



Paracetamol

Algemeen

Paracetamol werkt in therapeutische dosering, waarschijnlijk door een direct effect op de hypothalamus, analgetisch en antipyretisch.

Preparaten

Paracetamol is onder vele merknamen en als generiek preparaat in de handel, in vele doseervormen en sterkten (tot 1000 mg/eenheid). Ook combinatiepreparaten met coffeïne (tot 50 mg/eenheid) en/of codeïne (tot 60 mg) en dextropropoxyfen komen voor. Bij deze combinaties dient men ook rekening te houden met de potentiële toxiciteit van deze stoffen.

Synoniemen

Acetaminophen (Angelsaksische literatuur)

Toxische dosis

Bij inname van een eenmalige dosis > 70 mg/kg zijn acute toxische effecten te verwachten; matig ernstige leverschade wordt gezien bij een dosis >140 mg/kg, ernstige leverschade bij een dosis >200 mg/kg. Voor doses potentieel leidend tot chronische toxiciteit zie 2 "Chronische paracetamol intoxicatie"

Kinetiek

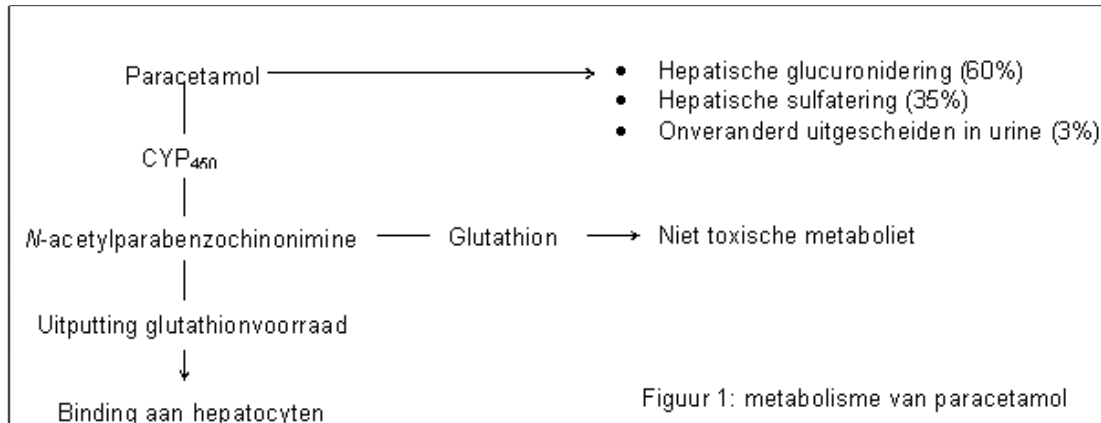
Absorptie: Absorptie na orale inname is snel (0,5 - 2 uur) en vrijwel volledig. Na rectale toediening verloopt de opname langzamer (1,5 - 4 uur) en is onvolledig (60-80%).

Vd: Verdelingsvolume: 0,75-1 L/kg, gelijkmatig over lichaamsvloeistoffen verdeeld.

Eiwitbinding: De eiwitbinding is verwaarloosbaar.

Eliminatie

Paracetamol wordt in het lichaam via een aantal routes gemetaboliseerd (figuur 1). 5 tot 10% van het beschikbare paracetamol wordt via cytochroom P₄₅₀ (vooral CYP 2E1) in het reactieve radicaal N-acetylparabenzochinonimine omgezet [1]. Dit radicaal vertoont een sterke affiniteit voor sulfhydrylgroepen en wordt door glutathion tot cysteïne en mercaptuurzuurmetabolieten geconjugeerd. Wanneer nog slechts 30% glutathion in de ongebonden vorm aanwezig is, kan N-acetylparabenzochinonimine tot acute levercelnecrose leiden.



Halfwaardetijd

$T_{1/2}$ bedraagt 1-4 uur. Bij uitputting van de sulfhydrylgroepen kan deze echter langer zijn.

Serum concentraties:

Toxisch >150 mg/L, 4 uur na inname
> 75 mg/L bij chronisch alcoholisme, leverinsufficiëntie of CYP2E1 inductie

Na therapeutische doses worden concentraties bereikt van maximaal 10-20 mg/L.

Acute Paracetamol Intoxicatie

Klinisch beeld

- Gedurende de tijd dat effectieve behandeling zinvol is, is meestal nog geen afwijkend klinisch beeld waarneembaar.
- Binnen enkele uren tot 1 à 2 dagen na inname: vooral gastro-intestinale symptomen (braken, misselijk, anorexie, buikpijn).
- 1 tot 4 dagen na een ernstige intoxicatie: klinisch manifeste leverschade, fulminante leverinsufficiëntie.
- In geval van uitgebreide leverschade, kunnen na 4 tot 5 dagen icterus, encefalopathie, stollingsstoornissen en coma optreden
- 5 tot 7 dagen na inname: eventuele ontwikkeling van een voorbijgaande nierinsufficiëntie en metabole acidose (lactaatoverschot).

Differentiaal diagnose

Infectieuze hepatitis, syndroom van Reye, *Amanita phalloides* intoxicatie, shocklever en inname van hepatotoxische stoffen als gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Serum-/plasma-/spiegelbepaling

Serumspiegelbepaling

Methode: immuno-assay

Tijdsduur: circa 30 minuten



Monster: serum (stolbloed) 2 ml; minimaal benodigd volume: 50 μ l

Overige diagnostiek

- Leverenzymen: Verhoging van de leverenzymen kan al optreden 4 uur na inname. Een verdubbeling van de transaminasewaarden na 24 uur duidt op een toegenomen kans op irreversibele leverschade ten gevolge van de paracetamolname.
- Prothrombinetijd: een toename van de prothrombinetijd van op dag 3-4 tot meer dan 180 seconden is een indicator voor de hepatotoxiciteit [13].
- Glucose
- Creatinine
- Bloedgasen
- Bilirubine

Therapie

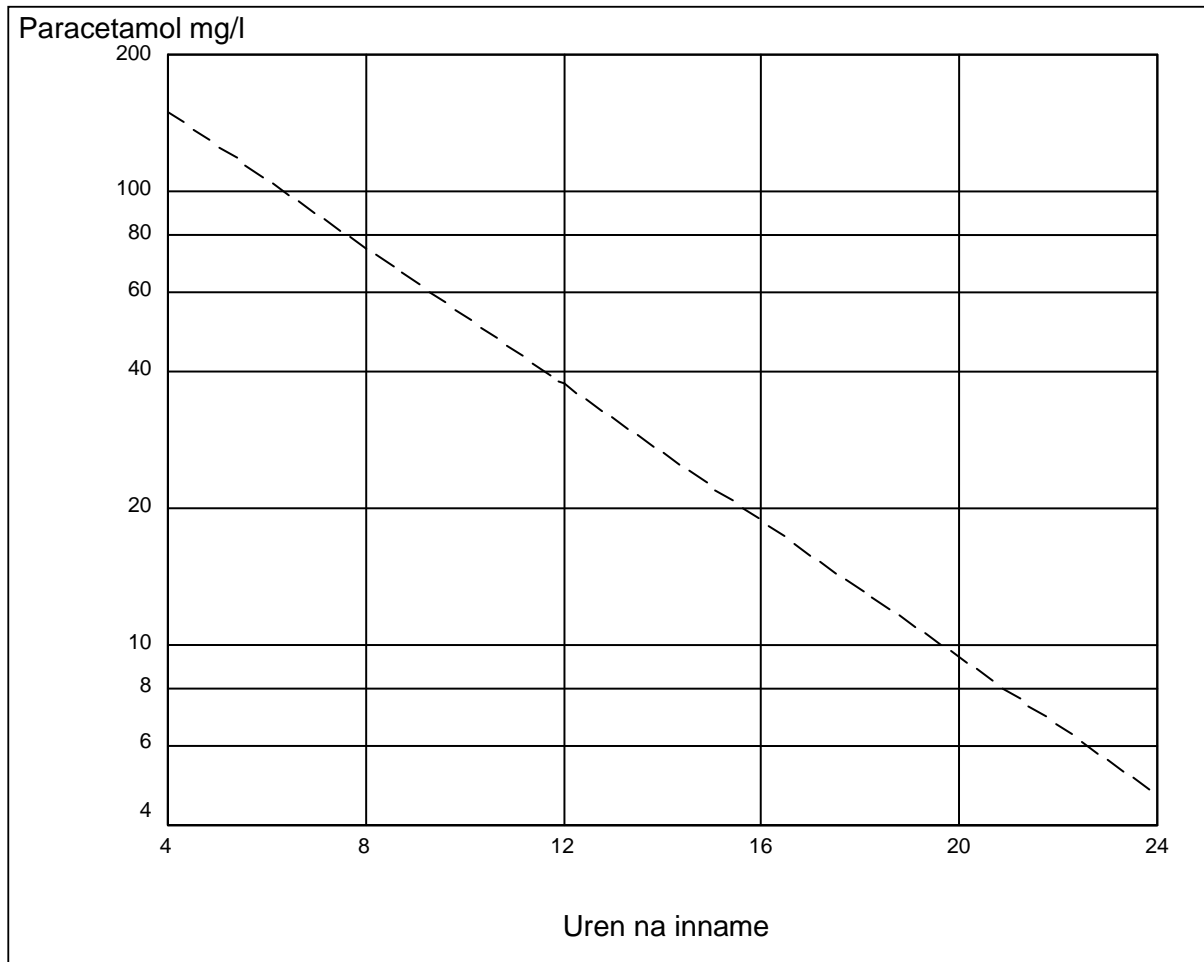
1. Indien patiënt in coma is, altijd eerst intuberen.
2. Maagspoelen: alleen zinvol binnen 1 tot 2 uur na inname.
3. *Absorptievermindering*: toedienen van geactiveerde kool in combinatie met laxans (natriumsulfaat) tot 4 tot 6 uur na inname volgens onderstaande tabel 1. Herhaald toedienen van geactiveerde kool wordt niet aanbevolen, omdat "gastro-intestinale dialyse" van paracetamol in de mens niet is aangetoond [2]. Cave: aspiratie!

geneesmidde	leeftijd (in jaren)	Dosering	bijzonderheden
actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
natrium sulfaat drank	> 12	30 g	concentratie drank
	< 12	1 g per levensjaar	1 g = 10 ml

4. Extracorporele eliminatie wordt niet aanbevolen.
5. Antidotumtherapie op geleide van serumspiegel.
Therapie met acetylcysteïne wordt direct gestart; zeker als er sprake is van:
 - een vermoedelijke dosis groter dan 100 mg/kg lichaamsgewicht,
 - onbekend tijdstip van inname resp. inname verspreid over meerdere uren
 - acute leverinsufficiëntie.
 Er wordt gehandeld volgens het stroomschema paracetamolintoxicatie (figuur 2). Bij het beoordelen van het uit te voeren therapeutisch handelen, wordt uitgegaan van het Rumack-Matthew nomogram (figuur 3) [3,4]. Het Rumack-Matthew-nomogram is uitsluitend bruikbaar in het geval van een acute intoxicatie bij volwassenen (tot 24 uur na inname); door het uitzetten van de gevonden serumspiegels in relatie tot het vermoedelijke innametijdstip wordt de potentiële hepatotoxiciteit bepaald. Intraveneuze toediening heeft de voorkeur, omdat niet-optimale therapie door braken ten gevolge van de paracetamoloverdosering of de orale inname van acetylcysteïne is te voorkomen [5]. Intraveneuze therapie bestaat uit een behandelingschema met acetylcysteïne van tenminste 24 uur [3,6]. Indien de serumspiegelbepaling voor 24.00 uur kan worden



uitgevoerd, wordt op basis van de gevonden waarde geadviseerd. Indien de patiënt zich na 24.00 uur presenteert, wordt de 4-uursspiegel de volgende ochtend bepaald.



Figuur 3: Rumack-Matthew nomogram [4 5]. Indien de paracetamolconcentratie hoger ligt dan de stippellijn, is acetylcysteïne toediening geïndiceerd.

Spiegel 4 uur na inname:

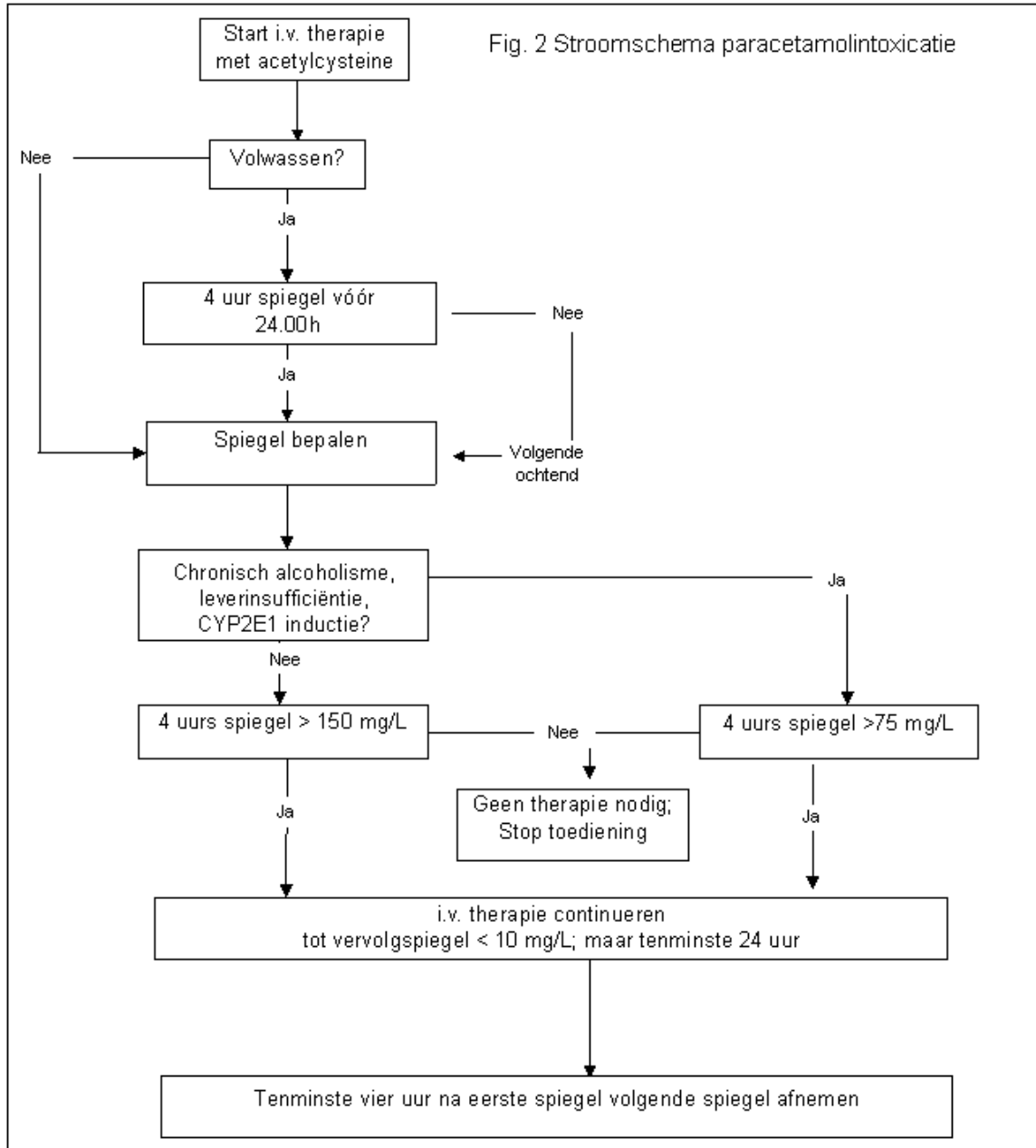
- < 150 mg/L: geen therapie respectievelijk stoppen therapie
- >150 mg/L: *startdosis*: 150 mg/kg, langzaam intraveneus toegediend in 60 min. (oplossing in 200 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9%).
- *vervolgdoses*: 75 mg/kg in 500 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9% per 4 uur. De vervolgdosering dient te worden voortgezet tot de plasma paracetamolspiegel kleiner is dan 10 mg/L, maar tenminste 24 uur. Dit betekent dus dat de patiënt 450 mg/kg per 24 uur krijgt.



- Indien op basis van de paracetamolspiegel gestart wordt met acetylcysteïne toediening, wordt 4 tot 8 uur na de eerste spiegel een tweede spiegel afgenomen. Met behulp van beide spiegels kan de tijdsduur van therapie berekend worden (tot spiegel < 10 mg/L). Daarnaast heeft de uit beide spiegels berekende halfwaardetijd een voorspellende waarde voor het risico op leverschade. Bij een halfwaardetijd > 4 uur is het risico van het ontstaan van leverschade sterk verhoogd; bij een halfwaardetijd > 5,5 uur geldt een positief voorspellende waarde voor levertoxiciteit van 91% [15,18].
- Indien orale therapie toch gewenst is, wordt een bolus van 150 mg acetylcysteïne per kilogram lichaamsgewicht aanbevolen, gevolgd door 75 mg/kg elke 4 uur totdat de spiegel kleiner is dan 10 mg/L, maar tenminste 24 uur [7].
- In geval van kinderen die een overdosering paracetamol hebben ingenomen, wordt altijd een spiegelbepaling uitgevoerd. Hoewel uit recente literatuur blijkt, dat kinderen die eenmalig tot 200 mg/kg paracetamol hebben ingenomen geen verhoogd risico lopen op levertoxiciteit [8] is dit tot op heden niet vertaald in een aanpassing van het protocol. Wegens gebrek aan gegevens dient het Rumack-Matthew nomogram bij kinderen met voorzichtigheid te worden toegepast.
- Bij patiënten > 110 kg wordt een maximumdosis aangehouden gelijk aan die van patiënten van 110 kg. Overleg bij twijfel met het NVIC.
- Chronisch alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, ondervoeding en inductie van Cytochroom P450 2E1 (CYP2E1) kunnen mogelijk de hepatotoxiciteit van paracetamol verergeren. Inductie van CYP2E1 gebeurt o.a. door isoniazide. Geadviseerd wordt om, hoewel verhoogde toxiciteit niet eenduidig aangetoond is [17, 19], de plasmaconcentraties waarbij behandeling geïndiceerd is, met 50% te verlagen tot 75 mg/L. Fenytoïne; ook een CYP inducer lijkt paradoxaal de toxiciteit van paracetamol te verminderen [16].
- Acetylcysteïne is het effectiefst indien binnen 8 uur na inname met de therapie gestart wordt, maar kan bij een ernstige intoxicatie ook op later tijdstip nog effect hebben [9].
- Bij leverschade: zie protocol "acuut lefvalen NIV"
http://www.internisten.nl/uploads/Jx/g9/Jxg9IbR739EcLass3IxKIQ/richtlijn_2010_Acuut-leverfalen.pdf
- Bestrijden van een metabole acidose (pH < 6,9) met natriumwaterstofcarbonaat (100 ml NaHCO₃ 4,2 % bevat 50 mmol waterstofcarbonaat). Het tekort aan waterstofcarbonaat kan als volgt berekend worden:

$$\text{HCO}_3^- \text{ tekort} = \frac{1}{3} \times \text{lichaamsgewicht} \times (24 - \text{HCO}_3^- \text{ gemeten}) \text{ mmol}$$

Het is raadzaam de om de helft van het berekende tekort te suppleren en na één uur de arteriële pH te controleren [10].





2 Chronische Paracetamol Intoxicatie

Algemeen

Onderstaand worden slechts de specifieke aspecten van de chronische paracetamol intoxicatie beschreven. Voor niet beschreven rubrieken zie onder "acute paracetamol intoxicatie"

Potentieel Toxische dosis leidend tot chronische intoxicatie [20]

Als mogelijke indicatie voor starten behandeling bij chronische intoxicatie gelden de volgende richtwaarden:

Patiënt < 6 jaar

- Inname van ≥ 200 mg/kg in een periode van 24 uur
- Inname van ≥ 150 mg/kg per 24 uur gedurende de voorafgaande 48 uur
- Inname van ≥ 100 mg/kg per 24 uur gedurende de voorafgaande 72 uur

Patiënt ≥ 6 jaar

- Inname van meer dan 10 gram of ≥ 200 mg/kg in een periode van 24 uur
- Inname van meer dan 6 gram of ≥ 150 mg/kg per 24 uur gedurende de voorafgaande 48 uur of langere periode.
- Patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor paracetamoltoxiciteit met een inname van meer dan 4 gram of ≥ 100 mg/kg per dag . Verhoogde gevoeligheid treedt op bij chronisch alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, ondervoeding en inductie van Cytochroom P450 2E1 (CYP2E1). door isoniazide.

Overige diagnostiek

- Leverenzymen: Verhoging van de leverenzymen kan al optreden 4 uur na inname. Een verdubbeling van de transaminasewaarden na 24 uur duidt op een toegenomen kans op irreversibele leverschade ten gevolge van de paracetamolinnam. Indien verhoogd dient deze bepaling om de 8 uur herhaald te worden. Zie voor vervolgbehandeling "acute boekje" NIV. <http://vanzuiden.aig.publicatie.diskad.publishone.nl/hb0000/>
- Prothrombinetijd: een toename van de prothrombinetijd van op dag 3-4 tot meer dan 180 seconden is een indicator voor de hepatotoxiciteit [13].
- Glucose
- Creatinine
- Bloedgassen
- Bilirubine

Therapie

Therapie dient gestart te worden indien aan de bovengenoemde innamecriteria voldaan is en de paracetamolspiegel > 10 mg/L en de ALAT verhoogd is.

1. *Absorptievermindering*

Maagspoelen: niet zinvol

Kool/laxans: niet zinvol



2. Eliminatieversnelling
nvt

3. Antidotumtherapie

Voor dosering: Zie acute acute intoxicatie. De behandeling dient gecontinueerd te worden tot de ALAT waarden genormaliseerd zijn (< 50IU/L) of sterk verbeterend [20].

3 Farmacologie Antidotum

Acetylcysteïne gaat de schadelijke werking van N-acetylparabenzochinonimine tegen door op te treden als glutathionprecursor en door de toxische metaboliet via een binding met de sulfhydrylgroep van acetylcysteïne te inactiveren.

Bijwerkingen acetylcysteïne:

Anafylactoïde reacties worden gezien bij ongeveer 0,3 tot 3% van de patiënten, die op juiste wijze met acetylcysteïne zijn behandeld, tot ongeveer 75% van de patiënten die overgedoseerd zijn met acetylcysteïne [11]. Anafylactoïde reacties treden in het algemeen binnen 1 uur na aanvang van de toediening op. Kenmerkend bij de anafylaxie zijn bronchospasmen, angio-oedeem, rash, pruritus en/of hypotensie. In tabel 2 wordt weergegeven hoe met de verschillende anafylactoïde reacties dient te worden omgegaan [12].

Tabel 2: Behandeling van anafylactoïde reacties na acetylcysteïne toediening

Reactie	Behandeling
Angio-oedeem Bronchospasmen Hypotensie	Stop acetylcysteïne Clemastine 2 mg, evt. na 15 minuten herhalen Heroverweeg het nut van acetylcysteïne toediening Indien symptomen na 1 uur verdwijnen: herstart acetylcysteïne toediening Indien opnieuw overgevoelighedsreactie dan acetylcysteïne staken en overgaan op L- of DL-methionine oraal: 35 mg/kg/4 uur tot maximaal 10 gram.
Rash/Pruritus	Behandeling meestal niet noodzakelijk; eventueel Clemastine

Auteurs

Dr R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog,
Dr A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist,
Dr A.N. Roos, internist-intensivist, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Literatuur

(deze behandelingsrichtlijn is een bewerkte versie van: Vader CI, Grouls RJE, Bindels AJGH, Roos AN. Behandeling van paracetamolintoxicaties. Pharm Wkblid 2000;135:1718-21)



1. Manyike PT, Kharasch ED, Kalthorn Tf et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3a to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:275-82
2. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:731-51.
3. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995;346:547-52.
4. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-6.
5. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979;2:1097-1100.
6. Vale JA, Meredith TJ, Goulding R. Treatment of acetaminophen poisoning. The use of oral methionine. *Arch Intern Med* 1981;141:394-6.
7. Woo OF, Mueller PD, Olson KR et al. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 2000;35:363-8.
8. Mohler CR, Nordt SP, Williams SR et al. Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. *Ann Emerg Med* 2000;35:239-44.
9. Berge Henegouwen GPv, Savelkoul TJF. Acetylcysteïne bij paracetamoloverdosering; intraveneuze maar ook orale therapie is zinvol, ook bij late toepassing. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:1988-91
10. Delwig H, Zwaveling JH. Metabole acidose. In: Delwig H, Zwaveling JH, eds. *Het zuur-base evenwicht: een praktische handleiding*. Utrecht: Stichting Venti-Care, 1995;39-48.
11. Sunman W, Hughes AD, Sever PS. Anaphylactoid response to intravenous acetylcysteine [letter]. *Lancet* 1992;339:1231-2.
12. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1998;31:710-5.
13. Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, et al. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *Br Med J* 1990;301:964-6.
14. Barker JD, de Carle DJ, Anuras S. Chronic excessive acetaminophen use and liver damage. *Ann Intern Med* 1977; 87: 299-301
15. Prescott LF et al. Plasma paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose. *Lancet* 1971;1:519-22
16. Rumack BH: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 3-20.
17. Prescott LF: Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 200; 49: 291-301.
18. Schiodt FV, Ott P, Christensen E, Bondesen S: The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdose. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 221-5
19. Riordan SM, Williams R: Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity. *Addict Biol* 2002; 7: 191-206
20. Daly FFS, Fountain JS, Murray L, et al. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand – explanation and elaboration. A consensus statement. *MJA* 2008; 188: 296-301.

Revisie

4 oktober 2004: behandelingschema toegevoegd in word document.

16 juni 2012: harmonisatie dosisadvies met advies NVIC (not evidence based) en toedieningsduur startdosis gewijzigd naar 60 min. Conform advies Acetadote® bijsluiter.



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

maart 2013: toevoegen behandeling chronische paracetamol intoxicatie en algehele update.