



SOP Paracetamolintoxikation

Ioanna Istampoulouoglou, Yasmin Schmid

Die Laienwelt glaubt, Paracetamol sei ein harmloses Schmerzmittel. Allerdings stellt die Paracetamolintoxikation die häufigste Ursache eines akuten Leberversagens in den Industriestaaten dar [1]. Dabei erfolgt die Hälfte dieser Intoxikationen akzidentell. Unabhängig von der Ursache ist jedoch ein schnelles Handeln für die Prognose unabdingbar.

ABKÜRZUNGEN

CYP	Cytochrom P450
ESI	Emergency Severity Index
GSH	Glutathion
INR	International Normalized Ratio
i. v.	intravenös
MTS	Manchester Triage System
NAC	N-Acetylcystein
NAPQI	N-Acetyl-p-benzochinonimin
p. o.	per os
RF	Risikofaktoren
SH	Sulfhydryl
ULN	upper limit of normal
WHO	World Health Organization

Einleitung

Epidemiologie

Paracetamol ist das weltweit am häufigsten eingenommene Analgetikum und wird von der World Health Organization (WHO) als Erstlinientherapie bei Schmerzen empfohlen [2]. Aufgrund seiner weiten Verbreitung stellt es somit eine führende Ursache sowohl einer beabsichtigten als auch einer akzidentellen medikamentösen Intoxikation in der Notaufnahme dar. 48% aller Fälle eines akuten Leberversagens in der USA [3, 4, 5] sowie 40–70% in Europa und Großbritannien werden Paracetamol zugeschrieben [6].

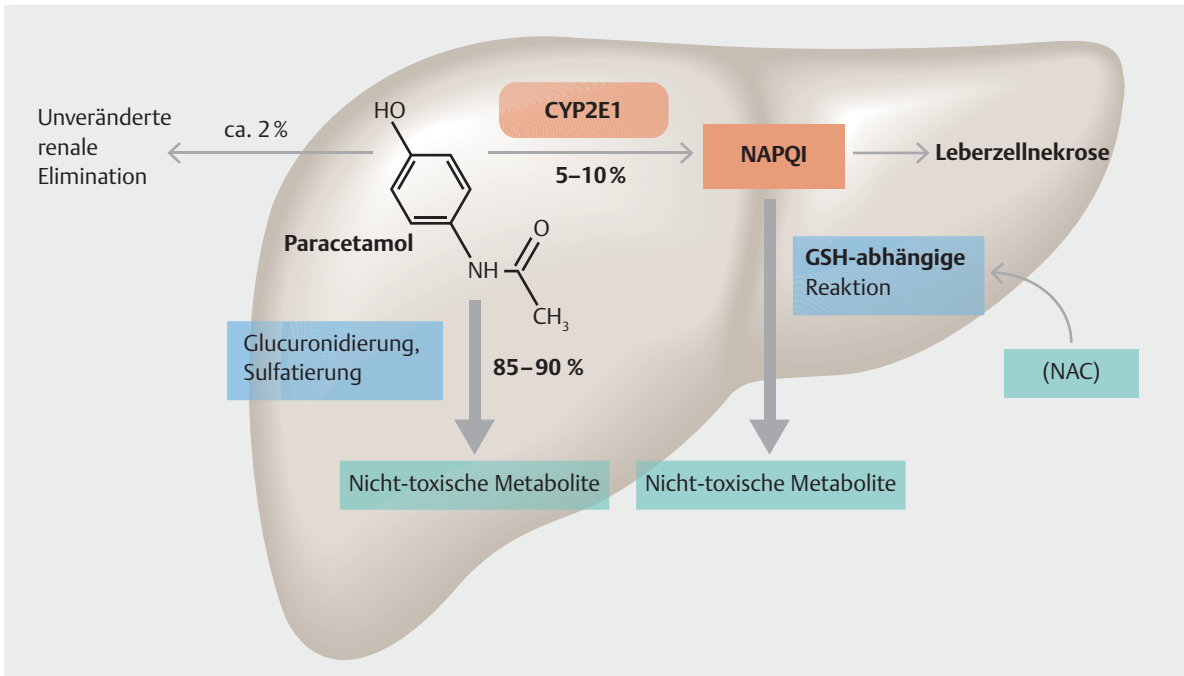
Die therapeutische Dosis für Personen über 40 kg ab 12 Jahren beträgt zwischen 0,5–1,0g pro Verabreichung alle 4–6h mit einer maximalen Tagesdosis von 4g. Seit der Zulassung der 1g-Tabletten 2003 wurde eine stetige Zunahme Paracetamol-bedingter Intoxikationsfälle in der Schweiz beobachtet [7, 8].

Metabolismus

Um den antidotalen Wirkmechanismus des therapeutisch eingesetzten N-Acetylcysteins (NAC) sowie Risikofaktoren (RF) für die Hepatotoxizität zu verstehen, wird im Folgenden der Metabolismus von Paracetamol dargestellt (► **Abb. 1**). Etwa 90% von Paracetamol wird beim Erwachsenen durch Phase-II-Enzyme mit Glucuronat (60–80%) oder Sulfat (20–40%) zu nicht-toxischen, inaktiven Metaboliten konjugiert und über den Urin ausgeschieden. Ein kleiner Teil (5–10%) wird durch Cytochrom-P450-Enzyme (v.a. CYP2E1) zum toxischen, hochreaktiven Zwischenprodukt N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI) umgewandelt. Diese – bei fehlendem Überschreiten der maximalen Tagesdosis – geringe Menge an NAPQI kann rasch durch Konjugation mit endogenem Glutathion (GSH) entgiftet werden. Bei Dosierungen oberhalb des therapeutischen Bereichs kann die Metabolisierung durch Phase-II-Enzyme sehr schnell gesättigt werden, sodass eine erhöhte Paracetamolmenge durch CYP-Enzyme zum toxischen NAPQI umgewandelt wird. Steht nicht genug GSH in der Leber zur Verfügung oder ist der Vorrat an GSH bereits aufgebraucht, kommt es zur kovalenten Bindung von NAPQI an zelluläre Proteine und infolge dessen zu einer Hepatotoxizität [9, 10]. Paracetamol führt also dosisabhängig zu einer Schädigung der Hepatozyten. NAC erhöht zum einen die Synthese und Verfügbarkeit von GSH, zum anderen entgiftet es als SH-Donor (SH = Sulfhydryl) NAPQI durch direkte Bindung und fördert die Bildung ungiftiger Sulfatmetaboliten [11].

Klinischer Verlauf und Stadieneinteilung

Vor allem nach akuter einmaliger Überdosierung zeigt sich ein typischerweise triphasischer Verlauf. Ein rasches Erkennen einer drohenden Toxizität ist wesentlich, allerdings vor allem aufgrund der initial unspezifischen Klinik schwierig. Eine Übersicht über die Stadieneinteilung sowie die entsprechende klinische Manifestation und möglichen Laborbefunde einer Paracetamolintoxikation zeigt ► **Tab. 1**



► **Abb. 1** Pharmakologie und Hepatotoxizität von Paracetamol [3, 12]. CYP2E1: Cytochrom P450 2E1; GSH: Glutathion; NAC: N-Acetylcystein; NAPQI: N-Acetyl-p-benzochinonimin

► **Tab. 1** Stadieneinteilung einer Paracetamolintoxikation [3].

Stadium (Zeit)	Klinik und Laborbefunde
Stadium I (0,5–24 h)	<p>Klinik:</p> <ul style="list-style-type: none"> Asymptomatisch <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> Allgemeines Krankheitsgefühl, abdominelle Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Blässe, Lethargie <p>Labor:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oft normwertige Transaminasen
Stadium II (24–72 h)	<p>Klinik:</p> <ul style="list-style-type: none"> Häufig Schmerzen rechter Oberbauch, Lebervergrößerung Ggf. Oligurie <p>Labor:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anstieg von Transaminasen, Bilirubin (v. a. indirekt), Kreatinin
Stadium III (72–96 h)	<p>Klinik:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ikterus, hepatische Enzephalopathie, Blutgerinnungsstörungen, Foetor hepaticus <p>Labor:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausgeprägter Transaminasenanstieg (1000–10000 U/l), Laktaterhöhung, metabolische Azidose (mit erhöhter Anionenlücke), Anstieg des INR, Hypoglykämie, Ammoniakerhöhung Akutes Nierenversagen mit Anstieg von Kreatinin und Harnstoff, Proteinurie, Hämaturie, granuliert und Epithel-Zylinder im Urinsediment
Stadium IV (4 d–2 Wochen)	Tod oder Erholungsphase

Die **Initialphase** verläuft oft symptomarm mit allgemeinem Krankheitsgefühl und gastrointestinalen Symptomen. Laborchemisch finden sich oft noch normwertige Transaminasen, welche vor allem bei schweren Intoxikationen bereits nach 8–12 h ansteigen können.

In der darauffolgenden **zweiten Phase** kommt es, bei oftmals subjektiver Beschwerdebesserung, zur progredienten Leberschädigung.

Maximale Leberwerterhöhungen werden in der Regel in der **dritten Phase** 72–96 h nach Einnahme erreicht, wobei es zur klinischen Manifestation eines Leberversa-

gens kommen kann. Eine hepatische Enzephalopathie, Ausfall der Syntheseleistung sowie eine metabolische Azidose sind Indikatoren für eine schlechte Prognose (Box Zusatzinfo 1). Begleitend kann es zu einem akuten Nierenversagen kommen, welches selten auch isoliert auftreten kann und in der Regel innerhalb 1–4 Wochen spontan reversibel ist.

ZUSATZINFO 1

Red Flags

- Gerinnungsstörungen (INR >2 nach 24 h, >4 nach 48 h, >6 nach 72 h)
- Kreatininanstieg >200 µmol/l
- Metabolische Azidose (pH <7,3)
- Enzephalopathie
- Hypoglykämie
- Volumenrefraktäre Hypotonie

→ Frühzeitige Evaluation einer Leber-Transplantation

→ Bei Zeichen eines Leberversagens: Letalität 28%, notwendige Lebertransplantation bei 29% der Patienten [6]

Überlebt der Patient die dritte Phase, kommt es ab dem 4. Tag zur letzten und je nach Schweregrad der Überdosierung bis zu mehreren Wochen anhaltenden **Erholungsphase**. Neben der (kumulativ) eingenommenen Paracetamoldosis, dem wesentlichsten bestimmenden Faktor sowohl für die Entwicklung als auch für den Schweregrad der Hepatotoxizität, können weitere RF aggravierend wirken und sollten in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden [1] (► **Tab. 2**).

Erläuterungen

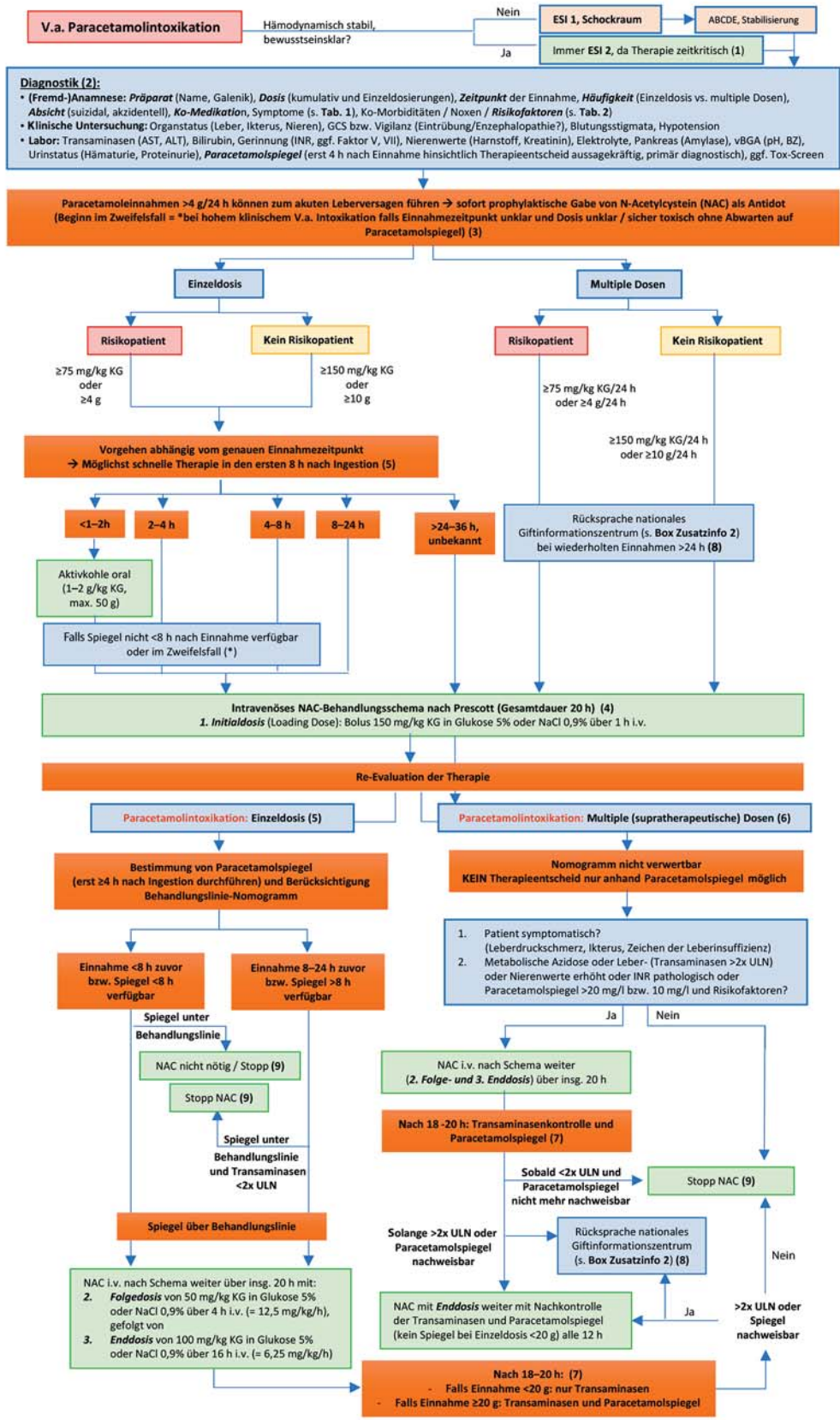
Im Folgenden erläutern wir die wichtigsten Punkte, die im abgebildeten Algorithmus mit den entsprechenden Ziffern markiert sind (► **Abb. 2**). Der Algorithmus bezieht sich auf Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren und legt einen Schwerpunkt auf therapeutische Maßnahmen.

1. Patienten mit V. a. Paracetamolintoxikation sollten bei der Ersteinschätzung mittels eines validierten Ersteinschätzungssystems (z. B. Emergency Severity Index [ESI] oder Manchester Triage System [MTS]) immer als hoch dringlich eingeschätzt werden, da die Therapie zeitkritisch ist (mind. ESI/MTS 2).
2. Zur Bestimmung des Behandlungsprocedures sind v. a. die Dosis, das Zeitintervall seit der Einnahme und die Frequenz der Paracetamoleinnahme (einmalig vs. mehrmalig suprathérapeutische Dosierungen) sowie die Anwesenheit von RF (► **Tab. 2**) entscheidend. Wichtig ist auch die Frage hinsichtlich der Formulierung (Retard-Präparat?) sowie Ko-Ingestion anderer Substanzen. Transaminasen, INR und Kreatinin sollten als Ausgangswerte bestimmt, bei Red Flags (Box Zusatzinfo 1) sollte frühzeitig eine Lebertransplantation erwogen werden. Der Paracetamolspiegel sollte zur Therapieevaluation bei akuter einmaliger Einnahme aufgrund der initialen Resorptionsphase frühestens 4 h nach Intoxikation gemessen werden [11]. Der Paracetamolspiegel mit Interpretation gemäß Nomogramm kann nur bei einmaliger Überdosierung zwischen 4–24 h nach Ingestion zur allfälligen Therapieeinleitung zuverlässig verwendet werden.
3. Hepatotoxizität kann bereits bei einer Paracetamoleinnahme >4 g/d bei vorhandenen, bzw. >8 g/d bei fehlenden RF auftreten. Als Grenzdosen, welche mit Toxizität assoziiert sind und bei deren Überschreiten eine antidotale Therapie eingeleitet werden soll,

► **Tab. 2** Risikofaktoren für erhöhte Paracetamoltoxizität [3, 12, 13, 14].

Pathomechanismus	Risikofaktoren
Glutathion-Depletion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronischer Alkoholkonsum ▪ Mangelernährung ▪ HIV ▪ Zystische Fibrose ▪ Alter >40 Jahre
Verstärkte CYP2E1-Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronischer Alkoholkonsum ▪ Regelmäßige Einnahme von Enzyminduktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Isoniazid, Johanniskraut)
Kompetitoren der hepatischen Glukuronidierung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ z. B. Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Zidovudin, Opioide
Beeinträchtigte Glukuronidierung oder Sulfatierung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbus Gilbert

Fett markiert sind die Risikofaktoren, welche gemäß vorhandener Datenlage in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden sollten.
CYP2E1: Cytochrom P450 2E1



► **Abb. 2** Abklärungs- und Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit Paracetamolintoxikation [11, 13, 15]. Die mit Ziffern markierten Punkte sind im Text erläutert. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; vBGA: venöse Blutgasanalyse; BZ: Blutzucker; ESI: Emergency Severity Index; GCS: Glasgow Coma Scale; INR: International Normalized Ratio; KG: Körpergewicht; NAC: N-Acetylcystein; ULN: upper limit of normal

► **Tab. 3** Vorgehen bei anaphylaktoiden Reaktionen unter N-Acetylcystein-Gabe [11, 13, 16].

Anaphylaktoide Reaktion	Vorgehen
Flush	<ul style="list-style-type: none"> Keine speziellen Maßnahmen → NAC fortführen
Urtikaria	<ul style="list-style-type: none"> Antihistaminika i. v. (z. B. Clemastin) → NAC fortführen
Angioödem oder Bronchospasmus	<ul style="list-style-type: none"> Antihistaminika, Bronchodilatoren (z. B. Salbutamol) und Vorübergehende Pause (1 h bzw. bis Patient asymptomatisch) und Wiederbeginn der NAC-Infusion mit reduzierter Laufrate (50 mg/kg KG über 4 h) oder Therapieumstellung auf perorale Gabe
NAC: N-Acetylcystein	

gelten ≥ 75 mg/kg KG (mit RF) respektive ≥ 150 mg/kg KG ohne RF (oder ≥ 10 g, jeweils kleinere Dosis) [13]. Bei hohem klinischem V. a. Paracetamolintoxikation mit unklarem Einnahmezeitpunkt und sicher toxischer oder unklarer Dosis sollte die Behandlung durch das Abwarten des Paracetamolspiegels nicht verzögert, sondern unverzüglich mit der NAC-Therapie begonnen werden. Der frühe Behandlungsbeginn mit NAC innerhalb 8 h nach akuter Intoxikation stellt den wichtigsten Prognosefaktor hinsichtlich der Entwicklung schwerer Hepatotoxizität dar [17].

4. In diesem Algorithmus wird das intravenöse (i. v.) Prescott-Schema der NAC-Gabe mit einer grundsätzlichen Dauer von 20 h und Gesamtdosis von 300 mg/kg KG gebraucht, da dies am häufigsten verwendet wird. Das orale Dosierungsschema (72 h nach Rumack) scheint allerdings gleich wirksam zu sein [18]. Eine Loading Dose von NAC sollte bei folgenden Patienten verabreicht werden, ohne den Paracetamolspiegel abzuwarten:
- Nach einmaliger Einnahme, falls Vorstellung >8 h oder Spiegel nicht <8 h verfügbar,
 - nach wiederholter Einnahme suprathérapeutischer Dosierungen,
 - bei unklarem Einnahmezeitpunkt und Dosis unklar/sicher toxisch (Zweifelsfall).
- Insbesondere beim initialen Bolus – v. a. falls Gabe über 15 min erfolgt – kann es zu Flush, Urtikaria, Angioödem oder Bronchospasmus kommen. In der Regel sind diese unerwünschten Reaktionen gut behandelbar (z. B. Antihistaminika, Bronchodilatoren, vorübergehende Pausierung, Reduktion Laufrate) und die Gabe sollte nicht abgebrochen werden, da es sich hier um eine anaphylaktoide Reaktion handelt (► **Tab. 3**).
5. Im Fall einer **akuten einmaligen Intoxikation** richtet sich die Therapie in der Regel nach dem Zeitpunkt der Paracetamoleinnahme und dem gemessenen Paracetamolspiegel. Bei früher Vorstellung (<1 – 2 h) sollte bei fehlendem Aspirationsrisiko zusätzlich Aktivkohle (1–2 g/kg KG, max. 50 g p. o.) zur Verminderung der intestinalen Resorption von Para-

cetamol verabreicht werden. Bei Einnahme von Retardpräparaten oder hohen Paracetamoldosen (>25 g) sollte eine repetitive Gabe erwogen werden. Bei Einnahme höherer Dosen (>50 g) sollten Tablettenreste, wenn möglich, innerhalb 4 h nach Intoxikation endoskopisch entfernt werden.

- Bei Präsentation in der Notaufnahme **<8 h** nach der Paracetamoleinnahme wird zur Interpretation der Paracetamolplasmakonzentration (wenn mess- und entsprechend rasch verfügbar) das Rumack-Matthew-Nomogramm mit Risikoeinschätzung der Hepatotoxizität angewandt (z. B. unter <https://www.mdcalc.com/acetaminophen-overdose-nac-dosing> [Stand: 21.08.2021] zu finden). Voraussetzung dabei ist die Kenntnis des genauen Einnahmezeitpunkts. Wenn ein Spiegel innerhalb der ersten 8 h nach Einnahme vorhanden ist, kann dieser bis zur Therapieeinleitung abgewartet werden – insbesondere bei eher geringem klinischem Verdacht einer relevanten Paracetamolintoxikation. Bei einem Spiegel unterhalb der Behandlungslinie ist keine Therapie nötig und kann, falls bereits begonnen, abgesetzt werden.
- Falls die Einnahme der toxischen Paracetamoldosis bereits **>8 – 24 h** zurückliegt, sollte unverzüglich mit NAC begonnen werden. Sind sowohl der Spiegel unterhalb der Behandlungslinie als auch die Transaminasen <2 -fachem oberem Normwert ($2 \times$ ULN), kann NAC abgesetzt werden.
- Für alle Vorstellungen <24 h gilt, dass das gesamte intravenöse Prescott-Schema über mind. 20 h fortgeführt werden sollte, falls der – zwischen 4– 24 h nach Ingestion – bestimmte Spiegel oberhalb der Behandlungslinie liegt. Zu beachten ist, dass eine Hyperbilirubinämie (>10 μ g/ml) einen falsch-hohen Paracetamolspiegel vortäuschen kann [19].
- Liegt eine akute Paracetamolintoxikation bereits **>24 h und <36 h** zurück, sollte bei insgesamt hepatoprotektiver Wirkung trotz reduzierter Wirksamkeit ebenfalls unverzüglich mit NAC begonnen werden [11]. Bei Ingestion >24 h kann das

Nomogramm nicht verwertet werden. NAC sollte erst bei einem Paracetamolspiegel $<10 \text{ mg/l}$ ($= 66 \text{ } \mu\text{mol/l}$) und Transaminasen $<2 \times \text{ULN}$ sowie fehlender Symptomatik abgesetzt werden.

- Bei akuter Intoxikation mit Paracetamoleinnahme **>36 h** vor Präsentation ist kein NAC indiziert, falls die Transaminasen $>2 \times \text{ULN}$ nicht überschreiten.
- 6. Bei einer **wiederholten Einnahme supratherapeutischer Dosierungen** wird Paracetamol repetitiv meist über eine längere Zeit über der maximalen Tagesdosis eingenommen. Im Gegensatz zur akuten einmaligen Intoxikation schließt in diesem Fall ein Paracetamolspiegel unter dem toxischen Bereich eine Überdosierung nicht aus. Somit ist weder das Nomogramm verwertbar noch kann die Therapieentscheidung allein auf dem Spiegel basiert werden. Bei sicher eingenommener toxischer Dosis, klinischen Zeichen eines Leberversagens oder auffälligen laborchemischen Ausgangswerten ($\text{pH} < 7,3$, Anstieg von Transaminasen $>2 \times \text{ULN}$, erhöhtem Kreatinin/INR, ggf. zusätzlich von Paracetamolspiegel) ist unabhängig vom Paracetamolspiegel eine mindestens 20-stündige NAC-Therapie nach komplettem Prescott-Schema indiziert; vor Beendigung ist eine Reevaluation je nach Transaminasen- und Spiegelverlauf nötig [15].
- 7. Kurz vor Beendigung der 20-stündigen Therapie sollte eine laborchemische Kontrolle (v. a. Transaminasen und Paracetamolspiegel) durchgeführt werden. Falls diese unauffällig und der Patient nicht symptomatisch ist, darf NAC gestoppt werden. Tritt unter NAC-Gabe ein leichter bis mäßiger INR-Anstieg ohne weitere Zeichen einer Leberschädigung auf, kann die Ursache eine NAC-bedingte Hemmung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren (v. a. Faktor VII) sein [20, 21]. Anstatt eine einzige Therapiedauer bei allen Patienten anzuwenden, scheint in den letzten Jahren eine sog. patientenadaptierte Therapie, bei der die Entscheidung bez. Therapieabbruch je nach Situation auf einem abgeschlossenen Paracetamol-Metabolismus und nicht mehr ansteigenden Transaminasen basiert, sinnvoll zu sein [22, 23].
- 8. Bei vor Therapieeinleitung unklarer klinischer Situation, in den in Box Zusatzinfo 2 erwähnten Ausnahmesituationen sowie bei laborchemischer Verschlechterung oder progredienter Symptomatik sollte jederzeit eine individuelle Beurteilung durch das nationale Giftinformationszentrum erfolgen [11, 13].
- 9. Vor geplanter Entlassung des Patienten sollte vorgängig immer nochmals die Intention der Einnahme geklärt und ggf. eine psychiatrische Vorstellung initiiert werden sowie eine (ambulante) Verlaufskontrolle (24 und 48 h nach Einnahme) mit INR und Chemogramm gewährleistet sein.

ZUSATZINFO 2

Rücksprache mit der Giftnotzentrale [11]

- Gemessener Paracetamolspiegel kontrastiert mit der anamnestisch berichteten Dosis, d. h. er liegt unerwartet unter der Behandlungslinie
- Hohe eingenommene Paracetamoldosis ($>25 \text{ g}$)
- Multiple supratherapeutische Dosen $>24 \text{ h}$
- Überdosis von retardierten Präparaten
- Gleichzeitige Überdosierung von Substanzen, die die gastrointestinale Motilität beeinträchtigen (Opioide, Anticholinergika)
- Polyintoxikation mit Medikamenten, die einen Bezoar bilden können (z. B. Quetiapin)
- Polyintoxikation mit Einnahme einer großen Gesamtmenge an Medikamenten
- Kinder <12 Jahren

Fazit

- Frühe Antidotgabe ($<8 \text{ h}$ nach Intoxikation) Prognose-entscheidend
- Bei hohem Verdacht unverzügliche Initiierung NAC-Therapie
- Nomogramm nur bei akuter einmaliger Intoxikation, Spiegelbestimmungen $\geq 4 \text{ h}$ und $\leq 24 \text{ h}$ nach Ingestion anwendbar
- Individualisierung der Therapiedauer
- Nach Ingestion hoher Dosen ($>20 \text{ g}$): Risiko persistierender toxischer Metaboliten nach Therapieende bei zu frühem Therapieabbruch
- In unklaren Situationen stets Rücksprache mit dem nationalen Giftinformationszentrum

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Ioanna Istampoulouoglou

2007–2014 Medizinstudium an der LMU München. 2015–2020 Facharzt Ausbildung Allgemeine Innere Medizin. 2021 Fachärztin Allgemeine Innere Medizin. Seit 10/2020 Facharzt Ausbildung Klinische Pharmakologie und Toxikologie Universitätsspital Basel.

Email: ioanna.istampoulouoglou@usb.ch



Yasmin Schmid

Dr. med., 2004–2010 Medizinstudium in Basel, 2011–2021 Facharztausbildung Allgemeine Innere Medizin und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, seit 2020 Stv. Oberärztin Klinische Pharmakologie und Toxikologie sowie Notfallzentrum Universitätsspital Basel.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Yasmin Schmid

Universitätsspital Basel
Notfallzentrum
Petersgraben 2
4031 Basel
Schweiz
Yasmin.Schmid@usb.ch

Literatur

- [1] Yoon E, Babar A, Choudhary M et al. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 131–142 DOI: 10.14218/jct.2015.00052
- [2] Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB et al. Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118: 184–189 DOI: 10.1111/bcpt.12527
- [3] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 587–607 DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.005
- [4] Clark R, Fisher JE, Sketris IS et al. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clin Pharmacol* 2012; 12: 11 DOI: 10.1186/1472-6904-12-11
- [5] Herndon CM, Dankenbring DM. Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2014; 28: 109–116 DOI: 10.3109/15360288.2014.908993
- [6] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A et al. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190–201 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7
- [7] Martinez-De la Torre A, Weiler S, Bräm DS et al. National Poison Center Calls Before vs After Availability of High-Dose Acetaminophen (Paracetamol) Tablets in Switzerland. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2022897 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22897
- [8] Piotrowska N, Klukowska-Rötzler J, Lehmann B et al. Presentations Related to Acute Paracetamol Intoxication in an Urban Emergency Department in Switzerland. *Emerg Med Int* 2019; 2019: 3130843 DOI: 10.1155/2019/3130843
- [9] Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin* 2012; 28: 499–516 DOI: 10.1016/j.ccc.2012.07.006
- [10] Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 525–548 DOI: 10.1016/j.cld.2007.06.006
- [11] Faber K, Reichert C, Rauber-Lüthy C. Merkblatt Akute Paracetamolvergiftung, Tox Info Suisse 08-2020. https://www.toxinfo.ch/customer/files/32/MB-Paracetamol_202010_d.pdf
- [12] Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol* 2015; 89: 193–199 DOI: 10.1007/s00204-014-1432-2
- [13] Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* 2002; 19: 202–205 DOI: 10.1136/emj.19.3.202
- [14] Michna E, Duh MS, Korves C et al. Removal of opioid/acetaminophen combination prescription pain medications: assessing the evidence for hepatotoxicity and consequences of removal of these medications. *Pain Med* 2010; 11: 369–378 DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00811.x
- [15] Faber K, Reichert C, Rauber-Lüthy C. Merkblatt Paracetamolvergiftung: Wiederholte Einnahme, Tox Info Suisse 05-2013. https://www.toxinfo.ch/customer/files/721/MBParacetamol_wiederholt_2013_05_03_d_neues-Logo47.pdf
- [16] Yarema M, Chopra P, Sivilotti MLA et al. Anaphylactoid Reactions to Intravenous N-Acetylcysteine during Treatment for Acetaminophen Poisoning. *J Med Toxicol* 2018; 14: 120–127 DOI: 10.1007/s13181-018-0653-9
- [17] Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319: 1557–1562 DOI: 10.1056/nejm198812153192401
- [18] Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1821–1827 DOI: 10.2146/ajhp060050
- [19] Beuhler MC, Curry SC. False positive acetaminophen levels associated with hyperbilirubinemia. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43: 167–170
- [20] Schmidt LE, Knudsen TT, Dalhoff K et al. Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002; 360: 1151–1152 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11194-9
- [21] Thorsen S, Teisner A, Jensen SA et al. 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: 643–650 DOI: 10.3109/0036510902943262
- [22] Dart RC, Rumack BH. Patient-tailored acetylcysteine administration. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 280–281 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.01.015
- [23] Kociancic T, Reed MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: how long is long enough? *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1052–1059 DOI: 10.1592/phco.23.8.1052.32884

Bibliografie

Notaufnahme up2date 2021; 3: 310–316
DOI 10.1055/a-1543-9158
ISSN 2628-7595
© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany