

# Het subklinische beloop van een paracetamolintoxicatie: valkuil voor patiënt en behandelaar

W.A. VAN LEEUWEN, J.H.M. SCHELLENS, H.E. BECKER, L. DE HAAN,  
R. VAN WESTRHENEN

**SAMENVATTING** Een 24-jarige man had tijdens opname op een psychiatrische afdeling 20 g paracetamol ingenomen. Door zowel arts- als patiëntfactoren werd pas na 60 h therapie met acetylcysteïne gestart, nadat leverwaarden fors afwijkend bleken te zijn. Een paracetamolintoxicatie heeft een lange latentieperiode. Zonder ingrijpen kan er binnen drie dagen ongemerkt ernstige leverschade optreden. Ook na dagen heeft behandeling met acetylcysteïne nog zin.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)6, 555-559]

**TREFWOORDEN** acetylcysteïne, paracetamolintoxicatie

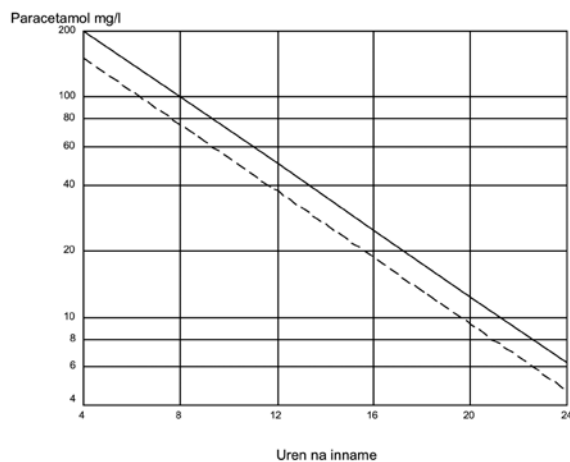
Een paracetamolintoxicatie kan ernstig leverfalen en zelfs overlijden tot gevolg hebben. Een dosis vanaf 150 mg/kg of een inname vanaf 12 g per keer wordt gezien als potentieel hepatotoxisch (Jones 2000; Vale 2007). Een serumspiegel van paracetamol van 200 mg/l, 4 h na inname, voorspelt ernstige leverschade en vereist behandeling (Prescott e.a. 1979). In veel westerse landen is de incidentie van auto-intoxicaties met dit zonder recept te verkrijgen medicijn hoog en zijn deze intoxicaties de hoofdoorzaak van acuut leverfalen (Polson & Lee 2007; Bernal e.a. 2010). Bij een paracetamolintoxicatie is de prognose goed bij tijdig ingrijpen (Prescott e.a. 1979). Toch kan een dergelijke intoxicatie verdraderlijk zijn. Kennis van het beloop van een paracetamolintoxicatie is onontbeerlijk.

Onbehandeld en afhankelijk van de dosering verloopt een paracetamolintoxicatie in vier fases (Chun e.a. 2009; Heard 2008). In fase 1 (de eerste 24 h) treden symptomen op van abdominale pijn, misselijkheid, braken, anorexie en algehele malaise. In fase 2 (24 tot 72 h) treedt leverschade op,

zich uitend in verhoogde leverenzymen, een verhoogd bilirubinewaarde en een verlengde protrombinetijd, terwijl de klinische symptomen kunnen verbeteren of zelfs verdwijnen. In fase 3 (72 tot 96 h) ontstaat leverfalen, zich klinisch uitend in icterus en hepatische encefalopathie, naast terugkerende symptomen van misselijkheid en braken. In deze fase is het risico op sterfte het hoogst. In fase 4 (4 tot 14 dagen) kan herstel optreden. Zonder ingrijpen is de gemiddelde mortaliteit bij een paracetamolintoxicatie circa 5% (Vale 2007).

Behandeling met het antidotum acetylcysteïne binnen 8-10 h na inname voorkomt veelal ernstige leverschade (Prescott e.a. 1979) en verbetert ook de prognose als het binnen 24 h wordt toegediend (Smilkstein e.a. 1988). Binnen dit tijdsinterval kan de arts aan de hand van de paracetamolspiegel met een nomogram volgens Rumack-Matthew (figuur 1) bepalen of toediening van acetylcysteïne geïndiceerd is ([www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org)). Daarbij raadt men aan bij een melding na 8 h na inname direct acetylcysteïne toe te dienen en niet

FIGUUR 1 Nomogram volgens Rumack-Matthew (Rumack & Matthew 1975; Prescott e.a. 1979); indien de paracetamolconcentratie hoger ligt dan de stippellijn, is acetylcysteïne-toediening geïndiceerd (Uit: [www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org))



eerst de spiegel te beoordelen (Wallace e.a. 2002). Behandeling moet worden voortgezet tot de paracetamolspiegel is gedaald tot onder het niveau van 10 mg/l ([www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org)).

Na 24 h zijn de richtlijnen voor het inzetten van een behandeling minder eenduidig. De paracetamolspiegel kan niet meer als indicatie voor het inzetten van behandeling worden gebruikt, aangezien deze na het verstrijken van meer dan 24 h vaak gedaald is onder de waarde van 10 mg/l. Door het langdurig ontbreken van symptomen kan een patiënt menen geen gevolgen te ondervinden van de overdosis en zo onopgemerkt in de potentieel levensgevaarlijke fase 2 terecht komen. Bij een late melding bij een arts neemt de kans op ernstige morbiditeit aanzienlijk toe.

Wij beschrijven een patiënt bij wie een auto-intoxicatie met paracetamol op een psychiatrische afdeling 48 h na inname aan het licht kwam.

#### GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 24-jarige Nederlandse man met een blanco psychiatrische en somatische voorgeschiedenis, werd vanwege een psychotisch toe-standsbeeld vrijwillig opgenomen op een psychia-

trische afdeling van een academisch ziekenhuis. Patiënt werd sinds twee maanden behandeld met het antipsychoticum aripiprazol in een dosering van 10 mg per dag. Bij opname gaf patiënt aan suïcidale gedachten te hebben.

Na een week opname nam patiënt onopgemerkt op een avond 40 tabletten paracetamol van 500 mg in. Vervolgens viel hij in slaap en werd ongeveer een uur later wakker omdat hij moest overgeven. Er werden geen pillen in het braaksel gezien. De dagen erna was hij wat misselijk en moest een paar keer braken; er waren geen andere klachten. Pas na twee dagen meldde patiënt het voorval. De dienstdoende arts in opleiding tot psychiater constateerde bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen en schatte, gezien de vertraging van 48 h en het braken na inname, de toxiciteit van de overdosis laag in en dacht dat toediening van een antidotum niet meer zinnig was. Er werd een nacht afgewacht.

De volgende ochtend werd een niet zieke, maar wel licht icterische en iets versufte man aangetroffen. Bij laboratoriumbepalingen bleken er aanzienlijke leverenzymstijgingen aanwezig te zijn, te weten: aspartaat-aminotransferase (ASAT): 2099 U/l (normaalwaarde: 0-40 U/l); alanine-aminotransferase (ALAT): 4265 U/l (normaalwaarde: 0-34 U/l); alkalische fosfatase: 126 U/l (normaalwaarde: 40-120 U/l); totaal bilirubine: 105 µmol/l (normaalwaarde: 0-17 µmol/l). De protrombinetijd was verlengd met 19,1 s (normaalwaarde: 10-13 s). Tevens was de paracetamolspiegel circa 60 h na inname nog detecteerbaar, namelijk 6 mg/l.

Hierop werd besloten patiënt per direct op te nemen op de afdeling Interne Geneeskunde en intraveneus acetylcysteïne te starten. In de avond waren de transaminasewaarden verder verhoogd: ASAT: 4722 U/l en ALAT: 8992 U/l. De protrombinetijd bereikte een maximum van 21,5 s. De paracetamolspiegel was gedaald naar 3 mg/l en was de volgende ochtend niet meer aantoonbaar. De acetylcysteïne-infusie werd hierna nog 24 h gecontinueerd, waarna een duidelijke daling van de leverenzymen werd gezien. Na 4 dagen op de afdeling Interne Geneeskunde kon patiënt in

goede toestand terug worden geplaatst naar de afdeling Psychiatrie.

Bij terugkeer op de afdeling waren de leverenzymwaarden geheel genormaliseerd: ASAT: 23 U/l; ALAT: 34 U/l. Na een aantal dagen kon de behandeling met het antipsychoticum veilig worden herstart. Patiënt bleef last houden van suïcidale gedachten. Hij had echter spijt van zijn daad en was geschrokken. Als motivatie voor zijn actie noemde patiënt gevoelens van somberheid, er leek niet gehandeld te zijn vanuit psychotische gedachten. Hij gaf te kennen niet te hebben geweten dat een dergelijke daad potentieel dodelijk kan zijn en dit was dan ook de hoofdreden waarom hij de inname van een overdosis paracetamol niet eerder had gemeld. Leverenzymwaarden werden de maanden erna gevolgd en waren niet afwijkend.

## DISCUSSIE

### *Vertraging bij casus*

In deze casus hebben zowel patiënt- als artsfactoren gezorgd voor een uitstel van behandeling bij een paracetamolintoxicatie, een situatie waarin het belangrijk is zo snel mogelijk in te grijpen om de kans op ernstige morbiditeit en sterfte te reduceren (Gow e.a. 1999). Bij zowel arts als patiënt speelde onwetendheid over het beloop van de intoxicatie een rol: de klinische toestand van de patiënt na twee dagen gaf geen reden tot onrust. De dienstdoende arts was daarnaast in de veronderstelling dat toediening van acetylcysteïne na 48 h niet meer werkzaam is. Verder heeft het anamnestiche gegeven dat patiënt kort na inname had gebraakt misleidend gewerkt.

### *Behandeling*

De werking van acetylcysteïne berust op het feit dat het de voorraad glutathion in de lever aanvult. Een deel van paracetamol wordt via cytochrom P450 omgezet in het reactieve radicaal N-acetylparabenzochinonimine. Dit heeft een sterke affiniteit met glutathion en wordt door bin-

ding met deze tripeptide gedetoxificeerd. Wanneer een overdosis paracetamol de hoeveelheid glutathion verzaagt en hiervan nog slechts 30% in ongebonden vorm aanwezig is, kan acute levercelnecrose ontstaan ([www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org)). Om lever schade (deels) te voorkomen moet men het antidotum binnen 24 h toedienen, voordat fase 2 wordt bereikt.

Studies laten zien dat acetylcysteïne ook na 24 h een gunstig effect heeft (Harrison e.a. 1990; Keays e.a. 1991; Makin e.a. 1995), hoewel het bewijs hiervoor omstreden is (Jones 2000). Een theorie achter het werkingsmechanisme van dit antidotum in een later stadium is gestoeld op het wegvangen van vrije radicalen (Jones 2000). Bij controversie over de werkzaamheid is het van belang dat toediening van acetylcysteïne in een latere fase van paracetamolintoxicatie veilig wordt geacht. Als bijwerking zijn anafylactische reacties beschreven die in minder dan circa 3% van de gevallen optreden, indien acetylcysteïne in een correcte dosering wordt toegediend. Deze bijwerking is over het algemeen goed te behandelen ([www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org)). Aangeraden wordt dan ook om acetylcysteïne óók toe te dienen bij een patiënt die zich meldt met een paracetamolintoxicatie na 24 h, indien leverbiochemische laboratoriumwaarden afwijkend zijn (Wallace e.a. 2002).

We kunnen niet vaststellen of we bij onze patiënt blijvende leverschade of -falen hebben voorkomen door alsnog therapie te starten. Gezien de leverschade die al was ontstaan en de nog detecteerbare paracetamolspiegel lijkt de patiënt risico te hebben gelopen op leverfalen. Het feit dat de leverschade direct in remissie ging na toediening van acetylcysteïne suggereert werkzaamheid van dit middel zelfs bij toediening 60 h na inname van een overdosis paracetamol.

## CONCLUSIE

Paracetamol is een middel dat makkelijk te verkrijgen is. Ook op een psychiatrische afdeling moet men bedacht zijn op de mogelijkheid dat hiermee een tentamen suïcidii gepleegd wordt.

Symptomen van misselijkheid en braken bij een patiënt met suïcidale ideaties kunnen artsen en verpleegkundigen alert maken op de mogelijkheid van een auto-intoxicatie met paracetamol. Vooral van belang is te onderkennen dat een paracetamol-intoxicatie een sluipend beloop heeft en dat klinische symptomen zelfs tot twee dagen na inname afwezig kunnen zijn, terwijl er toch ernstige lever schade kan ontstaan. Bij een late presentatie dient men direct bloed af te nemen en bij afwijkende spiegels van leverenzymen dient men acetylcysteïne toe te dienen. Acetylcysteïne lijkt naast de werking als antidotum in de acute fase ook bij late toediening effect te hebben bij een paracetamol-intoxicatie.

## LITERATUUR

- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.
- Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 342-9.
- Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW. Paracetamol overdose in a liver transplantation centre: An 8-year experience. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 817-21.
- Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 2008; 359: 285-92.
- Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJM, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572-3.
- Jones AL. Recent advances in the management of late paracetamol poisoning. *Emerg Med* 2000; 12: 14-21.
- Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJM, Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; 303: 1026-9.
- Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109: 1907-16.
- Polson J, Lee WM. Etiologies of acute liver failure: location, location, location! *Liver transpl* 2007; 13: 1362-3.
- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ* 1979; 2: 1097-100.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871-6.
- Smilkstein MJ, Knapp HL, Kulig KW, Rumack BH. 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: 1557-62.
- Vale A. Paracetamol (acetaminophen). *Medicine* 2007; 35: 643-5.
- Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* 2002; 19: 202-5.

## AUTEURS

WIEKE VAN LEEUWEN, ten tijde van het schrijven van dit artikel coassistent, Universiteit van Amsterdam; thans: arts in opleiding tot psychiater, AMC, Amsterdam.

JAN SCHELLENS, hoogleraar Klinische Farmacologie, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

HISKE BECKER, psychiater, afdeling Vroege Psychose, AMC, Amsterdam.

LIEUWE DE HAAN, hoogleraar Psychotische stoornissen, afdeling Vroege Psychose AMC, Amsterdam.

ROOS VAN WESTRHENEN, klinisch farmacoloog, arts in opleiding tot psychiater, AMC, Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. Roos van Westrhenen, Zorglijn Acute stoornissen, AMC, afd. Psychiatrie, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam.

E-mail: r.vanwestrhenen@amc.uva.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-9-2011.

## SUMMARY

The subclinical course of a paracetamol intoxication: pitfall for patient and clinician –  
W.A. van Leeuwen, J.H.M. Schellens, H.E. Becker, L. de Haan, R. van Westrhenen –

*A 24-year-old man took 20 grams of paracetamol during a hospital stay in the department of psychiatry. It was not until 60 hours later that therapy with acetylcysteine was initiated. Paracetamol intoxication has a long latency period. If there is no intervention, severe hepatic damage can develop within three days. Even after a few days have passed it is still advisable to start treating the patient with acetylcysteine.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)6, 555-559]

**KEY WORDS** acetylcysteine, paracetamol intoxication