

# Överdoserings av paracetamol med modifierad frisättning ökar

## ETablerad BEHANDLINGSREGIM MED N-ACETYLCYSTEIN OTILLRÄCKLIG – GIFTINFORMATIONSCENTRALEN GER UT NYA BEHANDLINGSRÅD

**Jonas Höjer**, docent, överläkare

• [jonas.hojer@gic.se](mailto:jonas.hojer@gic.se)

**Helene Salmonson**, apotekare

**Gunilla Sjöberg**, apotekare

**Markus Tellerup**, apotekare; samtliga Giftinformationscentralen, Stockholm

**Jacob Brogren**, apotekare, enheten för effekt och säkerhet 3, Läkemiddelsverket, Uppsala

**Paracetamoltablett** med modifierad frisättning registrerades 2003 i Sverige. Försäljningen av dessa tog fart 2010 och har sedan dess ökat markant. Antalet samtal till Giftinformationscentralen om överdoseringar av detta preparat följer tydligt försäljningsstatistiken (Figur 1). Tabletten är utformad i två lager med ett totalt innehåll av 665 mg paracetamol, varav 31 procent frisätts snabbt och resterande 69 procent långsamt (depålager). Depålagret består av en polymer som genom att ta upp vatten bildar ett gellager runt tablettmatrixen. Paracetamol frisätts från matrixen genom en kombination av diffusion och erosion av gellagret [1].

Paracetamol med modifierad frisättning marknadsförs i flera länder, och internationella rapporter om behandlingsproblem i samband med akut överdosering har tidigare publicerats [2-4].

Antidoten N-acetylcystein har framgångsrikt använts vid överdosering av paracetamol under ett halvt sekel. Behandlingen består av ett 20-timmarsschema med en 15-minuters bolusdos följt av två infusioner under 4 respektive 16 timmar [1, 5]. Indikationen för att administrera denna traditionella behandlingsregim baseras på uppmätta serumkoncentrationer av paracetamol relaterade till tidpunkten för tablettintaget.

Ett sk behandlingsnomogram (Rumack-Matthew-nomogrammet) utarbetades i Storbritannien på 1970-talet [6,7]. Detta är baserat på ett stort antal överdoseringsfall med konventionella paracetamolberedningar, där maximal behandlingsgrundande serumkoncentration vanligen ses inom 4 timmar efter intaget och eliminationen i regel är avslutad inom 20 timmar. Provtagna tidigare än 4 timmar efter tablettintaget är inte tillförlitliga, eftersom absorptions- och distributionsfaserna då ännu inte hunnit avslutas. Lutningen på linjen i nomogrammet motsvaras av plasmahalveringstiden för paracetamol.

Behandlingsnomogrammet används för att avgöra om behandling med N-acetylcystein är indicerad. Risk för leverpåverkan föreligger om den uppmätta serumkoncentrationen ligger ovanför nomogramlinjen. Erfarenheten har visat att nära 100 procent av patienterna som får N-acetylcystein insatt inom 8 timmar inte får någon signifikant transaminasstegring.

### Allt fler konsultationer till Giftinformationscentralen

Ett ökande antal konsultationer till Giftinformationscentralen från sjukvården angående överdosering av paracetamol med modifierad frisättning där den traditionella behandlingsregimen visats otillräcklig

har noterats under de senaste åren. Detta föranledde en uppföljande farmakokinetisk och klinisk studie vid Giftinformationscentralen [8], vilken fått internationell uppmärksamhet. Studieresultatet visar att riskbedömning med hjälp av behandlingsnomogrammet ofta är missvisande och att den traditionella behandlingsregimen med N-acetylcystein är otillräcklig vid stora överdoseringar av denna beredningsform (Fakta 1).

### METOD

Studien var retrospektiv och omfattade perioden 2009-2015. Akuta överdoseringsfall av paracetamol med modifierad frisättning identifierades i samband med att sjukvården kontaktade Giftinformationscentralen för behandlingsråd, och patientjournaler inklusive laboratorielistor begärdes in. Inklusionskriterierna var intag av toxisk dos ( $\geq 10$  g eller  $\geq 140$  mg/kg) vid en känd tidpunkt och att upprepade S-koncentrationer av paracetamol samt leverstatus fanns dokumenterade i patientjournalen.

Grafisk analys, deskriptiv statistik och farmakokinetisk modellering användes för att beskriva fallen. Som kontrollmaterial användes 22 fall där konventionella paracetamoltablett överdoseringar.

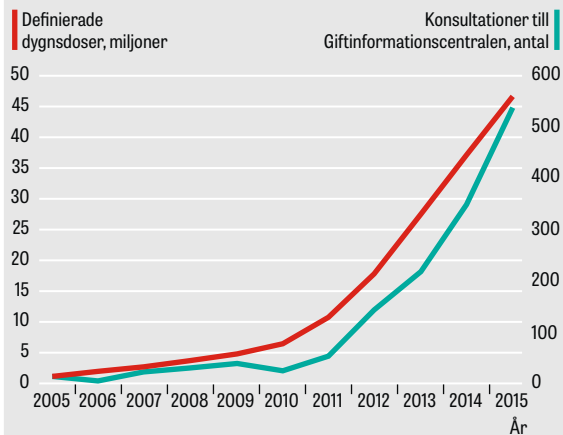
### RESULTAT

Av de 53 inkluderade fallen utgjordes 75 procent av kvinnor, och åldern varierade mellan 13 och 68 år (medel 31 år). Den rapporterade intagna dosen varierade mellan 10 och 166 gram (medel 39 g). Antalet uppmätta serumkoncentrationer av paracetamol varierade

### HUVUDBUDSKAP

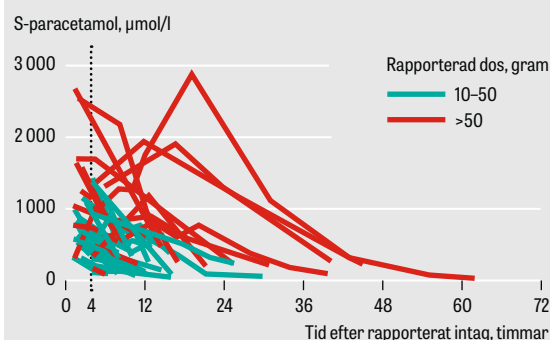
- Försäljningen av paracetamol med modifierad frisättning ökar i Sverige, liksom antalet överdoseringar med denna beredningsform.
- Överdoser leder till fördröjd absorption av paracetamol, varför en enstaka serumkoncentration tagen 4-8 timmar efter intaget inte är tillräcklig för att bedöma behovet av N-acetylcystein.
- Höga koncentrationer i sent skede av förgiftningen förekommer, vilket medför att den etablerade behandlingsregimen med N-acetylcystein är otillräcklig. I en ny studie utvecklade var femte patient leverpåverkan trots tidigt insatt antidotbehandling.
- Nya behandlingsråd från Giftinformationscentralen finns publicerade på [www.giftinfo.se](http://www.giftinfo.se).

**FIGUR 1. Ökad försäljning – fler konsultationer**



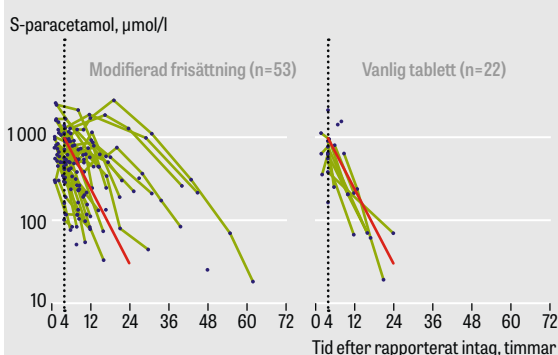
► Försäljning i Sverige av paracetamol med modifierad frisättning i relation till det årliga antalet konsultationer till Giftinformationscentralen om överdoseringar av denna beredningsform av paracetamol år 2005–2015.

**FIGUR 3. Paracetamolvärden hos studiens 53 patienter**



► Observerade S-paracetamolvärden i relation till tid efter tablettintag hos 53 fall av överdosering av paracetamol med modifierad frisättning. Notera skillnaden i exponeringsprofil mellan de som överdoserat 10–50 gram (grönt) och de som intagit >50 gram (rött).

**FIGUR 4. Modifierad frisättning vs konventionell tablett**



► Observerade S-paracetamolvärden i relation till tid efter tablettintag hos 53 fall av överdosering av paracetamol med modifierad frisättning och 22 fall av överdosering av konventionella paracetamoltabletter. Notera skillnaden i exponeringsprofil. Den röda linjen utgör behandlingsnomogrammet. Y-axeln har en logaritmisk skala.

## FAKTA 1. Fallbeskrivning

En drygt 40-årig person ankom till sjukhus knappt 2 timmar efter intag av 100 tabletter paracetamol med modifierad frisättning och ett 10-tal tabletter diazepam. Två doser medicinskt kol gavs, och sedvanlig intravenös behandling med N-acetylcystein påbörjades redan 2–3 timmar efter överdosen.

Vid ankomsten var serumkoncentrationen av paracetamol 1 032 µmol/l, och 4 timmar efter tablettintaget var koncentrationen 912 µmol/l, dvs under den sedvanliga 4-timmarsnivån för indikation av antidot enligt behandlingsnomogrammet. Man fortsatte dock behandlingen, och S-paracetamol följdes uppreat (Figur 2).

Giftinformationscentralen kontaktades återigen 1 dygn efter tablettintaget, eftersom S-paracetamol taget 5 timmar tidigare, dvs 19 timmar efter tablettöverdosen, hade stigit till 2 800 µmol/l. Transaminaserna var vid denna tidpunkt normala, och den traditionella

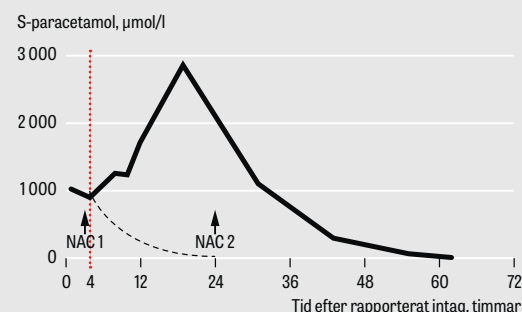
underhållsdosen av N-acetylcystein (6,25 mg/kg/timme) pågick.

I samråd med behandlande läkare beslutades att omedelbart ge ytterligare en fullständig antidotbehandling inklusive ny bolusdos. Trots detta började levervärdena stiga och nådde maximala värden (ALAT 111 µkat/l och PK 2,0) 3 dygn efter tablettintaget.

Antidotbehandlingens fortsattes med underhållsdosen till dess att S-paracetamol inte längre var detekterbart. Leverstatus normaliserades successivt, och patienten kunde skrivas ut för ambulanta uppföljning efter 1 vecka.

Den rimliga förklaringen till den uttalade transaminassteget trots tidigt insatt behandling med N-acetylcystein är att patienten under en period av ca 15 timmar före den andra bolusdosen hade mycket hög serumkoncentration av paracetamol samtidigt som endast en låg underhållsdos av N-acetylcystein administrerades.

**FIGUR 2. Överdoserings hos en patient**



► Tio analysresultat av serumkoncentrationen av paracetamol från en patient som överdoserat 66,5 gram paracetamol med modifierad frisättning. Två fullständiga antidotbehandlingar (tre infusioner N-acetylcystein [NAC] x 2) gavs. Den streckade linjen utgör behandlingsnomogrammet.

**»De observerade S-koncentrationerna hos studiepopulationen illustrerar tydligt att behandlingsnomogrammet inte kan användas för riskbedömning ...«**

de mellan 2 och 10 (i ett enstaka fall endast 1 koncentration).

Grafisk analys av S-koncentrationerna relaterade till tid efter intag visade att absorptionen av paracetamol fördröjdes på ett icke-linjärt sätt med ökande dos. Framför allt efter stora överdoser (över 50 gram) var exponeringsprofilen mycket oförutsägbar (Figur 3). Fördröjda maxkoncentrationer och kvarstående höga nivåer av S-paracetamol mycket sent i förloppet observerades. I två fall noterades även en andra koncentrationstopp 18-22 timmar efter tablettintaget. I 19 procent av fallen var serumkoncentrationerna under nomogrammens linje 4-8 timmar efter tablettintaget men korsade den senare.

De observerade S-koncentrationerna hos studiepopulationen illustrerar tydligt att behandlingsnomogrammet inte kan användas för riskbedömning av överdoser med modifierad frisättning (Figur 4). Totalt behandlades 43 fall med N-acetylcystein. Behandlingen påbörjades inom 8 timmar i 34 fall, men trots det utvecklades patologiska levervärden hos 7 av dessa patienter (21 procent). 3 av dem utvecklade allvarlig leverpåverkan (ALAT >100 µkat/l), och gemensamt för dem var att de hade mycket höga och fördröjda maxkoncentrationer samt höga paracetamolkoncentrationer under flera dygn.

## DISKUSSION

Sammanfattningsvis innebär studieresultatet att en enstaka serumkoncentration tagen 4-8 timmar efter överdos av paracetamol med modifierad frisättning inte är tillräcklig för att bedöma behovet av N-acetylcystein. Den etablerade behandlingsregimen är i vissa fall dessutom otillräcklig, eftersom leverpåverkan kan utvecklas trots tidigt insatt behandling.

## NYA BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER

Mot bakgrund av studieresultatet har Giftinformationscentralen ändrat sina rekommendationer för handläggning av patienter som överdoserat paracetamol med modifierad frisättning. Internationellt är problemet med att handlägga dessa fall också uppmärksammat, men konsensus liksom riktlinjer saknas. Giftinformationscentralens nya riktlinjer utgörs i princip av fyra förändringar jämfört med rekommendationerna för behandling av överdosering av konventionella paracetamolpreparat:

- Vid ankomsten ges normalt en dos medicinskt kol om 50 gram till vuxna. Ytterligare en dos ges 2-4 timmar efter första dosen. Ventrikelsköljning är inte indicerad, bl a på grund av tablettstorleken.
- Till följd av den oförutsägbara exponeringsprofilen rekommenderas upprepad provtagning för bestämning av serumkoncentrationen av paracetamol (4, 6, 12 och 18 timmar efter tablettintaget) även vid pågående antidotbehandling.
- Riskbedömning med hjälp av det traditionella behandlingsnomogrammet är ofta missledande, varför indikationen för antidotbehandling skärpts till att gälla samma paracetamolnivåer i serum som för riskpatienter. N-acetylcystein sätts in om S-paracetamol är >650 µmol/l vid 4 timmar, >450 vid 6 timmar eller >160 µmol/l vid 12 eller 18 timmar.
- Eftersom det finns en risk för utveckling av leverpåverkan med traditionell dosering av N-acetylcyste-

## »Läkemedelsverket ser allvarligt på den här problematiken och har initierat en säkerhetsutredning inom den europeiska läkemedelsmyndigheten ...«

in, rekommenderas dubblerad underhållsdos när indikation för antidot föreligger. Efter bolusdos om 150 mg/kg under 15 minuter ges underhållsdos om 12,5 mg/kg/timme under minst 20 timmar. Underhållsdosen fortsätts till dess S-paracetamol inte längre är påvisbart och eventuell leverpåverkan säkert vänt. Mycket hög serumkoncentration av paracetamol i sent skede kan i enstaka fall motivera ytterligare doshöjning av N-acetylcystein [9].

### Tillgängliga på Giftinformationscentralens databas

Vi vill med denna artikel sprida kunskap om det ökande problemet med överdoseringar av paracetamol med modifierad frisättning. En enstaka paracetamolkoncentration i serum tagen 4-8 timmar efter överdosen är inte tillräcklig för att bedöma om antidotbehandling är indicerad i dessa fall. Den traditionella doseringen av N-acetylcystein ger inte heller tillräckligt skydd mot leverskada vid stora överdoser. De nya riktlinjerna för handläggning av dessa fall finns tillgängliga på Giftinformationscentralens öppna databas för läkare i Sverige [5].

Läkemedelsverket ser allvarligt på den här problematiken och har initierat en säkerhetsutredning inom den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) gällande den observerade svårigheten att hantera förgiftningsfall efter intag av paracetamol 665 mg med modifierad frisättning. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgjvna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:D93C

## REFERENSER

1. Fass (Farmaceutiska specialiteter i Sverige). [www.fass.se](http://www.fass.se)
2. Graudins A, Aaron CK, Linden CH. Overdose of extended-release acetaminophen. *N Engl J Med*. 1995;333:196.
3. Roberts DM, Buckley NA. Prolonged absorption and delayed peak paracetamol concentration following poisoning with extended-release formulation. *Med J Aust*. 2008;188:310-1.
4. Graudins A, Chiew A, Chan

5. B. Overdose with modified-release paracetamol results in delayed and prolonged absorption of paracetamol. *Intern Med J*. 2010;40:72-6.
6. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, et al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1977;2:432-4.
7. Rumack BH, Matthew H.

8. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55:871-6.
9. Salmanson H, Sjöberg G, Brogren J, et al. The standard treatment protocol is inadequate following overdose of extended release paracetamol: a pharmacokinetic and clinical study of 53 cases. *Clin Toxicol*. 2016;54:424 (Abstract 124).
9. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol*. 2012;50:91-8.

## SUMMARY

### **Overdose of modified-release paracetamol calls for changed treatment routines. New guidelines from the Swedish Poisons Information Centre**

The sales of modified-release paracetamol tablets are steadily increasing in Sweden as are the number of overdose cases with this formulation. The Swedish Poisons Information Centre has noted that the standard treatment protocol with N-acetylcysteine (NAC), which is based on overdoses with immediate-release paracetamol formulations, is often inadequate in this setting. In this paper, an adult who overdosed on 66.5 grams of modified-release paracetamol tablets and developed severe liver impairment (max ALT 6,660 U/l) despite timely and rigorous NAC treatment is presented. The patient's peak S-paracetamol of 2,800  $\mu\text{mol/l}$  was delayed to 19 hours post-ingestion. Moreover, a pharmacokinetic and clinical study of similar cases showed that seven (21%) of the 34 patients who received NAC treatment within 8 hours after ingestion developed liver impairment. Finally, new Swedish guidelines for management of these cases are presented. The guidelines are also available on [www.giftinfo.se](http://www.giftinfo.se).