

## Paracetamolforgiftning

Af Henrik E. Poulsen & Leo Ranek

Paracetamol, i amerikansk litteratur kaldet acetaminophen, har været kendt siden 1893 og har inden for de sidste tiår vundet stigende anvendelse som et analgetisk alternativ til acetylsalicylsyre, da det ikke giver anledning til blødning fra mave-tarmkanalen og ikke indvirker på blodets koagulation.

Paracetamol har været receptbelagt, men er fra januar 1984 håndkøbsmedicin på linje med acetylsalicylsyre. Antallet af selvmordsforsøg med lægemidler kan ikke forventes at stige af denne grund, men man må forvente en stigning i antallet af forgiftningstilfælde med paracetamol og en tilsvarende nedgang i andre forgiftningstyper (1). Paracetamolforgiftning har tidligere været omtalt i Ugeskriftet (2, 3), men på grund af en forventet stigning i antallet af paracetamolforgiftninger er formålet med denne oversigt at resumere vor nuværende viden og på den baggrund opstille det aktuelt bedste forslag til behandling.

### Årsagen til paracetamols leverbeskadigende virkning ved overdosis

Den toksiske mekanisme er knyttet til paracetamols omsætning i leveren. Eliminationen af paracetamol sker næsten udelukkende efter omdannelse i leveren, idet ca. 30% konjugeres til sulfat, ca. 57% konjugeres til glukuronsyre, ca. 8% konjugeres til glutatation (dette konjugat videreomdannes til paracetamol merkapturat-konjugat og til cysteinkonjugat) og kun ca. 5% udskilles sammen med de førnævnte metabolitter i urinen som omdannet paracetamol.

De få procent paracetamol, som konjugeres til glutatation, antages at blive oksideret af leverens mikrosomale cytochrom P-450 enzymssystem til en alkylerende metabolit, som straks afgiftes ved konjugering til glutatation. Ved overdosering med paracetamol kommer der så høje plasmakonzentrationer, at sulfatering og muligvis også glukuronidering af paracetamol mættes og en større del af dosis metaboliseres til den alkylerende metabolit. Selv om leveren er righoldig på glutatation (4), overskrides afgiftningskapaciteten, og leverens indhold af glutatation falder. Den alkylerende metabolit bindes kovalent til vitale strukturproteiner i levercellerne i stedet for til glutatation, hvilket antages at medføre levercellenekrose (5), som, hvis den er tilstrækkelig udtalt, kan medføre, at patienten dør i levercoma. Den toksiske metabolits kemiske natur er endnu ikke fastslået, og der foreligger en række resultater, der ikke er i overensstemmelse med teorien om den toksiske metabolit som årsag til leverskaden, men endnu har der ikke kunnet opstilles acceptable alternative teorier (6).

### Paracetamolforgiftningens kliniske billede

Forgiftningen skyldes næsten altid bevidst indtagelse af overdosis, men kan hos børn ses som følge af

Fra Rigshospitalet, København, medicinsk afdeling A, hepatologisk afsnit.

ulykkestilfælde eller fejlagtig medicinering (7, 8).

Diagnosen stilles ud fra anamnesen og måling af paracetamols blodkoncentration. Kvalme og opkastning er initialt ofte de eneste symptomer, og det bør især bemærkes, at indtagelse af dødelige doser ikke primært påvirker bevidstheden.

Efter 12-48 timer kan akut leverpåvirkning påvises ved stigende plasma-alanin-aminotransferase aktivitet og faldende protrombin-indeks.

Fulminant leversvigt kan optræde på 2. til 5. dag efter indtagelsen (9). Desuden kan der ses akut nyrepåvirkning på grund af akut tubulær nekrose (10).

Andre organpåvirkninger er sjældne, men hæmolyse, metabolisk acidose og cerebralt ødem i forbindelse med fulminant leversvigt er rapporteret.

Leverpåvirkningen er det mest fremtrædende ved forgiftningen og skyldes centrilobulære nekroses (9).

Overlever patienterne leverskaden, sker en fuldstændig restitution med svind af de histologiske forandringer. Kronisk leverskade, selv efter svær levernekrose, er ikke beskrevet (11).

### Risikovurdering

Dosis' størrelse er afgørende for risikoen for fatalt leversvigt, idet der hos forsøgsdyr er en sammenhæng mellem dosis og dødelighed (12). Hos voksne mennesker er leverpåvirkning sjælden, når paracetamoldosis er under 8 gram, ca. 50% får leverpåvirkning efter en dosis på 15 g, og så godt som alle får leverpåvirkning ved en dosis på 20 g (13). Selv om dødeligheden af alle paracetamolforgiftninger anslås at være nogle få procent (13), må man antage, at der er større risiko for fatal udgang, hvis der absorberes en dosis på over 20 g. Det er dog ofte vanskeligt at vurdere den indtagne dosis' størrelse samt at skønne, hvor meget af den indtagne dosis der er absorberet efter opkastning og evt. ventrikelskylling.

Den bedste initiale vurdering af risikoen for leverskade fås ved måling af plasmakonzentrationen af paracetamol. Da paracetamol fjernes hurtigt, er det nødvendigt at sammenholde plasmakonzentrationen med den tid, der er gået fra indtagelsen. I Tabel 1 er angivet samhørende koncentrationer og tider, som er grænserne for risiko for leverskade. Hvis koncentrationen er over 1,32 mmol/l (200 µg/ml) fire timer efter indtagelsen, er der risiko for leverskade (14).

Der er en udtalt individuel variation i følsomheden over for en given dosis. Dette har sin baggrund i en lang række faktorer. Alder spiller en rolle for følsomheden, idet yngre dyr er mindre følsomme end ældre dyr (14), ligesom arven utvivlsomt spiller en stor rolle, da der er en udtalt genetisk polymorfisme i de af leverens enzymssystemer, som antages at være centrale i paracetamols toksiske mekanisme. Også en lang række miljøfaktorer kan antages eller har været påvist at kunne øge følsomheden. Således øger tobaksrygning og indtagelse af rosenkål aktiviteten af ovennævnte enzymssystemer, hvilket må antages at øge følsomheden for leverskade af paracetamol.

Akut alkoholpåvirkning udøver en vis beskyttelse (15), mens langvarig alkoholpåvirkning øger følsomheden (16).

Patienter, som får lægemidler, der inducerer leverens mikrosomale lægemiddelomsætning (f.eks. fenemal,

Tabel 1. Risikovurdering for leverskade efter paracetamol-overdosis ud fra tid efter indtagelse og plasma-paracetamol.

Timer efter indtagelse		4	6	8	12	15
Risiko hvis plasmakoncentrationen er større end	mmol/l	1,32	0,86	0,57	0,24	0,20
	µg/ml	200	131	86	37	30
Alvorlig risiko hvis plasmakoncentrationen er større end	mmol/l	1,98	1,32	0,89	0,40	0,33
	µg/ml	300	201	135	61	50

fenytoin, rifampicin), antages at udvise øget følsomhed for paracetamol-overdosering (17).

### Rationale for behandling af paracetamol-overdosis

Ud fra førnævnte teori kan toksiciteten af paracetamol mindskes på forskellig måde:

- 1) Ved stimulering af de ikke-giftige omsætningsveje,
- 2) ved hæmning af den giftige omsætningsvej og/eller
- 3) ved stimulation af afgiftningen ved glutatationkonjugering.

Ad 1) Stimulation af glukuronidering er ikke forsøgt, da de kendte metoder til dette også indebærer stimulering af cytokrom P-450. Hos forsøgsdyr er det muligt at stimulere sulfateringen med natriumsulfat, men gevinsten er kun marginal (18).

Ad 2) De fleste stoffer, som eksperimentelt anvendes til hæmning af cytokrom P-450, er ikke velegnede til brug hos mennesker. Nylige undersøgelser tyder dog på, at cimetidin (19), alkohol (15) og Antabus (JØRGENSEN L, POULSEN HE. Upubliceret undersøgelse) kan anvendes, men der foreligger ikke undersøgelser over disse stoffers effekt hos mennesker, hvorfor resultaterne af kliniske kontrollerede undersøgelser må foreligge, før stofferne anbefales.

Ad 3) Glutationsyntesen kan stimuleres med stoffer som cysteamin, metionin og N-acetylcystein. Der foreligger kliniske kontrollerede undersøgelser over cysteamin (20) og metionin (21), som dokumenterer virkningen. Desuden foreligger der rapporter over den beskyttende effekt af N-acetylcystein hos et ganske betragteligt antal patienter (23).

### Valg af behandling

Stimulation af glutationsyntesen må anses for at være den bedste behandling i øjeblikket. Det er en behandling, som bygger på et rationelt grundlag, og der foreligger såvel kontrollerede som ukontrollerede kliniske forsøg, som dokumenterer behandlingens effekt, hvis den sættes ind, inden paracetamol er omsat. Cysteamin findes ikke som tilgængeligt produkt, det er stærkt irriterende på mave-tarmslimhinden og har en ubehagelig CNS-giftighed.

Metionin, *per os* eller i.v., er effektivt hos forsøgsdyr (23) og hos mennesker (24). En klinisk kontrolleret undersøgelse bygger dog på så lille et antal patienter, at den ikke kan afgøre, om behandlingen er bedre eller dårligere end cysteamin (21).

Hos forsøgsdyr medfører indgift af metionin sent efter paracetamol-overdosis en øget dødelighed (25), hvilket også antages at være tilfældet hos mennesker (26).

N-acetylcystein har en veldokumenteret effekt hos dyr (27) og mennesker (22). Stoffet er i dag tilgængeligt som mukolytikum (Mucomyst inhalationsvæske 200 g/l). Rigshospitalets apotek kan levere en steril opløsning med 200 g/l som en infusionsvæske med års holdbarhed. Bivirkninger er uhyre sjældne og viser sig ved asthmalignende symptomer. I modsætning til metionin synes der ikke at være nogen risiko forbundet med at give stoffet sent i forløbet, dvs. 10-12 timer efter overdosis (25), og N-acetylcystein synes også at beskytte mod leverskaden ved en anden mekanisme end stimulation af glutationsyntesen. Hos forsøgsdyr synes N-acetylcystein at beskytte mod paracetamolinduceret leverskade, når det gives sent i forløbet (25).

### Peroral eller intravenøs behandling

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om der behandlingsmæssigt er forskel på peroral og intravenøs behandling, hvorfor valget af administrationsform må træffes ud fra andre præmisser.

Opkastning, kvalme og muligvis ventrikelretention er kendetegnende for paracetamolforgiftede patienter, hvilket gør den orale administration mindre tillokkende, og dødeligt forløbende leverskade er da også blevet tillagt manglende absorption af oralt indgivet metionin (28). Ønsker man at afbryde behandlingen, kan dette kun foretages, når behandlingen gives intravenøst.

Desuden fratager man sig muligheden for at behandle med aktivt kul ved oral behandling, da også antidoten vil bindes til det aktive kul.

### Samlet vurdering

N-acetylcystein må i dag anses for at være den bedste behandling af paracetamolforgiftning. Det kan ikke sikkert afgøres, om behandlingen skal gives oralt eller intravenøst, men en række forhold gør den intravenøse behandling mest tiltrækkende. Vi foreslår derfor følgende behandling til afløsning af den tidligere foreslåede (3):

### Behandlingsplan

- 1) Der tages prøver til plasma-paracetamol, S-alaminoaminotransferase og protrombin-prokonvertin.
- 2) Det vurderes, hvor længe der er gået siden paracetamolindtagelsen. Er der gået længere end 24 timer, gives ingen antidotbehandling, medmindre der er paracetamol i patientens plasma. Er der gået længere end 12 timer, startes nedenstående antidotbehandling med N-acetylcystein, og den fortsættes, såfremt der er paracetamol i patientens plasma ved behandlingens start; er der ikke paracetamol i prøven, standses behandlingen.
- 3) Antidotbehandling med N-acetylcystein intravenøst: (jævnfør Lægeforeningens medicinfortegnelse).
  - a. Først infunderes 150 mg/kg i.v. over 15 min, umiddelbart derefter infunderes
  - b. 50 mg/kg i.v. over de næste 5 timer, slutteligt infunderes
  - c. 100 mg/kg i.v. over de efterfølgende 16 timer.
- 4) Ventrikelaspiration.
- 5) Indgift af aktivt kul.

Bevidstløse patienter, f.eks. med blandingsforgiftning

ger, behandles ligeledes med N-acetylcystein samt efter almindeligt gældende retningslinjer for forgiftninger.

### OMSTÆNDIGHEDER HVOR N-ACETYLCYSTEINBEHANDLING NÆPPE HAR EFFEKT

Paracetamol-plasmakonzentration  $< 0$  og indtagelses-tidspunkt mere end 24-36 timer siden. ^

### ABSOLUTE KONTRAINDIKATIONER FOR N-ACETYLCYSTEINBEHANDLING

Kendt N-acetylcysteinoverfølsomhed, klinisk lever-påvirkning.

Ved tegn til sværere leverpåvirkning bør overflytning til hepatologisk specialafdeling overvejes. (Rigshospitalet, medicinsk afdeling A, modtager altid sådanne patienter.)

### Paracetamolkoncentrationsmålinger

Plasmakonzentration kan bestemmes med højspecifikke metoder som gaskromatografi og højtryksvæskerkromatografi. Til vagtanalyse kan en nyere spektrofotometrisk metode efter enzymatisk spaltning anvendes (29).

Måling af paracetamolmetabolitter kan foretages ved tyndtlagskromatografi eller højtryksvæskerkromatografi (hepatologisk laboratorium, medicinsk afdeling A, Rigshospitalet), men må i øjeblikket begrænses til forskningsbrug.

### RESUMÉ

Paracetamolforgiftning efter indtagelse af overdosis ses som led i selvmordsforsøg. Bevidstheden påvirkes ikke ved indtagelse af dødelige doser, og der er ingen specifikke symptomer. Leverskade, som i nogle procent af tilfældene udvikler sig dødeligt til leversvigt i coma, ses et til to døgn efter indtagelsen. Initialt kan risiko for svær leverskade vurderes ved bestemmelse af paracetamolkoncentrationen i blodet.

Specifik behandling kan gives, og det rekommanderes at indgive N-acetylcystein intravenøst som antidot, såfremt der ikke er gået længere end 24 timer efter indtagelsen. Det anbefales at ændre den tidligere foreslåede behandling med metionin til N-acetylcystein, som kan anvendes senere i forløbet uden skadevirkninger.

Vurderes risikoen for alvorlig leverskade som stor, bør overflytning til hepatologisk specialafdeling overvejes. N-acetylcystein til intravenøs brug med års holdbarhed kan leveres fra Rigshospitalets apotek.

### SUMMARY

**Henrik E. Poulsen & Leo Ranek: Paracetamol poisoning.**

*Ugeskr Læger* 1984; 146: 4030-3.

Paracetamol poisoning after consumption of an overdose is seen in attempted suicide. Consciousness is not influenced by intake of fatal doses and there are no specific symptoms. Liver damage which can develop into fatal liver failure in coma occurs in a certain percentage of the cases and occurs from 24 to 48 hours

after consumption of the poison. Initially, the risk of developing severe liver damage may be assessed by determination of the concentration of paracetamol in the blood.

Specific treatment can be administered and intravenous administration of N-acetylcystein is recommended as an antidote provided not more than 24 hours have elapsed after consumption of the drug. It is recommended that the treatment with methionin previously recommended be replaced by N-acetylcystein which may be employed later in the course of the condition without injurious effects.

If the risk of serious liver damage is considered to be great, transfer of the patient to a hepatological department should be deliberated. N-acetylcystein for intravenous use which retains its activity for years is available from the pharmacy in Rigshospitalet.

Send reprint requests to HENRIK E. POULSEN, medicinsk afdeling A 2152, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

### Litteratur:

- 1) Volans GN. Self-poisoning and suicide due to paracetamol. *Int Med Res* 1976; 4/Suppl. 4: 7-13.
- 2) Vilstrup H, Hennings NC, Hansen LF. Leverbeskadigelse efter paracetamol. *Ugeskr Læger* 1977; 139: 831-4.
- 3) Jensen K. Paracetamolforgiftning. *Ugeskr Læger* 1978; 140: 524-7.
- 4) Poulsen HE, Ranek L, Andreassen PB. The hepatic glutathione content in liver diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1981; 41: 573-6.
- 5) Mitchell JE, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Jollow DJ, Keiser H. Acetaminophen-induced hepatic injury: Protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 676-84.
- 6) Yamada T. Covalent binding theory for acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1983; 85: 202-3.
- 7) Greene JW, Craft L, Ghishan F. Acetaminophen poisoning in infancy. *Am J Dis Child* 1983; 137: 386-7.
- 8) Symon DNK, Gray ES, Hanmer OJ, Russel G. Fatal paracetamol poisoning from benorylate therapy in a child with cystic fibrosis. *Lancet* 1983; II: 1153-4.
- 9) Davidson DGD, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966; II: 97-9.
- 10) Cobden I, Record CO, Ward MK, Kerr DNS. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br Med J* 1982; 284: 21-2.
- 11) Hamlyn AN, Douglas AP, James OFW, Lesna M, Watson AJ. Liver function and structure in survivors of acetaminophen poisoning. *Dig Dis* 1977; 22: 605-10.
- 12) Poulsen HE, Petersen P, Vilstrup H. Quantitative liver function and morphology after paracetamol administration. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 616-64.
- 13) Prescott LF. Paracetamol overdose: Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983; 25: 290-314.
- 14) Prescott LF, Critchley. The treatment of acetaminophen poisoning. *Ann Rev Pharmacol Ther* 1983; 23: 87-101.
- 15) Sato C, Nakano M, Lieber CS. Prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by acute ethanol administration in the rat: Comparison with carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 805-10.
- 16) McClain CJ, Kromhaut JP, Peterson FJ, Holtzman JL. Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *JAMA* 1980; 244: 251-3.
- 17) Wright N, Prescott LF. Potentiation by previous drug therapy of hepatotoxicity following paracetamol overdose. *Scot Med J* 1973; 18: 56-8.
- 18) Slattery JT, Levy G. Reduction of acetaminophen toxicity by sodium sulfate in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977; 18: 167-70.
- 19) Petersen FJ, Knodell RG, Lindemann NJ, Steele NM. Prevention of acetaminophen and cocaine hepatotoxicity by cimetidine treatment. *Gastroenterology* 1983; 85: 122-9.

- 20) Douglas AP, Hamlyn AN, James O. Controlled trial of cysteamine in treatment of acute paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1976; I: 111-5.
- 21) Hamlyn AN, Lesna M, Record C, Smith PA, Watson AJ. Methionine and cysteamine in paracetamol (acetaminophen) overdose, prospective controlled trial of early therapy. *J Int Med Res* 1981; 9: 226-31.
- 22) Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977; II: 432-4.
- 23) McLean AEM, Day PA. The effect of diet on the toxicity of paracetamol and the safety of paracetamol-methionine mixtures. *Biochem Pharmacol* 1975; 24: 37-42.
- 24) Prescott LF, Park J, Sutherland GR, Smith IJ, Proudfoot AT. Cysteamine, methionine, and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning. *Lancet* 1976; II: 109-14.
- 25) Piperno E, Mosher AH, Berssenbruegge DA, Winkler JD, Smith RB. Pathophysiology of acetaminophen overdose toxicity: Implications for management. *Pediatrics* 1978; 62/Suppl.: 880-9.
- 26) Crome P, Vale JA, Volans GN, Widdop B, Boulding R. Oral methionine in treatment of severe paracetamol (acetaminophen) overdose. *Lancet* 1976; II: 829-30.
- 27) Piperino E, Bessenbruegge DA. Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteine. *Lancet* 1976; II: 738-9.
- 28) Vale JA, Meredith TJ, Crome P, Helliwell M, Volans GN. Intravenous N-acetylcysteine: The treatment of choice in paracetamol poisoning? *Br Med J* 1979; II: 1435-6.
- 29) Price CP, Hammond PM, Scaven MD. Evaluation of an enzymic procedure for the measurement of acetaminophen. *Clin Chem* 1983; 29: 358-61.

Ovenstående oversigt hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 29 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forff.

## Kasuistik

# Accidental paracetamolforgiftning

Af John Jakobsen, Knud S. Christensen & Jan Fallingborg

Per 1.1.1984 blev paracetamol i Danmark frigivet til håndkøbsudsalg. Den tilsvarende frigivelse har fundet sted i USA og England henholdsvis i 1955 og 1956, og siden da har der i disse lande været en stigende incidens af paracetamolforgiftninger (1, 2, 3).

Vi finder det derfor relevant at bringe den første meddelelse om paracetamolforgiftning i Danmark efter receptfrigørelsen samt at rekapitulere symptomatologi og behandling, da vi muligvis kan vente et stigende antal paracetamolforgiftninger.

## SYGEHISTORIE

27-årig tidligere rask kvinde indtog i løbet af et døgn ca. 25 tabl. Panodil (12,5 g paracetamol) på grund af smerter efter en tandekstraktion. Fik dagen efter kvalme, sure opstød, opkastninger samt smerter i epigastriet strålende ud under højre kurvatur. I 3. døgn udvikledes begyndende icterus, afføringen blev affarvet, urinen mørk, og søvnrytmen inverteredes. Blev 5. dag indlagt under diagnosen icterus. Objektivt var patienten relativt upåvirket, men udtalt ikterisk og med lettere asterixis. Var endvidere udtalt palpationsømt under højre kurvatur. Biokemisk fandtes der tydelig lever- og nyrepåvirkning (Tabel 1). Blev behandlet med Laktulose samt proteinfattig kost i 3 dage og blev, efter eget ønske, udskrevet efter en uge i velbefindende. Præparatet var købt i håndkøb.

## DISKUSSION

Siden paracetamol blev introduceret i Danmark maj 1976, er der os bekendt herhjemme kun meddelt to tilfælde af paracetamolforgiftning (4). Begge patienter var dog overflyttet fra Sverige, hvor præparatet har været i håndkøb siden 1975.

Symptomatologien ved paracetamolforgiftninger følger et relativt konstant mønster. Timer til et døgn efter indtagelse af en overdosis optræder kvalme, eventuelt opkastninger, men bortset herfra ingen specifikke symptomer. Har indtagelsen været tilstrækkelig stor til at fremkalde leverskade, kommer der i løbet af 3-5 dage smerter i epigastriet, ømhed under højre kurvatur, icterus og eventuelt hepatomegali. Udfaldet af forgiftningen bestemmes af leverpåvirkningen, som kan antage alle grader fra minimal centrilobulær nekrose til total levernekrose.

Forløbet af ovennævnte sygehistorie er således typisk. Der var let encephalopathia (asterixis, inverteret søvnrytme) samt formentlig betydelig levernekrose vurderet ud fra de biokemiske parametre, som under de givne omstændigheder har vist sig at give et relativt godt udtryk for levernekrosens grad (5, 6).

Fra Aalborg sygehus, medicinsk-gastroenterologisk afdeling.