

Ny förenklad motgiftsbehandling vid förgiftning med paracetamol

GIFTINFORMATIONSCENTRALEN ÄNDRAR SIN DOSERINGSANVISNING FÖR N-ACETYLCYSTEIN

Johanna Nordmark Grass, med dr, överläkare

● johanna.nordmark.grass@gic.se

Erik Lindeman, överläkare

Jonas Höjer, docent, överläkare

Mark Personne, överläkare; samtliga Giftinformationscentralen

Paracetamol är ett analgetikum och febernedsättande medel som, korrekt använt, har en lindrig biverkningsprofil. Detta har bidragit till att bruket av paracetamol är utbrett. Samtidigt är överdos av paracetamol en av de vanligaste orsakerna till sjukhusvård efter förgiftning i Sverige. Under 2018 kontaktades Giftinformationscentralen av sjukvården i drygt 1 500 enskilda fall. Det totala antalet sjukhusvårdade fall efter överdos av paracetamol bedöms dock vara ännu högre då man i sjukvården ofta handlägger dessa förgiftningar utan kontakt med Giftinformationscentralen. Vid sjukhusvård på grund av överdosering av paracetamol är det ofta aktuellt med antidotbehandling med N-acetylcystein (NAC), och om denna insätts i tid (inom 8-10 timmar efter överdosen) är skyddseffekten mycket god.

Överdoser av paracetamol kan framkalla allvarliga och ibland livshotande symtom, framför allt på grund av dess levertoxicitet. Innan antidotbehandling fanns tillgänglig var dödligheten i paracetamolförgiftning hög [1], och i Europa och Nordamerika är paracetamolöverdos fortfarande den vanligaste orsaken till akut leversvikt [2]. Paracetamol metaboliseras huvudsakligen i levern. I terapeutiska doser sker detta främst via konjugering med glukuronsyra och sulfat, medan en mindre andel (10-15 procent) oxideras via cytokrom P450 till den mycket reaktiva metaboliten N-acetylbensokinonimin (NAPQI). Vid terapeutiska paracetamoldoser neutraliseras de små mängderna bildat NAPQI snabbt av den intracellulära antioxidanten glutatation och elimineras renalt. Vid överdos mätas övriga metabola vägar och en större andel paracetamol kommer att bilda NAPQI. Då uttöms glutatondepåerna i levern och fritt NAPQI ger upphov till leverskada. Antidotet N-acetylcystein är en prekursor till glutatation, vars tillförsel återställer glutatondepåerna och möjliggör fortlöpande neutralisering och eliminering av NAPQI vid paracetamolöverdos.

Traditionell regim för N-acetylcystein

Den traditionella intravenösa N-acetylcysteinbehandling vid överdosering av paracetamol utvecklades och infördes på 1970-talet efter att man nått insikt om förgiftningens toxiska mekanismer [3]. N-acetylcystein tillförs, enligt denna ursprungliga regim, via tre separata intravenösa infusioner (Figur 1). En mycket stor andel av den totala dosen (hälften) ges under de första 15 minuterna av den nära nog dygnslånga behandlingen. Med detta förfarande strävar man efter att efterlikna kinetiken hos paracetamol

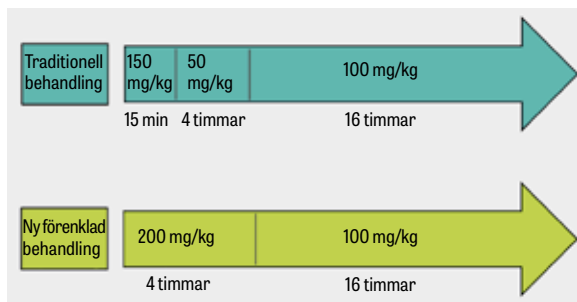
vid måttlig överdos, som kännetecknas av en snabb absorptionsfas med en tidig toppkoncentration som sedan sjunker undan under något dygn efter överdosen. Förfarandet baseras på ett teoretiskt resonemang och utprovades initialt på ett mycket litet antal patienter [4]. Behandlingen har dock visat sig skydda mycket effektivt mot uppkomsten av leverskada. Genom åren har det dock blivit tydligt att tredosregimen som den utformats är behäftad med viktiga praktiska och medicinska problem:

Komplicerad och tidskrävande administrering. Förfarandet med tre separata infusioner innebär att tre olika läkemedelsspädningar behöver beräknas och beredas baserat på patientens vikt. Varje delmoment medför risk för feldosering och feladministrering. I värsta fall kan sådana misstag leda till svåra komplikationer och till och med dödsfall [5, 6].

Biverkningar kopplade till bolusdosen. Mer eller mindre allvarliga biverkningar orsakade av icke-IgE-medierad histaminfrisättning är vanliga vid N-acetylcysteinbehandling. Symtomen kan utgöras av flush (hudrodnad), klåda och urtikaria samt i undantagsfall angioödem, bronkospasm och cirkulatorisk chock. I olika publicerade studier ses denna typ av biverkningar i 10-15 procent av fallen [7-9]. Reaktionen är associerad med infusionshastigheten av N-acetylcystein och ses därför vanligen i anslutning till den höga bolusdosen (150 mg/kg kroppsvikt) som ges i inledningen av antidotbehandlingen. Uppkomst av biverkningar leder re-

HUVUDBUDSKAP

- Giftinformationscentralen inför den 1 november 2019 en ny förenklad rekommendation för N-acetylcystein-dosering vid paracetamolförgiftning.
- Målsättningen med förändringen är en förenklad administrering med minskad risk för feldoseringar och minskad biverkningsfrekvens med bevarad behandlingseffektivitet.
- Enligt den nya regimen ges först N-acetylcystein 200 mg/kg som en infusion under fyra timmar (50 mg/kg/timme), därefter ges 100 mg/kg under 16 timmar (6,25 mg/kg/timme).
- I tveksamma fall, som vid massiva paracetamolöverdos (> 30 g), överdos med beredningar med långsam frisättning eller vid upprepade överdos, rekommenderas kontakt med Giftinformationscentralen.



Figur 1. Den traditionella (20 timmar och 15 minuter) jämförd med den nya (20 timmar) regimen för N-acetylcystein vid överdosering av paracetamol. I pilarna anges dos och under pilarna infusionstiden för respektive dos. Observera att om behandlingen påbörjas senare än 10 timmar efter överdosen samt vid mycket stora överdoser (> 30 g) och vid överdoser med preparat med långsam frisättning kan behandlingen behöva modifieras med högre dos och/eller förlängd behandlingstid. Kontakta Giftinformationscentralen vid dessa tillfällen.

gelmässigt till uppehåll i tillförseln av N-acetylcystein, vilket kan medföra otillräcklig antidotbehandling. Förutom de ovan beskrivna biverkningarna förekommer även gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar. Även dessa är vanligast under den inledande bolusdosen.

Ny regimen för N-acetylcystein

Eftersom bolusdosen både komplicerar administrationsrutinerna och ger upphov till de flesta biverkningarna har det länge varit önskvärt att kunna reducera dostakten och ge avsedd mängd N-acetylcystein under ett längre tidsintervall. Studier som stödjer att detta kan göras utan förlust av behandlingseffekt har på senare tid kommit från flera håll [7-10]. Vid jämförelser gällande biverkningsfrekvensen mellan traditionell regimen med tre doser och modeller där den initiala dosen tillförs långsammare har man kunnat visa att histaminutlösta reaktioner minskar från 15 procent till ca 4 procent. Den enklaste modifieringen av behandlingen, som redan införts i exempelvis Danmark, Australien och delar av USA [8, 9, 11], innebär att de traditionella steg 1 (150 mg/kg) och steg 2 (50 mg/kg) slås samman så att dosen 200 mg/kg ges som en enda infusion under loppet av fyra timmar, varefter steg 3 (100 mg/kg) ges på samma sätt som tidigare under 16 timmar (Figur 1). Den totala dosen av N-

tylcystein (300 mg/kg) som tillförs patienten under hela behandlingsperioden behålls således oförändrad. Man har inte rapporterat någon ökad förekomst av leverskador vid dessa nya rutiner (det bör dock beaktas att studierna inte varit primärt designade för att utvärdera skillnader i leverpåverkan). Denna nya regimen bedöms nu vara tillräckligt väldokumenterad för att införas även i Sverige och detta förenklade doseringsschema bör följas i alla normalfall.

Erfarenheter från massiva överdoser av paracetamol (> 30 g) och från överdoser med beredningar med långsam frisättning har dock visat att den traditionella regimen för N-acetylcystein vid sådana fall kan behöva modifieras för att förhindra uppkomst av lever-skada, något som gäller även för den nya regimen [12, 13]. I dessa specialfall krävs upprepad provtagning för analys av S-paracetamol och leverstatus för optimal styrning av behandlingen. Såväl dos som duration av den sista infusionen kan behöva ökas, och vi rekommenderar därför att Giftinformationscentralen alltid kontakts för samråd i dessa fall.

SAMMANFATTNING

Då den traditionella regimen för N-acetylcystein vid överdosering av paracetamol har visats medföra uppenbara nackdelar och det nu finns ett väldokumenterat behandlingsalternativ avser Giftinformationscentralen att ändra sina rekommendationer för behandling vid paracetamolöverdosering enligt ovan. Rekommendationsändringen kommer att gälla samtliga ålderskategorier. Rutinförändringar kan i värsta fall skapa förvirring och framkalla nya felkällor, men den föreslagna förenklingen innebär en modifiering av den ursprungliga regimen snarare än ett helt nytt förfarande, vilket bör underlätta övergången. Det minskade antalet läkemedelsberedningar och infusionsändringar och den minskade biverkningsrisken med det nya behandlingsprotokollet gör att vi bedömer att ändringen är välmotiverad. Giftinformationscentralen kommer från den 1 november 2019 att införa den nya behandlingsrekommendationen såväl i vår telefonjour som i de behandlingsdokument som finns tillgängliga över internet (www.giftinfo.se). ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FUA4

REFERENSER

- Clark R, Borirakchanavatt V, Davidson AR, et al. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol. *Lancet*. 1973;1(7794):66-70.
- Trovato FM, Rabonovich L, McPhail MJW. Update on the management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(2):157-64.
- Prescott LE, Park J, Ballantyne A, et al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1977;2(8035):432-4.
- Prescott LE, Donovan JW, Jarvie DR, et al. The disposition and kinetics of intravenous N-acetylcysteine in patients with paracetamol overdose. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(5):501-6.
- Heard K, Schaeffer TH. Massive acetylcysteine overdose associated with cerebral edema and seizures. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(5):423-5.
- Personne M. A 10-fold bolus dose of N-acetylcysteine with fatal consequences. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(6):446.
- McNulty R, Lim JME, Chandru P, et al. Fewer adverse effects with a modified two-bag acetylcysteine protocol in paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(7):618-21.
- Wong A, Graudins A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(2):115-9.
- Schmidt LE, Rasmussen DN, Petersen TS, et al. Fewer adverse effects associated with a modified two-bag intravenous acetylcysteine protocol compared to traditional three-bag regimen in paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(11):128-34.
- Isbister GK, Downes MA, McNamara K, et al. A prospective observational study of a novel 2-phase infusion protocol for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(2):120-6.
- Hoyle C, Dart RC. Transition to two-bag intravenous acetylcysteine for acetaminophen overdose: a poison center's experience. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(3):217-8.
- Höjer J, Salmonson H, Sjöberg G, et al. Överdosering av paracetamol med modifierad frisättning ökar. Etablerad behandlingsregim med N-acetylcystein otillräcklig - Giftinformationscentralen ger ut nya behandlingsråd. *Läkartidningen*. 2016;113:D93C.
- Hendrickson RG. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(8):686-91.

SUMMARY

Simplified N-acetylcystein treatment after paracetamol overdose – new recommendations from Swedish Poisons Information Centre

Since the late 1970s N-acetylcystein has been used as an antidote after paracetamol intoxication. The treatment is traditionally given as three consecutive infusions for 20 hours and 15 minutes. The total dose given is 300 mg/kg. Half of this amount is given as a bolus during the first 15 minutes of treatment.

This regime has proven very efficient in avoiding liver injury. However, side effects, caused by histamine release, are common (10-15%). Symptoms as flush, urticaria and, in rare cases, bronchospasm, angioedema and circulatory shock typically appear during the bolus dose and may lead to interrupted and inadequate treatment. In addition, the regime is complicated leading to a risk of administration errors.

During the last years several publications have described the use of a model with two infusions instead of three. The first and the second infusions are merged and given over four hours. The third infusion and the total dose are left unchanged. This modified regime has been shown to reduce side effects and seems not to increase the risk of liver injury. As of November 1, 2019, the Swedish Poisons Information Centre will change its recommendations to the new two-infusion protocol.