

Wordt het protocol voor de behandeling van paracetamol-intoxicaties nageleefd? Een kijkje in de kliniek

S. Janssen ^{a*}, S. de Vries ^b, P.H.J. Frissen ^c en E.J.F. Franssen ^d

^a Apothekeker i.o., Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam. Thans: Universitaire Poliklinische Apotheek VUmc, Amsterdam.

^b Arts Spoedeisende Hulp, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

^c Internist, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

^d Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

* Correspondentie: st.janssen@vumc.nl.

KERNPUNTEN

- Van 44 patiënten met een paracetamolintoxicatie op een afdeling Spoedeisende Hulp, werd 67% 'volgens het boekje' behandeld.
- Toxicologieprotocollen worden in de praktijk niet altijd nageleefd.
- Lokale toxicologieprotocollen dienen aan te sluiten op de landelijke protocollen.
- Er is behoefte aan een duidelijk beleid bij chronische paracetamol-intoxicaties.

Inleiding

Uit de jaaroverzichten van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) blijkt dat het aantal vergiftigingen door vrij verkrijgbare pijnstillers, waaronder paracetamol, toeneemt. Hoewel er in 2007 media-aandacht is geweest voor dit probleem, tonen de NVIC-jaaroverzichten van 2008 en 2009 dat het aantal meldingen over intoxicaties door paracetamol blijft stijgen. Paracetamol staat op nummer 1 in de top-10 van geneesmiddelen met het hoogste totaal aantal blootstellingen in 2008 en 2009 bij personen van 13 jaar en ouder. Het aantal meldingen bij het NVIC betreffende personen van 13 jaar en ouder is gestegen van bijna 1400 blootstellingen aan paracetamol in 2006 naar 1932 blootstellingen in 2009 [1, 2].

De stijging van het aantal intoxicaties door paracetamol benadrukt nog eens het belang van een goed behandelprotocol. Uit een artikel van Van Roon e.a. uit 2000 bleek dat de protocollering van de behandeling van paracetamolintoxicaties nog op een groot aantal punten verbeterd kan worden [3]. In tabel 1 is een overzicht weergegeven van de verschillen tussen het NVIC-protocol en twee lokale protocollen. De vraag is niet alleen wat de huidige kwaliteit van de behandelprotocollen is, maar ook in hoeverre de bestaande protocollen nageleefd worden. In dit onderzoek is bestudeerd in welke mate het behandelprotocol voor paracetamolintoxicaties correct uitgevoerd wordt in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG) in Amsterdam en wat in de praktijk de beperkingen van het protocol zijn.

ABSTRACT

Is the protocol for treating paracetamol intoxication followed in clinical practice?

OBJECTIVE

To study the degree of compliance with the treatment protocol for paracetamol poisoning in the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis hospital in Amsterdam.

DESIGN

Retrospective chart review.

METHODS

Patients were selected by means of collecting laboratory requests for determining the serum paracetamol concentration from January 2008 up to and including May 2010.

RESULTS

In total, 44 patients with established paracetamol intoxication visited the emergency department. Paracetamol poisoning was the result of a single overdose (80%) or repeated supratherapeutic ingestion (20%). 2 patients did not receive immediate treatment with acetylcysteine after ingestion of a single overdose. 67% of patients with paracetamol poisoning, who received acetylcysteine, were treated in compliance with the dosage regimen in the treatment protocol.

CONCLUSION

The paracetamol treatment protocol is not always applied in daily practice. Local toxicology protocols have to be in line with national protocols. There is a need for clear guidelines in case of chronic paracetamol poisoning.

Janssen S, de Vries S, Frissen PHJ, Franssen EJF. Wordt het protocol voor de behandeling van paracetamolintoxicaties nageleefd? Een kijkje in de kliniek. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1144.

Methoden

Patiënten voor wie tussen 1 januari 2008 en 1 juni 2010 een paracetamolspiegelbepaling is aangevraagd, zijn geselecteerd met behulp van het overzicht van de laboratoriumaanvragen van de ziekenhuisapothek van het OLVG. Al deze patiënten hadden zich op de Spoedeisende Hulp gepresenteerd met een paracetamol-intoxicatie of een verdenking hierop. Door middel van retrospectief statusonderzoek zijn gegevens over de behandeling van deze patiënten verzameld.

Een paracetamolintoxicatie is in dit onderzoek gedefinieerd als inname van één of meerdere overdoses paracetamol. Deze definitie is gekozen omdat de behandeling van een paracetamol-intoxicatie in eerste instantie blind gestart moet worden (zie onder) en dus losstaat van de concentratie paracetamol in het bloed.

TABEL 1

Vergelijking van het NVIC-protocol en twee lokale protocollen

Protocol	Toxicologie.org (NVIC)	Acute Boekje (2006) [4]	OLVG (1999)
Absorptieverminderde maatregelen	Maagspoelen binnen 1-2 uur na inname. Geactiveerde kool + laxans tot 4-6 uur na inname.	Maagspoelen binnen 2 uur na inname met achterlaten van 50 g actieve kool. Bij onzekerheid over innametijdstip eventueel spoelen tot 4 uur na inname.	Maagspoelen en actieve kool + laxans tot 6 uur na inname.
Moment van starten met acetylcysteïne	Direct, zeker bij innamedosis > 100 mg/kg lichaamsgewicht, bij onbekend innametijdstip, bij inname verspreid over meerdere uren en bij acute leverinsufficiëntie.	Therapie direct blind starten.	Direct starten bij inname > 150 mg/kg lichaamsgewicht, anders starten op basis van paracetamolspiegel.
Doseerschema acetylcysteïne	Startdosis: 150 mg/kg intraveneus in 15 min. Vervolg dosis: 50 mg/kg gedurende 8 uur. Voortzetten tot plasmaspiegel < 10 mg/L.	Startdosis: 150 mg/kg intraveneus in 15 min. Vervolg dosis: driemaal 50 mg/kg gedurende 8 uur.	Startdosis: 150 mg/kg intraveneus in 15 min. Vervolg dosis: 50 mg/kg in 4 uur, daarna tweemaal 50 mg/kg in 8 uur en bij afwijkende ALAT en ASAT nog tweemaal 50 mg/kg in 8 uur.
Duur van behandeling	Ten minste 24 uur.	Ten minste 24 uur.	20-36 uur.
Overgevoeligheid voor acetylcysteïne	Methionine oraal 35 mg/kg iedere 4 uur tot maximaal 10 g.	Methionine 2500 mg oraal iedere 4 uur tot een totaal van 10 g.	(Methionine niet opgenomen in het protocol.)

ALAT: alanine-aminotransferase; ASAT: aspartaat-aminotransferase; NVIC: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum; OLVG: Onze Lieve Vrouwe Gasthuis.

Resultaten

Al vrij snel bleek dat het OLVG-protocol voor paracetamolintoxicaties, afkomstig van de ziekenhuisapotheek, niet gebruikt wordt door de artsen op de Spoedeisende Hulp. In plaats van dit protocol gebruiken zij het *Acute Boekje* [4]. Het *Acute Boekje* bevat richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van acute aandoeningen op de afdeling Inwendige Geneeskunde en is tot stand gekomen op initiatief van de ziekenhuizen binnen de opleidingsregio Amsterdam. Aangezien er geen gebruik wordt gemaakt van het OLVG-protocol, is in dit onderzoek nagegaan in hoeverre het beleid volgens het *Acute Boekje* correct uitgevoerd is.

Het advies uit het *Acute Boekje* luidt: blind starten met de therapie en pas een bloedmonster afnemen als te verwachten is dat alle paracetamol geabsorbeerd is (minstens 4 uur na inname). De therapie bestaat uit absorptieverminderende maatregelen (maagspoeling en actieve kool) en acetylcysteïne per infuus. Het *Acute Boekje* vermeldt het volgende doseerschema voor acetylcysteïne: 150 mg/kg in 500 mL glucose 5% toedienen in 15 minuten en vervolgens in totaal driemaal 50 mg/kg in 8 uur. Er moet doorbehandeld worden tot de paracetamolspiegel < 10 mg/L is, maar ten minste 24 uur. Bij overgevoeligheid voor acetylcysteïne adviseert het *Acute Boekje* elke 4 uur 2,5 g methionine oraal te geven, tot een totaal van 10 g. Bij onduidelijkheid over het innametijdstip kan het beste uitgegaan worden van een *worst case scenario* [4]. Tussen 1 januari 2008 en 1 juni 2010 zijn in totaal 94 paracetamolspiegelbepalingen aangevraagd voor 58 patiënten in het OLVG.

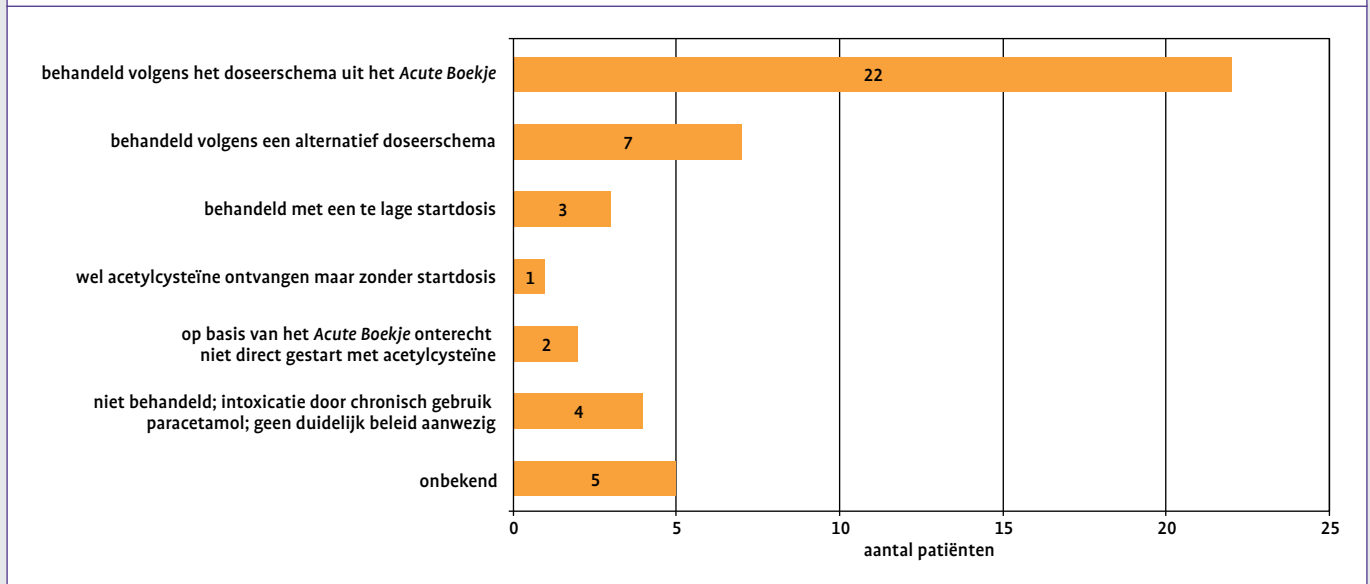
Bij 44 patiënten was daadwerkelijk sprake van een paracetamolintoxicatie; van deze patiënten is het zeker of zeer aannemelijk dat zij één of meer overdoses paracetamol (> 4 g/dag) hebben genomen. Uitgesplitst per jaar zijn in 2008, 2009 en 2010 (tot en met mei) respectievelijk 10, 18 en 16 patiënten met een paracetamolintoxicatie op de Spoedeisende Hulp terechtgekomen. Bij 35 van de 44 patiënten was de paracetamolintoxicatie het gevolg van een tentamen suïcidii. De andere 9 patiënten hadden een paracetamolintoxicatie als gevolg van het veelvuldig gebruik van hoge doses paracetamol gedurende enkele dagen ten behoeve van acute pijnbestrijding. Alleen de behandeling van patiënten met een daadwerkelijke paracetamolintoxicatie is verder onderzocht.

Voor de overige 14 patiënten (25%) waren de belangrijkste redenen van komst op de Spoedeisende Hulp een intoxicatie met medicatie anders dan paracetamol, een mogelijke inname van paracetamol (bij een klein kind) of inname van een hoeveelheid onbekende medicatie. Bij deze patiënten is een paracetamolspiegelbepaling aangevraagd om een paracetamolintoxicatie uit te kunnen sluiten. De paracetamolspiegel was overigens bij al deze 14 patiënten niet aantoonbaar of < 10 mg/L. Deze groep patiënten is verder buiten beschouwing gelaten.

De leeftijd van de 44 geïntoxiceerde patiënten varieerde van 14 tot 95 jaar; een derde deel was tussen 15 en 25 jaar oud. Het merendeel was vrouw (60%). Bij de helft van de patiënten was paracetamol niet aantoonbaar in het bloed of was de paracetamolspiegel

FIGUUR 1

Overzicht van behandelingen al dan niet volgens protocol en van correcte hantering van het juiste doseerschema



< 10 mg/L. Bij de andere helft van de patiënten zijn paracetamolspiegels tussen 13 en 290 mg/L gevonden.

Van alle patiënten met een paracetamolintoxicatie zijn 36 (82%) behandeld met intraveneus acetylcysteïne; geen van de patiënten heeft acetylcysteïne oraal ontvangen. In alle gevallen is de behandeling direct op de Spoedeisende Hulp gestart. Wanneer de oorzaak van de paracetamolintoxicatie uitgesplitst wordt in misbruik ten behoeve van pijnbestrijding en tentamen suïcidii, blijkt dat respectievelijk 5 van de 9 patiënten en 31 van de 35 patiënten behandeld zijn met acetylcysteïne (van 2 van de 35 patiënten met tentamen suïcidii is onbekend of ze behandeld zijn). Bij de helft van de patiënten die zich binnen 2 uur na inname op de Spoedeisende Hulp presenteerden, is een maagspoeling uitgevoerd en bij tweederde van de patiënten met een inname hoogstens 6 uur geleden is actieve kool toegediend. Bij 9 patiënten is er overleg geweest met het NVIC over de behandeling.

In figuur 1 staat weergegeven in hoeverre de patiënten volgens het protocol uit het *Acute Boekje* zijn behandeld en of daarbij het juiste doseerschema voor acetylcysteïne correct is gehanteerd. Eén patiënt kreeg na toediening van acetylcysteïne last van bronchospasmen. Deze overgevoeligheidsreactie uitte zich in benauwdheid en een drukkend gevoel op de borst. De saturatiedaling herstelde zich snel en zonder medicatie.

Beschouwing

In overeenstemming met de bevindingen van het NVIC is er een stijgende lijn zichtbaar in het jaarlijkse aantal paracetamolintoxicaties. Ten opzichte van 2008 is het aantal patiënten met een paracetamolintoxicatie op de spoedeisende hulp van het OLVG in 2009 bijna verdubbeld. Hoewel van 2010 slechts vijf maanden zijn geïncludeerd in het onderzoek, evenaart het aantal intoxicaties al bijna het totale aantal in 2009.

Opvallend is dat veel patiënten niet op de hoogte zijn van de

gevaaren van overmatig gebruik van paracetamol [1]. Ook uit onze resultaten bleek dat een kwart van de patiënten met een paracetamolintoxicatie veelvuldig gebruik heeft gemaakt van hoge doses paracetamol gedurende enkele dagen ten behoeve van acute pijnbestrijding. Misbruik van paracetamol vond bij deze patiëntengroep dan ook veelal niet bewust plaats. Voorbeelden van pijn waarbij patiënten overmatig gebruikmaken van paracetamol zijn kiespijn, pijn na een trauma (bijvoorbeeld een val), hoofdpijn en keelpijn.

Volgens de gegevens uit de verslaglegging is 67% van de patiënten van wie bekend is dat ze acetylcysteïne toegediend kregen, behandeld volgens het doseerschema uit het *Acute Boekje*. Bij 6 patiënten was er sprake van een hogere vervolgdosering: 75 mg/kg intraveneus in 4 uur. Deze vervolgdosering is onderdeel van een alternatief doseerschema dat een aantal keer door het NVIC is geadviseerd. Daarnaast is 1 patiënt behandeld volgens een doseerschema van de Food and Drug Administration (FDA), namelijk 150 mg/kg in 15 minuten en daarna 12,5 mg·kg⁻¹·h⁻¹ gedurende 4 uur en vervolgens 6,25 mg·kg⁻¹·h⁻¹ gedurende 16 uur. In totaal is 18% behandeld volgens een alternatief doseerschema. Uit onderzoek van Van Roon e.a. bleek dat 38 Nederlandse ziekenhuizen gebruikmaken van maar liefst tien verschillende behandelprotocollen. In die protocollen wordt zowel intraveneuze als orale toediening van acetylcysteïne aanbevolen. In 14 van deze 38 ziekenhuizen wordt in het behandelprotocol voor paracetamolintoxicaties een doseerschema in overeenstemming met het *Acute Boekje* vermeld [3].

Aan 3 patiënten is een te lage startdosering gegeven: respectievelijk 1, 1,5 en 5 g. Deze dosering is bij elk normaal gewicht te laag. 1 patiënt is direct gestart met 3 g acetylcysteïne in een 8 uur lopend infuus en heeft geen startdosering van 150 mg/kg in 15 minuten ontvangen.

Bij 6 patiënten is bij presentatie op de Spoedeisende Hulp geen

acetylcysteïne toegepast. Bij 4 van deze 6 patiënten ging het om een paracetamolintoxicatie als gevolg van overmatige inname van paracetamol gedurende enkele dagen. Omdat in het *Acute Boekje* een duidelijk beleid bij een intoxicatie door chronisch gebruik ontbreekt, is niet zondermeer vast te stellen of deze patiënten terecht of onterecht niet behandeld zijn met acetylcysteïne. Uit de literatuur blijkt echter dat patiënten met een chronische intoxicatie, met name bij verstoorde leverenzymwaarden (ALAT en ASAT) of overmatig alcoholgebruik, baat hebben bij een behandeling met acetylcysteïne [5, 6]. De overige 2 patiënten hadden een tentamen suïcidii gepleegd. Volgens de richtlijn uit het *Acute Boekje* had bij deze patiënten blind gestart moeten worden met acetylcysteïne.

Conclusie

Uit het feit dat niet het OLVG-protocol maar het *Acute Boekje*, een compact zakboekje, gebruikt wordt bij de behandeling van patiënten met een paracetamolintoxicatie, blijkt dat er in de praktijk behoefte is aan een toegankelijk en snel hanteerbaar protocol. Van belang is dat dit protocol gebaseerd is op de landelijke richtlijnen van de beroepsgroep. Wanneer gekeken wordt naar het naleven van het beleid volgens het *Acute Boekje*, blijkt uit ons onderzoek dat over het algemeen op de Spoedeisende Hulp direct gestart wordt met acetylcysteïne. Het doseerschema voor acetylcysteïne wordt echter niet altijd juist gehanteerd.

Een duidelijk beleid bij chronische intoxicaties ontbreekt tot

op heden. Er is behoefte aan een heldere richtlijn waarin staat beschreven hoe te handelen bij een chronische intoxicatie met paracetamol. Het advies luidt om ook patiënten met een intoxicatie als gevolg van overmatig gebruik van paracetamol, zeker wanneer er sprake is van verstoorde ALAT- en ASAT-waarden of overmatig alcoholgebruik, te behandelen met acetylcysteïne, ondanks dat de spiegel veelal < 10 mg/L is. Zowel bij binnenkomst als na 24 uur dienen de leverenzymwaarden en de paracetamolspiegel gemeten te worden.

LITERATUUR

- 1 van Velzen AG, van Gorcum TF, van Riel AJHP, et al. Acute vergiftigingen bij mens en dier. Jaaroverzicht 2008 Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2009.
- 2 van Velzen AG, van Gorcum TF, van Riel AJHP, et al. Acute vergiftigingen bij mens en dier. Jaaroverzicht 2009 Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2010.
- 3 van Roon EN, van den Bemt PMLA, van Zantvoort CA, Touw DJ. Protocollering is essentieel. Behandeling van paracetamolintoxicatie in Nederland. Pharm Weekbl. 2000;135(46):1698-703.
- 4 Acute boekje. Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van acute aandoeningen op de afdeling Inwendige Geneeskunde. 3e ed. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications; 2006.
- 5 Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Lancet. 1995;346(8974):547-52.
- 6 Agrawal P, Brown CA III. An evidence-based approach to acetaminophen (paracetamol, APAP) overdose. Emerg Med Pract. 2010;12(9).

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Meer NSAID-complicaties bij therapieontrouwe patiënten

Bart van den Bemt

In Nederland wordt jaarlijks aan 18,8% van de bevolking (circa 3 miljoen personen) een NSAID voorgeschreven. NSAID's kennen naast voordelen ook verscheidene bijwerkingen, waarvan gastro-intestinale complicaties op de voorgrond staan. Om ernstige gastro-intestinale bijwerkingen te voorkomen, wordt daarom aan patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties maagprotectie geadviseerd. Er zijn in de literatuur echter duidelijke aanwijzingen dat de mate van gastroprotectie op dit moment nog suboptimaal is omdat enerzijds artsen onvoldoende gastroprotectie voorschrijven en anderzijds patiënten niet altijd therapietrouw zijn aan de gastroprotectie.

Van Soest en collega's hebben daarom gekeken in welke mate patiënten therapietrouw zijn aan protonpompremmers, H₂-antagonisten en misoprostol en wat de effecten hiervan zijn op ernstige gastro-intestinale complicaties. Ze gebruikten drie epidemiologische eerstelijns databases: in Nederland (Integrated Primary Care Information database), Groot-Brittannië en Italië.

In het onderzoek zijn 618.684 patiënten opgenomen die gestart waren met een NSAID. In het cohort traden per 1000 NSAID-gebruiksjaaren 6,7 (95%-betrouwbaarheidsinterval 6,4-7,0) hogere

gastro-intestinale bloedingen/zweren op. De therapietrouw aan de gastroprotectiva was 83% (± 27) in Groot-Brittannië, 88% (± 24) in Nederland en 74% (± 30) in Italië. De therapietrouw was bij patiënten die gastro-intestinale zweren/bloedingen kregen lager (74 ± 33%) dan bij patiënten die geen complicaties kregen (82 ± 28%). De therapietrouw nam sterk af met de duur van het gebruik: 77% bij mensen die maximaal een maand een NSAID gebruikten, 56% bij gebruik van 1 tot 6 maanden, 50% bij gebruik van 6 tot 12 maanden en 45% bij gebruik langer dan een jaar. Goede therapietrouw is dus essentieel om gastro-intestinale complicaties bij NSAID-gebruik te verkleinen. Therapietrouwbegeleiding bij chronische patiënten lijkt daarnaast essentieel.

van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, Schade R, Molokhia M, Goldstein JL, Hernández-Díaz S, Trifirò G, Dieleman JP, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. Gut. 2011;60(12):1650-9.

van den Bemt B. Meer NSAID-complicaties bij therapieontrouwe patiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:e1128.