

Protocol paracetamoloverdosis volwassenen en kinderen (PO/rectaal/IV)

Disclaimer: De inschatting en behandeling blijft de verantwoordelijkheid van de betrokken arts. Bij twijfel: raadpleeg het Antigifcentrum of uw lokale expert.

Inhoud

1. Algemeen	2
2. Toxiciteit.....	2
2.1. Pathofysiologie.....	2
2.2. Toxische dosis	2
2.3. Types blootstelling.....	3
2.3.1. Acute intoxicatie	3
2.3.2. Gespreide intoxicatie	3
2.3.3. Chronische supra-therapeutische intoxicatie	3
3. Diagnose	4
3.1. Klinisch beeld bij acute intoxicatie: spontaan verloop	4
3.2. Differentiaaldiagnose	4
3.3. Laboratorium	4
3.3.1. Paracetamolconcentratie	4
3.3.2. Overige diagnostiek	5
4. Types overdosissen met indicatiestelling	5
4.1. Acute paracetamoloverdosis	5
4.1.1. Presentatie tussen de 0-8u	7
4.1.2. Presentatie tussen de 8-24u	8
4.1.3 Presentatie > 24 uur na inname.....	9
4.2. Gespreide paracetamol overdosis (over 2-24u)	9
4.3 Patiënten met chronische supra-therapeutische inname	11
4.4. Patiënten met een onbekend innametijdstip/dosis.....	11
4.5. Vertraagde vrijstelling	11
4.6. Intraveneuze overdosis	11
4.7. Zeer hoge dosis paracetamol intoxicaties	12
5. Therapie	12
5.1. Antidotum N-acetylcysteïne	12
5.2. Behandelingsschema	12
5.3. Behandelalgoritme	13
6. INR en NAC.....	13
7. Levertransplantatie.....	14
8. Dialyse	14
9. Specifieke populaties.....	14
9.1. Kinderen ≤ 6 jaar	14
9.2. Intoxicatie bij zwangere vrouwen en borstvoeding	15
9.3. Obesitas	16
10. Bijwerkingen NAC	16
11. Opname	16
12. Psychosociale evaluatie	16
13. Ontslagadvies.....	17
14. Achtergrond.....	17
15 Referenties	18
16. Auteurslijst	19
17. Wijzigingsgeschiedenis	19
Patiënten informatie over paracetamolvergiftiging	20

1. Algemeen

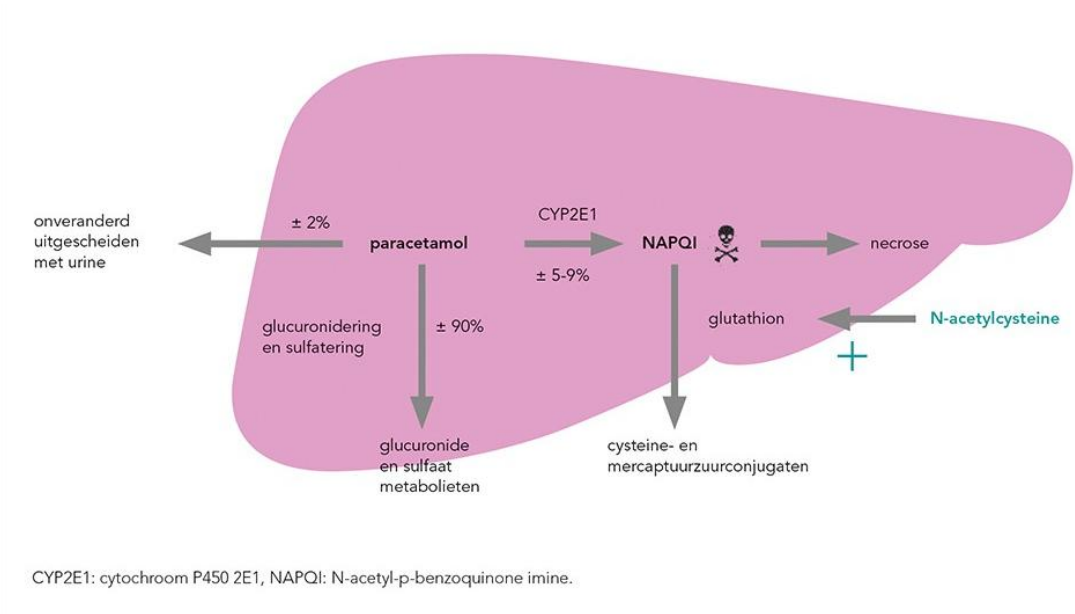
Paracetamol, of acetaminophen in de Angelsaksische literatuur, heeft in therapeutische dosering analgetische en antipyretische eigenschappen, maar geen anti-inflammatoir effect. Het werkt vermoedelijk door een direct effect op de hypothalamus.

Dit protocol beoogt het optimaliseren van de behandeling van paracetamolintoxicaties bij volwassenen en kinderen. Het stroomdiagram laat de behandelende arts toe om de behandeling op een snelle en adequate manier op te starten en op te volgen⁽¹⁾.

2. Toxiciteit

2.1. Pathofysiologie

Bij een overdosering met paracetamol raken de twee belangrijkste levermetabolisatieroutes, glucuronidering en sulfatering, verzadigd. Deze routes zijn normaal gesproken verantwoordelijk voor het grootste deel van het paracetamolmetabolisme. Als gevolg hiervan wordt een grotere hoeveelheid paracetamol verwerkt via een alternatieve route: oxidatie door het cytochroom P450-systeem. Hierbij ontstaat een overmaat aan NAPQI (N-Acetyl-P-BenzoQuinone-Imine), wat toxisch is voor levercellen. Onder normale omstandigheden wordt NAPQI volledig gebonden aan glutathion, waardoor het onschadelijk wordt. Bij een overproductie van NAPQI raakt glutathion echter uitgeput, waardoor het toxische NAPQI onvoldoende gebonden en onschadelijk gemaakt wordt. (Figuur 1).



Figuur 1. Metabolisme paracetamol⁽²⁾

2.2. Toxische dosis

Toxische dosis	>150 mg/kg lichaamsgewicht voor volwassen en kinderen > 75 mg/kg bij risicofactoren
Risicofactoren (niet limitatief) NB1: chronische leverziekte zonder chronisch alcoholgebruik lijkt géén verhoogd risico te geven ⁽³⁾ NB2: patiënten met één of meer van deze risicofactoren kunnen een lage glutathionvoorraad hebben waardoor bij een lage paracetamoldosis- of concentratie hepatotoxiciteit kan optreden, maar duidelijke evidentie hiervoor ontbreekt ⁽⁴⁾	✓ Chronisch alcoholgebruik, leverinsufficiëntie ✓ Patiënten met verminderde glutathionreserves: ondervoeding (anorexia), malnutritie, langdurig vasten ✓ Voornamelijk CYP2E1 inducerende geneesmiddelen: o.a. isoniazide, primidone, fenobarbital, Sint-Janskruid, rifampicine ⁽⁵⁾

Bij een overdosis in kader van (para)suicide, dient over de gerapporteerde dosis steeds gerede twijfel te bestaan, en worden verdere onderzoeken aanbevolen.

Patiënten met extreem hoge dosissen paracetamol(> 30 gram of > 500mg/kg) kunnen zich binnen acht uur na inname presenteren met een veranderd bewustzijn en een metabole acidose met hyperlactatemie. Deze symptomen worden in dat geval veroorzaakt door paracetamol zelf in

plaats van de metabolieten. Dit wordt waarschijnlijk toegeschreven aan mitochondriale dysfunctie en niet aan leverbeschadiging. Een aanpassing van de therapie kan nodig zijn, zie 6.7 ^(3, 6,7).

Indien de patiënt zich presenteert met een co-ingestie met andere medicatie, dienen de wijzigingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek mee in beschouwing genomen worden. Neem bij twijfel contact op met het antigifcentrum of lokale expert.

2.3. Types blootstelling

Intraveneuze overdosering wordt in dit protocol onder een apart hoofdstuk besproken, zie 4.6. De hieronder besproken types en flowcharts zijn van toepassing voor enterale inname. Hieronder worden de orale en rectale toedieningen verstaan.

2.3.1. Acute intoxicatie

Bij acute overdosis is er sprake van een acute inname van een toxische dosis paracetamol over een tijdsperiode van maximaal 2 uur.

2.3.2. Gespreide intoxicatie

Men spreekt van een gespreide overdosis indien de toxische dosis gespreid is ingenomen over een periode van meer dan 2u.

2.3.3. Chronische supra-therapeutische intoxicatie

Van chronische supra-therapeutische overdosis is er sprake wanneer patiënten gedurende een langere periode de aanbevolen doses paracetamol overschrijden voor therapeutische doeleinden. Hieronder valt:

- ≥ 10 g of ≥ 200 mg/kg (afhankelijk van welke waarde het laagst is) gedurende een periode van 24 uur
- ≥ 12 g of ≥ 300 mg/kg (afhankelijk van welke waarde het laagst is) gedurende een periode van 48 uur
- $\geq$ dagelijkse aanbevolen therapeutische dosis (≥ 60 mg/kg/24uur en ≥ 4 g/dag) gedurende meer dan 48 uur bij patiënten met buikpijn, misselijkheid of braken ⁽²²⁾.

3. Diagnose

3.1. Klinisch beeld bij *acute* intoxicatie: spontaan verloop

Stadium 1 (0-24 uur na inname)	Vaak asymptomatisch, eventueel overwegend milde maag- en darmklachten zoals nausea, braken, abdominale pijn. Soms lethargie, bleek, zweten.
Stadium 2 (24-72 uur na inname)	Latente periode. Asymptomatisch. Soms pijn rechterbovenste kwadrant (eerste tekenen van hepatotoxiciteit).
Stadium 3 (48 - 96 uur na inname)	Leverfalen. Symptomen leverinsufficiëntie: nausea, braken, malaise, anorexie, pijn rechterbovenste kwadrant, pijnlijke hepatomegalie, icterus, hypotensie, verstoringen in glucosemetabolisme, stollingsstoornissen, encefalopathie en coma. <i>Klachten zijn meestal na 4-6 dagen maximaal.</i>
Stadium 4 (4-18 dagen na inname)	Herstel of overlijden. Herstel vindt meestal <i>binnen 5-10 dagen</i> plaats, maar kan later optreden bij ernstige intoxicaties. Overlijden ten gevolge van fulminante levernecrose vindt over het <i>algemeen 4-18 dagen na blootstelling</i> plaats. Overlijden is vaak het gevolg van één of meerdere complicaties van multiorgaanfalen zoals: ARDS, sepsis, cardiovasculaire collaps, cerebraal oedeem of bloedingen.

3.2. Differentiaaldiagnose

Niet limitatief dient ook gedacht te worden aan (infectieuze) hepatitis, syndroom van Reye, Amanita phalloides intoxicatie, shocklever en inname van andere hepatotoxische stoffen.

Empirische vroege behandeling met NAC wordt ook aanbevolen voor patiënten die zich presenteren met ongedifferentieerd acuut leverfalen, aangezien paracetamoltoxiciteit de belangrijkste oorzaak van acuut leverfalen is in geïndustrialiseerde landen.

3.3. Laboratorium

3.3.1. Paracetamolconcentratie

- o Kwantitatief voor acute inname over periode < 2 h
- o Kwalitatief voor aanwezigheid bij onbekende of gespreide inname

NB: de spiegel (kwantitatief) kan enkel worden gebruikt bij acute intoxicaties (over < 2 h). *Ter info: UK hanteert inname over < 1 h, andere internationale richtlijnen stellen < 2 h tot <8 h voorop.*

Monsters die minder dan 4 uur na de overdosis zijn genomen, kunnen niet accuraat worden geïnterpreteerd en moeten worden herhaald nadat ten minste 4 uur zijn verstreken na inname.

3.3.2. Overige diagnostiek

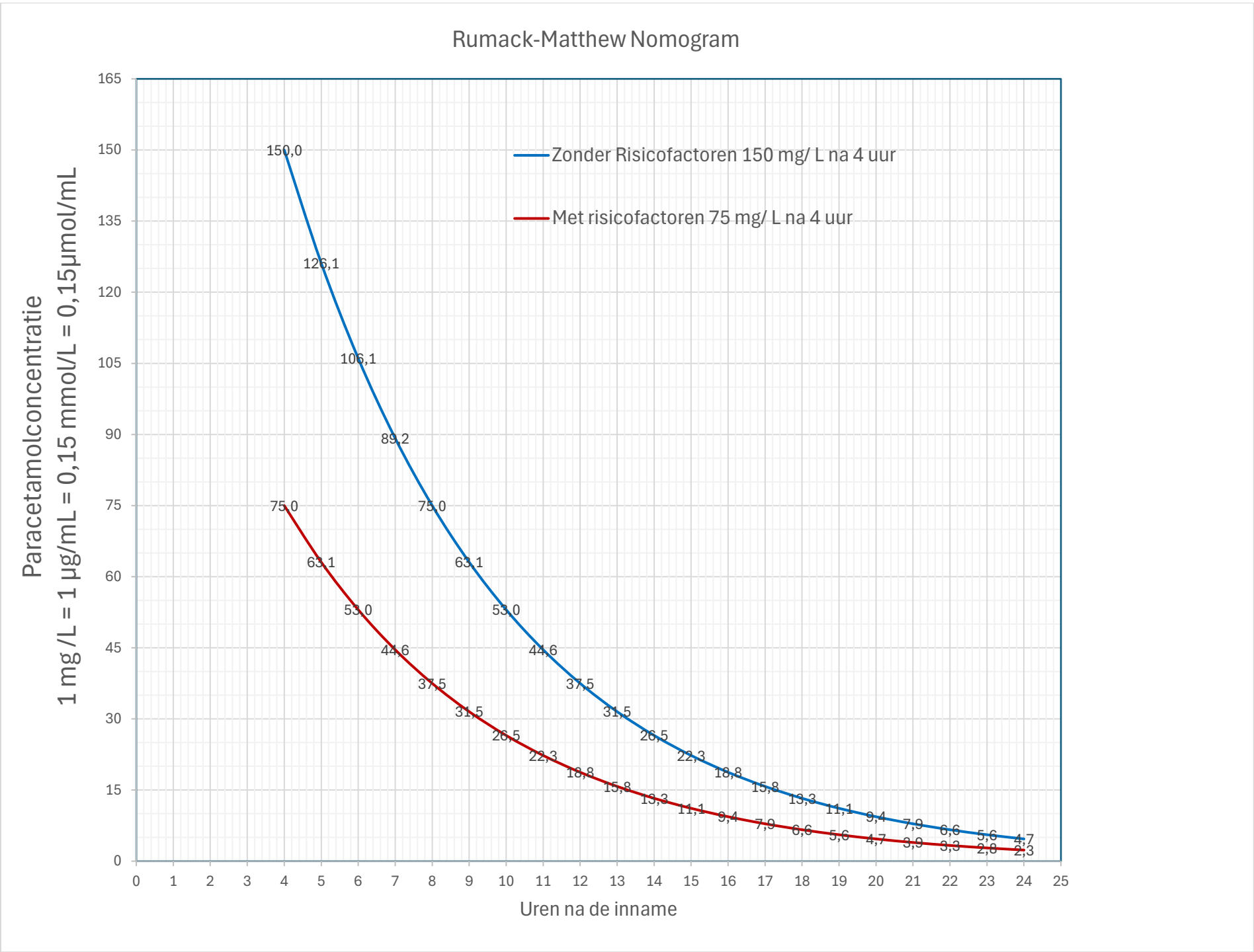
- **Leverenzymen:** verhoging van de serumtransaminases (AST, ALT) kan al 4 uur na inname optreden. Een verdubbeling van de transaminasewaarden na 24 uur duidt op een toegenomen kans op irreversibele leverschade ten gevolge van de paracetamolinnname.
- **INR/ Protrombinetijd (PT):** Soms stijgen PT/INR voordat de leverenzymen gaan stijgen. Let op: NAC kan ook een toename van 15-30 % van de INR veroorzaken, tot maximum INR van 1,3⁽¹⁾, zie ook 5.6. Een sterkere toename van INR of een afname van de PT op dag 3-4 tot meer dan 180 seconden is een indicator voor de hepatotoxiciteit.
- **Nierfunctie:** creatinine, elektrolyten dienen opgevolgd te worden ten opzichte van de baseline gezien ANI kan ontstaan tengevolge van paracetamolintoxicatie.
- **Glycemie:** gezien het risico op hypoglycemie bij ernstige intoxicatie
- **Veneus bloedgas:** pH, pCO₂, HCO₃⁻, lactaat. Patiënten met extreem hoge dosissen (> 30 gram of 500mg/kg) kunnen zich binnen acht uur na inname presenteren met een veranderd bewustzijn en een metabole acidose met hyperlactatemie.

4. Types overdosissen met indicatiestelling

4.1. Acute paracetamoloverdosis

Een acute paracetamoloverdosis wordt gedefinieerd als een totale hoeveelheid die is ingenomen over een tijdsperiode van maximaal 2 uur.

Om te bepalen bij welke paracetamolbloedconcentratie therapie met NAC moet worden gestart, worden nomogrammen gebruikt, gebaseerd op Rumack-Matthew nomogrammen (zie grafiek 1) ⁽¹⁰⁾. Dit zijn grafieken waarop het resultaat van een paracetamolbepaling wordt uitgezet. Als de waarde boven de lijn ligt, wordt de therapie gestart. De lijn begint vanaf 4 uur na inname, omdat de distributie dan volledig is, en loopt door tot 24 uur na inname.



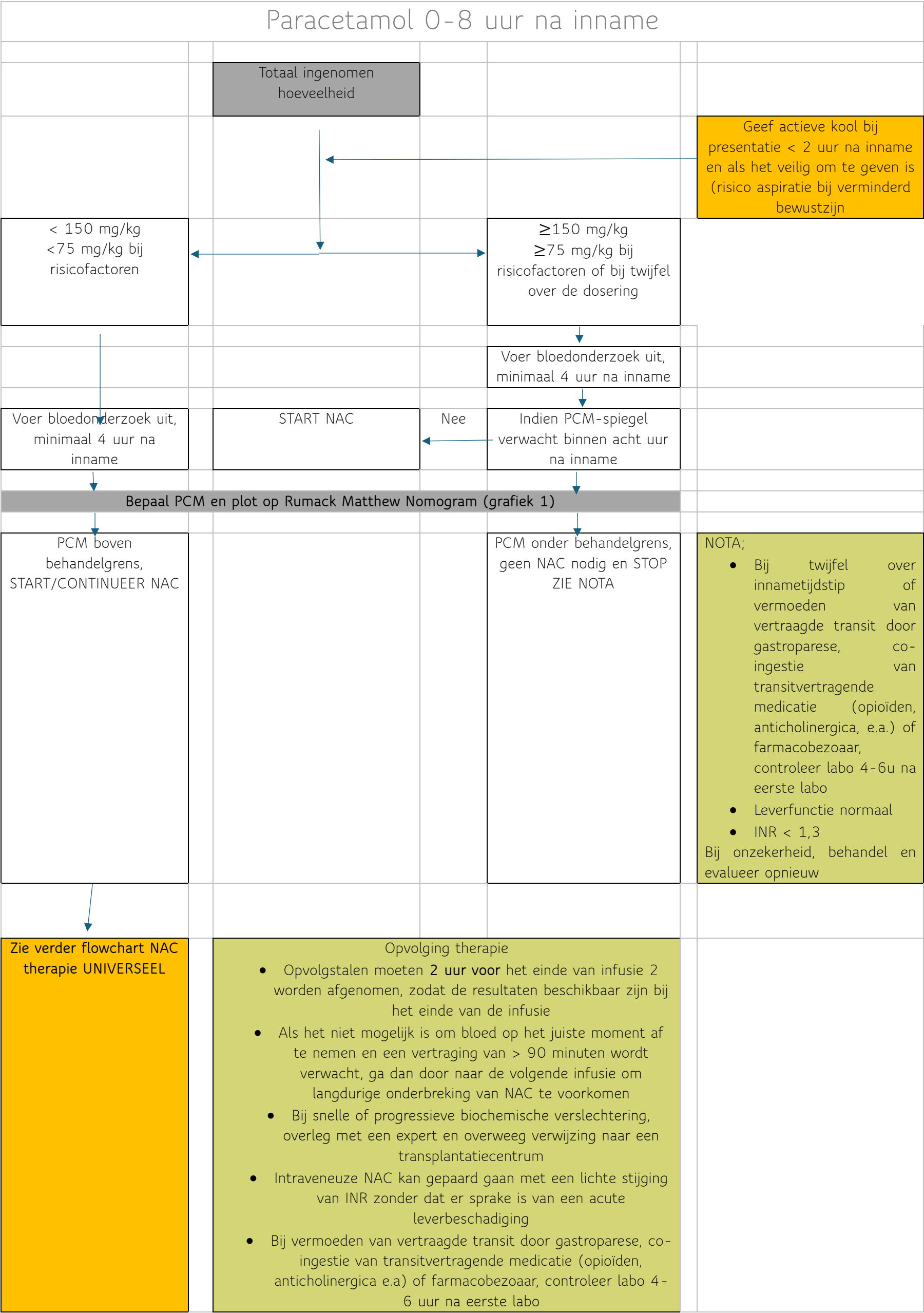
Grafiek 1: Rumack-Matthew nomogram (paracetamol eenheden: 1 mg/L)

Belangrijke bemerkingen:

- *Als er twijfel bestaat over de timing, waardoor onduidelijk is of de paracetamolconcentratie van de patiënt boven of onder de nomogramlijn ligt, wordt de patiënt wél behandeld met NAC. Indien er geen duidelijkheid is over het tijdstip van inname, behandel dan als een gespreide overdosis (zie verder).*
- *Als de patiënt biochemische testen heeft die wijzen op acuut leverletsel (bijv. ALT boven de bovengrens van normaal), geef dan NAC, zelfs als de plasma-paracetamolconcentratie onder de risicolijn op het nomogram ligt (in gevallen van ernstige vergiftiging stijgt de ALT snel en is deze meestal abnormaal bij de eerste presentatie in het ziekenhuis). Een verhoogde ALT kan er ook op wijzen dat de overdosis op een vroeger tijdstip werd ingenomen dan de anamnese suggereert.*
- *Het vermenigvuldigingsproduct van ALT en paracetamolconcentratie kan aanvullend worden gebruikt als risicostratificatie: patiënten met een product van $< 1500 \text{ mg/L} \times \text{IU/L}$ ontwikkelden zeer zelden hepatotoxiciteit. Bij een product van $\geq 1500 \text{ mg/L} \times \text{IU/L}$ wordt alsnog NAC opgestart ⁽¹²⁾.*
- *Patiënten met een chronisch verhoogde ALT hebben mogelijk geen NAC-behandeling nodig als de ALT en INR niet significant zijn veranderd ten opzichte van eerder gedocumenteerde waarden. Deze gevallen moeten worden besproken met het antigifcentrum of lokale expert.*
- *Indien het lichaamsgewicht meer dan 110 kg is, bereken dan het aantal mg NAC/kg als zijnde het gewicht 110 kg (zie rubriek 'speciale populaties').*

4.1.1. Presentatie tussen de 0-8u

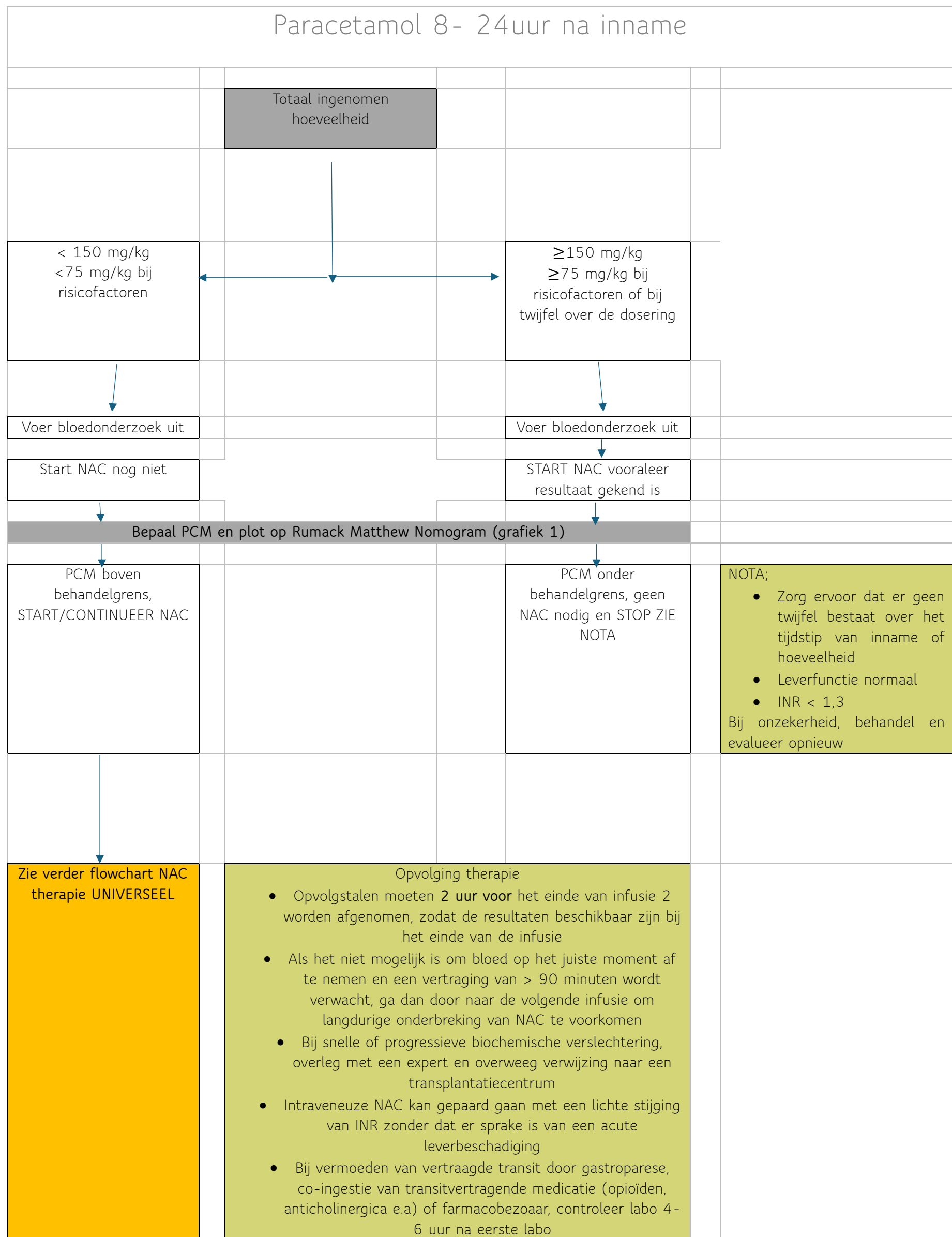
Bij presentatie tussen de 0 en 8 uur na een acute paracetamoloverdosis wordt **stroomdiagram 1** gevolgd. De behandeling moet steeds gestart worden binnen de 8 h na inname om een maximaal protectief effect te bekomen.



Stroomdiagram 1: Acute paracetamoloverdosis 0-8u na inname. NAC = N-acetylcysteïne, PCM = paracetamol concentratie

4.1.2. Presentatie tussen de 8-24u

Bij presentatie tussen 8 en 24 uur na een acute paracetamoloverdosis wordt **stroomdiagram 2** gevolgd.

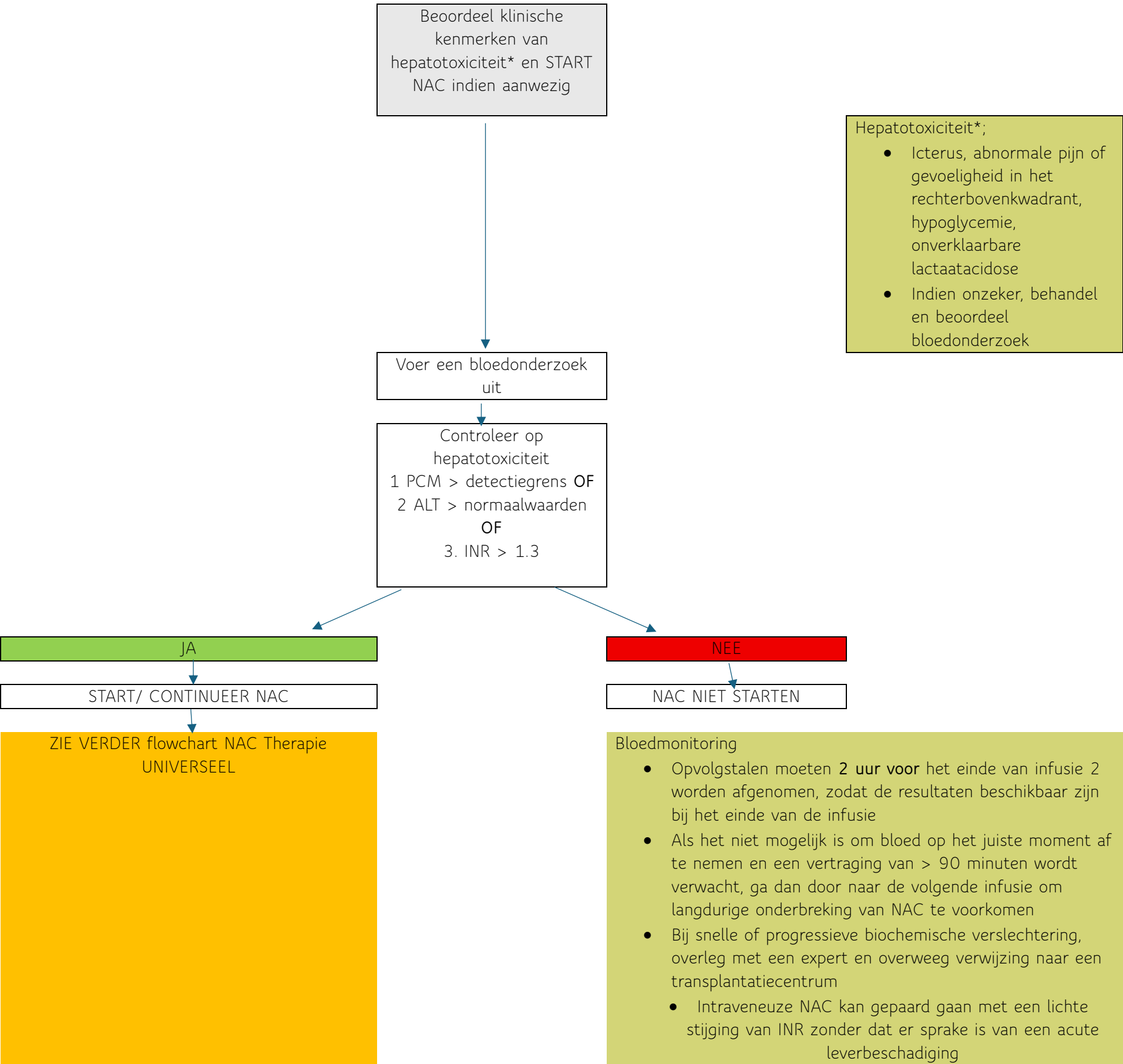


Stroomdiagram 2: Acute paracetamoloverdosis 8-24u na inname. NAC = N-acetylcysteïne, PCM = paracetamol concentratie

4.1.3 Presentatie > 24 uur na inname

Bij presentatie meer dan 24 uur na een acute paracetamoloverdosis wordt **stroomdiagram 3** gevolgd.

Paracetamol > 24 uur na inname



Stroomdiagram 3: Acute paracetamoloverdosis >24u na inname. NAC = N-acetylcysteïne, PCM = paracetamol concentratie

4.2. Gespreide paracetamol overdosis (over 2-24u)

Men spreekt van een gespreide overdosis indien de toxische dosis gespreid is ingenomen over een periode van meer dan 2u.

Bij een mogelijke inname van meer dan 150 mg/kg/d (of 75mg/kg/d bij risicofactoren) gespreid over meer dan 2u, wordt NAC opgestart. Een paracetamolspiegel is hier **kwalitatief** en kan **niet** uitgezet worden op het Rumack-Matthew nomogram. Als er meerdere dagen een milde (<150 mg/kg) overdosis werd genomen, wordt levertoxiciteit ingeschat via labotesten, zie dan 6.3 voor herhaalde supratherapeutische inname.

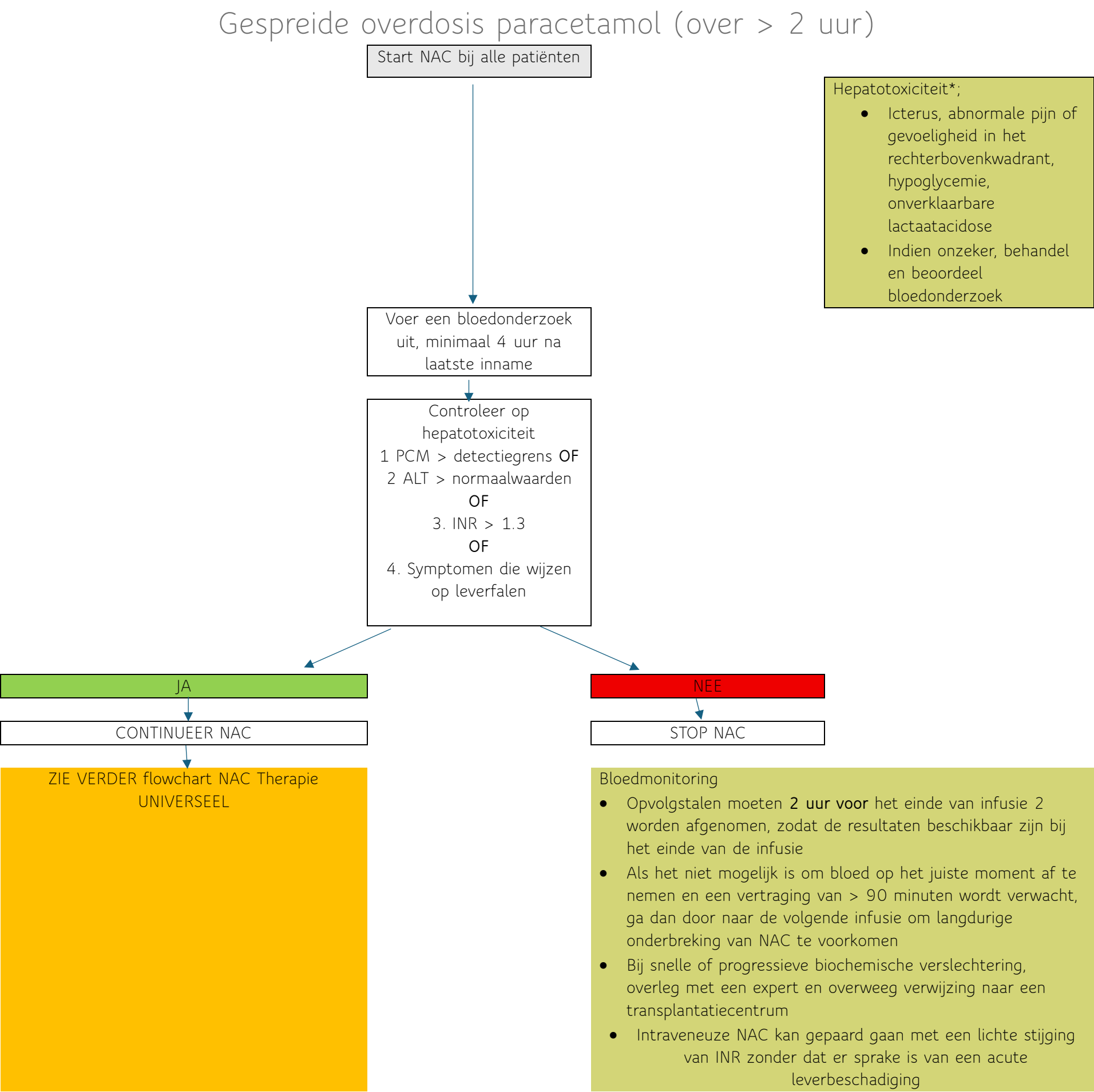
Klinisch significante hepatotoxiciteit bij een gespreide inname van paracetamol is **onwaarschijnlijk** als ten minste 4 uur of meer na de meest recente inname van paracetamol:

- de paracetamolconcentratie niet detecteerbaar is (= lager is dan 5 mg/L), **EN**
- de ALT binnen het normale bereik ligt, **EN**
- de INR is 1,3 of lager, **EN**
- de patiënt geen symptomen die wijzen op leverschade heeft: abdominale pijn of gevoeligheid in het rechterbovenkwadrant, misselijkheid braken, icterus, zieke indruk of veranderingen in de mentale status.

NAC moet bij patiënten die aan alle vier bovenstaande criteria wordt voldaan niet worden opgestart of kan worden gestaakt Geef patiënten advies mondeling en op papier mee (cfr. Infra).

Indien aan één van bovenstaande vier criteria niet wordt voldaan, volg dan het **stroomdiagram 4** voor gespreide paracetamolintoxicatie.

Bij deze presentatie kan er géén gebruik gemaakt worden van het Rumack-Matthew nomogram



Stroomdiagram 4: gespreide paracetamoloverdosis over > 8u. NAC = N-acetylcysteïne, PCM = paracetamol concentratie

4.3 Patiënten met chronische supra-therapeutische inname

Van chronische supra-therapeutische overdosis is er sprake wanneer patiënten gedurende een langere periode de aanbevolen doses paracetamol overschrijden voor therapeutische doeleinden zie 2.3.3.

Bij herhaalde supra-therapeutische inname zijn er meerdere innames gedurende een periode van 24 uur of langer ⁽¹⁾. Serumconcentraties van paracetamol zijn bij chronische overdoseringen vaak binnen het therapeutische bereik, en concentraties correleren niet met toxiciteit zoals bij een acute overdosis. Bijgevolg kan er geen gebruik gemaakt worden van het nomogram. Het belangrijkste is dan het beoordelen van het risico op hepatotoxiciteit a.d.h.v. de ingenomen hoeveelheid en het klinisch beeld en in een tweede fase het laboratoriumonderzoek.

Behandeling starten met NAC:

Indien een maximale dosis meer dan 150 mg/kg (of 75mg/kg bij risicofactoren) binnen eender welke periode van 24 uur is overschreden: controleer bovenstaande labotesten ten minste 4 uur na de laatste inname van paracetamol. Plasmaconcentraties van paracetamol vóór dit tijdstip kunnen niet worden geïnterpreteerd.

Het vermenigvuldigingsproduct van ALT en paracetamolconcentratie kan aanvullend worden gebruikt als risicostratificatie: patiënten met een product van <1500 mg/L x IU/L ontwikkelden zeer zelden hepatotoxiciteit. Bij een product van ≥ 1500 mg/L x IU/L wordt alsnog NAC opgestart ^(4,5).

Acetylcysteïne dient te worden gestart als de patiënt symptomatisch is of de laboresultaten een risico op hepatotoxiciteit aangeven.

Er is weinig risico voor klinisch significante hepatotoxiciteit als ten minste 4 uur of meer na de meest recente inname van paracetamol:

- de paracetamolconcentratie niet detecteerbaar is **EN**
- de ALT binnen het normale bereik ligt, **EN**
- de INR is 1,3 of minder, **EN**
- de patiënt geen klinische kenmerken heeft die wijzen op leverschade: abdominale pijn of gevoeligheid in het rechterbovenkwadrant, misselijkheid braken, icterus, zieke indruk of veranderingen in de mentale status.

Empirische vroege behandeling met NAC wordt ook aanbevolen voor patiënten die zich presenteren met ongedifferentieerd acuut leverfalen, aangezien paracetamoltoxiciteit de belangrijkste oorzaak van acuut leverfalen is in geïndustrialiseerde landen.

Bij deze presentatie kan er géén gebruik gemaakt worden van het Rumack-Matthew nomogram

4.4. Patiënten met een onbekend innametijdstip/dosis

Indien men niet 100% zeker is dat er < 150 mg/kg(/dag) (of 75mg/kg bij risicofactoren) ingenomen is of het tijdstip is onbekend, start NAC en doe de labotesten bij opname.

Het vermenigvuldigingsproduct van ALT en paracetamolconcentratie kan aanvullend worden gebruikt als risicostratificatie: patiënten met een product van <1500 mg/L x IU/L ontwikkelden zeer zelden hepatotoxiciteit. Bij een product van ≥ 1500 mg/L x IU/L wordt alsnog NAC opgestart ⁽¹²⁾.

Bij deze presentatie kan er géén gebruik gemaakt worden van het Rumack-Matthew nomogram

4.5. Vertraagde vrijstelling

Bij een vertraagde opname of vrijstelling door bijvoorbeeld co-ingestie van opiaten of anticholinergica of inname van paracetamol met verlengde werking (niet in België geregistreerd), kan actieve kool tot 4-6u na ingestie worden overwogen ⁽¹²⁾. Het is tevens aangewezen 4 - 6 uur na een eerste bepaling van paracetamol een tweede bepaling te doen. Door de vertraagde opname kan het gebeuren dat de eerste bepaling nog onder de curve zit, maar de tweede er wel boven zit; in dat geval is therapiestart alsnog aangewezen.

Het vermenigvuldigingsproduct van ALT en paracetamolconcentratie kan aanvullend worden gebruikt als risicostratificatie: patiënten met een product van <1500 mg/L x IU/L ontwikkelden zeer zelden hepatotoxiciteit. Bij een product van ≥ 1500 mg/L x IU/L wordt alsnog NAC opgestart ⁽¹³⁾.

4.6. Intraveneuze overdosis

Bij een éénmalige IV-toediening van meer dan de dagdosis van 60 mg/kg wordt behandeling met NAC gestart⁽²³⁾.

4.7. Zeer hoge dosis paracetamol intoxicaties

Bij zeer ernstige overdosissen dient steeds vroegtijdig een staflid urgentiegeneeskunde en/of intensieve zorg te worden betrokken. Bij paracetamol serumconcentraties van 300 mg/L of bij inname van >30 gram of 500 mg/kg paracetamol is er sprake van een zeer hoge overdosis.

In deze gevallen kan het nodig zijn om van de standaardtherapie af te wijken, en wordt beleid steeds besproken met een expert toxicoloog. Onder andere kan de halfwaardetijd van paracetamol verlengd zijn, waardoor actieve kool ook meer dan vier uur na inname kan worden toegediend, en kan een aangepaste therapie (NAC, dialyse, fomepizole) worden overwogen.

5. Therapie

5.1. Antidotum N-acetylcysteïne

NAC (N-acetylcysteïne) werkt als een precursor van glutathion, waardoor de glutathionvoorraad wordt aangevuld en ook als een vervanger ervan door NAPQI rechtstreeks te binden (zie figuur 1). Bovendien stimuleert het de metabole route via sulfatering, wat resulteert in een verminderde productie van NAPQI. Het grootste effect wordt bereikt wanneer de behandeling vroeg wordt gestart, idealiter binnen 8 uur na inname van paracetamol. Latere toediening, zelfs bij bestaande leverschade, is ook nuttig maar minder effectief. De halfwaardetijd van NAC bedraagt ongeveer 6 uur ⁽¹⁹⁾.

5.2. Behandelingsschema

Het vroegere 21-uurs behandelingsschema (Prescott) werd vervangen door het ‘**SNAP Scottish and Newcastle Acetylcystein Protocol (for paracetamol poisoning)**’, omwille van het gunstige veiligheidsprofiel, minder bijwerkingen en een kortere behandelingsduur. ^(8,9). Zie punt 13 voor meer achtergrondinformatie. Tabel 1. Vergelijkt beide behandelingsschema’s.

	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Herhalingsdosis
Prescott 3-dosis schema 21 uur	15-60 min 150 mg/kg in 200 ml in glucose 5%	4 uur 50 mg/kg in 500 ml glucose 5%	16 uur 100 mg/kg in 1000 ml glucose 5%	16 uur 100 mg/kg in 1000 ml glucose 5%
SNAP 2-dosis schema 12 uur	2 uur 100 mg/kg in 200 ml in glucose 5%	10 uur 200 mg/kg in 1000 ml glucose 5%		10 uur 200 mg/kg in 1000 ml glucose 5%

Tabel 1. Vergelijking tussen behandelingschema van Prescott en SNAP

Het is in het SNAP protocol cruciaal dat de behandeling met NAC na 12 uur alleen wordt beëindigd als aan de strikte ‘stopcriteria’ is voldaan.

Indien niet aan deze criteria wordt voldaan, bestaat er een risico op levertoxiciteit en is aanvullende behandeling noodzakelijk. Hierbij wordt nog eens 10 uur NAC toegediend, wat resulteert in een totale behandelduur van minimaal 22 uur (500 mg/kg); en benadert de duur van het eerdere Prescott regime in dat geval.

5.3. Behandelalgoritme

NAC Therapie Universeel Infuus 1: oplaaddosis 100 mg/kg in 2 uur Infuus 2: vervolgdosis 200 mg/kg in 10 uur		SNAP protocol kinderen en volwassenen > 40 kg		
			Eerste infuus	Tweede infuus
		Duur	2 uur	10 uur
		Dosis	100 mg/kg	200 mg/kg
		Infuus	200mL 5% glucose	1000mL 5% glucose
Neem bloed af 10 uur na start NAC = 2 uur vóór einde tweede infuus NAC		SNAP protocol kinderen en volwassenen ≤ 40 kg (zie tabel 3 hoofdstuk specifieke populaties voor kinderen ≤ 40kg)		
			Eerste infuus	Tweede infuus
		Duur	2 uur	10 uur
		Dosis	100 mg/kg	200 mg/kg
		Concentratie NAC in 5% glucose	50 mg/mL	10 mg/mL
PCM < detectiegrens EN INR ≤ 1,3 EN ALT ≤ normaalwaarden EN ALT ≤ dan 200% eerste bloedname	→	JA	→	STOP
NEE	↓			
Continueer SNAP protocol Infuus 3 = herhalingsdosis (bloedonderzoek moet 2 uur voor het einde van infuus 3 worden gecontroleerd)	↓			
INR ≤ 1,3 EN -ALT≤ normaalwaarden OF -ALT< dan 200 % eerste bloedname OF _ALT< 2x normaalwaarde	→	JA	→	Stop
NEE	↓			
Continueer SNAP protocol Infuus 4 = herhalingsdosis, herhaal indien nodig totdat INR ≤ 1,3 of INR daalt twee opeenvolgende bloedmetingen EN INR ≤ 3.0 (bloedonderzoek moet 2 uur voor het einde van infuus 4 worden gecontroleerd)				

Figuur 2. Behandelingsschema NAC universeel

6. INR en NAC

Zowel paracetamoloverdosis als de NAC-behandeling kunnen leiden tot een verhoging van de INR, zelfs zonder dat er sprake is van leverschade.

Patiënten die niet voldoen aan de criteria voor voortzetting van het NAC-schema bij controle labo, maar een lichte verhoging van de INR hebben (met 0,4 of minder) en een normale ALT-waarde, kunnen alsnog in aanmerking komen voor ontslag.

Bij asymptomatische patiënten met een grotere stijging van de INR (met 0,5 of meer) en een normale ALT-waarde en een ondetecteerbare paracetamolspiegel bij controle labo na de tweede infuuszak, wordt therapie met NAC gestopt en moeten INR en ALT na 4 tot 6 uur opnieuw worden gecontroleerd. Na deze observatieperiode van 4 tot 6 uur zonder NAC kan ontslag worden overwogen als aan de volgende criteria wordt voldaan: de INR blijft gelijk of neemt af EN de ALT-waarde is minder dan twee keer de bovengrens van het normale.

Als niet aan deze criteria wordt voldaan, moet de behandeling met NAC worden hervat als derde infuus.

7. Levertransplantatie

Bij een ernstige paracetamolintoxicatie is vroegtijdig overleg met intensieve zorg essentieel, vooral bij tekenen van leverfalen. De King's College Criteria worden gebruikt om patiënten te identificeren die mogelijk een levertransplantatie nodig hebben, steeds in overleg met een hepatoloog en transplantatiecentrum:

- pH < 7.3
- encefalopathie > graad 2 én creatinine > 3.4 mg/dL én INR > 6.5
- lactaat > 3.5 mmol/l bij opname
- lactaat > 3.0 mmol/l 24 uur na inname

Overleg of verwijs in dat geval altijd met een transplantatiecentrum.

8. Dialyse

Als hemodialyse (bij voorkeur intermittente hemodialyse) wordt overwogen om andere redenen dan een paracetamolintoxicatie, is het belangrijk te beseffen dat ook NAC tijdens dialyse wordt verwijderd.

Dialyse kan in overweging worden genomen bij een paracetamolconcentratie > 900 mg/L, in combinatie met een veranderde mentale status, metabole acidose en verhoogd lactaat. In dit specifieke geval moet de onderhoudsdosering van NAC worden verdubbeld. Dit advies is gebaseerd op de aanbevelingen van de [Extripp onderzoeksgroep](#).

9. Specifieke populaties

9.1. Kinderen ≤ 6 jaar

Onderstaande adviezen zijn steeds toe te passen in overleg met een expert toxicologie, echter dient opstart van de standaardtherapie niet uitgesteld te worden bij ernstige of laattijdige (>2 uur) presentaties. Neonati tot 3 maand worden steeds overlegd met een neonatoloog, pediatriesch intensivist en/of expert toxicologie.

- Als bij acute inname (< 2 uur) het kind met zekerheid minder dan 150 mg/kg heeft ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat er ernstige toxiciteit optreedt. Bij afwezigheid van symptomen hoeven ze niet in het ziekenhuis te blijven en zijn er geen verdere onderzoeken nodig. Paracetamol wordt dan wel vermeden in de komende 24 uur.
- De aanpak bij kinderen ≤ 6 jaar, is in grote lijnen dezelfde als deze bij volwassenen. Het belangrijkste verschil is dat er aangeraden wordt om bij deze jonge kinderen die een gespreide supratherapeutische overdosis gedurende meer dan 2 dagen meer dan 100 mg/kg/dag hebben ingenomen toch al paracetamol en ALT/AST te bepalen (bij volwassenen ligt deze grens op 150 mg/kg).
- Voor kinderen met een vermoedelijke inname van > 150 mg/kg: volg het passende stroomdiagram ⁽⁴⁾ als bij volwassenen.
- Bij kinderen (tot 40 kg) wordt dezelfde dosering en toedieningswijze als bij volwassenen gehanteerd. De hoeveelheid intraveneuze vloeistof wordt echter aangepast op basis van gewicht om het risico op vochtoverbelasting te voorkomen (Tabel 2; gebaseerd op Het Kinderformularium, <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/161/acetylcysteine>)

SNAP-protocol	1 ^e infuus			2 ^e infuus		Vervolginfuus (_infusen)	
Geneesmiddel	N-Acetylcysteine (NAC), Lysomucil® = 300mg/3mL						
Infuusduur	2 uur			10 uur		10 uur	
Dosis	100 mg/kg NAC			200 mg/kg NAC		200 mg/kg NAC	
Concentratie infuus	50 mg/mL			10 mg/mL		10 mg/mL	
Bereiding	20 ml= 10mL Lysomucil® + 10 mL van 5% glucose oplossing	40 ml= 20mL Lysomucil® + 20 mL van 5% glucose oplossing	80 ml= 40mL Lysomucil® + 40 mL van 5% glucose oplossing	500 ml= 50 ml Lysomucil® + 450 ml van 5% glucose oplossing	100 ml= 100 ml Lysomucil® + 900 ml van 5% glucose oplossing	500 ml= 50 ml Lysomucil® + 450 ml van 5% glucose oplossing	100 ml= 100 ml Lysomucil® + 900 ml van 5% glucose oplossing
Gewicht	Totaal Volume	Infusiesnelheid		Totaal Volume	Infusiesnelheid	Totaal Volume	Infusiesnelheid
kg	mL	mL/uur		mL	mL/uur	mL	mL/uur
3	6	3		60	6	60	6
4	8	4		80	8	80	8
5	10	5		100	10	100	10
6	12	6		120	12	120	12
7	14	7		140	14	140	14
8	16	8		160	16	160	16
9	18	9		180	18	180	18
10-14	24	12		240	24	240	24
15-19	34	17		340	34	340	34
20-24	44	22		440	44	440	44
25-29	54	27		540	54	540	54
30-34	64	32		64	64	64	64
35-40	74	37		740	74	740	74
Bron ; het Kinderformularium; https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/161/acetylcysteine).							
Kijk bij gewicht naar het totaal volume dat je nodig hebt: 20/40/80 ML of 500/100mL te bereiden							

Tabel 2; Toediening van NAC bij kleine kinderen

9.2. Intoxicatie bij zwangere vrouwen en borstvoeding

- Behandeling met NAC mag niet worden onthouden op grond van zwangerschap. De behandeling van een overdosis paracetamol moet dezelfde zijn als voor de niet-zwangere patiënt ⁽¹³⁾.
- Transplacentair transport van NAC wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Wel leidt een vertraagde start van de behandeling tot een hogere kans op spontane abortus en foetale sterfte. NAC wordt niet als teratogeen beschouwd ⁽¹⁴⁾.
- Berekening van doses: bij zwangere patiënten wordt de toxische dosis paracetamol berekend aan de hand van het gewicht van de patiënt vóór de zwangerschap. De dosis NAC wordt berekend aan de hand van het werkelijke zwangere gewicht van de patiënt tot een maximum lichaamsgewicht van 110 kg.
- Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van acetylcysteïne tijdens het geven van borstvoeding. Om blootstelling van de baby te voorkomen, kunnen moeders die borstvoeding geven overwegen om hun melk gedurende 30 uur na stoppen van therapie met NAC af te kolven en weg te gooien ⁽²⁴⁾.

9.3. Obesitas

Bij elke patiënt die meer dan 110 kg weegt, wordt de toxische dosis en de dosis NAC berekend op basis van een maximum lichaamsgewicht van 110 kg.

10. Bijwerkingen NAC

De meest voorkomende bijwerkingen zijn lichte symptomen zoals nausea, braken en rash, dewelke symptomatisch worden behandeld.

Zelden ziet men een anafylactoïde reactie met urticaria, bronchospasme, angio-oedeem en exceptioneel hypotensie en collaps. Deze anafylactoïde (= geen echte allergie) reacties zijn dosis-gerelateerd maar worden grotendeels gelijkaardig behandeld als een werkelijke anafylaxie. NAC kan na resolutie aan de halve snelheid terug heropgestart worden.

NAC geeft meer kans op bijwerkingen als de paracetamolconcentraties laag of afwezig zijn ⁽²⁰⁾. Bijwerkingen zijn ook waarschijnlijker bij astmapatiënten en patiënten met een familiegeschiedenis van allergie. Een voorgeschiedenis van anafylactoïde reacties is GEEN contra-indicatie voor intraveneuze NAC bij patiënten met een overdosis paracetamol waarbij behandeling met antidotum klinisch geïndiceerd is. Profylactische behandeling met antihistaminica kan in deze situatie worden overwogen.

Behandeling van patiënten die een anafylactoïde reactie op NAC ervaren:

1. Tijdelijk stoppen met NAC. Dit kan het enige zijn dat nodig is.
2. Overweeg een H1-antihistaminicum en eventueel salbutamolaerosol bij bronchospasme. Adrenaline kan noodzakelijk zijn bij ernstige anafylactoïde reactie.
3. Het is essentieel dat het NAC-infuus opnieuw wordt gestart zodra de reactie is uitgewerkt. Overweeg de infusiesnelheid te vertragen (=halveren).
4. Andere therapeutische, supportieve maatregelen op geleide van de klinische toestand van de patiënt.

11. Opname

Het standaard behandelingsprotocol voor NAC kan op elke verpleegafdeling worden opgestart. Tijdens het eerste infuus wordt de patiënt regelmatig gecontroleerd. Gezien de meeste patiënten zich aanmelden op de spoedgevallendienst, zullen de behandelingsschema's daar het meest frequent worden toegediend.

Een transfer naar andere afdelingen kan gebeuren in deze omstandigheden:

- Intensieve Zorg:
 - Ernstige paracetamolverdosis met mogelijke nood aan dialyse of intensieve ondersteuning met invasievere monitoring en doorgedreven orgaanondersteuning (oa. Neuromonitoring, dialyse, vasopressie, ...).
 - Tekenende wijzen op acuut leverfalen: impact op INR en ALT > 10xULN
 - Agressie/ agitatie met nood aan sedatie.
 - Concomitante intoxicatie of pathologie die een IZ-opname vereist.
- UPSIE/EPSIE:

Noodzaak tot psychiatrische evaluatie: na aflopen van behandeling met NAC of somatische vrijgave. Indien nog enkel een laattijdige controlebloedname dient te gebeuren na enige uren, kan transfer reeds overwogen worden. In overleg kan deze bloedname alsnog terug op dienst spoedgevallen gebeuren.
- Gastro-enterologie:

Geanticiperde opname van > 24 h zonder nood aan intensieve zorg.

12. Psychosociale evaluatie

Bij elke niet-accidentele auto-intoxicatie dient een psychiatrische evaluatie en veiligheidsinschatting te worden gedaan.

13. Ontslagadvies

Alle patiënten moet worden gevraagd terug te keren naar het ziekenhuis als ze klachten krijgen van braken, buikpijn en- of icterus.

- Na een éénmalige acute inname van paracetamol waarbij patiënten niet voldeden aan de criteria voor behandeling met NAC, moet paracetamol de eerste 12 uur vermeden worden.
- Wanneer de behandeling met NAC is gestopt volgens het protocol, maar de patiënt een blijvende afwijking in de leverfunctie heeft, wordt verwacht dat de patiënt binnen 2 weken een normale leverfunctie zal hebben. Gedurende deze periode van 2 weken wordt inname van paracetamol best vermeden.
- Patiënten met een normale leverfunctie na behandeling met NAC kunnen de therapeutische paracetamol hervatten.

Geef de patiënt een patiënten-informatieblad (zie bijlage/link). Als de patiënt zich opnieuw aanmeldt na beoordeling en ontslag, behandel die dan zoals bij een nieuwe presentatie.

14. Achtergrond

Het 12-uurs SNAP-protocol met een aangepaste dosering NAC is veilig en effectief gebleken. Dit protocol werd in het Verenigd Koninkrijk ontwikkeld om problemen met bijwerkingen van NAC te verminderen, de behandelduur te verkorten en medicatiefouten met het Prescott-schema te voorkomen. Het SNAP-protocol resulteert onder meer in significant minder bijwerkingen ^(20,21), zoals anafylactoïde reacties en braken, waardoor de behandeling minder vaak hoeft te worden onderbroken.

Daarnaast is het protocol net zo effectief in het voorkomen van leverschade als de eerdere behandelingen met een langere duur en hogere doseringen. Voor patiënten zonder aanwijzingen voor levertoxiciteit is een kortere behandelduur belangrijk, omdat dit leidt tot een kortere ziekenhuisopname. Dit is vooral wenselijk bij patiënten met psychiatrische problematiek. Bovendien zorgt een kortere behandel- en opnameduur voor kostenbesparingen ⁽¹⁵⁾. Het originele SNAP protocol vertrekt van een behandelgrens van 100 mg/kg, waar deze patiënten in het verleden onder het vorige schema niet werden behandeld in landen buiten het VK; er werd besloten om deze behandelgrens momenteel niet over te nemen omdat dit tot teveel onnodige behandelingen zou leiden, gebaseerd op een steekproef in de Belgische setting ⁽²¹⁾. Daarentegen wordt hier alsnog rekening gehouden met risicofactoren, waarbij in deze patiënten een lagere behandelgrens in acht wordt genomen ^(4,5).

15 Referenties

1. Monografie van het [NVIC](#), NVZA. Toxicologie.org. Paracetamol monografie versie 5/ 4 december 2024.
2. van der Meulen M, Movig KLL, Schuinder RJ, Masselink JB, Mian P. De complexe interactie tussen paracetamol en ethanol. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1748.
3. Geneesmiddelen bij levercirrose. Accessed May 15, 2025. <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/paracetamol/>
4. Caparrotta, T. M., Antoine, D. J., & Dear, J. W. (2018). Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. In *European Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 74, Issue 2, pp. 147–160). Springer Verlag.
5. Kalsi, S. S., Wood, D. M., Waring, W. S., & Dargan, P. I. (2011). Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? In *Open Access Emergency Medicine* (Vol. 3, pp. 69–76).
6. Bateman DN. Large paracetamol overdose—Higher dose acetylcysteine is required. *Br J Clin Pharmacol*. 2023; 89(1): 34–38.
7. Chidiac, A. S., Buckley, N. A., Noghrehchi, F., & Cairns, R. (2023). Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 19, Issue 5, pp. 297–317). Taylor and Francis Ltd.
8. Pettie, J. M., Caparrotta, T. M., Hunter, R. W., Morrison, E. E., Wood, D. M., Dargan, P. I., Thanacoody, R. H., Thomas, S. H. L., Elamin, M. E. M. O., Francis, B., Webb, D. J., Sandilands, E. A., Eddleston, M., & Dear, J. W. (2019). Safety and Efficacy of the SNAP 12-hour Acetylcysteine Regimen for the Treatment of Paracetamol Overdose. *EClinicalMedicine*, 11, 11–17.
9. Thanacoody, H. K. R., Gray, A., Dear, J. W., Coyle, J., Sandilands, E. A., Webb, D. J., Lewis, S., Eddleston, M., Thomas, S. H. L., & Bateman, D. N. (2013). Scottish and Newcastle Antiemetic Pre-treatment for paracetamol poisoning study (SNAP). *BMC Pharmacology and Toxicology*, 14.
10. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975 Jun;55(6):871-6. PMID: 1134886.
11. Roberts, D. M., & Buckley, N. A. (2008). Prolonged absorption and delayed peak paracetamol concentration following poisoning with extended-release formulation. *Medical Journal of Australia*, 188(5), 310–311. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb01629>.
12. Yau, C. E., Chen, H., Lim, B. P. Y., Ng, M., Ponampalam, R., Lim, D. Y. Z., ... Ho, A. F. W. (2022). Performance of the paracetamol-aminotransferase multiplication product in risk stratification after paracetamol (acetaminophen) poisoning: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Toxicology*, 61(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2152350>.
13. Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, Archer PG, Rumack BH. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1989 Aug;74(2):247-53. PMID: 2748061.
14. Selden BS, Curry SC, Clark RF, Johnson BC, Meinhart R, Pizziconi VB. Transplacental transport of N-acetylcysteine in an ovine model. *Ann Emerg Med*. 1991 Oct;20(10):1069-72. doi: 10.1016/s0196-0644(05)81354-x. PMID: 1928876.
15. Humphries, C., Roberts, G., Taheem, A., Abdel Kader, H., Kidd, R., & Smith, J. (2023). SNAPTIMED study: Does the Scottish and Newcastle Antiemetic Protocol achieve timely intervention and management from the emergency department to discharge for paracetamol poisoning? *Emergency Medicine Journal*, 40(3), 221–223. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2021-212180>.
16. <https://www.uzgent.be/sites/default/files/2021-06/intox%20paracetamol%20-%20guidelines%20AustrNieuw%20Zeel%202016.pdf>
17. [ACETAMINOPHEN \(PARACETAMOL\) | extrip-workgroup](#)
18. Belgisch antigifcentrum, <https://www.antigifcentrum.be/medische-professionals/artikels-voor-medische-professionals/behandeling-van-paracetamol-intoxicaties>
19. Goldfrank, Lewis R. et al. Goldfrank's toxicologic emergencies, p. 525, New York: McGraw-Hill, ISBN 9780071437639
20. Yarema, M., Chopra, P., Sivilotti, M. L. A., Johnson, D., Nettel-Aguirre, A., Bailey, B., Victorino, C., Gosselin, S., Purssell, R., Thompson, M., Spyker, D., & Rumack, B. (2018). Anaphylactoid Reactions to Intravenous N-Acetylcysteine during Treatment for Acetaminophen Poisoning. *Journal of Medical Toxicology*, 14(2), 120–127. <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0653-9>
21. Bateman, D. N., Carroll, R., Pettie, J., Yamamoto, T., Elamin, M. E. M. O., Peart, L., Dow, M., Coyle, J., Cranfield, K. R., Hook, C., Sandilands, E. A., Veiraiah, A., Webb, D., Gray, A., Dargan, P. I., Wood, D. M., Thomas, S. H. L., Dear, J. W., & Eddleston, M. (2014). Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 78, Issue 3, pp. 610–618). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.12362>
22. Chiew, A. L., Reith, D., Pomerleau, A., Wong, A., Isoardi, K. Z., Soderstrom, J., & Buckley, N. A. (2020). Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Medical Journal of Australia*, 212(4), 175–183. <https://doi.org/10.5694/mja2.50428>
23. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/intravenous-paracetamol-perfalgan-risk-of-accidental-overdose>.

24. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006.2019 Feb 7

16. Auteurslijst

Apr. L. van Mierop, Algemeen Ziekenhuis Groeninge, Kortrijk

Dr. C. Lyphout, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent

Apr. J. Moens, Antigifcentrum, Brussel

Dr. Apr. K. Croes, , Algemeen Ziekenhuis Groeninge, Kortrijk

Dr. K. Anseeuw, Ziekenhuis Aan de Stroom, Antwerpen

17. Wijzigingsgeschiedenis

Patiënten informatie over paracetamolvergiftiging

Je hebt deze brief gekregen omdat je in het ziekenhuis bent beoordeeld en/of behandeld voor een overdosis paracetamol. Nu je bent ontslagen, is het belangrijk om te weten wat dit betekent en waar je op moet letten.

Wat zijn de risico's van paracetamol?

Paracetamol is een veelgebruikte pijnstiller die over het algemeen veilig is. Maar als je er te veel van inneemt, kan het schadelijk zijn voor je lever en in zeldzame gevallen ook voor je nieren.

Wat betekent dit voor mij?

Ons medische team heeft je beoordeeld op basis van je verhaal en bloedonderzoek. Op dit moment bent u in goede gezondheid om naar huis te gaan. Als je bloedwaarden normaal zijn, heb je geen extra risico door de overdosis. Zijn je bloedwaarden niet helemaal normaal? Dan kan het zijn dat je lever nog moet herstellen. In dat geval is het belangrijk om voorlopig geen paracetamol te nemen.

Wat moet ik nu doen?

- Twijfel je of je bloedwaarden normaal zijn? Neem dan contact op met je zorgteam.
- Als je bloedwaarden normaal zijn, hoeft je verder niets te doen. Krijg je toch klachten? Zoek dan zo snel mogelijk medische hulp.
- Vraag je arts of verpleegkundige hoe lang je paracetamol moet vermijden.

Wanneer moet ik onmiddellijk medische hulp zoeken?

Neem **onmiddellijk** contact op met een arts als je de komende dagen een van de volgende klachten krijgt:

- buikpijn, misselijkheid of overgeven;
- gele huid of gele verkleuring van het oogwit;
- verwardheid of extreme slaperigheid;
- moeite om te plassen.

Zijn er gevolgen op lange termijn?

Je bloedonderzoek laat zien dat verdere behandeling niet nodig is. Dat betekent dat er geen blijvende schade aan je gezondheid verwacht wordt.

Vragen of hulp nodig?

Heb je nog vragen over deze paracetamolvergiftiging?

Bel dan(in te vullen door de zorgverlener).

Bel voor dringende medische hulp naar het noodnummer 112.

Heb je in de toekomst vragen over een mogelijke (paracetamol)vergiftiging, neem dan contact op met het Antigifcentrum via 070 245 245.