

Anafylactoïde reactie op acetylcysteïne na een paracetamolintoxicatie: staken of doorbehandelen?

Renate J. Schoemakers^{a*}, Marieke M. Beex-Oosterhuis^b, Huibert H. Ponsen^c, Hetty G. Dieleman^b en T.A. Gerhard Tijssen^b

^a AIOS Ziekenhuisfarmacie, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht.

^b Ziekenhuisapotheeker, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht.

^c Internist-intensivist, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht.

* Correspondentie: r.schoemakers@asz.nl.

Kernpunten

- Een anafylactoïde reactie is niet hetzelfde als een anafylactische reactie.
- Astma, lage paracetamolconcentratie, te hoge infuussnelheid en hoge concentratie acetylcysteïne in het bloed verhogen mogelijk het risico op een anafylactoïde reactie.
- De behandeling van een paracetamolintoxicatie met acetylcysteïne mag niet zomaar gestaakt worden vanwege een anafylactoïde reactie.

Inleiding

Acetylcysteïne is een effectief antidotum bij de behandeling van een paracetamolintoxicatie, maar deze behandeling is niet zonder risico's. Bij 4 tot 50% van de behandelingen met acetylcysteïne treedt een anafylactoïde reactie op [1]. In dit artikel bespreken we aan de hand van een casus de mogelijke risicofactoren voor het krijgen van een anafylactoïde reactie. Daarnaast zal worden besproken hoe de behandeling van de paracetamolintoxicatie voortgezet kan worden na het optreden van een anafylactoïde reactie.

Casusbeschrijving

Een meisje van 15 jaar verscheen uit eigen beweging op de spoedeisende hulp (SEH). Ze was opgenomen in een psychiatrische instelling vanwege een stemmingsstoornis. Ze was erg terneergeslagen omdat de behandeling in de instelling niet aansloeg en had daarom naar eigen zeggen 40 tabletten paracetamol van 500 mg ingenomen. Er waren geen aanwijzingen dat ze naast paracetamol andere medicatie had ingenomen. 4 uur na de vermoedelijke inname is een paracetamolspiegel afgenomen. Deze bedroeg 92 mg/L. Vervolgens werd behandeling met acetylcysteïne gestart op basis van de behandelgrens > 75 mg/L, 4 uur na inname (volgens lokaal ziekenhuisprotocol). Patiënte ontwikkelde na de bolus (150 mg/kg in 15 minuten) en 2 uur onderhoudsbehandeling erytheem, jeuk, zwelling van het gelaat en benauwdheidsklachten. Bij lichamelijk onderzoek bleek er sprake van bronchospasme. Hierbij daalde de sa-

ABSTRACT

Anaphylactoid reaction on acetylcysteine after paracetamol intoxication: to stop or to continue treatment?

BACKGROUND

Acetylcysteine is an effective antidote for paracetamol poisoning. However, during treatment with acetylcysteine 4-50% of the patients develop an anaphylactoid reaction, varying from flushing, urticaria and angioedema to bronchospasms and other respiratory symptoms.

DESCRIPTION

We discuss a patient who developed an anaphylactoid reaction during the treatment of a paracetamol intoxication with acetylcysteine.

DISCUSSION

The symptoms of an anaphylactoid reaction are similar to those of an anaphylactic reaction, but the mechanisms are different. An anaphylactoid reaction is a pseudo-allergic reaction and occurs mostly during the first hour of the treatment. An anaphylactoid reaction is well treatable. Depending on the severity of the anaphylactoid reaction, treatment can consist of temporary discontinuation of the acetylcysteine infusion and, if required, administration of an antihistaminic. Asthma, low serum paracetamol concentration, high rate of acetylcysteine infusion and a high blood concentration of acetylcysteine can increase the risk of an anaphylactoid reaction to acetylcysteine. Consequently, the treatment regime of acetylcysteine may influence the development of an anaphylactoid reaction.

CONCLUSION

It is important to continue the treatment of a paracetamol intoxication despite the development of an anaphylactoid reaction. Anaphylactoid reactions are well treatable, often reversible and do not outweigh the consequences of an untreated paracetamol intoxication.

Schoemakers RJ, Beex-Oosterhuis MM, Ponsen HH, Dieleman HG, Tijssen TAG. Anafylactoïde reactie op acetylcysteïne na een paracetamolintoxicatie: staken of doorbehandelen? PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1530.

turatie naar 88%. Daarom kreeg patiënte 2 mg clemastine intraveneus, waarop de klachten verdwenen. De verdere behandeling met acetylcysteïne werd gestaakt vanwege de anafylactoïde reactie.

Een week later verscheen dezelfde patiënte op de SEH na een tweede tentamen suïcidii. Deze keer zou ze 30 tabletten paracetamol van 500 mg ingenomen hebben. De

Tabel 1 Verschillende protocollen voor behandeling van een paracetamolintoxicatie met acetylcysteïne

	Behandelgrens 4 uur na inname		Bolus	Onderhoudsbehandeling		
	standaard	risicopatiënt	dosis	duur	dosering	duur
Toxicologie.org [2]	> 150 mg/L	> 75 mg/L	150 mg/kg	60 min	75 mg/kg elke 4 uur	minimaal 24 uur; paracetamol- concentratie < 10 mg/L
MHRA [3]	> 100 mg/L	> 100 mg/L	150 mg/kg	60 min	50 mg/kg in 4 uur, gevolgd door 100 mg/kg in 16 uur	21 uur
Albert Schweitzer ziekenhuis [4]	> 75 mg/L	> 75 mg/L	150 mg/kg	60 min	50 mg/kg elke 8 uur	minimaal 24 uur; paracetamol- concentratie < 10 mg/L

paracetamolspiegel bedroeg 4 uur na de vermoedelijke inname 55 mg/L; derhalve werd geen behandeling met acetylcysteïne gestart.

Beschouwing

Standaardbehandeling

In Nederland bestaat de standaardbehandeling van een paracetamolintoxicatie uit een bolus acetylcysteïne van 150 mg/kg in 60 minuten, gevolgd door een onderhoudsdosering van 75 mg/kg elke 4 uur gedurende minimaal 24 uur [2]. Het al dan niet starten van deze behandeling wordt bepaald aan de hand van het Rumack-Matthew-nomogram. Dit nomogram geeft aan dat wanneer de paracetamolspiegel 4 uur na inname > 150 mg/L bedraagt, er gestart moet worden met acetylcysteïne. Wegens gebrek aan gegevens dient het nomogram bij kinderen met voorzichtigheid te worden toegepast. Acetylcysteïne treedt op als glutathionprecursor en bindt de toxische metabooliet van paracetamol. Hiermee wordt (verdere) levercelnecrose voorkomen. Bij chronisch alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, ondervoeding en inductie van cytochroom P450 2E1 wordt geadviseerd om reeds te starten vanaf een paracetamolspiegel > 75 mg/L, vanwege mogelijk verhoogde hepatotoxiciteit. Om die reden wordt in sommige behandelprotocollen standaard een lagere behandelgrens van 100 mg/L of 75 mg/L 4 uur na inname gehanteerd (tabel 1).

Toepassing van acetylcysteïne kan echter, zoals in de bovenstaande casus, leiden tot anafylactoïde reacties. Deze reacties variëren van milde huidreacties (pruritus, rash) tot ernstiger reacties zoals angio-oedeem, bronchospasmen en hypotensie.

Mechanisme van anafylactoïde reacties

Een anafylactoïde reactie, ofwel niet-allergische anafylaxie, wordt vaak verward met een anafylactische reactie. Dit komt door de vergelijkbare klinische symptomen, zoals jeuk, hypotensie of angio-oedeem. De pathofysiologische mechanismen verschillen echter. Een anafylactische reactie is een IgE-gemedieerd proces waardoor er pas bij een

tweede contact met hetzelfde allergeen een heftige reactie optreedt. Daarentegen is bij een anafylactoïde reactie geen sensibilisatie nodig en treedt er direct na het eerste contact met een allergeen al een reactie op. De meeste anafylactoïde reacties op acetylcysteïne treden dan ook op tijdens het eerste uur van toedienen. Het is nog onbekend waardoor een anafylactoïde reactie precies optreedt. Waarschijnlijk speelt histamine een rol [5].

Risicofactoren

Er is veel onderzoek gedaan naar mogelijke risicofactoren voor het krijgen van een anafylactoïde reactie op acetylcysteïne. Verschillende onderzoeken suggereren dat patiënten met atopische ziekten, zoals astma, een verhoogd risico hebben om een anafylactoïde reactie op acetylcysteïne te ontwikkelen [1, 6, 7].

Ook zou de infuussnelheid van de bolus acetylcysteïne invloed kunnen hebben op het ontstaan van een anafylactoïde reactie. De meeste anafylactoïde reacties vinden tijdens of kort na de toediening van de bolus plaats, wanneer de concentratie acetylcysteïne in het bloed hoger is dan tijdens de onderhoudsdosering. In een prospectief, gerandomiseerd onderzoek werd geen significant verschil gezien in het aantal anafylactoïde reacties na het toedienen van de bolus in 15 minuten versus toediening in 60 minuten. Wel werd er een trend gezien in de afname van het aantal anafylactoïde reacties in de groep met de lage infuussnelheid van 60 minuten [8]. Inmiddels is in de landelijke monografie van de behandeling van een paracetamolintoxicatie de infuussnelheid van de bolus aangepast van 15 minuten naar 60 minuten [2]; dit verkleint mogelijk de kans op een anafylactoïde reactie.

Er wordt gesuggereerd dat patiënten met een lage paracetamolspiegel een hogere kans hebben op een anafylactoïde reactie [1, 9-12]. De verklaring hiervoor is dat een hoge paracetamolspiegel een beschermende werking heeft op het ontwikkelen van een anafylactoïde reactie op acetylcysteïne. Mogelijk hebben patiënten die worden behandeld op basis van een lagere behandelgrens dus een hogere kans op een anafylactoïde reactie.

Behandelprotocollen

Er worden verschillende behandelprotocollen gehanteerd bij een paracetamolintoxicatie en het is onduidelijk welke behandeling superieur is (tabel 1). Een recente publicatie [13] vergelijkt het standaarddoseerregime acetylcysteïne van de Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (150 mg/kg in 15 minuten gevolgd door 50 mg/kg in 4 uur en 100 mg/kg in 16 uur [3]) met een korter doseerregime van 12 uur (100 mg/kg in 2 uur gevolgd door 200 mg/kg in 10 uur). Patiënten bij wie het korte doseerregime is toegepast ontwikkelden minder anafylactoïde reacties. De power van de studie was echter te klein om aan te tonen dat het kortere doseerregime niet-inferieur was aan het standaard doseerregime.

In de landelijke monografie paracetamolintoxicatie is in 2012 de onderhoudsdosering acetylcysteïne verhoogd van 50 mg/kg elke 8 uur gedurende minimaal 24 uur naar 75 mg/kg elke 4 uur gedurende minimaal 24 uur [2]. Goede onderbouwing voor verhoging van de onderhoudsdosering ontbreekt. Door deze wijziging neemt de totale toegediende dosering acetylcysteïne echter fors toe, wat op basis van bovenstaande theorie mogelijk de kans op een anafylactoïde reactie vergroot.

Behandeling anafylactoïde reactie

In onze casus kreeg de jongedame een anafylactoïde reactie op acetylcysteïne en daarom werd besloten af te zien van verdere behandeling met acetylcysteïne. Voor deze afweging werd de spiegel van 92 mg/L 4 uur na inname afgezet tegen de (hogere) landelijke behandelgrens van 150 mg/L, nadat de eerder genoemde risicofactoren voor verhoogde hepatotoxiciteit waren uitgesloten bij deze patiënt. Maar wat is de beste behandeling van een anafylactoïde reactie op acetylcysteïne wanneer de patiënt wel een hogere paracetamolspiegel heeft?

In een goed opgezette studie is op basis van retrospectief onderzoek een richtlijn opgesteld voor de behandeling van anafylactoïde reacties op acetylcysteïne en is deze richtlijn prospectief toegepast. In dit prospectieve onderzoek zijn 50 patiënten met een anafylactoïde reactie geïncubeerd. Bij alle patiënten verdween de reactie vanzelf of na toediening van een antihistaminicum en kon de behandeling zonder problemen worden voortgezet. Bij een nieuwe intoxicatie met paracetamol en een eerdere anafylactoïde reactie op acetylcysteïne wordt geadviseerd om eerst een antihistaminicum toe te dienen alvorens de behandeling te starten [6].

Bij vergelijking van de bovenstaande richtlijn met de in Nederland gehanteerde richtlijn blijkt er één belangrijk verschil: bij ernstige anafylactoïde reacties die opnieuw optreden ondanks toediening van clemastine, wordt geadviseerd over te gaan op methionine. Er bestaat echter geen goede onderbouwing voor dit advies [14, 15].

Daarnaast zou, in analogie met de behandeling van een anafylactische reactie, het gebruik van corticosteroiden

en zo nodig adrenaline geïndiceerd kunnen zijn. Dit lijkt logisch, maar de meerwaarde hiervan is niet systematisch onderzocht.

Een andere mogelijkheid is, na een anafylactoïde reactie op acetylcysteïne over te gaan op orale toediening. Tijdens oraal gebruik van acetylcysteïne wordt namelijk zelden een anafylactoïde reactie gezien. Orale therapie wordt echter niet geadviseerd omdat patiënten vaak moeten braken na orale inname van acetylcysteïne [16].

Conclusie

Het is belangrijk dat de behandeling met acetylcysteïne niet zomaar gestaakt wordt vanwege een anafylactoïde reactie. Een anafylactoïde reactie is immers goed te behandelen, vaak reversibel en weegt niet op tegen de gevolgen van een onbehandelde paracetamolintoxicatie. Astma, lage concentratie paracetamol, te hoge infuussnelheid en hoge concentratie acetylcysteïne verhogen mogelijk het risico op een anafylactoïde reactie.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- Schmidt LE. Identification of patients at risk of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in the treatment of paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Jul;51(6):467-72.
- Grouls RJE, Bindels AJGH, Roos AN. Monografie Paracetamol – versie 4 maart 2013. Den Haag: Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2013 mrt 4. <http://toxicologie.org>. Geraadpleegd 2014 jul 3.
- Freeman R. MHRA recommendations on the use of intravenous acetylcysteine in paracetamol overdose. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014 Feb;99(1):37-40.
- Behandelprotocol: paracetamol-intoxicatie. In: ASz medische behandelprotocollen, versie 6.0 [14-5-2013]. Dordrecht: Albert Schweitzer ziekenhuis; 2013.
- Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology*. 1991 Dec;75(6):945-9.
- Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med*. 1998 Jun;31(6):710-5.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jan;51(1):87-91.
- Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Neth J Med*. 2014 Jun;72(5):251-7.
- Pakravan N, Waring WS, Sharma S, Ludlam C, Megson I, Bateman DN. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Sep;46(8):697-702.
- Coulson J, Thompson JP. Paracetamol (acetaminophen) attenuates in vitro mast cell and peripheral blood mononucleocyte cell histamine

release induced by N-acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010 Feb;48(2):111-4.

- 11 Waring WS, Stephen AF, Robinson OD, Dow MA, Pettie JM. Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Jul;46(6):496-500.
- 12 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 Apr;45(4):402-8.
- 13 Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):697-704.
- 14 Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *BMJ*. 2011 Apr 19;342:d2218.
- 15 Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet*. 1995 Aug 26;346(8974):547-52.
- 16 Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J*. 1979 Nov 3;2(6198):1097-100.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERAATUUR

2015;9:E1529

Nog veel verbetering mogelijk bij bisfosfonaten na heupfractuur

Sander Borgsteede

In het Verenigd Koninkrijk is de prescriptie van osteoporosemedicatie na een heupfractuur toegenomen van 7% in 2000 naar 46% in 2010. Klop en collega's analyseerden de voorgeschreven medicatie bij patiënten van 50 jaar en ouder die in de periode 2000-2010 een eerste heupfractuur hadden. Ze gebruikten gegevens uit de UK Clinical Practice Research Datalink: een database met gegevens uit ongeveer 8% van de huisartspraktijken in het Verenigd Koninkrijk. Ze onderzochten of bij deze patiënten binnen een jaar na de heupfractuur een osteoporosemiddel werd voorgeschreven (bisfosfonaten, strontiumrelaet, parathyroïd hormoon, raloxifeen, calcitonine). De uitkomsten waren dat vooral vrouwen en patiënten ouder dan 75 jaar osteoporosemedicatie voorgeschreven kregen. De meest gebruikte osteoporosemiddelen waren bisfosfonaten. Patiënten met dementie, patiënten met overgewicht, en gebruikers van antipsychotica, sedativa, hypnotica en opioïden hadden minder kans om osteoporosemiddelen voorgeschreven te krijgen.

De onderzoekers constateerden ook dat het gelijktijdig voorschrijven van calcium/vitamine-D-suppletie in deze periode was toegenomen.

De grote discrepantie tussen de richtlijnen en de praktijk van relatief lage prescriptie van osteoporosemedicatie, is een internationaal fenomeen. Extra aandacht van zorgverleners voor het voorschrijven van bisfosfonaten na een heupfractuur zal ertoe kunnen leiden dat een hoger percentage patiënten de benodigde medicatie voorgeschreven krijgt.

- Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJ, Welsing PM, Leufkens HG, Harvey NC, Bijlsma JW, van Staa TP, de Vries F. Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000-2010. *Osteoporos Int*. 2015 jul;26(7):1919-28.

Borgsteede S. Nog veel verbetering mogelijk bij bisfosfonaten na heupfractuur. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:e1529.

Aangepaste koers onder een andere naam

De Redactieraad Wetenschappelijk Platform (RWP) bezint zich op de koers van het WP. Met name wil de RWP meer nadruk leggen op de digitale presentatie (maar alle artikelen zullen ook in druk verschijnen).

Er wordt gezocht naar een nieuwe naam voor het WP. Het beste voorstel voor een nieuwe naam zal worden beloofd. Onder de lezers zal worden gepeild hoe zij denken over

de huidige en de gewenste koers. De RWP is onder meer benieuwd naar de visie op de samenvattingen van Nederlands farmaceutisch onderzoek in de internationale literatuur, en op de waardering van de redactionele voorwoorden bij elke WP-editie. Wie voorstellen wil doen voor de koers, de naam of andere zaken die het WP aangaan, nodigen we uit deze ideeën te zenden naar redactie@pw.nl.