

Akute Paracetamolvergiftung

Stand Juni 2017

K. Faber, C. Reichert, Ch. Rauber-Lüthy

Paracetamol (syn. Acetaminophen, APAP)

Einleitende Bemerkungen:

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

Inhalt

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

A. Metabolismus und klinischer Verlauf

Metabolismus:

Paracetamol wird in der Leber zum grossen Teil durch Konjugation mit Glucuronsäure und Sulfat metabolisiert. Aus einem kleinen Teil entsteht über Cytochrome P450 (v.a. CYP2E1) ein reaktiver Metabolit (*N*-Acetyl-*p*-benzoquinonimin, NAPQI), der hauptsächlich für die Toxizität des Paracetamols verantwortlich ist. Er wird durch eine Reaktion mit dem Radikalfänger Glutathion (SH-Donor) in der Leber inaktiviert. Steht nicht genügend Glutathion zur Verfügung oder ist der Vorrat in der Leber aufgebraucht, kommt es zur Hepatotoxizität.



Klinischer Verlauf (3 Phasen):

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

B. Diagnostik:

- 1) Paracetamolspiegel frühestens 4 h nach Einnahme, bei früherer Spiegelbestimmung sind die Resultate nicht aussagekräftig, weil die Resorptionsphase noch nicht abgeschlossen ist.
ACHTUNG: Zur korrekten Interpretation des Nomogramms muss der Einnahmezeitpunkt genau bekannt sein. Bei Spiegeln im Bereich der *treatment line* kann eine Unsicherheit von ± 1 Stunde die Therapieentscheidung ändern.
- 2) Transaminasen, INR und Kreatinin als Ausgangswerte, Kontrollen im Verlauf.
- 3) Bei Abweichen dieser Kontrollen von den Normwerten zusätzlich: ABGA, Kontrolle der Synthesefunktion der Leber (Faktor V, VII).

C. Therapie:

Wichtigste Massnahme zur Verhinderung der Hepatotoxizität ist die gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle und die antidotale Therapie mit N-Acetylcystein (NAC). Ab den folgenden eingenommenen Mengen ist eine Hepatotoxizität möglich und es sollten eine Spiegelbestimmung angestrebt und je nach Resultat Massnahmen ergriffen werden. Bei kleineren Mengen sind bezüglich Intoxikation keine Massnahmen nötig.

1) Grenzdosen bei Erwachsenen und Kindern >6 Jahre:

≥ 150 mg/kg oder ≥ 10 g (jeweils geringere Dosis)

2) Grenzdosen bei Kleinkindern ≤ 6 Jahre:

≥ 200 mg/kg

Ausnahmen:

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

- Der gemessene Plasmaspiegel kontrastiert mit der anamnestisch berichteten Dosis, d.h. er liegt unerwarteter Weise unter der *treatment line*.
- Hohe Dosis Paracetamol (>25g)
- Überdosis von retardierten Präparaten
- Gleichzeitige Überdosierung von Substanzen, die die Magen-Darm-Motilität beeinträchtigen (Opioide, Anticholinergika)
- Polyintoxikation mit Medikamenten die einen Bezoar bilden können (z.B. Quetiapin)
- Polyintoxikation mit Einnahme einer grossen Gesamtmenge an Tabletten



C.1 Aktivkohle

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

C.2 N-Acetylcystein

Nomogramm nach Rumack-Matthew siehe Anhang.

a) Paracetamoleinnahme vor < 8h:

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

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

Mögliche weitere Dekontaminationsmassnahmen:

- Versuch endoskopischer Entfernung von Tablettenresten bei Einnahme massiver Dosen (ab 50g) innerhalb 4 h nach Einnahme.
- Repetitive Kohlegabe (falls kein Aspirationsrisiko besteht) bei Einnahme von Retardpräparaten oder hohen Dosen.

b) Paracetamoleinnahme vor 8-24h:

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

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

Mögliche weitere Dekontaminationsmassnahmen:

- Repetitive Kohlegabe (falls kein Aspirationsrisiko besteht) bei Einnahme von Retardpräparaten oder hohen Dosen.

c) Paracetamoleinnahme vor 24-36 h:

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

d) Paracetamoleinnahme >36 h:

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

C.3 Vorgehen bei Beendigung des Verabreichungsschemas

a) Vor Beendigung des Prescott-Schemas (20-Stunden Therapie, s.u.):

- Bei Einnahme <20g (Kinder <300mg/kg):
Nur Transaminasen bestimmen. Falls Transaminasen <2-fach des oberen Normwertes liegen, kann NAC gestoppt werden. Andernfalls NAC weiter verabreichen mit letzter Erhaltungsdosis (6.25 mg/kg/h), bis die Transaminasen deutlich rückläufig sind (Nachkontrollen alle 12 Stunden).
- Bei Einnahme ≥20g (Kinder ≥300mg/kg):
Paracetamolspiegel und Transaminasen bestimmen. Falls Transaminasen <2-fach des oberen Normwertes und Paracetamolspiegel <10 mg/l (= 66 µmol/l) liegen, kann NAC



gestoppt werden. Falls einer der beiden Werte erhöht ist, weiter verabreichen mit letzter Erhaltungsdosis (6.25 mg/kg/h), bis Paracetamol <10 mg/l (= 66 µmol/l) und Transaminasen deutlich rückläufig sind (Nachkontrollen alle 12 Stunden).

b) Bei Beendigung des peroralen Schemas (72-Stunden Therapie, s.u.):

Transaminasenkontrolle ist ausreichend.

D. Behandlungs-Schemata

Das Prescottt-Schema mit einer Dauer von 20 h wird in der Schweiz am häufigsten verwendet. Für spezielle Indikationen steht auch ein Dosierungsschema für die orale Gabe von NAC zur Verfügung (72 h Therapie nach Rumack). Für das intravenöse Smilkstein-Schema gibt es unseres Erachtens keine Indikation mehr.

1) intravenös (Prescott): Gesamtdosis 300 mg/kg; Gesamtdauer 20h.

- initial Bolus 150 mg/kg in Glukose 5% oder NaCl 0.9% über 15-60 min.
- gefolgt von 50 mg/kg in Glukose 5% oder NaCl 0.9% über 4h (= 12.5 mg/kg/h).
- gefolgt von 100 mg/kg in Glukose 5% oder NaCl 0.9% über 16h (= 6.25 mg/kg/h).

2) peroral (Rumack): Gesamtdosis 1330 mg/kg; Gesamtdauer 72h.

- initial Bolus 140 mg/kg;
- danach 70 mg/kg alle 4h, 17x wiederholt.

Dosierungstabelle für Erwachsene und Kinder für Fluimucil 20%® siehe Anhang.

E. Wirkungen und Nebenwirkungen von N-Acetylcystein

Wirkungen:

NAC erhöht die Synthese und Verfügbarkeit von Glutathion, zudem substituiert es Glutathion als SH-Donor indem es direkt an NAPQI bindet und es entgiftet. NAC fördert auch die Bildung der ungiftigen Sulfat-Metabolite.

Durch Anti-Inflammation, Anti-Oxidation und Vasodilatation besitzt N-Acetylcystein eine zusätzliche hepatoprotektive Wirkung. Deshalb ist NAC auch noch (wenn auch reduziert!) wirksam, wenn erst nach über 15 Stunden nach der Paracetamoleinnahme damit begonnen werden kann (Makin 1995). Patienten mit Leberversagen nach Paracetamolvergiftung sollten eine verlängerte Therapie mit N-Acetylcystein erhalten (Harrison 1991).

Nebenwirkungen:

Merke: Nebenwirkungen sind kein Grund für einen Therapieabbruch!

- Bei intravenöser Verabreichung: Anaphylaktoide Reaktion (ist keine Allergie!); Massnahmen: bei Flush keine; bei Urtikaria Antihistaminikum und NAC weitergeben; bei Angioödem oder Bronchospasmus Infusion langsamer stellen, vorübergehend unterbrechen oder Therapie auf per os umstellen. Mögliche Therapieoptionen: Antihistaminikum (z.B. Clemastin = Tavegil®), Bronchodilator (z.B. Salbutamol).
Langsame Bolusgabe (über 60 Minuten) verringert die Wahrscheinlichkeit anaphylaktoider Reaktionen.
- Bei oraler Verabreichung: Übelkeit, Erbrechen (riecht nach faulen Eiern).
- NAC selbst kann zu einer leichten Erhöhung der INR führen, was nicht als Zeichen der hepatischen Insuffizienz gewertet werden darf.



F. Risikofaktoren und Prognose:

Wichtigster Parameter für eine gute Prognose ist ein Therapiebeginn mit NAC innerhalb 8-10 Stunden nach akuter Überdosierung. Ein zu früher Therapieabbruch nach Ingestion grosser Mengen Paracetamol (>20g) birgt das Risiko der Persistenz toxischer Metabolite nach Therapieende.

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

Während diese Risikofaktoren also bei der Frage "Hepatotoxizität ja oder nein?" eine geringe Bedeutung zu haben scheinen, können sie bezüglich der Ausprägung der Hepatotoxizität durchaus eine Rolle spielen.



ANHANG

Dosierungstabellen für Fluimucil 20%[®] (Zambon Schweiz AG): Amp. zu 25 ml: 1 g = 5 ml.
Als Infusionslösung kann Glukose 5% oder NaCl 0.9% verwendet werden.

Prescott-Schema (für Kinder und Erwachsene)

INTRAVENÖS

Gewicht	1.Phase 150mg/kg über 15-60 min		2. Phase 50 mg/kg über 4h		3. Phase 100 mg/kg über 16h	
	Fluimucil [®]	Glukose 5% NaCl 0.9%	Fluimucil [®]	Glukose 5% NaCl 0.9%	Fluimucil [®]	Glukose 5% NaCl 0.9%
<i>Pro 1 kg</i>	0.75 ml	3 ml	0.25 ml	7 ml	0.5 ml	7 ml
10 kg	7.5 ml	30 ml	2.5 ml	70 ml	5 ml	140 ml
15 kg	11.25 ml	45 ml	3.75 ml	105 ml	7.5 ml	210 ml
20 kg	15 ml	60 ml	5 ml	140 ml	10 ml	280 ml
25 kg	18.75 ml	100 ml	6.25 ml	250 ml	12.5 ml	500 ml
30 kg	22.5 ml	100 ml	7.5 ml	250 ml	15 ml	500 ml
40 kg	30 ml	150 ml	10 ml	300 ml	20 ml	600 ml
50 kg	37.5 ml	150 ml	12.5 ml	300 ml	25 ml	600 ml
60 kg	45 ml	200 ml	15 ml	400 ml	30 ml	800 ml
70 kg	52.25 ml	250 ml	17.5 ml	500 ml	35 ml	1000 ml
80 kg	60 ml	250 ml	20 ml	500 ml	40 ml	1000 ml
90 kg	67.5 ml	250 ml	22.5 ml	500 ml	45 ml	1000 ml
100 kg	75 ml	250 ml	25 ml	500 ml	50 ml	1000 ml
≥ 110 kg	82.25 ml	250 ml	27.5 ml	500 ml	55 ml	1000 ml

Rumack-Schema (für Kinder und Erwachsene)

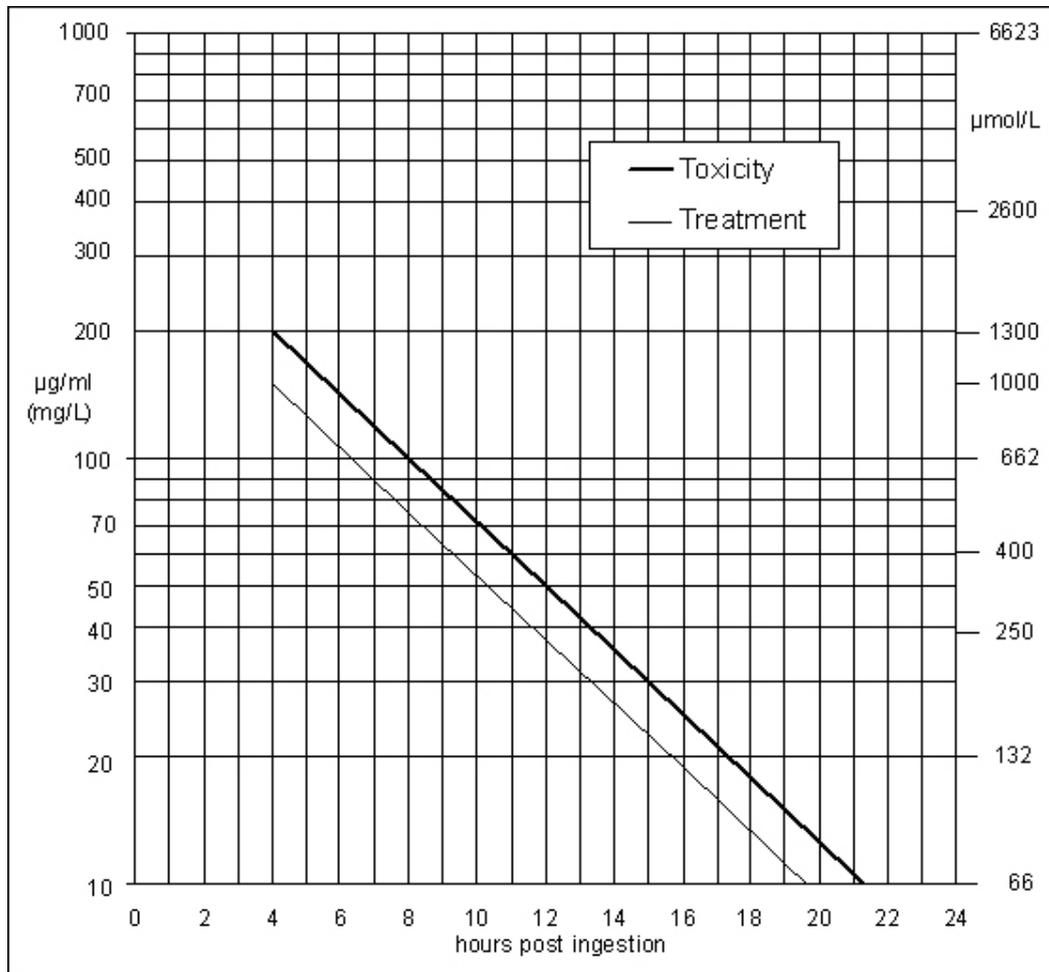
ORAL

Gewicht	FLUIMUCIL [®]					
	140mg/kg (Ladedosis)		70 mg/kg (Erhaltungsdosis)			
pro 1 kg	0.14 g	=	0.7 ml	0.07 g	=	0.35 ml
10 kg	1.4 g	=	7 ml	0.7 g	=	3.5 ml
15 kg	2.1 g	=	10.5 ml	1.05 g	=	5.25 ml
20 kg	2.8 g	=	14 ml	1.4 g	=	7 ml
25 kg	3.5 g	=	17.5 ml	1.75 g	=	8.75 ml
30 kg	4.2 g	=	21 ml	2.1 g	=	10.5 ml
40 kg	5.6 g	=	28 ml	2.8 g	=	14 ml
50 kg	7 g	=	35 ml	3.5 g	=	17.5 ml
60 kg	8.4 g	=	42 ml	4.2 g	=	21 ml
70 kg	9.8 g	=	49 ml	4.9 g	=	24.5 ml
80 kg	11.2 g	=	56 ml	5.6 g	=	28 ml
90 kg	12.6 g	=	63 ml	6.3 g	=	31.5 ml
100 kg	14 g	=	70 ml	7 g	=	35 ml
pro 10 kg	1.4 g	=	7 ml	0.7 g	=	3.5 ml



Rumack-Matthew Nomogramm

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



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



Literatur

Erwachsene

1. **Hendrickson** RG, Bizovi KE: Acetaminophen. In: Goldfrank LR et al., eds.: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. Mc Graw-Hill, New York 2006, 523-43.
2. **Dart** RC, Rumack BH: Acetaminophen (Paracetamol). In: Dart RC (ed.). Medical Toxicology. 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 723-38.
3. **Olson** KR: Acetaminophen. In: Olsen KR (ed.). Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. Lange-McGraw-Hill, New York 2007, 68-71.
4. **Dart** RC, Erdman AR, Olson KR, et al.: Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol 2006; 44: 1-18.
5. **Daly** FFS, Fountain JS, Murray L, et al.: Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand - explanation and elaboration. A consensus statement. MJA 2008; 188: 296-301.
6. **Rumack** BH: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 3-20
7. **Rumack** BH: Acetaminophen misconceptions. Hepatology 2004; 40: 10-15.
8. **Prescott** LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al.: Intravenous N-acetylcysteine - the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J 1979; ii: 1097-100.
9. **Rumack** BH, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 898-903.
10. **Smilkstein** MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al.: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. New Engl J Med 1988; 319: 1557-62.
11. **Smilkstein** MJ, Bronstein AC, Linden C, et al.: Acetaminophen overdose – a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. Ann Emerg Med 1991; 20: 1058-63.
12. **Waring** WS, Jamie H, Leggett GE, et al.: Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose: a case series. Hum Exp Toxicol 2010; 29: 63-8.
13. **von Mach** MA, Hermanns-Clausen M, Koch I, et al.: Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. Clin Toxicol. 2005;43:31-7.
14. **O'Riordan** A., Brummell Z., Sizer E, et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. Nephrol Dial Transplant 2011;26: 3501–8.

Risikofaktoren:

15. **Kuffner** EK, Green JL, Bodgan GM, et al.: The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study. BMC Med 2007; 5: 13.
16. **Dart** RC, Bailey E.: Does therapeutic use of Acetaminophen cause acute liver failure? Pharmacotherapy 2007; 27: 1219-30.
17. **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: 123-34.
18. **Prescott** LF: Paracetamol, alcohol and the liver. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 291–301.
19. **Lauterburg** BH: Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. Gut 1988; 29: 1153-7.
20. **Lauterburg** BH: Analgesics and glutathione. Am J Ther 2002; 9: 225-33.
21. **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: 1336-41.
22. **Dilger** K, Metzler J, Bode JC, et al.: CYP2E1 activity in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol 1997; 27: 1009-14.
23. **Frye** RF, Zgheib NK, Matzke GR, et al.: Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 235-45.

Therapie:

24. **Mullins** M, Froelke BR, Rivera MR: Effect of delayed activated charcoal on acetaminophen concentration after simulated overdose of oxycodone and acetaminophen. Clin Toxicol 2009; 47: 112-5.
25. **Buckley** NA, Whyte IM, O'Connell DL, et al.: Oral or intravenous N-acetylcysteine: Which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37: 759-67.
26. **Keays** R, Harrison PM, Wendon JA, et al.: Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. Br Med J 1991; 303: 1026-9.
27. **Harrison** PM, Keays R, Bray GP, et al.: Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. Lancet 1990; 335: 1572-3.
28. **Walsh** TS, Hopton P, Philips BJ, et al.: The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. Hepatology 1998; 27: 1332-40.
29. **Harrison** PM, Wendon JA, Gimson AE, et al.: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. New Engl J Med 1991; 324: 1852-7.
30. **Makin** AJ, Wendon J, Williams R: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). Gastroenterology 1995; 109: 1907-16.
31. **Bailey** B, McGuigan MA: Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-Acetylcysteine. Ann Emerg Med 1998; 31: 710-5.
32. **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: 49-53.
33. **Schmidt** LE, Knudsen TT, Dalhoff K, et al.: Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. Lancet 2002; 360: 1151-2.
34. **Pereira** LMMB, Langley PG, Hayllar KM, et al.: Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. Gut 1992; 33: 98-102.
35. **Green** SL, Wood DM, Dargan PI: Efficacy of Intravenous N-Acetylcysteine for Early Non-Staggered Acetaminophen Overdose. Clin Toxicol 2009; 47: 713 [abstract].



36. **Slattery JT**, Wilson JM, Kalthorn TF, Nelson SD. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: Evidence of glutathione depletion in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 413-8.
37. **Sandilands EA**, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol* 2009; 47: 81-8.

Wiederholter Plasmaspiegel:

38. **Hendrickson RG**, McKeown NJ, West PL, Burke CR : Bactrian ("double hump") acetaminophen pharmacokinetics: a case series and review of the literature. *J Med Toxicol* 2010; 6: 337-44.
39. **Smith SW**, Howland MA, Hoffman RS, et al.: Acetaminophen overdose with altered acetaminophen pharmacokinetics and hepatotoxicity associated with premature cessation of intravenous N-acetylcysteine therapy. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1333-9.
40. **Patil N**, O'Donnell K, Salhanick S: Prolonged Acetaminophen Absorption Secondary to a Possible Pharmacobezoar. *Clin Toxicol* 2009; 47: 742 [abstract].
41. **Dougherty PP**, Klein-Schwartz W. Unexpected late rise in plasma acetaminophen concentrations with change in risk stratification in acute acetaminophen overdoses. *J Emerg Med* 2012;43(1):58-63.
42. **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: 421-3.
43. **Doyon S**, Klein-Schwartz W.: Hepatotoxicity despite early administration of intravenous N-acetylcysteine for acute acetaminophen overdose. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 34-9.
44. **Bizovi KE**, Aks SE, Paloucek F, Gross R, Keys N, Rivas J. Late increase in acetaminophen concentration after overdose of Tylenol Extended Relief. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 549-51.
45. **Graudins A**, Chiew A, Chan B. Overdose with modified-release paracetamol results in delayed and prolonged absorption of paracetamol. *Intern Med J.* 2010; 40: 72-6.

Kinder:

46. **Olson KR**: Acetaminophen. In: Olsen KR (ed.). *Poisoning & Drug Overdose*. 5th ed. Lange-McGraw-Hill, New York 2007.p. 68-71.
47. **Rumack BH**, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics* 1978; 62 (5 pt 2 suppl.): 898-903.
48. **Dart RC**, Erdman AR, Olson KR, et al.: Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* 2006; 44: 1-18.
49. **Rumack BH**: Acetaminophen overdose in young children. *AJDC* 1984; 138: 428-33.
50. **Mohler CR**, Nordt SP, Williams SR, et al.: Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 239-44.
51. **Caravati EM**: Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 291-6.
52. **Sung L**, Simons JA & Dayneka NL: Dilution of intravenous N-acetylcysteine as a cause of hyponatremia. *Pediatrics* 1997; 100: 389-91.
53. **Bucvalas J**, Yazigi N, Squires RH: Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149-68.
54. **van der Marel**, CD, Anderson BJ, van Lingen RA, et al.: Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 243-51.
55. **Rivera-Penera T**, Gugig R, Davis J, et al.: Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997; 130: 300-4.
56. **Bond MD**: Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 149-52.
57. **Marzullo L**: An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2005; 17: 239-45.