

# Effekten af N-acetylcystein på protrombinbestemmelse hos patienter med ukompliceret paracetamolforgiftning

Reservelæge Lars E. Schmidt, læge Tore Tveit Knudsen, overlæge Kim P. Dalhoff & overlæge Flemming Bendtsen

H:S Rigshospitalet, Hepatologisk Klinik og Klinisk Farmakologisk Afdeling, og  
H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Medicinsk Sektion

## Resumé

**Introduktion:** Koagulationsfaktor II-VII-X (PP) anses for den bedste prognostiske indikator ved paracetamolforgiftning. Imidlertid kan PP-måling påvirkes af N-acetylcystein (NAC), der anvendes som antidot ved paracetamolforgiftning. Formålet med undersøgelsen var at afgøre, om NAC-behandling påvirkede PP-måling hos patienter med ukompliceret paracetamolforgiftning.

**Materiale og metoder:** Der blev udført et retrospektivt studie af 87 patienter med paracetamolforgiftning uden tegn på hepatocellulær skade. PP blev målt før og under NAC-behandling.

**Resultater:** PP faldt fra en udgangsværdi på 0,95 (95% sikkerhedsinterval, 0,90-1,00) til 0,62 (95% sikkerhedsinterval, 0,59-0,66) efter iværksættelse af NAC-behandling. Tidsforløbet for PP-værdierne kendetegnedes af et initialt hurtigt fald efterfulgt af en langsom stigning. I en multipel regressionsanalyse var det initiale PP-fald stærkt relateret til tidspunktet for iværksættelse af NAC-behandling, men ikke til tidspunktet for paracetamolindtagelse.

**Diskussion:** NAC-infusion medfører et markant fald i PP-værdi hos patienter med ukompliceret paracetamolforgiftning. Dette PP-fald kan fejltolkes som et tegn på leverskade og medføre unødigt forlængelse af behandlingstiden.

Paracetamolforgiftning er den hyppigste årsag til fulminant leversvigt i Danmark [1]. Specifik antidotbehandling med N-acetylcystein (NAC) kan effektivt reducere leverskadens omfang, især når tidsintervallet fra tabletindtagelse til iværksættelse af behandling er kort [2-4]. Dansk Selskab for Hepatologi har i 1996 angivet retningslinjer for behandling af paracetamolforgiftning [5]. I hovedtræk anbefales det, at alle patienter blot på mistanke om paracetamolforgiftning skal gennemføre mindst 36 timers intravenøs NAC-behandling. Koagulationsfaktor II-VII-X (PP) anses for at være den bedste prognostiske indikator, og NAC-behandling skal fortsætte kontinuerligt, indtil PP er stigende (*international normalized ratio* (INR) faldende) ved tre på hinanden følgende målinger. En PP-værdi under 0,40 er tegn på dårlig prognose og indikerer, at kontakt til hepatologisk specialafdeling med henblik på overflyttelse er nødvendig.

Således bygger væsentlige kliniske beslutninger ved paracetamolforgiftning overvejende på forløbet af PP-værdier [5]. På den anden side er det vist, at NAC-infusion i sig selv påvirker bestemmelsen af koagulationsfaktor II-VII-X [6, 7]. Hvis NAC har en tilsvarende effekt på PP-måling hos patienter med paracetamolforgiftning, kan det få indflydelse på de ovennævnte kliniske beslutninger.

Formålet med undersøgelsen var at afgøre, om intravenøs NAC-behandling påvirkede resultatet af PP-måling hos patienter med ukompliceret paracetamolforgiftning.

## Patienter og metoder

Journalerne på patienter, der i perioden 1999-2000 blev indlagt direkte på Gastroenheden, Medicinsk Sektion, H:S Hvidovre Hospital, eller på Hepatologisk Klinik, H:S Rigshospitalet med diagnosen paracetamolforgiftning, blev gennemgået retrospektivt.

For hver patient blev følgende registreret: alder, køn, størrelse af paracetamolindtagelsen, tidspunkt for paracetamolindtagelsen, tidspunkt for iværksættelse af NAC-behandlingen, samtlige PP-værdier med angivelse af tidspunkt for målingen, samtlige værdier af alaninaminotransferase (ALAT), varighed af NAC-behandlingen og varighed og udfald af indlæggelsen. Patienter blev ekskluderet fra undersøgelsen, hvis der var tegn på hepatocellulær skade, defineret som en stigning i ALAT til over normalgrænsen på 50 U/L, eller hvis der ikke forelå en PP-værdi målt før opstart af NAC-behandling samt mindst en PP-værdi målt under NAC-behandlingen.

Alle patienter blev behandlet med det anbefalede standardregimen bestående af intravenøs infusion af NAC 150 mg/kg som bolus, derefter 50 mg/kg over fire timer efterfulgt af gentagne infusioner af 100 mg/kg over 16 timer, indtil der forelå tre på hinanden følgende stigende PP-værdier. Der blev taget blodprøve til måling af PP op til tre gange daglig, øvrige blodprøver blev taget en gang daglig.

## Statistik

PP-værdier mellem forskellige tidsintervaller blev sammenlignet med en uparret t-test eller en variansanalyse. Multipel regressionsanalyse blev udført ved anvendelse af SAS 8.02 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). PP-værdierne er angivet som middelværdi med 95%-sikkerhedsinterval (95%-CI).  $p < 0,05$  er taget som udtryk for statistisk signifikans.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

## Resultater

I alt blev 107 patienter inkluderet (58 fra H:S Hvidovre Hospital og 49 fra H:S Rigshospitalet). Tretten patienter blev ekskluderet pga. tegn på hepatocellulær skade, og yderligere syv patienter blev ekskluderet pga. manglende PP-måling. De resterende 87 patienter indgik i analysen. Medianalderen var 29 år (spændvidde 13-79 år). Der var 58 kvinder (67%) og 29 mænd. Den mediane paracetamoloverdosis var på 19 g (kvartiler 10 g og 25 g), og den mediane tid fra paracetamolindtagelse til iværksættelse af NAC-behandling var tre timer (spændvidde 0,5-45 timer, kvartiler 2 timer og 6,5 timer). Ud over et fald i PP-værdi frembød ingen af patienterne biokemiske tegn på paracetamolforgiftning. Trods manglende tegn på hepatocellulær skade blev NAC-behandlingen hos 42 af de 87 patienter forlænget ud over 36 timer. Hos 17 patienter fortsattes NAC-behandlingen ud over 48 timer og hos fire patienter endog ud over 72 timer. Alle patienter overlevede.

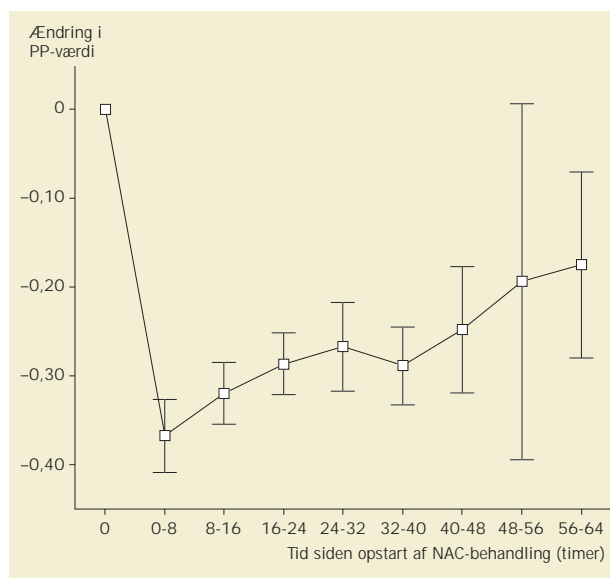
Den gennemsnitlige PP-værdi før opstart af NAC-behandling var 0,95 (95%-CI, 0,90-1,00), mens den første PP-værdi målt 7,7 timer (95%-CI, 6,7-8,7 timer) efter opstart af NAC-behandling var 0,62 (95%-CI, 0,59-0,66). Efter opstart af NAC-behandlingen faldt PP-værdien hos 85 af patienterne og steg kun hos to patienter. Det gennemsnitlige initiale fald i PP-værdi var på 0,33 (95%-CI, 0,29-0,38), og det maksimale fald var på 0,71. Hos syv patienter faldt PP-værdien til under 0,40. Tidsforløbet for PP-værdi kumuleret for alle patienter i ottetimers intervaller siden opstart af NAC-behandling (Figur 1) kendetegnedes ved et hurtigt initialt fald efterfulgt af en langsom, men signifikant stigning under NAC-behandling (variansanalyse,  $p < 0,001$ ). PP-værdien før iværksættelse af NAC-behandling var signifikant højere end PP-værdierne i nogen af de efterfølgende tidsintervaller (t-test,  $p < 0,001$ ). Tidsforløbene for PP-værdi for de enkelte patienter udviste det samme mønster som det kumulerede tidsforløb, illustreret ved fire typiske eksempler i Figur 2. Det ses også, at forløbet ikke synes at afhænge af tidspunktet for paracetamolindtagelsen, men derimod af tidspunktet for iværksættelse af NAC-behandlingen.

Til at skelne effekten af NAC-infusion fra effekten af paracetamolindtagelse på tidsforløbet af PP-værdier blev der anvendt en mixed-model multipel regressionsanalyse. »Tid fra paracetamolindtagelse til PP-måling« (i timer) og »NAC-behandling på måletidspunktet« (ja/nej) indgik sammen med en random-patienteffekt som uafhængige variable, mens den sammenhørende PP-værdi blev benyttet som effektvariabel. Efter eksklusion af 15 patienter med ukendt tidspunkt for paracetamolindtagelse, indgik der 72 patienter i analysen. Hver patient indgik med tre sæt af sammenhørende værdier: et sæt før iværksættelse af NAC-behandling og to sæt svarende til de første to PP-målinger foretaget under NAC-behandling (Figur 3). Gennemsnitstiden fra PP-målingen før NAC-behandling til den første og anden PP-måling under NAC-behandling var henholdsvis 7,4 timer (95%-CI, 6,3-8,5 timer) og 17,1 timer (95%-CI, 15,2-18,9 timer). I den multiple regressions-

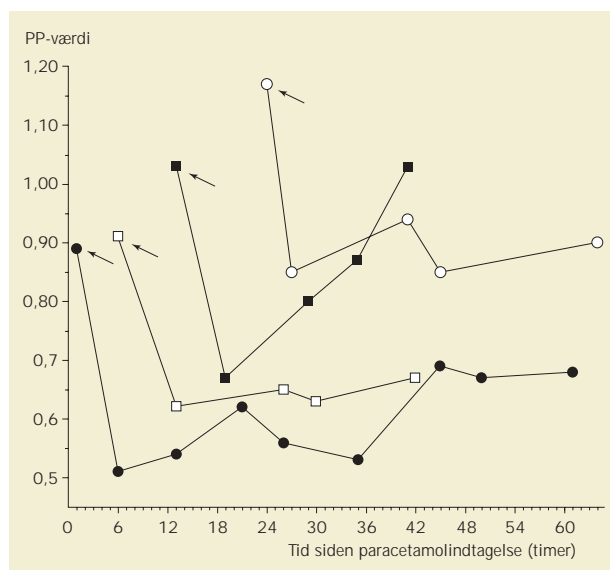
analyse var faldet i PP-værdi kraftigt relateret til iværksættelse af NAC-behandling (standardiseret korrelationskoefficient  $\beta = -0,69$  (95%-CI,  $-0,60 - -0,78$ )), men ikke til tid siden paracetamolindtagelse ( $\beta = -0,09$  (95%-CI,  $-0,03 - 0,20$ )).

## Diskussion

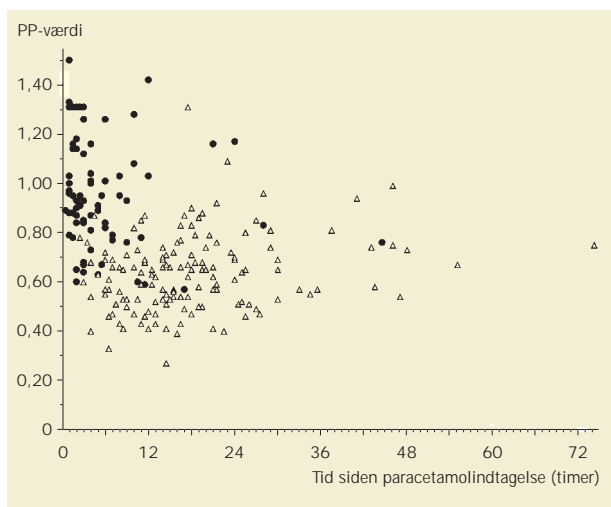
I denne undersøgelse optrådte der næsten obligatorisk et hurtigt fald i PP-værdi efter iværksættelse af intravenøs NAC-behandling hos patienter med ukompliceret paracetamolforgiftning. NAC-infusion kunne identificeres som den udløsende



Figur 1. Tidsforløbet for PP-værdi kumuleret for alle patienter i ottetimers intervaller siden opstart af behandling med N-acetylcystein.



Figur 2. Typiske eksempler på individuelle tidsforløb for PP-værdi hos fire patienter. Værdier målt før opstart af behandling med N-acetylcystein er angivet med pil.



Figur 3. Sammenhørende værdier af PP og tid siden paracetamolindtagelse for (●) og under (Δ) behandling med N-acetylcystein.

årsag til dette PP-fald. I flere tilfælde førte denne effekt af NAC på PP-måling til forlænget behandlingstid.

Faldet i PP-værdi var afhængigt af tidspunktet for iværksættelse af NAC-behandlingen, men uafhængigt af tidspunktet for paracetamolindtagelsen. Endvidere var tidsforløbet for PP-værdier efter opstart af NAC-behandlingen næsten identisk hos flertallet af patienterne. I en undersøgelse hos patienter med *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) medførte intravenøs NAC-behandling et fald på 0,18-0,32 i PP-værdi [6]. Denne effekt af NAC bekræftedes i et efterfølgende forsøg med raske forsøgspersoner [7]. Da både tidspunktet for og størrelsen af PP-faldet i disse studier stemmer godt overens med fundene i denne undersøgelse, bestyrker det, at hele den observerede effekt på PP-måling kan tilskrives effekten af NAC [6, 7]. Den molekylære mekanisme bag den antikoagulerende effekt af NAC er ikke endeligt afklaret. Muligvis destabiliserer NAC koagulationsproteinerne ved at reducere disulfidbroer, der er afgørende for proteinernes struktur og funktion [8].

Protrombin har vist sig at være særlig anvendelig som prognostisk indikator ved paracetamolforgiftning, og i den sammenhæng antages et fald i PP-værdi at afspejle et fald i leverens syntesefunktion [5, 9]. I de danske retningslinjer for behandling af paracetamolforgiftning danner PP-måling grundlag for centrale kliniske beslutninger vedrørende behandlingsvarighed og overflytning til en specialafdeling [5]. Hvis den påviste effekt af NAC på PP-måling fejltolkes som tegn på leverskade vil det kunne få kliniske konsekvenser. Således medførte kravet om kontinuert NAC-behandling indtil tre på hinanden følgende stigende PP-værdier, at næsten halvdelen af patienterne blev behandlet ud over standarden på 36 timer. Endvidere opfyldte syv patienter kravet (PP <0,40) for overflytning til en hepatologisk specialafdeling.

De danske retningslinjer for behandling af paracetamolfor-

giftning er meget vide, idet NAC-behandling i de fleste andre lande først iværksættes efter en risikovurdering baseret på paracetamolkoncentrationen i blodet («risikonogram») [5, 10]. I Danmark anses risikovurdering for at være obsolet, idet den medfører risiko for underbehandling og endog dødsfald [3, 11]. Således anbefales det, at alle patienter skal behandles blot på mistanke om paracetamolforgiftning. Som konsekvens behandles et stort antal patienter i Danmark med NAC uden på noget tidspunkt at have tegn på hepatocellulær skade.

På baggrund af vore resultater finder vi, at der er behov for en modifikation af retningslinjerne for behandling af paracetamolforgiftning. Det skal understreges, at PP fortsat er den vigtigste prognostiske indikator ved paracetamolforgiftning, og at et PP-fald ledsaget af andre biokemiske tegn på paracetamolforgiftning meget vel kan være et tegn på truende lever-svigt. Det er derfor vigtigt, at patienter med paracetamolforgiftning ikke kun monitoreres med PP-måling, men også mindst en gang daglig som minimum får målt ALAT (eller andet leverenzym) for at påvise tegn på hepatocellulær skade [5]. Hvis en patient efter 36 timers NAC-behandling frembyder en isoleret påvirkning af PP, vil vi foreslå, at NAC-behandlingen afbrydes, selv om der ikke foreligger tre stigende PP-værdier.

Korrespondance: Lars E. Schmidt, Hepatologisk Klinik A.2.12.1, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København. E-mail: lars.schmidt@dadlnet.dk.

Antaget: 28. april 2004.  
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in *The Lancet* 2002;360:1151-2. Republished with permission from Elsevier.

#### Litteratur

- Larsen FS, Kirkegaard P, Rasmussen A et al. The Danish liver transplantation program and patients with serious acetaminophen intoxication. *Transplant Proc* 1995;27:3519-20.
- Keays R, Harrison PM, Wendon JA et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991;303:1026-9.
- Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1995;109:1907-16.
- Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;35:876-82.
- Clemmesen JO, Ott P, Dalhoff KP et al. Rekommandation for behandling af paracetamolforgiftning. *Ugeskr Læger* 1996;158:6892-5.
- Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992;20:918-23.
- Jepsen S, Hansen AB. The influence of N-acetylcysteine on the measurement of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:543-7.
- Koterba AP, Smolen S, Joseph A et al. Coagulation protein function. II. Influence of thiols upon acetaldehyde effects. *Alcohol* 1995;12:49-57.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-6.
- Bridger S, Henderson K, Glucksman E et al. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *BMJ* 1998;316:1724-5.