

Paracetamol monografie

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis/spiegel	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek.....	5
Therapie.....	5
Antidotum N-acetylcysteïne	5
SNAP doseerregime	7
Auteurs	8
Bijlagen	8
Literatuur.....	8
Revisie	9
Bijlage 1 Achtergrondinformatie	10

Algemeen

Paracetamol werkt in therapeutische dosering, waarschijnlijk door een direct effect op de hypothalamus, analgetisch en antipyretisch¹.

Preparaten

Paracetamol is onder vele merknamen en als generiek preparaat in de handel, in vele doseervormen en sterkten (tot 1000 mg/eenheid). Preparaten met gereguleerde afgifte zijn niet beschikbaar in Nederland. Combinatiepreparaten met coffeïne, codeïne, ibuprofen en tramadol komen voor. Bij deze combinaties dient men ook rekening te houden met de potentiële toxiciteit van deze stoffen. Deze monografie behandelt alleen de acute paracetamolintoxicatie. Voor de behandeling van een chronische paracetamol intoxicatie wordt verwezen naar de monografie op vergiftigingen.info¹.

Synoniemen

Acetaminophen, APAP (Angelsaksische literatuur)

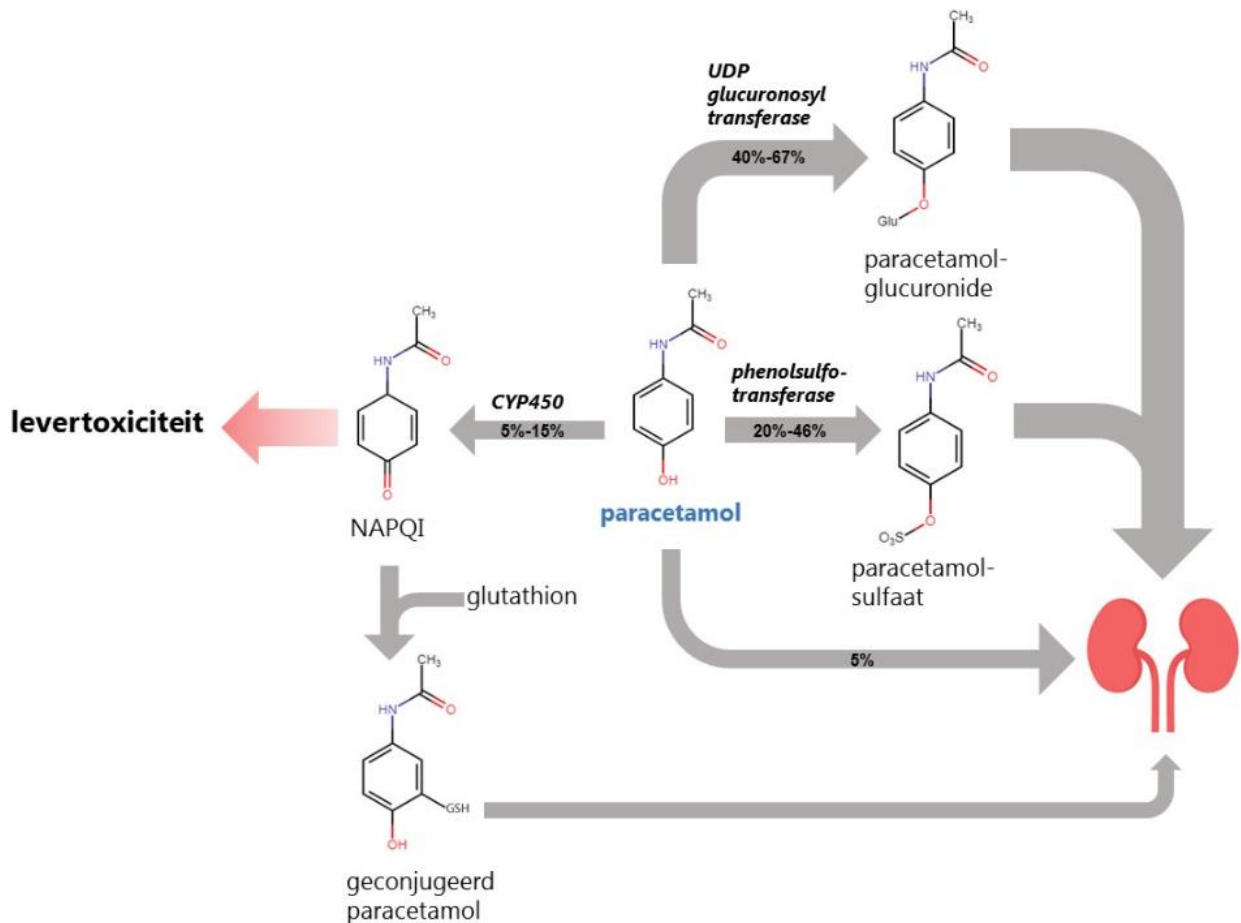
TOXICOLOGIE.ORG

Toxische dosis/spiegel

Toxische dosis	> 150 mg/kg lichaamsgewicht voor volwassenen en kinderen (> 100 mg/kg bij risicofactoren) Bij inname van een eenmalige dosis > 70 mg/kg zijn acute toxische effecten te verwachten; matig ernstige leverschade wordt gezien bij een dosis > 150 mg/kg (100 mg/kg bij patiënten met risicofactoren), ernstige leverschade bij een dosis > 200 mg/kg (> 150 mg/kg bij patiënten met risicofactoren) ¹ , zie verder bijlage 1 .
Toxische concentratie	> 150 mg/L (> 100 mg/L bij risicofactoren) bij concentratie op 4 uur na (vermoede tijdstip van) inname.
Risicofactoren	<ul style="list-style-type: none">• Chronisch alcoholgebruik, leverinsufficiëntie• Patiënten met verminderde glutathionreserves: ondervoeding (anorexia), dehydratie (cave: ouderen)• Gebruikers van enzyminducerende (CYP2E1 of CYP3A4) medicatie: ethanol, isoniazide, sommige anti-epileptica, cotrimoxazol, zidovudine, barbituraten, tricyclische antidepressiva <p>N.B.1 Chronische leverziekte zonder chronisch alcoholgebruik lijkt géén verhoogd risico te geven².</p> <p>N.B.2 Patiënten met een of meer van deze risicofactoren kunnen een lage glutathionvoorraad hebben waardoor bij een lagere paracetamoldosis of -concentratie hepatotoxiciteit kan optreden¹, maar (hard) bewijs ontbreekt³.</p>

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

Absorptie	Oraal: Tmax: 0.5-2 uur ⁴ Biologische beschikbaarheid: ±80% (range 50-98%), maar er bestaat grote interindividuele variabiliteit ¹ . Opname met name in de dunne darm. Factoren die de absorptiesnelheid beïnvloeden: voedsel, geneesmiddelen die de maagontleding vertragen, tabletten met vertraagde afgifte en een massale overdosis (dosis 40 g) kunnen de absorptie vertragen ^{1,5-8} .
Distributie	De eiwitbinding van paracetamol is circa 5-30%. Het verdelingsvolume varieert tussen 0.8-1.2 L/kg voor volwassenen en is een fractie hoger bij kinderen (0.9-1.3 L/kg). Paracetamol wordt relatief gelijkmatig verdeeld over alle lichaamsvloeistoffen en passeert de bloed-hersenbarrière ^{1,4,9} .
Metabolisme	Via de lever, zie figuur 1 . T _{1/2} ca 2.5 (1-4) uur volwassenen, 1.5-2 uur (kinderen) ⁴
Eliminatie	Via urine (90% binnen 24 uur), vnl. als glucuronideconjugaat (60–80%) en sulfaatconjugaat (20–30%), < 5% onveranderd ⁴ , zie figuur 1 .



Figuur 1: De belangrijkste metabolise- en eliminiestappen van paracetamol¹

Klinisch beeld

Het klinisch beloop na een acute paracetamol-intoxicatie heeft vier stadia¹:

Stadium 1 (0-24 uur)	Overwegend maagdklachten: De eerste 24 uur na blootstelling wordt veelal gekenmerkt door milde maagdklachten, zoals misselijkheid, braken en buikpijn. Andere niet-specifieke klachten in dit stadium zijn lethargie, een bleke huid en transpireren. Patiënten kunnen ook asymptomatisch zijn.
Diagnostiek stadium 1	Laboratoriumwaarden zijn in dit stadium meestal normaal, echter stollingstijden (protrombinetijd (PT) en International Normalized Ratio (INR)) kunnen vanaf enkele uren na blootstelling gaan toenemen.
Stadium 2 (24-72 uur)	Latente periode: In deze subklinische fase zijn patiënten vaak asymptomatisch. Misselijkheid en braken verdwijnen meestal in dit stadium. Pijn rechts in de bovenbuik is vaak het eerste symptoom van hepatotoxiciteit.
Diagnostiek stadium 2	Afhankelijk van de ernst van de intoxicatie, beginnen transaminases (ALAT, ASAT) vanaf 12- 24 uur na blootstelling toe te nemen. Bij de meeste patiënten zijn transaminases vanaf 36 uur na blootstelling duidelijk verhoogd en zijn ze maximaal na

TOXICOLOGIE.ORG

	2-4 dagen. Verder kunnen in dit stadium lactaat, bilirubine, amylase, PT, INR en nierfunctie afwijken.
Stadium 3 (48-96 uur)	Leverfalen: Vanaf 2-4 dagen na blootstelling wordt leverschade klinisch manifest. De volgende symptomen, doorgaans secundair aan leverinsufficiëntie, kunnen optreden: misselijkheid, braken, malaise, anorexie, pijn rechts in de bovenbuik, pijnlijke hepatomegalie, icterus, hypotensie, verstoringen in glucosemetabolisme, stollingsstoornissen, encefalopathie en coma. Klachten zijn meestal na 4-6 dagen maximaal.
Diagnostiek stadium 3	Serumtransaminases (ASAT, ALAT) boven de 10.000 IU/L komen voor tijdens een intoxicatie, zelfs bij patiënten zonder andere tekenen van levertoxiciteit. In geval van volledig leverfalen kunnen serumtransaminases stijgen tot 20.000-30.000 IU/L. Afwijkingen in protrombintijd (PT) en INR, bilirubine, glucose, lactaat, nierfunctie en pH (bloedgas) kunnen voorkomen. De prognose is slecht in geval van: <ul style="list-style-type: none">• Een serum creatinineconcentratie boven de 300 mmol/L (34 mg/L) in combinatie met een PT >100 seconden of een INR >2 (24 uur na blootstelling), >4 (48 uur na blootstelling) en >6 (72 uur na blootstelling);• Lactaat >3,5 mmol/L;• Een arteriële pH <7,3;• Een III of IV-graads hepatische encefalopathie. In deze gevallen is vaak levertransplantatie geïndiceerd.
Stadium 4 (4-18 dagen)	Herstel of overlijden: Herstel vindt meestal binnen 5-10 dagen plaats, maar kan later optreden bij ernstige intoxicaties. Overlijden ten gevolge van fulminante levernecrose vindt over het algemeen 4-18 dagen na blootstelling plaats. Overlijden is vaak het gevolg van één of meerdere complicaties van multi-orgaan falen zoals: ARDS, sepsis, cardiovasculaire collaps, cerebraal oedeem of bloedingen.
Diagnostiek stadium 4	Bij patiënten die een paracetamol-intoxicatie overleven is er meestal sprake van volledig herstel van lever- en nierfuncties. ASAT, pH, PT en INR zijn meestal binnen een week genormaliseerd. ALAT en creatinine kunnen tot een maand na blootstelling verhoogd zijn. Wanneer ASAT langer verhoogd is dan ALAT kan er sprake zijn van een niet-hepatische oorzaak, bijvoorbeeld rhabdomyolyse.

Differentiaal diagnose

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

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Methode	Immuno-assay (spectrofotometrisch). In het merendeel van de Nederlandse ziekenhuizen wordt de bepaling uitgevoerd door het klinisch chemisch lab ¹⁰ . Let op! Er zijn analysemethoden waarbij de bolustoediening N-acetylcysteïne de bepaling van de paracetamolconcentratie foutief kan verlagen ¹ .
Tijdsduur	Ca 30 minuten
Materiaal	Serum (stolbloed) of plasma

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.
- INR/ Prothrombintijd (PT): een toename van de PT op dag 3-4 tot meer dan 180 seconden is een indicator voor de hepatotoxiciteit. Soms stijgen PT/INR voordat de leverenzymen gaan stijgen¹. Let op: N-acetylcysteïne kan ook een toename van 15-30% van de PT/INR veroorzaken^{1,11-13}.
- Paracetamol halfwaardetijd: Een halfwaardetijd > 5,5 uur geeft een positief voorspellende waarde voor levertoxiciteit van 91%¹⁴. Indien de paracetamol halfwaardetijd verlengd is, continueer dan N-acetylcysteïne en herhaal de halfwaardetijd bepaling, omdat uit praktijkonderzoek is gebleken dat deze vaak in de loop van de behandeling weer terug gaat naar normaal¹⁵.
- Zie verder bij diverse stadia [Klinisch beeld](#).

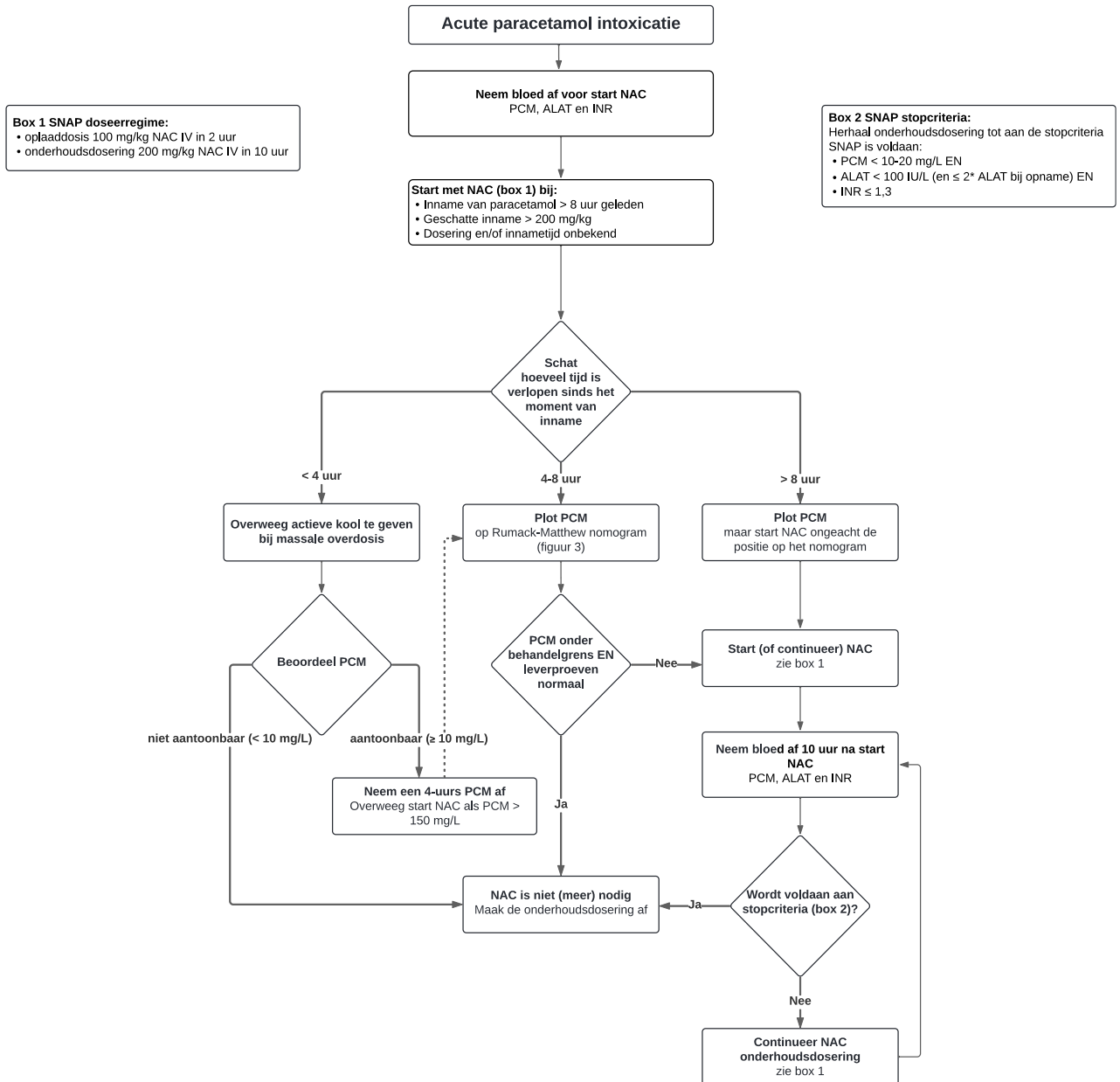
Therapie

Absorptie	Maagspoelen is niet geïndiceerd, vanwege de beschikbaarheid van een effectief antidotum ¹ Geactiveerde kool (evt. met laxans) kan overwogen worden bij een massale overdosis. Bij de subcategorie patiënten met massale overdosis (≥ 30 -40 g) is aangetoond dat toediening binnen 4 uur leidt tot significant minder hepatotoxiciteit ^{1,16} . De indicatie bij een mono-intoxicatie is relatief vanwege de goede effecten van N-acetylcysteïne. Weeg daarom de voordelen zorgvuldig af tegen de nadelen van actieve kool (misselijkheid, braken, bedreigde luchtweg bij patiënten met verminderd bewustzijn). Indien besloten wordt tot geven van actieve kool: Volwassenen en kinderen > 12 jaar: geef 50-100 gram actieve kool (1-2 flacons), kinderen 4-12 jaar 1 g/kg of 25 g actieve kool (½ flacon), kinderen < 4 jaar 1 g/kg of 12,5 g (¼ flacon) ⁴
Distributie	-
Metabolisme	Toepassing van N-acetylcysteïne (NAC) is gebaseerd op interactie met het metabolisme van paracetamol, zie verder bijlage 1 .
Eliminatie	Eliminatiebevordering middels (intermitterende) hemodialyse is effectief (gezien de geringe eiwitbinding en het relatief kleine verdelingsvolume). De plaats van hemodialyse is echter zeer beperkt gezien de goede beschikbaarheid van N-acetylcysteïne in Nederland ^{9,17} .

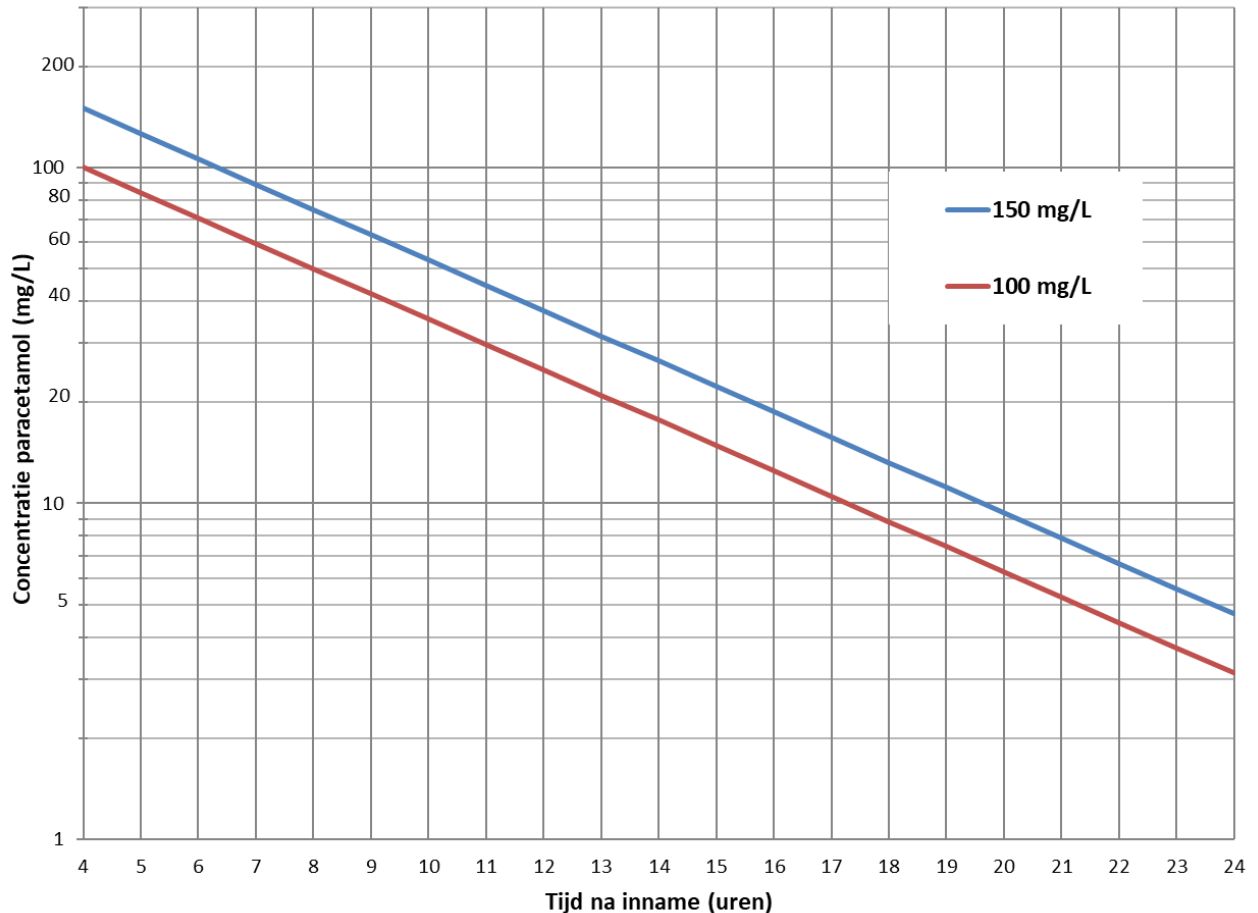
Antidotum N-acetylcysteïne

Er wordt gehandeld volgens het Stroomdiagram paracetamolintoxicatie (figuur 2). Antidotumtherapie wordt gestart op geleide van paracetamolconcentratie minimaal 4 uur na inname. Bij het beoordelen van het uit te voeren therapeutisch handelen, wordt uitgegaan van het Rumack-Matthew nomogram (figuur 3). Het Rumack-Matthew-nomogram is uitsluitend bruikbaar in het geval van een acute intoxicatie. Door het uitzetten van de gevonden paracetamolconcentratie in relatie tot het vermoedelijke inname-tijdstip wordt de potentiële hepatotoxiciteit bepaald. Het nomogram is niet betrouwbaar bij concentraties die eerder dan 4 uur of meer dan (16-)24 uur na tijdstip van inname zijn afgenomen.

In de literatuur zijn verschillende doseerregimes N-acetylcysteïne beschreven. In deze monografie wordt het Scottish New Castle Antiemetic Pre-treatment ([SNAP](#)) regime gebruikt, zie voor achtergrondinformatie [bijlage 1](#). Zie voor het NVIC regime dat sinds 2012 in deze toxicologie.org monografie stond [vergiftigingen.info](#)¹.



Figuur 2: Stroomdiagram acute paracetamolintoxicatie. NAC = N-acetylcysteïne, PCM = paracetamolconcentratie.



Figuur 3: Rumack-Matthew nomogram met 150 mg/L (en 100 mg/L voor patiënten met risicofactoren), gebaseerd op^{1,19}.

Vroege concentraties

Concentraties eerder dan 4 uur na inname kunnen niet vergeleken worden met het Rumack-Matthew nomogram. Voor een globale indicatie van de te verwachten toxiciteit kan de paracetamolconcentratie vanaf 2 uur na inname bepaald worden^{5,18}.

- Concentratie < 10 mg/L: significante paracetamol toxiciteit uitgesloten⁵.
- Concentratie 10-100 mg/L: herhaal concentratie 4 uur na inname. Er kan gewacht worden met start N-acetylcysteïne totdat 4-uurs concentratie bekend is. Een concentratie < 100 mg/L, afgenomen tussen 2-4 uur na inname, zal (zeer) zelden tot een concentratie > 150 mg/L op 4 uur leiden⁵.
- Concentratie > 150 mg/L (100 mg/L bij risicofactoren): overweeg direct te starten met N-acetylcysteïne en herhaal de concentratie op 4 uur na ingestie (indien op dat moment concentratie < 150 mg/L (100 mg/L bij risicofactoren) dan kan de N-acetylcysteïne therapie gestaakt worden.

SNAP doseerregime

- Oplaaddosis: 100 mg/kg N-acetylcysteïne i.v. in 2 uur²⁰.
- Vervolgdosis: 200 mg/kg N-acetylcysteïne i.v. in 10 uur via continue infusie toedienen totdat aan de stopcriteria is voldaan.

Neem voorafgaand aan EN 10 uur na start SNAP regime een paracetamolconcentratie, INR en ALAT af. Indien na 10 uur wordt voldaan aan de stopcriteria, kan de behandeling met N-acetylcysteïne gestaakt worden. De stopcriteria zijn²⁰:

- INR \leq 1.3 EN
- ALAT < 100 U/L (en/of maximaal een verdubbeling van ALAT bij opname) EN
- Paracetamolconcentratie < 10-20 mg/L

Indien na 12 uur behandeling niet wordt voldaan aan de stopcriteria, vervolg dan met de vervolgdosis 200 mg/kg N-acetylcysteïne i.v. in 10 uur laten inlopen via continue infusie.

Let op!

- Indien de tijd van inname niet bekend is en de dosis is \geq 150 mg/kg (gezonde patiënten) of \geq 100 mg/kg (patiënten met een verhoogd risico op leverschade), behandel met N-acetylcysteïne totdat de paracetamolconcentratie <10 mg/L en ALAT \leq 50 U/L.
- Overweeg bij inname van grote hoeveelheden (\geq 200 mg/kg) of bij patiënten met een hoog risico op leverschade om N-acetylcysteïne therapie te starten in afwachting van de paracetamolconcentratie.
- Bij personen > 100 kg lichaamsgewicht wordt geadviseerd een maximum lichaamsgewicht van 100-110 kg aan te houden bij het berekenen van de toe te dienen intraveneuze dosering¹.
- Voor orale toediening van en alternatieven voor N-acetylcysteïne wordt verwezen naar vergiftigen.info¹.

Auteurs

Versie 5, 12 december 2024:	K.N. Shudofsky MSc, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog i.o. Maastricht Universitair Medisch Centrum, dr. M.G.G. Sturkenboom, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, toxicoloog ERT, Universitair Medisch Centrum Groningen.
Voorgaande versies	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

Bijlagen

Bijlage 1 Achtergrondinformatie

Literatuur

1. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Paracetamol Monograph Vergiftigingen.info. 2024. Accessed July 5, 2024. <https://www.vergiftigingen.info>
2. Stichting Health Base. [Geneesmiddelen bij levercirrose]. Accessed August 6, 2024. <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/paracetamol/>
3. Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(2):147-160. doi:10.1007/s00228-017-2356-6
4. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Accessed August 3, 2024. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
5. Yarema MC, Green JP, Sivilotti MLAA, et al. Can a serum acetaminophen concentration obtained less than 4 hours post-ingestion determine which patients do not require treatment with acetylcysteine? *Clin Toxicol*. 2017;55(2):102-108. doi:10.1080/15563650.2016.1247959
6. Doyon S, Klein-Schwartz W. Hepatotoxicity despite early administration of intravenous N-acetylcysteine for acute acetaminophen overdose. *Academic Emergency Medicine*. 2009;16(1):34-39. doi:10.1111/j.1553-2712.2008.00296.x
7. Smith S, Howland M, Hoffman R, Nelson L. Acetaminophen overdose with altered acetaminophen pharmacokinetics and hepatotoxicity associated with premature cessation of intravenous N-acetylcysteine therapy. *Ann Pharmacother*. 2008;42(9):1333-1339. doi:10.1345/aph.1K680
8. Kobrinsky NL, Hartfield D, Horner H, et al. Treatment of advanced malignancies with high-dose acetaminophen and N-acetylcysteine rescue. *Cancer Invest*. 1996;14(3):202-210. doi:10.3109/07357909609012140
9. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol*. 2014;52(8):856-867. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2014.946994>

10. Mian P, Postma H, Koppen A, Touw DJ, Sturkenboom MGG. [Current practice for the treatment of acute paracetamol intoxication with N-acetylcysteine in Dutch hospitals]. *Pharm Weekbl.* 2022;157(24):25-29.
11. 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(7):543-547. doi:10.3109/00365519409088566
12. Minhaj FS, Leonard JB, Seung H, Anderson BD, Klein-Schwartz W, King JD. In vitro analysis of n-acetylcysteine (NAC) interference with the international normalized ratio (INR). *Clin Toxicol.* 2022;60(4):489-492. doi:10.1080/15563650.2021.1979232
13. Thorsen S, Teisner A, Jensen SA, Philips M, Dalhoff K, Bendtsen F. Effect of N-acetylcysteine on the accuracy of the prothrombin time assay of plasma coagulation factor II+VII+X activity in subjects infused with the drug. Influence of time and temperature. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(6):643-650. doi:10.3109/00365510902943262
14. Schiødt FV, Ott P, Christensen E, Bondesen S. The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdose. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(4):221-225. doi:10.1067/mcp.2002.121857
15. Kroes JA, Oortgiesen BE, Sturkenboom MGG. Paracetamol half-life declines over time following an acute overdose. In: *IATDMCT Congress.* ; 2024.
16. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol.* 2017;55(10):1055-1065. doi:10.1080/15563650.2017.1334915
17. Federatie Medisch Specialisten. *[Intoxicaties: Eerste Opvang in Het Ziekenhuis];* 2017.
18. Froberg BA, King KJ, Kurera TD, et al. Negative predictive value of acetaminophen concentrations within four hours of ingestion. *Academic Emergency Medicine.* 2013;20(10):1072-1075. doi:10.1111/acem.12222
19. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. *Pediatrics.* 1975;55(6):871-876.
20. Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. *EClinicalMedicine.* 2019;11:11-17. doi:10.1016/j.eclinm.2019.04.005
21. Grouls R, Bindels A, Roos A. Paracetamol Toxicologie behandelinformatie. Available at <https://toxicologie.org> (cited month/day/year). 2017. Accessed June 19, 2023. <https://toxicologie.org/monografie/paracetamol>
22. Fan of EM. Acute geïsoleerde orale paracetamolintoxicatie bij volwassenen. 2016. Accessed January 13, 2023. <https://fanofem.nl/wp-content/uploads/2016/08/Protocol20acute20paracetamolintoxicatie20bij20volwassenen20definitief-2.pdf>
23. Thanacoody HKR, Gray A, Dear JW, et al. Scottish and Newcastle Antiemetic Pre-treatment for paracetamol poisoning study (SNAP). *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14(1):20. doi:10.1186/2050-6511-14-20
24. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: A randomised controlled trial. *The Lancet.* 2014;383(9918):697-704. doi:10.1016/S0140-6736(13)62062-0
25. Van Der Marel CD, Anderson BJ, Van Lingen RA, et al. Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(3):243-251.
26. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;19(3):284-294.
27. Jiang S, Madras K, Samant T, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Acetaminophen Protein Adducts in Adults and Children. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(5):595-604. doi:10.1002/jcph.1555
28. Alonso EM, James LP, Zhang S, Squires RH. Acetaminophen Adducts Detected in Serum of Pediatric Patients With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):102-107. doi:10.1097/MPG.0000000000000814

Revisie

04 december 2024	Totale herziening <ul style="list-style-type: none"> Vervanging van oude NVIC doseerregime door 12-uurs behandelingschema N-acetylcysteïne (SNAP regime). Monografie in overeenstemming gebracht met vergiftigingen.info: 100 mg/L behandelingslijn bij risicofactoren ipv 75 mg/L. Figuur 2 stroomdiagram gewijzigd. Verwijdering chronische paracetamolintoxicatie, vervangen door verwijzing naar vergiftigingen.info.
16 juni 2012	Harmonisatie dosisadvies met advies NVIC (not evidence based) en toedieningsduur startdosis gewijzigd naar 60 min. Conform advies Acetadote® bijsluiter.
Maart 2013	Toevoegen behandeling chronische paracetamol intoxicatie en algehele update ²¹ .
4 oktober 2004	Behandelingschema toegevoegd in word document.
Datum onbekend	De eerste versie van deze behandelingsrichtlijn is een bewerkte versie van: Vader CI, Grouls RJE, Bindels AJGH, Roos AN. Behandeling van paracetamolintoxicaties. <i>Pharm Wkbl</i> 2000;135:1718-21.

Bijlage 1 Achtergrondinformatie

Werkingsmechanisme

N-acetylcysteïne is een glutathion-precursor en -vervanger en leidt zo tot aanvulling van de glutathionvoorraad. Daarnaast stimuleert het de afbraakroute via sulfatering, zodat er minder NAPQI geproduceerd wordt. Tot slot kan N-acetylcysteïne conjugereren met NAPQI (figuur 1). Het meeste effect is te verwachten bij vroeg starten van N-acetylcysteïne (binnen 8 uur na paracetamolname). Latere behandeling (ook als er al leverschade is) blijkt ook zinvol, maar is minder effectief. De halfwaardetijd van N-acetylcysteïne is ongeveer 6 uur^{4,22}.

SNAP

Het kortere (12-uurs) SNAP protocol met lagere dosering N-acetylcysteïne is veilig en effectief²⁰. Dit regime is in het Verenigd Koninkrijk ontwikkeld omdat daar problemen werden gezien met veel bijwerkingen op N-acetylcysteïne, men de behandelduur wilde verkorten en omdat er veel medicatiefouten werden gemaakt met het Prescott schema²³. Het geeft onder andere significant minder bijwerkingen zoals anafylactoïde reacties en braken²⁴. Dit heeft tot gevolg dat de behandeling minder vaak onderbroken hoeft te worden. Daarnaast is het even effectief in het voorkomen van leverschade vergeleken met de voorheen langer behandelduur met hogere doseringen²⁰. Een potentieel kortere behandelduur voor patiënten zonder aanwijzingen voor levertoxiciteit is van belang omdat dit leidt tot een kortere ziekenhuisopname. Dit is wenselijk voor deze categorie patiënten, bij wie vaak sprake is van psychiatrische problematiek. Daarnaast leidt een kortere behandel- en opnameduur tot kostenbesparing.

Belangrijk is wel dat het staken van de behandeling met N-acetylcysteïne na 12 uur alleen veilig is indien er voldaan wordt aan de strikte 'stopcriteria'. Wordt er niet aan deze criteria voldaan dan is er sprake van (kans op) levertoxiciteit en is aanvullende behandeling met nog eens 10 uur N-acetylcysteïne toediening nodig, waarmee alsnog een totale behandelduur van minimaal 22 uur wordt bereikt (500 mg/kg) en een vergelijkbare dosering wordt gegeven als met het NVIC regime (600 mg/kg in 25 uur).

Vanwege onduidelijkheid in de klinische praktijk is in het UMCG bij het ALAT criterium 'en' vervangen door 'of', dit is anders dan in de literatuur²⁰. In de literatuur werden verschillende paracetamol ondergrenzen van 10 respectievelijk 20 mg/L aangehouden als stopcriterium²⁰.

Kinderen

Hoewel uit literatuur blijkt dat kinderen die eenmalig tot 200 mg/kg paracetamol hebben ingenomen geen verhoogd risico lopen op levertoxiciteit⁹ is dit tot op heden niet vertaald in een aanpassing van het protocol. Kinderen blijken minder gevoelig zijn voor paracetamol toxiciteit, op basis van een groter aandeel sulfatering^{25,26} van paracetamol en een lagere concentratie toxische paracetamol-adducten in vergelijking tot volwassenen^{25,27,28}.

Wegens gebrek aan gegevens dient het Rumack-Matthew nomogram bij kinderen met voorzichtigheid te worden toegepast.

Dialyse

Indien op andere gronden dan de paracetamolintoxicatie wordt besloten tot hemodialyse, dan dient gerealiseerd te worden dat N-acetylcysteïne ook wordt uitgedialyseerd.

Dialyse kan in de volgende gevallen overwogen worden⁹:

- indien geen NAC wordt gegeven én een paracetamolconcentratie > 1000 mg/L
- indien geen NAC wordt gegeven én een paracetamolconcentratie > 700 mg/L én de patiënt presenteert zich met veranderde mentale status, metabole acidose en verhoogd lactaat
- indien wel NAC wordt gegeven én een paracetamolconcentratie > 900 mg/L én de patiënt presenteert zich met veranderde mentale status, metabole acidose en verhoogd lactaat. Verdubbel alleen in dit geval de onderhoudsdosering NAC⁹.