

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Behandling af paracetamolforgiftning – en ny guideline

Af Kim Dalhoff\*, Jesper Andersen; Otto Clemmesen; Jesper Bach Hansen; Troels Havelund; Marianne Hørby Jørgensen; Peter Ott; Hans Christian Rolff; Lars Ebbe Schmidt

Over 2.000 patienter bliver hvert år indlagt på danske sygehuse efter forgiftning med paracetamol. En stor del af disse har indtaget en enkelt, intenderet overdosis – enten som led i et tilsigtet selvmordsforsøg eller som led i en affekthandling uden noget reelt ønske om at begå selvmord. En anden gruppe af patienter har igennem en kortere eller længere periode uventet indtaget en overdosis (supraterapeutisk dosis) pga. akutte eller kroniske smerter. Herudover er der et stort antal (små) børn, som indlægges efter at have indtaget en ukendt dosis paracetamol. En del af patienterne har fejlagtigt overdoseret sig pga. misforståelse af produktinformationen og herudover har forældre fejlagtigt indgivet en overdosis paracetamol til deres små børn.

Hjørnестenen i behandlingen af paracetamolforgiftning udgøres af indgift af N-acetylcystein (NAC) intravenøst. Siden 1996 har man i Danmark anbefalet tidlig NAC-behandling dvs. påbegyndelse af behandlingen umiddelbart efter indlæggelse og blot

mistanke om paracetamolforgiftning. Rationalet for denne rekommandation har været, at man ikke turde løbe an på oplysninger om tidspunktet for overdosering fra forgiftede patienter. Denne oplysning er nødvendig for at kunne anvende et såkaldt risikonogram, hvor sammenhængen mellem en serum-paracetamolkoncentration og antal timer fra indtagelse til måling af serumkoncentrationen afgør, om patienten behandles med NAC eller ikke. Der har været dokumenterede tilfælde af sygehistorier, hvor en patient er blevet fraholdt en ellers effektiv behandling med NAC, fordi oplysningerne om tidspunktet for indtagelsen har været fejlagtige eller blev mistolket.

Man har i Danmark som standard-behandling anbefalet NAC-infusion i 36 timer i modsætning til andre lande, hvor standardbehandlingen er 20 timers NAC-infusion. Seponering eller fortsættelse af behandlingen har i begge regimer været afhængig af en stigning af koagulationsfaktor II-VII-X (fald af INR). I nogle tilfælde hæmmer NAC i sig selv faktor II-VII-X, således at måleværdien INR aldrig bringes til et niveau, som medfører

seponering af behandlingen. Det har haft den utilsigtede konsekvens, at enkelte patienter er blevet behandlet med NAC i flere dage, uanset at den klinisk tilstand er upåfaldende, og alle andre laboratorieværdier, inklusive øvrige levertal, er normale.

En arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) har udarbejdet en ny guideline til behandling af paracetamolforgiftede patienter. De primære ændringer i den reviderede guideline omfatter et nyt NAC-dosisregime de første 20 timer samt nye stopregler, så man differentierer mellem let og svært forgiftede patienter. Den fulde guideline inklusive referencer findes på hjemmesiden [www.dsgh.net](http://www.dsgh.net)

### Indledning af behandling

- Behandlingen indledes umiddelbart ved mistanke om akut forgiftning (> 6 gram; ved børn > 125 mg/kg)
- Behandlingen indledes umiddelbart ved mistanke om længerevarende overdosering (> 4 gram/døgn; ved børn > 90 mg/kg/døgn, dog betragtes børn > 50 kg som voksne)
- Der anbefales ventrikeltømning

\* Klinisk Farmakologisk afdeling, Bispebjerg Hospital

med aspiration, hvis der er et kort interval fra indtagelse (< 1 time)

- Der anbefales behandling med aktivt kul, hvis der er et interval fra indtagelsen på < 4 timer
- Behandling med NAC påbegyndes straks

*Blodprøver ved start og efter 16 timer samt ved P-ALAT > 70 E/l*

- P-paracetamol
- B-hæmoglobin, B-leukocyter, B-trombocytter
- P-Na, P-K, P-kreatinin, Total CO<sub>2</sub> / bikarbonat
- P-ALAT, P-basisk fosfatase, P-bilirubin, INR
- P-amylase, P-glukose

**NAC-behandling**

*Dosering 1:* Bolus over 4 timer: 200 mg NAC/kg legemsvægt

*Dosering 2:* Efterbehandling over 16 timer: 100 mg NAC/kg legemsvægt

*Stopregel 1 (se forløbsskema)*  
Hvis der i blodprøverne efter 16 timers

NAC-behandling ikke er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT < 70 E/l) samt en P-paracetamol < 0,150 mmol/l, stoppes behandlingen med NAC (efter i alt 20 timers behandling).

Hvis der efter 16 timer er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT > 70 E/l) og/eller en P-paracetamol > 0,150 mmol/l fortsættes behandlingen med NAC ved gentagelsen af Dosering 2.

Blodprøver (samme som ved behandlingsstart) måles hver 8. time.

*Stopregel 2 (se forløbsskema)*  
Når der i 3 på hinanden følgende målinger (med mindst 8 timers interval) er stigende koagulationsfaktorer (faldende INR) eller stationært niveau og samtidig normal eller faldende P-ALAT, kan behandlingen stoppes.

*Kontakt til hepatologisk specialafdeling ved*

- Hepatocellulær skade (høj ALAT) og kritisk påvirkede koagulationsfaktorer (INR > 1,6)



- Nyrepåvirkning og/eller metabolisk acidose, der ikke kan korrigeres på væsketerapi
- Encefalopati

*Særlige problemstillinger*

- Gravide: Behandles ligesom ikke-gravide
- Vægt >110 kg: NAC doseres = vægt 110 kg
- Risikopatienter som fx kroniske alkoholikere eller malnutrierede patienter. Grænsen for påbegyndelse af NAC-behandlingen er lavere hos disse patientgrupper (indtagelse af > 4 gram paracetamol)

*Børn*

- NAC-behandling ved indtagelse af > 125 mg/kg paracetamol som engangsdosis

**Forløbsskema for NAC-behandlingen**

Forløb *uden* hepatocellulær skade (P-ALAT < 70 E/l) (stopregel 1 opfyldt):

	0 timer	4 timer	8 timer	16 timer	20 timer
Blodprøver	X		X*	X	
P-paracetamol	X			X	
NAC Bolus	█				
NAC Efterbehandling		█			
Stopregel 1 opfyldt					JA

\*Valgfri

**Forløbsskema for NAC-behandlingen**

Fortsat forløb, *hvis* hepatocellulær skade (P-ALAT > 70 E/l) eller P-paracetamol > 0,150 mmol/l (stopregel 1 *ikke* opfyldt):

	20 timer	24 timer	32 timer	36 timer	40 timer	48 timer
Blodprøver		X	X		X	X
NAC Efterbehandling (I)	█					
NAC Efterbehandling (II)				█		
Stopregel 2 opfyldt	NEJ			JA: Stop NEJ: Fortsæt	JA: Stop NEJ: Fortsæt	JA: Stop NEJ: Fortsæt

- Gentagen overdosering med > 90 mg/kg i mere end 2 døgn. Hvis P-ALAT > 70 E/l startes NAC-behandling. Ved normal P-ALAT gentages prøven efter 16 timer
- Gentagen overdosering behandles på samme måde uanset administrationsvej (oralt, rektalt eller i.v.)
- NAC-behandling doseres som til voksne (der anvendes dog et andet væskeskema, se tabel)

#### Anafylaktoid reaktion på NAC

Ved udløsning af en anafylaktoid reaktion med urticaria, kløe, rødme og blodtryksfald under NAC-behandlingen anbefales:

- Pausering af NAC-infusionen
- Indgift af antihistamin fx clemastin 1-2 mg intravenøst
- Indgift af methylprednisolon 80 mg intravenøst
- Genoptagelse af NAC-infusionen efter 10-15 min

#### Methionin

Antidotet methionin kan anvendes, hvor behandling med NAC ikke er mulig fx pga. en regelret allergi. Methionin findes i pulverform (2,5 gram) og kan udrøres i vand eller juice og drikkes. Dosering til voksne: 2,5 gram umiddelbart efter indlæggelse, gentages efter 4, 8 og 12 timer. Dosering til børn under 50 kg: 0,2 gram/kg/døgn oralt fordelt på 4 doser. Behandlingen fortsættes styret af INR efter samme kriterier som ved NAC-behandling.

Interessekonflikter: Intet at angive. Forfatterens habilitetserklæringer kan ses på irf.dk

#### Referencer

Se artiklen på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

Den fulde guideline inklusive referencer findes på hjemmesiden [www.dsgn.net](http://www.dsgn.net)

Korrespondence: Kim P. Dalhoff, [kim.peder.dalhoff@regionh.dk](mailto:kim.peder.dalhoff@regionh.dk)

## Tag på kursus med IRF

Der er ledige pladser på følgende IRF-kurser. Læs mere og tilmeld dig på [irf.dk](http://irf.dk).

### ADHD og psykoser hos voksne – opgaver for almen praksis

Antallet af voksne, der får diagnosen ADHD, er stigende. Det samme er forbruget af ADHD-medicin. Ofte ses ADHD comorbidity med angst, depression og misbrug. Voksne med psykotiske lidelser er også en gruppe, som almen praksis varetager behandlingen af. Opsporing af ADHD og psykoser og henvisning til psykiater ligger naturligt i almen praksis, men også opfølgningen ender i stigende grad her. Hvordan følges op på effekt, interaktion med anden medicin og bivirkninger, ikke mindst metaboliske forstyrrelser, motoriske forstyrrelser og arytmier? Hvad skal almen praksis særlig være opmærksom på?

**16. maj 2013 – Vejle**

**31. oktober 2013 – Odense**

**6. november 2013 – Ringsted**

### Angst og depression – rationel diagnostik og behandling

Angst og depression er blandt de hyppigste psykiatriske henvendelser i almen praksis. Hvordan stilles diagnosen angst? Hvornår og hvordan anvendes psykometriske test? Hvad gør man, når en depression ikke letter trods behandling? Hvor længe skal man behandle? Hvilket antidepressiva er bedst og hvad med de gravide?

**30. oktober 2013 – Aarhus**

### Antibiotika – behandling af infektioner i almen praksis

Kurset omhandler, udover den basale bakteriologi samt antibiotika, risikoen ved det øgede forbrug af bredspektrede antibiotika i Danmark og i udlandet. Der er mulighed for diskussion af praktiserende lægers eget forbrug (medbring evt. Ordipraxiskode). Herud-

over gennemgås en lang række af de hyppigste sygdomme fra almen praksis samt en rationel behandling heraf.

**3. oktober 2013 – Odense**

### Antitrombotika – junglen

Antitrombotisk behandling er efterhånden noget af en jungle. Skal alle patienter med atrieflimmer AK-behandles? Er warfarin yt? Hvor længe skal patienter med akut kononarsyndrom antikoaguleres? Er det rationelt at behandle med 2-3 forskellige antitrombotika? Hvad er rationelt ved tidligere apopleksi eller iskæmisk hjertesygdom? Hvornår skal vi pausere AK-behandling, og hvad gør vi, hvis patienten ikke ønsker medicinen? Få kendskab til fordele og ulemper ved de mange nye antitrombotika, som vi i stigende grad møder i almen praksis.

**26. september 2013 – Odense**

### Geriatrici – hvordan håndteres medicinsk behandling hos ældre?

Kurset sætter fokus på vanlige problemkomplekser i forbindelse med farmakoterapi hos den ældre patient, herunder indikationer og behandlingsmål, brug og misbrug, medicin-gennemgang og sektorskift. Hyppige situationer som den urolige ældre, ældre med polyfarmaci, smerter eller faldtendens diskuteres.

**1. maj 2013 – København**

**9. oktober 2013 – Aarhus**

### Gynækologi – fra p-piller til osteoporose

Kurset omfatter udviklingen inden for hormonal kontraception, PMS, PCOS, blødningsforstyrrelser, menopauseforandringer samt hormonal intervention ved kredsløbssygdom og cancer. Desuden gennemgås risikovurdering og forebyggelse af osteoporose.

**27. november 2013 – Aarhus**



### Medicingennemgang i almen praksis – tag praksispersonalet med

Medicingennemgang indgår bl.a. i ydelsen opsøgende hjemmebesøg og er relevant i forhold til Det Fælles Medicinkort. Efter introduktion af konkrete redskaber arbejder deltagerne med sygehistorier og praktiske øvelser. Viden gør det ikke alene, og der er derfor også lagt vægt på de organisatoriske udfordringer med at gøre medicingennemgang til en del af hverdagen i almen praksis. Derfor: Tag praksispersonalet med gratis (maks. 2 per betalende læge).

**7. marts 2013 – Odense**

**19. september 201 – Vejle**

**24. oktober 2013 – Helsingør**

### Pædiatri – rationel farmakoterapi hos børn

Kurset omhandler behandlingen af nogle af de hyppigst forekommende sygdomme hos børn, herunder astma og allergi, ADHD, depression, dyspepsi samt hyppigt forekommende infektioner i almen praksis. Kurset henvender sig især til praktiserende læger og yngre læger på vej i praksis.

**9. april 2013 – Silkeborg**

**17. september 201 – København**

**26. september 2013 – Odense**

### Urinveje – behandling af urinvejssymptomer hos både kvinder og mænd

Kurset fokuserer på udredning og rationel farmakologisk behandling af overaktiv blære og urininkontinens hos kvinder og LUTS hos mænd, samt giver praktiske anvisninger til håndtering af patienten med recidiverende cystit.

**25. september 2013 – København**

## FAQs om statinbehandling, NSAID og P-piller

Hvad er effekten af primær profylakse med statiner? Har NSAID nogen plads i behandling af kroniske smerter? Hvordan var det nu lige med valg af P-piller til patienter med migræne?

På IRFs hjemmeside kan du finde svar på hyppigst stillede spørgsmål inden-

for flere hotte emner. Aktuelt har vi udarbejdet FAQs for behandling med statiner, NSAID og P-piller. Du finder vores aktuelle FAQs på forsiden af irf.dk i højre side.

Se mere på [irf.dk](http://irf.dk)

## Tredaptive trækkes tilbage fra markedet

EMAs videnskabelige komité for lægemidler til mennesker har besluttet at trække Tredaptive tilbage fra markedet fra den 21. januar 2013.

Baggrunden er, at en undersøgelse af fordele og risici ved Tredaptive (nikotinsyre+laropiprant) igangsat af EMA har vist, at risikoen ved brug af lægemidlet overstiger de gavnlige effekter. Derfor anbefalede Den Europæiske Bivirkningskomité, at Tredaptive trækkes tilbage fra det europæiske marked med begrundelsen, at risiciene ved brug af Tredaptive overstiger fordelene.

### Ingen effekt på kliniske endepunkter, men flere alvorlige bivirkninger

Resultater fra et nyt stort langtidsforsøg med over 25.000 patienter, indikerer, at tillæg af Tredaptive ikke reducerer risikoen for alvorlige karrelaterede hændelser yderligere i forhold til statiner alene. Desuden så man

flere alvorlige, men ikke dødelige, bivirkninger af forskellig art hos de patienter, der også fik Tredaptive. Bivirkningerne var bl.a. blødninger, muskelsvaghed, infektioner og diabetes.

IRF har tidligere rekommanderet Tredaptive med forbehold til de patienter, der ikke tåler statin eller ikke opnår tilstrækkelig LDL-kolesterolreduktion på statin alene, idet der ikke forelå dokumentation for Tredaptive på kliniske endepunkter. Foreløbige data antydede dog bedre effekt end for ezetimibe.

### Hvad er alternativet til Tredaptive?

IRF anbefaler, at patienter, som ikke når målet med simvastatin 40 mg, skifter til atorvastatin (maks. titrering til 80 mg). Ved bivirkninger af statin forsøges dosisreduktion.

Se yderligere oplysninger via meddelelsen om Tredaptive på [irf.dk](http://irf.dk).