

Paracetamolforgiftning – forekomst og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Forgiftning med paracetamol er vanlig og potensielt alvorlig. Vi ønsket å studere hyppigheten av dette og sykehusets bruk av serumanalyser som veiledning for bruk av N-acetylcystein som antidot.

Materiale og metode. I en retrospektiv studie over tre år ved vår avdeling ble alle epikriser med ICD-10-diagnosene T4n og T50.9 gjennomgått. De epikrisene der det var spørsmål om paracetamolforgiftning eller dette ble fastslått, ble registrert. Leverskade ble definert som ALAT > 1 000 U/l. Standard behandlingsnomogram ble benyttet.

Resultater. Av 869 innleggelser på grunn av akutt forgiftning var det 158 som skyldtes paracetamol (21 %) – det gjaldt 120 kvinner (76 %) og 38 menn (24 %). 107 pasienter (68 %) ble behandlet med N-acetylcystein ved ankomst fordi man mistenkte inntak av over 10 g paracetamol. Hos 84 (79 %) ble behandlingen avbrutt fordi serum-paracetamolnivået var under behandlingsgrensen i nomogrammet. Median tid fra inntak til ankomst/prøvetaking var fem timer. Ni pasienter (6 %) utviklet leverskade, alle disse ankom sykehuset 15 timer eller senere etter inntak av paracetamol. En kvinne døde etter en subakutt overdose av midlet.

Fortolkning. Det var få pasienter som trengte behandling med antidot. Tidlig antidotbehandling så ut til å kunne beskytte alle mot leverskade. Leverskade og dødsfall var assosiert med sen innleggelse, dvs. mer enn 15 timer etter inntaket.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Rune Aakvik

rune.aakvik@ullevaal.no

Dag Jacobsen

Akuttmedisinsk avdeling

Medisinsk divisjon

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Håndkjøpspreparatet paracetamol er Norges mest brukte legemiddel. Siden 1.11. 2003 selges pakker på opptil 10 g i dagligvarebutikker som har salgskonsesjon. Paracetamol inngår også i flere kombinasjoner med opioider. Paracetamolforgiftning er hyppig, det var ca. 500 innleggelser/år ved norske sykehus i perioden 1990–2001 (1).

Legfolk underestimerer midlets potensielle toksisitet, antakelig fordi det er så lett tilgjengelig. Helsepersonell kan også underestimere giftigheten fordi ren paracetamolforgiftning gir få eller ingen symptomer/tegn før 10–20 timer etter inntak (2). Så sent er effekten av antidot liten, slik at diagnostikk og triage for behandling må gjøres tidligere på bakgrunn av anamnese og eventuell konsentrasjonsbestemmelse (3).

Paracetamol absorberes raskt etter inntak (toppverdier etter 30–60 minutter), og etter fire timer regnes opptaket som fullstendig (2, 3). De to hovedrutene for nedbrytning av paracetamol er konjugering med sulfat eller glukuronat og renal utskilling av konjugatene (3). En mindre del omdannes via cytokrom P-450 til den reaktive metabolitten NAPQI (N-acetyl-P-benzoquinoneimine), som er direkte celletoksisk når den binder seg til intracellulære proteiner (2, 3). NAPQI omdannes til ufarlige forbindelser ved konjugering med glutathion (2, 3). Når leverens lagre av glutathion er oppbrukt 8–10 timer etter en toksisk dose med paracetamol, skades levercellene (2, 3). Ved å tilføre N-acetylcystein, som er en prekursor til glutathion, detoksifiseres allerede dannet NAPQI og nydanningen begrenses (2).

Hensikten med denne studien var å beskrive hyppigheten og forløpet av disse forgiftningene ved vår avdeling og bruken av serum-paracetamolmålinger som veiledning for bruk av N-acetylcystein som antidot. Ullevål universitetssykehus har et befolkningsgrunnlag på ca. 110 000 i Oslo, og mottar som regionsykehus i tillegg de dårligste forgiftningsspasientene fra hele Østlandet.

Materiale og metode

I en retrospektiv studie for perioden juli 2001 til juli 2004 ble alle epikriser ved medi-

sinsk observasjons- og overvåkingspost med ICD-10-diagnose T4n «Forgiftning med terapeutiske legem. og biologiske substanser» og T50.9 «Forgiftning med andre og uspes. legem. og biologiske subst.» gjennomgått. Alle pasienter med paracetamolforgiftning ble registrert. Ni ble ekskludert fordi tidsangivelse manglet. Disse hadde lave verdier av serum-paracetamol og ingen økning av nivået av leverenzym. Leverskade ble definert etter internasjonal litteratur som ALAT > 1 000 U/l (3). Det ble brukt standard nomogram for behandlingsgrense – serum-paracetamol 1 320 µmol/l fire timer etter inntak og 200 µmol/l 15 timer etter (3).

Analyse

Paracetamol ble målt i serum ved en enzymatisk metode hvor stoffet omsettes til p-aminofenol via enzymet arylacylamidase. P-aminofenol omdannes til indopenol, som måles fotometrisk ved 629 nm. Sensitiviteten er 11 µmol/l. Variasjonskoeffisienten var på 10,9 ved 78 µmol/l, 2,8 ved 330 µmol/l og 2,1 ved 975 µmol/l.

Behandling

Rutinen er at det tas serum-paracetamol ved ankomst eller fire timer etter inntak. Behandling med antidot gis rutinemessig ved anamnesticke opplysninger om inntak av toksisk dose (> 140 mg/kg) eller målinger over faregrensen i tidsrommet 4–15 timer etter inntak. Vår avdeling følger et behandlingsskjema hvor det initialt gis bolusdose av N-acetylcystein på 150 mg/kg intravenøst over 1/2–1 time, deretter 50 mg/kg over fire timer og 100 mg/kg over 16 timer. Ved tegn til leverskade gis forlenget behandling ved at siste dose gjentas.

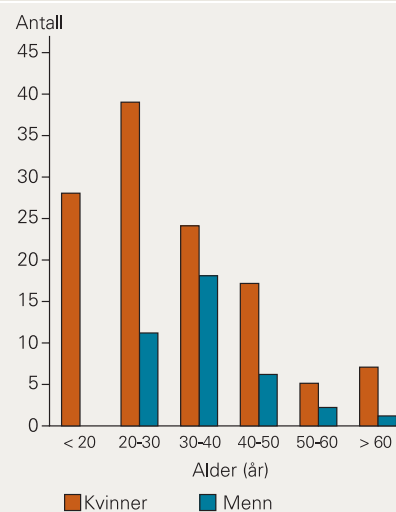
Resultater

I denne treårsperioden registrerte vi totalt 869 innleggelser med akutt forgiftning med ICD-10-diagnosene T4n og T50.9. Det var

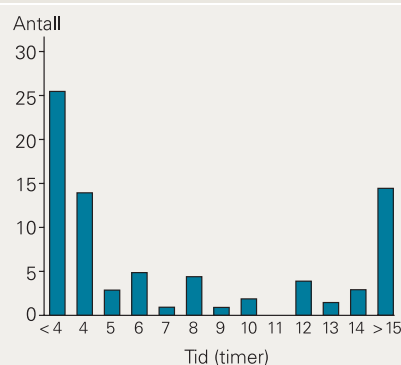


Hovedbudskap

- Forgiftning med paracetamol forekommer hyppig, men er oftest lite alvorlig
- Antidoten N-acetylcystein forhindrer leverskade ved tidlig behandling
- Bivirkninger av antidot kan reduseres ved lengre administrasjonstid av bolusdosen (en time)

Figur 1

Alder og kjønn hos 158 pasienter innlagt for paracetamolforgiftning

Figur 2

Tid fra inntak til vurdering hos 158 pasienter innlagt for forgiftning med paracetamol

158 tilfeller (21 %) av mistenkt paracetamolforgiftning, 120 kvinner (76 %) og 38 menn (24 %) (fig 1). 107 pasienter (68 %) ble behandlet med N-acetylcystein ved ankomst, fordi det var mistenkt inntak over 10 g (140 mg/kg) paracetamol. 100 pasienter (63 %) oppgav å ha tatt mer enn 10 g paracetamol og ytterligere sju ble behandlet på grunn av usikkerhet om mengden. Av disse ble behandlingen avbrutt hos 84 (79 %) fordi serum-paracetamolnivået var under behandlingsgrensen i nomogrammet. Hos to pasienter (2 %) ble behandlingen avbrutt på grunn av antatt bivirkning. Den ene av disse fikk astmatisk pustebesvær, den andre kløe og erytem.

Hos 151 pasienter som oppgav mengde inntatt paracetamol, var gjennomsnittet 15 g. Gjennomsnittlig tid fra inntak til ankomst var 12,3 timer, mediantid fem timer (fig 2). Det ble utført totalt 286 serum-paracetamolmålinger hos de 158 pasientene. 17 av dem (11 %) hadde et serum-paracetamolnivå over behandlingsslinjen i nomogrammet for

tidsrommet 4–15 timer etter inntak (fig 3). 23 (15 %) hadde transaminaser over normalverdi. Av disse hadde ni (6 %) leverskade definert som ALAT > 1 000 U/l. Alle disse ni pasientene ankom 15 timer eller mer etter inntaket. Hos alle pasientene med leverskade ble behandlingen med antidot fullført, unntatt hos én, hvor den ble avbrutt på grunn av antatt bivirkning, dessuten gjaldt det kvinnen som døde. Det var ellers ingen dødsfall på grunn av forgiftning med paracetamol i løpet av den registrerte perioden, det vil si en letalitet på 0,6 %. Hos de andre med leverskade ble det normalisering av transaminaser, og de ble utskrevet i fin form.

Vår vurdering av alvorlighetsgrad blir således: 135 personer (85 %) med lite alvorlig forgiftning (normal ALAT), 14 (9 %) med moderat alvorlig (ALAT > 45–70 U/l, avhengig av kjønn og alder) og ni (6 %) med alvorlig forgiftning (ALAT > 1 000 U/l). For de to første gruppene var gjennomsnittlig tid fra forgiftning til serummåling omtrent ti timer, for dem med alvorlig forgiftning var gjennomsnittstiden 40 timer.

Diskusjon

Hos en tredel av pasientene ble serum-paracetamolnivået målt før det var gått fire timer etter inntaket. Det er før man kan bruke behandlingsnomogrammet. Man bør i stedet vente til fire timer er gått etter inntak før serum-paracetamol måles. I mellomtiden kan man eventuelt starte behandling på kvalitativ mistanke. I gjennomsnitt ble det gjort 1,8 målinger per pasient, hos noen ble serum-paracetamolnivået målt hele fire ganger. Dette innebærer økt ressursbruk uten gevinst. Våre rutiner er nedfelt skriftlig i egen metodebok, og vi har ingen god forklaring på dette overforbruket av paracetamolmålinger. En mulig forklaring er at vakt-havende leger føler en viss usikkerhet ovenfor pasientens tidsangivelse og derfor sikrer seg med en ekstra prøve. At igangsatt behandling ble seponert hos hele 79 %, kan sannsynlig også forklares ut fra et ønske om å sikre seg, men det er også velkjent at noen pasienter kommer med overdrivelser angående inntatt mengde.

Tidsangivelse for inntak og inntatt mengde kan være noe usikre. Ni pasienter ble ekskludert fordi tidsangivelse manglet. Disse hadde lave verdier av serum-paracetamol og ingen økning i leverenzymnivå. Hos sju pasienter manglet oppgitt mengde inntatt paracetamol – disse ble tatt med siden tidspunktet for inntak var kjent.

To av pasientene fikk de vanligste forbigående bivirkningene ved N-acetylcystein – hudutslett, kløe og astmaanfall. Dette motvirkes med lavere infusjonshastighet, eventuelt seponering og konvensjonell behandling.

De fleste pasientene kom innen ti timer etter inntaket, og da er antidotbehandling nær komplett beskyttende mot leverskade (4). Virkningsmekanismen for antidot er da

å tilføre reduserende ekvivalenter (reduert glutation) slik at den oksiderende effekten av NAPQI motvirkes (2). Det er vist beskyttende effekt av N-acetylcystein frem til 24 timer etter inntak, men den beskyttende effekten er størst rundt ti timer, og den går betraktelig ned etter det (4).

Pasienten som døde, kom sent til sykehuset, slik at behandling med antidot ikke kunne iverksettes i tide. Da blir det å behandle selve leverskaden, med tilførsel av laktulose, virusinaktivert plasma eller tilførsel av faktorkonsentrat. N-acetylcystein har også effekt mot leverskader fremkalt av paracetamol. Denne effekten er ikke like god og går via andre mekanismer enn tilførsel av reduserende ekvivalenter (5). Levertransplantasjon er omdiskutert fordi de fleste pasienter med paracetamolindusert akutt leversvikt overlever med konservativ behandling, mens transplantasjon bare er egnet for et fåtall (6, 7). Dette viser også hvor viktig den konservative behandlingen av slik leversvikt er. I Norge vil det være naturlig å diskutere behandling av slike pasienter med transplantasjonsteamet ved Rikshospitalet.

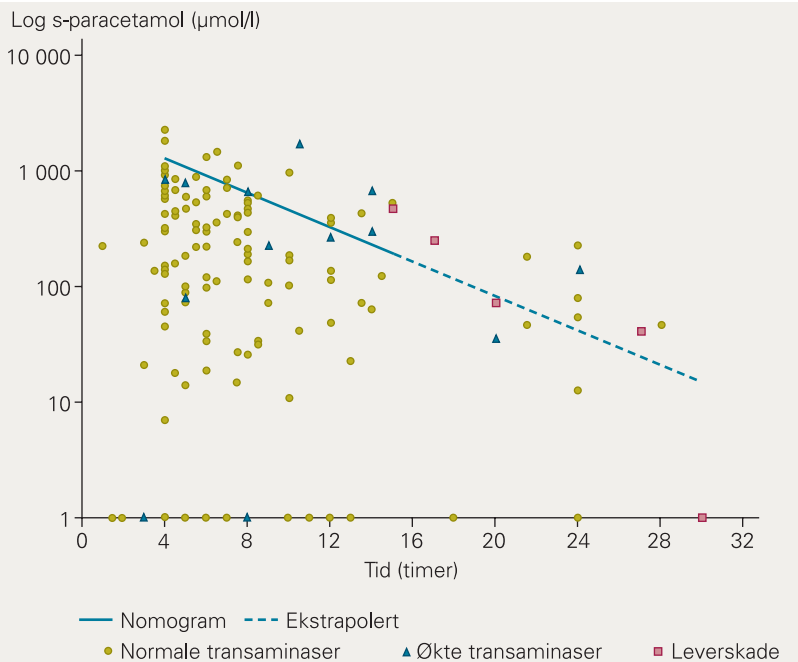
Hos flere av våre pasienter var det lite samsvar mellom målt serum-paracetamolnivå og oppgitt medikamentinntak. Dette kan forklares med oppkast etter inntaket, ventrikkelskylling og behandling med kull – eller uriktige opplysninger om inntatt mengde. 25 av pasientene (16 %) hadde null i serum-paracetamol ved ankomst, i de fleste av disse tilfellene var det oppgitt lang tid siden inntak. Vi kan imidlertid ikke utelukke at noen pasienter overdriver inntatt mengde for å påvirke sine omgivelser.

23 (15 %) hadde transaminaser over normalverdi. 14 hadde lettgradig økning av ASAT, ALAT eller γ -GT. Hos enkelte av disse mistenkte vi at alkoholmisbruk kunne være medvirkende årsak til økt transaminaseverdi. Det er interessant at alle de ni pasientene med leverskade ankom mer enn 15 timer etter paracetamolinntaket. Selv om bare 17 av våre pasienter lå over behandlingsslinjen i nomogrammet, støtter våre data således dokumentasjonen om at leverskade kan unngås helt om behandling med N-acetylcystein settes i gang tidlig nok, før det er gått 10–15 timer etter inntak (4, 6).

Hele 107 (68 %) av dem med mistenkt paracetamolforgiftning fikk behandling med N-acetylcystein, hos 84 (79 %) ble behandlingen avbrutt. Hos oss hadde omtrent tre av fire pasienter som fikk behandling egentlig ikke indikasjon ut fra nomogrammet, men blodprøvesvar forelå ikke ved oppstart av antidotbehandling. Gitt den potensielle toksisitet av paracetamol og den lave bivirkningsforekomsten for motgiften kan imidlertid dette være akseptabelt.

Kun hos to av 107 pasienter som fikk behandling med intravenøst N-acetylcystein ble det mistenkt bivirkning som gjorde at behandlingen ble avbrutt. Den ene fikk astmatisk pustebesvær, den andre kløe og erytem.

Figur 3



Semilogaritmisk plott av serum-paracetamol mot antall timer siden inntak av paracetamol

Den første fikk konvensjonell astmabehandling og den andre fikk antihistamin, og det var rask bedring hos begge. En god forklaring på vår lave bivirkningsfrekvens kan være at vi gir den første bolusdosen over 30–60 minutter, mens det internasjonalt er vanlig å gi den over 15 minutter. Da er det rapportert bivirkninger hos 5–15% (4, 8–10). Bivirkningene kommer vanligvis tidlig, mens bolusdosen gis og konsentrasjonen er på det høyeste (8). Disse høye initiale konsentrasjonene kan etter vår erfaring reduseres om bolusdosen gis over 60 minutter,

og det går ikke utover den beskyttende effekten (4, 8, 11). I en ny prospektiv studie var imidlertid denne reduksjonen i bivirkninger ikke signifikant (11).

Konklusjon

Forgiftning med paracetamol er en av de hyppigste forgiftninger. Antidotbehandling med N-acetylcystein har god dokumentert effekt. Redusert infusjonshastighet av bolusdosen med antidot er assosiert med mindre bivirkninger enn tidligere rapportert. Blodprøvetaking bør av ressursmessige årsaker

planlegges bedre slik at tidspunktet faller innenfor behandlingsnomogrammet. Dermed unngår man å ta unødvendige analyser av serum-paracetamol.

Manuskriptet ble godkjent 4.5. 2006.

Vi takker klinisk-kjemisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus for analyser.

Litteratur

1. Bøe GH, Haga C, Andrew E et al. Paracetamolforgiftninger i Norge 1990–2001. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1624–8.
2. Jacobsen D, Holme JA, Wiik-Larsen E. Paracetamolforgiftning. Mekanismer og klinisk behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 1033–6.
3. Meredith TJ, Jacobsen D, Haines JA et al. Antidotes for poisoning by paracetamol. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
4. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). N Engl J Med 1988; 319: 1557–62.
5. Keays R, Harrison PM, Wendon JA et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. BMJ 1991; 303: 1026–9.
6. Bernal W, Wendon J, Rela M. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. Hepatology 1998; 27: 1050–5.
7. Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdoses. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD003328.
8. Buckley N, Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Clin Evid 2003; 10: 1664–70.
9. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37: 759–67.
10. Kao LW, Kirk MA, Furbee RB, Mehta NH, Skinner JR, Brizendine EJ. What is the rate of adverse events after oral N-acetylcysteine administered by the intravenous route to patients with suspected acetaminophen poisoning? Ann Emerg Med 2003; 42: 741–50.
11. Kerr F, Dawson A, Whyte IM et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. Ann Emerg Med 2005; 45: 402–8.