

TOP 4 - Paracetamol

Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

69. Sitzung SVA Verschreibungspflicht
26. Juni 2012



Exposition 2010 → 2011

- Verordnungen
 - 3.841.283 → 3.663.060 Packungen
- OTC -Abgaben
 - 52.522.781 → 51.694.805 Packungen
 - Platz 1 bei den verschreibungsfreien Analgetika!

Quellen: DAPI, Nielsen-Company via ABDA

Wirksamkeit I

- Wirksamkeit ist hinreichend belegt:

- Cochrane Metaanalysen:

- Arthrose (*Towheed 2006*):

global assessments and functional status. The relative superiority of NSAIDs over acetaminophen is most marked in those with moderate to severe levels of pain. The benefits of NSAIDs over acetaminophen are relatively modest, and therefore, additional factors are still important to consider in the decision to use these drugs. These factors include patient preferences, prescriber's clini-

- Akute Migräne (*Derry 2010*):

Paracetamol 1000 mg alone is an effective treatment for acute migraine headaches, and the addition of 10 mg metoclopramide gives short-term efficacy equivalent to oral sumatriptan 100 mg. Adverse events with paracetamol did not differ from placebo; “major”

- LWS-Rückenschmerz (*Roelofs 2008*)

The review authors also found that NSAIDs are not more effective than other drugs (paracetamol/acetaminophen, narcotic analgesics, and muscle relaxants). Placebo and paracetamol/acetaminophen had fewer side effects than NSAIDs, though the latter has fewer side effects than muscle relaxants and narcotic analgesics. The new COX-2 NSAIDs do not seem to be more effective than traditional

Wirksamkeit II

- Weisheitszahnextraktion (*Weil 2007*)

Paracetamol is a safe, effective drug for the treatment of postoperative pain following the surgical removal of lower wisdom teeth.

A statistically significant benefit was also found between up to 1000 mg and 1000 mg doses the higher the dose giving greater benefit for each measure at both time points. There was no statistically significant difference between the number of patients who reported adverse events, overall this being 19% in the paracetamol group and 16% in the placebo group.

- Postoperative Schmerzen (*Toms 2008, Derry 2009*)

A single dose of paracetamol provides effective analgesia for about half of patients with acute postoperative pain, for a period of about four hours, and is associated with few, mainly mild, adverse events.

Mindestens 50% Schmerzlinderung nach 4-6 Stunden:

Paracetamol 500 mg: 61 % (NNT: 3,5 (2,7-4,8))
Ibuprofen 400 mg: 55 % (NNT 2,5 (2,4-2,7))

Wirksamkeit III, Hay 2008

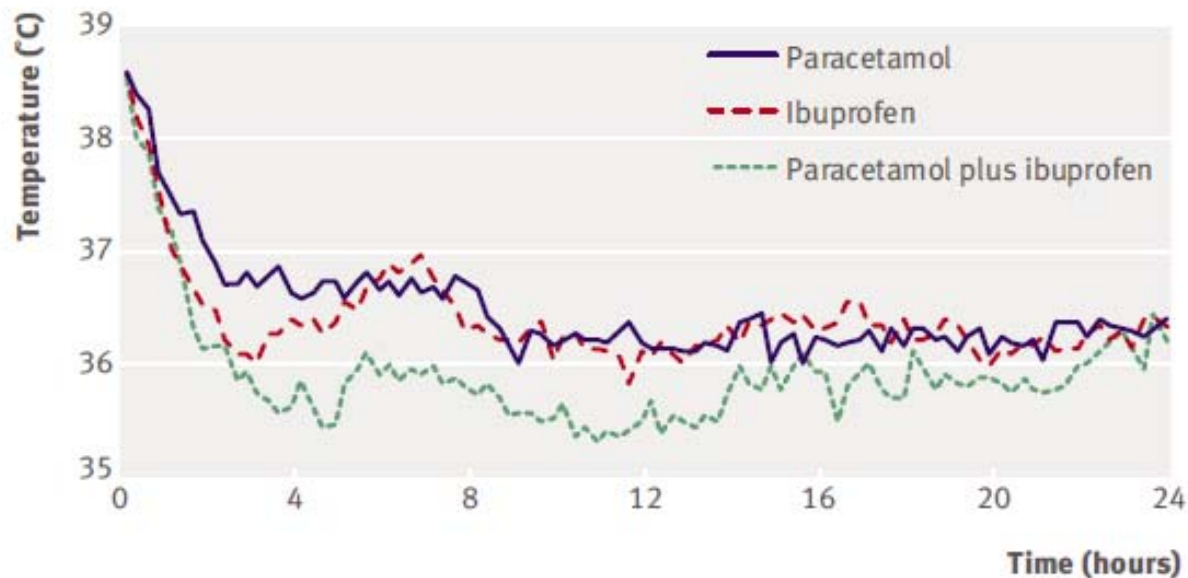
BMJ

RESEARCH

Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial

Alastair D Hay, consultant senior lecturer in primary health care,¹ Céire Costelloe, trial coordinator,¹

Hours	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Paracetamol	■			■			■			■		
Ibuprofen	■				■				■			
	"Efficacy period"				"Proactive period"							



Verträglichkeit bei Kindern – Southey 2009

REVIEW ARTICLE

Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever

Elizabeth R. Southey^a, Karla Soares-Weiser^b and Jos Kleijnen^{c,d}

Study or Subgroup	Ibuprofen Events Total	Paracetamol Events Total	Weight %	Risk Ratio (95% CI)
Ashraf 1999 ³²	2814 20111	1370 10033	94.9%	1.02 (0.97, 1.09)
Autret 1994 ³³	9 77	5 77	0.3%	1.80 (0.63, 5.13)
Autret 1997 ³⁴	13 116	1 116	0.1%	13.00 (1.73, 97.76)
Autret-Leca 2007 ³⁵	17 151	16 150	0.8%	1.06 (0.55, 2.01)
Bertin 1991 ³⁷	5 77	3 78	0.2%	1.69 (0.42, 6.82)
Bertin 1996 ³⁶	5 71	3 73	0.2%	1.71 (0.43, 6.90)
Hay 2008 ¹⁹	14 52	20 52	1.0%	0.70 (0.40, 1.23)
Khubchandani 1995 ³⁹	0 29	0 29		Not estimable
McGaw 1987 ⁴²	1 41	1 43	0.1%	1.05 (0.07, 16.22)
McIntyre 1996 ⁴³	10 76	14 74	0.7%	0.70 (0.33, 1.47)
Moore 1985 ⁴⁵	0 14	0 11		Not estimable
Sidler 1990 ⁴⁶	4 60	2 30	0.1%	1.00 (0.19, 5.15)
Van Esch 1995 ⁴⁷	2 34	3 36	0.2%	0.71 (0.13, 3.97)
Vauzelle-Kerv 1997 ⁴⁸	0 58	2 56	0.1%	0.19 (0.01, 3.94)
Viitanen 2003 ⁴⁹	17 41	13 40	0.7%	1.28 (0.72, 2.27)
Vinh 2004 ⁵⁰	13 40	7 40	0.4%	1.86 (0.83, 4.16)
Walson 1992 ⁵¹	7 48	3 16	0.2%	0.78 (0.23, 2.66)
Wong 2001 ⁵²	6 209	3 210	0.2%	2.01 (0.51, 7.93)
Total (95% CI)	21305	11164	100.0%	1.03 (0.98, 1.10)
Total events	2937	1466		

Heterogeneity: Chi² = 16.13, df = 15 (p = 0.37); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 1.11 (p = 0.27)

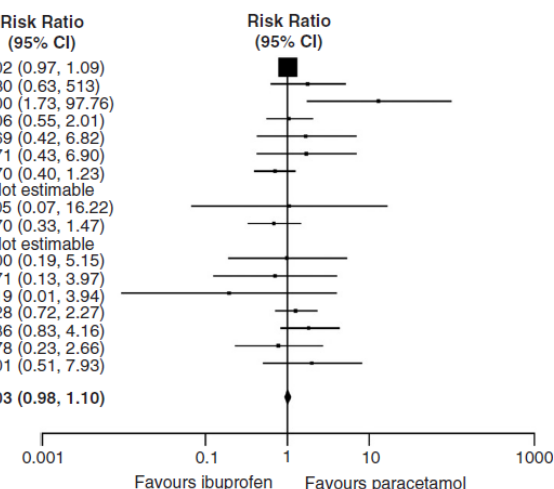
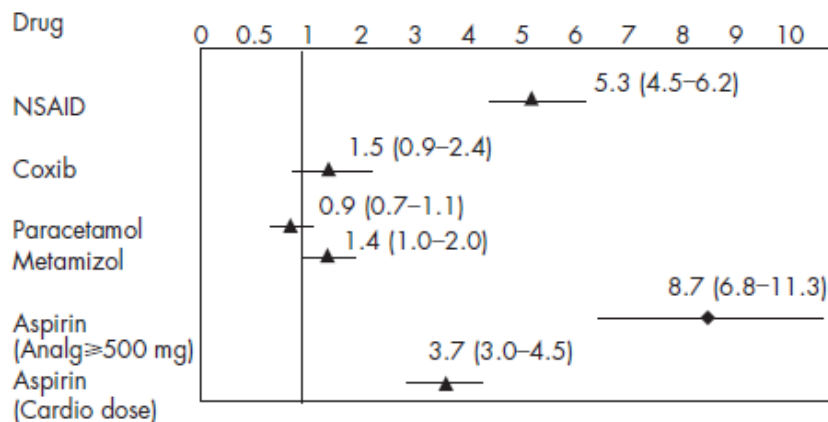


Figure 3. Systemic reactions with ibuprofen versus paracetamol

Conclusions: Ibuprofen, paracetamol and placebo have similar tolerability and safety profiles in terms of gastrointestinal symptoms, asthma and renal adverse effects.

Gastrointestinale Toxizität? I

- Überwiegende Mehrheit großer epidemiologischer Studien sieht **kein erhöhtes Risiko** für Paracetamol, jedoch für NSAR (*Lanas 2006, Lewis 2002, OTC: Merlo 2001, Blot 2000, Singh 2000*).
 - **Lanas 2006**
 - große Fall-Kontrollstudie aus Spanien
 - Adjustierte relative Risiken für obere GI-Blutung:
- Einzelne epidemiologische und klinische Studien zeigen erhöhtes Risiko, insbesondere in Kombination mit NSAR.
 - *Garcia-Rodriguez 2001*
 - *Doherty 2011*



Gastrointestinale Toxizität? II

- *Doherty 2011*
 - RCT, Paracetamol (3 g), Ibuprofen (1,2 g), Kombination (1,5 g+0,6 g oder 3 g + 1,2 g), chronische Knieschmerzen, 13 Wochen, UK
 - Am Studienende Hb-Abfall ähnlich häufig unter Paracetamol und Ibuprofen

	Patienten mit Hämoglobin-Abfall \geq 1g/dl (%)	
	Paracetamol	Ibuprofen
Tag 10	7,3	11,3
Studienende (13 Wochen)	20,3	19,6

- Keine OTC-Anwendung (Indikation, Anwendungsdauer!)
- Keine Placebogruppe, hohes Alter (60,6 Jahre)
- Gebrauch von niedrig-dosierter ASS / OTC-Komedikation unklar

Gastrointestinale Toxizität? II

- *Doherty 2011*
 - RCT, Paracetamol (3 g), Ibuprofen (1,2 g), Kombination (1,5 g+0,6 g oder 3 g + 1,2 g), chronische Knieschmerzen, 13 Wochen, UK
 - Am Studienende Hb-Abfall ähnlich häufig unter Paracetamol und Ibuprofen

	Patienten mit Gamma-GT > 2 x Norm (%)	
	Paracetamol	Ibuprofen
Tag 10	67 %	0,5 %
Studienende (13 Wochen)	7,5 %	1,0 %

- Keine OTC-Anwendung (Indikation, Anwendungsdauer!)
- Keine Placebogruppe, hohes Alter (60,6 Jahre)
- Gebrauch von niedrig-dosierter ASS / OTC-Komedikation unklar

Gastrointestinale Toxizität? II

- *Doherty 2011*
 - RCT, Paracetamol (3 g), Ibuprofen (1,2 g), Kombination (1,5 g+0,6 g oder 3 g + 1,2 g), chronische Knieschmerzen, 13 Wochen, UK
 - Am Studienende Hb-Abfall ähnlich häufig unter Paracetamol und Ibuprofen

	Patienten mit ALT > 2 x Norm (%)	
	Paracetamol	Ibuprofen
Tag 10	3,1 %	0 %
Studienende (13 Wochen)	1 %	0 %

- Keine OTC-Anwendung (Indikation, Anwendungsdauer!)
- Keine Placebogruppe, hohes Alter (60,6 Jahre)
- Gebrauch von niedrig-dosierter ASS / OTC-Komedikation unklar

Kardiovaskuläre Risiken?

- Blutdruckerhöhung

- *Sudano 2010*

- RCT, Statistik zweifelhaft (Nguyen 2010), n= nur 33,
 - Konträre Ergebnisse in anderen Studien
 - RCT: *Pavlicevic 2008*,
 - *Epidemiologisch: Kurth 2005, Forman 2005 & 2007* : nur bei Einnahme an 6-7 Tagen die Woche

- Kardiovaskuläre Ereignisse

- *Chan 2006*

- erhöhtes Risiko nur bei Einnahme ≥ 22 Tage/Monat!

In summary, we did not observe a significantly elevated risk in cardiovascular events with less than daily use of NSAIDs and acetaminophen. However, use of NSAIDs or

- Häufiger Analgetikakonsum= Indikator für „ungesunden Lebensstil“?
 - Konträre Ergebnisse in anderen Studien (*Rosenberg 2003*)

Blutdruckerhöhung und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sind für NSAR im Gegensatz zu Paracetamol belegt!

Asthma? Kryptorchismus?

- PhVWP (Februar 2011) zu Asthma:

Given recent studies, the PhVWP reviewed the possible causal association between paracetamol and asthma in children after exposure in pregnancy or use in early infancy and concluded that **the available data do not establish causality.** Considering the uncertainties surrounding the current evidence, no

- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berlin (Dezember 2010/November 2011) zu Asthma und Kryptorchismus:

Zusammengefasst stellen die derzeitigen Studienergebnisse zum Hodenhochstand nach Analgetika-Einnahme in der ersten Schwangerschaftshälfte **allenfalls ein Signal** dar. Sie werden bisher weder durch andere Studien noch durch den postulierten Mechanismus überzeugend belegt. Auch die Studien zum Asthma sind widersprüchlich und können noch keine schlüssige Erklärung vorlegen. Alle derzeitigen Ergebnisse zusammenfassend gibt es **keinen Grund, um die Empfehlung des Paracetamol als Analgetikum der Wahl in der Schwangerschaft aufzuheben** oder einzuschränken. Schon gar nicht gibt es Gründe zur

Hepatotoxizität bei therapeutischer Dosierung? I

- *Watkins 2006*
 - RCT an Gesunden, 4 g Paracetamol/Tag für 14 Tage (n=26) vs. Placebo oder Opioid-Kombinationen
 - 81 % Transaminasenanstieg > 1 x Norm
 - 50 % Transaminasenanstieg > 2 x Norm
 - 38 % Transaminasenanstieg > 3 x Norm
 - 23 % Transaminasenanstieg > 5 x Norm
 - Ergebnisse (Inzidenz, Höhe, Zeitpunkt) weichen z.T. stark von vergleichbaren Untersuchungen ab (*Lanza 1986, Kwan 1995, Kwan 1999*)
 - Anwendungsdauer und Dosierung nicht OTC-relevant.
 - **Keine klinisch relevanten Leberschädigungen** beobachtet!

Hepatotoxizität bei therapeutischer Dosierung? II

- Unter therapeutischer Dosierung werden **Transaminasen-Anstiege** beobachtet, jedoch **keine klinisch relevanten Leberschädigungen**:
 - *Dart 2007*
 - Metaanalyse, 30.865 prospektiv untersuchte Patienten, darunter 4263 mit 3,9-4 g / Tag
 - 0,4 % Transaminasenerhöhung > 1 x Norm
 - kein Leberversagen, keine LTX, keine Paracetamol-Todesfälle
 - *Kuffner 2006*
 - *Metaanalyse*, 1197 prospektiv untersuchte Arthrose-Patienten,
 - 17,4 % Transaminasenerhöhung > 1 x Norm
 - 4,2 % Transaminasenerhöhung > 1,5 x Norm
 - 0,96 % Transaminasenerhöhung > 3 x Norm
 - *in > 90 % Rückgang oder Normalisierung im Therapieverlauf*
 - *keine klinische Hepatotoxizität*
- Fälle klinisch relevanter Leberschädigungen **meist unerkannte Überdosierungen** (*Dart 2007, Prescott 2000, Graham 2005, Benson 2005*)

Hepatotoxizität bei Überdosierung I

- Datenveröffentlichung gemäß § 21 KHEntgG des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für das Jahr 2010:
 - **850 Fälle** (Normallieger in Hauptabteilungen) mit dem ICD-Code T39.1 (Vergiftung durch (..) 4-Aminophenol-Derivate)
- GKV-Statistik 2010 des BMG:
 - Ca. 69,8 Millionen Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherungen im Jahresdurchschnitt 2010.
- → **ca. 1,2 Krankenhausbehandlungen wegen Paracetamolvergiftungen auf 100.000 gesetzlich Versicherte in 2010**

Hepatotoxizität bei Überdosierung II

Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland 2010 - Statistisches Bundesamt

ICD-10	Todesursache Vergiftung	männlich	weiblich	gesamt
T39.0	Salizylate	4	4	8
T39.1	4-Aminophenol-Derivate (Paracetamol !)	0	4	4
T39.2	Pyrazolon-Derivate	1	1	2
T39.3	Sonstige nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Antirheumatika, anderenorts nicht klassifiziert	6	10	16
T39.4	Antirheumatika, anderenorts nicht klassifiziert	1	0	1
T39.8	Sonstige nichtopioidhaltige Analgetika und Antipyretika, anderenorts nicht klassifiziert	3	3	6
T39.9	Nichtopioidhaltige Analgetika, Antipyretika und Antirheumatika, nicht näher bezeichnet	1	0	1
	Σ	16	22	38

Hepatotoxizität bei Überdosierung III

2010 DEUTSCHLAND

Indikationen für eine Lebertransplantation

DIE HÄUFIGSTEN ICD-10 HAUPTDIAGNOSEN (BEI NEUANMELDUNG)

K70.3	Alkoholische Leberzirrhose	544
C22.0	Leberzellkarzinom/Hepatozelluläres Karzinom	271
K74.6	Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber	180
K74/B18.2	Fibrose und Zirrhose der Leber / Chronische Virushepatitis C	176
K83.0	Cholangitis	86
K72.0	Akutes und subakutes Leberversagen	57
K76.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Leber	43
K74/K75.4	Fibrose und Zirrhose der Leber / Autoimmune Hepatitis	42
K74/B18.1	Fibrose und Zirrhose der Leber / Chronische Virushepatitis B	41
Q44.2	Atresie der Gallengänge	40

1.480

Bei einem Patienten sind mehrere Diagnosen möglich. Insgesamt: 60 Hauptdiagnosen bei 1.846 Fällen

Quelle: Eurotransplant

DSO 98



Inflow on liver waiting list in German centers for paracetamol intoxication



EUROTRANSPLANT
International Foundation

	2006	2007	2008	2009	2010	Grand Total
Died on Waiting List			1	2	2	5
Removed from Waiting List		4	1	3		8
Still on waiting list			3		2	5
Transplanted	4	3	4	4	3	18
Grand Total	4	7	9	9	7	36

Hepatotoxizität bei Überdosierung IV

Paracetamol ist häufigste Ursache für Akutes
Leberversagen in USA



- Larson 2005, 1/1998-12/2003, 22 Zentren (ca. 30% der USA LTX-Zentren)
 - 662 Fälle Akutes Leberversagen
 - 275 Paracetamol (42 %, 2003: 51 %)
 - 178 Überlebende ohne LTX
 - 23 LTX
 - 74 Todesfälle
 - 122 suizidal
 - 131 nicht-suizidal
 - 19 \leq 4 g Paracetamol / Tag (Serumspiegel jedoch nicht signifikant unterschiedlich !)
 - 120 Kombinationsarzneimittel mit Opioid

Hepatotoxizität bei Überdosierung V

- Hadem 2008, Uni Hannover, 1995-2005
 - 102 Fälle Akutes Leberversagen
 - 16 Paracetamol (15,6 %)
 - 12 Überlebende ohne LTX
 - 2 LTX
 - 2 Todesfälle
- Leifeld 2008, Uni Bonn, 1998-2004
 - 35 Fälle Fulminantes Leberversagen
 - 6 Paracetamol (17,1 %)
 - 6 Überlebende ohne LTX
- Canbay 2009, Uni Essen, 1/2002-4/2008
 - 134 Fälle Akutes Leberversagen
 - 22 Paracetamol (16,4 %)
 - kein Paracetamol-bedingter Todesfall
 - 16 suizidal (11,9 %), durchschnittlich 22 g Paracetamol
 - 6 nicht suizidal (4,5 %), 3-5 g an einem bestimmten Tag (cave: Begleitfaktoren, Serumspiegel !)
- Hadem 2011, 11 deutsche Zentren (von 23), 2008-2009
 - 109 Fälle Akutes Leberversagen
 - 10 (9,2 %) Paracetamol
 - 7 Überlebende ohne LTX
 - 3 LTX oder Todesfälle
- → **Im Gegensatz zu USA:**
 - **geringer Anteil an akutem Leberversagen (ca. 50 % vs. ca. 9 %)**
 - **sehr wenig Todesfälle / LTX**



Fazit - Risiken

- Bei **bestimmungsgemäßen Gebrauch** keine klinisch relevante Leberschädigung, berichtete Fälle wahrscheinlich unerkannte Überdosierungen
- **Überdosierung** kritisch, jedoch:
 - Antidot Acetylcystein, sehr gute Prognose bei Therapie
 - geringe Anzahl von Leberversagen und sehr geringe Anzahl von Todesfällen/LTX in Deutschland
- Derzeit **nicht belegt**:
 - GI-Toxizität bei Monogebrauch
 - Kardiovaskuläre (Langzeit)toxizität
 - Asthmarisiko, Risiko für Kryptorchismus

Fazit - Nutzen

- **Wirksamkeit** hinreichend belegt
- **Einziges** zugelassenes OTC-Analgetikum/Antipyretikum
 - in allen Phasen der **Schwangerschaft**
 - als **Zäpfchen für Säuglinge** < 6kg (oder < 3 Monate)
 - als Alternative für **Patienten mit Kontraindikationen** für NSAR (Allergien, GI-Vorgeschichte; ausgenommen: (Propy)phenazon))
- **Gesamtrisiko bei Wechsel der Patienten von OTC-Paracetamol zu OTC-NSAR ungünstig** (Anstieg der Zahl an GI-Reaktionen möglich (*Graham 2010*))

Fazit – Verschreibungspflicht

- ✓ Momentane Regelung (**Verschreibungspflicht für Packungen > 10g Paracetamol**) gegenwärtig ausreichend.

- ✓ **Vollständige Unterstellung** unter die Verschreibungspflicht derzeit nach § 48 AMG **nicht begründet**, da
 - kein Beleg für Gefährdung bei bestimmungsgemäßen Gebrauch ohne ärztliche Überwachung
 - kein Beleg für häufigen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch in erheblichem Umfang

Referenzen

- Jahresbericht 2010: Organspende und Transplantation in Deutschland. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). 2011. 22-2-2012.
- Mitteilung Eurotransplant "Inflow on liver waiting list in German centers for paracetamol intoxication 2006-2010". 2011.
- Monthly Report - Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) February 2011 plenary meeting. 24-2-2011. 22-2-2012.
- Paracetamol in der Schwangerschaft -Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berlin. 23-1-2012. 22-2-2012.
- Alastair DH, C+@ire C, Niamh MR et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337.
- Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005;12(2):133-41.
- Blot WJ, McLaughlin JK. Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. *J Epidemiol Biostat* 2000;5(2):137-42.
- Canbay A, Jochum C, Bechmann LP et al. Acute liver failure in a metropolitan area in Germany: a retrospective study (2002 - 2008). *Z Gastroenterol* 2009;47(9):807-13.
- Chan AT, Manson JE, Albert CM et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113(12):1578-87.
- Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27(9):1219-30.
- Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD001548.
- Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD008040.
- Doherty M, Hawkey C, Goulder M et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70(9):1534-1541.
- Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007;167(4):394-9.
- Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005;46(3):500-7.
- Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12(5):570-6.
- Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005;28(3):227-40.
- Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ et al. Prognostic Implications of Lactate, Bilirubin, and Etiology in German Patients With Acute Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6(3):339-345.
- Kuffner EK, Temple AR, Cooper KM, Baggish JS, Parenti DL. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2137-48.
- Kurth T, Hennekens CH, Sturmer T et al. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med* 2005;165(16):1903-9.
- Kwan D, Bartle WR, Walker SE. Abnormal serum transaminases following therapeutic doses of acetaminophen in the absence of known risk factors. *Dig Dis Sci* 1995;40(9):1951-1955.
- Kwan D, Bartle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999;39(1):68-75.
- Lanza FL, Royer GL, Nelson RS, Rack MF, Seckman CE, Schwartz JH. Effect of acetaminophen on human gastric mucosal injury caused by ibuprofen. *Gut* 1986;27(4):440-443.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42(6):1364-72.
- Leifeld L, Merk P, Schmitz V et al. Course and therapy of acute liver failure. *Eur J Med Res* 2008;13(2):87-91.
- Merlo J, Broms K, Lindblad U et al. Association of outpatient utilisation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalised heart failure in the entire Swedish population. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2001;57(1):71-75.
- Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15(3):e372-e382.
- Prescott LF. Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction? *Am J Ther* 2000;7(2):99-114.
- Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000396.
- Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR. A case-control study of acetaminophen use in relation to the risk of first myocardial infarction in men. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(6):459-65.
- Schaefer C. Kommentierung der "Kristensen-Studie" zu schwachen Analgetika in der Schwangerschaft und Kryptorchismus. 2010
- Singh G. 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* 2000;7(2):115-21.
- Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Current Medical Research and Opinion* 2009;25(9):2207-2222.
- Sudano I, Flammer AJ, Periat D et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010;122(18):1789-96.
- Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD004602.
- Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004257.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;296(1):87-93.
- Weil K, Hooper L, Afzal Z et al. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower