Folia Pharmacotherapeutica februari 2018

Patiënten met tandpijn: een belangrijke risicogroep voor accidentele paracetamolintoxicatie

Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie. Te frequente inname van paracetamol aan te hoge dosering (opgelet voor de talrijke combinatiepreparaten die paracetamol bevatten!) kan ernstige levertoxiciteit veroorzaken, zeker in aanwezigheid van risicofactoren. Bij een patiënt met tandpijn is het belangrijk om van bij het eerste contact te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid pijnstillers, in het bijzonder paracetamol.

- Bij de patiënten die opgenomen worden in een spoedgevallendienst omwille van accidentele paracetamolintoxicatie, blijkt tandpijn de belangrijkste reden van de paracetamolinname te zijn. Dit blijkt uit meerdere observationele studies, bv. uit de Verenigde Staten (case-control studie[1]), Frankrijk (spontane meldingen[2]) en het Verenigd Koninkrijk (retrospectieve cohortstudie[3]). Op het ogenblik dat een patiënt met tandpijn de arts, tandarts of apotheker contacteert, is het dan ook belangrijk te vragen of er reeds pijnstillers, in het bijzonder paracetamol, zijn ingenomen, en hoeveel. Inderdaad wijzen gegevens erop dat patiënten met tandpijn soms te lang en te frequent paracetamol innemen, soms in een te hoge dosis, met risico van paracetamolintoxicatie.

- Het te lang uitstellen van het tandartsbezoek (omwille van bijvoorbeeld de angst voor een ingreep of omdat de kostprijs een obstakel is) of de moeilijke toegang tot dringende tandheelkundige verzorging zijn factoren die een rol kunnen spelen in het overmatig gebruik van paracetamol door patiënten met tandpijn. Daarenboven worden door de patiënt, soms zonder dit te beseffen, meerdere preparaten met paracetamol ingenomen. Er zijn inderdaad talrijke combinatiepreparaten waarvan soms over het hoofd wordt gezien dat ze paracetamol bevatten. Vele preparaten met paracetamol zijn zonder voorschrift verkrijgbaar, wat de patiënt een vals gevoel van onschadelijkheid kan geven. Verpakkingen die in totaal meer dan 10,05 gram paracetamol bevatten, zijn enkel beschikbaar op voorschrift of op “schriftelijke aanvraag van de patiënt”, maar zoals we in de Folia van december 2003 schreven, blijft de vraag of door het eisen van een schriftelijke aanvraag de problemen in verband met overdosering met paracetamol worden vermeden.

- Paracetamol bestaat als **monopreparaat** onder vele specialiteitsnamen; er zijn ook talrijke **combinatiepreparaten** met paracetamol (situatie op 1/1/2018):
  - paracetamol (400 mg / 500 mg) + coffeïne: Algostase®, Antigriphine®, Lonarid N®, Mann®, Panadol Plus®, Witte Kruis®.
  - paracetamol (200 mg / 250 mg / 400 mg) + acetylsalicylzuur + coffeïne: Excedryn®, Perdolan Compositum®, Troc®
  - paracetamol (200 mg) + acetylsalicylzuur + ascorbinezuur: Afebryl®
  - paracetamol (500 mg) + codeïne: Algocod®, Dafalgan Codeine®.
  - paracetamol (500 mg) + codeïne + coffeïne: Nevrine Codeine®.
  - paracetamol (325 mg) + tramadol: Algotra®, Pontalsic®, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol KrKa®, Tramadol/Paracetamol Sandoz®, Tramadol/Paracetamol Teva®, Zaldiar®.
  - paracetamol (500 mg) + pseudo-efedrine: Niocitran®, Parasineg®, Sinutab®.
  - paracetamol (240 mg) + chloorfenamine: Rhinofebryl®
  - paracetamol (33,3 mg/ 5 ml) + benzoaat + guaifenesine + oxomemazine: Toplexil®
- De specialiteit met paracetamol in gereguleerde afgifte (Panadol Retard®) zal vermoedelijk in 2018 uit de markt genomen worden (zie ook de Nota onderaan dit artikel).

- Het is gekend dat paracetamol bij acute overdosering (vanaf 10 gram bij een volwassene, vanaf 150 mg/kg bij kinderen) ernstige leverschade kan veroorzaken, met soms nood voor levertransplantatie, of

zelfs met fatale afloop. Ernstige leverschade kan echter ook optreden bij herhaalde inname van supratherapeutische doses. Amerikaanse gegevens toonden dat bij herhaalde inname de mediane dagelijkse dosis paracetamol die geassocieerd was aan levertoxiciteit, 5 tot 7,5 g per dag bedroeg. In aanwezigheid van risicofactoren kan levertoxiciteit reeds optreden bij lagere hoeveelheden ingenomen paracetamol, zowel na acute overdosering als na chronisch gebruik [zie Folia april 2011]. Risicofactoren zijn: vasten, chronische ondervoeding, laag lichaamsgewicht (< 50 kg bij volwassenen), hoge leeftijd, leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, ernstige nierinsufficiëntie. Ook gebruik van CYP-enzyminducerende geneesmiddelen (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine) zou een risicofactor kunnen zijn.

De levertoxiciteit van paracetamol wordt veroorzaakt door een metaboliet (N-acetyl-p-benzoquinone-imine of NAPQI) die in normale omstandigheden slechts beperkt gevormd wordt en volledig geneutraliseerd wordt door binding aan glutathion. Bij overproductie van de metaboliet (bv. bij overdosering) alsook bij tekort aan glutathion (bv. bij vasten of ondervoeding) treedt snel verzadiging op van het beschikbare glutathion, en kan de niet-gebonden metaboliet zijn toxisch effect op de lever uitoefenen [zie ook website van het Antigifcentrum].

- Het is noodzakelijk om van bij het eerste contact omwille van tandpijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol. De patiënt kan bij een paracetamolintoxicatie immers gedurende de eerste 24 uur nog totaal asymptomatisch zijn, of louter atypische symptomen (nausea, braken, malaise) vertonen, met pas nadien symptomen die wijzen op leverschade (pijn in het rechterbovenkwadrant, icterus, hepatische encefalopathie). Bij vermoeden van paracetamolintoxicatie is snelle doorverwijzing naar een spoedgevallendienst noodzakelijk, met indien nodig toediening van intraveneus N-acetylcysteïne, een glutathiondonor. [Details over de aanpak van paracetamolintoxicatie vallen buiten het onderwerp van dit artikel; we verwijzen naar de website van het Antigifcentrum.]

- Paracetamol is de eerste keuze voor de symptomatische behandeling van nociceptieve (niet-neuropathische) pijn en koorts, maar het gevaar van intoxicatie moet steeds voor ogen gehouden worden. Het is belangrijk de dosering te respecteren.

Dosering

- **Volw. ≥ 50 kg**:
  - per os: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d., maximum 4 g p.d.; in aanwezigheid van risicofactoren* maximum 3 g p.d.; bij nierinsufficiëntie een doseringsinterval van 6 à 8 uur respecteren.
  - parenteraal: tot maximum 4 x 1 g p.d., lager in aanwezigheid van risicofactoren*
- **Kind en volw. < 50 kg**:
  - per os: 15 mg/kg tot 4 x p.d. of 10 mg/kg tot 6 x p.d., maximum 60 mg/kg/dag; bij volw. < 50 kg met risicofactoren*: maximum 2 g p.d.

* ***risicofactoren voor levertoxiciteit zijn o.a.****: vasten, chronische ondervoeding, hoge leeftijd, leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, ernstige nierinsufficiëntie [zie ook Repertorium, hoofdstuk 8.2.1.]*

- Het is mogelijk dat naast paracetamol ook andere analgetica (bv. acetylsalicylzuur, ibuprofen, tramadol...) soms overmatig ingenomen worden bij tandpijn, en eveneens kunnen leiden tot accidentele intoxicaties.

Nota

In tegenstelling met wat soms wordt gedacht, kan herhaalde inname van supratherapeutische doses paracetamol aanleiding geven tot een intoxicatie met ernstige leverschade, en dit wordt terecht beklemtoond in dit artikel. Bij een overdosis paracetamol is een dringende evaluatie nodig om te bepalen of toediening van het antidoot N-acetylcysteïne nuttig is. Deze evaluatie is bij deze herhaalde inname niet eenvoudig omdat men zich in tegenstelling tot een acute intoxicatie niet kan steunen op een nomogram met de plasmaconcentratie van paracetamol. De evaluatie dient te gebeuren op basis van

een risico-inschatting voor leverlijden die gebaseerd moet worden op meerdere factoren. In dit verband willen we erop wijzen dat bij een overdosis paracetamol met een preparaat met gereguleerde afgifte (Panadol Retard®) er reeds van bij een eerste inname sprake is van een herhaalde blootstelling, met dezelfde hogervermelde problemen van evaluatie voor toediening van N-acetylcysteïne. Daarenboven kan verwarring optreden omdat de patiënt niet steeds zal vermelden of hij al of niet een preparaat met gereguleerde afgifte innam of mogelijk zelfs een combinatie van beide. Het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) heeft omwille van de te grote risico's bij overdosering recent beslist dat de paracetamolpreparaten met gereguleerde afgifte uit de markt moeten worden genomen [zie "Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking" in dit Folianummer, en EMA-bericht van 15/12/17].

Algemene bronnen

- Guggenheimer J en Moore PA. The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use. A review and update. JADA 2011;142(1):38-44
- Nayyer NV, Byers J en Marney C. Identifying adults at risk of paracetamol toxicity in the acute dental setting: development of a clinical algorithm. British Dental Journal 2014;216:229-35 (doi: 10.1038/sj.bdj.2014.146)

Specifieke bronnen

1 Vogel J, Heard KJ, Carlson C, Lange C en Mitchell G. Dental pain as a risk factor for accidental acetaminophen overdose: A case control study. Am J Emerg Med. 2011;29(9):1125–9 (doi: 10.1016/j.ajem.2010.08.006)

2 Clement C, Scala-Bertola J, Javot L, Royer-Morrot MJ, Gillet P et al. Misuse of acetaminophen in the management of dental pain. Pharmacoepidemiology and drug safety 2011; 20: 996–1000 (doi: 10.1002/pds.2171)

3 Siddique I, Mahmood H en Mohammed-Ali R. Paracetamol overdose secondary to dental pain: a case series. British Dental Journal 2015;219:E6 (doi: 10.1038/sj.bdj.2015.706), met Commentary (Rice S. British Dental Journal 2019;263)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.