

Akute Paracetamolvergiftung

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 **nicht** für die mehrzeitige Einnahme.
- Zur Qualitätskontrolle seiner Richtlinien ist Tox Info Suisse auf ärztliche Verlaufsrückmeldungen angewiesen.

Inhalt

- A Metabolismus und klinischer Verlauf
- B Diagnostik
- C Therapie
 - C.1 Aktivkohle
 - C.2 N-Acetylcystein (NAC)
 - a) Paracetamoleinnahme vor < 8h
 - b) Paracetamoleinnahme vor 8-24h
 - c) Paracetamoleinnahme vor 24-36h
 - d) Paracetamoleinnahme vor > 36h
 - C.3 Vorgehen bei Beendigung des Verabreichungsschemas
- D NAC Schema
- E Wirkungen und Nebenwirkungen von NAC
- F Risikofaktoren und Prognose
- Literaturverzeichnis
- Dosierungstabelle für Fluimucil® 20%®
- Rumack-Matthew-Nomogramm



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.

Klinischer Verlauf (3 Phasen):

Nach einer typischerweise symptomarmen Initialphase mit Krankheitsgefühl und gastrointestinalen Symptomen beginnen (bei subjektiver Besserung) etwa 20 Stunden nach Einnahme die Transaminasen und das Bilirubin anzusteigen. Nach 3 bis 4 Tagen wird das Leberversagen und ev. eine Niereninsuffizienz klinisch manifest. Diese kann in Ausnahmefällen auch als isolierte Niereninsuffizienz auftreten und ist reversibel. Besonders gefürchtet ist das fulminante Leberversagen mit Anstieg der Transaminasen (1000 - 10000 U/l), Ausfall der Syntheseleistung (Anstieg des INR), Azidose und hepatischer Enzephalopathie. Bei massiver Überdosierung können primär auch Koma und Azidose auftreten.

B. Diagnostik:

- 1) Paracetamolspiegel frühestens 4 h nach Einnahme, bei früherer Spiegelbestimmung sind die Resultate nicht aussagekräftig, weil die Resorptionsphase noch nicht abgeschlossen ist.
ACHTUNG: Zur korrekten Interpretation des Nomogramms muss der Einnahmezeitpunkt genau bekannt sein. Bei Spiegeln im Bereich der *treatment line* kann eine Unsicherheit von ± 1 Stunde die Therapieentscheidung ändern.
- 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 gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle und die antidotale Therapie mit N-Acetylcystein (NAC, 2-bag Schema, 20h). Eine Spiegelbestimmung ist in den meisten Fällen sinnvoll und entscheidet mit über eine Weiterführung oder Beendigung der Therapie.

Ausnahmen

In den folgenden Situationen sollte auf jeden Fall eine individuelle Beurteilung durch Tox Info Suisse erfolgen, eine Anpassung des Vorgehens kann notwendig sein:

- Der gemessene Plasmaspiegel kontrastiert mit der anamnestisch berichteten Dosis, d.h. er liegt unerwarteter Weise unter der *treatment line*.
- Hohe Dosis Paracetamol
- Überdosis von retardierten Präparaten
- Gleichzeitige Überdosierung von Substanzen, die die Magen-Darm-Motilität beeinträchtigen (Opiode, Anticholinergika)
- Polyintoxikation mit Medikamenten die einen Bezoar bilden können (z.B. Quetiapin)
- Polyintoxikation mit Einnahme einer grossen Gesamtmenge an Tabletten



C.1 Aktivkohle

Präsentiert sich der Patient innert 1-2 Stunden nach Einnahme, soll eine Einmaldosis Aktivkohle (1-2 g/kg KG) per os verabreicht werden.

C.2 N-Acetylcystein (NAC)

Nomogramm nach Rumack-Matthew siehe Anhang.

a) Paracetamoleinnahme vor < 8h:

Bestimmung des Paracetamol-Plasmaspiegels frühestens 4 Stunden nach Einnahme. Liegt der Spiegel unter der *treatment line* und der Einnahmezeitpunkt ist genau bekannt, ist die Therapie nicht nötig. Falls ein Spiegel nicht rasch (d.h. <8h nach Einnahme) verfügbar ist, muss mit NAC (2-bag Schema, 20h) begonnen werden. Die Therapie kann abgebrochen werden, wenn der Spiegel nicht im toxischen Bereich liegt.

ACHTUNG: Zur korrekten Interpretation des Nomogramms muss der Einnahmezeitpunkt genau bekannt sein.

Mögliche weitere Dekontaminationsmassnahmen:

- Versuch endoskopischer Entfernung von Tablettenresten bei Einnahme massiver Dosen innerhalb 4 h nach Einnahme.
- Repetitive Kohlegabe (falls kein Aspirationsrisiko besteht) bei Einnahme von Retardpräparaten oder einmalig Kohle bis 4h nach Überdosis bei hohen Dosen.

b) Paracetamoleinnahme vor 8-24h:

In jedem Fall Beginn mit NAC (2-bag Schema, 20h), dann Paracetamolspiegel und Transaminasen bestimmen. Liegt der Spiegel unter der *treatment line* und die Transaminasen <2-fachem oberen Normwert, kann die Therapie abgebrochen werden.

ACHTUNG: Zur korrekten Interpretation des Nomogramms muss der Einnahmezeitpunkt genau bekannt sein.

c) Paracetamoleinnahme vor 24-36 h:

In jedem Fall Beginn mit NAC (2-bag Schema, 20h). Falls Paracetamolspiegel <10 mg/l (= 66 µmol/l) und Transaminasen <2-fachem oberen Normwert und keine klinischen Zeichen der Hepatotoxizität vorhanden sind, kann NAC gestoppt werden.

d) Paracetamoleinnahme >36 h:

Bei Transaminasen <2-fachem des oberen Normwerts, ist kein NAC indiziert.

C.3 Vorgehen bei Beendigung des Verabreichungsschemas

Vor Beendigung des NAC-Schemas (2-bag Schema, 20 h):

- 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).
- Zusätzlich bei hohen Einnahmemengen:
Paracetamolspiegel und Transaminasen bestimmen. Falls Transaminasen <2-fach des oberen Normwertes und Paracetamolspiegel <10 mg/l (= 66 µmol/l) liegen, kann NAC gestoppt werden. Falls einer der beiden Werte erhöht ist, weiter verabreichen mit letzter Erhaltungsdosis (6.25 mg/kg/h), bis Paracetamol <10 mg/l (= 66 µmol/l) und 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 bisher verwendete Prescott-Schema (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 N-Acetylcystein

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:

Wichtig: 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.

F. Risikofaktoren und Prognose:

Wichtigster Parameter für eine gute Prognose ist ein Therapiebeginn mit NAC innerhalb 8-10 Stunden nach akuter Überdosierung. Ein zu früher Therapieabbruch nach Ingestion grosser Mengen Paracetamol birgt das Risiko der Persistenz toxischer Metabolite nach Therapieende.

Ein evtl. erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität besteht bei Zuständen mit Glutathion-Mangel (schwere Malnutrition, Anorexie, ev. Leberkrankheiten) und/oder vermehrter Bildung des toxischen Metaboliten (chron. Alkoholabusus, induzierende Medikation z.B. chronische Therapie mit Isoniazid, Rifampicin). Die Bedeutung dieser Risikofaktoren wird in der Literatur jedoch kontrovers beurteilt, in den letzten Jahren betrachten viele Autoren den Einfluss dieser Risikofaktoren bei akuter Überdosierung als gering. Die Therapieentscheidung kann gemäss dem Nomogramm erfolgen.



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)

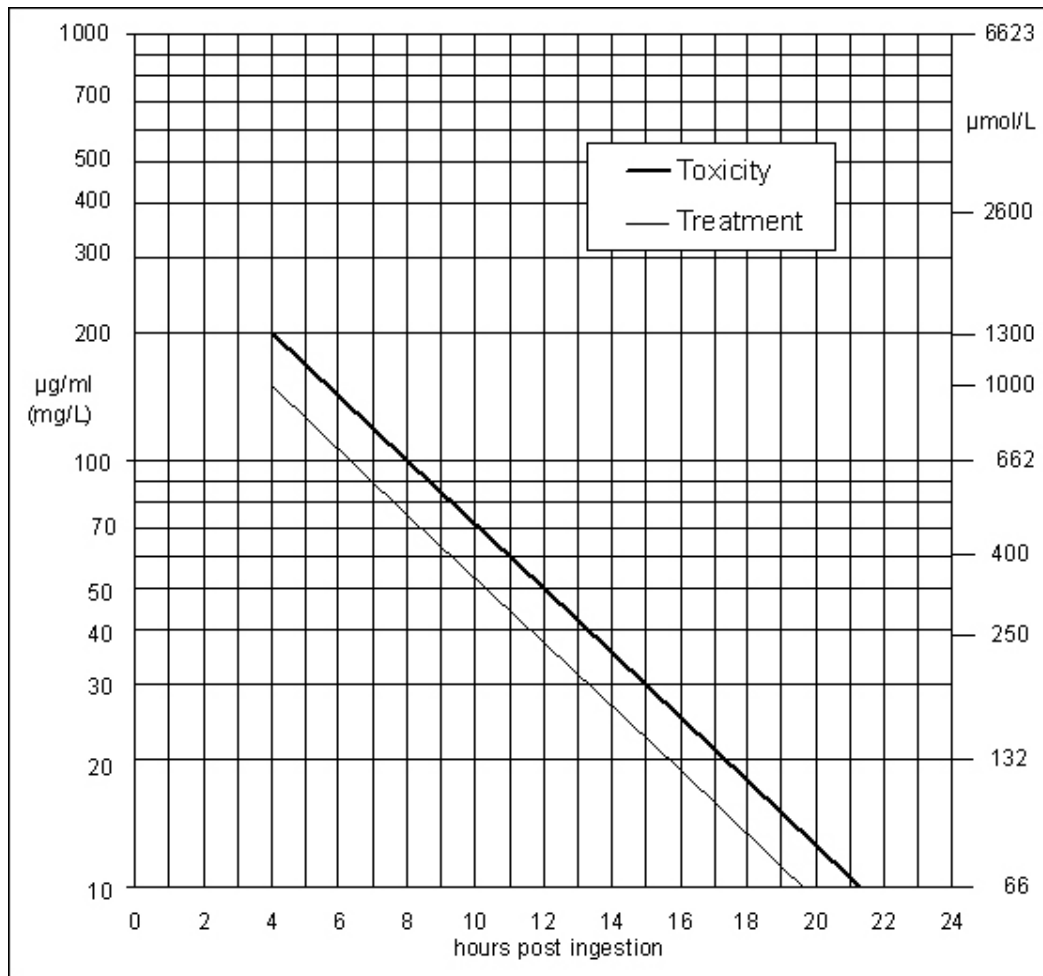
INTRAVENÖS

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



Rumack-Matthew Nomogramm

bei **akuter** Paracetamol- (Acetaminophen-) Vergiftung



Dieses Nomogramm dient zur Risikoabschätzung bei akuten Paracetamol-Überdosierungen. Es ist nur anwendbar bei einer **akuten** Einnahme, bei bekanntem Einnahmezeitpunkt, und für Patienten ohne Risikofaktoren (Lebererkrankung, chronischer Alkoholismus, Induktion des Lebermetabolismus, Malnutrition). Nach Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 62 (suppl): 898-903, 1978.



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. **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.
11. **Bateman** DN., Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. Toxicol Res (Camb). 2019; 29;8(4):489-98.
12. **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.
13. **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.
14. **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.
15. **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.
16. **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.
17. **Makin** AJ, Wendon J, Williams R: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). Gastroenterology 1995; 109: 1907-16.
18. **Bailey** B, McGuigan MA: Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-Acetylcysteine. Ann Emerg Med 1998; 31: 710-5.
19. **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. **Bucvalas** 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: it's 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.

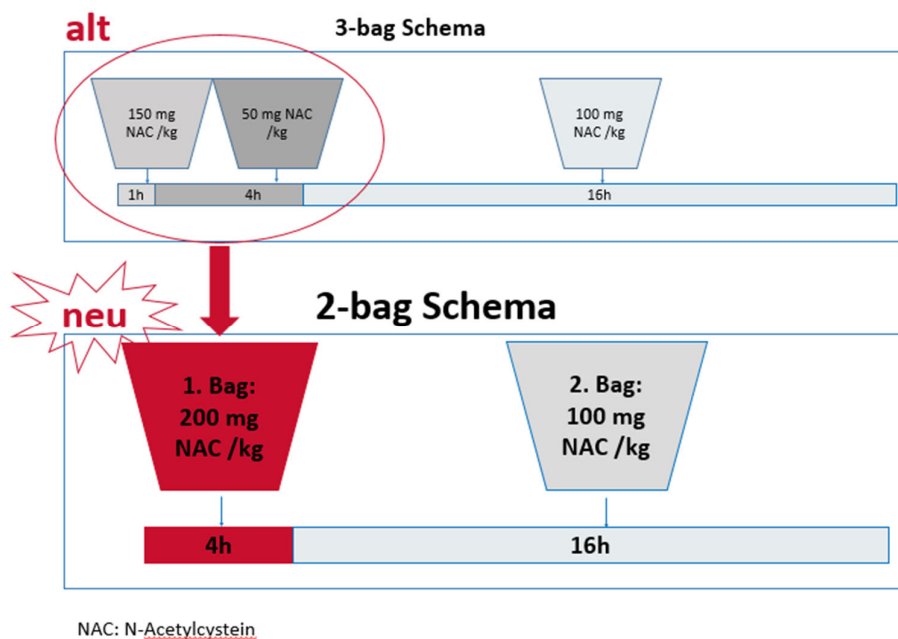
N-Acetylcystein (NAC) - 2-bag Schema

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



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.