

Akute Paracetamol-Intoxikation

Klinik, Diagnostik und Therapie

Katrin Faber, Christine Rauber-Lüthy, Hugo Kupferschmidt, Alessandro Ceschi

Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich

Quintessenz

- Die Überdosierung mit Paracetamol zählt zu einer der häufigsten medikamentenbedingten Vergiftungen.
- Sowohl in suizidaler als auch therapeutischer Absicht (supratherapeutische Dosen) eingenommen, kann diese Intoxikation schwere bis lebensbedrohliche Folgen, vor allem ein fulminantes Leberversagen, haben.
- Das frühzeitige Erkennen einer potentiell toxischen Wirkung, Kenntnisse der Diagnostik und deren Grenzen sind entscheidend für eine adäquate und differenzierte Therapie.
- Eine Therapieentscheidung ist bei akuter einmaliger Überdosierung und bekanntem Einnahmezeitpunkt zuverlässig mit dem Rumack-Matthew-Nomogramm möglich.
- Mit N-Acetylcystein existiert ein etabliertes Antidot, das die Morbidität und Mortalität erheblich senkt.

Einführung und Epidemiologie

Paracetamol fand seit den 1950er Jahren zunächst in den USA, kurz darauf auch in Europa, verbreitete Verwendung. Erstaunlicherweise gab es erst in den 1970er Jahren Berichte über hepatotoxische Effekte und erste schwere und fatale Fälle mit Überdosierungen.

Heute gehört Paracetamol zu einem der meistverkauften Analgetika und Antipyretika. Es wird in Europa und den USA häufig bei Suizidversuchen verwendet [1]. In den USA ist die Paracetamol-Intoxikation eine der führenden Ursachen des akuten Leberversagens [2–4]. Jährlich kommt es dort zu über 100 000 Fällen mit Überdosierungen, im Durchschnitt kommt es zu mehr als 450 Todesfällen pro Jahr [1, 5].

Auch in der Schweiz ist Paracetamol ein weit verbreitetes und rezeptfrei erhältliches Schmerzmittel. Die Beratungen des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums (STIZ) zu Überdosierungen mit Paracetamol verdoppelten sich zwischen 1995 und 2008 von 476 auf 967 pro Jahr, obwohl die Beratungstätigkeit in der gleichen Zeit insgesamt nur um 12% zunahm. In knapp 40% waren Kinder betroffen. 95% der Überdosierungen waren akute Einnahmen, über 50% waren suizidal motiviert, der Rest akzidentell. Obwohl Paracetamol im STIZ etwa 10% aller Anfragen zu Medikamentenvergiftungen ausmacht, sind schwere oder tödliche Verläufe selten. Die Möglichkeit lebensbedrohlicher Verläufe darf jedoch auf keinen Fall ausser Acht gelassen werden.



Katrin Faber

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Pharmakologie

Therapeutische Wirkung

Paracetamol ist ein Analgetikum und Antipyretikum mit schwacher peripherer antiinflammatorischer Wirkung. Die Analgesie wird bei einer Plasmakonzentration von rund 10 µg/ml und die antipyretische Aktivität bei 4–18 µg/ml erreicht [6].

Der Wirkmechanismus ist bis heute nicht vollständig geklärt, die Hypothese der therapeutischen Wirkung ist die Hemmung der zentralnervösen Cyclooxygenase (COX-2) und der membrangebundenen Prostaglandin-H-Synthase-1 und -2 (PGHS) in Endothelzellen und Neuronen [6, 7].

Pharmakokinetik

Die orale Resorption erfolgt rasch und fast vollständig. Die maximale Plasmakonzentration wird bei therapeutischer Dosierung nach 45–75 Minuten erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit ist hoch im Gegensatz zur rektalen, bei der die Resorption weniger effektiv und sehr variabel ist. Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen bei 8–32 µg/ml [6]. Die maximale Plasmakonzentration kann abhängig von Nahrungsaufnahme und Koingestion von Opioiden und anticholinerg wirkenden Substanzen verzögert sein [8].

Paracetamol diffundiert passiv in alle Gewebe mit einem Verteilungsvolumen von 1 l/kg. Es passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta und kann damit auch beim Fetus zur Hepatotoxizität führen. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt lediglich 2% derjenigen des mütterlichen Plasmas.

In therapeutischer Dosierung beträgt die Eliminationshalbwertszeit 1–3 Stunden, nach einer Überdosis kann sie bis auf 12 Stunden ansteigen.

Metabolismus

Obwohl Paracetamol zu über 20 Metaboliten umgesetzt wird, sind klinisch lediglich drei Hauptabbauwege relevant. Über 90% wird im Zytosol der Hepatozyten über Phase-II-Reaktionen zu nicht-toxischen Konjugaten metabolisiert und renal eliminiert. Bei Erwachsenen überwiegt die Glukuronidierung durch UDP-Glukuro-

Abkürzungen

CAR	constitutive androstane receptor
MPT	mitochondrial permeability transition
NAPQI	N-Acetyl-p-benzoquinonimin
PXR	pregnane X receptor
VEGF	vascular endothelial growth factor
STIZ	Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum

nyltransferasen (UGT1A6), dagegen überwiegt bei Kindern bis etwa zehn Jahre die Sulfatierung. Ein kleiner Anteil (<5%) unveränderter Ausgangssubstanz und klinisch nicht relevante Metaboliten werden im Urin gefunden. Der Rest (5–10%)

Paracetamol-Plasmaspiegel sollten nicht früher als vier Stunden nach einer einmaligen Überdosierung abgenommen werden

wird über membrangebundene Hämoproteine des Cytochrom-P450-Systems (v.a. CYP2E1) zum toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQI)

oxidiert (Phase-I-Reaktion). NAPQI ist hochreaktiv und wird rasch durch Konjugation mit intrazellulärem Glutathion inaktiviert und biliär als Mercaptursäure und Cystein-Konjugate ausgeschieden.

Pathogenese des akuten Leberversagens

Paracetamol schädigt die Hepatozyten dosisabhängig [9]. Paracetamol selbst ist nicht toxisch, der Zellschaden wird durch den instabilen Metaboliten (NAPQI) verursacht, der normalerweise in geringen Mengen entsteht und rasch durch Glutathion konjugiert und damit entgiftet wird. Nimmt die oxidative Metabolisierung zu, reduziert sich der Glutathion-Vorrat, bei Verlust von etwa 70–80% kann der reaktive Metabolit zur Hepatotoxizität führen. Initialer und irreversibler Schritt der Zellschädigung ist die kovalente Bindung von NAPQI an zelluläre Proteine (Proteinaddukte) und damit die Modifikation ihrer Struktur und Funktion. Bedingung für ein Fortschreiten der Toxizität sind die darauf folgenden Ereignisse: Zelldysfunktion mit gestörter Kalzium-Homöostase, ATP-Verlust und Zellschwellung, Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) mit Nitrotyrosin-Bildung und Lipidperoxidation. Konsekutiv entsteht eine erhöhte Permeabilität der Mitochondrien für kleine Ionen und Moleküle, die zum Zelltod führt (mitochondrial permeability transition [MPT]). Parallel werden die Inflammationskaskade angestoßen, grosse Mengen proinflammatorischer (u.a. TNF-alpha) und antiinflammatorischer Zytokine ausgeschüttet und Phagozytosevorgänge stimuliert.

Hand in Hand mit diesen vielfältigen Mechanismen, die die Toxizität bedingen, gehen regenerative Prozesse einher, zum Beispiel über Beeinflussung der Gen-Expression und Transkription proangiogener Gene (u.a. VEGF) [10]. Diese dynamische Interaktion kann das Gleichgewicht in Richtung Zellschaden oder auch Regeneration verschieben.

Klinik

Die Symptome einer nicht behandelten Überdosis hängen von der Latenzzeit nach der Einnahme ab und finden in drei Phasen statt. Initial zeigt sich typischerweise eine symptomarme Phase mit Krankheitsgefühl und

gastrointestinalen Symptomen. In dieser Phase kann der Patient aber auch asymptomatisch sein. Bei subjektiver Besserung beginnen etwa 20 Stunden nach Einnahme die Transaminasen und das Bilirubin anzusteigen. Wenn sich ein Leberversagen anbahnt, kommt es bei einem Grossteil der Fälle schon 8–12 Stunden nach Überdosierung zu einem Anstieg der Leberwerte [11]. Nach drei bis vier Tagen wird das Leberversagen klinisch manifest. Besonders gefürchtet ist das fulminante Leberversagen mit Ausfall der Syntheseleistung und Anstieg des INR, metabolischer Azidose und hepatischer Enzephalopathie. Selten tritt eine renale Beteiligung meist im Sinne eines hepatorenenalen Syndroms auf, in Ausnahmefällen sieht man auch eine isolierte, direkt toxisch bedingte Niereninsuffizienz. Bei massiver Überdosierung können primär auch Koma und metabolische Azidose auftreten; dies wird durch die Schädigung der mitochondrialen Funktion erklärt [12].

Diagnostik und Interpretation

Essentiell ist ein rasches Erkennen der drohenden Toxizität durch Paracetamol, was wegen der initial sehr unspezifischen Klinik erschwert ist. Insbesondere bei spärlicher Anamnese, wie sie bei suizidalen Patienten oft vorliegt, besteht die Gefahr, potentiell toxische Überdosen zu verpassen.

In der Anfangsphase lässt, wenn eine entsprechende Anamnese fehlt, nur der Paracetamol-Spiegel eine therapeutische Entscheidung zu. Paracetamol-Plasmaspiegel sollten nicht früher als vier Stunden nach einer einmaligen Überdosierung abgenommen werden, um zu gewährleisten, dass die intestinale Resorption abgeschlossen ist. Die Interpretation erfolgt mit Hilfe des Rumack-Matthew-Nomogramms. Es bietet abhängig von der Latenz der Einnahme und der Plasmakonzentration eine Einschätzung des Risikos der Hepatotoxizität, nicht aber des klinischen Verlaufs. Es gilt als zuverlässig,

da es mehrere Sicherheitsfaktoren beinhaltet, die auch geringfügige Irrtümer in der Abschätzung der Einnahmezeit abdecken. Unter anderem wurde die «treatment line» bei 25% tieferen Werten als diejenigen der Toxizitätslinie festgelegt (Abb. 1 ) . Eine Interpretation der Plasmakonzentration aufgrund des Nomogramms im Hinblick auf die Vorhersage des Risikos der Hepatotoxizität ist nur im Fall einer akuten einmaligen Überdosierung mit bekanntem Einnahmezeitpunkt möglich. Bei repetitiver Einnahme kann sich die Therapieentscheidung nicht allein auf den Spiegel stützen.

Ein negativer Paracetamol-Spiegel schliesst eine signifikante Überdosis nicht aus, wenn er spät nach der Ingestion abgenommen wird, z.B. bei später Hospitalisation nach akuter Überdosierung, oder bei Patienten, die versehentlich überdosiert haben und den Irrtum erst nach Tagen bemerken. Ein falsch hoher Paracetamol-Spiegel kann durch eine Hyperbilirubinämie (>10 µg/ml) verursacht sein [13].

Gefahr droht vor allem bei metabolischer Azidose, spontaner Hypoglykämie, Koagulopathie, Hypophosphatämie oder Enzephalopathie

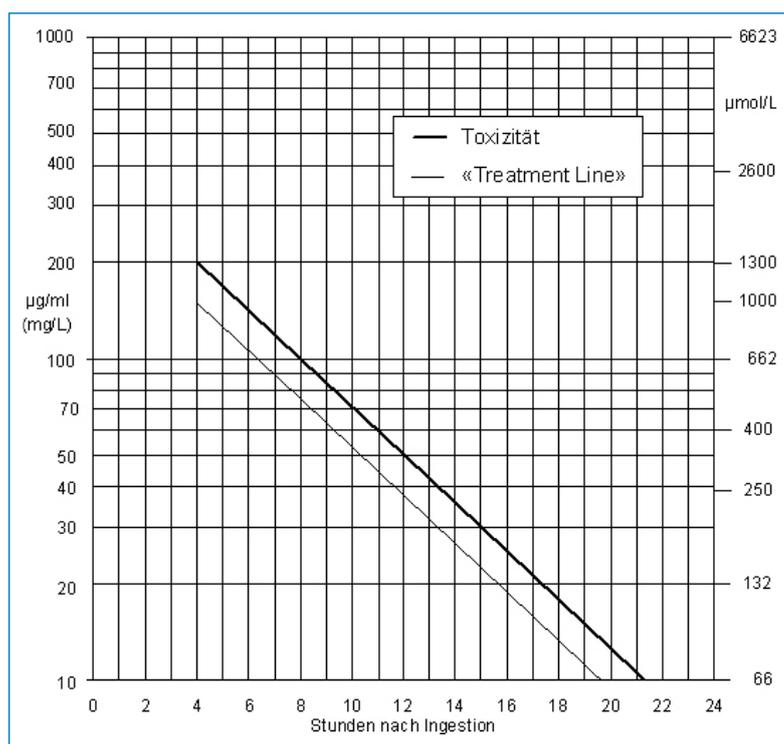


Abbildung 1
Nomogramm zur Interpretation des Paracetamol-Plasmaspiegels (Erklärung im Text).

Die Kenntnis des charakteristischen Verlaufs der Transaminasen ist als Grundlage zur Interpretation entscheidend: typischerweise sind sie sehr hoch (>3500 IU/l), mit einem Peak am dritten Tag nach Überdosis. Wenn sich also ein Patient mit deutlich erhöhten Transaminasen nach einer angeblich vor wenigen Stunden stattgefundenen Überdosis vorstellt, sollte dringend die Anamnese bezüglich Einnahmezeit oder Dauer der Einnahme revidiert werden (Tab. 1). Die Hepatotoxizität im Sinne des Nomogramms ist definiert mit einer Transaminasenerhöhung von >1000 U/l. Eine klinisch nicht relevante, transiente Erhöhung der Transaminasen dagegen ist schon bei chronischer Einnahme therapeutischer Dosen bekannt [14, 15].

Falls eine Koagulopathie auftritt, manifestiert sich diese in der Regel ab dem dritten Tag nach Einnahme. Allerdings kann es auch zu einem mässigen Anstieg des INR ohne jeglichen Leberschaden unter einer Therapie mit N-Acetylcystein (NAC) kommen. Dies wird durch Hemmung Vitamin-K-abhängiger Faktoren (v.a. Faktor VII) durch NAC erklärt [16, 17].

Insbesondere bei nicht nachweisbarem Paracetamol-Spiegel sollten differentialdiagnostisch andere Ursachen eines akuten Leberversagens beachtet werden. In solchen Fällen kann eine typische Histologie hilfreich sein. Eine Leberschädigung durch eine medikamentenbedingte, idiosynkratische Reaktion ist charakterisiert durch eine längere Latenz (in der Regel 5 bis 90 Tage nach der initialen Einnahme) [9].

Bei Patienten mit plötzlicher und deutlicher Transaminasenerhöhung sollte eine Paracetamol-Intoxikation ursächlich in Erwägung gezogen werden, auch wenn anamnestische Hinweise fehlen [18].

Spezielle Situationen

In besonderen Situationen empfiehlt sich die Kontaktaufnahme mit einem klinischen Toxikologen bzw. einem Tox-Zentrum vor allem, um das diagnostische Vorgehen und die Indikation zur Therapie mit NAC und deren Dauer zu diskutieren.

Kinder

Kleinkinder bis zum Vorschulalter scheinen weniger empfindlich auf eine akut einmalige Überdosis zu reagieren. Dies ist am ehesten bedingt durch den im Kleinkindalter veränderten Metabolismus (höherer Anteil der Sulfatierung, erhöhte Konjugationskapazität) [6, 19].

Chronisch suprathérapeutische Einnahme

Ein akutes Leberversagen kann sowohl bei einer einmaligen akuten Überdosis, wie auch bei wiederholter Einnahme suprathérapeutischer Dosen vorkommen. Typischerweise wird hierbei die maximale Tagesdosis über mehrere Tage überschritten, die Glutathionreserve in der Leber aufgebraucht, so dass es schon bei tieferen Dosen als bei der akuten einmaligen Ingestion zu einer Leberschädigung kommen kann. Eine sorgfältige Anamnese ist in dieser Situation besonders wichtig. Paracetamol-Spiegel können die Einnahme bestätigen, eine Erhöhung in den toxischen Bereich muss aber nicht vorliegen [9].

Medikamenten-Interaktionen

Bei einer gleichzeitigen Überdosis mit anticholinerg wirksamen Substanzen oder mit Opioiden kann es durch die verzögerte Paracetamol-Resorption zu einer späteren maximalen Plasmaparacetamol-Konzentration kommen [20].

Diskutiert wird der Einfluss enzyminduzierender Substanzen (v.a. auf CYP2E1) auf den Metabolismus von Paracetamol. Die chronische Einnahme von Tuberkulostatika wie z.B. Isoniazid kann die Bildung des toxischen Metaboliten NAPQI erhöhen, allerdings gibt es kaum gut dokumentierte, klinisch signifikante Effekte dieser Interaktion [1, 21]. Dazu sind viele dieser enzyminduzierenden Substanzen selbst hepatotoxisch (z.B. Rifampicin). Insgesamt ist bei Einnahme therapeutischer Paracetamol-Dosen, auch in Kombination mit induzierenden Substanzen, keine Toxizität zu erwarten [22].

«Klassische» Risikofaktoren

Bei chronischer Einnahme von Äthanol oder bei verminderten Glutathionreserven (z.B. nach längerem Fasten, Malnutrition) kann die potentiell hepatotoxische Paracetamol-Dosis tiefer liegen. Die Rolle dieser Risikofaktoren ist allerdings umstritten [23–25]. Bei einmaliger akuter Überdosis scheint bei chronischen Alkoholikern kein erhöhtes Risiko vorzuliegen, insbesondere bei Therapiebeginn innerhalb 8 Stunden und einem Paracetamol-Spiegel unterhalb der «treatment line» im Rumack-Matthew-Nomogramm [6, 26]. Die Therapieentscheidung kann somit gemäss dem Nomogramm erfolgen. Risikofaktoren können aber durchaus eine Rolle bezüglich der Ausprägung einer eventuell auftretenden Hepatotoxizität spielen [5, 6, 27].

Tabelle 1. Wichtige Fragen zur Therapieentscheidung.

Umstände der Überdosierung (suizidal oder aus therapeutischer Absicht)?
Wurde einmalig überdosiert, oder liegt eine repetitive suprathérapeutische Einnahme vor?
Einnahme von Paracetamol-haltigen Kombinationspräparaten oder Koingestion anderer Substanzen?
Möglichst genaue Dosierung des Paracetamols pro Tag und Körpergewicht?
Zeitintervall seit der Einnahme?
Resultat der Laboruntersuchungen (Paracetamol-Spiegel, Transaminasen, Nierenfunktion, INR)?
Galenische Formulierung (Retard-Präparat)?

Tabelle 2. Indikation von N-Acetylcystein nach Situation.

Latenzzeit nach Paracetamoleinnahme	Vorgehen
<8 Stunden	Falls ein Spiegel nicht rasch (<8 Stunden nach Einnahme) verfügbar ist, muss mit NAC begonnen werden (Beginn innerhalb von 8 Stunden nach Einnahme am effektivsten). Liegt der Spiegel unter der «treatment line», ist die Therapie nicht nötig bzw. kann die Therapie abgebrochen werden.
8–24 Stunden	Beginn mit NAC. Paracetamol-Spiegel und Transaminasen bestimmen. Liegt der Spiegel unter der «treatment line» und die Transaminasen <2-fachem oberem Normwert, kann die Therapie abgebrochen werden.
24–36 Stunden	Beginn mit NAC. Falls Paracetamol-Spiegel <10 mg/l (= 66 µmol/l) und Transaminasen <2-fachem oberem Normwert, kann bei fehlenden klinischen Zeichen der Hepatotoxizität NAC gestoppt werden.
>36 Stunden	Wenn die Transaminasen <2-fachem oberem Normwert sind, ist kein NAC indiziert.
Unbekannte Einnahmezeit	Den frühestmöglichen Einnahmezeitpunkt zur Abschätzung des Risikos heranziehen.

NAC = N-Acetylcystein.

Späte Präsentation und Einnahme grosser Mengen

Bei spätem Therapiebeginn (>8 Stunden nach Einnahme) ist das Risiko der Leberschädigung grösser. Es kann eine längere NAC-Therapie als üblich notwendig sein, vor allem bei manifester Hepatotoxizität. Bei Einnahme massiver Dosen sind auch nach der üblichen Therapiedauer von 20 Stunden immer noch hohe Paracetamol-Spiegel möglich [28]. Mit einer Wiederholung des Paracetamolspiegels am Ende des Therapieschemas kann in diesen Fällen sichergestellt werden, ob die Therapie weitergeführt werden muss.

Genetische Faktoren

Nukleäre Rezeptoren (CAR, PXR) scheinen eine zentrale Rolle als Mediator der Hepatotoxizität zu spielen [29]. Der Phase-I- und -II-Metabolismus wird durch Ligan-denaktivierung reguliert und kann sowohl durch Medikamente als auch durch pathophysiologische Veränderungen beeinflusst werden (z.B. Trauma, Sepsis, Inflammation) [30, 31]. Die klinische Relevanz dieser Einflüsse ist jedoch noch unklar.

Therapie

Durch eine frühzeitige Gabe von Aktivkohle kann die intestinale Resorption von Paracetamol effektiv reduziert werden [32]. Diese gastrointestinale Dekontamination tritt aber therapeutisch in den Hintergrund, da als Antidot N-Acetylcystein (NAC) zur Verfügung steht, ein Vorläufer des Cysteins, das den limitierenden Faktor bei der Glutathion-Synthese darstellt. NAC erhöht die Synthese und Verfügbarkeit von Glutathion, zudem bindet es als SH-Gruppen-Donor direkt an NAPQI und substituiert damit funktionell das Glutathion.

Durch Antiinflammation, Antioxidation und Vasodilatation besitzt NAC eine zusätzliche hepatoprotektive Wirkung. Deshalb ist NAC (wenn auch reduziert) noch wirksam, wenn erst spät nach der Paracetamol-Einnahme damit begonnen werden kann [26]. Auch bei bereits etablierter Leberinsuffizienz konnte in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie die Mortalität durch NAC um 28% gesenkt werden [36]. Im Falle eines akuten Leberversagens bleibt trotz Fortschritten der supportiven Therapie als einzig effektive Behandlung die Lebertransplantation.

Bei früher Intervention mit NAC ist die Prävention eines Leberschadens zuverlässig möglich. In diversen Fallserien wurde ein gutes Outcome beschrieben, die grösste Studie [33] zeigte eine deutliche Reduktion der Leberschäden im Vergleich zu Verläufen ohne Therapie. Mit Therapiebeginn früher als 8 Stunden nach Ingestion traten bei 2,9% der Patienten eine Hepatotoxizität auf, bei Therapiebeginn bis 10 Stunden bei 6,1%, und nach 10–24 Stunden bei 26,4%. Todesfälle wurden bei Gabe von NAC innerhalb von 10 Stunden in keiner der grösseren Studien beobachtet, unabhängig vom initialen Paracetamol-Spiegel [33–35].

Therapieschemata für NAC stehen für Erwachsene und Kinder mit gewichtsadaptierten Dosierungsschemen zur Verfügung [37]. In Tabelle 2  ist ein Beispiel für das Vorgehen, abhängig von der Latenz nach Überdosierung, dargestellt.

In den letzten Jahren gewann das Konzept der «patientenadaptierten» Therapie zunehmend an Bedeutung. Damit gemeint ist ein Procedere, das sich an klinischen Endpunkten orientiert, anstatt eine einzige Therapiedauer für alle Patienten anzuwenden. So wäre zum Beispiel nach Einnahme grosser Mengen und persistierend hohem Spiegel nach 20 Stunden Therapie ein zeitlich fix vorgegebenes Schema nicht ausreichend, um vor einer Leberschädigung zu schützen. Grundlage der Entscheidung zur Beendigung der Therapie sollte der abgeschlossene Paracetamol-Metabolismus und nicht mehr ansteigende Transaminasen sein [38, 39]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass standardisierte Therapieschemata nicht in allen Fällen adäquaten Schutz bieten, vor allem in «speziellen» Situationen (siehe oben).

NAC kann zur unerwünschten Wirkungen führen. Vor allem intravenös appliziert kann es zu anaphylaktoiden Reaktionen kommen, insbesondere bei der initialen Bolusgabe. Diese unerwünschten Reaktionen sind aber gut behandelbar (z.B. mit Antihistaminika, langsame

Bolusgabe) und stellen keinesfalls eine Indikation zum Abbruch der antidotalen Therapie dar.

Prognose

Die meisten Patienten mit Paracetamol-Überdosierungen entwickeln nicht das Vollbild eines Leberversagens [26]. Die Höhe des Leberenzymanstiegs stellt keinen prognostischen Faktor dar. Gefahr droht vor allem, wenn eine metabolische Azidose, spontane Hypoglykämie, Koagulopathie, Hypophosphatämie oder Enzephalopathie auftreten [40]. Eine akute Hepatotoxizität tritt in weniger als 5% der Fälle auf, noch seltener das Vollbild des Leberversagens. Bei diesen besteht in 8% der Fälle die Indikation zur Transplantation. Die Prognose ist insgesamt relativ gut, aber bei Auftreten einer Enzephalopathie wurde eine Letalität bis 30% beschrieben [5].

Ausblick

Wie häufig der Fall in der klinischen Toxikologie, gibt es auch bei der Paracetamol-Intoxikation und ihrer Therapie kaum randomisierte klinische Studien.

Aus diesem Grund ist eine lückenlose, strukturierte Erfassung jeder Überdosierung zur Generierung eines möglichst vollständigen Datensatzes essentiell. In der Schweiz übernimmt das STIZ diese Aufgabe und ist insofern auf die Kollaboration von Spitälern und niedergelassenen Ärzten angewiesen.

Aus der Grundlagenforschung werden in nächster Zukunft besser definierte Pathomechanismen der Leberschädigung durch Paracetamol erwartet, vor allem auf molekularbiologischer und genetischer Ebene. Damit könnten sich vielversprechende neue Therapieansätze eröffnen.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Dietmar Albert, Praxis Enge, Zürich, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Anregungen.

Korrespondenz:

Dr. med. Alessandro Ceschi
Wissenschaftlicher Dienst
Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum
Freiestrasse 16
CH-8032 Zürich
alessandro.ceschi@usz.ch

Empfohlene Literatur

- Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):369–4–05.
- Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology.* 2004;40(1):10–5.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364–72.
- Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003328.
- STIZ-Merkblatt Paracetamolvergiftung. www.toxi.ch (Passwort erhältlich beim STIZ, Tel. +41 (0)44 251 66 66).

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Akute Paracetamol-Intoxikation / Intoxication aiguë au paracétamol

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007;11(3):525–48.
- 2 Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364–72.
- 3 Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Updates on acetaminophen toxicity. *Med Clin North Am.* 2005;89(6):1145–59.
- 4 Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol.* 2009;50(2):306–13.
- 5 Nguyen GC, Sam J, Thuluvath PJ. Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology.* 2008;48(4):1336–41.
- 6 Bizovi KE, Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, et al, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 7th edition. New York: Mc Graw Hill; 2002. p.480–501.
- 7 Gonzalez FJ. The 2006 Bernard B. Brodie award lecture. Cyp2e1. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(1): 1–8.
- 8 Halcomb S, Sivilotti ML, Goklaney A, Mullins ME. Pharmacokinetic effects of diphenhydramine or oxycodone in simulated acetaminophen overdose. *Acad Emerg Med.* 2005;2(2):169–72.
- 9 Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349(5):474– 85.
- 10 Donahower BC, McCullough SS, Hennings L, Simpson PM, Stowe CD, Saad AG. Human recombinant vascular endothelial growth factor reduces necrosis and enhances hepatocyte regeneration in a mouse model of acetaminophen toxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(1):33–43.
- 11 Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med.* 1995;26(1):49–53.
- 12 Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):369–405.
- 13 Beuhler MC, Curry SC. False positive acetaminophen levels associated with hyperbilirubinemia. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(3):167–70.
- 14 Temple AR, Benson GD, Zinsenheim JR, Schweinle JE. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6–12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clin Ther.* 2006;28(2):222–35.
- 15 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. *JAMA.* 2006;296(1):87–96.
- 16 Schmidt LE, Knudsen TT, Dalhoff K, Bendtsen F. Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002;360(9340):1151–2.
- 17 Thorsen S, Teisner A, Jensen SA, Philips M, Dalhoff K, Bendtsen F. 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. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(6):643–50.
- 18 Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis.* 2006;10(1):149–168.
- 19 Bond MD. Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(2):149–52.
- 20 Smith SW, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acetaminophen overdose with altered acetaminophen pharmacokinetics and hepatotoxicity associated with premature cessation of intravenous N-acetylcysteine therapy. *Ann Pharmacother.* 2008;42(9):1333–9.

- 21 Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. *Am J Ther.* 2005;12(1):56–66.
- 22 Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. Treatment of pain or fever with paracetamol in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther.* 2000;7(2):123–34.
- 23 Lee WM. Acetaminophen and the US Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology.* 2004;40(1):6–9.
- 24 Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology.* 2004;40(1):10–5.
- 25 Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(4):291–301.
- 26 Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology.* 1995;109(6):1907–16.
- 27 Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut.* 1988;29(9):1153–7.
- 28 Schwartz EA, Hayes BD, Sarmiento KF. Development of hepatic failure despite use of intravenous acetylcysteine after a massive ingestion of acetaminophen and diphenhydramine. *Ann Emerg Med.* 2009;54(3):421–3.
- 29 Zhang J, Hayes BD, Sarmiento KF. Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. *Science.* 2002;298(5592):422–4.
- 30 Mottino AD, Catania VA. Hepatic drug transporters and nuclear receptors: regulation by therapeutic agents. *World J Gastroenterol.* 2008;14(46):7068–74.
- 31 Prandota J. Important role of proinflammatory cytokines/other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicity. *Am J Ther.* 2005;12(3):254–61.
- 32 Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for Paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003328.
- 33 Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *New Engl J Med.* 1988;319(24):1557–62.
- 34 Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine – the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979;2(6198):1097–100.
- 35 Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose – a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med.* 1991;20(10):1058–63.
- 36 Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ.* 1991;303(6809):1026–9.
- 37 STIZ-Merkblatt Paracetamolvergiftung. www.toxi.ch (Zugriff am 27.07.2010; Passwort erhältlich beim STIZ, Tel. 044 251 66 66).
- 38 Kociancic T, Reed MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: how long is long enough? *Pharmacotherapy.* 2003;23(8):1052–9.
- 39 Dart RC, Rumack BH. Patient-tailored acetylcysteine administration. *Ann Emerg Med.* 2007;50(3):280–1.
- 40 Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(10):1064–76.