

Overdosering intraveneus paracetamol bij kind

Ilse J. Broeks ^{a*}, Eric N. van Roon ^b, Evelyn van Pinxteren-Nagler ^a en Tjalling W. de Vries ^a

^a Afdeling kindergeneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Afdeling ziekenhuisfarmacie, Medisch Centrum Leeuwarden.

* Thans: UMC Groningen. Correspondentie: i.j.broeks@umcg.nl.

KERNPUNTEN

- Paracetamol is, in de juiste dosering, een veilige en effectieve pijnstiller.
- Bij intraveneuze overdosering kunnen direct serumconcentraties paracetamol worden bepaald.
- Acetylcysteïne is dé therapeutische optie bij paracetamol-overdosering. De indicatie hiervoor is gebaseerd op gegevens van volwassenen.
- Complicaties komen bij kinderen minder frequent voor dan bij volwassenen en lijken met acetylcysteïne te ondervangen.
- Belangrijk is risicofactoren in kaart te brengen en leverfuncties te vervolgen.

Inleiding

Voor pijnstilling bij kinderen is paracetamol de eerste keus. Sinds 2004 is de intraveneuze vorm beschikbaar. Hiermee is paracetamol nauwkeuriger te doseren, is de farmacokinetische variabiliteit geringer en treedt de werking sneller in dan na orale of rectale toediening [1]. Een nadeel is de grotere kans op doseerfouten [2, 3]. In dit artikel bespreken we aan de hand van een casus de mogelijke gevolgen van overdosering, de diagnostiek en de behandeling.

Casus

Een jongen, thuis geboren bij een amenorroeduur van 40 weken en met een geboortegewicht van 3810 gram, werd twee weken na de geboorte opgenomen op de kinderafdeling na verwijzing via de huisarts in verband met subfebriele temperatuur en verminderde voedselinname. Bij lichamelijk onderzoek was de jongen helder en alert maar geprikkeld, met een gemarmerd uiterlijk en een trage capillary refill. Er waren geen aanwijzingen voor meningeale prikkeling. Na afname van bloed-, liquor- en huidkweken werden intraveneuze antibiotica (amoxicilline en gentamicine) gestart wegens verdenking op een bacteriële infectie. Het kind maakte een pijnlijke indruk en reageerde geprikkeld op aanraking. Op basis van deze bevindingen werd intraveneus paracetamol voorgeschreven. Bij een gewicht van 4,0 kg werd gestart met een onderhoudsdosering van viermaal daags 10 mg/kg; een oplaaddosis werd niet gegeven [4]. Ondanks de dubbele controle bij toediening werd abusievelijk een bijna tien-

ABSTRACT

Intravenous paracetamol overdose in a paediatric patient

BACKGROUND

Paracetamol is a widely used drug in children. In therapeutic doses, paracetamol has an excellent safety profile. Since the introduction of the intravenous form in 2004, only three reports of accidental overdose in children have been published. The low number probably is due to underreporting.

CASE DESCRIPTION

A two weeks old boy received a single intravenous dose of 90 mg/kg paracetamol – nearly a tenfold overdose. The child was not treated with acetylcysteine and developed no hepatic impairment.

CONCLUSION

Intravenous paracetamol is a potentially dangerous drug. Intravenous acetylcysteine is widely recognized as the antidote. The treatment indication is still based on an adult nomogram. Children are less at risk for complications, but this should be monitored. Acetylcysteine is effective and safe in the management of paracetamol-induced hepatotoxicity, but mild adverse drug reactions are frequently reported.

Broeks IJ, van Roon EN, van Pinxteren-Nagler E, de Vries TW. Overdosering intraveneus paracetamol bij kind. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1316.

voudige dosering paracetamol toegediend: 370 mg (93 mg/kg) in plaats van 40 mg (10 mg/kg). De fout werd direct na toediening alsnog opgemerkt. De paracetamolspiegel vier uur na toediening bedroeg 88 mg/L; dat is volgens het Rumack-Matthew-nomogram onder de grens om acetylcysteïne te starten. Acht uur na toediening was de spiegel gedaald naar 56 mg/L. De volgende dag bedroeg de aspartaataminotransferasespiegel 62 IU/L (normaal tot 56 IU/L) en de alanineaminotransferasespiegel 39 IU/L (normaal tot 40 IU/L). De paracetamolspiegel was 22 uur na toediening gedaald naar 3,4 mg/L.

Uit liquor en faeces werd een enterovirus gekweekt. De patiënt knapte goed op en kon na zeven dagen in goede conditie naar huis.

Beschouwing

Paracetamol is eerste keus voor pijnstilling bij kinderen [1, 5]. Enterale toediening van paracetamol is effectief voor milde of matige pijn, maar in de acute situatie is intraveneuze toediening betrouwbaarder en doeltreffender [1]. Sinds de invoering van de intraveneuze toedieningsvorm zijn drie accidentele overdoseringen bij kinderen gemeld in de literatuur [2, 6] (tabel 1).

TABEL 1

Meldingen van overdosering met intraveneus paracetamol in de literatuur

Leeftijd	Gewicht (kg)	Dosis paracetamol (mg/kg)	Hoogste spiegel paracetamol (mg/L)	Behandeling	Uitkomst*	Referentie
5 maanden	6,9	75	38	ja	ALAT, INR	[2]
6 maanden (ex-prematuur 32 weken)	3,96	75,8	72	ja	–	[2]
7 weken (ex-prematuur 28 weken)	2,6	146	117	ja	INR, vit K	[6]
2 weken	4,0	90	88	nee	–	deze casus

* Uitkomst: alanineaminotransferase (ALAT) of *international normalized ratio* (INR) gestoord; suppletie vitamine K. Allen herstelden na 2-5 dagen.

Het precieze werkingsmechanisme van paracetamol is niet bekend. Mogelijke mechanismen zijn remming van een subtype van het enzym cyclo-oxygenase (COX), namelijk COX-3, of een centraal analgetisch effect door invloed op descenderende serotonerge/cannabinoïde banen die uiteindelijk leiden tot een verminderde activatie van de vanilloïdereceptor [7].

Kinetiek

Paracetamol wordt na orale toediening snel en redelijk goed opgenomen (0,5-2 uur, 63-89%), rectale absorptie is trager en soms onvolledig (1,5-4 uur, 24-98%) [8, 9]. Bij kinderen verschijnt paracetamol na intraveneuze toediening sneller en in hogere concentraties in de liquor dan bij volwassenen; daardoor is er binnen 15 minuten een pijnstillend effect en binnen 30 minuten een antipyretisch effect [1].

Na orale toediening wordt ongeveer 90% in de lever gemetaboliseerd; de eliminatie van de metabolieten verloopt vrijwel volledig via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd is 4-5 uur bij zuigelingen en zelfs 11 uur bij prematuren. Pas rond de leeftijd van een jaar is de farmacokinetiek van paracetamol vergelijkbaar met die bij volwassenen (eliminatiehalfwaardetijd 2-4 uur) [9, 10]. De dosering dient hier dan ook aan aangepast te worden. Op dit moment wordt in Nederland voor zuigelingen van 32-44 weken een intraveneuze oplaaddosis paracetamol van 20 mg/kg geadviseerd, na zes uur gevolgd door 10 mg/kg [4, 10].

Overdosering

Van paracetamol in therapeutische doses zijn weinig bijwerkingen beschreven [11].

Toxische effecten zijn bij volwassenen te verwachten bij inname van meer dan 70 mg·kg⁻¹·d⁻¹ [8]. Bij kinderen zijn ook risico's beschreven van accidentele, geringe maar chronische overdosering. Als mogelijke verklaring is een individuele overgevoeligheid voor cellulaire schade in de lever gepostuleerd [12]. Kinderen lopen, onder andere door de individuele dosisberekening en de niet op de kinderdoses toegespitste doseervormen, een groter risico op toedieningfouten. Ghaleb e.a. beschrijven de incidentie van voorschrijf- en toedienfouten bij een populatie kinderen. Tienvoudige overdoseringen, zoals bij onze patiënt, waren de oorzaak van 9% van de fouten [2, 3].

Leverschade is de meest voorkomende complicatie bij paracetamolintoxicatie en is het gevolg van het ontstaan van een reactieve metaboliet, *N*-acetylparabenzochinonimine (NAPQI). Glutathion vangt NAPQI normaal gesproken weg, maar als dat systeem overbelast is beschadigt NAPQI de hepatocyt, wat kan leiden tot acute levercelnecrose [13].

Complicaties worden bij kinderen minder gezien dan bij volwassenen. Er wordt gedacht dat dit komt door een grotere voorraad/turnover van glutathion en een verminderde oxidatie, waardoor zij beschikken over een grotere weerstand tegen leverschade [12, 14]. Een andere verklaring is dat de lever van kinderen relatief groter is en daardoor een grotere metabole capaciteit heeft [14]. Er bestaat wel een verhoogde kans op toxiciteit bij dehydratie, vasten of ondervoeding, als gevolg van uitputting van de glutathionvoorraad, en ook bij een lever- of nierziekte en bij gebruik van medicijnen die het cytochroom-P450-systeem stimuleren, zoals de anti-epileptica fenytoïne en fenobarbital [12, 13].

Diagnostiek en behandeling

De behandeling van (intraveneuze) paracetamoloverdosering bestaat uit intraveneuze toediening van acetylcysteïne. Dit wordt omgezet in glutathion, dat het schadelijke NAPQI wegvangt. Bij volwassenen wordt de behandeling direct gestart als de vermoedelijke dosis groter is dan 100 mg/kg lichaamsgewicht, bij onbekend tijdstip van inname, bij inname verspreid over meerdere uren of bij acute leverinsufficiëntie [8]. Er zijn onvoldoende gegevens bij kinderen bekend. Gezien het hierboven genoemde verminderde risico op complicaties bij kinderen is er literatuur die suggereert pas bij hogere doses dan 100 mg/kg met acetylcysteïne te starten [14]. Anderen adviseren, op basis van een *case report* maar zonder wetenschappelijke onderbouwing, al bij een dosering vanaf 60 mg/kg acetylcysteïne te starten [2, 15].

Voor bepaling van de noodzaak tot behandelen worden serumconcentraties paracetamol uitgezet in het Rumack-Matthew-nomogram [8, 16]. Het nomogram is alleen gevalideerd voor volwassenen en is ontwikkeld voor orale overdoseringen, en daarmee gebaseerd op een geleidelijke absorptie.

Voor de aanpak bij accidentele intraveneuze overdosering bij kinderen zijn geen richtlijnen voorhanden. Bij intraveneuze dosering komt de gehele dosis in één keer in het bloed; er kan dan

direct een serumconcentratie bepaald worden. Bij een spiegel < 150 mg/L direct na intraveneuze toediening kan acetylcysteïne-therapie achterwege blijven (het Rumack-Matthew-nomogram hanteert immers een behandelgrens van 150 mg/L vier uur na inname). Vanuit de grenswaarden van 150 mg/L op vier uur kan geëxtrapoleerd worden wat een grenswaarde eerder in de tijd zou zijn. Veilig is om 150 mg/L aan te houden, maar een hogere waarde (bijvoorbeeld 200 mg/L) is ook te verdedigen.

Bijwerkingen acetylcysteïne

Acetylcysteïne is veilig in de juiste dosering (150 mg/kg in 15-30 min gevolgd door driemaal 50 mg/kg elke acht uur), maar geeft vooral bij het inlopen van de oplaaddosis bijwerkingen. Deze zijn meestal mild (hoofdpijn, *flushing*, misselijkheid, braken en duizeligheid), goed te behandelen en geen reden tot stoppen. Anafylactische reacties zijn in 0,3-3% van de gevallen beschreven, éénmaal met een fatale afloop [3]. Acetylcysteïne kan bronchoconstrictie veroorzaken; voorzichtigheid bij gebruik door patiënten met astma wordt dus aanbevolen [5, 17].

Ervaringen

Intraveneuze overdoseringen paracetamol bij kinderen worden in de literatuur vrijwel niet vermeld (tabel 1); waarschijnlijk is er sprake van onderrapportage. In twee gevallen werd de overdosering ontdekt vóór de volgende paracetamolgift (waarschijnlijk na zes uur). Bij één casus steeg de spiegel van alanineaminotransferase tot 2819 IU/L [2]. In twee gevallen was de *international normalized ratio* verlengd, in één casus werd hiervoor 5 dagen vitamine K voorgeschreven [2, 6]. In beide casussen waren de leverstoornissen van voorbijgaande aard. Er waren geen bijwerkingen van acetylcysteïne waargenomen.

Conclusie

Paracetamol is een veilige en effectieve pijnstiller. Intraveneuze toediening lijkt een risicofactor voor overdoseringen bij kinderen. In verband met de directe, volledige biologische beschikbaarheid zijn toxische effecten sneller te verwachten dan na orale inname van hoge doseringen. De rol van bepaling van serumconcentraties paracetamol is nog onvoldoende duidelijk. Als bepaling van de serumconcentratie wordt overwogen, hoeft geen vier uur na toediening te worden gewacht en is het Rumack-Matthew-nomogram het enige, maar niet gevalideerde instrument voor interpretatie van het analyseresultaat. Bij ontbreken van voldoende gegevens bij kinderen worden op dit moment de volwassen indicaties gehanteerd voor starten van acetylcysteïnebehandeling. Kinderen lijken echter minder gevoelig voor de complicaties van paracetamolintoxicatie dan volwassenen. Wel is het belangrijk de risicofactoren voor toxiciteit in kaart te brengen en de leverfunctie en stollingsstatus te monitoren. De leverschade lijkt reversibel.

LITERATUUR

- 1 Kumpulainen E, Kokki H, Halonen T, Heikkinen M, Savolainen J, Laisalmi M. Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. *Pediatrics*. 2007 apr;119(4):766-71.
- 2 Beringer RM, Thompson JP, Parry S, Stoddart PA. Intravenous paracetamol overdose: two case reports and a change to national treatment guidelines. *Arch Dis Child*. 2011 mrt;96(3):307-8.
- 3 Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Wong IC. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. *Arch Dis Child*. 2010 feb;95(2):113-8.
- 4 Kinderformularium. Rotterdam: Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen. www.kinderformularium.nl. Geraadpleegd 2011 dec 13.
- 5 Zyoud SH, Awang R, Syed Sulaiman SA, Sweileh WM, Al-Jabi SW. Incidence of adverse drug reactions induced by N-acetylcysteine in patients with acetaminophen overdose. *Hum Exp Toxicol*. 2010 mrt;29(3):153-60.
- 6 Nevin DG, Shung J. Intravenous paracetamol overdose in a preterm infant during anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2010 jan;20(1):105-7.
- 7 Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008 okt;18(10):915-21.
- 8 Paracetamol. In: Toxicologie behandelinformatie. Bilthoven: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM. www.toxicologie.org. Geraadpleegd 2011 dec 13.
- 9 Oscier CD, Milner QJ. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia*. 2009 jan;64(1):65-72.
- 10 Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child*. 2011 jun;96(6):575-80.
- 11 Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010 dec;126(6):e1430-44.
- 12 Hameleers-Snijders P, Hogeveen M, Smeitink JAM, Kramers C, Draaisma JMT. Risico van acute leverinsufficiëntie bij kinderen door chronische accidentele overdosering van paracetamol. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 apr 21;151(16):897-900.
- 13 Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol*. 2001 jan;31(1):55-138.
- 14 Tenenbein M. Acetaminophen: the 150 mg/kg myth. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(2):145-8.
- 15 Toxbase. Birmingham / Cardiff / Edinburgh / Newcastle: National Poisons Information Service. www.toxbase.org. Geraadpleegd 2011 dec 13.
- 16 Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975 jun;55(6):871-6.
- 17 Appelboom AV, Dargatzis PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J*. 2002 nov;19(6):594-5.