

Paracetamolvergiftung: Wiederholte Einnahme

Stand Februar 2024

K. Faber, C. Reichert, Ch. Rauber-Lüthy, C. Degrandi

ACHTUNG (ab 1.2.2024):

NAC nach 2-bag Schema (siehe Dosierungstabelle im Anhang).

Paracetamol (syn. Acetaminophen, APAP)

Einleitende Bemerkungen:

- Diese Empfehlungen gelten NUR für die mehrzeitige Einnahme.
Unterschiede zum Vorgehen bei einmaliger akuter Überdosierung:
 - In der Regel keine Kohlegabe zur Dekontamination.
 - Das Rumack-Matthew Nomogramm kann nicht zur Therapieindikation herangezogen werden.
- Zur Qualitätskontrolle seiner Richtlinien ist das Info Suisse auf ärztliche Verlaufsrückmeldungen angewiesen.

Inhalt

- A Metabolismus und klinischer Verlauf
 - B Diagnostik
 - C Therapie
 - 1 Aktivkohle
 - 2 N-Acetylcystein (NAC)
 - D NAC Schema
 - E Wirkungen und Nebenwirkungen von NAC
- Literaturverzeichnis
- Dosierungstabelle für Fluimucil® 20%*

A. Metabolismus und klinischer Verlauf

Metabolismus: Paracetamol wird in der Leber zum grossen Teil durch Konjugation mit Glucuronsäure und Sulfat metabolisiert. Aus einem kleinen Teil entsteht über Cytochrome P450 (v.a. CYP2E1) ein reaktiver Metabolit (*N*-Acetyl-*p*-benzoquinonimin, NAPQI), der hauptsächlich für die Toxizität des Paracetamols verantwortlich ist. Er wird durch eine Reaktion mit dem Radikalfänger Glutathion (SH-Donor) in der Leber inaktiviert. Steht nicht



genügend Glutathion zur Verfügung oder ist der Vorrat in der Leber aufgebraucht, kommt es zur Hepatotoxizität.

Klinik: häufig allgemeines Krankheitsgefühl und gastrointestinale Symptome. Gefürchtet ist das fulminante Leberversagen mit Anstieg der Transaminasen (1000 – 10000 U/l), Ausfall der Syntheseleistung (Anstieg des INR), Azidose und hepatischer Enzephalopathie. Eine renale Beteiligung ist beschrieben, diese kann in Ausnahmefällen auch isoliert auftreten und ist reversibel.

B. Diagnostik:

- 1) Paracetamolspiegel sind zur Therapieentscheidung nicht von Nutzen
- 2) Transaminasen, INR und Kreatinin als Ausgangswerte, Kontrollen im Verlauf.
- 3) Bei Abweichen dieser Kontrollen von den Normwerten zusätzlich: BGA, Kontrolle der Synthesefunktion der Leber (Faktor V, VII).

C. Therapie:

Wichtigste Massnahme zur Verhinderung der Hepatotoxizität ist die antidotale Therapie mit N-Acetylcystein (NAC, 2-bag Schema, 20h).

1. Aktivkohle

In Rücksprache mit Tox Info Suisse

2. N-Acetylcystein (NAC)

a) Indikation

In Rücksprache mit dem Tox Info Suisse

b) Vorgehen bei Beginn der Therapie

NAC (2-bag Schema, 20h) sollte komplett verabreicht werden, unabhängig vom Paracetamolspiegel!

Das Rumack-Matthew Nomogramm kann bei der wiederholten Einnahme nicht verwendet werden!

c) Vorgehen vor Beendigung des Therapieschemas

Vor Beendigung der Therapie mit NAC (2-bag Schema, 20h):

Nur Transaminasen bestimmen. Falls Transaminasen <2-fach des oberen Normwertes liegen, kann NAC gestoppt werden. Andernfalls NAC weiter verabreichen mit letzter Erhaltungsdosis (6.25 mg/kg/h), bis die Transaminasen deutlich rückläufig sind (Nachkontrollen alle 12 Stunden).

D. NAC-Schema

Das 2-bag-Schema mit einer Dauer von 20 h weist bei vergleichbarer Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen auf als das bisherverwendete PrescottSchema (3-bag).

Für spezielle Indikationen steht auch ein Dosierungsschema für die orale Gabe von NAC zur Verfügung (Therapie nach Rumack).



NAC intravenös (2-bag Schema): Gesamtdosis 300 mg/kg; Gesamtdauer 20h.

- 200mg/kg KG NAC in Glukose 5% oder NaCl 0.9% über 4h (= 50mg/kg/h).

gefolgt von

- 100mg/kg KG NAC in Glukose 5% oder NaCl 0.9% über 16h (= 6.25 mg/kg/h).

Dosierungstabelle für Erwachsene und Kinder für Fluimucil® 20% siehe Anhang.

E. Wirkungen und Nebenwirkungen von NAC

Wirkungen:

NAC erhöht die Synthese und Verfügbarkeit von Glutathion, zudem substituiert es Glutathion als SH-Donor indem es direkt an NAPQI bindet und es entgiftet. NAC fördert auch die Bildung der ungiftigen Sulfat-Metabolite.

Durch Anti-Inflammation, Anti-Oxidation und Vasodilatation besitzt N-Acetylcystein eine zusätzliche hepatoprotektive Wirkung. Deshalb ist NAC auch noch (wenn auch reduziert!) wirksam, wenn erst nach über 15 Stunden nach der Paracetamoleinnahme damit begonnen werden kann. Patienten mit Leberversagen nach Paracetamolvergiftung sollten eine verlängerte Therapie mit N-Acetylcystein erhalten.

Nebenwirkungen:

Merke: Nebenwirkungen sind kein Grund für einen Therapieabbruch!

- Bei intravenöser Verabreichung: Anaphylaktoide Reaktion (ist keine Allergie!); Massnahmen: bei Flush keine; bei Urtikaria Antihistaminikum und NAC weitergeben; bei Angioödem oder Bronchospasmus Infusion langsamer stellen, vorübergehend unterbrechen oder Therapie auf per os umstellen. Mögliche Therapieoptionen: Antihistaminikum, Bronchodilator.
- Es gibt Hinweise darauf, dass anaphylaktoide Reaktionen mit dem 2-bag Schema im Vergleich zum Prescott (3-bag) Schema seltener auftreten.
- Bei oraler Verabreichung: Übelkeit, Erbrechen (riecht nach faulen Eiern).
- NAC selbst kann zu einer leichten Erhöhung der INR führen, was nicht als Zeichen der hepatischen Insuffizienz gewertet werden darf.

**ANHANG**

Dosierungstabellen für Fluimucil 20%® (Zambon Schweiz AG):

5 g Acetylcystein pro 25 ml (200 mg/ml).

Als Infusionslösung kann Glukose 5% oder NaCl 0.9% verwendet werden.

2-bag-Schema (für Kinder und Erwachsene)**INTRAVENÖS**

Gewicht	1.bag 200mg/kg über 4h		2.bag 100 mg/kg über 16h	
	Fluimucil®	Glukose 5% NaCl 0.9%	Fluimucil®	Glukose 5% NaCl 0.9%
<i>Pro 1 kg</i>	1 ml	7 ml	0.5 ml	14 ml
10 kg	10 ml	70 ml	5 ml	140 ml
15 kg	15 ml	105 ml	7.5 ml	210 ml
20 kg	20 ml	140 ml	10 ml	280 ml
25 kg	25 ml	250 ml	12.5 ml	500 ml
30 kg	30 ml	250 ml	15 ml	500 ml
40 kg	40 ml	250 ml	20 ml	500 ml
50 kg	50 ml	500 ml	25 ml	1000 ml
60 kg	60 ml	500 ml	30 ml	1000 ml
70 kg	70 ml	500 ml	35 ml	1000 ml
80 kg	80 ml	500 ml	40 ml	1000 ml
90 kg	90ml	500 ml	45 ml	1000 ml
100 kg	100ml	500 ml	50 ml	1000 ml
≥ 110 kg	110 ml	500 ml	55 ml	1000 ml



Literatur

1. **Hoffman** RS, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Education, New York; 11th Ed., 2019.
2. **Dart** RC, Erdman AR, Olson KR, et al.: Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol 2006; 44: 1-18.
3. **Rumack** BH: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 3-20
4. **Rumack** BH: Acetaminophen misconceptions. Hepatology 2004; 40: 10-15.
5. **Prescott** LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al.: Intravenous N-acetylcysteine – the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J 1979; ii: 1097-100.
6. **Rumack** BH, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 898-903.
7. **Smilkstein** MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al.: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. New Engl J Med 1988; 319: 1557-62.
8. **Chiew** AL, Reith D, Pomerleau A, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. Med J Aust. 2020;212(4):175-183.
9. **Wong** A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). EClinicalMedicine 2020;20:100288.
10. **Bateman** DN., Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. Toxicol Res (Camb). 2019; 29;8(4):489-98.
11. **Mullins** M, Froelke BR, Rivera MR: Effect of delayed activated charcoal on acetaminophen concentration after simulated overdose of oxycodone and acetaminophen. Clin Toxicol 2009; 47: 112-5.
12. **Keays** R, Harrison PM, Wendon JA, et al.: Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. Br Med J 1991; 303: 1026-9.
13. **Harrison** PM, Keays R, Bray GP, et al.: Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. Lancet 1990; 335: 1572-3.
14. **Walsh** TS, Hopton P, Philips BJ, et al.: The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. Hepatology 1998; 27: 1332-40.
15. **Harrison** PM, Wendon JA, Gimson AE, et al.: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. New Engl J Med 1991; 324: 1852-7.
16. **Makin** AJ, Wendon J, Williams R: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). Gastroenterology 1995; 109: 1907-16.
17. **Bailey** B, McGuigan MA: Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-Acetylcysteine. Ann Emerg Med 1998; 31: 710-5.
18. **Schmidt** LE, Knudsen TT, Dalhoff K, et al.: Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. Lancet 2002; 360: 1151-2.

Kinder

1. **Olson** KR: Acetaminophen. In: Olsen KR (ed.). Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. Lange-McGraw-Hill, New York 2007. p. 68-71.
2. **Rumack** BH, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics 1978; 62 (5 pt 2 suppl.): 898-903.
3. **Dart** RC, Erdman AR, Olson KR, et al.: Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicology 2006; 44: 1-18.
4. **Rumack** BH: Acetaminophen overdose in young children. AJDC 1984; 138: 428-33.
5. **Mohler** CR, Nordt SP, Williams SR, et al.: Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. Ann Emerg Med 2000; 35: 239-44.
6. **Caravati** EM: Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38: 291-6.
7. **Sung** L, Simons JA & Dayneka NL: Dilution of intravenous N-acetylcysteine as a cause of hyponatremia. Pediatrics 1997; 100: 389-91.
8. **Bucuvalas** J, Yazigi N, Squires RH: Acute liver failure in children. Clin Liver Dis 2006; 10: 149-68.
9. **van der Marel**, CD, Anderson BJ, van Lingen RA, et al.: Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 243-51.
10. **Rivera-Penera** T, Gugig R, Davis J, et al.: Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. J Pediatr 1997; 130: 300-4.
11. **Bond** MD: Reduced toxicity of acetaminophen in children: its the liver. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 149-52.
12. **Marzullo** L: An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. Curr Opin Pediatr. 2005; 17: 239-45.

Bewahren Sie ausgedruckte die Version des Merkblattes nicht auf, da dieses regelmässig aktualisiert wird. Die aktuelle Version finden Sie unter www.toxinfo.ch.

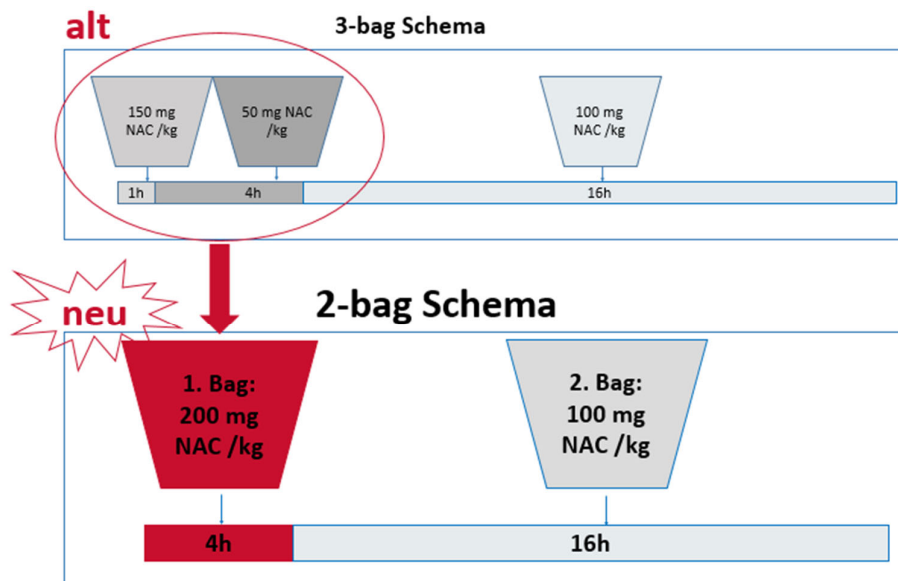
N-Acetylcystein (NAC) - 2-bag Schema

Therapie der Paracetamol Überdosierung

Neu ab 1.2.2024: 2-bag Schema anstelle 3-bag Schema

2-bag Schema in Kürze:

- Gleiche Gesamtdosis
- Gleiche Effektivität
- Weniger unerwünschte Nebenwirkungen



NAC: N-Acetylcystein

1. Bag: 200 mg NAC / kg KG über 4 Stunden

Die erste Phase mit 150mg NAC /kg KG über 1h und die zweite Phase mit 50mg /kg KG über 4h werden zusammengefasst.

2. Bag: 100mg NAC /kg KG über 16 Stunden

Dies entspricht der früheren dritten Phase.

Referenzen:

- Chiew AL, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020;212(4):175–183.
- Wong A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). *EClinicalMedicine.* 2020;20 (100288).
- Cole, J. B, et al. Is Two Better Than Three? A Systematic Review of Two-bag Intravenous N-acetylcysteine Regimens for Acetaminophen Poisoning. *West J Emerg Med.* 2023; 24(6): 1131-45.