

Acute geïsoleerde orale paracetamolintoxicatie bij volwassenen

Datum:

Augustus 2016

Doel

Behandeling van een acute intoxicatie met paracetamol via orale toedieningsweg bij volwassenen.

Opbouw van dit protocol is aan de hand van het acronym PIRAATT:

Primaire opvang

(ABCDE-beoordeling, hoekstenen van eerste behandeling, symptomatologie)

Identificatie agens & antidotum

(eigenschappen en metabolisme paracetamol, werkingsmechanisme N-acetylcysteïne)

Risico-inschatting

(toxische dosis)

Absorptie verminderen en eliminatie bevorderen

(maagspoelen, actieve kool & laxans, hemodialyse)

Aanvullend onderzoek

(bloedonderzoek, tox screening, ECG, bepaling prognose acuut leverfalen)

Therapie

(maagspoelen, actieve kool & laxans, N-acetylcysteïne, methionine, dialyse)

Traject

((psychiatrisch) vervolgttraject)

Primaire opvang

- Benadering volgens ABCDE
- Klinisch beeld kan variëren van asymptomatisch tot ernstige hepatotoxiciteit
- Ga uit van een significante intoxicatie vanaf > 75 mg/kg paracetamol
- Start NAC binnen 8 uur na ingestie
- Cave: mengintoxicatie
- Doe de kindcheck

	Stadium 1 <i>Eerste 24 uur</i>	Stadium 2 <i>Dag 2 en 3</i>	Stadium 3 <i>Dag 3 en 4</i>	Stadium 4 <i>Na dag 5</i>
Klinische manifestaties	Geen Anorexie Misselijkheid Braken Malaise	Buikpijn mn. rechts bovenin de buik Misselijkheid en braken kunnen verminderen	Terugkeer misselijkheid en braken Anurie Tekenen leverfalen: Bloedingen Icterus Encephalopathie Coma	Klinische verbetering en herstel OF Aanhoudende verslechtering leidend tot multi-organafalen en overlijden
Laboratorium afwijkingen	Hypokaliëmie	Transaminasen ↑ Bilirubine ↑ PT ↑	Transaminasen ↑↑ Kreatinine ↑ Metabole acidose PT ↑(↑)	Verbetering en volledig herstel OF Aanhoudende verslechtering

Tabel 1. Klinische stadia van acute paracetamol toxiciteit¹⁻³

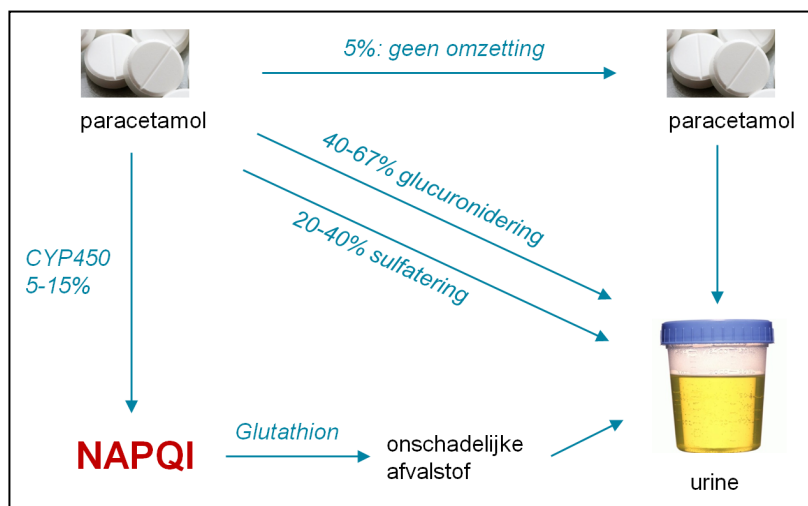
Identificatie agens & antidotum

Eigenschappen paracetamol⁴

- Opname: < 1 uur
- Complete absorptie: 4 uur
- T_{max} oraal = ½ – 2 uur
- T_½ = 1 – 4 uur
- Metabolisering grotendeels via lever, klein deel via nier en pancreas
- Eliminatie: urine

Metabolisme paracetamol¹⁻⁵

Zie figuur 1. Paracetamol wordt grotendeels omgezet via processen van glucuronidering en sulfatering.¹⁻³ Een klein deel (< 5%) wordt door CYP450 omgezet tot een zeer reactieve metaboliet (N-acetyl-p-benzoquinonimine, NAPQI). Normaliter wordt NAPQI snel geïnactiveerd door conjugatie met glutathion. Overdosering kan de glutathionvoorraad uitputten en zo leiden tot acute leverbeschadiging.¹⁻⁴



Figuur 1. Metabolisme paracetamol¹⁻⁵

**Werkingsmechanisme antidotum:
N-acetylcysteïne (NAC)**

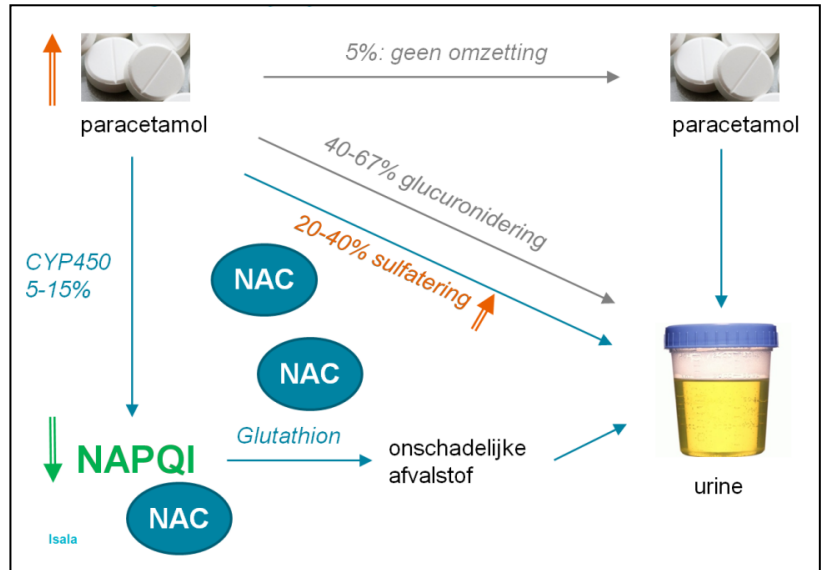
Zie figuur 2.

NAC is een glutathion-precursor en glutathion-ervanger en leidt zo tot aanvulling van de glutathionvoorraad.^{1,6}

Door stimulatie van de afbraakroute sulfatering vindt minder productie van NAPQI plaats.^{1,2,6}

Tot slot kan NAC conjungeren met verschillende toxische verbindingen, waaronder NAPQI.

Werkingsduur NAC: 6 uur.^{1,6}



Figuur 2. Werkingsmechanisme N-acetylcysteïne^{1-4,6}

Risico-inschatting

Toxische dosis: 150 mg/kg ideaal gewicht¹⁻⁵

Bij bepaalde patiëntencategorieën zijn aanwijzingen dat het metabolisme van paracetamol gestoord verloopt:

- Chronisch alcoholgebruik (dubieus)^{4,5,8}

NB acute begeleidende ethanol-intoxicatie beschermt door remming van de microsomale oxidatie van paracetamol⁷

- Pre-existente lever- en/of nierinsufficiëntie⁵

- Medicatie welke Cytochroom P450 2E1 (CYP2E1) induceert^{4,5} (zoals: rifampicine, barbituraten, tricyclische antidepressiva en sommige anti-epileptica;⁴ fenytoïne beschermt juist paradoxaal⁸)

- Chronisch paracetamolgebruik⁹

- Mogelijk verminderde glutathionreserves: ondervoeding (anorexia nervosa)^{4,8}, dehydratie (cave: ouderen)⁴, HIV, cystic fibrosis.⁹

Absorptie verminderen en eliminatie bevorderen

Maagspoelen

Overweeg binnen < 1 uur na inname⁵, met name bij mengintoxicaties. Echter enkel bij een coöperatieve, wakkere patiënt.

Advies Isala: bij geïsoleerde intoxicatie afzien van maagspoelen gezien de risico's van maagspoelen en het feit dat goed antidotum beschikbaar is.

Actieve kool (Norit®) met natriumsulfaat

Actieve kool bindt in vitro effectief aan paracetamol; echter in vivo geen verbeterde outcome.²

Wel lagere paracetamolspiegels na toediening actieve kool.¹²

Advies Isala: bij geïsoleerde intoxicatie binnen < 1 uur na ingestie actieve kool met laxans geven.

Bij mengintoxicaties en presentatie ≥ 1 uur: starten afhankelijk van soort (meng-)intoxicatie.

Aanvullend onderzoek

- 99Tox1-pakket

Met name gericht op: transaminasen en stolling, veneus bloedgas, kreatinine en paracetamolspiegel

- ECG (i.p. bij iedere intoxicatie)

- Acteer op mengintoxicaties

Paracetamolspiegel – Rumack-Matthew nomogram¹⁰: zie figuur 3.

Opname van paracetamol geschiedt binnen één uur.⁴ Na één uur kan reeds een kwalitatieve meting worden verricht. Indien negatief (< 5 mg/L), kan een ernstige intoxicatie met paracetamol worden uitgesloten.

Daadwerkelijke inventarisatie van het risico op toxiciteit vindt plaats na vier uur. Na vier uur wordt een kwantitatieve meting verricht welke op het Rumack-Matthew nomogram kan worden geplot.^{1-5,10}

Bij een spiegel > 150 mg/L wordt gestart met NAC.

Bij een paracetamolspiegel < 150 mg/L na de eerste vier uur kan van behandeling met NAC worden afgezien of kan een reeds gestarte behandeling worden gestaakt.¹⁻⁵

NB een spiegel van < 100 mg/L 1 – 4 uur na ingestie heeft een negatief voorspellende waarde van 98.8%¹¹ (betrouwbaarheidsinterval: 93.5 – 99.8%, prospectief onderzoek, $n = 83$. Retrospectief onderzoek laat vergelijkbare cijfers zien¹²). Paracetamolspiegels worden niet voor definitieve risico-inventarisatie gebruikt i.v.m. de potentiële 6.5% fout-negatieven.

Bij de eerder genoemde risicogroepen (zie identificatie en risico-inschatting) wordt behandeling met N-acetylcysteïne bij een lagere grens geadviseerd (75 mg/L).⁵

Bepaling prognose acuut leverfalen

King's college criteria voor orthotope levertransplantatie bij acuut leverfalen^{13,14}

- pH < 7.3 of alle drie de volgende criteria:

1. APTT > 100 sec (INR > 6.5)
2. Serum kreatinine > 300 $\mu\text{mol/L}$
3. Hepatische encephalopathie graad 3-4

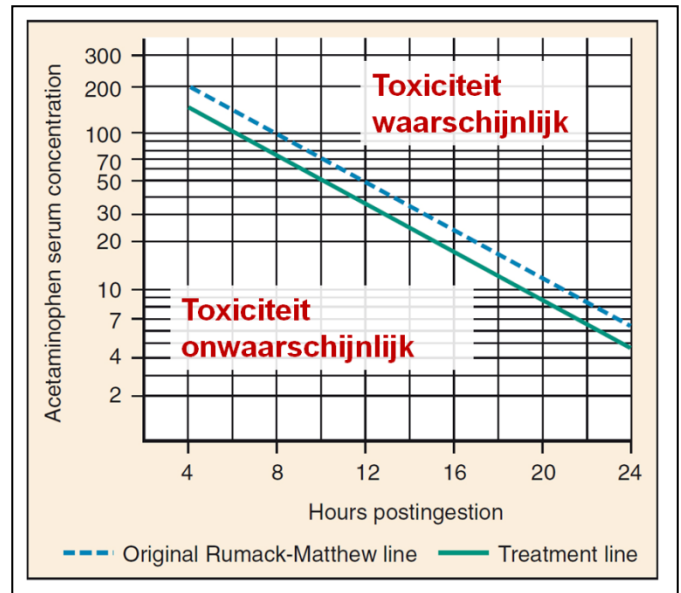
Therapie

Zie figuur 4: Flowchart behandeling acute orale paracetamolintoxicatie bij volwassenen.

Maagspoelen

Overweeg binnen < 1 uur na inname⁵, met name bij mengintoxicaties. Enkel bij een coöperatieve, wakkere patiënt.

Advies Isala: bij geïsoleerde intoxicatie afzien van maagspoelen gezien de risico's van maagspoelen en het feit dat goed antidotum beschikbaar is.



Figuur 3. Rumack-Matthew nomogram bij acute paracetamolintoxicaties^{2,10}

Actieve kool (Norit®) met natriumsulfaat

Er zijn geen RCT's bekend welke specifiek hebben gekeken naar de effectiviteit van actieve kool bij paracetamol intoxicaties.¹⁵

Advies Isala: bij geïsoleerde intoxicatie binnen < 1 uur na ingestie actieve kool met laxans geven.

Bij mengintoxicaties en presentatie ≥ 1 uur: starten afhankelijk van soort (meng-)intoxicatie.

Cave: actieve kool i.c.m. oraal NAC (eerste keus intraveneus, zie volgende paragraaf), wat kan leiden tot ook verminderde absorptie van NAC (naast paracetamol) en actieve kool i.c.m. andere medicatie (waaronder anti-epileptica).¹⁵

N-acetylcysteïne

Start NAC binnen 8 uur na ingestie paracetamol: overlevingspercentage 100%.¹⁶

*NB: Bij geen toediening van NAC bij een paracetamolspiegel > 200 mg/L (na 4 uur): 60% ernstige hepatotoxiciteit (ALAT > 1000 IU/L) en 5% mortaliteit.*¹⁷

NAC is het effectiefst bij start binnen 8 uur na ingestie.¹⁶ Bij een ernstige intoxicatie heeft NAC starten ook op later tijdstip nog effect.^{1-3,5,16} Een randomised controlled trial van 50 patiënten heeft ook de effectiviteit van NAC aangetoond indien werd gestart tot vier dagen na ingestie, resulterend in afname van mortaliteit – ook bij patiënten met leverfalen (NNT om overlijden te voorkomen: 4).¹⁸

Voorkeur gaat uit naar intraveneuze toediening van NAC, met name door de 'rotte eieren'-lucht van orale NAC en dat orale toediening bij 23% van de patiënten leidt tot braken en zo uitstel van behandeling.¹⁹

Bij i.v. toediening doen zich wel meer anafylactoïde reacties voor (6% vs. 2% bij orale toediening), met name huidreacties (roodheid en jeuk) en misselijkheid en braken.^{19,20} Na twee uur nemen deze reacties af.¹⁵ De anafylactoïde reacties zijn dosis, snelheid en concentratie-afhankelijk.²¹⁻²³

< 1% van de patiënten ontwikkelt angio-oedeem, bronchospasme of hypotensie. Infusie met NAC dient dan worden gestopt, maar kan (eventueel) één uur na toediening van antihistaminicum en bij afwezigheid van symptomen worden herstart. Adrenaline is zelden noodzakelijk. Bij anafylactoïde reacties is monitoring uiteraard noodzakelijk, maar deze sluiten aanvullende behandeling niet uit.^{20,24,25}

Methionine

NAC heeft bij de behandeling van acute paracetamol-intoxicatie de eerste voorkeur. Een alternatief, bij bijvoorbeeld (gedocumenteerde) anafylaxie door NAC, is methionine. Overleg in dergelijke situaties met de ziekenhuisapotheker.

Er zijn geen trials bekend welke de effectiviteit van NAC hebben vergeleken met methionine.¹⁵

Dialyse

Hemodialyse verwijdert een kleine hoeveelheid van de concentratie paracetamol en verwijdert ook NAC.^{15,26} Extracorporele technieken worden ook niet geadviseerd in de (concept) Richtlijn Intoxicaties (Nederlandse Internisten Vereniging i.s.m. Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen).²⁷

Er lijkt alleen een plaats voor dialyse indien er sprake is van een zeer ernstige intoxicatie (paracetamolconcentratie > 1000 mg/L) en geen NAC gegeven kan worden. Intermitterende hemodialyse is dan de behandeling van eerste keuze, CVVH is een suboptimaal alternatief.²⁷

Traject

Zie figuur 5 (flowchart) voor het vervolgtraject na het starten van NAC. Hierbij is consultering van de ziekenhuisapotheker zeer laagdrempelig mogelijk.

Bij een patiënt zonder aanwijzingen voor hepatotoxiciteit (zie criteria onder Aanvullend onderzoek - Bepaling prognose acuut leverfalen): overleg met de internist voor opname op de Acute Opname Afdeling.

Consulteer de IC bij tekenen van ernstige hepatotoxiciteit.

Vraag zo spoedig mogelijk en indien de conditie van de patiënt het toelaat, de psychiater in consult bij iedere intoxicatie.

Vergeet niet de Kindcheck te doen en volg zo nodig de vervolgstappen van de meldcode.

Denk aan Kindcheck!

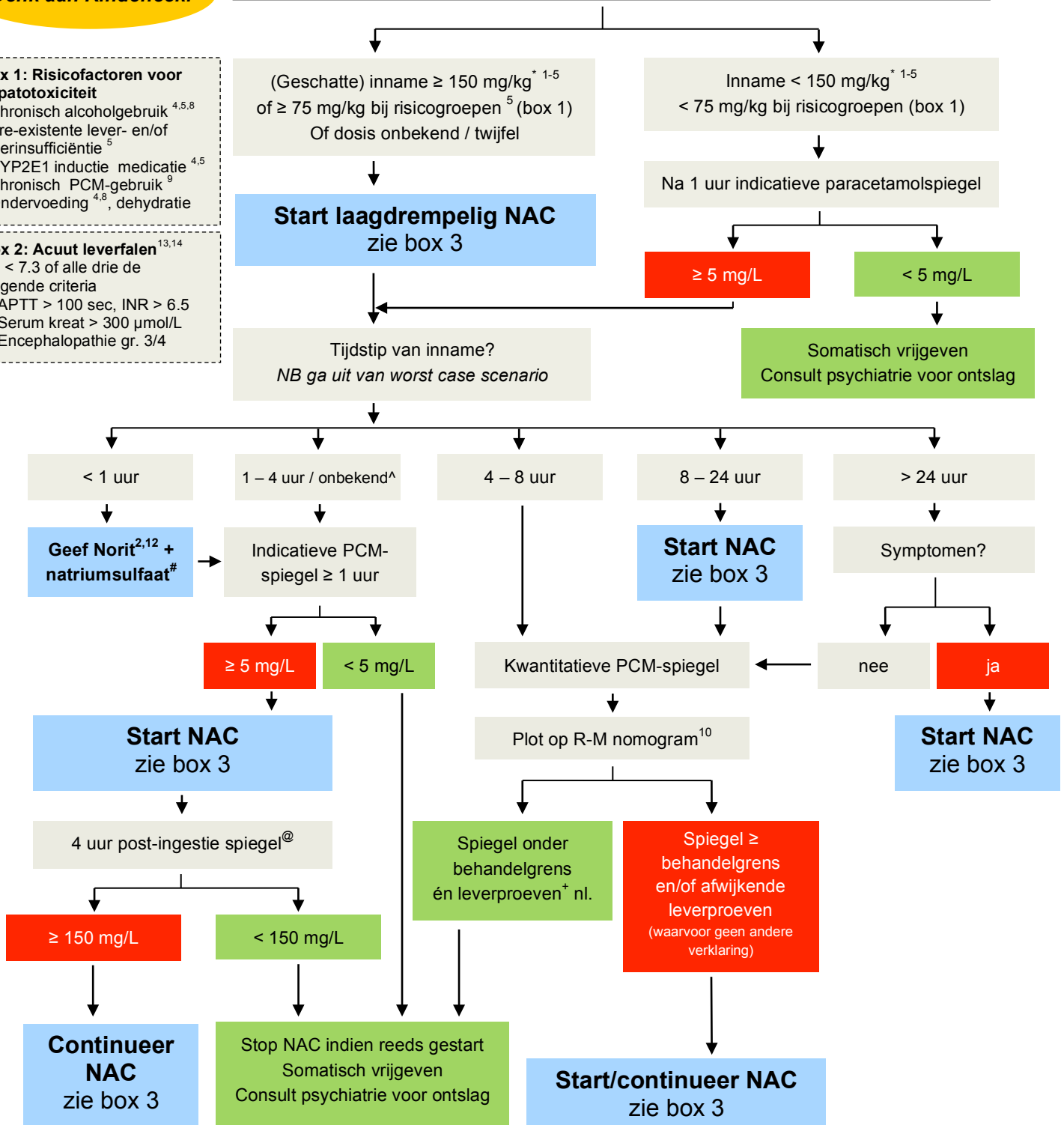
Acute geïsoleerde paracetamolintoxicatie bij volwassenen

Box 1: Risicofactoren voor hepatotoxiciteit

- Chronisch alcoholgebruik^{4,5,8}
- Pre-existente lever- en/of nierinsufficiëntie⁵
- CYP2E1-inductie medicatie^{4,5}
- Chronisch PCM-gebruik⁹
- Ondervoeding^{4,8}, dehydratie

Box 2: Acuut leverfalen^{13,14}

- pH < 7.3 of alle drie de volgende criteria
1. APTT > 100 sec, INR > 6.5
 2. Serum creat > 300 µmol/L
 3. Encephalopathie gr. 3/4



Box 3: Dosering NAC^{5,6}

Start NAC binnen 8 uur na ingestie paracetamol: overlevingspercentage 100%.¹⁶
startdosis: 150 mg/kg, langzaam intraveneus toegediend in 60 min. (oplossing in 200 ml glucose 5% of natriumchloride 0,9%)
vervolgdosis: 75 mg/kg in 500 ml glucose 5% of natriumchloride 0,9% gedurende 4 uur.
 Vervolgdosering voortzetten tot de plasma paracetamolspiegel kleiner is dan 5 mg/L, maar tenminste 24 uur.

* ideaal gewicht

^ indien aanwijzingen voor hepatotoxiciteit / ernstige intoxicatie (box 2): start NAC direct

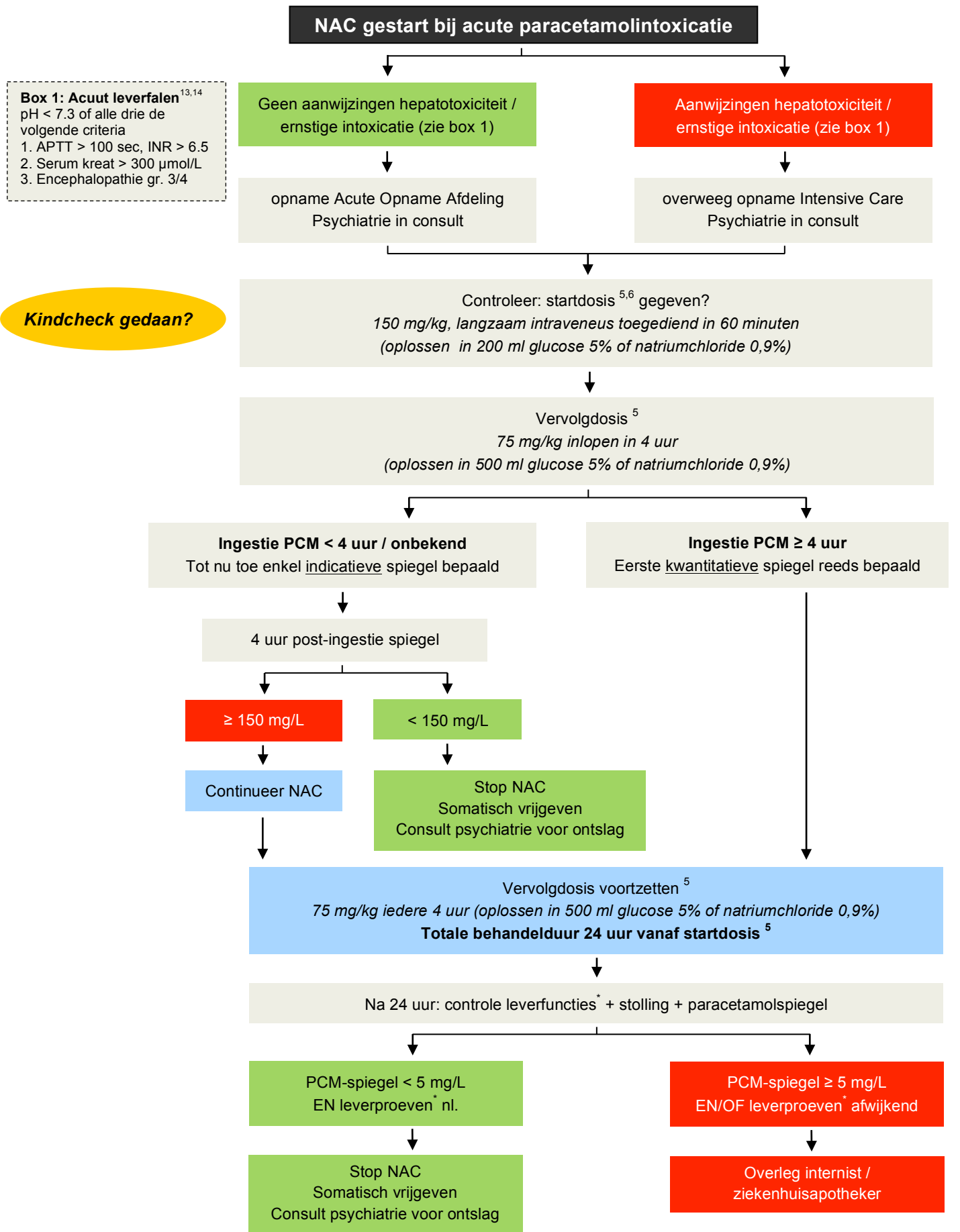
enkel bij wakkere, coöperatieve patiënt. Dosering Norit: 50 gram, natriumsulfaat: 30 gram

* leverproeven: transaminasen, stolling

@ of 4 uur na binnenkomst indien tijdstip onbekend

RR = bloeddruk; NAC = N-acetylcysteïne; PCM = paracetamol

Figuur 4. Flowchart behandeling acute geïsoleerde orale paracetamolintoxicatie bij volwassenen^{1-8,10,16,23,24}



* leverproeven: transaminasen, stolling
 NAC = N-acetylcysteïne; RR syst = systolische bloeddruk; PCM = paracetamol

Figuur 5. Flowchart vervolgbehandeling acute geïsoleerde orale paracetamolintoxicatie bij volwassenen^{5,6,24,25}

Referenties

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7th edition, 2010. McGraw-Hill Medical.
2. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM et al. Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice. 8th edition, 2014. Elsevier Saunders.
3. Murray LM, Daly F, McCoubrie D, et al. Toxicology Handbook, 2nd edition. 2010. Churchill Livingstone Australia.
4. Farmacotherapeutisch Kompas - paracetamol: <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/p/paracetamol.asp>. Geraadpleegd op: 19-01-2015.
5. Toxicologie.org, RIVM. www.toxicologie.org. Geraadpleegd op: 19-01-2015. Gecontroleerd op nieuwe gegevens op: 30-12-2015.
6. Farmacotherapeutisch Kompas - acetylcysteïne: [http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/a/acetylcysteïne%20\(oraal_parenteraal\)%20\(verwijzing\).asp](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/a/acetylcysteïne%20(oraal_parenteraal)%20(verwijzing).asp). Geraadpleegd op: 21-03-2015.
7. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(4):291-301.
8. Rumack BH: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(1):3-20.
9. Makin AJ, Williams R. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: predisposing factors and treatments. *Adv Intern Med*. 1997;42:453-483.
10. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55(6):871-6.
11. Froberg BA, King KJ, Kurera TD, et al. Negative predictive value of acetaminophen concentrations within four hours of ingestion. *Acad Emerg Med*. 2013 Oct;20(10):1072-5.
12. Douglas DR, Smilkstein MJ, Rumack BH. APAP levels within 4 hours: are they useful? *Vet Human Toxicol* 1994;36:350. [abstract]
13. Richtlijn Acute leverfalen. Nederlandse Internisten Vereniging, 2010.
14. Castells A, Salmeron JM, Navasa M, et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterol* 1993;105(2):532-8.
15. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Treatments for paracetamol poisoning. *BMJ* 2016;353:i2579
16. 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.
17. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, et al. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(6):753-7.
18. 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.
19. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ*. 1979;6198:1097-1100.
20. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*. 1995;109(6):1907-16.
21. Bebartha VS, Kao L, Froberg B, et al. A multicenter comparison of the safety of oral versus intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(5):424-30.
22. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N- acetylcysteïne. *Ann Emerg Med* 1998;31:710-5.
23. Horowitz BZ, Hendrickson RG, Pissarro-Osilla C. Not so fast! *Ann Emerg Med* 2006; 47:122-3.
24. Agrawal P, Brown AB. An Evidence-Based Approach To Acetaminophen (Paracetamol, APAP) Overdose. *Emergency Medicine Practice*. 2010;12(9).
25. Daly FSS, Fountain JS, Murray L, et al. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand--explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust*. 2008 3;188(5):296-301.
26. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical toxicology*. 2014; 52(8):856-67.
27. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis – concept. Juli 2016.