

Titel

Behandling af paracetamol forgiftning

Forfattere

Jesper Andersen; Otto Clemmesen; Kim Dalhoff (tovholder); Jesper Bach Hansen; Troels Havelund; Marianne Hørby Jørgensen; Peter Ott; Hans Christian Rolff; Lars Ebbe Schmidt

Korrespondance

Kim Dalhoff
Klinisk Farmakologisk Afdeling
Bispebjerg Hospital
2400 København NV
kim.peder.dalhoff@regionh.dk

Status

Første udkast:	29.6.2012
Diskuteret på Hindsgavl:	8.9.2012 (pædiatere 23.9.2012)
Korrigeret udkast:	20.11.2012
Endelig guideline:	7.1.2013
Guideline skal revideres senest:	xx.xx xxxx

Quick-guide

Indledning af behandling

- Ved mistanke om akut forgiftning (> 6 gram, børn > 125 mg/kg) eller længerevarende overdosering (> 4 gram/døgn, børn > 90 mg/kg/døgn [børn som vejer > 50 kg betragtes som voksne]) indledes behandlingen umiddelbart
- Der anbefales ventrikeltømning med aspiration, hvis der er et kort interval fra indtagelse (< 1 time)
- Der anbefales behandling med aktivt kul, hvis der er et interval fra indtagelsen på < 4 timer
- Behandling med N-acetylcystein (NAC) påbegyndes straks

Blodprøver ved start og efter 16 timer samt ved P-ALAT > 70 U/L

- P-paracetamol
- B-hæmoglobin, B-leukocyter, B-trombocyter
- P-Na, P-K, P-kreatinin, Total CO₂ / Bikarbonat
- P-ALAT, P-basisk fosfatase, P-bilirubin, INR
- P-amylase, P-glucose

NAC-behandling

Dosering 1: Bolus over 4 timer: 200 mg NAC/kg legemsvægt

Blandingsvejledning til voksne og børn > 50 kg:

NAC stamopløsning (200 mg/ml) tilsættes i en mængde på 1 ml/kg legemsvægt til isotonisk glukose eller natriumklorid. Samlet volumen 500 ml (*husk at fratække et volumen der svarer til det volumen NAC stamopløsning der tilsættes*); dråbetællerhastighed 125 ml/time

Dosering 2: Efterbehandling over 16 timer: 100 mg NAC/kg legemsvægt

Blandingsvejledning til voksne og børn > 50 kg:

NAC stamopløsning (200 mg/ml) tilsættes i en mængde på ½ ml/kg legemsvægt til isotonisk glukose eller natriumklorid. Samlet volumen 1000 ml (*husk at fratække et volumen der svarer til det volumen NAC stamopløsning der tilsættes*); dråbetællerhastighed 63 ml/time.

- **Stopregel 1 (se forløbsskema)**

Hvis der i blodprøverne efter 16 timers NAC-behandling ikke er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT < 70 U/L), samt en P-paracetamol < 0,150 mmol/L, stoppes behandlingen med NAC (efter i alt 20 timers behandling).

Hvis der efter 16 timer er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT > 70 U/L) og/eller en P-paracetamol > 0,150 mmol/L fortsættes behandlingen med NAC ved gentagelsen af *Dosering 2*.

Blodprøver (samme som ved behandlingsstart) måles hver 8. time.

- **Stopregel 2 (se forløbsskema)**

Når der i 3 på hinanden følgende målinger (med mindst 8 timers interval) er stigende koagulationsfaktorer (faldende INR) eller stationært niveau, og samtidig normal eller faldende P-ALAT, kan behandlingen stoppes.

Kontakt til hepatologisk specialafdeling ved

- Hepatocellulær skade (høj ALAT) og kritisk påvirkede koagulationsfaktorer (INR > 1,6)
- Nyrepåvirkning og/eller metabolisk acidose, der ikke kan korrigeres på væsketerapi
- Encefalopati

Særlige problemstillinger

- Gravide: Behandles ligesom ikke-gravide
- Vægt >110 kg: NAC doseres = vægt 110 kg
- Risikopatienter som fx kroniske alkoholikere eller malnutrierede patienter. Grænsen for påbegyndelse af NAC behandlingen er hos disse patientgrupper lavere (indtagelse af > 4 gram paracetamol)

Børn

- NAC-behandling ved indtagelse > 125 mg/kg paracetamol som engangsdosis
- Gentagen overdosering med > 90 mg/kg i mere end 2 døgn. Hvis P-ALAT > 70 U/L startes NAC-behandling. Ved normal P-ALAT gentages prøven efter 16 timer
- Gentagen overdosering behandles på samme måde uanset administrationsvej (oralt, rektalt eller i.v.)
- NAC-behandling doseres som til voksne (der anvendes dog et andet væskeskema, se tabel)

Anafylaktoid reaktion på NAC

Ved udløsning af en anafylaktoid reaktion med urticaria, kløe, rødme og blodtryksfald under NAC-behandlingen anbefales:

- Pausering af NAC-infusionen
- Indgift af antihistamin fx clemastin 1-2 mg intravenøst
- Indgift af methylprednisolon 80 mg intravenøst
- Genoptagelse af NAC-infusionen efter 10-15 min

Methionin

Antidoten methionin kan anvendes, hvor behandling med NAC ikke er mulig fx pga. en regelret allergi. Methionin findes i pulverform (2,5 gram), og kan udrøres i vand eller juice og drikkes. Dosering til voksne: 2,5 gram umiddelbart efter indlæggelse, gentages efter 4, 8 og 12 timer. Dosering til børn under 50 kg: 0,2 gram/kg/døgn oralt fordelt på 4 doser. Behandlingen fortsættes styret af INR efter samme kriterier som ved NAC-behandling.

Indledning

Baggrund

Over 2000 patienter bliver hvert år indlagt på danske sygehuse efter forgiftning med paracetamol. En stor del af disse har indtaget en enkelt, intenderet overdosis – enten som led i et tilsigtet selvmordsforsøg eller som led i en affekt-handling uden noget reelt ønske om at begå selvmord. En anden gruppe af patienter har igennem en kortere eller længere periode accidentelt indtaget en overdosis (supraterapeutisk dosis) pga. akutte eller kroniske smerter. Herudover er der et stort antal (små) børn som indlægges efter at have indtaget en ukendt dosis paracetamol. En del af patienterne har fejlagtigt overdoseret sig pga. misforståelse af produktinformationen og herudover har forældre fejlagtigt indgivet en overdosis paracetamol til deres små børn.

Hjørnестenen i behandlingen af paracetamol-forgiftning udgøres af indgift af N-acetylcystein (NAC) intravenøst. Siden 1996 har man i Danmark anbefalet tidlig NAC-behandling dvs. påbegyndelse af behandlingen umiddelbart efter indlæggelse og blot mistanke om paracetamol-forgiftning. Rationalet for denne rekommandation har været, at man ikke turde løbe an på oplysninger om tidspunktet for overdosering fra forgiftede patienter. Denne oplysning er nødvendig for at kunne anvende et såkaldt risikonogram, hvor sammenhængen mellem en serum-paracetamol koncentration og antal timer fra indtagelse til måling af serum koncentrationen afgør om patienten behandles med NAC eller ikke. Der har været dokumenterede tilfælde af sygehistorier, hvor en patient er blevet fraholdt en ellers effektiv behandling med NAC fordi oplysningerne om tidspunktet for indtagelsen har været fejlagtigt eller mistolket.

Man har i Danmark som standard-behandling anbefalet NAC infusion i 36 timer i modsætning til andre lande, hvor standard-behandlingen er 20 timers NAC infusion. Seponering eller fortsættelse af behandlingen har i begge regimer været afhængig af en stigning af koagulationsfaktor II-VII-X (fald af INR). I nogle tilfælde hæmmer NAC i sig selv faktor II-VII-X, således at måleværdien INR aldrig bringes til et niveau som medfører seponering af behandlingen. Det har haft den utilsigtede konsekvens, at enkelte patienter er blevet behandlet med NAC i flere dage uanset at den klinisk tilstand er upåfaldende, og alle andre laboratorieværdier inklusive øvrige levertal er normale.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

	Evidensniveau
Intravenøs N-acetylcystein til paracetamol-forgiftede patienter	1C
N-acetylcystein dosis	3B
N-acetylcystein behandlingsvarighed	3B
N-acetylcystein behandlingens starttidspunkt	3B

Emneopdelt gennemgang

Akut forgiftning af voksne patienter

Ved mistanke om paracetamol forgiftning indlægges patienten. Der iværksættes umiddelbart intravenøs NAC behandling efter nedenstående regime. Regimet følges indtil behandlingen kan stoppes i henhold til stopregel 1 eller stopregel 2. Den intravenøse behandling administreres via dråbetæller. NAC findes som stamopløsning (200 mg/ml) og dosis er afhængig af legemsvægt. Dosis gælder ind til en legemsvægt på 110 kg. Patienter som vejer mere doseres som 110 kg. Stamopløsningen kan fortyndes i isotonisk glukose eller isotonisk natriumklorid og administreres i en perifer venflon. De angivne fortyndinger er kun vejledende.

Intravenøs NAC-behandling til voksne og børn > 50 kg

Dosering 1: Over 4 timer indgives 200 mg NAC/kg legemsvægt (1 ml NAC stamopløsning/kg) opblandes til i alt 500 ml isotonisk glukose eller natriumklorid (*husk at fratække et volumen der svarer til det volumen NAC stamopløsning der tilsættes*); dråbetællerhastighed 125 ml/time

Dosering 2: Over 16 timer indgives 100 mg NAC/kg legemsvægt (½ ml NAC stamopløsning/kg) opblandet til i alt 1000 ml isotonisk glukose eller natriumklorid (*husk at fratække et volumen der svarer til det volumen NAC stamopløsning der tilsættes*); dråbetællerhastighed: 63 ml/time

Stopregel 1 (se forløbsskema)

Hvis der i en blodprøve udtaget 16 timer efter at NAC-behandlingen er påbegyndt, ikke er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT < 70 U/L), samt en P-paracetamol < 0,150 mmol/l, kan NAC behandlingen stoppes efter punkt 2 (efter 20 timers behandling). Øvrige patienter behandles fortsat med NAC, idet behandlingspunkt 2 gentages.

Stopregel 2 (se forløbsskema)

Når der i 3 på hinanden følgende blodprøver (med mindst 6 timers interval) er faldende INR eller værdien er stationær, og samtidig normal eller faldende P-ALAT kan NAC behandlingen afsluttes.

Blodprøve monitorering

P-paracetamol, hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, kreatinin, natrium, kalium, total CO₂ amylase, glukose, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin og INR (koagulationsfaktor II-VII-X)

Blodprøver tages initialt ved indlæggelsen. Er der normal P-ALAT og INR i disse prøver gentages alle prøverne 20 timer efter at NAC-behandlingen er påbegyndt. Hos 90 % af patienterne kan stopregel 1 herefter anvendes. Andre patienter følges med blodprøver yderligere 3 gange i døgnet.

Tegn på dårlig prognose

Af de anvendte blodprøver er INR den bedste prognostiske indikator. Ved INR > 1,6 øges risikoen for svært leversvigt med encephalopati. Patienter der får encephalopati har en dårlig prognose og kræver specifik behandling. Det samme gælder ved nyrepåvirkning og/eller metabolisk acidose – også hvis dette skulle være til stede trods endnu ikke påvirkede koagulationsfaktorer.

Kontakt til hepatologisk specialafdeling

Ved de omtalte tegn på dårlig prognose kan hepatologisk specialafdeling kontaktes med henblik på planlægning af videre overvågning, behandling og eventuelt overflytning. Tilsvarende tages kontakt ved tvivl om ophør af behandlingsregimet.

Rigshospitalet (Afdeling A)

- 35 45 35 45 / 35 45 10 32 (*Bagvagt*)

Rigshospitalet (Afdeling GGK, børn < 16 år)

- I dagtiden indtil kl. 21:00: 35 45 13 50 (*Bagvagt*), derefter 35 45 17 91 (*Mellemvagt*)

Aarhus Sygehus (Afdeling V)

- I dagtiden: 78 46 48 70 (*Vagthavende*)
- Udenfor dagtiden: 78 46 33 33 (*Beredskabsvagten – oplyses af omstillingen*)

Kommentarer

Vedr. definitionen "akut forgiftning"

Arbejdsgruppen finder det ikke muligt at fastsætte en sikker forgiftningsgrænse. De fleste paracetamol forgiftninger er resultatet af en handling i affekt. I denne situation skal beslutning om eventuel behandling ikke afgøres af tvivlsomme formodninger og usikre anamnesticke oplysninger. Omvendt skal en beskeden fejl- eller overdosering ikke betragtes som forgiftning. Grænsen på 6 gram er skønnet. Arbejdsgruppen har gennemgået mulighederne for at estimere risikoen for alvorlig forgiftning fx ved "4 timers S-paracetamol prøve" i lighed med rekommandationerne i andre lande med henblik på at kunne afbryde behandlingen endnu tidligere for de lettest forgiftede patienter. En sådan "4 timers S-paracetamol prøve" er igen anamnestic for usikker og medfører dokumenterede dødsfald (1;2). Alle der indlægges og anfører at de har indtaget paracetamol anbefales derfor umiddelbart behandlet med NAC i mindst 20 timer. Specielle risikogrupper som alkoholikere eller malnutrierede patienter risikerer at bliver forgiftede ved indtagelse af doser > 4 gram paracetamol dagligt. Hvis denne dosis er indtaget indenfor en periode på 8 timer, skal de betragtes og behandles som akut forgiftede.

Ændret dosering af NAC

Det traditionelt anvendte NAC doseringsregime blev oprindeligt fastsat arbitrært (3). Senere undersøgelser har vist at den hyppigste bivirkning til NAC (anafylaktoid reaktion med rødme og blodtryksfald) formentlig skyldes at NAC koncentrationen under bolus-infusionen (4) bliver så høj, at den i sig selv kan forårsage arteriole dilatation (5). Arbejdsgruppen finder det sandsynligt, at det ændrede regime kan mindske bivirkningsfrekvensen ved NAC, og usandsynligt at den ændrede doseringshastighed er mindreværdig i forhold til det tidligere regime.

NAC har en ikke-mastcelle medieret histaminfrigørende effekt (6). Effekten er dosisafhængig og som følge heraf ses de fleste systemiske reaktioner på NAC i forbindelse med bolusinfusionen. Bivirkninger forekommer hos op til 50 % af behandlede (6-8). Hyppigst ses kutane (udslet, kløe, flushing), gastrointestinale (kvalme, opkastning) og sjældnere ses systemiske bivirkninger i form af påvirkning af respiration (hoste, dyspnø, brystmerter, bronkospasmer og angioødem) og cirkulation (hypotension, hypertension, takykardi, EKG-forandringer) (6).

Astma patienter synes i højere risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger til NAC og dødsfald er beskrevet som følge af behandlingen (9-11). Paracetamol synes at beskytte mod bivirkninger, idet der i flere studier er beskrevet en invers korrelation mellem paracetamol niveau og sværhedsgraden af bivirkninger (8;10-12). Patienter der tidligere har reageret på NAC-infusion er i højere risiko ved fornyet NAC behandling.

Der foreligger ingen studier vedr. profylaktisk behandling med antihistamin eller methylprednisolon, men det kan overvejes ved højrisiko patienter – som patienter med allergisk astma og tidligere svær reaktion på NAC behandling.

NAC-infusion til raske forsøgspersoner medfører allerede efter en time en stigning i INR, som følge af nedsat in vitro aktivitet af koagulationsfaktor II, VII og X (13;14). Denne effekt ses også hos paracetamol-forgiftede patienter og bør tages med i betragtning når leverskaden vurderes (15). En stationær forhøjet INR med vedvarende normale transaminase-værdier bør derfor ikke foranledige fortsat NAC-behandling.

Blodprøveregime

Når det anbefales at gentage de initiale blodprøver 16 timer efter NAC-behandlingens påbegyndelse (hvis initialprøverne er normale), er det med henblik på at anvende disse prøver i henhold til stopregel 1. Endvidere har forgiftningen en vis latenstid, og det er ikke nødvendigt at kontrollere blodprøver før, hvis initialprøverne er normale.

De nye stopregler

Når arbejdsgruppen finder, at det tidligere rekommanderede regime, hvor alle anbefales behandles mindst 36 timer, kan revideres, skyldes det et større endnu ikke publiceret materiale på ca. 3000 patienter. Med baggrund i disse data har det været muligt at skønne risikoen for fatalt forløbende forgiftning ganske sikkert.

Af omkring 2000 patienter der indlægges årligt med paracetamol forgiftning, udvikler de 1800 aldrig tegn til hepatocellulær skade (ingen ALAT stigning). Af de resterende 200

patienter, har 180 forhøjet ALAT allerede ved indlæggelsen som tegn på sværere forgiftning og langt tidsrum fra tabletindtagelse til NAC behandlingen. Af de resterende 20 patienter udvikler 17 ALAT stigning indenfor 16 timer efter indlæggelsen. Således risikerer 3 ud af 2000 (0,15 %) at udvikle ALAT stigning og principielt risiko for svær leverinsufficiens efter at stopregel 1 er taget i anvendelse. I data materialet er disse patienter karakteriseret ved at have indtaget en ganske stor mængde paracetamol, og derfor er S-paracetamol inddraget i stopregel 1. Disse data bygger dog på patienter som har været behandlet i mindst 36 timer og således findes ikke konkret viden om risikoen ved at indføre den nye stopregel 1. Risikoen for fatale følger skønnes dog at være nul.

Endelig afbrydelse af regimet ved stopregel 2 ligner den tidligere anbefaling, dog med tilføjelsen "eller stationær INR". Dette bygger på at NAC-infusionen per se medfører en stigning i INR. Der er tale om et in vitro fænomen uden klinisk betydning. Det har vist sig, at nogle patienter (behandlet i overensstemmelse med den tidligere rekommandation) vedblev i kontinuerlig NAC-behandling fordi INR aldrig var sikkert faldende. Dette skulle der være taget hånd om med ovenstående.

Gentagne supratherapeutiske paracetamol doser (voksne)

Indtagelse af paracetamol i doser der overstiger 4 gram i døgnet gennem flere dage er hyppig. Hvis der samtidig er anamnestiske oplysninger om et kronisk alkoholmisbrug, malnutrition og en forhøjet kreatinin er der en øget risiko for udvikling af hepatotoksicitet og død (16). **Tilstanden defineres som indtagelse af en paracetamol dosis > 4 gram per 24 timer i en periode som er længere end 8 timer.** Behandlingsregimet er ikke anderledes end ved en akut paracetamol forgiftning og stopregel 1 og 2 følges. Indtagelse af en paracetamol dosis < 4 gram (den maksimale terapeutiske døgndosis) anses ikke for at være en forgiftning.

Akut forgiftning af børn

Litteraturen indenfor børn og unge med paracetamol forgiftning er præget af få og små retrospektive observationsstudier. Der foreligger efter vores viden ingen prospektive studier herunder interventionsstudier på børn og unge med paracetamol forgiftning. Hvor intet andet er berørt gælder rekommandationerne for voksne også for børnepopulationen.

Hvornår startes NAC?

Igennem dekader har anbefalingerne for start af behandling af paracetamol forgiftning hos børn været indtagelse af 125-150 mg/kg/dosis, svarende til anbefalingerne fra American Academy of Pediatrics guidelines (17). Der er kun få studier der ligger til grund for denne anbefaling (18;19). Identifikation af risikofaktorer indenfor de første 24 timer efter indtagelse for senere at udvikle hepatotoksicitet ved paracetamol hos børn afviger ikke fra voksne (20;21) med tid fra indtagelse til start på antidot behandling (NAC) samt udvikling af encephalopati som de største risikofaktorer. Der blev i de to studier fundet henholdsvis 18 % og 27 % børn med hepatotoksicitet, der ikke opfyldte kriterierne for forhøjet S-paracetamol i henhold til det tidligere anvendte Rumack-Matthew nomogram. Derfor anbefaler vi, som hos voksne, at NAC skal startes på mistanke om akut indtagelse af en engangsdosis på mere end 125 mg/kg, eller mere en 6 gram totalt uden hensyntagen til P-paracetamol.

Gentagne supratherapeutiske paracetamol doser (børn)

Der er specielt hos børn beskrevet supratherapeutisk forgiftning ved indtagelse ned til 75 mg/kg/dag (21-24). Det er dog understreget, at doser under 90 mg/kg/døgn kun i sjældne tilfælde giver anledning til hepatotoksicitet. Risikofaktorer så som faste, feber, fedme, underernæring samt indtagelse af cytokrom P450 inducerende stoffer er identificeret. Man bør derfor behandle med NAC ved risiko for eller dokumenteret gentagen overdosering med over 100 mg/kg/døgn over minimum 2 døgn. Man skal dog være opmærksom på, at der er set leverpåvirkning og udvikling af akut leversvigt ved indtagelse ned til 75 mg/kg/døgn.

Der gælder de samme stopregler for børn og voksne.

Ved behandling af børn skal der bruges mindre væskemængde end til voksne for at undgå overhydrering.

Blandingsvejledning fremgår af tabellen.

Behandlingsskema for børn < 50 kg (børn > 50 kg følger behandlingen for voksne):

	N-acetylcystein (200 mg/ml) dosis er angivet i mg	Blanding (brug isotonisk glukose)	<i>Færdig koncentration i blandingen</i>	Indløbs- hastighed
Loading (time 0-4)	200 mg/kg gives over 4 timer sv.t. 50 mg/kg/time	Børn < 50 kg: 10.000 mg (50 ml) NAC blandes i 150 ml isotonisk glukose	50 mg/ml	1 ml/kg/time i 4 timer
Vedligeholdelse (minimum 16 timer afhængig af levertal)	100 mg/kg over 16 timer (0,50 ml/kg over 16 timer) sv.t. 6,25 mg/kg/time	Børn < 50 kg: 3.125 mg (15,7 ml) NAC i 484,3 ml isotonisk glukose	6,25 mg/ml	1 ml/kg/time i minimum 16 timer

Henvisning til Rigshospitalet

Akut leversvigt hos børn kan forløbe mere hurtigt end hos voksne og encephalopati er ikke altid til stede når børnene bliver cirkulatorisk dårlige (25). Definitionen af akut leversvigt hos børn er derfor forskellig fra voksne og der skal ved en faktor II-VII-X syntese svarende til INR > 1,6 hos børn under 16 år altid konfereres med vagthavende børnelæge på Rigshospitalet.

Litteratursøgning og referencer

Reference List

- (1) Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995 December;109(6):1907-16.
- (2) Read RB, Tredger JM, Williams R. Analysis of factors responsible for continuing mortality after paracetamol overdose. *Hum Toxicol* 1986 May;5(3):201-6.
- (3) Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977 August 27;2(8035):432-4.
- (4) Prescott LF, Donovan JW, Jarvie DR, Proudfoot AT. The disposition and kinetics of intravenous N-acetylcysteine in patients with paracetamol overdosage. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37(5):501-6.
- (5) Sunman W, Hughes AD, Sever PS. Anaphylactoid response to intravenous acetylcysteine. *Lancet* 1992 May 16;339(8803):1231-2.

- (6) Pakravan N, Waring WS, Sharma S, Ludlam C, Megson I, Bateman DN. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 September;46(8):697-702.
- (7) Walton NG, Mann TA, Shaw KM. Anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine. *Lancet* 1979 December 15;2(8155):1298.
- (8) Lynch RM, Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. *Accid Emerg Nurs* 2004 January;12(1):10-5.
- (9) Prescott LF, Critchley JA. Asthma associated with N-acetylcysteine infusion and paracetamol poisoning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 January 14;288(6411):151.
- (10) Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2001 January;51(1):87-91.
- (11) Dawson AH, Henry DA, McEwen J. Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning. *Med J Aust* 1989 March 20;150(6):329-31.
- (12) Waring WS, Stephen AF, Robinson OD, Dow MA, Pettie JM. Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 July;46(6):496-500.
- (13) Knudsen TT, Thorsen S, Jensen SA, Dalhoff K, Schmidt LE, Becker U et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine infusion on haemostatic parameters in healthy subjects. *Gut* 2005 April;54(4):515-21.
- (14) Jepsen S, Hansen AB. The influence of N-acetylcysteine on the measurement of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1994 November;54(7):543-7.
- (15) Schmidt LE, Knudsen TT, Dalhoff K, Bendtsen F. Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002 October 12;360(9340):1151-2.
- (16) Alhelail MA, Hoppe JA, Rhyee SH, Heard KJ. Clinical course of repeated supratherapeutic ingestion of acetaminophen. *Clin Toxicol (Phila)* 2011 February;49(2):108-12.
- (17) Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001 October;108(4):1020-4.
- (18) Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000 April;154(4):346-50.
- (19) Henretig FM, Selbst SM, Forrest C, Kearney TK, Orel H, Werner S et al. Repeated acetaminophen overdosing. Causing hepatotoxicity in children. Clinical reports and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 1989 November;28(11):525-8.
- (20) James LP, Wells E, Beard RH, Farrar HC. Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. *J Pediatr* 2002 May;140(5):522-6.
- (21) Mahadevan SB, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child* 2006 July;91(7):598-603.

- (22) Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998 January;132(1):22-7.
- (23) Kozer E, Greenberg R, Zimmerman DR, Berkovitch M. Repeated supratherapeutic doses of paracetamol in children--a literature review and suggested clinical approach. *Acta Paediatr* 2006 October;95(10):1165-71.
- (24) Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, McDiarmid S, Vargas J, Rosenthal P et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997 February;130(2):300-4.
- (25) Squires RH, Jr., Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006 May;148(5):652-8.

Forløbsskema for NAC-behandlingen

Forløb uden hepatocellulær skade (P-ALAT < 70 U/L) (stopregel 1 opfyldt):

	0 timer	4 timer	8 timer	16 timer	20 timer
Blodprøver	X		X*	X	
P-paracetamol	X			X	
NAC Bolus					
NAC Efterbehandling					
Stopregel 1 opfyldt					JA

*Valgfri

Fortsat forløb hvis hepatocellulær skade (P-ALAT > 70 U/L) eller P-paracetamol > 0,150 mmol/l (stopregel 1 ikke opfyldt):

	20 timer	24 timer	32 timer	36 timer	40 timer	48 timer
Blodprøver		X	X		X	X
NAC Efterbehandling (I)						
NAC Efterbehandling (II)						
Stopregel 2 opfyldt	NEJ			JA: Stop NEJ: Fortsæt	JA: Stop NEJ: Fortsæt	JA: Stop NEJ: Fortsæt