

Huidige praktijkvoering voor de behandeling van acute paracetamolintoxicaties met N-acetylcysteïne in de Nederlandse ziekenhuizen

Paola Mian ^{a*}, Harmen Postema ^b, Arjen Koppen ^c,
Daan J. Touw ^d en Marieke G.G. Sturkenboom ^e

^a AIOS Ziekenhuisfarmacie, klinisch farmacoloog, afdeling klinische farmacie en farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^b Internist acute geneeskunde, afdeling interne geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^c Toxicoloog, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^d Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, toxicoloog, afdeling klinische farmacie en farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^e Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, toxicoloog i.o., afdeling klinische farmacie en farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

* Correspondentie: p.mian@umcg.nl.

De auteurs bedanken de ziekenhuisapothekers van Nederland voor de overweldigende deelname aan de enquête.
Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Mian P, Postema H, Koppen A, Touw DJ, Sturkenboom MGG. Huidige praktijkvoering voor de behandeling van acute paracetamolintoxicaties met N-acetylcysteïne in de Nederlandse ziekenhuizen. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2022;7:a1755.

KERNPUNTEN

- Er is veel discussie over het doseerregime van N-acetylcysteïne bij de behandeling van een acute paracetamolintoxicatie.
- Het merendeel van de ziekenhuizen behandelt de acute paracetamolintoxicatie volgens de toxicologie.org behandelrichtlijn.
- Negen centra (13%) geven aan een 50% lagere behandelingslijn (75 mg/L, 4 uur na ingestie) te hanteren bij kinderen. Dit is opvallend omdat kinderen minder gevoelig zouden zijn voor paracetamoltoxiciteit dan volwassenen.

INLEIDING

Een van de meest voorkomende intoxicaties in Nederland wordt veroorzaakt door een overdosis paracetamol [1].

ABSTRACT

Current practice for the treatment of acute paracetamol intoxication with N-acetylcysteine in Dutch hospitals

Background

Nationally and internationally a discussion is ongoing on the effectiveness, the dose required and the treatment duration of N-acetylcysteine to treat acute paracetamol intoxication.

Objective

In this paper we present the results of a national survey among hospital pharmacists. In this research the present treatment duration and dosing of N-acetylcysteine is reviewed.

Design and methods

An electronic survey consisting of 15 questions on the treatment of acute paracetamol intoxications in hospitals has been sent to hospital pharmacists.

Results

Hospital pharmacists of 67 of the 69 Dutch hospitals (97%) have responded. The majority (52 centres, 78%) indicated to treat acute paracetamol intoxications according to the treatment guideline of the NVZA/NVKFB on toxicologie.org. 64 centres (96%) used the dosing regimen of the above-mentioned treatment guideline, namely 150 mg/kg in 1 hour, followed by 450 mg/kg in 24 hours. The toxicologie.org treatment guideline of 150 mg/L at 4 hours after intake, (or 75 mg/L at 4 hours after intake for sensitive patients) to start N-acetylcysteine therapy, is used by 61 centres (91%). 30% of the centres indicate that there are differences in the treatment of an acute paracetamol intoxication in children and adults. In general, in these centres, it is preferred to start early with N-acetylcysteine in children.

Conclusion

Despite local differences, in the majority of the hospitals acute paracetamol intoxications are treated according to the toxicologie.org treatment guideline. Because of this, toxicologie.org is an appropriate medium to implement possible future adaptations in the N-acetylcysteine dosing regime in Dutch hospitals.

In tegenstelling tot veel andere (geneesmiddel)intoxicaties is een effectief antidotum beschikbaar: N-acetylcysteïne [2]. Twee veelgebruikte behandelrichtlijnen voor acute paracetamolintoxicatie in Nederland zijn die van toxicologie.org, een samenwerkingsverband van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA), Nederlandse Vereniging voor Intensive Care, Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie (NVKFB) en het UMC Utrecht/Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum [3], en die van vergiftigingen.info van het UMC Utrecht/Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum [4]. Beide websites adviseren, indien voldaan wordt aan de criteria voor behandeling, een oplaaddosis van intraveneus N-acetylcysteïne van 150 mg/kg in 1 uur, gevolgd door een onderhoudsdosis van 450 mg/kg per 24 uur. Deze onderhoudsdosering moet worden voortgezet tot de plasma paracetamolconcentratie lager is dan 10 mg/L, maar tenminste gedurende 24 uur [3,4]. De dosering en behandelduur van het doseerregime is gebaseerd op jarenlange ervaring van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum [3].

Zowel op nationaal als internationaal niveau is een discussie gaande over de effectieve en benodigde dosis en behandelingsduur met N-acetylcysteïne. Tot nu toe wordt namelijk elke patiënt behandeld met dezelfde dosering N-acetylcysteïne zonder rekening te houden met verschillen in ernst van de paracetamolintoxicaties [5]. De huidige Nederlandse behandelrichtlijnen zijn zo opgesteld dat elke patiënt, onafhankelijk van de potentiële ernst van de intoxicatie, een voldoende hoge dosis N-acetylcysteïne krijgt toegediend. Dit doseerregime heeft diverse nadelen: er kunnen door de hoge dosis N-acetylcysteïne bijwerkingen optreden. 0,3 tot 3% van de patiënten die correct zijn behandeld met N-acetylcysteïne conform lokale richtlijn betreffende dosering en infuusduur vertoont niet-allergische anafylactoïde reacties op de behandeling, veroorzaakt door een dosisgerelateerde histamine-afgifte [6]. Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een lagere paracetamolspiegel meer (niet-allergische anafylactoïde) bijwerkingen van N-acetylcysteïne ondervinden dan patiënten met hogere spiegels [7]. Een ander groot nadeel is dat patiënten mogelijk onnodig lang klinisch moeten worden opgenomen, wat een forse belasting is voor zowel de patiënt als het ziekenhuis. Er wordt mogelijk onnodig een bed

bezet gehouden dat niet gebruikt kan worden voor een andere acute opname.

Verder is het opvallend dat de huidige Nederlandse behandelrichtlijnen een hogere dosis (600 mg/kg in de eerste 24 uur) adviseren dan de schema's in Angelsaksische landen (300 mg/kg in 12 of 21 uur) [5].

Een recente ontwikkeling in de behandeling van paracetamolintoxicaties is de toepassing van een verkorte N-acetylcysteïne behandelduur: een oplaaddosering van 100 mg/kg in 2 uur, gevolgd door onderhoudsdosering van 200 mg/kg in 10 uur [6-8]. Het idee is dat het merendeel van de paracetamolintoxicaties adequaat kan worden behandeld in een periode van 12 uur. Indien 10 uur na start van N-acetylcysteïne de paracetamolplasmaconcentratie < 20 mg/L, *International Normalized Ratio* (INR) $\leq 1,3$ en alanine-aminotransferase (ALAT) < 100 U/L en niet meer dan verdubbeld dan ALAT bij opname is, dan is er voldoende aanwijzing dat levertoxiciteit niet meer zal optreden en kan behandeling na afronden van de onderhoudsdosis worden gestaakt [6-8]. Indien één van de genoemde parameters niet voldoet, wordt doorgegaan met een tweede onderhoudsdosering van 200 mg/kg N-acetylcysteïne in 10 uur [7].

Recent zijn internationaal drie grote onderzoeken uitgevoerd naar paracetamolintoxicaties met een verkorte N-acetylcysteïne behandelduur (300 mg/kg in 12 of 21 uur) [6-8]. De conclusie van deze internationale studies is dat het verkorte regime minder bijwerkingen geeft en even effectief lijkt te zijn als de oudere langere regimes (300 mg/kg in 24 uur) [6-8]. Het is echter onbekend of deze internationale studies ook representatief zijn voor de behandeling van paracetamolintoxicatie in Nederland, temeer omdat in twee van de drie studies al werd gestart met N-acetylcysteïne bij een lagere 4-uurs paracetamolplasmaconcentratie dan in Nederland gebruikelijk is en omdat in Nederland een hogere dosis N-acetylcysteïne wordt toegepast [9]. Om te onderzoeken of een verkorte behandelduur met N-acetylcysteïne toepasbaar is, zal op nationaal niveau moeten worden samengewerkt.

In dit artikel presenteren we de resultaten van een landelijke enquête onder ziekenhuisapothekers die is uitgevoerd in het voorjaar van 2021, waarin de huidige behandelingsduur en dosering van N-acetylcysteïne is geïnventariseerd.

METHODEN

Een vragenlijst van 15 vragen is opgesteld door de auteurs en verzonden aan alle ziekenhuisapothekers in Nederland via de ledenwebsite van de NVZA (tabel 1). Ziekenhuisapothekers van ieder ziekenhuis of -locatie werden verzocht de vragenlijst in te vullen. Er is gekozen om de ziekenhuisapothekers te benaderen omdat deze beroepsgroep in Nederland vrijwel altijd bij (protocollering van) de behandeling van intoxicaties is betrokken. De enquête is uitgevoerd tussen 6 april en 31 mei 2021. Data werden beschrijvend geanalyseerd met R (versie 4.1.1).

RESULTATEN

Ziekenhuisapothekers uit 67 van de 69 ziekenhuizen (97%) hebben de enquête ingevuld. Van zes ziekenhuizen hebben meerdere ziekenhuisapothekers op de enquête gereageerd. Hierbij is dan de enquête ingevuld door de laboratoriumapotheker als leidend genomen. Er zijn zeven reacties uit academische, 25 uit topklinische en 29 uit perifere ziekenhuizen ontvangen. Voor zes centra is de enquête anoniem ingevuld. Omdat de resultaten van elkaar verschilden, is ervan uitgegaan dat deze enquêtes van verschillende centra afkomstig waren. De resultaten van de behandeling van acute paracetamolintoxicaties in de verschillende ziekenhuizen in Nederland staan samengevat in tabel 1 en worden hieronder verder toegelicht.

RICHTLIJN

In het merendeel van de ziekenhuizen (52, 78%) worden patiënten met een acute paracetamolintoxicatie behandeld volgens de toxicologie.org behandelrichtlijn.

DOSEERREGIME N-ACETYLCYSTEÏNE

64 centra (96%) gebruiken het doseerregime van de toxicologie.org behandelrichtlijn, namelijk een oplaaddosering van 150 mg/kg in 1 uur, gevolgd door een onderhoudsdosering van 450 mg/kg in 24 uur. Slechts drie centra hanteren een afwijkend doseerregime. Twee ziekenhuizen vervolgen, na dezelfde oplaaddosering, met 150 mg/kg in 20 uur. Het derde centrum hanteert het voormalig Nederlandse doseerregime van een oplaaddosering van 150 mg/kg in 1 uur, gevolgd door 150 mg/kg in 24 uur [10].

BEHANDELLIJN

61 centra (91%) volgen de toxicologie.org behandelrichtlijn voor het starten van N-acetylcysteïne therapie: bij een paracetamolplasmaconcentratie van 150 mg/L of hoger 4 uur na ingestie en bij comorbiditeiten 75 mg/L 4 uur na ingestie. Drie centra (4%) werken volgens vergiftigingen.info en houden bij comorbiditeiten een paracetamolplasmaconcentratie van 100 mg/L 4 uur na inname aan. De andere drie centra (4%) volgen hun lokale richtlijn waar bij iedereen, ongeacht of er sprake is van comorbiditeit, gestart wordt bij 75 mg/L 4 uur na inname. Een aantal centra rapporteert de behandelrichtlijn te verlagen naar 75 mg/L op basis van individuele casuïstiek, bijvoorbeeld bij patiënten die zich regelmatig presenteren met acute paracetamolintoxicaties of bij patiënten die verhoogde leverwaarden en/of verlengde halfwaardetijd van paracetamol na eerdere intoxicatie toonden.

KINDEREN

21 centra (31%) geven aan dat er verschillen zijn in de behandeling van een acute paracetamolintoxicatie bij kinderen en volwassenen. Over het algemeen kan worden gesteld dat centra bij kinderen eerder geneigd zijn om te starten met N-acetylcysteïne (bijvoorbeeld de ingenomen hoeveelheid mg/kg paracetamol leidend te laten zijn in plaats van de paracetamolplasmaconcentratie) of bij een lagere paracetamolplasmaconcentratie te starten, de paracetamolspiegel direct te laten bepalen, leverwaarden vaker te controleren en/of sneller over te gaan tot maagspoelen bij kinderen. Daarnaast geven negen centra (13%) aan de 50% lagere behandelrichtlijn (75 mg/L, 4 uur na ingestie) te hanteren bij kinderen. Dit is opvallend omdat kinderen minder gevoelig zouden zijn voor paracetamoltoxiciteit dan volwassenen [11].

START N-ACETYLCYSTEÏNE-BEHANDELING

Negentien centra (28%) geven aan anders dan conform de toxicologie.org behandelrichtlijn te handelen bij het direct starten met de N-acetylcysteïne-behandeling voordat de paracetamolplasmaconcentratie bekend is (tabel 1). Direct starten met N-acetylcysteïne-behandeling voordat paracetamolplasmaconcentratie bekend is, gebeurt ook bij patiënten bij wie het vermoeden bestaat dat zij een beperkte glutathionvoorraad hebben (bijvoorbeeld ondervoeding, recente paracetamolintoxicatie, leverziekten), bij direct afwijkende leverenzymwaarden,

TABEL 1 OVERZICHT VAN DE VRAGEN, INCLUSIEF ANTWOORDMOGELIJKHEDEN, EN DE ANTWOORDEN UIT DE VRAGENLIJST RONDOM DE BEHANDELING VAN ACUTE PARACETAMOLINTOXICATIES IN DE NEDERLANDSE ZIEKENHUIZEN

vraag, inclusief antwoordmogelijkheden	aantal (% van totaal 67)
behandeling paracetamolintoxicatie volgens: <ul style="list-style-type: none"> toxicologie.org behandelrichtlijn lokale richtlijn 	52 (78) 15 (22)
afwijkingen ten opzichte van richtlijn gevolgd in centrum: <ul style="list-style-type: none"> behandeling van paracetamolintoxicatie (maagspoelen, geactiveerd kool) tijdstip van bloedafname voor paracetamolbepaling paracetamolconcentratie waarbij N-acetylcysteïne-behandeling gestart wordt start van N-acetylcysteïne-therapie doseerregime van N-acetylcysteïne staken van N-acetylcysteïne-therapie duur N-acetylcysteïne-therapie onbekend 	24 (36) 27 (40) 13 (19) 23 (34) 3 (4) 20 (30) 17 (25) 8 (12)
start N-acetylcysteïne-behandeling voordat paracetamolplasmaconcentratie bekend is: <ul style="list-style-type: none"> vermoedelijke paracetamolinnname 100 mg/kg, onbekend tijdstip van inname respectievelijk inname verspreid over meerdere uren of acute leverinsufficiëntie (indicaties toxicologie.org behandelrichtlijn) anders 	48 (72) 19 (28)
behandellijn voor het starten van N-acetylcysteïne-therapie: <ul style="list-style-type: none"> volgens toxicologie.org behandelrichtlijn paracetamol 150 mg/L op 4 uur, bij comorbiditeiten 75 mg/L op 4 uur volgens lokale richtlijn anders 	61 (91) 3 (4) 3 (4)
andere situaties waarin behandellijn wordt verlaagd: <ul style="list-style-type: none"> ja nee 	9 (13) 58 (87)
percentage van hoe vaak behandelgrens wordt verlaagd (gemiddelde ± SD, mg/L)	10 ± 20
verschillen in behandeling tussen volwassenen en kinderen: <ul style="list-style-type: none"> ja nee 	21 (31) 46 (69)
(biochemische) parameters wegen mee in behandeling van de paracetamolintoxicatie: <ul style="list-style-type: none"> halfwaardetijd paracetamol ALAT ASAT creatinine protrombinetijd/INR 	56 (84) 61 (91) 52 (78) 24 (36) 44 (66)
continueren N-acetylcysteïne therapie: <ul style="list-style-type: none"> paracetamol aantoonbaar na behandeling met N-acetylcysteïne paracetamol nog aantoonbaar is of ALAT/ASAT verhoogd is, of protrombinetijd/INR verhoogd/verlengd is onbekend 	11 (16) 45 (67) 11 (16)
paracetamolbepaling: <ul style="list-style-type: none"> immunoassay apotheeklaboratorium immunoassay klinische chemisch laboratorium point-of-care test (urine) op spoedeisende hulp, indien positief kwantiteit met behulp van immunoassay onbekend 	7 (11) 58 (87) 1 (1) 1 (1)
raadplegen (dienstdoende) apotheker indien paracetamolbepaling niet plaatsvindt in apotheeklaboratorium: <ul style="list-style-type: none"> niet van toepassing bij iedere uitslag bij iedere uitslag boven de ondergrens van de bepaling onbekend 	5 (9) 22 (39) 10 (18) 30 (53)
ondergrens (LOQ) van de bepaling: <ul style="list-style-type: none"> 10 mg/L 5 mg/L < 5 mg/L onbekend 	19 (28) 35 (52) 11 (16) 2 (3)
bepalen, naast paracetamol, ook metaboliëten of afbraakproducten in het kader van klinische patiëntenzorg: <ul style="list-style-type: none"> ja nee onbekend 	6 (9) 60 (90) 1 (1)

SD: standaarddeviatie, ALAT: alanine-aminotransferase, ASAT: aspartaat-aminotransferase, INR: International Normalized Ratio, LOQ: Lower limit of Quantification.

onbetrouwbare anamnese en/of bij kinderen [5]. In alle andere gevallen wordt eerst de paracetamolspiegel afgewacht. Zeven centra (10%) geven aan altijd te wachten tot de paracetamolplasmaconcentratie is bepaald, aangezien deze snel en 24 uur per dag kan worden geanalyseerd. Eén centrum geeft aan direct te starten met N-acetylcysteïne-behandeling voordat de paracetamolplasmaconcentratie bekend is als de vermoedelijke paracetamolname 200 mg/kg (in plaats van 100 mg/kg) is.

METABOLIETEN

Drie centra (4%) geven aan oxoproline bij bijvoorbeeld metabole acidose of een verhoogde aniongap te bepalen. Onbekend is of dit ook in acute situaties wordt geanalyseerd.

BESCHOUWING

Omdat de dosering en toedieningsduur van N-acetylcysteïne in Nederland hoger en langer zijn dan in de Angelsaksische landen [5], zijn de auteurs van mening dat de tijd is gekomen om het huidige Nederlandse doseerregime met N-acetylcysteïne te heroverwegen. Hiervoor wordt een retrospectief dataonderzoek, de ADPAR-studie (trial register NL8862), binnen de Nederlandse ziekenhuizen opgezet. Deze studie heeft tot doel om de effectiviteit en bijwerkingen van de tot op heden gebruikte behandelprotocollen voor paracetamolintoxicaties in kaart te brengen. Vervolgens moet gekeken

worden of uitkomsten uit de ADPAR-studie vergelijkbaar zijn met die uit de internationale studies waarin een verkorte N-acetylcysteïne behandelduur wordt toegepast, voordat standaardisering en vernieuwing van de richtlijn van N-acetylcysteïne bij acute paracetamolintoxicatie kan plaatsvinden.

De enquête werd afgesloten met een interessepeiling voor deelname aan de ADPAR-studie; 53 centra (79%) toonden zich bereid deel te nemen. Ook al zijn er lokale verschillen, in het merendeel van de ziekenhuizen wordt de acute paracetamolintoxicatie behandeld volgens de behandelrichtlijn van toxicologie.org. Eventuele aanpassing van het doseerregime op basis van de resultaten van de ADPAR-studie en recente literatuur [6-8] kunnen daarom, naar het idee van de auteurs, het best verwerkt worden in een vernieuwde versie van toxicologie.org behandelrichtlijn.

CONCLUSIE

Hoewel er lokale verschillen zijn, wordt in het merendeel van de ziekenhuizen de acute paracetamolintoxicatie behandeld volgens de toxicologie.org behandelrichtlijn. Het veelvuldig gebruik van deze behandelrichtlijn maakt toxicologie.org een geschikt medium om eventuele toekomstige aanpassingen in het N-acetylcysteïne doseerregime op te nemen, zodat de Nederlandse ziekenhuizen het beleid verder kunnen implementeren. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.