

Bättre labbanalys av paracetamol ger säkrare bedömning av förgiftningsfall

BESTÄMNING AV KONCENTRATIONEN ÄR GRUNDEN FÖR RÄTT BEHANDLING

Paracetamol är ett vanligt febernedsättande och smärtlindrande läkemedel som förekommer i olika beredningsformer (tabletter, granulat, oral lösning, infusionsvätska och suppositorier) och som kombinationspreparat med framför allt kodein. Paracetamol absorberas snabbt och maximal effekt (maximal plasmakonzentration) uppnås vanligen inom 1 timme vid terapeutisk dos av tabletter med normal frisättning. Halveringstiden är ungefär 2 timmar men kan vara förlängd hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Paracetamol utsöndras endast till liten del oförändrad i urinen, medan huvudparten metaboliseras i levern genom konjugering med glukuronsyra eller sulfat. En mindre andel oxideras via cytokrom P450 till den hepatotoxiska metaboliten N-acetylbensokinonimin (NAPQI) som inaktiveras och elimineras genom konjugering med glutatation [1].

Johanna Nordmark Grass, med dr, överläkare, Giftinformationscentralen, Stockholm

Anders Elmgren, med dr, överläkare, klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Anders Helander, adjungerad professor, institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet och Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; samtliga för Equalis (Extern kvalitetssäkring inom laboratoriemedicin i Sverige) expertgrupp för läkemedel och toxikologi
 ● anders.helander@ki.se

HUVUDBUDSKAP

- Överdoser av paracetamol är en av de vanligaste läkemedelsintoxikationerna och kan orsaka allvarlig leverskada.
- Behandling med antidoten acetylcystein är vanligen effektiv.
- Indikation för antidotbehandling baseras framför allt på paracetamolkonzentrationen i plasma/serum.
- Snabba analysvar på paracetamol kan erhållas dygnet runt på de flesta sjukhus, men svarsområdet varierar och är ibland otillräckligt.
- Rekommenderat svarsområde för paracetamol i plasma/serum är åtminstone 50–5 000 µmol/l.
- Harmoniserad toxikologisk analyservice för paracetamol kan bidra till bättre sjukvård ur både ett patient- och sjukvårdsresursperspektiv.

»Paracetamolförgiftning är en av de vanligaste läkemedelsintoxikationerna i Sverige ...«

Korrekt använt har paracetamol mycket låg biverkningsprofil, men vid överdosering, vilken i många fall sker i självskaedesyfte, mättas de dominerande metabolismvägarna, vilket leder till glutatationbrist och anrikning av NAPQI. Initiala förgiftningsymtom saknas ofta eller är endast måttliga (illamående, kräkning), men senare uppträder symtom på leverskada, som i svåra fall kan kräva transplantation eller till och med ha dödlig utgång [1, 2]. Vid svåra förgiftningsfall ses ibland även akut njurinsufficiens.

Paracetamolförgiftning är en av de vanligaste läkemedelsintoxikationerna i Sverige [2, 3]. Under 2018 kontaktade sjukvården Giftinformationscentralen om drygt 1 500 bekräftade eller misstänkta förgiftningsfall, men eftersom konsultation inte sker i samtliga fall antas antalet överdoser vara betydligt högre. Diagnosen baseras, förutom på anamnes, på resultatet av toxikologisk analys.

En undersökning av tillgången till akut toxikologisk analyservice i landet som utfördes av Equalis (Extern kvalitetssäkring inom laboratoriemedicin i Sverige) expertgrupp för läkemedel och toxikologi visade att snabba analysvar på paracetamol i plasma/serum kan erhållas dygnet runt på de flesta sjukhus [3]. Bland laboratorier som deltar i externa kvalitetskontrollprogram för läkemedelsanalyser, där paracetamol ingår, konstaterades dock ibland en stor spridning av inrapporterade mätvärden (hög variationskoefficient) och även stora skillnader i kliniskt svarsområde (intervallet mellan nedre och övre svarsgräns).

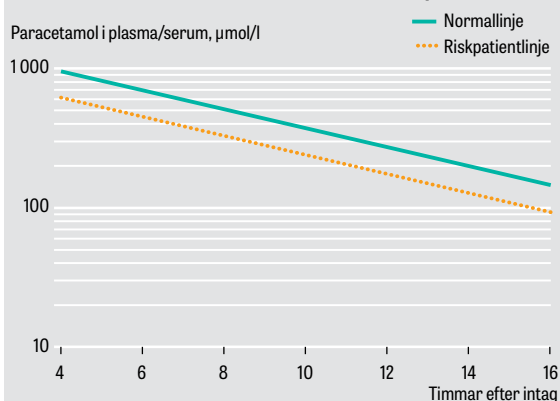
Expertgruppen beslutade därför att verka för en förbättrad och harmoniserad laboratorieanalys av paracetamol i landet genom att försöka minska spridningen av mätvärden, samt rekommendera ett minsta kliniskt svarsområde.

Behandling av paracetamolförgiftning

Vid paracetamolförgiftning utnyttjas acetylcystein, en prekursor till glutatation, som motgift (antidot). Behandlingen ger ett så gott som fullständigt skydd mot allvarlig leverskada om den sätts in i tid (inom 8–10 timmar efter intag). Innan antidotbehandling infördes på 1970-talet var dödligheten i paracetamolöverdoser betydligt högre än dagens enstaka fall [4, 5]. Infusion av acetylcystein ges normalt enligt ett standardiserat schema (150 mg/kg kroppsvikt i 15 minuter, 50 mg/kg i 4 timmar och 100 mg/kg i 16 timmar) varefter behandlingen avslutas, förutsatt att provsvar visar att det inte föreligger leverpåverkan.

Denna behandlingsrutin är inte lika effektiv vid överdosering av paracetamolpreparat med modifierad frisättning (»slow release«-preparat som Alvedon 665 mg) [6], utan dosen acetylcystein behöver då ökas och behandlingstiden eventuellt förlängas. Denna typ av

FIGUR 1. Plasma-/serumkoncentration av paracetamol



► Rumack–Matthew-nomogram som används vid paracetamolförgiftning för bedömning av skaderisk och beslut om behandling [7]. Vid plasma-/serumkoncentrationer ovanför »normallinjen« vid tidpunkten efter intag finns risk för leverskada, och antidotbehandling med acetylcystein bör insättas. Den lägre »riskpatientlinjen« används när risken för leverskada bedöms vara förhöjd, t ex hos patienter som redan tidigare har leverpåverkan, hos malnutrierade patienter eller patienter opererade med gastrisk bypass samt efter intag av beredningar med långsam frisättning. I dessa fall bör antidotbehandling insättas vid lägre koncentration. Bedömning utifrån nomogrammet kan säkert göras endast upp till 16 timmar efter överdosen. Vid prov tagna senare görs en sammanvägning av plasma-/serumkoncentration, anamnes, eventuella symtom och levervärden (serumtransaminaser och protrombinkomplex) för att bedöma behov av behandling.

produkter drogs dock tillbaka från marknaden under 2018.

Indikationer för antidotbehandling

Vid akut paracetamolförgiftning baseras insättande av antidotbehandling framför allt på koncentrationen i plasma/serum i förhållande till tidpunkten för intaget enligt Rumack–Matthew-nomogrammet (Figur 1) [7]. I andra fall kan överdosen vara utspridd över längre tid, t ex när rekommenderad dygnsdos har överskridits genom upprepade för höga doser och/eller tidsintervallet mellan doserna varit för kort. I sådana fall får en sammanvägning av paracetamolkoncentration, totaldos, tidsförlopp, symtombild och levervärden ligga till grund för om antidotbehandling anses indicerad eller inte. Detsamma gäller patienter med engångsöverdoser som söker sjukvård sent och där plasma-/serumkoncentrationen mäts först mer än 16 timmar efter intaget.

Vid en mycket hög paracetamolkoncentration (mer än dubbel lägsta toxiska nivå för tidpunkten enligt nomogrammet) (Figur 1) finns en påtaglig risk att utveckla leverpåverkan trots adekvat behandling med acetylcystein [2, 8]. I sådana fall kan antidotbehandlingen behöva modifieras och doseringen ökas jämfört med standardschemat. Om paracetamolkoncentrationen överstiger 5 000 µmol/l blir även moderssubstansten toxisk och kan orsaka laktacidosis, medvetandepåverkan, methemoglobinemi och benmärgspåverkan. I dessa fall bör dialys övervägas för att påskynda elimineringen (vilken bör följas genom upprepade koncentrationsmätningar), och det gäller även i fall av hög koncentration och oväntat förlängd eliminations-

FAKTA 1. Nationell rekommendation

Nationell rekommendation vid mätning och svar angående paracetamolkoncentration i plasma eller serum

- Rekommenderat svarsområde för paracetamol i plasma/serum är åtminstone 50–5 000 µmol/l.
- Laboratorier som redan svarar med mätvärden <50 µmol/l och/eller >5 000 µmol/l uppmanas att fortsätta göra det.
- Om paracetamolkoncentrationen är mycket hög kan provet behöva mätas om efter spädning för att erhålla rätt mätvärde.

hastighet. I tveksamma fall bör Giftinformationscentralen alltid konsulteras.

Krav på laboratorieanalys av paracetamol

Eftersom koncentrationen av paracetamol i plasma/serum efter en överdos till stor del styr handläggningen (bedömning av skaderisk och beslut om insättande av antidotbehandling), är det av största vikt att ett analys svar kan erhållas snabbt. Expertgruppens undersökningar visade att i princip samtliga sjukhus kan få ett kvantitativt analys svar på paracetamol inom ett par timmar, dygnet runt [3]. Mätningen utnyttjar instrument och analysmetoder baserade på immunkemiska, enzymatiska eller kolorimetriska principer.

Samtidigt framkom dock att svarsgränserna varierade mycket mellan olika laboratorier, den nedre svarsgränsen mellan 7 och 200 µmol/l och den övre svarsgränsen mellan 1 300 och 10 000 µmol/l. Framför allt den nedre svarsgränsen ansågs i flera fall vara alltför hög för att möjliggöra en tillförlitlig bedömning av behandlingsbehovet. Dessutom var det stor spridning av mätvärden i det nedre mätområdet (<100 µmol/l), där variationskoefficienten för externa (»blinda«) kontrollprov ofta översteg 30 procent.

För att försöka komma till rätta med detta problem kontaktade expertgruppen laboratorier som utför paracetamolanalys med frågor om analysmetod, mätområde och kliniskt svarsområde. Expertgruppen ordnade också extrautskick med patientpooler och spikade blankprov och rekommenderade i aktuella fall en sänkning av den nedre svarsgränsen samt diskuterade frågan vid årliga användarmöten.

Aktuell statistik (hösten 2018) från kvalitetskontrollprogram (Equalis program för allmän klinisk kemi och Labqualitys program för läkemedel) visar att de svenska laboratorierna nu levererar jämförbara mätvärden (variationskoefficient generellt <10 procent) även i det nedre mätområdet. Däremot skiljer sig fortfarande svarsgränserna mycket mellan laboratorierna och anses i vissa fall vara otillräckliga för att kunna bedöma alla förgiftningsfall.

Giftinformationscentralen rekommenderar ett kliniskt svarsområde för paracetamol i plasma/serum som täcker åtminstone intervallet 50–5 000 µmol/l (Fakta 1). Den övre svarsgränsen är viktig för att korrekt kunna handlägga mycket stora överdoser. Vid mycket hög paracetamolkoncentration kan provet behöva mätas om efter spädning för att erhålla rätt

mätvärde, vilket sker automatiskt med vissa metoder. Den nedre svarsgränsen är viktig för att korrekt kunna bedöma patienter som söker vård i ett sent skede efter en överdos eller som överdoserat paracetamol av misstag genom upprepade intag av för höga och/eller för täta doser. De laboratorier som redan i dag svarar med mätvärden <50 µmol/l och/eller >5 000 µmol/l uppmanas att fortsätta göra det.

Konklusion

Toxikologisk analyservice utgör en viktig del i den akuta handläggningen av olika förgiftningstillstånd. Tillgång till snabba laboratoriesvar är viktigt för att patienten ska kunna bedömas och behandlas korrekt, men även för att kunna utesluta förgiftning och därmed undvika obefogad, dyr och ibland riskabel överbehandling. Vid behandling av paracetamolförgiftning med acetylcystein kan exempelvis antidoten själv orsaka negativa effekter [9].

En förbättrad laboratorieanalys av paracetamol i plasma/serum och införande av ett nationellt harmoniserat minsta kliniskt svarsområde (Fakta 1) kommer förhoppningsvis att bidra till en bättre sjukvård ur både ett patient- och sjukvårdsresursperspektiv. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi består av Therese Hansson (ordförande), Olof Beck, Anders Elmgren, Anders Helander, Anders Helldén, Johanna Nordmark Grass och Elin Widing.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FPMA*

REFERENSER

1. Helander A, Beck O, Rosenberg S. Läkemedel, toxiska substanser och missbruksmedel. I: Theodorsson E, Berglund Söderlund M (redaktörer). Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. 10:e uppl. Lund: Studentlitteratur; 2018. p. 705-44.
2. Höjer J, Karlson-Stiber C, Landgren A, et al. Paracetamolförgiftningar allt vanligare. Giftinformationscentralen slår larm - hög tid för motåtgärder. *Läkartidningen*. 2013;110:CFW3.
3. Olsson E, Beck O, Elmgren A, et al. Tillgång till snabb laboratorieanalys vid akut förgiftning ger bättre och säkrare vård. Men möjligheten till akuta provsvar varierar över landet. *Läkartidningen*. 2017;114:ELMI.
4. Clark R, Borirakchanyavat V, Davidson AR, et al. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol. *Lancet*. 1973;1(7794):66-70.
5. Prescott LF, Critchley JA. The treatment of acetaminophen poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1983;23:87-101.
6. Höjer J, Salmonson H, Sjöberg G, et al. Överdoser av paracetamol med modifierad frisättning ökar. Etablerad behandlingsregim med N-acetylcystein otillräcklig - Giftinformationscentralen ger ut nya behandlingsråd. *Läkartidningen*. 2016;113:D93C.
7. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55(6):871-6.
8. Cairney DG, Beckwith HKS, Al-Hourani K, et al. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(5):405-10.
9. Schmidt LE. Identification of patients at risk of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in the treatment of paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51(6):467-72.

SUMMARY

Improved and harmonised laboratory analysis of paracetamol provides safer assessment of poisoning cases

Toxicological analysis is an important part of the acute treatment of various intoxications. Rapid laboratory responses are important for the patient to be assessed and treated correctly, and also to exclude poisoning and thus avoid unjustified and costly overtreatment. In Sweden, paracetamol (acetaminophen) is one of the most common pharmaceuticals in drug poisoning. Paracetamol overdose can cause severe liver damage unless treated early with the antidote acetylcysteine. A nation-wide initiative for improved laboratory measurement of paracetamol in plasma/serum samples has resulted in a marked reduction in the inter-laboratory coefficient of variation to generally below 10%. The introduction of a harmonized national reporting range for plasma/serum paracetamol covering at least 50–5 000 µmol/l was also recommended. This initiative will hopefully contribute to better healthcare from both a patient and health resource perspective in cases of paracetamol poisoning.