

Risico van acute leverinsufficiëntie bij kinderen door chronische accidentele overdosering van paracetamol

P.Hameleers-Snijders, M.Hogeveen, J.A.M.Smeitink, C.Kramers en J.M.Th.Draaisma

Dames en Heren,
Paracetamol wordt veelvuldig gebruikt en als veilig beschouwd. Toch nemen artsen in Nederland meer dan 370 keer per jaar contact op met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum in verband met een intoxicatie met paracetamol bij een kind jonger dan 13 jaar. Dit is vooral in verband met een acute intentionele of accidentele intoxicatie of bij het vermoeden daarvan. Voor de behandeling van een acute intoxicatie met paracetamol bestaan duidelijke richtlijnen.¹

Minder bekend is dat ook een accidentele geringe overdosering op enkele achtereenvolgende dagen – een chronische overdosering – tot een acute leverinsufficiëntie kan leiden. Over de behandeling hiervan bestaat nog veel onduidelijkheid.^{2,3}

Wij presenteren in deze les twee patiënten met een acute leverinsufficiëntie na een chronische accidentele overdosering met paracetamol. Daarbij gaan wij in op de differentiaaldiagnose van acute leverinsufficiëntie, de typische klinische manifestatie en de behandeling van een chronische paracetamolintoxicatie.

Patiënt A, een 4-jarig meisje van Joegoslavische afkomst, presenteerde zich elders met sinds 4 dagen bestaande klachten van diarree, braken en koorts. Bij lichamelijk onderzoek was er sprake van een verminderd bewustzijn, ongecoördineerde bewegingen en een vergrote lever. Laboratoriumonderzoek toonde (referentiewaarden tussen haakjes): hypoglykemie, met als glucosewaarde: 0,5 mmol/l (4,0-5,5); verhoogde transaminasewaarden: aspartaataminotransferase (ASAT): 16.850 U/l (< 40), alanineaminotransferase (ALAT): 8475 U/l (< 45); een licht verhoogde waarde van totaalbilirubine: 59 mmol/l (< 10) en stollingsstoornissen. Patiënte werd doorverwezen naar ons ziekenhuis, omdat een acute manifestatie van een stofwisselingsstoornis werd vermoed.

Ten gevolge van de aanwezige taalbarrière werd pas in de loop van de opnamedag duidelijk dat de ouders gedurende 3 achtereenvolgende dagen per dag 4 zepillen paracetamol van 500 mg gegeven hadden: 130 mg/kg/dag. De paracetamolspiegel in bloed, afgenomen meer dan 24 h na de laatste inname van paracetamol, bedroeg 33 mg/l. Volgens het nomogram van Rumack en Matthew is die concentratie toxisch voor de lever (figuur 1).⁴ De behandeling van deze paracetamolintoxicatie bestond uit toediening van acetylcysteïne intraveneus. Enkele uren later ontstond een acute respiratoire insufficiëntie; patiënte reageerde niet meer op stimuli, er ontstonden strekkrampen met beiderzijds spitsvoetstand en de wijde pupillen reageerden nauwelijks op licht. Zij werd geïntubeerd en overgeplaatst naar de Intensive Care. CT-onderzoek van het cerebrum toonde diffuus cerebraal oedeem met een inklemmingsbeeld. Geleidelijk daalden de transaminasewaarden en herstelden alle vitale functies. Volledig klinisch herstel werd na twee weken bereikt. Bacteriële en virale kweken (op hepatitis A, B en C, epstein-barrvirus, Cytomegalovirus, varicella zoster en herpes simplex type 6 (HSV-6)) waren negatief. Er werd geen onderliggend metabool lijden aangetoond.

Patiënt B, een 3-jarig meisje, had sinds 2 dagen klachten van diarree, braken en vermoedelijk koorts. Haar ouders vonden haar in bed met een starende blik, waarbij zij nauwelijks oogcontact maakte. Zij was reeds bekend wegens een ontwikkelingsachterstand, dysmorphieën en hypotonie op basis van een mitochondriële ziekte: pyruvaat-dehydrogenase-complexdeficiëntie. Zij gebruikte geen medicatie die invloed heeft op het cytochroom P450-systeem. Op de Spoedeisende Hulp in een algemeen ziekenhuis werd een comateus, hypertoon meisje gezien met een dwangstand van het hoofd naar links en een vergrote lever. De vermoedelijke epileptische aanval werd gecoupeerd met diazepam. Aanvullend onderzoek toonde hypoglykemie: glucose: < 0,6 mmol/l; fors verhoogde transaminasewaarden met als maxima: ASAT: 9356 U/l en ALAT: 13.480 U/l; niet-afwijkende bilirubinewaarde; gestoorde stollingsparameters; licht verhoogde ammoniakwaarden; ongestoorde nierfunctie en een niet-afwijkend zuur-basenevenwicht. Patiënte werd overgeplaatst, omdat men vermoedde dat haar mitochondriële ziekte was ontregeld.

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een intoxicatie, virale hepatitis, dan wel het syndroom van Reye. Bij

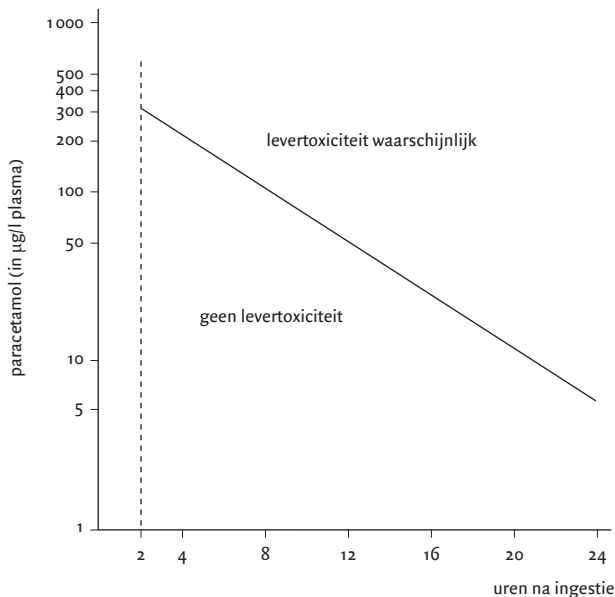
Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Kindergeneeskunde: mw.P.Hameleers-Snijders, mw.M.Hogeveen, hr.prof.dr.J.A.M.Smeitink en hr.dr.J.M.Th.Draaisma, kinderartsen.

Afd. Algemeen Inwendige Geneeskunde: hr.dr.C.Kramers, internist-klinisch farmacoloog (tevens: afd. Farmacologie en Toxicologie).

Correspondentieadres: mw.P.Hameleers-Snijders

(p.hameleers@czkz.umcn.nl/p.hameleers@lzr.nl).



FIGUUR 1. Nomogram van Rumack en Matthew om de kans op levertoxiciteit na ingestie van paracetamol te bepalen.⁴

navraag hadden de ouders hun dochter in verband met de (niet opgemeten) koorts in de laatste 48 h 5 paracetamol-tabletten van 500 mg toegediend, met hiernaast ook paracetamolzetpillen van onbekende sterkte. De geschatte paracetamolinnname was 140 mg/kg/dag. Aanvullende diagnostiek bevestigde de intoxicatie, met een paracetamolspiegel van 30 mg/l in bloed, afgenomen 22 h na de laatste toediening. De behandeling vond plaats met acetylcysteïne intraveneus. Het eeg toonde geen epileptische activiteit. De feceskweken waren positief voor adenovirus. Overige bacteriële en virale kweken (op hepatitis A, B en C, epstein-barrvirus, Cytomegalovirus, varicella zoster en HSV-6) waren negatief. Een week na presentatie kon patiënte naar huis ontslagen worden in een klinisch goede conditie, zoals voorheen. Er waren geen neurologische restafwijkingen. De transaminasewaarden waren na 2 weken weer normaal.

Metabolisme van paracetamol. Het metabolisme van paracetamol vindt in de lever plaats. De 3 belangrijkste omzettingroutes van paracetamol zijn te zien in figuur 2: sulfatering, glucuronidering en oxidatie. In de lever wordt 90% van de paracetamol gebonden aan sulfaat of glucuronide en uitgescheiden in de urine. Van de overige 10% wordt de helft onveranderd in de urine uitgescheiden en de andere helft via een enzymstelsel in de lever, het zogenaamde cytochroom P450-systeem, geoxideerd tot een toxische metaboliet: N-acetyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI). Wanneer de mogelijkheden van sulfatering en glucuronidering verzadigd zijn, wordt paracetamol geoxideerd, waarbij levertoxische

metabolieten worden gevormd. Deze toxische stoffen kunnen levercelnecrose veroorzaken. Het in de lever aanwezige glutathion kan de toxische metabolieten onschadelijk maken door binding, waarna ze worden uitgescheiden in de urine. Sulfatering vormt de voorkeursroute bij pasgeborenen en kinderen, terwijl bij volwassenen de glucuronidering de belangrijkste route is.

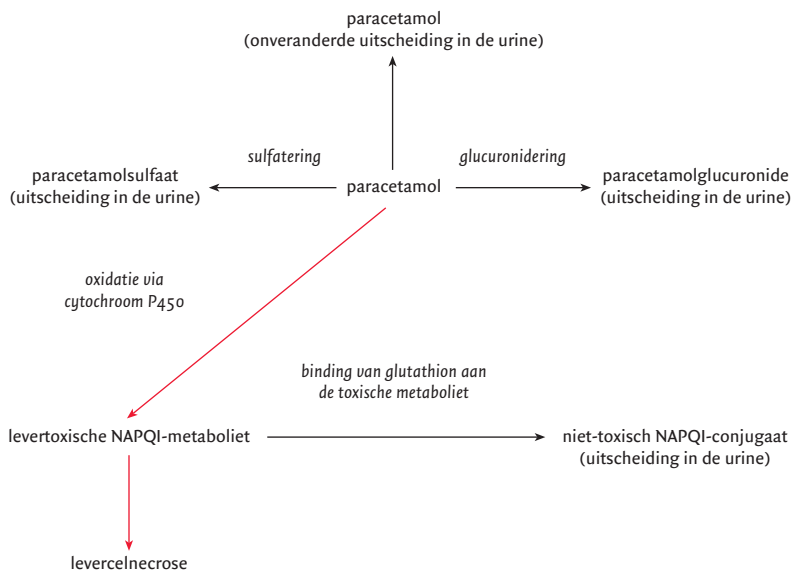
Bij een chronische paracetamolintoxicatie wordt de glutathionvoorraad uitgeput door het voortdurende metabolisme. Pasgeborenen en kinderen beschikken over een grotere glutathionvoorraad dan volwassenen. Tevens is er bij hen een verminderde oxidatie, waardoor zij beschikken over een grotere weerstand tegen leverschade door paracetamol. Kinderen zijn dus minder gevoelig voor een paracetamolintoxicatie dan volwassenen.⁵

Toxiciteit. Een acute intoxicatie wordt bij volwassenen gedefinieerd als een inname van een dosis paracetamol van meer dan 4 g in een periode van minder dan 8 h.² Een acute overdosis wordt ook wel gedefinieerd als een inname van > 150 mg/kg.⁶ Leverschade door paracetamol treedt bij kinderen op bij een eenmalige dosering van meer dan 150 mg/kg; sterfte treedt op bij een eenmalige dosis paracetamol van meer dan 300 mg/kg.⁷

Met het nomogram van Rumack en Matthew kan men de kans op leverschade bij een acute paracetamolintoxicatie eenvoudig bepalen (zie figuur 1).⁴ De relatie tussen de paracetamolspiegel en het tijdstip na de laatste inname van paracetamol voorspelt de kans op leverschade.⁶

Dat ook het herhaaldelijk innemen van een te hoge dosis paracetamol een vaak voorkomende oorzaak van leverschade en overlijden is, wordt steeds duidelijker. Zo kunnen doseringen van 90 mg/kg/dag of meer, op enkele achtereenvolgende dagen gegeven, bij kinderen toxisch voor de lever zijn.³ Er zijn zelfs kinderen beschreven met leverinsufficiëntie die meerdere ogenschijnlijk normale therapeutische doses paracetamol (60-90 mg/kg/dag) gedurende meerdere dagen ingenomen hadden.⁸⁻¹⁰ Zes jonge kinderen werden bijvoorbeeld beschreven met hepatotoxiciteit na inname van 60 mg/kg/dag paracetamol gedurende enkele achtereenvolgende dagen.¹⁰ Enkele auteurs toonden aan dat meerdere therapeutische doses paracetamol kunnen leiden tot centrilobulaire levernecrose bij sommige kinderen.¹¹ Er is een mogelijke individuele overgevoeligheid voor cellulair schade in de lever gepostuleerd.^{9, 11}

Van alle patiënten die in 2002 in de Verenigde Staten waren overleden ten gevolge van een paracetamolintoxicatie, was er bij 16% sprake van een chronische intoxicatie.¹² Gegevens over chronische paracetamolintoxicatie zijn echter schaars. In 2004 werd een prospectieve studie gepubliceerd, waarin alle patiënten (> 12 jaar) werden gevolgd met een chronische paracetamoloverdosering, gedefinieerd als meer dan één inname van een dosis paracetamol, gedurende een periode van meer dan 8 h, resulterend



FIGUUR 2. Metabolisme van paracetamol: de afbraak verloopt via sulfatering, glucuronidering en oxidatie; NAPQI = N-acetyl-p-benzoquinone-imine. Als de sulfatering- en glucuronideringroutes verzadigd zijn, wordt paracetamol geoxideerd, waarbij levertoxische metaboliëten worden gevormd.

in een dosis van > 4 g/24 h. Bij 17% van deze patiënten was er sprake van hepatotoxiciteit, gedefinieerd als een serumactiviteit van aminotransferase > 1000 U/l, waarbij 3% van de patiënten een levertransplantatie moest ondergaan of overleed.²

Er bestaat een verhoogde kans op toxiciteit bij dehydratie, vasten of ondervoeding (daardoor ontstaat uitputting van de glutathionvoorraad), bij een lever- of nierziekte en bij gebruik van medicijnen die het cytochroom P450-systeem stimuleren, zoals de anti-epileptica fenytoïne en fenobarbital.⁹

Kliniek en differentiële diagnose. Bij onze patiënten was er acute ziekte met een verminderd bewustzijn, hypoglykemie, fors verhoogde transaminasewaarden en een vrijwel normale bilirubineconcentratie. Bij beiden werd in eerste instantie gedacht aan een stofwisselingsziekte. De mogelijkheid van een intoxicatie met paracetamol werd pas veel later overwogen. Deze differentiaaldiagnostische overweging is van levensbelang. In de differentiaaldiagnose van acute leverinsufficiëntie, hypoglykemie en encefalopathie moet dan ook gedacht worden aan een intoxicatie met medicijnen, in het bijzonder paracetamol, aan virale hepatitis (A, B, C, epstein-barrvirus, Cytomegalovirus, HSV-6, varicella of adenovirus) en aan een metabole oorzaak (syndroom van Reye, vetzuuroxidatiestoornis, ziekte van Wilson en α_1 -antitrypsinedeficiëntie).

Bij leverinsufficiëntie ten gevolge van een paracetamolintoxicatie zijn er typische laboratoriumuitslagen: sterk verhoogde transaminasewaarden (> 4000 U/l) en disproportio-

neel slechts licht verhoogde totale bilirubinewaarden (die blijven < 200 $\mu\text{mol/l}$) en hypoglykemie bij 30% van de patiënten. Deze typische laboratoriumuitslagen worden niet gezien bij kinderen met leverfalen ten gevolge van stofwisselingsziekten of infecties.^{8, 11}

Behandeling. Bij een paracetamolintoxicatie of het vermoeden daarvan wordt acetylcysteïne geadviseerd; het gaat dan om een herhaalde overdosering met een paracetamolspiegel > 10 mg/l of met tekenen van levertoxiciteit (ASAT: > 50 U/l).² Meerdere auteurs adviseren om onafhankelijk van de paracetamolspiegel de toediening van acetylcysteïne te overwegen bij verhoogde transaminasewaarden.⁶

Acetylcysteïne werkt met name als precursor van glutathion. Het geven van acetylcysteïne vele uren na een overdosis paracetamol werkt als een krachtige antioxidant, die waarschijnlijk beschermt tegen verdere leverschade door een anti-inflammatoire werking en het herstellen van de microcirculatie door zijn bloedvatverwijdende werking.⁶ Het starten van behandeling met acetylcysteïne lijkt zelfs gerechtvaardigd bij leverinsufficiëntie ten gevolge van paracetamol ongeacht het tijdsverloop vanaf de laatste gift.¹³

Beschreven is dat het starten met de toepassing van acetylcysteïnegebruik effectief kan zijn tot zelfs 47 h na de laatste paracetamolname bij een chronische intoxicatie.¹⁴

Prognose. De prognose van patiënten met hepatotoxiciteit ten gevolge van paracetamolintoxicatie is afhankelijk van de behandeling en het moment waarop die wordt ingesteld. In

een groep van 11 kinderen met fulminant leverfalen ten gevolge van paracetamolintoxicatie overleden er 4. De overige 7 hadden geen restschade aan hun lever.⁸ In een groep van 47 kinderen, variërend in leeftijd van 5 weken tot 10 jaar oud, met hepatotoxiciteit ten gevolge van meerdere overdoses paracetamol, overleed 55%.¹⁰ In een andere studie van patiënten met fulminant leverfalen ten gevolge van een paracetamolintoxicatie overleed 37% van degenen die met acetylcysteïne werden behandeld tegenover 58% van degenen die deze behandeling niet hadden gehad ($p < 0,05$).¹⁴ Een zesde deel van de patiënten met fulminant leverfalen in een andere studie onderging een levertransplantatie of overleed.² Jongere patiënten met fulminant leverfalen hebben over het algemeen een grotere kans op overleving dan oudere patiënten.⁶

Dames en Heren, chronische paracetamolintoxicatie wordt vaak laat herkend als oorzaak van een acute leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ziekte die samengaat met uitdroging of vasten en die regelmatig paracetamol innemen gedurende enkele achtereenvolgende dagen, moet men op deze intoxicatie bedacht zijn. Herhaalde doseringen van 90 mg/kg/dag of meer kunnen bij kinderen toxisch voor de lever zijn. Zelfs herhaalde doseringen van 60-90 mg/kg/dag kunnen bij sommige kinderen tot toxische verschijnselen leiden. Het is niet te voorspellen welke kinderen bij deze lagere doseringen een acute leverinsufficiëntie kunnen krijgen. Ons advies is om de aanbevolen dosering paracetamol van 60-90 mg/kg/dag niet te overschrijden.

De vrije beschikbaarheid van paracetamol in allerlei doseervormen werkt zelfmedicatie en overdosering in de hand. Een adviserende en waarschuwendende rol is weggelegd voor huisartsen, kinderartsen en apothekers. Waakzaamheid is geboden bij kinderen met encefalopathie na expositie aan paracetamol.

Bij leverinsufficiëntie ten gevolge van een chronische paracetamolintoxicatie vallen naast de encefalopathie ook typische laboratoriumuitslagen op: sterk verhoogde transaminasewaarden (> 4000 U/l), disproportioneel slechts licht verhoogde totale bilirubinewaarden (< 200 $\mu\text{mol/l}$), hypoglykemie bij 30% van de patiënten en vaak stollingsstoornissen. Bij deze chronische paracetamolintoxicatie kan het vroegtijdig instellen van behandeling met acetylcysteïne levens redden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 14 december 2006

Literatuur

- 1 Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). Acute vergiftigingen bij mens en dier; jaaroverzicht 2003. Bilthoven: NVIC/RIVM; 2004.
- 2 Daly FF, O'Malley GF, Heard K, Bogdan GM, Dart RC. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med.* 2004;44:393-8.
- 3 Kozer E, McGuigan M. Approaches toward repeated supratherapeutic doses of paracetamol in children: a survey of medical directors of poison centres in North America and Europe. *Drug Saf.* 2002;25:613-7.
- 4 Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55:871-6.
- 5 Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:20-9.
- 6 Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet.* 1995;346:547-52.
- 7 Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. *Paediatr Anaesth.* 1998;8:451-60.
- 8 Miles FK, Kamath R, Dorney SE, Gaskin KJ, O'Loughlin EV. Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Med J Aust.* 1999;171:472-5.
- 9 Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J Pediatr.* 1998;132:5-8.
- 10 Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr.* 1998;132:22-7.
- 11 Alonso EM, Sokol RJ, Hart J, Tyson RW, Narkewicz MR, Whittington PF. Fulminant hepatitis associated with centrilobular necrosis in young children. *J Pediatr.* 1995;127:888-94.
- 12 Watson WA, Litovitz TL, Rodgers jr GC, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2003;21:353-421.
- 13 Douidar SM, al-Khalil I, Habersang RW. Severe hepatotoxicity, acute renal failure, and pancytopenia in a young child after repeated acetaminophen overdosing. *Clin Pediatr.* 1994;33:42-5.
- 14 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.

Abstract

Risk of acute hepatic insufficiency in children due to chronic accidental overdose of paracetamol (acetaminophen). – Two girls aged 4 and 3 years, respectively, experienced acute liver failure due to accidental ingestion of supratherapeutic doses of paracetamol (90 mg/kg/day or more). Recognition of chronic paracetamol intoxication as a cause of acute hepatic failure is often delayed. It is important to consider the possibility of paracetamol-induced hepatotoxicity because many patients will recover if treated with N-acetylcysteine, as did both of these children. Patients with acute liver failure due to chronic paracetamol intoxication present with very high transaminase levels (> 4000 U/l), disproportionately low total bilirubin levels (< 200 $\mu\text{mol/l}$) and often hypoglycaemia. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:897-900