

Shek e.a. (1999) maakten een review van de mogelijk versterkende werking die paracetamol zou hebben op het antistollingsmiddel warfarin. Zij includeerden zeven studies, waarvan vier RCT's. Uit vrijwel alle studies bleek dat paracetamol inderdaad een versterkende werking kan hebben; dit bleek uit verhoging van de prothrombin tijd. Echter, slechts in één studie werden daadwerkelijke negatieve gevolgen gevonden: tandvlesbloeding (incidentie: 0,34%) en hematurie (incidentie: 0,69%).

Specifieke patiëntgroepen

Kinderen

Vier van de elf systematische reviews richtten zich specifiek op het gebruik van paracetamol door kinderen. Meremikwu en Oyo-Ita (2003) includeerden 12 trials in hun studie. Hierin werden in totaal 1509 kinderen van 3 maanden tot 15 jaar behandeld voor koorts. Deze kinderen kregen eenmalig een dosis van 8 tot 15 mg/kg paracetamol of een placebo (7 trials) dan wel behandeling met een fysieke methode (in bad doen e.d.; 6 trials). In drie trials waarin paracetamol met een placebo werd vergeleken, werden negatieve gevolgen gerapporteerd; het betrof slaperigheid en milde maagdarmsymptomen. In de paracetamolgroep kwamen bij 7% van de kinderen negatieve gevolgen voor, in de placebogroep bij 3%. Vergeleken met fysieke methoden zoals afsponsen leverde paracetamol in twee trials minder negatieve gevolgen op: respectievelijk 3% en 11% van de kinderen hadden negatieve gevolgen. Alle gevonden verschillen waren niet significant. In geen enkele trial werden ernstige negatieve gevolgen gerapporteerd.

Ook Pursell (2002) onderzocht de behandeling van kinderen met koorts. Doel van zijn studie was te kijken of paracetamol effectiever was in de behandeling van koorts dan ibuprofen. Daarnaast bestudeerde hij de negatieve gevolgen van de middelen. Pursell includeerde 8 RCT's in zijn systematische review. De kwaliteit van de verstrekte informatie over negatieve gevolgen verschilde tussen de studies. Drie studies rapporteerden helemaal niets over negatieve gevolgen. De overige vijf rapporteerden wel symptomen (niet nader gespecificeerd door Pursell) maar hiervan was niet duidelijk of die direct het gevolg waren van het gebruik van paracetamol.

Goldman (2004) onderzocht eveneens het gebruik van paracetamol en ibuprofen bij kinderen met koorts. In totaal werden 14 studies geïnccludeerd, waarvan 11 RCT's. De kinderen (0-20 jaar) in deze studie kregen 8 tot 12,5 mg/kg paracetamol. In totaal werden 27.065 kinderen geïnccludeerd. Deze studie is één van de weinige die ernstige negatieve gevolgen rapporteert. Maagdarmbloedingen kwamen voor bij 17 op de 100.000 kinderen. In totaal werd 1,4% van de kinderen met ziekte in het ziekenhuis opgenomen. Het aantal vermelde negatieve gevolgen varieerde van 0,9 tot 19% van de kinderen. De meest genoemde negatieve gevolgen waren abnormale daling van de lichaamstemperatuur, pijn in de onderbuik, onrustig voelen, nervositeit en braken.

De studie van Arana e.a. (2001) richtte zich uitsluitend op de behandeling van pasgeborenen met paracetamol. Deze kinderen kregen per keer 15 of 20 mg/kg toegediend. Niet duidelijk is om hoeveel studies en kinderen het in totaal gaat. In het artikel wordt gezegd dat er enkele gevallen van leverfalen zijn gevonden als gevolg van gebruik van paracetamol bij kinderen. Niet duidelijk is echter om hoeveel kinderen het gaat. Wel is duidelijk dat de paracetamolspiegels in het bloed bij deze kinderen binnen de aanvaardbare waarden lagen. Verder werden er door Arena e.a. geen studies of case studies gevonden waarin directe vergiftiging van kinderen door paracetamolgebruik werd gerapporteerd. Wel includeerden zij enkele case studies waarin vergiftiging van de pasgeborene optrad vanwege paracetamolgebruik van de moeder tijdens de zwangerschap.

Overig

Li Wan Po en Zhang (1997) bestudeerden de tolerantie van paracetamol ten opzichte van co-proxamol en ten opzichte van een placebo bij patiënten met artritis, post-operatie pijn en pijn aan het bewegingsapparaat. Co-proxamol is paracetamol waaraan dextropropoxyphene is toegevoegd. Dit is Nederland echter niet in de handel en wordt verder buiten beschouwing gelaten. De auteurs includeerden 26 RCT's in hun review. Zij vonden dat het relatief risico op negatieve gevolgen bij paracetamol iets hoger was voor misselijkheid, duizeligheid en slaperigheid, terwijl bij het placebo het relatief risico op hoofdpijn groter was. Deze verschillen waren niet significant behalve voor slaperigheid. Dit betekent dat paracetamol slaperigheid tot gevolg heeft, wat weer invloed kan hebben op bijvoorbeeld het rijgedrag.

De studie van Rainsford e.a. (1997) richtte zich op literatuur waarin zowel de negatieve gevolgen van paracetamol als ibuprofen werd bestudeerd. Zij besteedden daarbij vooral aandacht aan negatieve gevolgen van OTC-doses. Zij includeerden 111 studies in hun review, waarvan 96 RCT's. In totaal betroffen de gegevens 5958 patiënten van alle leeftijden die voor 1 tot 30 dagen de maximale dagelijkse dosis paracetamol innamen. Door 583 patiënten werden negatieve gevolgen gerapporteerd; samen rapporteerden zij 631 negatieve gevolgen. Tabel 3.1 geeft de gerapporteerde negatieve gevolgen in de Rainsfordstudie weer. Een gestoorde spijsvertering en slaperigheid zijn de meest gerapporteerde negatieve gevolgen, gevolgd door duizeligheid, misselijkheid, maagdarmsziekte en hoofdpijn. Alle gerapporteerde negatieve gevolgen komen bij minder dan 2% van alle patiënten voor.

Tabel 3.1 Negatieve gevolgen van paracetamol gerapporteerd in de review van Rainsford e.a. (1997)

Negatieve gevolgen paracetamol	Aantal dagen geslikt <= 30 Incidentie van de bijwerking (over alle studies)	Percentage van het totaal aantal negatieve gevolgen (643)	Percentage van het totaal aantal mensen (5958)
Gestoorde spijsvertering	116	18,04%	1,95 %
Slaperigheid	109	16,95%	1,83 %
Duizeligheid	63	9,80%	1,06 %
Misselijkheid	43	6,69%	0,72 %
Maagdarms ziekte	41	6,38%	0,69 %
Hoofdpijn	40	6,22%	0,67 %
Nervositeit	27	4,20%	0,45 %
Overgeven	26	4,04%	0,44 %
Pijn in onderbuik	11	1,71%	0,18 %
Maag-darm gastritis en enteritis tegelijkertijd	8	1,24%	0,13 %
Zweten	8	1,24%	0,13 %
Droge mond	7	1,09%	0,12 %
Diarree	5	0,78%	0,08 %
Huiduitslag	5	0,78%	0,08 %
M.b.t. het zenuwstelsel	4	0,62%	0,07 %
Duizeligheid gepaard met misselijkheid	3	0,47%	0,05 %
Dorst	3	0,47%	0,05 %
Jeuk	3	0,47%	0,05 %
Onrustig zijn	3	0,47%	0,05 %
Rillingen	3	0,47%	0,05 %
Stuipрекkingen	3	0,47%	0,05 %
Beven	2	0,31%	0,03 %
Kortademigheid	2	0,31%	0,03 %
Obstipatie	2	0,31%	0,03 %
Oorpijn	2	0,31%	0,03 %
Pijn	2	0,31%	0,03 %
Zwakke, krachteloosheid	2	0,31%	0,03 %
Abnormale daling van de lichaamstemperatuur	1	0,16%	0,02 %
Abnormale dromen	1	0,16%	0,02 %
Abnormale gedachten	1	0,16%	0,02 %
Anorexia	1	0,16%	0,02 %
Bezorgdheid, angst	1	0,16%	0,02 %
Bloedingen	1	0,16%	0,02 %
Coördinatiestoornis	1	0,16%	0,02 %
Depressie	1	0,16%	0,02 %
Eetlust verandering	1	0,16%	0,02 %
Genitourinary	1	0,16%	0,02 %
Hallucinaties	1	0,16%	0,02 %
Keelontsteking	1	0,16%	0,02 %
Koorts	1	0,16%	0,02 %
Lage bloeddruk	1	0,16%	0,02 %
Longontsteking	1	0,16%	0,02 %
Lui oog	1	0,16%	0,02 %
M.b.t. het bloed	1	0,16%	0,02 %
Nierproblemen	1	0,16%	0,02 %
Oedeem algemeen	1	0,16%	0,02 %
Oogpijn	1	0,16%	0,02 %
Oorsuizen	1	0,16%	0,02 %
Pijn op de borst	1	0,16%	0,02 %
Rugpijn	1	0,16%	0,02 %
Site reaction	1	0,16%	0,02 %
Slaapstoornis	1	0,16%	0,02 %
Slapeloosheid	1	0,16%	0,02 %
Urinatie	1	0,16%	0,02 %

3.2.3 Paracetamol: verkeerd gebruik

Specifieke aandoeningen

Uit verschillende studies blijkt dat overdosering van paracetamol kan leiden tot leverproblemen (Schiodt, 1997, Broughan, 2000, Withcomb, 1994). Chronisch alcoholgebruik kan deze problemen versterken, bijvoorbeeld doordat het langer duurt voordat het leverfalen zich herstelt (Broughan) of omdat het alcoholgebruik de vergiftiging met paracetamol kan versterken (Schiodt, 2002). Zo hebben chronisch alcoholgebruikers bij gebruik van paracetamol een relatief risico van 5,3 ten opzichte van niet-alcoholgebruikers op een degeneratieve hersenaandoening door leverinsufficiëntie (Schiodt, 2002). Ook is onderzoek gedaan naar de relatie tussen overdosering van paracetamol en nieraandoeningen. Hoewel de designs van de onderzoeken niet allemaal even sterk zijn, worden in diverse studies aanwijzingen gevonden dat overmatig gebruik van paracetamol kan leiden tot nieraandoeningen (Rahman, 1993, Segasothy, 1994, Kantachuvesiri, 1996).

Speciale doelgroepen: kinderen en ouderen

Uit een literatuurstudie concluderen Adam e.a. (1993) dat te hoge doseringen paracetamol bij kinderen met koorts kunnen leiden tot leververgiftiging. Bij therapeutische doseringen komt dit zelden voor. Uit een ander onderzoek (Goldman, 2004) blijkt dat 12% van de ouders hun kinderen (0-17 jaar) met koorts een te hoge dosering paracetamol geven. Uit onderzoek bij ouderen komt naar voren dat ouderen die regelmatig pijnstillers gebruiken dat veelal doen in de vorm van een mix van verschillende pijnstillers, hetgeen kan leiden tot ontwikkelingen van nierziekten (Elsevier, 1998). Hoge doseringen paracetamol bij ouderen zijn geassocieerd met een verhoogd risico op maagdarmplicaties ($rr=1,7$).

Opzettelijke zelfvergiftiging

Paracetamol speelt een grote rol bij zelfvergiftigingen, althans in het Verenigd Koninkrijk. Paracetamol is daar het meest ingenomen middel bij opzettelijke zelfvergiftiging (Kelly, 2000, Hawton, 2001). In het VK is paracetamol niet alleen beschikbaar bij drogist en apotheek maar ook bij supermarkten e.d. De rol die paracetamol speelt bij zelfvergiftigingen is in de loop der jaren toegenomen. Waar in 1985 ongeveer een derde van de zelfvergiftigingen het gevolg was van paracetolmisbruik, was dat in 1997 gestegen tot de helft van de gevallen (Townsend, 2001). Ook Neeleman e.a. (1997) concluderen dat paracetamol een belangrijke rol speelt bij aan overdosis gerelateerde zelfmoord: in Engeland en Wales worden jaarlijks 150 doden en 30.000 ziekenhuisopnamen toegeschreven aan een overdosis paracetamol. In een aantal studies wordt gevonden dat jongeren het hiervoor vaker gebruiken dan ouderen (Malone, 1992, Townsend, 2001), maar een andere studie vindt juist dat het aantal zelfmoorden door vergiftiging met paracetamol toeneemt met leeftijd (Shah, 2002). Patiënten die zich onopzettelijk met paracetamol vergiftigen, hebben een grotere kans om te overlijden of een leveraandoening te krijgen dan mensen die een zelfmoordpoging deden (Gyamlani, 2002).

Beschikbaarheid

Een deel van de onderzoeken over verkeerd gebruik van paracetamol gaan over de beschikbaarheid van paracetamol en mogelijke gevolgen voor morbiditeit en mortaliteit. De resultaten zijn niet eenduidig. In Denemarken lijkt de overgang van paracetamol van receptgeneesmiddel naar OTC-middel geen significant effect te hebben gehad op ziekte- en sterftecijfers ten gevolge van vergiftiging met paracetamol (Ott, 1990). In Schotland heeft verkleining van de verpakkingen waarin paracetamol wordt verkocht ook geen significant effect gehad op het aantal doden door vergiftiging (Sheen, 2002). Echter, uit een andere studie komt naar voren dat diezelfde maatregel in Engeland daarentegen wel heeft geleid tot een vermindering van het aantal zelfvergiftigingen (Hawton e.a. 2001). Uit de studie van Robinson e.a. (2000) die ook diezelfde maatregel evalueerde, blijkt dat de overdoses die mensen nemen in verband met opzettelijke zelfvergiftiging verlaagd werd, maar de incidentie van ernstig leverfalen niet. Tot slot gaan twee Australische onderzoeken in op dit onderwerp. In Australië zijn in 2000 twee perioden geweest waarin paracetamol in verband met “recalls” van een aantal soorten paracetamol verminderd beschikbaar was. Balit e.a. (2002) concluderen dat verminderde beschikbaarheid van paracetamol geen invloed had op vergiftiging met paracetamol, maar wel op vergiftiging met andere vrij verkrijgbare geneesmiddelen. Kisely e.a. (2003) komen niet tot die conclusie, maar zien eerder een afname van het aantal vergiftigingen met paracetamol.

Gunnell e.a. (2000) bestudeerden in hoeverre wereldwijde variatie in de beschikbaarheid van paracetamol een invloed heeft op het zelfmoordgedrag. In 1994-1995 werd naar 23 “poison centers” een vragenlijst gestuurd, alsmede naar psychiaters en onderzoekers in verschillende landen. De vragenlijst bevatte onder andere vragen over de beschikbaarheid van paracetamol in het land alsmede vragen over het aantal ziekenhuisopnamen als gevolg van een overdosis paracetamol en het aantal paracetamolgerelateerde zelfmoorden. Daarnaast werd een literatuurstudie gedaan (1984-1997). Van 12 van de 23 poison centers kwamen gegevens terug, alsmede van 5 van de 11 benaderde psychiaters. De studie omvat geen gegevens van Nederland. Uit de resultaten blijkt dat de beschikbaarheid van paracetamol tussen landen sterk varieert. In landen waar paracetamol in onbeperkte hoeveelheden gekocht kan worden is de mortaliteit die gerelateerd is aan paracetamol hoger. Dit geldt bijvoorbeeld voor de Verenigde Staten, Engeland, Wales en Denemarken. In België, Frankrijk, Finland, Duitsland en Zwitserland mag paracetamol alleen in kleine verpakkingen verkocht worden in apotheken. Hier is paracetamolgerelateerde zelfmoord geen probleem. Uit het onderzoek blijkt wanneer de beschikbaarheid van paracetamol groter is, er een toename lijkt te zijn van het aantal gevallen van overdosering met paracetamol. De auteurs geven de aanbeveling om per keer slechts kleine verpakkingen te verstrekken.

3.3 NSAID's

3.3.1 Inleiding

In deze paragraaf worden drie NSAID's besproken: ibuprofen, naproxen en benzydamine.² Daarnaast zullen studies besproken worden die meer NSAID's als onderwerp van studie hadden. *Ibuprofen* is sinds 1969 internationaal op de markt. Ibuprofen werkt pijnstillend, ontstekingsremmend en koortsverlagend. Het is als OTC-geneesmiddel ondermeer verkrijgbaar onder de merknamen Advil, Antigrippine Ibuprofen, Femapirin, Nurofen, en het merkloze ibuprofen. Het is te gebruiken bij gewrichtspijn, reumatoïde artritis, artrose, jicht, pijn, menstratiepijn, abnormaal vaginaal bloedverlies, griep, neusverkoudheid, bijholteontsteking, keelpijn, migraine, hoofdpijn, koorts en hoogteziekte. *Naproxen* is iets korter op de markt, namelijk sinds 1973. Naproxen werkt pijnstillend, ontstekingsremmend en koortsverlagend. Het is te gebruiken bij gewrichtspijn, reumatoïde artritis, artrose, jicht, pijn, menstratiepijn, abnormaal vaginaal bloedverlies, migraine, hoofdpijn en koorts (www.apotheek.nl, september 2004). Het middel mag niet langer dan tien dagen achtereen worden gebruikt. Naproxen is vrij verkrijgbaar onder de naam Aleve of als merkloos naproxen. *Benzydamine* is sinds 1964 internationaal op de markt. Voor op de huid is het zonder recept in een crème verkrijgbaar onder de merknaam Tantum. Benzydamine behoort ook tot de NSAID's. De crème is te gebruiken bij zwelling en pijn in spieren of gewrichten, ontstaan na een verzwikking of verstuiking (www.apotheek.nl, september 2004). Behalve deze NSAID's is sinds 2003 ook diclofenac (Voltaren) in een relatief lage dosering van 12,5 mg verkrijgbaar zonder recept. De omzet van dit middel is echter nog laag en daarom is het niet meegenomen in deze literatuurstudie.

Tabel 3.2 laat zien hoeveel artikelen per NSAID zijn geïncludeerd. Hierbij is een onderscheid gemaakt naar de zoekacties die gedaan zijn.

Tabel 3.2 Aantal geïncludeerde artikelen voor de verschillende NSAID's uitgesplitst naar zoekactie^{a)}

	Zoekactie 1	Zoekactie 2	Zoekactie 3	Extra	Totaal
Algemeen	-	-	18	1	19
Ibuprofen	8	7 (4)	7	1	23
Naproxen	2	5 (1)	1	2	10
Benzydamine	7 (4)	0	0	0	7

a) tussen haakjes staat het aantal studies dat een case report betreft (alleen indien er case reports waren)

4. Aspirine wordt ook tot de NSAID's gerekend. Echter, de werking is net iets anders dan die van de hier beschreven NSAID's. Daarom wordt aspirine afzonderlijk beschreven.

3.3.2 NSAID's: normaal gebruik

Specifieke aandoeningen

Maagdarmcomplicaties

Het merendeel van de studies dat gevonden is, richtte zich op specifieke aandoeningen, waarbij veruit de meeste aandacht uitging naar maagdarmcomplicaties. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat het risico op maagdarmklachten bij NSAID-gebruikers hoger is dan bij mensen die geen NSAID's gebruiken. In deze tekst concentreren we ons wat betreft de maagaandoeningen op de onderzoeken die expliciet iets zeggen over het gebruik van NSAID's in zelfzorgdoseringen. Als eerste kan dan opgemerkt worden dat uit een onderzoek van Thomas (2002) naar voren kwam dat NSAID's die als zelfzorg gebruikt worden, over het algemeen dezelfde maagdarmklachten geven als voorgeschreven NSAID's. Singh (2000) vond op basis van een prospectieve observationele cohort studie onder 12.000 patiënten met artrose of reumatoïde artritis dat het gebruik van NSAID's in zelfzorgdoseringen een verhoogd risico gaf op maagdarmklachten. Het relatief risico was voor patiënten die ibuprofen gebruikten 3,5 en voor patiënten die naproxen gebruikten 3,4. Uit hetzelfde onderzoek bleek ook dat patiënten zich vaak niet bewust zijn van de gevaren die gebruik van NSAID's kan opleveren. Tarone e.a. (2004) deden een systematische review van het effect van zelfzorg-NSAID's op maagdarmklachten. Zij includeerden 15 case-control studies en negen cohortstudies. Gemiddeld was het relatief risico op maagdarmcomplicaties bij NSAID-gebruik in deze studies 4,1; bij OTC-doseringen lag dit lager, maar nog steeds was het risico op maagdarmklachten twee keer zo groot dan bij niet-gebruikers. Wilcox e.a. (1997) deden een prospectieve case-control studie en includeerden onder andere 461 patiënten met bloedingen in het bovenste deel van het maagdarmsstelsel. Hiervan gebruikte 61% NSAID's (n=283) tegenover 34% van de controles. Van alle patiënten met een bloeding in het bovenste deel van het maagdarmsstelsel gebruikte 46,6% een zelfzorg-NSAID (46,6% van 461=215), 19,0% gebruikte een voorgeschreven NSAID (n=88). Dit betekent dat driekwart van de NSAID-gebruikers met een bloeding in het bovenste deel van het maagdarmsstelsel deze gebruikte in de vorm van zelfzorg $((215/283)*100=76\%)$. In een andere, prospectieve, studie stelden Wilcox e.a. (1994) dat kortdurend NSAID-gebruik (< 1 week) een belangrijke factor kan zijn bij het ontwikkelen van zweergerelateerde bloedingen. Zij concludeerden daarom dat het veelvuldig gebruik van NSAID's als zelfzorgmiddel gevaarlijk kan zijn voor de gezondheid.

Cardiovasculaire aandoeningen

Merlo e.a. (2001) bestudeerden de relatie tussen NSAID-gebruik en hartfalen in 283 gemeenten in Zweden. Uit hun onderzoek kwam een positieve correlatie naar voren tussen het gebruik van NSAID's en hartfalen als reden voor ziekenhuisopname ($r=0,47$). Echter, er moet hierbij wel gewezen worden op het feit dat het een ecologische studie betreft waarbij de zowel het NSAID-gebruik als de redenen voor ziekenhuisopnamen op geaggregeerd niveau (aantal per 1000 inwoners) zijn gemeten. Hierdoor worden correlaties hoog en moeilijk te interpreteren. De conclusie van de auteurs dat NSAID-gebruik als een van de beslissende factoren moet worden beschouwd voor hartfalen als reden van ziekenhuisopname moet daarom met voorzichtigheid bekeken worden. Een studie met een sterker design is uitgevoerd door García Rodriguez e.a. (2003). Zij deden

een case-control studie waarin 857 patiënten met hartfalen de cases vormden en 5000 andere patiënten (gematcht op leeftijd en geslacht) de controles. Uit deze studie bleek dat – gecontroleerd voor mogelijke confounders – het relatief risico op hartfalen 1,6 was. Het risico op hartfalen was groter tijdens de eerste maand van NSAID-gebruik (2,1). Waar de dosering geen relatie had met het relatief risico, gold dat wel voor het gebruiken van meer NSAID's naast elkaar. Het relatief risico op hartfalen ten opzichte van niet-gebruikers was voor mensen die meer NSAID's naast elkaar gebruiken 3,6. Ook mensen die NSAID's gebruikten en daarnaast een aandoening als diabetes, nierfalen of hypertensie hadden, gold een verhoogd relatief risico (2,9).

Nieren

Sandler e.a (1991) deden een case-control studie met als doel het risico op chronische nierziekten te bestuderen bij regelmatig gebruik van NSAID's. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat dagelijks gebruik van NSAID's een relatief risico van 2,1 gaf (ten opzichte van niet gebruiken) op chronische nierziekten. Door middel van subgroepanalyse werd duidelijk dat met name personen van 65 jaar en ouder een verhoogd risico hadden (rr=16,6 met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 2,1-129). Tevens vonden de onderzoekers een verhoogd relatief risico bij gebruik van andere pijnstillers (rr=10,0; 1,2-82,7). Ook NSAID-gebruikers die voldeden aan condities zoals hartfalen, overmatig alcoholgebruik of gebruik van diuretica hadden een verhoogd risico. In een studie met een iets geringere omvang vinden Pérez-Guthann e.a. (1996) eveneens dat NSAID-gebruikers een verhoogd risico hebben op het krijgen van acuut nierfalen (rr=4,1 ten opzichte van niet-gebruikers), waarbij een hoge dosering een extra verhoogd risico gaf (rr=9,8). Bouvy e.a (2003) vonden dat NSAIDs bij patienten die tevens ACE-remmers gebruikten een verhoogde kans gaven op acute nierfunctiestoornissen. Dit risico was het hoogste bij patienten die begonnen met een NSAID en relatief veel tabletten in een korte periode gebruikten (Bouvy e.a., 2003)

Overig

NSAID-gebruik is naast de drie bovengenoemde aandoeningen in verband gebracht met een aantal andere aandoeningen. Mockenhaupt e.a. (2003) deden een studie naar de huidaandoeningen Stevens-Johnson syndroom (SJS) en Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). Zowel uit het case-control studie als uit het registeronderzoek dat zij deden, bleek een verhoogd risico op deze aandoeningen bij NSAID-gebruik. Grootste 'boosdoener' hierbij was diclofenac.

Hopmann e.a. (1991) bestudeerden de negatieve effecten van ibuprofen en naproxen op het centrale zenuwstelsel. Het betreft een review met lage kwaliteit. De auteurs concluderen dat zowel bij gebruik van ibuprofen als van naproxen ouderen kunnen gaan lijden aan geheugenverlies en aandachtsstoornissen.

Studies naar negatieve effecten in het algemeen

Rainsford e.a. (1997) richtten zich in hun review op literatuur waarin zowel de negatieve gevolgen van ibuprofen als paracetamol werd bestudeerd. Zij besteedden daarbij vooral aandacht aan negatieve gevolgen van OTC-doses die in clinical trials werden gerapporteerd. Zij includeerden 111 studies in hun review, waarvan 96 RCT's. In totaal betroffen de gegevens 3111 patiënten van alle leeftijden die voor 1 tot 90 dagen de maximale dagelijkse dosis ibuprofen innamen. Bij 263 patiënten werden negatieve gevolgen gerapporteerd; samen rapporteerden zij 305 negatieve gevolgen. Slaperigheid, hoofdpijn en maagdarmklachten zijn de meest gerapporteerde negatieve gevolgen. Alle gerapporteerde negatieve gevolgen komen bij minder dan 2% van alle patiënten voor. Deze negatieve gevolgen zijn echter niet vergeleken met de negatieve gevolgen bij het gebruik van een placebo.

Kellstein e.a. (1999) hebben een meta-analyse uitgevoerd om de veiligheid van ibuprofen in OTC-doses te beoordelen. Ze onderzochten daartoe de incidentie van negatieve gevolgen bij het gebruik van ibuprofen in vergelijking met placebo. Ze baseerden hun bevindingen op acht RCT's gesponsord door de farmaceutische industrie. Daarbij bleken de negatieve gevolgen van ibuprofen vergelijkbaar te zijn met die van een placebo. DeArmond e.a. (1995) en Bansal e.a. (2001) onderzochten de veiligheid van naproxen in OTC-doseringen. Beide studies komen op basis van een systematische review van de literatuur tot de conclusie dat naproxen relatief veilig is in het gebruik en relatief goed verdragen wordt bij zelfzorgindicaties.

Kromann-Anderson en Pedersen (1988) bestudeerden de gerapporteerde negatieve gevolgen bij NSAID-gebruik over een periode van 17 jaar in Denemarken. Met betrekking tot ibuprofen (tijdens de studie 12 ³/₄ jaar op de markt) werden 319 meldingen gemaakt, waarbij 405 negatieve gevolgen werden gerapporteerd. De meeste meldingen hadden betrekking op de huid of op het maagarmstelsel. Om welke aandoeningen het precies gaat, werd niet vermeld. In deze periode zijn vier personen overleden als gevolg van ibuprofengebruik. Met betrekking tot naproxen (tijdens de studie 10 ¹/₂ jaar op de markt) waren er 254 gemaakt waarbij 346 negatieve effecten werden gerapporteerd. De meest voorkomende negatieve effecten hadden betrekking op de huid of op het maagarmkanaal. Niet duidelijk was om welke aandoeningen het precies ging. In deze periode zijn tien personen overleden als gevolg van naproxengebruik. Wat betreft benzydamine (tijdens de studie 15 ²/₃ jaar op de markt) zijn 43 meldingen gemaakt waarbij 58 negatieve gevolgen werden gerapporteerd. Uit het artikel kan echter niet opgemaakt worden om welke toedieningsvorm van benzydamine het ging; het is niet duidelijk of de gegevens alleen betrekking hebben op benzydamine als middel tegen spierpijn of ook op andere toepassingsvormen. De meest voorkomende negatieve gevolgen hadden betrekking op de huid. Om welke aandoeningen het precies gaat, werd niet vermeld. In deze periode zijn geen personen overleden als gevolg van benzydamine-gebruik. De auteurs concluderen dat gebruik van ibuprofen en naproxen, evenals andere NSAID's, een relatief groot risico op negatieve gevolgen tot gevolg kan hebben.

Layton e.a. (2002) deden een studie onder twee cohorten cliënten van apotheken naar effecten van zelfzorg ibuprofen door middel van vragenlijsten. Vergeleken met de maand

na de aankoop van ibuprofen rapporteerden ruim 5% meer mensen klachten aan het maagdarmsstelsel en bijna 3% meer mensen rapporteerden klachten aan het centraal zenuwstelsel.

Twee studies die geïncludeerd zijn, richtten zich op de effecten van benzydamine. Deze studies laten nauwelijks negatieve effecten van benzydamine zien (Mahon e.a. 1985; McQuay e.a. 1990).

Ziekenhuisopnames en mortaliteit

Pirmohamed e.a. (2004) deden een prospectieve observatiestudie om het aandeel dat geneesmiddelen hebben in ziekenhuisopnames te bepalen. Van de 18.820 patiënten was 6,5% opgenomen als gevolg van geneesmiddelengebruik. Bij 80% van deze 1.225 patiënten waren geneesmiddelen de directe aanleiding, bij de andere patiënten zouden geneesmiddelen een rol hebben kunnen spelen. NSAID's waren het vaakst aanleiding voor een ziekenhuisopname, namelijk zo'n 30%. Ibuprofen was betrokken bij 3% van de opnames, naproxen bij 0,4%. Aannemelijk is dat een groot deel hiervan in de vorm van zelfzorg is genomen. In ons land gaat tegenwoordig bijvoorbeeld 70 tot 80% van de traditionele NSAID's als zelfzorggeneesmiddel over de toonbank.

Lipworth e.a. (2004) bestudeerden de relatie tussen gebruik van ibuprofen en mortaliteit in een cohort van 113.538 personen in Denemarken. In totaal overleden in de studieperiode van 1989-1995 10.972 personen tegenover een verwacht aantal van 9034. Dit levert een SMR op van 1,21. Het risico te overlijden is dus iets verhoogd onder ibuprofengebruikers en dit geldt met name voor de eerste jaren na de start van het gebruik. Tramèr e.a. (2000) bekeken de relatie tussen NSAID-gebruik en mortaliteit op een heel andere manier. Op basis van een door hen ontwikkeld model komen ze tot de conclusie dat gemiddeld 1 op de 1.220 patiënten die chronisch NSAID's gebruiken zullen overlijden aan maagdarmplicaties niet zouden zijn overleden als zij geen NSAID's hadden gebruikt. Om dit model te schatten, gebruikten zij 49 studies.

Speciale doelgroepen

Ouderen

Een aantal studies richtte zich specifiek op gevolgen van NSAID-gebruik door ouderen. Zo onderzochten Ashraf e.a. (2001) de negatieve gevolgen van OTC-doses ibuprofen als pijnstiller bij ouderen met artrose en vergeleken dat met een placebo. Met behulp van gegevens uit drie RCT's concluderen ze dat de negatieve gevolgen bij het gebruik van ibuprofen niet verschilden met die van een placebo. De enige bijwerking die een significant verschil opleverde tussen ibuprofen en placebo was pijn (6,6% in de ibuprofengroep en 1,4% in de placebogroep). Andere studies komen met andere resultaten. Zo pleiten Elseviers e.a. (1998) voor het ontmoedigen van langdurig gebruik van NSAID's door ouderen vanwege het verhoogde risico op nieraandoeningen en stelden Hawkey e.a. (1997) dat ouderen die NSAID's gebruiken een verhoogd risico op maagzweren met bloeding hebben. Ditzelfde werd gevonden door Cebollero e.a. (1999). Van de 84 ouderen met een maagbloeding in hun onderzoek gebruikte 60% een NSAID waarvan 95% als zelfzorgmiddel. Zij pleiten voor een betere voorlichting aan ouderen over de mogelijke gevaren van NSAID's.

Kinderen

In totaal zijn vier systematische reviews gevonden die specifiek handelen over het gebruik van ibuprofen bij kinderen. Simon (1996) heeft 13 studies geïnccludeerd waarbij kinderen van 3 maanden tot 12 jaar 2,5 tot 10mg/kg ibuprofen innamen. Het is niet duidelijk hoe de studies zijn geselecteerd, ook zijn de negatieve gevolgen niet op een overzichtelijke wijze gepresenteerd. De meest voorkomende negatieve gevolgen waren maag-darmklachten. Volgens de auteur is ibuprofen (5-10 mg/kg) een veilig en effectief koortswerend middel bij kinderen. Autret-Leca e.a. (2003) hebben onderzocht in hoeverre ibuprofen effectief is bij acute koorts en pijn bij kinderen. Daarbij zijn gegevens opgenomen van 16 studies. In het artikel wordt niet duidelijk gemaakt op welke wijze deze studies zijn geselecteerd en om wat voor soort studies het gaat. Er wordt geen overzicht gepresenteerd van de gevonden negatieve gevolgen. De auteurs concludeerden dat de negatieve gevolgen van ibuprofen vergelijkbaar zijn met die van andere ontstekingsremmende middelen. Ook werd geconcludeerd dat een overdosis ibuprofen veiliger is dan een overdosis paracetamol of aspirine. Ook Pursell (2002) onderzocht de behandeling van kinderen met koorts. Doel van zijn studie was te kijken of ibuprofen effectiever was in de behandeling van koorts dan een placebo. Daarnaast bestudeerde hij de negatieve gevolgen van de middelen. Pursell includeerde 8 RCT's in zijn systematische reviews. De kwaliteit van de verstrekte informatie over negatieve gevolgen verschilde tussen de studies. Drie studies rapporteerden helemaal niets over negatieve gevolgen. De overige vijf rapporteerden wel symptomen (niet nader gespecificeerd door Pursell) maar hiervan was niet duidelijk of die direct het gevolg waren van het gebruik van ibuprofen. Volgens Pursell wordt ibuprofen goed getolereerd door kinderen. Goldman e.a. (2004) onderzochten eveneens het gebruik van paracetamol en ibuprofen bij kinderen met koorts. In deze studie werd meer aandacht besteed aan de veiligheid van ibuprofen. In totaal werden 14 studies geïnccludeerd, waarvan 11 RCT's. De kinderen (0-18 jaar) in deze studie kregen 5 tot 10 mg/kg ibuprofen. Het risico op ziekenhuisopname voor maagdarmbloedingen als gevolg van ibuprofengebruik was 17 per 100.000 kinderen. In totaal werd 1,4% van de onderzochte kinderen met bijwerkingen in het ziekenhuis opgenomen. In de 14 studies varieerden de gerapporteerde negatieve gevolgen van 0 tot 26,6% van de kinderen. De meest genoemde negatieve gevolgen waren maagdarmlachten en zweten.

Alcoholisten

Mensen die veel alcohol drinken en naproxen gebruiken hebben een hoger relatief risico op maagdarmbloedingen dan mensen die niet aan beide kenmerken voldoen ($rr=6,5$) (Neutel e.a., 2000). Voor naproxengebruikers die geen alcohol drinken, is het relatief risico ten opzichte van niet-gebruikers lager: 1,9. Voor ibuprofen zijn de getallen vergelijkbaar.

3.3.3 NSAID's: verkeerd gebruik

Over verkeerd gebruik van NSAID's zijn veel minder onderzoeken uit de zoekacties naar voren gekomen dan voor paracetamol. De enige studie die we gevonden hebben, is van McElwee e.a. (1990) die de gevolgen van een overdosis ibuprofen bestudeerden in een prospectief onderzoek. Zij includeerden 329 mensen die een overdosis ibuprofen hadden

gekregen/genomen. Van deze mensen was meer dan de helft (59%) 12 jaar of jonger. Deze kinderen hadden allemaal onopzettelijk een overdosis gekregen. De overige mensen die in de studie waren geïnccludeerd waren ouder dan 12 jaar. Een kwart hiervan had onopzettelijk een overdosis genomen, tegenover driekwart die het opzettelijk had gedaan. Van de 329 mensen hadden er 68 de bedoeling zelfmoord te plegen (21%). In 58% van alle gevallen was ibuprofen als zelfzorggeneesmiddel gebruikt. De helft van de mensen ondervond geen negatieve effecten van de overdosis, 36% had milde of matige effecten en 0,6% had sterke effecten. De auteurs concluderen daarom dat het risico op levensbedreigende complicaties als gevolg van ibuprofen laag is ondanks dat het als zelfzorggeneesmiddel beschikbaar is.

3.4 Acetylsalicylzuur (aspirine)

3.4.1 Inleiding

De werkzame stof in aspirine is acetylsalicylzuur. Acetylsalicylzuur is sinds 1899 op de markt. Het middel werkt pijnstillend, ontstekingsremmend en koortsverlagend. Daarnaast wordt het gebruikt om trombose tegen te gaan. Hierbij wordt een veel kleinere hoeveelheid gebruikt dan bij pijnstilling, koortsverlaging en ontstekingsremming. Acetylsalicylzuur is zonder recept verkrijgbaar onder de merknamen Aspirine, Alka Seltzer en Aspro en het merkloze Acetylsalicylzuur. Het is te verkrijgen in gewone tabletten, bruistabletten, kauwtabletten, poeders en injecties (www.apotheek.nl; datum: 17 november).

In totaal zijn voor aspirine 41 artikelen geïnccludeerd, waarvan:

- 10 uit zoekactie 1
- 19 uit zoekactie 2 (waarvan 7 case reports)
- 9 uit zoekactie 3
- 3 extra artikelen

Een deel van de artikelen is ook bij de NSAID's al besproken omdat aspirine tot de NSAID's gerekend wordt.

3.4.2 Aspirine: normaal gebruik

Aandoeningen

Maagdarmcomplicaties

Evenals bij de NSAID's zijn maagdarmklachten het vaakst onderwerp van studie geweest. Uit verschillende onderzoeken die wij gevonden hebben, blijkt dat het risico op maagdarmklachten bij aspirinegebruikers hoger is dan bij mensen die geen aspirine gebruiken (onder andere García Rodríguez 2001; Derry, 2000; Brazer 1990; Laporte; Hallas, 1991; Fries & Bruce, 2003; Sorensen, 2000). Deze effecten worden ook (of soms alleen) gevonden bij de lage doseringen die gegeven worden tegen bloedstolling.

In deze tekst concentreren we ons wat betreft de maagaandoeningen op de onderzoeken die expliciet iets zeggen over het gebruik van aspirine als zelfzorgmiddel. Uit onderzoek van Thomas (2002) komt naar voren dat aspirines die als zelfzorg gebruikt werden over het algemeen dezelfde maagklachten geven als voorgeschreven aspirines. In een prospectief onderzoek onder 421 patiënten met bloedingen in het bovenste deel van het maagdkanaal bleek dat aspirinegebruik een belangrijke factor was bij het ontwikkelen van maagzweegerelateerde bloedingen. Van deze patiënten had 41% aspirine gebruikt; 35% van deze patiënten deed dat in de vorm van zelfzorg. De auteurs stellen dat het veelvuldig gebruik van NSAID's (inclusief aspirine) als zelfzorgmiddel daarom gevaarlijk voor de gezondheid kan zijn. In een andere studie stellen Wilcox e.a. (1997) dat aspirinegebruikers (inclusief zelfzorg) eveneens een grotere kans hebben op maagdkomplexaties. Hallas e.a. (1991) deden onderzoek bij 23 patiënten die met maagklachten waren opgenomen op een ziekenhuisafdeling gastroenterologie. Zij vonden dat 13 van de 23 patiënten aspirine gebruikte als vorm van zelfzorg. Van deze 13 patiënten hadden er zes een bloedende maagzweer, drie een bloedende twaalfvingerige darm en de rest had andere klachten.

Astma

Jenkins e.a. (2004) onderzochten het verband tussen aspirine en astma. Zij deden een systematische review van 21 studies. Zij vonden dat, wanneer gebruik werd gemaakt van een orale provocatietest, 21% van de volwassenen en 5% van de kinderen door aspirine geïnduceerde astma bleken te hebben. Wanneer een anamnese werd gedaan dan lagen deze cijfers beduidend lager, respectievelijk 3% en 2%. Zij bevelen aan bij astmapatiënten die aspirine nodig hebben een orale provocatietest te doen.

Hersenaandoeningen

He e.a. (1998) deden onderzoek naar het risico op een hersenbloeding als gevolg van het gebruik van aspirines. Dit deden zij op basis van een systematische review van 16 studies met 55.462 patiënten. De incidentie van hersenbloeding was in de aspirinegroep 2,6% en bij de controlegroep 1,2%. Waar het risico op een myocard infarct of een beroerte door ischemie kleiner was bij aspirinegebruikers, is het risico op hersenbloedingen groter.

Nieraandoeningen

Het risico op chronische nierziekte door gebruik van aspirines werd onderzocht door Kantachvesiri e.a. (1996) in Thailand. Zij onderscheidden daarbij twee groepen patiënten: patiënten die minder dan 1 kilogram aspirine gedurende hun leven hebben gebruikt en patiënten die meer dan een kilo gebruikten. Deze laatste groep had een zeven tot twintig keer zo grote kans op een chronische nierziekte. De kans van 7 werd gevonden ten opzichte van andere ziekenhuispatiënten (2,0-25,8; 95% betrouwbaarheidsinterval) en die van 20 in vergelijking met bezoekers van het ziekenhuis (2,4-174,2).

Speciale patiëntgroepen

Kinderen

Autret-Leca e.a. (2001) bestudeerden het effect van aspirinegebruik op de incidentie van het Reye's syndroom (RS) bij kinderen in Frankrijk. Zij deden een survey in alle Franse

ziekenhuizen en vonden over de periode van een jaar 46 patiënten waarvan het vermoeden bestond op RS; hiervan bleken er negen inderdaad RS te hebben. Dit betekent een incidentie van 0,797 per miljoen kinderen. Van de negen kinderen kregen er acht in de week voorafgaand aan de opname aspirine, in de helft van de gevallen gecombineerd met paracetamol. De incidentie van RS is in Frankrijk ongeveer gelijk aan die in de VS en het VK, terwijl aspirine in de VS veel ruimer verkrijgbaar is. De onderzoekers zoeken de verklaring in de internationale aandacht voor dit onderwerp.

Zwangeren

Twee studies werden gevonden met als onderwerp het gebruik van aspirine tijdens de zwangerschap. Hauth e.a. (1995) bestudeerden het risico op een miskraam of perinatale sterfte op basis van een systematische review van 11 studies. Zij concluderen dat er geen verhoogd risico is bij lage doseringen aspirine. Van Marter e.a. (1996) deden een case-control studie naar het optreden van persisterende pulmonale hypertensie (PPH) bij kinderen. Van de 103 kinderen met PPH was het bij 35 kinderen aangeboren. Van alle kinderen die PPH hadden, had 7,8% van de moeders aspirine geslikt tijdens de zwangerschap, van de 35 kinderen bij de PPH was aangeboren was dat 11,4%. In de controlegroep, die bestond uit 298 kinderen, had 2% van de moeders aspirine geslikt. Van Marter e.a. concluderen derhalve dat aspirinegebruik tijdens de zwangerschap een bijdrage lijkt te leveren aan het ontstaan van PPH bij kinderen.

Ziekenhuisopname

Pirmohamed e.a. (2004) deden een prospectief observationeel onderzoek om het aandeel dat geneesmiddelen hebben in ziekenhuisopnames te bepalen. Van de 18.820 patiënten was 6,5% opgenomen als gevolg van geneesmiddelengebruik. Bij 80% van deze 1.225 patiënten waren geneesmiddelen de directe aanleiding, bij de andere patiënten zouden geneesmiddelen een rol hebben kunnen spelen. NSAID's waren het vaakst aanleiding voor een ziekenhuisopname. Aspirine was betrokken bij 18% van de opnames, waarbij het vooral lage doseringen betrof: 74% van de aspirinegebruikers die opgenomen werd nam een dagelijkse dosis van 75 mg.

Interacties

Uit de zoekacties is een aantal studies gekomen die interacties met andere geneesmiddelen bestuderen. Takkouche e.a. (2002) deden een systematische review naar de interacties tussen aspirine en ACE-remmers (bloeddrukverlagende middelen) bij mensen met hartfalen. Op basis van een systematische review van acht studies komen zij tot de conclusie dat het gecombineerd gebruik van aspirine en warfarin geen verhoogd risico op sterfte geeft. In combinatie met warfarin heeft aspirine wel een verhoogd risico op zowel grote als kleine bloedingen bij mensen met hartaandoeningen (Loewen e.a., 1998). Waar 22% van de mensen die alleen warfarin kregen een kleine bloeding kreeg, gold dat voor 35% van de mensen die warfarin en aspirine combineerden. Voor grote bloedingen was dit respectievelijk 6,6 en 8,5% . Loewen e.a. vonden dit op basis van een systematische review van 16 studies.

3.4.3 Aspirine: verkeerd gebruik

Aandoeningen

Nieraandoeningen worden in verband gebracht met overmatig gebruik van aspirine. D'Agati e.a. (1996) deden een systematische review van acht studies naar de relatie tussen aspirinegebruik en chronisch nierfalen of ESDR bij patiënten met RA of artrose. Zij concludeerden dat aspirinegebruik in therapeutische doseringen niet leidde tot chronisch nierfalen. Echter, acute of chronische aspirinevergiftigingen lieten wel een grotere kans zien op chronisch nierfalen volgens de onderzoekers. Ook Rahman e.a. (1993) geven aan dat langdurige gebruik van aspirine kan leiden tot nierschade. Zij deden een prospectieve studie onder 79 patiënten met chronische hoofdpijn waarvan 65 hun pijnstillers niet goed innamen. Hiervan slikte 6,1% aspirine. Ook Segasothy e.a. (1994) deden een prospectieve studie. Zij includeerden patiënten die overmatig pijnstillers innamen (minimaal een cumulatief gebruik van 1 kg). Zij concentreerden zich onder andere op niernecrose. Ruim een kwart van de mensen die overmatig pijnstillers namen, had een niernecrose. Twee andere studies handelen over de gevolgen van overmatig aspirinegebruik op maagaandoeningen. Hirschowitz e.a. (2002) onderzochten 37 patiënten met een of meer maagzweren of zweren aan de twaalfvingerige darm. Alle 37 gebruikten overmatig aspirine. Bij de zes patiënten die stopten met gebruik van aspirine verdween de maagzweer en kwam ook niet meer terug. Lanas e.a. (1995) deden onderzoek bij 60 patiënten waarvan 38 met een zweer aan de twaalfvingerige darm, 16 met een maagzweer en zes met een recidief. Van de 60 patiënten bleek 40% overmatig NSAID's of aspirine te gebruiken. Een deel nam toch aspirine of NSAID's in ondanks het advies dit niet te doen (26,7%). De auteurs concluderen dat overmatig gebruik van aspirine de op één na belangrijkste factor is in het onbehandelbaar zijn van zweren in het spijsverteringsstelsel. Tot slot is één studie gevonden naar de relatie tussen overmatig aspirinegebruik en kanker (Bucher e.a, 1999). Hieruit bleek dat overmatig aspirinegebruikers een lagere kans hebben op kwaadaardige tumoren, behalve in de prostaat en de urinewegen.

Beleid

In het Verenigd Koninkrijk is eind jaren 90 een maatregel ingevoerd waardoor aspirine in kleinere verpakkingen dan voorheen werd verkocht. Hawton e.a. (2001) evalueerden het effect hiervan. Zij vergeleken gegevens van het jaar vóór de invoering van de kleinere verpakkingen met gegevens van het jaar nadat de maatregel was ingegaan. In het jaar nadat de maatregel was ingevoerd bleken er 34% minder overdoses aspirine te zijn genomen dan in het jaar voordat de maatregel was ingevoerd ($p=0,04$). De afname in het aantal fatale aspirinevergiftigingen was nog groter: 46% ($p=0,03$).

3.5 Propyfenazon

Propyfenazon wordt vaak gebruikt in combinatie met paracetamol en coffeïne. Propyfenazon en paracetamol werken beiden pijnstillend en koortsverlagend. Coffeïne versterkt mogelijk het pijnstillende effect en werkt daarnaast opwekkend. Het is te

gebruiken bij pijn bij griep en verkoudheid, koorts, hoofdpijn en andere soorten pijn. Deze combinatie is zonder recept verkrijgbaar onder de merknamen Daro hoofdpijnpoeders, Para-don, Sanalgin en Saridon en het merkloze Propyfenazon in de vorm tabletten en poeders (www.apotheek.nl, november 2004).

Zoekactie 1 leverde drie studies en drie case reports op, allemaal over negatieve gevolgen bij normaal gebruik van propyfenazon; er werden geen studies over verkeerd gebruik gevonden. Blanca e.a. (2000) bestudeerden in een case-control onderzoek van beperkte omvang (9 cases, 10 controls) mogelijke allergische huidreacties ten gevolge van het gebruik van propyfenazon. Deze werden niet gevonden. Van der Klauw e.a. (1996) onderzochten 45 cases van patiënten die propyfenazon innamen om het voorkomen van anafylactische reacties te bestuderen. Zij concluderen dat de frequentie van voorkomen van deze reacties te laag was om het negatieve effect goed te kunnen onderzoeken. Kiersch e.a. (2002) onderzochten propyfenazon in vergelijking met paracetamol en ibuprofen en concluderen dat propyfenazon beter getolereerd wordt en dat er bij normaal gebruik weinig negatieve effecten zijn.

3.6 Antacida - algemeen

Antacida zijn middelen die het maagzuur neutraliseren. Voorbeelden van antacida zijn calciumcarbonaat en algeldraat. Calciumcarbonaat wordt in de volgende paragraaf beschreven. Deze paragraaf beschrijft studies naar antacida in het algemeen.

In de eerste zoekactie werden twee systematische reviews gevonden, in de tweede zoekactie vier case reports en in de derde zoekactie één studie. Sadowski e.a. geven (1994) op basis van een systematische review een korte samenvatting van interacties van antacida met andere geneesmiddelen. Afhankelijk van de samenstelling kunnen antacida interacteren met bepaalde soorten antibiotica zoals chinolonen en tetracyclinen en met quinidine, ketoconazol en orale corticosteroiden. Deze interacties zijn met name van belang bij patiënten met sepsis, hartaandoeningen of ontstekingsaandoeningen. Campbell e.a. (1992) onderzochten het effect van antacida op de excretie van het antibioticum norfloxacin en concludeerden dat de werking van norfloxacin afnam wanneer tegelijkertijd antacida werden genomen. Tot slot concludeerden Maton e.a. (1999) op basis van een systematische review dat antacida over het algemeen veilig zijn bij normaal gebruik. Negatieve effecten traden wel vaker op als er een hogere dosis werd geslikt of bij langdurig gebruik. Voorbeelden van negatieve effecten die zij vonden, zijn (afhankelijk van het soort antacidum) obstipatie, boeren, winderigheid en maagzwellings.

3.7 Antacida - Calciumcarbonaat

Calcium (kalk) is belangrijk voor de opbouw en stevigheid van botten en gebit. Het bindt zich ook aan fosfaten in maag en darmen, zodat er minder fosfaat wordt opgenomen in het bloed. Ook neutraliseert calciumcarbonaat maagzuur. Het is te gebruiken bij botontkalking, nierziekten en brandend maagzuur en slokdarmontsteking. Het wordt

verkocht in combinatie met andere werkzame stoffen onder de merknamen CaD, Calcevita, Calci Chew D3, Calcium Sandoz, Calcium D Sandoz, Davitamon Calcium Kauwtablet met vitamines D en K en Didrokit. Calciumcarbonaat wordt ook gebruikt voor de maag in combinatie met andere werkzame stoffen onder de merknamen Algicon, Rennie en Rennie Déflatine (www.apotheek.nl, november 2004).

In de eerste zoekactie werden vier RCT's gevonden alsmede vijf case reports; zoekactie 2 leverde één case report op. De RCT's gaan over normaal gebruik van calciumcarbonaat. Twee RCT's rapporteerden geen negatieve effecten bij normaal gebruik (Hürlimann e.a., 1996; Minihane e.a., 1998). Kaul e.a. (2001) onderzochten de interactie tussen het antibioticum gatifloxacin en ijzersulfaat en vonden geen interactie-effect. Pruchnicki e.a. (2002), tot slot, onderzochten het effect van calciumcarbonaat op de absorptie van orale ijzersupplementen. Het gebruik van calciumcarbonaat vermindert de opname van ijzer en dit moet, aldus de onderzoekers, in gedachte worden gehouden bij patiënten die orale ijzersupplementen innemen, zoals patiënten met ernstige nieraandoeningen.

3.8 Maagzuurremmers – ranitidine

Ranitidine is een H₂-antagonist; dit middel remt de zuursecretie van de maag. H₂-antagonisten hebben, in tegenstelling tot antacida, een systemisch effect. Ze zijn langer werkzaam dan antacida en werken ook als de maag leeg is. Ranitidine is onder de naam Zantac 75 alleen zonder recept verkrijgbaar in een relatief lage dosering van 75 mg. Als receptgeneesmiddel wordt ranitidine toegepast in doseringen van 150 en 300 mg.

In totaal zijn voor ranitidine 15 artikelen geïnccludeerd waarvan:

- 5 uit zoekactie 1
- 7 uit zoekactie 2 (waarvan 3 case reports)
- 2 uit zoekactie 3
- 1 extra artikel

Alle artikelen gaan over normaal gebruik van ranitidine. Er zijn geen artikelen gevonden over verkeerd gebruik.

Veiligheid

Mills e.a. (1997) hebben middels een systematische review de veiligheid van ranitidine onderzocht. Daarbij hebben ze zowel zelfzorgdoses als voorgeschreven doses in het onderzoek betrokken. Met betrekking tot zelfzorgdoses hebben de auteurs drie RCT's geïnccludeerd. Met name 125 mg ranitidine geeft meer negatieve gevolgen als misselijkheid/overgeven, diarree, winderigheid/oprispingen en verstoorde smaak en reuk dan een placebo. In hoeverre deze verschillen significant zijn, werd niet vermeld in het artikel.

Mills e.a. hebben nog een studie gedaan waarin zij 189 studies met betrekking tot voorgeschreven doses ranitidine hebben geïnccludeerd. Hiervan waren ongeveer 95 RCT's. Alle studies waren gesponsord door de farmaceutische industrie. Er bleken weinig verschillen te zijn tussen ranitidine en een placebo in gerapporteerde negatieve

effecten. Mills e.a. hebben tevens onderzocht in hoeverre ernstige negatieve gevolgen voorkwamen bij de groep die voorgeschreven doses ranitidine kreeg, in vergelijking met placebo. Een ernstige bijwerking werd hierbij streng gedefinieerd: een fatale of levensbedreigende bijwerking of een bijwerking waarbij een verlengde ziekenhuisopname vereist was, een bijwerking die het gevolg was van een overdosis, of een diagnose van kanker of een congenitale afwijking bij kinderen die geboren werden uit een behandelde patiënt. Ook hierbij bleek er nauwelijks verschil te zijn tussen de groep die ranitidine toegediend kreeg en de placebogroep. De overall-conclusie van Mills e.a. is dat ranitidine veilig is in gebruik.

Wormsley (1993) heeft een soortgelijke studie als die van Mills e.a. uitgevoerd. Focus van dit onderzoek waren de negatieve gevolgen van chronisch gebruik van ranitidine. Het betreft een literatuuroverzicht waarbij het aantal gebruikte studies niet systematisch wordt weergegeven; ook worden geen specifieke negatieve gevolgen en aantallen patiënten met negatieve gevolgen genoemd. De conclusie van het onderzoek is dat negatieve gevolgen bij kort of langdurig gebruik van ranitidine weinig voorkomen. Ook Vial e.a. (1991) concluderen dat bij het gebruik van ranitidine weinig negatieve gevolgen worden gemeld. Volgens hen is ranitidine daarom goed te verdragen. In een uitgebreid artikel geven ze weer welke mogelijke negatieve gevolgen zouden kunnen optreden bij het gebruik van ranitidine, zoals cardiovasculaire aandoeningen, hepatitis en bloedbeeldafwijkingen. Uit de onderzochte literatuur blijken deze negatieve gevolgen slechts zelden voor te komen. Ook hebben ze mogelijke interacties met andere medicijnen beschreven. De gerefereerde studies spreken elkaar hierin echter tegen.

Specifieke aandoeningen

Weitzman e.a. (1992) hebben onderzocht welke factoren mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van een hoog HDL-cholesterolgehalte. In totaal werden de gegevens van 46 personen met een hoog HDL-cholesterolgehalte onderzocht. Daarbij bleek dat 4 personen uit deze groep ranitidine gebruikten. De auteurs concluderen daaruit dat ranitidine mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van een hoog HDL-cholesterolgehalte.

Smith e.a. (1999) hebben een RCT uitgevoerd waarbij 35 vrijwilligers met een helicobacter pylori-infectie twee maanden lang 300 mg ranitidine/nacht of een placebo kregen. Binnen tien dagen na afloop van de ranitidine-inname ontstonden bij 59% van de personen in de ranitidine-groep opnieuw symptomen van een verstoorde spijsvertering; in de placebogroep was dit percentage slechts 14%. De auteurs concluderen dat na het stopzetten van een korte ranitidine-behandeling een verstoorde spijsvertering kan optreden. Omdat de verschijnselen na een paar dagen weer spontaan verdwijnen wordt aangeraden niet onmiddellijk weer met de behandeling te starten. Aanbevolen wordt te waarschuwen voor deze terugkomende verschijnselen.

In een case-controlstudie (Evans, 1998) werd onderzocht of er een relatie bestaat tussen het gebruik van H₂-antagonisten, waaronder ranitidine, en acute pancreatitis (alvleesklierontsteking). Daarbij werden patiënten met acute pancreatitis, opgenomen in het ziekenhuis, vergeleken met twee controlegroepen, te weten een algemene populatie en controles uit de zelfde huisartsenpraktijk als de cases. Uit deze studie kwam een relatie

tussen het gebruik van H₂-antagonisten en acute pancreatitis naar voren. Deze relatie werd minder sterk na het corrigeren voor verschillende factoren, maar verdween niet helemaal. Er was een verhoogd risico op acute pancreatitis wanneer de patiënt naast het ranitidinegebruik ook galstenen had of veel alcohol. De auteurs concluderen dat er bij de relatie tussen ranitidinegebruik en acute pancreatitis rekening moet worden gehouden met mogelijke andere factoren. Het is nog niet duidelijk welke factoren allemaal een rol spelen.

Rampello e.a. (1997) keken naar neurologische effecten die kunnen optreden na het stoppen met het gebruik van ranitidine. Het bleek dat alle 40 in het onderzoek betrokken patiënten die zes maanden ranitidine hadden gebruikt in een dosering van 200 mg/dag neurologische effecten ondervonden zoals angst, slapeloosheid, hoofdpijn en geïrriteerdheid. De verschijnselen verdwenen na hervatten van het gebruik van ranitidine, maar kwamen na stopzetten van de therapie weer terug.

In een Nederlands onderzoek van Laheij e.a. (2004) werd de relatie bestudeerd tussen het gebruik van maagzuurremmers en het optreden van longontsteking. Dit werd gedaan in een case-control design genest in een cohort van incidente gebruikers van maagzuurremmers. De cases waren alle personen met een longontsteking die maagzuurremmers hadden gebruikt of nog gebruikten. Uit het onderzoek blijkt dat het gecorrigeerde relatieve risico op een longontsteking voor huidige gebruikers van H₂-antagonisten 1,63 [1,07-2,48 95% betrouwbaarheidsinterval] was. Hierbij was geen onderscheid naar de dosering die gebruikt werd. De auteurs concluderen derhalve dat huidig gebruik van maagzuurremmers samenhangt met een verhoogd risico op longontsteking.

Interactie met alcohol

Om te onderzoeken in hoeverre er een interactie is tussen ranitidine en alcohol hebben Pipkin e.a. (1994) een literatuurstudie uitgevoerd. Ze hebben daarbij onderzocht of ranitidine invloed heeft op de alcoholconcentratie in het bloed. In totaal hebben ze 32 studies geïnccludeerd. In tien studies werd de alcoholconcentratie in het bloed gemeten wanneer alcohol en ranitidine werden ingenomen zonder dat er voedsel gebruikt werd en in 23 studies werd er wel voedsel ingenomen tijdens het gebruik van ranitidine en alcohol. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat ranitidine geen invloed heeft op de werking van alcohol in het lichaam wanneer 0,3 mg/ kg of meer alcohol wordt genomen. Er bleek een interactie te zijn tussen ranitidine en alcohol wanneer ranitidine een uur voor alcoholgebruik (0,15 g/kg) na een maaltijd werd gebruikt. Volgens de auteurs zijn deze veranderingen vergelijkbaar met alcoholinname na verschillende soorten voedsel en zijn kleiner dan het verschil tussen alcoholinname op een lege maag vergeleken met alcoholinname op een volle maag. De resultaten hebben volgens de auteurs geen klinische of sociale significantie.

Ziekenhuisopnames en mortaliteit

Lewis e.a (2002) deden een trendanalyse van de ziekenhuisopnames en mortaliteit ten gevolge van maagdarmcomplicaties tussen 1992-1999. In die jaren daalde het aantal ziekenhuisopnames voor maagzweren van 205 per 100.000 inwoners tot 165. Het aantal

mensen dat overleed aan maagzweren daalde van 7,7 naar 6 per 100.000. Voor maag- en andere bloedingen werden geen significante veranderingen in het aantal ziekenhuisopnames en overlijdens geconstateerd. De verkoop van maagzuurremmers hangt negatief samen met het aantal ziekenhuisopnames in verband met en overledenen aan maagzweren.

Beleid

Andersen en Schou (1991) bestudeerden de overgang van onder andere ranitidine als UR-geneesmiddel naar OTC-geneesmiddel in Denemarken (1989). Zij keken hierbij naar de vrijwillige meldingen van bijwerkingen. Het aantal meldingen voor ranitidine nam af, terwijl deze voor andere maagzuurremmers iets toenam. Slechts één van de meldingen voor ranitidine betrof zeker een melding van een negatief effect van ranitidine als zelfzorggeneesmiddel. De auteurs dragen een aantal verklaringen aan voor hun resultaten. Deze zijn naast het feit dat het gaat om vrijwillige meldingen ook dat de middelen relatief veilig zijn en het feit dat er ten tijde van het onderzoek nog maar weinig als OTC werd verkocht .

3.9 Acetylcysteïne

Acetylcysteïne wordt vooral gebruikt bij aandoeningen van de luchtwegen die gepaard gaan met de productie van taai slijm, zoals bronchitis en emfyseem. Acetylcysteïne maakt het slijm dunner waardoor het slijm gemakkelijker is op te hoesten. Het wordt derhalve gebruikt bij een productieve hoest (slijm-hoest). Acetylcysteïne is zonder recept verkrijgbaar onder de merknamen Bisolbruis en Fluimucil, en het merkloze Acetylcysteïne in de vorm van tabletten, drank, capsules, zuigtabletten en poeders (www.apotheek.nl, november 2004).

In de eerste zoekactie zijn drie systematische reviews en één case report gevonden. De drie systematische reviews gaan allemaal over normaal gebruik van acetylcysteïne. Uit alle drie de reviews komt naar voren dat acetylcysteïne bij normaal gebruik weinig negatieve effecten geeft (Stey e.a., 2000; Grandjean e.a., 2000; Lemy-Dubois e.a., 1980). Lemy-Dubois e.a. rapporteerden als negatief effect misselijkheid.

3.10 Broomhexine

Broomhexine kan worden gebruikt bij vastzittende hoest. Het maakt het taaislijm in de luchtwegen dunner, waardoor het slijm makkelijker is op te hoesten. Merknamen zijn Bisolvon, Streptuss bij vastzittende hoest, Hoestdrank of tablet bij vastzittende hoest en het merkloze Broomhexine. Broomhexine is verkrijgbaar in de vorm van tabletten, drank of druppels (www.apotheek.nl, november 2004).

Voor broomhexine zijn alleen studies gevonden over normaal gebruik. Het betreft vier RCT's. Deze zijn allemaal gevonden in de eerste zoekactie. Ook zijn twee case reports gevonden (zie tabellen in deel B).

De auteurs van alle vier RCT's komen tot de conclusie dat bij normaal gebruik broomhexine goed getolereerd wordt en slechts weinig negatieve effecten veroorzaakt. Dit geldt zowel bij kinderen (Azzollini e.a., 1990) als bij volwassenen met acute of chronische bronchitis en andere bronchopulmonaire aandoeningen (Bandera e.a., 1982; Mareels e.a., 1983; Lemy-Debois e.a., 1980). De negatieve effecten die gerapporteerd werden, waren onder andere misselijkheid en een verstoorde spijsvertering.

3.11 Loratadine

Loratadine is is een anti-allergiemiddel dat wordt gebruikt bij allergie, hooikoorts, langdurig ontstoken neusslijmvlies, ontstoken ogen door allergie en jeuk. Loratadine blokkeert de werking van histamine, de belangrijkste veroorzaker van de klachten bij een allergie. Het is zonder recept verkrijgbaar onder de merknamen Allerfre en Claritine en als het merkloze Loratadine. Het is te verkrijgen in de vorm van tabletten en in drank (www.apotheek.nl, november 2004).

In totaal zijn vier artikelen gevonden over negatieve gevolgen van loratidine. Deze zijn voortgekomen uit zoekactie 1 en gaan allemaal over effecten bij normaal gebruik. Monroe e.a. (1994) concluderen op basis van een systematische review van 11 onderzoeken dat loratidine bij normaal gebruik (10 mg/dag) goed verdragen wordt en dat de negatieve gevolgen vergelijkbaar zijn met die van een placebo. Ook Roman e.a. (1993) deden een systematische review en kwamen tot dezelfde conclusie. Kay e.a. rapporteren dat loratidine bij normaal gebruik geen negatieve effecten heeft op het centraal zenuwstelsel. Overigens zijn de twee laatste studies van zwakke kwaliteit en beschrijven zij niet het aantal geïncludeerde studies in hun reviews. Haria e.a. maakten een review van 15 studies waaraan zo'n 55.000 mensen met hooikoorts of allergische huidreacties deelnamen. Ook hierin werd gevonden dat loratidine in therapeutische doses goed verdragen wordt. Echter, deze auteurs voegen aan hun conclusie toe dat niet duidelijk is hoe de negatieve effecten voor bepaalde risicogroepen zijn (zoals mensen met hartafwijkingen) en in hoeverre deze mensen loratidine veilig kunnen gebruiken. Gerapporteerde negatieve gevolgen van loratidine in de vier geïncludeerde studies zijn onder andere vermoeidheid, een droge mond, hoofdpijn en slaperigheid.

3.12 Miconazol

Miconazol is een antischimmelmiddel dat wordt gebruikt bij schimmelinfecties van de huid, zwemmerseczeem en acne. Het middel beschadigt de celwand van de schimmel. Hierdoor sterft de schimmel af. Miconazol is verkrijgbaar onder de merknamen Daktarin, Dermacure en het merkloze Miconazolnitraat in de vorm van strooipoeder, crème, zalf en tinctuur. Miconazol wordt op de huid ook gebruikt in combinatie met een andere werkzame stoffen, onder de merknamen Daktacort en Acnecare en het merkloze Miconazol/hydrocortison (www.apotheek.nl, november 2004).

Voor miconazol werden in de eerste zoekactie vijf RCT's gevonden, welke allemaal gericht zijn op normaal gebruik van het middel. Vier van de vijf RCT's komen tot de conclusie dat miconazol bij normaal gebruik goed getolereerd wordt (Clerico e.a. 1987; Athow-Frost e.a., 1986; Avila e.a., 1985; Alomar e.a., 1992). Twee onderzoeken geven aan dat miconazol minder veilig in gebruik is dan respectievelijk sulconazol en sertaconazol (Woscoff e.a., 1986; Alomar e.a., 1992). In de studie van Woscoff e.a. werden twee van de 25 patiënten die miconazol gebruikten, uit de studie gehaald vanwege bijwerkingen. De ene patiënt vanwege ernstige kloofjes tussen vingers en tenen en de andere vanwege een gloeiende huid. In de studie van Alomar e.a. hadden 5 van 274 patiënten contactdermatitis als bijwerking.

3.13 Zelfzorgmiddelen algemeen

In de derde zoekactie hebben we expliciet gezocht op zelfzorgmedicatie. Dit leverde een aantal studies op die over (negatieve) effecten van zelfzorgmiddelen in het algemeen gaan alsmede over kennis en gebruik van zelfzorgmiddelen die weer negatieve gevolgen kunnen veroorzaken. In totaal hebben we 11 van dergelijke studies gevonden in de derde zoekactie. Daarnaast zijn er nog twee extra artikelen geïncludeerd. Eén hiervan handelde niet uitsluitend over zelfzorggeneesmiddelen, maar was wel interessant om op te nemen.

Ziekenhuisopnames en eerste hulp

Drie studies handelen over de relatie tussen geneesmiddelengebruik en ziekenhuisopnames of bezoek aan de eerste hulp. Beijer e.a. (2004) deden een meta-analyse van 68 observatiestudies met daarin 123.794 ziekenhuisopnames, waarvan 4,8% gerelateerd was aan de negatieve effecten van geneesmiddelen. In 30 studies waren NSAID's en andere pijnstillers geïncludeerd. Beijer e.a. richtten zich in hun studie vooral op het verschil tussen ouderen (65-plus) en jongeren. Bij ouderen komen geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname vaker voor dan bij jongeren: vier keer zo vaak. Twaalf studies onderzochten hoe vaak opname had kunnen worden voorkomen. Dat was bij 28,8% van de patiënten. Overigens maakten Beijer en De Blaey geen onderscheid tussen UR-middelen en zelfzorgmiddelen. Schoenemann e.a. (1998) deden dit wel. Zij onderzochten gegevens van 4032 patiënten waarvan er 135 (3,3%) opgenomen bleken te zijn als gevolg van geneesmiddelengebruik. Bij 17% van deze 135 patiënten gebeurde dit als gevolg van het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen; ouderen en vrouwen waren hierbij oververtegenwoordigd. Aspirine bleek het meest genomen middel te zijn. Lin en Lin (1993) deden in Taiwan een studie. In een periode van 10 maanden werden in een Taiwanees ziekenhuis 2.695 patiënten opgenomen waarvan 109 (4%) geneesmiddelgerelateerd was. Ook in deze studie waren ouderen hierbij oververtegenwoordigd. In totaal droegen 115 geneesmiddelen bij aan de ziekenhuisopnames, waarvan 22,6% NSAID's waren en 12,2% geneesmiddelen op kruidenbasis. Het betrof hier zowel gebruik op recept als als zelfzorg.

Ouderen

Hanlon e.a. (2002) onderzochten het verband tussen ongepast geneesmiddelengebruik bij ouderen enerzijds en sterfte en verslechtering van de functionele status anderzijds. Dit

deden zij in een cohortstudie onder 3.234 ouderen waarvan de meerderheid meerdere geneesmiddelen gebruikte. In totaal stierven tijdens de drie jaar follow-up 560 van deze ouderen. Van alle ouderen gebruikte 21,0% één of meer geneesmiddelen ongepast bijvoorbeeld middelen die met elkaar interacteren of een verkeerde dosering. Van alle ouderen gebruikte 28,0% één of meer geneesmiddelen die vermeden zouden moeten worden gezien het andere geneesmiddelengebruik of gezien de ziektes van de patiënt. Er bleek een significant effect van ongepast geneesmiddelengebruik op de verslechtering van de functionele status. Dit was overigens alleen maar bij mensen waarbij geneesmiddelen met elkaar of met een van hun andere aandoeningen interacteerden. Er was geen significant verband tussen ongepast geneesmiddelengebruik en sterfte.

Overdosering/vergiftiging

Chien e.a. (2003) onderzochten de aard en mate van onopzettelijke vergiftiging door zelfzorgmedicatie bij kinderen jonger dan 5 jaar in Australië. Zij gebruikten hiervoor zowel gegevens over telefoontjes van ouders naar het Victorian Poisons Information Center (PIC) als gegevens over medicatiegebruik en ziekenhuisopnames uit de Victorian Emergency Minimum Dataset (VEME). Van alle telefoontjes over vergiftiging van kinderen ging bijna 29% over vergiftiging door zelfzorgmiddelen. Paracetamol en hoestdrankjes waren de middelen waarover het vaakst gebeld werd. Van 1996 tot 2000 werden in de VEME 2482 cases van vergiftiging van kinderen door medicatie ontdekt. Van 1670 was duidelijk door welke medicatie dat kwam. Hiervan was 73,9% gecodeerd als zelfzorgmedicatie. Paracetamol en hoestmiddelen waren ook hier de meest voorkomende middelen.

Simon e.a. (1997) onderzochten de nauwkeurigheid van ouders bij het geven van de juiste dosering. Zij ondervroegen 100 ouders wiens kind was binnengebracht op de Eerste Hulp. Van deze ouders hadden er 77 hun kind in de afgelopen twee maanden een zelfzorggeneesmiddel gegeven. Van deze ouders gaf 40% hun kind de juiste dosering, 48% gaf een te lage dosering en 9% een te hoge dosering. Shah e.a. (2002) keken juist bij ouderen. Zij bestudeerden de middelen die ouderen gebruikten bij zelfmoordpogingen (in Engeland en Wales). Van de 1.864 ouderen die erin geslaagd waren door overdosis zelfmoord te plegen, gebruikte er 420 alleen paracetamol en 229 combineerden paracetamol met andere middelen.

Lo A e.a. (2003) deden onderzoek onder 95 patiënten die een overdosis hadden genomen. Hiervan gebruikte 45,2 een zelfzorggeneesmiddel, wat door ruim de helft daarvan gecombineerd werd met een voorgeschreven geneesmiddel. Jongeren gebruikten vaker zelfzorgmedicatie voor een opzettelijke overdosering dan ouderen; psychiatrische patiënten gebruikten juist minder zelfzorgmedicatie hiervoor. Buckley e.a. (1995) deden een prospectieve cohortstudie onder 1.596 patiënten die samen goed waren voor 1.969 ziekenhuisopnames in Newcastle als gevolg van zelfvergiftiging. Ook hier hoorde paracetamol tot de meest gebruikte middelen.

3.14 De kennis van gebruikers over zelfzorggeneesmiddelen

Hoewel er in dit onderzoek niet specifiek is gezocht naar literatuur over kennis van gebruikers van zelfzorggeneesmiddelen, zijn er toch in totaal negen artikelen uit de diverse zoekacties gekomen die zich op dit onderwerp richten. Gezien het belang van deze kennis, is gekozen om deze artikelen afzonderlijk in deze paragraaf te behandelen. In het kader van dit onderzoek is het van belang te zijn naar deze kennis te kijken, voornamelijk omdat een gebrek aan deze kennis bij gebruikers kan leiden tot het verkeerd gebruik van zelfzorgmedicatie. Dit kan leiden tot het (onnodig) optreden van negatieve effecten, onopzettelijke vergiftigingen en zelfs tot de ontwikkeling van ernstige lever- en nieraandoeningen. Deze paragraaf gaat daarom in op de kennis die gebruikers van zelfzorggeneesmiddelen hebben van de werking, de potentiële negatieve effecten die kunnen optreden, en de toxiciteit van deze middelen.

Kennis van zelfzorgmedicatie in het algemeen

De kennis en het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen was het onderwerp van studie van zowel Cham e.a. (2002) als Pathmakantan e.a. (1998). Bij het onderzoek van Cham e.a. (2002) werd een vragenlijst afgenomen bij 213 patiënten van 18 jaar en ouder, die op de spoedeisende hulp binnen kwamen. Resultaten betreffende het *gebruik* van zelfzorggeneesmiddelen geven weer dat 67% van de patiënten recentelijk NSAID's gebruikt had en 60% paracetamol. Resultaten betreffende *kennis* van deze middelen geven weer dat 58% van de patiënten de potentiële toxische interacties van het door hen gebruikte geneesmiddel kende, 61% kende de mogelijkheid van maagklachten, 18% wist dat aspirinegebruik geassocieerd is met astma, 32% wist dat NSAID's geassocieerd worden met nierversgiftiging en 32% wist dat paracetamol geassocieerd wordt met leververgiftiging. Uit deze resultaten concluderen de auteurs dat mensen slecht geïnformeerd zijn over het gebruik en de mogelijke negatieve effecten van zelfzorggeneesmiddelen, ondanks het vele gebruik.

In Ierland onderzochten Pathmakantan e.a. (1998) aan de hand van medische dossiers en een vragenlijst de frequentie van het gebruik van NSAID's en aspirine bij 360 patiënten die via de Accident en Emergency Department in het ziekenhuis terechtkwamen. Circa 5% van de patiënten gebruikten NSAID's (voornaamste indicatie: artrose en reumatoïde artritis), circa 25% gebruikten aspirine (voornaamste indicatie: cardiovasculaire profylaxe en hoofdpijn). Slechts 19% van deze patiënten was zich bewust van de mogelijke negatieve effecten van deze middelen.

Kennis van ouders bij het doseren van zelfzorgmedicatie voor hun kinderen

In de behandeling van koorts bij hun kinderen, zijn ouders lang niet altijd in staat de juiste dosering van een zelfzorggeneesmiddel te geven. Dit blijkt uit de onderzoeken van Goldman e.a. (2004) en Simon e.a. (1997). Beiden hebben gekeken naar de nauwkeurigheid en juistheid van de dosering gegeven door ouders van onder andere paracetamol.

In het onderzoek van Goldman e.a. (2004) zijn interviews afgenomen bij 213 ouders, wiens kinderen (in de leeftijd van 0-17 jaar) op de eerste hulp kwamen met koorts en in de voorafgaande 24 uur paracetamol hadden ingenomen. Het blijkt dat 47% van de ouders de juiste dosering paracetamol aan hun kinderen gaven, 12% gaf een te hoge dosering en 41% een te lage dosering. Het hoge percentage van onderdosering geeft aan dat ouders niet genoeg kennis hebben van hoe koorts bij kinderen te bestrijden met paracetamol. Tevens blijkt dat als de ouders succesvol geweest zouden zijn in het verlagen van de koorts, zij geen gebruik gemaakt zouden hebben van de eerste hulp.

Uit de antwoorden van een vragenlijst afgenomen bij 100 ouders die met hun kinderen op de spoedeisende hulp kwamen, zoals gedaan bij het onderzoek van Simon e.a. (1997), bleek dat 88% van de ouders in de afgelopen 2 maanden hun kind een zelfzorggeneesmiddel hadden gegeven, waarvan paracetamol het meest gebruikt was. Bij het testscenario waarbij ouders gevraagd werd de juiste dosering paracetamol af te meten gaf 43% hun kind de juiste dosering (waarvan 30% 'per ongeluk' de juiste dosering), 48% gaf een te lage dosering en 9% een te hoge dosering. Slechts 28% van de ouders was zich bewust van de mogelijke negatieve effecten van de gegeven middelen. Het blijkt dat ouders, door gebrek aan kennis, veelal niet accuraat zijn in het doseren van zelfzorggeneesmiddelen voor hun kinderen.

Jongeren

Ook de kennis die jongeren bezitten over zelfzorggeneesmiddelen is beperkt. Dit blijkt uit de onderzoeken van Gilbertson e.a. (1996) en Huott e.a. (1997).

Het gebruik van paracetamol, de beschikbaarheid en het zich bewust zijn van de toxiciteit van dit middel is het onderwerp van studie van Gilbertson e.a. (1996) onder 1147 jongeren. Aan de hand van een vragenlijst, afgenomen bij 582 Britse jongeren (13-16 jaar) en 565 Amerikaanse jongeren (12-19 jaar), vinden zij een grote beschikbaarheid (86-94% van de jongeren had paracetamol ter beschikking), een hoog gebruik (76-93% had in het afgelopen jaar paracetamol gebruikt) en weinig kennis van mogelijke negatieve effecten. Dit laatste blijkt uit het feit dat onder de Engelse jongeren 6% van de 13-jarigen en 22% van de 16-jarigen (een vergroting van kennis met de leeftijd) ziekte, braken en orgaanschade als juiste negatieve effecten kon aanmerken. Onder de Amerikaanse jongeren werd precies het tegengestelde gezien: 18% van de 12-jarigen en 2% van de 17-jarigen gaven het juiste antwoord. Hetzelfde patroon werd gezien bij het noemen van schade aan lichaamsdelen en/of organen als mogelijk negatief effect van paracetamol. Beide groepen jongeren maken tevens een overschatting van de hoeveelheid paracetamol die nodig is om letsel toe te brengen of dodelijk te zijn, ofwel: zij denken dat er meer voor nodig is dan daadwerkelijk het geval is. Al deze factoren hebben invloed op het gebruik van paracetamol door jongeren als middel voor zelfvergiftiging.

Huott e.a. (1997) onderzochten met behulp van een vragenlijst de kennis van zelfzorggeneesmiddelen van 203 jongeren (13-18 jaar) die zich bij de Eerste Hulp hadden gemeld in twee ziekenhuizen in Amerika. Opnieuw blijkt dat veel jongeren niet goed op de hoogte zijn van de potentiële gevaren van zelfzorgmiddelen: het merendeel herkent onder andere paracetamol (57% van de jongeren), aspirine (63% van de jongeren) en antihistamine (46% van de jongeren) niet als mogelijk dodelijk bij overdosis en denkt ten

onrechte van onder andere ibuprofen (51% van de jongeren), anticongestiemiddelen (45% van de jongeren) en antacida (21% van de jongeren) dat deze middelen wel dodelijk kunnen zijn in geval van overdosis. De auteurs concluderen dat het alarmerend is dat veel jongeren van bepaalde zelfzorggeneesmiddelen denken dat deze geen mogelijke gevaren met zich meebrengen.

Onopzettelijke vergiftiging

Onopzettelijke vergiftigingen als gevolg van een gebrek aan kennis van zelfzorgmedicatie werden gevonden in het onderzoek van McNicholl e.a. (1992). Zij richtten zich op het aantal onopzettelijke vergiftigingen dat bij de spoedeisende hulp binnen kwam. Uit hun prospectieve studie, waaraan 66 patiënten hebben deelgenomen, kwam naar voren dat 67% van de patiënten die een overdosis hadden ingenomen zich niet bewust waren van de toxiciteit van het ingenomen middel. Paracetamol werd het vaakst ingenomen (door 38 patiënten). 30% van de patiënten gaf aan het middel niet ingenomen te hebben als zij zich bewust waren geweest van de mogelijke gevaren van een overdosis. Dit geeft volgens de auteurs aan dat een groter bewustzijn van de toxiciteit van geneesmiddelen tot een afname in het voorkomen van onopzettelijke overdoses kan leiden.

Gastrointestinale complicaties

Het voorkomen van gastrointestinale complicaties als negatieve effecten van gebruik van NSAID's en/of aspirine was het onderwerp van studie bij Singh (2000) en Cebollero-Santamaria e.a. (1999). Beiden onderzochten of gebruikers van deze middelen zich bewust waren van het mogelijk optreden van deze negatieve effecten.

Singh (2000) onderzocht, door middel van een prospectieve observationele cohort studie onder 12.000 patiënten met reumatoïde artritis (RA) of artrose, het voorkomen van gastrointestinale complicaties als gevolg van het gebruik van zowel voorgeschreven als zelfzorg NSAID's. Uit het onderzoek blijkt dat regelmatig NSAID-gebruik door RA-patiënten een verhoogd risico (factor 3,5 bij ibuprofen, factor 4 bij aspirine) geeft op ernstige gastrointestinale complicaties, zoals maagbloedingen en maagzweren. Veel gebruikers zijn zich hiervan niet bewust, mede doordat er zich voorafgaand geen duidelijke symptomen voordoen. Het vele gebruik van NSAID's en de onderschatting van het risico geeft het grote belang aan van goede voorlichting van gebruikers van deze middelen. Cebollero-Santamaria e.a. (1999) richtte zich op de oorzaken van maagbloedingen, en dan specifiek bij ouderen. Zij includeerden 84 patiënten van 65 jaar en ouder, allen met een maagbloeding. NSAID-gebruik was gevonden bij 63 patiënten (75%), waarvan 95% zelfzorg NSAID's gebruikte. Zij concluderen dat NSAID's de belangrijkste oorzaak zijn van maagbloedingen. Dit onderstreept voor de auteurs het belang van betere voorlichting van ouderen over de gevaren die NSAID-gebruik met zich meebrengt.

Zoals blijkt uit elk van bovenstaande beschreven onderzoeken bezitten weinig mensen voldoende kennis over de zelfzorggeneesmiddelen die zij gebruiken. Zowel jongeren als ouderen zijn niet goed op de hoogte van de potentiële gevaren die deze middelen met zich meebrengen.

4 Samenvatting en discussie

4.1 Inleiding

Dit onderzoek beschreef de resultaten van drie gerichte literatuursuccesses op het gebied van zelfzorggeneesmiddelen. Hierbij stonden mogelijke negatieve effecten van het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen centraal. Dit hoofdstuk begint met een samenvatting van achtergrond en de opzet van het onderzoek. Vervolgens worden de belangrijkste gevonden negatieve effecten van (verkeerd) gebruik van geneesmiddelen op een rijtje gezet en geplaatst tegen een bredere achtergrond. Hierbij wordt ook ingegaan op de beperkingen van het onderzoek en de consequenties die dit heeft gehad voor de onderzoeksresultaten. Zo hebben de zoekacties niet alles wat op dit terrein bekend is naar boven gehaald. Een aantal van deze “witte vlekken” zal aangegeven worden. Paragraaf 4.5 geeft een conclusie.

4.2 Achtergrond en vragen van het onderzoek

De meeste mensen kopen hun zelfzorggeneesmiddelen bij apotheker of drogist (Van der Schee e.a., 2004; www.neprofarm.nl). Hier liggen de zelfzorggeneesmiddelen meestal achter de toonbank. Sinds 2002 mogen de producten ook in schappen liggen (Lelie-van der Zande 2003). Tot op heden moet er in de winkel een deskundige aanwezig zijn, die vragen van de consument kan beantwoorden. Het kabinet heeft echter plannen om de verkrijgbaarheid van zelfzorggeneesmiddelen te verruimen door deze voorwaarde te laten vervallen. Dit zou betekenen dat iedereen die bij de Kamer van Koophandel staat ingeschreven geneesmiddelen kan gaan verkopen. De kabinetsplannen gaan uit van de assumptie dat de consument zelf de toepasbaarheid van zelfzorggeneesmiddelen kan beoordelen op basis van informatie op de verpakking en in de bijsluiter, weet hoe de middelen goed te gebruiken en, indien dit niet het geval is, actief op zoek gaat naar informatie. Het is echter de vraag of dit altijd zo zal zijn en of consumenten op de hoogte zijn van eventuele gezondheidsschade door verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen. Het in dit rapport beschreven onderzoek richt zich naast eventuele gezondheidsschade door normaal gebruik op gezondheidsschade door verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen. Dit is gedaan op basis van een literatuuronderzoek.

Dit rapport beschrijft de resultaten van een aantal literatuursuccesses. In deze successes werd gezocht naar negatieve effecten van (verkeerd) gebruik van zelfzorggeneesmiddelen. De vragen die aan het onderzoek ten grondslag lagen, waren:

1. Welke negatieve gevolgen van (verkeerd) gebruik van zelfzorggeneesmiddelen worden gerapporteerd in de literatuur?
2. Wat is er bekend in de literatuur over de mate waarin negatieve effecten van zelfzorggeneesmiddelen vóórkomen?

4.3 Literatuursearches

4.3.1 *Uitvoering*

Omdat er veel zelfzorggeneesmiddelen in de handel zijn, is besloten een selectie te maken van vijftien veel verkochte zelfzorggeneesmiddelen. Deze middelen zijn geselecteerd uit de 20 zelfzorggeneesmiddelen die, in termen van kilogram actief bestanddeel, het meest worden verkocht in Nederland. Voor deze middelen zijn steeds drie zoekacties gedaan:

- Zoekactie 1: negatieve effecten van gebruik van zelfzorggeneesmiddelen
- Zoekactie 2: negatieve effecten van verkeerd gebruik van geneesmiddelen
- Zoekactie 3: als 2, met uitgebreidere zoektermen voor mogelijk negatieve effecten

Allereerst zijn lijsten met referenties gescreend door een onderzoeker. Bij twijfel over de geschiktheid van de referentie voor dit project is het abstract en eventueel het volledige artikel doorgelezen. Bij een ruime steekproef referenties (ongeveer 20%) is de inclusie door een tweede onderzoeker gecontroleerd. Ook is bij twijfel over inclusie steeds een tweede onderzoeker geraadpleegd. Een aantal studies die we van de opdrachtgever kregen of die we via andere artikelen vonden, kwam niet uit de zoekacties naar voren of kwam naar voren in zoekacties waarbij het aantal gevonden artikelen de 30.000 ruim overschreed. Besloten is de relevante extra artikelen die niet uit zoekacties naar voren kwamen, wel te includeren.

4.3.2 *Discussie over searches*

Niet alle mogelijke literatuur is naar voren gekomen. In de eerste zoekactie zijn vooral reviews, RCT's en case-control studies geïncludeerd. Wanneer voor een bepaald middel voldoende reviews gevonden werden, is niet verder gezocht naar oorspronkelijke studies. Dit betekent dat bepaalde negatieve effecten van normaal gebruik, zoals die bijvoorbeeld wel in het Farmacotherapeutisch Kompas staan, niet in dit onderzoek naar voren zijn gekomen, namelijk als er geen review van was en er voor het betreffende middel (bijvoorbeeld paracetamol) al voldoende reviews gevonden waren. Daarnaast is het zo dat, omdat onze eerste zoekactie sterk gebaseerd was op de richtlijnen van Cochrane, daaruit veel (reviews over) RCT's naar voren zijn gekomen. Er is echter een discussie gaande over het nut van RCT's om bijwerkingen in kaart te brengen. Vandembroucke (2004) brengt dit duidelijk onder woorden. Hij stelt dat individuele RCT's vaak niet in staat zijn bijwerkingen te ontdekken, vooral als deze zeldzaam zijn of pas na langere tijd optreden. Reviews van RCT's hebben volgens hem ook hun beperkingen: RCT's zijn vaak moeilijk onderling vergelijkbaar en daardoor zijn systematische vergelijkingen moeilijk. Bovendien zullen bijwerkingen in systematische reviews niet naar voren komen omdat "no randomised evidence" exists. RCT's geven, aldus Vandembroucke, wellicht wel inzicht in de baten van geneesmiddelen maar niet in de schadelijke effecten. Hij pleit voor een samenwerking tussen RCT's en observationeel farmaco-epidemiologisch onderzoek. Dit laatste type onderzoek is beter in staat negatieve effecten van geneesmiddelen in kaart te brengen. Dit betekent dus dat met de ons gekozen methode niet alle mogelijke negatieve effecten van gebruik van zelfzorggeneesmiddelen naar voren zijn gekomen. Overigens is in de derde zoekactie het Cochrane model losgelaten en

is gezocht naar alle typen onderzoek. Hierbij is de focus gelegd op *verkeerd* gebruik van zelfzorggeneesmiddelen en eventuele consequenties daarvan. Verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen kan sowieso niet met RCT's in kaart gebracht worden. Dit vanwege het feit dat het ethisch niet verantwoord is mensen geneesmiddelen opzettelijk verkeerd te laten gebruiken. Wel moest deze zoekactie ingeperkt worden met de term "OTC" vanwege de grote aantallen "hits" die de zoekactie anders opleverde. Dit leidde er echter wel toe dat van de gevonden hits een groter aandeel werd geïncludeerd dan in de eerste twee zoekacties het geval was.

Ondanks de bovengenoemde beperkingen heeft het onderzoek een aantal interessante gevolgen van gebruik van zelfzorggeneesmiddelen opgeleverd. Deze worden in de volgende paragraaf besproken. Tevens zal in deze paragraaf een aantal witte vlekken van het onderzoek aan de orde komen.

4.4 Discussie van de resultaten van het onderzoek

Deze paragraaf gaat in op de belangrijkste resultaten van het onderzoek. Omdat de focus van dit onderzoek ligt op *negatieve effecten* van zelfzorggeneesmiddelen zal deze paragraaf daarvan een samenvatting geven: welke negatieve effecten zijn gevonden? Hoe sterk zijn deze? Bij wie zijn ze gevonden? Daarnaast zal aangegeven worden in welk kader de resultaten gezien moeten worden. En vermeld zal worden waar – volgens twee deskundigen – ons onderzoek witte vlekken vertoont.

4.4.1 Paracetamol

Paracetamol is het meest verkochte zelfzorggeneesmiddel in Nederland. In de jaren 80 van de vorige eeuw zijn er vele discussies geweest welke pijnstillers nu gebruikt moest worden: paracetamol of aspirine. Uiteindelijk heeft paracetamol zich een sterke positie verworven. Hoewel het een relatief veilig geneesmiddel is, hebben we in ons onderzoek een aantal negatieve effecten gevonden van het gebruik ervan. Kader 4.1 geeft deze weer. Paracetamol lijkt bij overmatig of gecombineerd gebruik te kunnen leiden tot maagdarmcomplicaties, nieraandoeningen en leveraandoeningen. Bij normale doseringen laat paracetamolgebruik slaperigheid als bijwerking zien evenals duizeligheid en hoofdpijn.

Paracetamol speelt een grote rol bij vergiftiging, al dan niet opzettelijk. In het Verenigd Koninkrijk is paracetamol het meest gebruikte middel bij zelfmoordpogingen en de rol van paracetamol hierin lijkt nog verder te groeien (Townsend, 2001). Een aantal studies onderzocht het verband tussen de beschikbaarheid van paracetamol en het aantal (zelf)vergiftigingen of zelfmoorden. De gegevens uit die onderzoeken zijn niet eenduidig. Toch lijkt het erop dat de beschikbaarheid van paracetamol invloed heeft op het aantal vergiftigingen c.q. zelfdodingen (Gunell e.a., 2000, Balit e.a., 2002, Kisely e.a., 2003, Hawton e.a. 2001).

Kader 4.1 Resultaten uit geïncludeerde studies die een negatief effect van gebruik van **paracetamol** te zien gaven

Normaal gebruik

- Gecombineerd gebruik van paracetamol met andere preparaten zoals aspirine verhogen de risico's op complicaties in het bovenste deel van het maagdarmkanaal. (Garcia Rodriguez)
- Paracetamol heeft een versterkende werking op het bloedverdunnende middel warfarin (Shek)
- Maagdarmbloedingen als gevolg van gebruik van paracetamol (8-12,5 mg/kg lichaamsgewicht) komen voor bij 17 op 100.000 kinderen; 1.4% van de kinderen met koorts die paracetamol gebruiken, worden in het ziekenhuis opgenomen (Goldman)
- Aantal cases gevonden van paracetamolvergiftiging bij pasgeborenen door gebruik van de moeder tijdens de zwangerschap (Arana)
- Paracetamol leidt in normale doses tot slaperigheid (Li Wan Po)
- Tien procent van de paracetamol gebruikers (die 1-30 dagen de maximaal aanvaardde dosis innemen) rapporteert negatieve gevolgen zoals duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn

Verkeerd gebruik en beschikbaarheid

- Bij hoge doseringen geeft paracetamol een verhoogd risico op maagbloedingen (RR=3,7). (Garcia Rodriguez)
- Overmatig gebruik van paracetamol kan leiden tot nieraandoeningen (Rahman; Segasothy, Kanachuvesiri)
- Overdosering van paracetamol leidt tot leverproblemen (Schiodt, Broughan, Withcomb); chronisch alcoholgebruik kan dit versterken (Broughan, Schiodt)
- Paracetamol speelt een grote rol bij zelfvergiftigingen in het Verenigd Koninkrijk (Kelly; Hawton); in 1997 werd de helft van de "geneesmiddelenvergiftigingen" veroorzaakt door paracetamol (Townsend)
- In Engeland en Wales worden jaarlijks 150 doden en 30.000 ziekenhuisopnamen toegeschreven aan een overdosis paracetamol (Neeleman)
- Verkleining van de verpakkingen waarin paracetamol verkocht wordt, leidde in het VK tot een vermindering van het aantal zelfvergiftigingen (Hawton, Robinson); in Australië leidde een minder ruime beschikbaarheid niet tot afname van het aantal zelfvergiftigingen met paracetamol (Kisely)
- In landen waar de verkrijgbaarheid van paracetamol groter is (grotere verpakkingen, meer plaatsen), liggen de zelfmoordpercentages als gevolg van paracetamol-overdosering hoger dan in andere landen (Gunell)

Voor een aantal van deze bevindingen is volgens twee deskundigen meer evidence dan wij gevonden hebben. Dit geldt bijvoorbeeld voor paracetamolvergiftiging, voor leverbeschadiging door paracetamol (met name ook bij alcoholisten) en voor effecten van veranderingen in beleid ten aanzien van de beschikbaarheid van paracetamol. Een onderwerp waarover we in onze studie geen referenties hebben gevonden en wat

momenteel veel aandacht krijgt, is de geneesmiddelgeïnduceerde hoofdpijn. Belangrijke veroorzakers zijn pijnstillers, waaronder paracetamol. De NHG-Standaard Hoofdpijn (Kruisingh Neven e.a., 2004) zegt hierover: “Middelengeïnduceerde hoofdpijn wordt gekenmerkt door chronische hoofdpijnklachten met een specifiek beeld waarin geen patroon herkend kan worden. Het moet ernstig overwogen worden indien de hoofdpijn gedurende 15 of meer dagen per maand aanwezig is, terwijl tevens analgetica worden gebruikt. Analgetica die deze hoofdpijn kunnen induceren zijn: paracetamol of NSAID’s drie of meer dagen per week, triptanen twee of meer dagen per week, of ergotamine een of meer dagen per week”.

4.4.2 NSAID’s

Als er middelen zijn die om hun bijwerkingen bekend staan, dan zijn het wel de NSAID’s. Recentelijk nog werd een nieuwe NSAID, de cox-2 remmer rofecoxib, van de markt gehaald door de fabrikant vanwege een verhoogd risico op een aantal hart-en vaataandoeningen bij langdurig gebruik (zie bijvoorbeeld <http://nhg.artsennet.nl>). NSAID’s zijn als zelfzorggeneesmiddelen in lagere doses verkrijgbaar dan wanneer zij op recept voorgeschreven worden. Echter, wanneer mensen er (daarom) meer van gaan nemen, dan is de kans op bijwerkingen toch aanwezig. Iets dergelijks deed zich voor na de introductie van de cox-2 remmers. Omdat deze middelen beschouwd werden veilig te zijn wat betreft maagdarmcomplicaties werd er meer van voorgeschreven en gebruikt, waardoor het aantal maagbloedingen juist toenam (BMJ, 2004; 328:1415).

Uit onze zoekacties kwamen veel studies naar voren die maagdarmcomplicaties ten gevolge van NSAID-gebruik meldden, ook wanneer deze middelen als zelfzorgmiddel werden gebruikt of in zelfzorgdoseringen (kader 4.2). Daarnaast vonden we studies die rapporteerden over nieraandoeningen en hart- en vaataandoeningen. Van alle geneesmiddelgeïnduceerde ziekenhuisopnames zorgen NSAID’s (inclusief aspirine) voor een derde deel. Ouderen zijn kwetsbaarder, evenals mensen die bepaalde vormen van comorbiditeit hebben.

Kader 4.2 Resultaten uit geïncludeerde studies die een negatief effect van gebruik van NSAID's te zien gaven

Normaal gebruik

- NSAID's hebben als belangrijke bijwerking maagdarmcomplicaties; dit geldt ook voor NSAID's die in de vorm van zelfzorg gebruikt worden (Thomas)
- In zelfzorgdoseringen is het relatief risico op maagdarmklachten twee keer zo hoog als bij niet-gebruik (Tarone)
- Zelfzorg-NSAID's hebben een groot aandeel (76%) in het aantal maagbloedingen dat optreedt als gevolg van NSAID-gebruik (Wilcox)
- Kortdurend NSAID-gebruik (< 1 week) kan een belangrijke factor zijn bij het ontwikkelen van maagzweegerelateerde bloedingen
- Ouderen die NSAID's gebruiken hebben een groter risico op maagzweren met bloeding (Hawkey)
- 60% van de ouderen die een maagbloeding hebben, gebruikt NSAID's. Van deze NSAID-gebruikers met een maagbloeding gebruikt 95% het in de vorm van zelfzorg (Cebollero)
- Het risico op hartfalen is groter bij patiënten die NSAID's gebruiken t.o.v. niet-gebruikers (rr=1,6), het relatief risico is nog hoger in de eerste maand NSAID gebruik (rr=2,1) en weer hoger voor mensen die co-morbiditeit hebben (rr=2,9) of die meer NSAID's naast elkaar gebruiken (rr=3,6) (Garcia Rodriguez)
- Dagelijks gebruik van NSAID's geeft een verhoogd risico op chronische nierziekte (rr=2,1 t.o.v. niet-gebruik); dit effect is sterker voor 65-plussers (Sandler; Elseviers)
- Ibuprofen is betrokken bij 3% van de ziekenhuisopnames als gevolg van geneesmiddelengebruik, naproxen bij 0,4% (Pirmohamed)
- Alcoholisten die naproxen gebruiken hebben een hoger relatief risico op maagdarmbloedingen dan mensen die aan geen van beide kenmerken voldoen (rr=6,5)

Ook wat betreft de NSAID's hebben we een aantal zaken niet terug gevonden in de resultaten van onze zoekacties. Een van de geraadpleegde deskundigen noemde de volgende onderwerpen:

- de relatie tussen NSAID-gebruik en verschillende allergische klachten waaronder astma en huidreacties zoals urticaria alsmede anafylactische reacties;
- NSAID-gebruik en geneesmiddelafhankelijke hoofdpijn;
- Enkele veel voorkomende interacties van NSAID's met bijvoorbeeld coumarinen en SSRI's die de kans op bloedingen vergroten;
- Een reeks echt zeldzame bijwerkingen zoals bloedbeeldafwijkingen en leveraandoeningen.

4.4.3 Aspirine

Aspirine is al meer dan een eeuw op de markt en in die tijd is het middel zeker niet onomstreden geweest. Zo vond in de jaren 80 in de Verenigde Staten een gerichte

campagne plaats om te waarschuwen voor aspirinegebruik bij kinderen omdat het middel het syndroom van Reye kan veroorzaken (zie ook Autret-Leca e.a.), een aandoening waaraan kinderen sterven. Hoewel de aandoening niet vaak voorkomt, is deze wel eenvoudig te voorkomen, namelijk door in plaats van aspirine paracetamol te gebruiken. Dit alles maakt duidelijk dat “het aspirientje” minder onschuldig is dan wel wordt gedacht. Dit blijkt ook uit een aantal onderzoeken die we in onze searches gevonden hebben. Zo kan aspirinegebruik astma induceren, het risico op maagdarmklachten, hersenbloedingen en nieraandoeningen verhogen en leiden tot ziekenhuisopnamen (kader 4.3). Ook hier geldt dat we met de door ons uitgevoerde searches niet alle literatuur hebben gevonden. Zo hebben we maar één studie over het syndroom van Reye. Ook zijn er geen studies gevonden over door aspirine geïnduceerde hoofdpijn.

Kader 4.3 Resultaten uit geïncludeerde studies die een negatief effect van gebruik van **aspirine** te zien gaven

Normaal gebruik

- Het risico op maagdarmklachten is hoger bij aspirinegebruikers dan bij mensen die geen aspirine gebruiken (García Rodriguez; Derry, Brazer, Laporte, Hallas, Fries, Sorensen); dit geldt mede bij lage doseringen. Het geldt ook voor NSAID's die in de vorm van zelfzorg gebruikt worden (Thomas)
- Kortdurend aspirinegebruik (< 1 week) kan een belangrijke factor zijn bij het ontwikkelen van maagzweergelateerde bloedingen; van de aspirinegebruikers met een maagzweergelateerde bloeding gebruikte 35% het als zelfzorgmiddel (Wilcox)
- Aspirine kan astma induceren bij volwassenen (3-21% van de astmagevallen is aspirine geïnduceerd) en bij kinderen (2-5% van de gevallen) (Jenkins)
- Het risico op hersenbloedingen is groter bij aspirinegebruikers dan bij niet-gebruikers (incidenties resp 2,6% en 1,2%)
- Aspirine is betrokken bij 18% van de ziekenhuisopnames als gevolg van geneesmiddelengebruik; dit geldt vooral voor lage doseringen (Pirmohamed)
- In combinatie met warfarin levert aspirine een verhoogd risico op zowel grote als kleine bloedingen bij mensen met hartaandoeningen (Loewen)
- Gebruik van aspirine tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij kinderen (Van Marter)
- Kans op Reye's syndroom is groter bij kinderen die aspirine gebruiken (Autret-Leca)

Verkeerd gebruik en beschikbaarheid

- Acute of chronische aspirinevergiftiging kan leiden tot nierschade (D'Agati, Rahman, Segasothy)
- Overmatig gebruik van aspirine's kan leiden tot maagzweren (Hirshowitz; Lanas)
- In het Verenigd Koninkrijk leidde het verkleinen van de verpakkingen waarin aspirine verkocht werden tot een afname in het aantal genomen overdoses aspirine en tot een afname in het aantal fatale aspirinevergiftigingen (Hawton)

4.4.4 *Maagmiddelen*

Zowel antacida als H2-antagonisten zijn op de markt als zelfzorggeneesmiddel. In onze zoekacties vonden we weinig negatieve effecten van beide soorten maagmiddelen, zeker in vergelijking met de negatieve effecten die we vonden voor de verschillende pijnstillers. Wel noemen de deskundigen een aantal punten die we met onze zoekacties gemist hebben. Zo zijn er bij normaal gebruik van antacida ook lichte bijwerkingen zoals maagdarm-irritatie en verstopping. Bij overmatig gebruik kunnen nierstenen ontstaan. Daarnaast heeft calciumcarbonaat invloed op de absorptie van andere geneesmiddelen, zoals bifosfonaten, middelen die bij osteoporose worden gebruikt. Wanneer calciumcarbonaat en bifosfonaten door dezelfde persoon gebruikt worden, moet deze er rekening mee houden dat de beide middelen niet op hetzelfde moment van de dag worden geslikt. Daarnaast leverden de zoekacties geen informatie op over het bekende gegeven dat gebruik van maagmedicatie maagzweren of zelfs maagkanker kan maskeren.

Kader 4.4 Resultaten uit geïncludeerde studies die een negatief effect van gebruik van **maagmiddelen (antacida en ranitidine)** te zien gaven

Normaal gebruik

- Antacida interacteren met bepaalde soorten antibiotica, quinidine, ketoconazol en orale corticosteroiden (Sadowski)
- Werking van bepaalde antibiotica wordt minder bij gebruik antacida (Campbell)
- Het gebruik van het antacidum calciumcarbonaat vermindert de opname van ijzer in het bloed (Pruchnicki)
- Het gebruik van de H2-antagonist ranitidine heeft een relatie met het optreden van acute pancreatitis (alveesklierontsteking) (Evans)
- Stoppen na langdurig (6 maanden) gebruik van ranitidine kan leiden tot neurologische effecten zoals angst, slapeloosheid, hoofdpijn en geïrriteerdheid (Rampello)
- Gebruik van maagzuurremmers hangt samen met een verhoogd risico op longontsteking (Laheij)

Verkeerd gebruik en beschikbaarheid

- Bij hoge doseringen leidt antacidagebruik bijvoorbeeld tot obstipatie, boeren, winderigheid en maagzwellings (Maton)

4.4.5 *Overig*

Voor de overige middelen in de studie hebben we weinig negatieve effecten gevonden (zie kader 4.5). Ook hier melden de deskundigen dat deze er wel degelijk kunnen zijn. Wat betreft loratadine en andere vrij verkrijgbare antihistaminica geldt dat deze nauwelijks versuffend zijn in een normale dosering. Echter, bij overmatig gebruik en bijvoorbeeld in combinatie met andere antihistaminica of in combinatie met andere versuffende middelen zoals antidepressiva en benzodiazepinen, kan het effect op rijvaardigheid en reactievermogen versterkt worden. Wat betreft miconazol wordt opgemerkt dat hiertegen resistentie kan ontstaan, waardoor het middel niet meer werkt.

Kader 4.5 Resultaten uit geïnccludeerde studies die een negatief effect van gebruik van **de overige middelen in deze studie** te zien gaven

Normaal gebruik

- Het anti-allergiemiddel *loratidine* heeft als bijwerkingen vermoeidheid, slaperigheid, hoofdpijn en een droge mond (Haria)
- Het antischimmelmiddel *micanazol* is minder veilig in gebruik dan sulconazol en sertaconazol). Bijwerkingen zijn ernstige kloofjes tussen vingers en tenen, gloeiende huid en contactdermatitis. (Woscoff; Alomar)

Tot slot laat kader 4.6 nog een aantal bevindingen zien van studies die meer in het algemeen over gebruik van zelfzorgmedicatie gingen. Hieruit komt naar voren dat zelfmedicatie niet altijd goed gebruikt wordt, wat gevolgen kan hebben als ziekenhuisopname en vergiftiging.

Kader 4.6 Resultaten uit geïnccludeerde studies die een negatief effect van gebruik van **zelfzorggeneesmiddelen** te zien gaven

Verkeerd gebruik

- Bij 17% van de mensen die als gevolg van geneesmiddelengebruik in het ziekenhuis in Duitsland worden opgenomen, is dit vanwege verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen (Schoenemann)
- In driekwart van gevallen waarin een geneesmiddelenvergiftiging bij kinderen in Australië werd vermeld, ging het om een vergiftiging door zelfzorgmedicatie (Chien)
- Van 77 ouders wiens kind op de eerste hulp was binnengebracht en die zelfmedicatie hadden gebruikt gaf 48% van de ouders het kind een te lage dosering en 9% gaf een te hoge dosering (Simon)
- Jongeren gebruiken vaker zelfzorgmedicatie voor opzettelijke overdosering dan ouderen (Lo A)

4.5 Conclusie

(Verkeerd) gebruik van zelfzorggeneesmiddelen kan negatieve effecten hebben

Deze literatuurstudie rapporteert verschillende negatieve gevolgen van het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen. Dit zijn zowel gevolgen van normaal gebruik als van verkeerd gebruik. Bekende voorbeelden zijn maagbloedingen ten gevolge van het gebruik van NSAID's en het optreden van leveraandoeningen bij chronisch gebruik van paracetamol. Andere voorbeelden zijn vergiftigingen door overmatig gebruik van paracetamol, ziekenhuisopnames van kinderen met koorts als gevolg van over- of juist onderdosering van koortsremmende middelen en het optreden van ontwenningsverschijnselen na langdurig gebruik van de maagzuurremmer ranitidine. Daarnaast noemen twee

deskundigen op het terrein nog een aantal negatieve gevolgen die uit onze zoekacties niet naar voren zijn gekomen. Voorbeelden daarvan zijn de geneesmiddelfhankelijke hoofdpijn, die kan optreden bij veelvuldig gebruik van pijnstillers, het maskeren van maagzweren door gebruik van antacida en het de mogelijke onderdiagnostiek van maagkanker door gebruik van zelfzorg-maagmedicatie. Belangrijke risicogroep lijken ouderen. Zij gebruiken vaak meerdere geneesmiddelen naast elkaar, waaronder zelfzorggeneesmiddelen. Hun arts is hiervan niet altijd op de hoogte. Bovendien is de gezondheid van ouderen kwetsbaarder.

Wat uit dit onderzoek minder duidelijk naar voren gekomen is, is de mate waarin negatieve gevolgen van verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen voorkomen. Dat ze er zijn moge duidelijk zijn. Zo geldt voor de meest gebruikte zelfzorgmiddelen NSAID's en aspirine dat deze bijwerkingen en wisselwerkingen kunnen hebben bij normaal gebruik. Hoewel de kans hierop voor de individuele gebruiker relatief klein is, kan een toename van het gebruik op populatieniveau tot een groot aantal negatieve gevolgen leiden waarbij met name maagschade, allergische reacties, nieraandoeningen en het grote aantal wisselwerkingen met andere geneesmiddelen in het oog springen. Meer onderzoek naar het voorkomen van deze problemen bij deze groep middelen naar aanleiding van OTC gebruik lijkt gewenst. Zeker omdat deze middelen vaak in de vorm van zelfmedicatie worden genomen. NSAID's, bijvoorbeeld, hebben een belangrijk aandeel in het aantal geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames en zij worden voor een aanzienlijk deel als zelfmedicatie genomen. Bovendien komt een studie die we geïnccludeerd hebben expliciet naar voren dat een dat 17% van de ziekenhuisopnames als gevolg van geneesmiddelengebruik kan worden toegeschreven aan zelfzorggeneesmiddelen (Schoenemann e.a., 1998). Bij vergiftigingen van kinderen als gevolg van geneesmiddelengebruik bleek het in 74% van de gevallen waar het geneesmiddel bekend was te gaan om zelfmedicatie (Chien e.a., 2003).

Mogelijke oorzaken voor verkeerd gebruik : onwetendheid van consumenten en beschikbaarheid

Bij zelfzorg met geneesmiddelen bestaat het gevaar op verkeerd gebruik. Dit is zeker niet altijd opzettelijk. Onwetendheid bij consumenten lijkt een belangrijke aanleiding te zijn. Zo geven ouders hun kinderen met koorts soms een te hoge of juist een te lage dosering paracetamol en blijken consumenten desgevraagd niet op de hoogte van de toxische eigenschappen van paracetamol. Hoewel deze studies waaruit dit naar voren kwam geen betrekking op Nederland hebben, is er geen aanwijzing dat de Nederlandse consument zichzelf beter informeert dan consumenten in het buitenland. De in de inleiding van dit rapport al aangehaalde conclusie van Rijn-Van Alkemade e.a. (2003) dat "gezien de gezondheidsrisico's, het ontbreken van waarschuwingen in reclames en het passieve informatiezoekgedrag van de consument ... er aanvullende maatregelen noodzakelijk zijn om consumenten bewust te maken van en te informeren over de risico's die aan het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen verbonden kunnen zijn" lijkt op basis van de gegevens in onderhavig onderzoek gerechtvaardigd.

Niet alleen de kennis speelt een rol, maar ook de beschikbaarheid van geneesmiddelen.

In Nederland staat de beschikbaarheid van zelfzorggeneesmiddelen momenteel in de belangstelling. De verkrijgbaarheid is de laatste jaren ruimer geworden. Tot op heden was de verkrijgbaarheid in Nederland minder ruim dan in veel andere landen (zoals het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Australië).

Tot slot

Zelfzorg met geneesmiddelen kan gezondheidsrisico's hebben en kan bijvoorbeeld leiden tot ziekenhuisopnames of vergiftiging middels overdosering. Diverse studies rapporteren over geneesmiddelintoxicaties en neveneffecten, die een gevolg zijn van een onjuist gebruik van geneesmiddelen. De handelwijze van gebruikers lijkt daarbij gebaseerd te zijn op onvolledige of onjuiste kennis over geneesmiddelen, echter zonder dat men zich daarvan bewust is. De onderzochte situaties zijn weliswaar niet in Nederland uitgevoerd, maar er is geen reden om te veronderstellen dat de Nederlandse consument hierin anders handelt dan de Britse, Amerikaanse of Scandinavische consument.

Literatuur

De literatuurlijst bestaat uit vijf delen:

1. Literatuur die niet als resultaat van het onderzoek zijn geïncorporeerd (literatuur algemeen)
2. Literatuur uit zoekactie 1
3. Literatuur uit zoekactie 2
4. Literatuur uit zoekactie 3
5. Literatuur aangereikt door opdrachtgever

Literatuur algemeen

Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HG. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf* 2003;26(13):983-9.

Cardol M, Van Dijk L, De Jong JD, De Bakker DH, Westert GP. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Huisartsenzorg: wat doet de poortwachter? Utrecht/Bilthoven, NIVEL/RIVM, 2004.

Knuistingh Neven A, Bartelink MEL, De Jongh TOH, Ongering JEP, Oosterhuis WW, Van der Weerd PCM, Pijnenborg L, Grol MH. De NHG-Standaard Hoofdpijn . *Huisarts Wet* 2004;46(9):411-22.

Lelie-van der Zande R. Van achter de toonbank of 'zelfselectie' uit het schap? Verkoop van zelfzorgmiddelen. *Pharm Weekbl* 2002;137(2):51.

Van Rijn van Alkemade E, Dik E, Kocken GL. Signalement. Waarschuwing bij zelfzorggeneesmiddelen. Utrecht: DGV, Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik, 2003.

Schee van der E, Van Dijk L, Blom L, Lelie-van der Zande R, Broerse A. Consumentenpanel Gezondheidszorg peilt leemtes. Medicatiebewaking rond recept- en zelfzorggeneesmiddel. *Pharm Weekbl* 2004; 139(18):618-622.

Vandenbroucke JP. Benefits and harms of drug treatments. *BMJ* 2004; 329(7456):2-3.

Websites

<http://nhg.artsennet.nl>: NHG-standpunt over de preventie van NSAID-geïnduceerde maagproblemen en de plaats van de coxib in de huisartsenpraktijk (geraadpleegd op 7 december 2004)

www.apotheek.nl

www.neprofarm.nl

www.cbg-meb.nl
www.cochrane.nl

Literatuur behorende bij zoekactie 1

1. Abe M, Kumagi T, Nakanishi S, Yamagami T, Michitaka K, Abe K, Okura I, Yamashita H, Horiike N, Onji M 2002. Drug-induced hepatitis with hepatic granuloma due to saridon. *J Gastroenterol.* 37(12):1068-72.
2. Alomar C, Bassas S, Casas M, Crespo V, Ferrandiz C, Fonseca E, Hernandez B, Noguera J, Pedragosa R, Peyri J, . 1992. Multi-centre double-blind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2% cream in comparison with miconazole 2% cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneimittelforschung* 42(5A):767-73.
Ref ID: 104
3. Arana A, Morton NS, Hansen TG. 2001. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 45(1):20-9.
Ref ID: 76
4. Ashraf E, Cooper S, Kellstein D, Jayawardena S. 2001. Safety profile of nonprescription ibuprofen in the elderly osteoarthritis patient: a meta-analysis. *Inflammopharmacology* 9(1-2):35-41.
Ref ID: 126
5. Athow-Frost TA, Freeman K, Mann TA, Marks R, Vollum D, Warin AP. 1986. Clinical evaluation of fenticonazole cream in cutaneous fungal infections: a comparison with miconazole cream. *Curr Med Res Opin* 10(2):107-16.
Ref ID: 157
6. Autegarden JE, Pecquet C, Huet S, Bayrou O, Leynadier F. 1999. Anaphylactic shock after application of chlorhexidine to unbroken skin. *Contact Dermatitis* 40(4):215.
Ref ID: 189
7. Autret-Leca E. 2003. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl*(135):9-12.
Ref ID: 411
8. Avila JM. Treatment of dermatomycoses with sulconazole 1% nitrate cream or miconazole nitrate 2% cream: double blind comparative study. *Current Therapeutic Research* 38[Aug], 328-333. 1985.
Ref ID: 400
9. Azzollini E, Bosi M, Mantegazza M, Piceci E, Careddu P. 1990. Sobrerol (Sobrepim (R)) administered dropwise to children with acute hypersecretory bronchopulmonary disease. A controlled trial v. bromhexine. *CLIN TRIALS J* 27:241-9.
Ref ID: 25

10. Baes H. 1991. Contact sensitivity to miconazole with ortho-chloro cross-sensitivity to other imidazoles. *Contact Dermatitis* 24(2):89-93.
Ref ID: 113
11. Bandera M, Fioretti M, Legnani W, Donati C. 1982. Double blind clinical trial of domiodol, a new mucolytic agent, vs. bromhexine. *Current Therapeutic Research , Clinical & Experimental* 32:312-8.
Ref ID: 37
12. Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. 2001. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 41(2):127-38.
Ref ID: 8
13. Barrett BJ. 1996. Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes: an appraisal of the epidemiologic evidence. *Am J Kidney Dis* 28(1 Suppl 1):S14-S19.
Ref ID: 127
14. Beall DP, Scofield RH. 1995. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)* 74(2):89-96.
Ref ID: 122
15. Blanca M, Posadas S, Torres MJ, Leyva L, Mayorga C, Gonzalez L, Juarez C, Fernandez J, Santamaria LF. 2000. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy* 55(11):998-1004.
Ref ID: 405
16. Blau EB, Hoyman S. 1997. Severe hypercalcemia, renal failure, and medullary nephrocalcinosis secondary to calcium carbonate ingestion. *Pediatr Nephrol* 11(3):391.
Ref ID: 97
17. Bolesta S, Haber SL. 2002. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann Pharmacother* 36(2):331-3.
Ref ID: 57
18. Butner LE, Fulco PP, Feldman G. 2000. Calcium carbonate-induced hypothyroidism. *Ann Intern Med* 132(7):595.
Ref ID: 67
19. Cafasso A, Rao F, Mucciarone L, Ambrosino DM. 2002. Stevens-Johnson syndrome presumably induced by bromhexine. A case report. *Minerva Stomatol* 51(4):151-6.
Ref ID: 399
20. Caplan RH, Miller CD, Silva PD. 2004. Severe hypercalcemia in a lactating woman in association with moderate calcium carbonate supplementation: a case report. *J*

Reprod Med 49(3):214-7.
Ref ID: 5

21. Clerico R, Ribuffo A. 1987. Efficacy and tolerance of fenticonazole versus miconazole cream. *Int J Clin Pharmacol Res* 7(1):77-81.
Ref ID: 149
22. Conraads VM, Jorens PG, Ebo DG, Claeys MJ, Bosmans JM, Vrints CJ. 1998. Coronary artery spasm complicating anaphylaxis secondary to skin disinfectant. *Chest* 113(5):1417-9.
Ref ID: 221
23. D'Agati V. 1996. Does aspirin cause acute or chronic renal failure in experimental animals and in humans? *Am J Kidney Dis* 28(1 Suppl 1):S24-S29.
Ref ID: 239
24. Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. 2000. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther* 7(2):123-34.
Ref ID: 192
25. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD, Skare KL. 1995. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther* 17(4):587-601.
Ref ID: 15
26. Derry S, Loke YK. 2000. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 321(7270):1183-7.
Ref ID: 167
27. Devaraj A, O'Beirne JP, Veasey R, Dunk AA. 2002. Interaction between warfarin and topical miconazole cream. *BMJ* 325(7355):77.
Ref ID: 17
28. Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, Matthieu L. 1998. Contact allergic dermatitis and life-threatening anaphylaxis to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 101(1 Pt 1):128-9.
Ref ID: 233
29. Foti C, Vena GA, Angelini G. 1992. Occupational contact allergy to benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 27(5):328-9.
Ref ID: 20
30. García Rodríguez LA, Hernandez-Diaz S. 2001. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 3(2):98-101.
Ref ID: 74

31. García Rodríguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. 2001. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 52(5):563-71.
Ref ID: 140
32. Goday Buján JJ, Iardía LR, Soloeta AR. 1993. Allergic contact dermatitis from benzydamine with probable cross-reaction to indomethacin. *Contact Dermatitis* 28(2):111-2.
Ref ID: 19
33. Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. 2004. Antipyretic Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children. *Annals of Pharmacotherapy* . 38(1):146-50.
Ref ID: 410
34. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. 2000. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 22(2):209-21.
Ref ID: 23
35. Gunnell D, Murray V, Hawton K. 2000. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. *Suicide Life Threat Behav* 30(4):313-26.
Ref ID: 73
36. Haria M, Fitton A, Peters DH. 1994. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 48(4):617-37.
Ref ID: 10
37. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR, Jr., Cutter GR, Cliver SP. 1995. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 85(6):1055-8.
Ref ID: 255
38. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. 1998. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 280(22):1930-5.
Ref ID: 208
39. Henschel R, Agathos M, Breit R. 2002. Photocontact dermatitis after gargling with a solution containing benzydamine. *Contact Dermatitis* 47(1):53.
Ref ID: 9
40. Hirata K, Kurokawa A. 2002. Chlorhexidine gluconate ingestion resulting in fatal respiratory distress syndrome. *Vet Hum Toxicol* 44(2):89-91.
Ref ID: 105
41. Hürlimann S, Michel K, Inauen W, Halter F. 1996. Effect of Rennie Liquid versus Maalox Liquid on intragastric pH in a double-blind, randomized, placebo-controlled,

- triple cross-over study in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 91(6):1173-80.
Ref ID: 107
42. Jenkins C, Costello J, Hodge L. 2004. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 328(7437):434.
Ref ID: 65
43. Kaul S, LaCreta FP, Kollia GD, Duncan G, Randall DM, Grasela DM. 2001. Pharmacokinetics and safety of gatifloxacin in combination with ferrous sulfate or calcium carbonate in healthy volunteers. *Journal of Infectious Disease Pharmacotherapy* 5:37-55.
Ref ID: 223
44. Kay GG, Harris AG. 1999. Loratadine: A non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. *Clinical & Experimental Allergy, Supplement* . 29(3):147-50.
Ref ID: 401
45. Kellstein DE, Waksman JA, Furey SA, Binstok G, Cooper SA. 1999. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 39(5):520-32.
Ref ID: 412
46. Kiersch TA, Minic MR. 2002. The onset of action and the analgesic efficacy of Saridon (a propyphenazone/paracetamol/ caffeine combination) in comparison with paracetamol, ibuprofen, aspirin and placebo (pooled statistical analysis). *Curr Med Res Opin* 18(1):18-25.
Ref ID: 406
47. Lemy-Debois N, Frigerio G, Lualdi P. 1980. Oral acetylcysteine in bronchopulmonary disease. Comparative clinical trial with bromhexine. *European Journal of Respiratory Diseases* 61:78.
Ref ID: 43
48. Loewen P, Sunderji R, Gin K. 1998. The efficacy and safety of combination warfarin and ASA therapy: a systematic review of the literature and update of guidelines. *Canadian Journal of Cardiology* 14(5):717-26.
Ref ID: 61
49. Mahon WA, De Gregorio M. 1985. Benzydamine: a critical review of clinical data. *Int J Tissue React* 7(3):229-35.
Ref ID: 404
50. Mareels J. 1983. A long term tolerance trial of bromhexine. *Acta Therapeutica* . 9(3):305-15.
Ref ID: 54

51. Maton PN, Burton ME. 1999. Antacids revisited. A review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* . 57(6):855-70.
Ref ID: 1
52. Matzke GR. 1996. Nonrenal toxicities of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Kidney Dis* 28(1 Suppl 1):S63-S70.
Ref ID: 237
53. McQuay HJ, Carroll D, Moxon A, Glynn CJ, Moore RA. 1990. Benzylamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: minimum duration of treatment periods in a cross-over trial. *Pain* 40(2):131-5.
Ref ID: 403
54. Meremikwu M, Oyo IA. Paracetamol for treating fever in children. Meremikwu M , Oyo Ita A Paracetamol for treating fever in children In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004 Chichester, UK: John Wiley & Sons , Ltd.
Ref ID: 268
55. Mills JG, Koch KM, Webster C, Sirgo MA, Fitzgerald K, Wood JR. 1997. The safety of ranitidine in over a decade of use. *Aliment Pharmacol Ther* 11(1):129-37.
Ref ID: 286
56. Minihane AM, Fairweather-Tait SJ. 1998. Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr* 68(1):96-102.
Ref ID: 83
57. Monroe E. 1994. Loratadine in chronic urticaria and atopic skin conditions: A review. *Advances in Therapy* . 11(3):95-109.
Ref ID: 3
58. Perret CM, Happle R. 1988. Contact allergy to miconazole. *Contact Dermatitis* 19(1):75.
Ref ID: 133
59. Pipkin GA, Mills JG, Wood JR. 1994. Does ranitidine affect blood alcohol concentrations? *Pharmacotherapy* 14(3):273-81.
Ref ID: 13
60. Po ALW, Zhang WY. 1997. Systematic overview of co-proxamol to assess analgesic effects of addition of dextropropoxyphene to paracetamol. *Br Med J* . 315(7122):1565-71.
Ref ID: 16
61. Pruchnicki MC, Coyle JD, Hoshaw WS, Bay WH. 2002. Effect of phosphate binders on supplemental iron absorption in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 42:1171-6.
Ref ID: 218

62. Purssell E. 2002. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs* 7(6):316-20.
Ref ID: 48
63. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. 1997. Ibuprofen and paracetamol: Relative safety in non-prescription dosages. *Journal of Pharmacy & Pharmacology* . 49(4):345-76.
Ref ID: 141
64. Robertson WC, Jr. 2002. Calcium carbonate consumption during pregnancy: an unusual cause of neonatal hypocalcemia. *J Child Neurol* 17(11):853-5.
Ref ID: 29
65. Roman IJ, Danzig MR. 1993. Loratadine. A review of recent findings in pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and safety, with a look at its use in combination with pseudoephedrine. *Clin Rev Allergy* 11(1):89-110.
Ref ID: 11
66. Roy R. 1999. Ibuprofen or acetaminophen for management of fever in children? *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* . 52(5):307-9.
Ref ID: 94
67. Rubio-Martinez A, Garcia-Erce JA, Salvador C, Gomez-Arteta E, Gimeno JJ. 1998. Autoimmune haemolytic anaemia induced by propyphenazone. *Vox Sang* 75(3):257.
Ref ID: 408
68. Sadowski DC. 1994. Drug interactions with antacids : Mechanisms and clinical significance. *Drug Safety* . 11(6):395-407.
Ref ID: 2
69. Shek KLA, Chan L-N, Nutescu E. 1999. Warfarin-acetaminophen drug interaction revisited. *Pharmacotherapy* . 19(10):1153-8.
Ref ID: 409
70. Simon RE. 1996. Ibuprofen suspension: pediatric antipyretic. *Pediatr Nurs* 22(2):118-20.
Ref ID: 24
71. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramer MR. 2000. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 16(2):253-62.
Ref ID: 22
72. Takkouche B, Etminan M, Caamano F, Rochon PA. 2002. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a meta-analysis. *Drug Saf* 25(5):373-8.
Ref ID: 124

73. Torrelo A, Soria C, Rocamora A, Ledo A. 1990. Propyphenazone-induced serum sickness. *Int J Dermatol* 29(5):384-5.
Ref ID: 407
74. Torricelli R, Wuthrich B. 1996. Life-threatening anaphylactic shock due to skin application of chlorhexidine. *Clin Exp Allergy* 26(1):112.
Ref ID: 402
75. Vale JA, Wheeler DC. 1982. Anaphylactoid reaction to acetylcysteine. *Lancet* 2(8305):988.
Ref ID: 398
76. Van Der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. 1996. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 26(12):1355-63.
Ref ID: 6
77. Van Riemsdijk MM, Van Der Klauw MM, Stricker BHC, Herings RMC. 1994. Skin reactions attributed to use of bromhexine. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* . 138(49):2446-8.
Ref ID: 58
78. Vial T, Goubier C, Bergeret A, Cabrera F, Evreux JC, Descotes J. 1991. Side effects of ranitidine. *Drug Saf* 6(2):94-117.
Ref ID: 361
79. Vincenzi C, Cameli N, Tardio M, Piraccini BM. 1990. Contact and photocontact dermatitis due to benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 23(2):125-6.
Ref ID: 21
80. Wormsley KG. 1993. Safety profile of ranitidine. A review. *Drugs* 46(6):976-85.
Ref ID: 329
81. Woscoff A, Carabeli S. 1986. Treatment of tinea pedis with sulconazole nitrate 1% cream or miconazole nitrate 2% cream. *Curr ther res , clin exp* 39:753-7.
Ref ID: 283

Literatuur behorende bij zoekactie 2

1. Akça S, Suleymanlar I, Tuncer M, Ersoy F, Suleymanlar G. 1999. Isolated acute renal failure due to paracetamol intoxication in an alcoholic patient. *Nephron* 83(3):270-1.
Ref ID: 79
2. Antonaci F, Sances G, Manni R, Buzzi MG. 1996. Epileptic seizure during aspirin and caffeine withdrawal in a drug induced headache. *Funct Neurol* 11(6):333-7.
Ref ID: 57
3. Bachman DS. 2002. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? *Ann Neurol* 51(1):137-8.
Ref ID: 13
4. Billings RF, Stein MB. 1986. Depression associated with ranitidine. *Am J Psychiatry* 143(7):915-6.
Ref ID: 19
5. Bonkovsky HL, Kane RE, Jones DP, Galinsky RE, Banner B. 1994. Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology* 19(5):1141-8.
Ref ID: 144
6. Boutsen Y, Devogelaer JP, Malghem J, Noel H, Nagant dD. 1996. Antacid-induced osteomalacia. *Clin Rheumatol* 15(1):75-80.
Ref ID: 24
7. Bray PF. 1998. Are we still abusing aspirin? *Arch Intern Med* 158(21):2398-9.
Ref ID: 191
8. Brazer SR, Tyor MP, Pancotto FS, Nickl NJ, Wildermann NM, Harrell FE, Jr., Pryor DB. 1990. Studies of gastric ulcer disease by community-based gastroenterologists. *Am J Gastroenterol* 85(7):824-8.
Ref ID: 189
9. Bridger S, Henderson K, Glucksman E, Ellis AJ, Henry JA, Williams R. 1998. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *BMJ* 316(7146):1724-5.
Ref ID: 103
10. Broughan TA, Soloway RD. 2000. Acetaminophen hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 45(8):1553-8.
Ref ID: 67
11. Bucher C, Jordan P, Nিকেleit V, Torhorst J, Mihatsch MJ. 1999. Relative risk of malignant tumors in analgesic abusers. Effects of long-term intake of aspirin. *Clin*

- Nephrol 51(2):67-72.
Ref ID: 32
12. Chetty R, Baoku Y, Mildner R, Banerjee A, Vallance D, Haddon A, Labib M. 2003. Severe hypokalaemia and weakness due to Nurofen misuse. *Ann Clin Biochem* 40(Pt 4):422-3.
Ref ID: 192
 13. Crippin JS. 1993. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid. *Am J Gastroenterol* 88(4):590-2.
Ref ID: 159
 14. de Silva GD, Gunatilake MD, Lamabadusuriya SP. 1995. Abuse of paracetamol in childhood fever. *Ceylon Med J* 40(1):46-7.
Ref ID: 136
 15. Delerue O, Muller JP, Destee A, Warot P. 1988. Mania-like episodes associated with ranitidine. *Am J Psychiatry* 145(2):271.
Ref ID: 16
 16. Drenth JP, Frenken LA, Wuis EW, Van der Meer JW. 1994. Acute renal failure associated with paracetamol ingestion in an alcoholic patient. *Nephron* 67(4):483-5.
Ref ID: 150
 17. Evans JM, McMahon AD, Steinke DT, McAlpine RR, MacDonald TM. 1998. Do H2-receptor antagonists cause acute pancreatitis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 7(6):383-8.
Ref ID: 1
 18. Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. 1999. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *J Neurol* 246(9):802-9.
Ref ID: 80
 19. Figueras A, Juan J, Ballarin E, Vendrell L, Carne X, Laporte JR. 1991. Misuse of aspirin for abdominal discomfort. *Lancet* 338(8765):506-7.
Ref ID: 97
 20. Fyfe AI, Wright JM. 1990. Chronic acetaminophen ingestion associated with (1;7)(p11;p11) translocation and immune deficiency syndrome. *Am J Med* 88(4):443-4.
Ref ID: 195
 21. Goldman RD, Scolnik D. 2004. Underdosing of acetaminophen by parents and emergency department utilization. *Pediatr Emerg Care* 20(2):89-93.
Ref ID: 4

22. Gutnik SH, Willmott D, Ziebarth J. 1993. Gastrocolic fistula-secondary to aspirin abuse. *S D J Med* 46(10):358-60.
Ref ID: 86
23. Gyamlani GG, Parikh CR. 2002. Acetaminophen toxicity: suicidal vs. accidental. *Crit Care* 6(2):155-9.
Ref ID: 34
24. Hallas J, Jensen KB, Grodum E, Damsbo N, Gram LF. 1991. Drug-related admissions to a department of medical gastroenterology. The role of self-medicated and prescribed drugs. *Scand J Gastroenterol* 26(2):174-80.
Ref ID: 100
25. Harmelin DL, Martin FI, Wark JD. 1990. Antacid-induced phosphate depletion syndrome presenting as nephrolithiasis. *Aust N Z J Med* 20(6):803-5.
Ref ID: 9
26. Hawton K, Hall S, Simkin S, Bale L, Bond A, Codd S, Stewart A. 2003. Deliberate self-harm in adolescents: a study of characteristics and trends in Oxford, 1990-2000. *J Child Psychol Psychiatry* 44(8):1191-8.
Ref ID: 190
27. Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM. 1998. Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol* 50(3):178-83.
Ref ID: 37
28. Hirschowitz BI, Lanos A. 2002. Atypical and aggressive upper gastrointestinal ulceration associated with aspirin abuse. *J Clin Gastroenterol* 34(5):523-8.
Ref ID: 12
29. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. 1991. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med* 151(7):1309-13.
Ref ID: 29
30. Kantachuvesiri S, Kaojarern S, Kitayaporn D, Phanichphant S, Sumethkul V, Wananukul W, Pongskul C, Arkaravichien W, Jankriengkri S, Chanchairujira T. 1996. Risk factors between analgesic use and chronic nephropathy in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 27(2):350-5.
Ref ID: 61
31. Kromann-Andersen H, Pedersen A. 1988. Reported adverse reactions to and consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark over a 17-year period. *Dan Med Bull* 35(2):187-92.
Ref ID: 30

32. Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. 1995. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J Toxicol Clin Toxicol* 33(2):173-7.
Ref ID: 27
33. Lanas AI, Remacha B, Esteva F, Sainz R. 1995. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology* 109(4):1124-33.
Ref ID: 66
34. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet*. 1991 Jan 12;337(8733):85-9.
35. Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. 1997. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 28(3):526-30.
Ref ID: 52
36. Majeski J, Fried D. 2003. Lethal spontaneous retroperitoneal hematoma and multisystem organ failure associated with chronic abuse of ibuprofen and alcohol. *South Med J* 96(1):116-7.
Ref ID: 2
37. Malone K, McCormack G, Malone JP. 1992. Non-fatal deliberate self-poisoning in Dublin's north inner city--an overview. *Ir Med J* 85(4):132-5.
Ref ID: 162
38. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C. 1997. Near-fatal but reversible acute renal failure after massive ibuprofen ingestion. *Am J Med Sci* 313(2):117-9.
Ref ID: 193
39. Maze GL, Lee M. 1998. Acute renal failure in an alcoholic patient taking therapeutic doses of acetaminophen. *J Am Board Fam Pract* 11(5):410-3.
Ref ID: 91
40. Neumann L, Jensen BG. 1989. Osteomalacia from Al and Mg antacids. Report of a case of bilateral hip fracture. *Acta Orthop Scand* 60(3):361-2.
Ref ID: 14
41. Neutel CI, Appel WC. 2000. The effect of alcohol abuse on the risk of NSAID-related gastrointestinal events. *Ann Epidemiol* 10(4):246-50.
Ref ID: 8
42. Newmark K, Nugent P. 1993. Milk-alkali syndrome. A consequence of chronic antacid abuse. *Postgrad Med* 93(6):149-50, 156.
Ref ID: 26

43. Pieper B, Smitherman HC, Jr. 1998. Altered bleeding time associated with ibuprofen and zidovudine use. *Nurse Pract* 23(5):74-5, 80, 83.
Ref ID: 194
44. Rahman A, Segasothy M, Samad SA, Zulfiqar A, Rani M. 1993. Analgesic use and chronic renal disease in patients with headache. *Headache* 33(8):442-5.
Ref ID: 154
45. Rampello L, Raffaele R, Nicoletti G, Le Pira F, Vecchio I, Malaguarnera M, Drago F. 1997. Neurobehavioral syndrome induced by H2-receptor blocker withdrawal: possible role of prolactin. *Clin Neuropharmacol* 20(1):49-54.
Ref ID: 7
46. Reymond MA, Marbet G, Radu EW, Gratzl O. 1992. Aspirin as a risk factor for hemorrhage in patients with head injuries. *Neurosurg Rev* 15(1):21-5.
Ref ID: 95
47. Schiødt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. 1997. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 337(16):1112-7.
Ref ID: 111
48. Schiødt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. 2002. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 16(4):707-15.
Ref ID: 35
49. Schueler L, Harper JL. 1995. Acetaminophen toxicity: report of case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 53(10):1208-12.
Ref ID: 130
50. Segasothy M, Samad SA, Zulfiqar A, Bennett WM. 1994. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 24(1):17-24.
Ref ID: 141
51. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El Omar E, McColl KE. 1999. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 94(5):1209-13.
Ref ID: 6
52. Stocky A. 1991. Ranitidine and depression. *Aust N Z J Psychiatry* 25(3):415-8.
Ref ID: 10
53. Symon DN. 1998. Twelve cases of analgesic headache. *Arch Dis Child* 78(6):555-6.
Ref ID: 93

54. Tiller J, Treasure J. 1992. Purging with paracetamol: report of four cases. *BMJ* 305(6854):618.
Ref ID: 165
55. Trinn C, Szoke B, Toth T, Nagy J. 1996. Paracetamol induced acute interstitial nephritis superimposed on mesangiocapillary glomerulonephritis. *Acta Physiol Hung* 84(4):469-70.
Ref ID: 110
56. Tuso PJ, Nortman D. 1992. Renal magnesium wasting associated with acetaminophen abuse. *Conn Med* 56(8):421-3.
Ref ID: 168
57. van Kalmthout PM, Engels LG, Bakker HH, Burghouts JT. 1982. Severe copper deficiency due to excessive use of an antacid combined with pyloric stenosis. *Dig Dis Sci* 27(9):859-61.
Ref ID: 23
58. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, Epstein MF. 1996. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 97(5):658-63.
Ref ID: 62
59. Van Mil AH, Janssens AR. 2001. [Acetaminophen use by chronic alcohol abusers: a therapeutic dose may be too much for the liver]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 145(39):1873-6.
Ref ID: 44
60. Weitzman JB, Vladutiu AO. 1992. Very high values of serum high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Pathol Lab Med* 116(8):831-6.
Ref ID: 25
61. Whitcomb DC, Block GD. 1994. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 272(23):1845-50.
Ref ID: 137
62. Williams RL, Upton RA, Cello JP, Jones RM, Blitstein M, Kelly J, Nierenburg D. 1984. Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 27(3):291-6.
Ref ID: 28

Literatuur behorende bij zoekactie 3

1. Andersen M, Schou JS. 1991. Adverse reactions to H₂-receptor antagonists in Denmark before and after transfer of cimetidine and ranitidine to over-the-counter status. *Pharmacol Toxicol* 69(4):253-8.
Ref ID: 416
2. Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Llau ME, Bavoux F, Saudubray JM, Laugier J, Devictor D, Barbier P. 2001. Incidence of Reye's syndrome in France: a hospital-based survey. *J Clin Epidemiol* 54(8):857-62.
Ref ID: 166
3. Balit CR, Isbister GK, Peat J, Dawson AH, Whyte IM. 2002. Paracetamol recall: a natural experiment influencing analgesic poisoning. *Med J Aust* 176(4):162-5.
Ref ID: 128
4. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. 2000. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol* 56(6-7):501-9.
Ref ID: 194
5. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH, McManus PR, Ferguson NW. 1995. Self-poisoning in Newcastle, 1987-1992. *Med J Aust* 162(4):190-3.
Ref ID: 364
6. Campbell NR, Kara M, Hasinoff BB, Haddara WM, McKay DW. 1992. Norfloxacin interaction with antacids and minerals. *Br J Clin Pharmacol* 33(1):115-6.
Ref ID: 413
7. Cebollero-Santamaria F, Smith J, Gioe S, Van Frank T, Mc CR, Airhart J, Perrillo R. 1999. Selective outpatient management of upper gastrointestinal bleeding in the elderly. *Am J Gastroenterol* 94(5):1242-7.
Ref ID: 244
8. Cham E, Hall L, Ernst AA, Weiss SJ. 2002. Awareness and use of over-the-counter pain medications: a survey of emergency department patients. *South Med J* 95(5):529-35.
Ref ID: 122
9. Chien C, Marriott JL, Ashby K, Ozanne-Smith J. 2003. Unintentional ingestion of over the counter medications in children less than 5 years old. *J Paediatr Child Health* 39(4):264-9.
Ref ID: 63
10. Elseviers MM, De Broe ME. 1998. Analgesic abuse in the elderly. Renal sequelae and management. *Drugs Aging* 12(5):391-400.
Ref ID: 271

11. Fries JF, Bruce B. 2003. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 30(10):2226-33.
Ref ID: 43
12. García Rodríguez LA, Walker AM, Perez GS. 1992. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal hospitalizations in Saskatchewan: a cohort study. *Epidemiology* 3(4):337-42.
Ref ID: 406
13. García Rodríguez LA, Hernandez-Diaz S. 2003. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 14(2):240-6.
Ref ID: 72
14. Gilbertson RJ, Harris E, Pandey SK, Kelly P, Myers W. 1996. Paracetamol use, availability, and knowledge of toxicity among British and American adolescents. *Arch Dis Child* 75(3):194-8.
Ref ID: 325
15. Godil A, DeGuzman L, Schilling RC, III, Khan SA, Chen YK. 2000. Recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use increases the risk of early recurrence of bleeding in patients presenting with bleeding ulcer. *Gastrointest Endosc* 51(2):146-51.
Ref ID: 223
16. Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. 2001. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics* 108(3):E52.
Ref ID: 159
17. Hawkey CJ, Cullen DJ, Greenwood DC, Wilson JV, Logan RF. 1997. Prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general practice: determinants and consequences. *Aliment Pharmacol Ther* 11(2):293-8.
Ref ID: 304
18. Hawton K, Townsend E, Deeks J, Appleby L, Gunnell D, Bennewith O, Cooper J. 2001. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. *BMJ* 322(7296):1203-7.
Ref ID: 175
19. Hawton K. 2002. United Kingdom legislation on pack sizes of analgesics: background, rationale, and effects on suicide and deliberate self-harm. *Suicide Life Threat Behav* 32(3):223-9.
Ref ID: 100
20. Herings RM, Goettsch WG. 2004. Inadequate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events. *Ann Pharmacother* 38(5):760-3.
Ref ID: 28

21. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. 2001. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 38(6):666-71.
Ref ID: 147
22. Huott MA, Storrow AB. 1997. A survey of adolescents' knowledge regarding toxicity of over-the-counter medications. *Acad Emerg Med* 4(3):214-8.
Ref ID: 309
23. Kelly CB, Weir J, Rafferty T, Galloway R. 2000. Deliberate self-poisoning presenting at a rural hospital in Northern Ireland 1976-1996: relationship to prescribing. *Eur Psychiatry* 15(6):348-53.
Ref ID: 200
24. Kisely SR, Lawrence D, Preston NJ. 2003. The effect of recalling paracetamol on hospital admissions for poisoning in Western Australia. *Med J Aust* 178(2):72-4.
Ref ID: 78
25. Layton D, Sinclair HK, Bond CM, Hannaford PC, Shakir SA. 2002. Pharmacovigilance of over-the-counter products based in community pharmacy: methodological issues from pilot work conducted in Hampshire and Grampian, UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11(6):503-13.
Ref ID: 95
26. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Farrar JT, Strom BL. 2002. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 97(10):2540-9.
Ref ID: 99
27. Lin SH, Lin MS. 1993. A survey on drug-related hospitalization in a community teaching hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 31(2):66-9.
Ref ID: 395
28. Lipworth L, Friis S, Blot WJ, McLaughlin JK, Mellemkjaer L, Johnsen SP, Norgaard B, Olsen JH. 2004. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark. *Am J Ther* 11(3):156-63.
Ref ID: 17
29. Lo A, Shalansky S, Leung M, Hollander Y, Raboud J. 2003. Patient characteristics associated with nonprescription drug use in intentional overdose. *Can J Psychiatry* 48(4):232-6.
Ref ID: 61
30. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE. 1990. A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 19(6):657-62.
Ref ID: 433

31. McNicholl BP. 1992. Toxicity awareness and unintended suicide in drug overdoses. *Arch Emerg Med* 9(2):214-9.
Ref ID: 408
32. Merlo J, Broms K, Lindblad U, Bjorck-Linne A, Liedholm H, Ostergren PO, Erhardt L, Rastam L, Melander A. 2001. Association of outpatient utilisation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalised heart failure in the entire Swedish population. *Eur J Clin Pharmacol* 57(1):71-5.
Ref ID: 174
33. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. 2003. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 30(10):2234-40.
Ref ID: 42
34. Neeleman J, Wessely S. 1997. Drugs taken in fatal and non-fatal self-poisoning: a study in south London. *Acta Psychiatr Scand* 95(4):283-7.
Ref ID: 303
35. Ott P, Dalhoff K, Hansen PB, Loft S, Poulsen HE. 1990. Consumption, overdose and death from analgesics during a period of over-the-counter availability of paracetamol in Denmark. *J Intern Med* 227(6):423-8.
Ref ID: 432
36. Pathmakanthan S, O'Donovan DG, Sheehan KM, Murray FE. 1998. Prospective evaluation of the utilization of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute medical admissions. *Ir Med J* 91(2):58-60.
Ref ID: 270
37. Pérez-Guthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque OA, Ris RJ. 1996. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med* 156(21):2433-9.
Ref ID: 321
38. Rahme E, Pettitt D, Leloir J. 2002. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum* 46(11):3046-54.
Ref ID: 93
39. Robinson D, Smith AM, Johnston GD. 2000. Severity of overdose after restriction of paracetamol availability: retrospective study. *BMJ* 321(7266):926-7.
Ref ID: 197
40. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. 1991. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 115(3):165-72.
Ref ID: 417

41. Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. 2002. Trends in suicide from drug overdose in the elderly in England and Wales, 1993-1999. *Int J Geriatr Psychiatry* 17(5):416-21.
Ref ID: 124
42. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, MacDonald TM. 2002. Paracetamol-related deaths in Scotland, 1994-2000. *Br J Clin Pharmacol* 54(4):430-2.
Ref ID: 98
43. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, MacDonald TM. 2002. Paracetamol pack size restriction: the impact on paracetamol poisoning and the over-the-counter supply of paracetamol, aspirin and ibuprofen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11(4):329-31.
Ref ID: 113
44. Simon HK, Weinkle DA. 1997. Over-the-counter medications. Do parents give what they intend to give? *Arch Pediatr Adolesc Med* 151(7):654-6.
Ref ID: 293
45. Singh G. 2000. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. Am J Ther* 7(2):115-21.
Ref ID: 179
46. Sørensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, Olsen JH. 2000. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 95(9):2218-24.
Ref ID: 199
47. Stoehr GP, Ganguli M, Seaberg EC, Echement DA, Belle S. 1997. Over-the-counter medication use in an older rural community: the MoVIES Project. *J Am Geriatr Soc* 45(2):158-65.
Ref ID: 313
48. Strom BL, Schinnar R, Bilker WB, Feldman H, Farrar JT, Carson JL. 1997. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 157(22):2626-31.
Ref ID: 277
49. Tarone RE, Blot WJ, McLaughlin JK. 2004. Nonselective nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding: relative and absolute risk estimates from recent epidemiologic studies. *Am J Ther* 11(1):17-25.
Ref ID: 37
50. Townsend E, Hawton K, Harriss L, Bale E, Bond A. 2001. Substances used in deliberate self-poisoning 1985-1997: trends and associations with age, gender,

repetition and suicide intent. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 36(5):228-34.
Ref ID: 161

51. Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. 2000. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. Pain 85(1-2):169-82.
Ref ID: 221
52. Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. 2001. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. Eur J Intern Med 12(5):442-7.
Ref ID: 157
53. Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. 1994. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. Arch Intern Med 154(1):42-6.
Ref ID: 382
54. Wilcox CM, Clark WS. 1997. Association of nonsteroidal antiinflammatory drugs with outcome in upper and lower gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 42(5):985-9.
Ref ID: 301
55. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. 1997. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 42(5):990-7.
Ref ID: 300

Overige geïncludeerde literatuur

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004 Jul 3;329(7456):15-9.
2. Thomas J, Straus WL, Bloom BS. Over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2002 Sep;97(9):2215-9.
3. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004 Oct 27;292(16):1955-60.
4. Adam D, Stankov G. Treatment of fever in childhood. *Eur J Pediatr.* 1994 Jun;153(6):394-402.
5. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002 Apr;24(2):46-54.
6. Hanlon JT, Fillenbaum GG, Kuchibhatla M, Artz MB, Boult C, Gross CR, Garrard J, Schmader KE. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care.* 2002 Feb;40(2):166-76.
7. Schoenemann JH, Muller-Oerlinghausen B, Munter KH, Enayati-Kashani S. Adverse drug reactions (ADR) causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1998 Aug;7 Suppl 1:S1-3.
8. Fosnocht DE, Swanson ER, Donaldson GW, Blackburn CC, Chapman CR. Pain medication use before ED arrival. *Am J Emerg Med.* 2003 Sep;21(5):435-7.