

# Behandeling van intoxicatie met paracetamol

## REKENING HOUDEN MET DOSIS, TOEDIENINGSVORM EN RISICOFACTOREN

Arjen Koppen, Antoinette J.H.P. van Riel, Annette van Nugteren-van Lonkhuyzen en Irma de Vries

**Paracetamol is het medicijn waarover het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) jaarlijks de meeste vragen krijgt.**

**Voor een eenmalige acute orale intoxicatie met paracetamoltabletten bestaat een duidelijk behandelprotocol, maar voor patiënten die herhaaldelijk suprathérapeutische doseringen hebben gebruikt is de behandeling minder eenduidig.**

**Bij paracetamolintoxicaties met vloeibare preparaten, tabletten met gereguleerde afgifte, andere toedieningsroutes dan oraal en herhaalde suprathérapeutische inname is een aangepaste behandeling nodig.**

**Bij patiënten met een paracetamolintoxicatie dient rekening te worden gehouden met een verhoogd risico op lever schade door overmatig alcoholgebruik, ondervoeding of pre-existente leveraandoeningen.**

**Het NVIC heeft een beslisboom ontwikkeld waarmee artsen en apothekers bij alle soorten paracetamoloverdoseringen snel een risicoschatting kunnen maken en een behandelplan kunnen opstellen.**

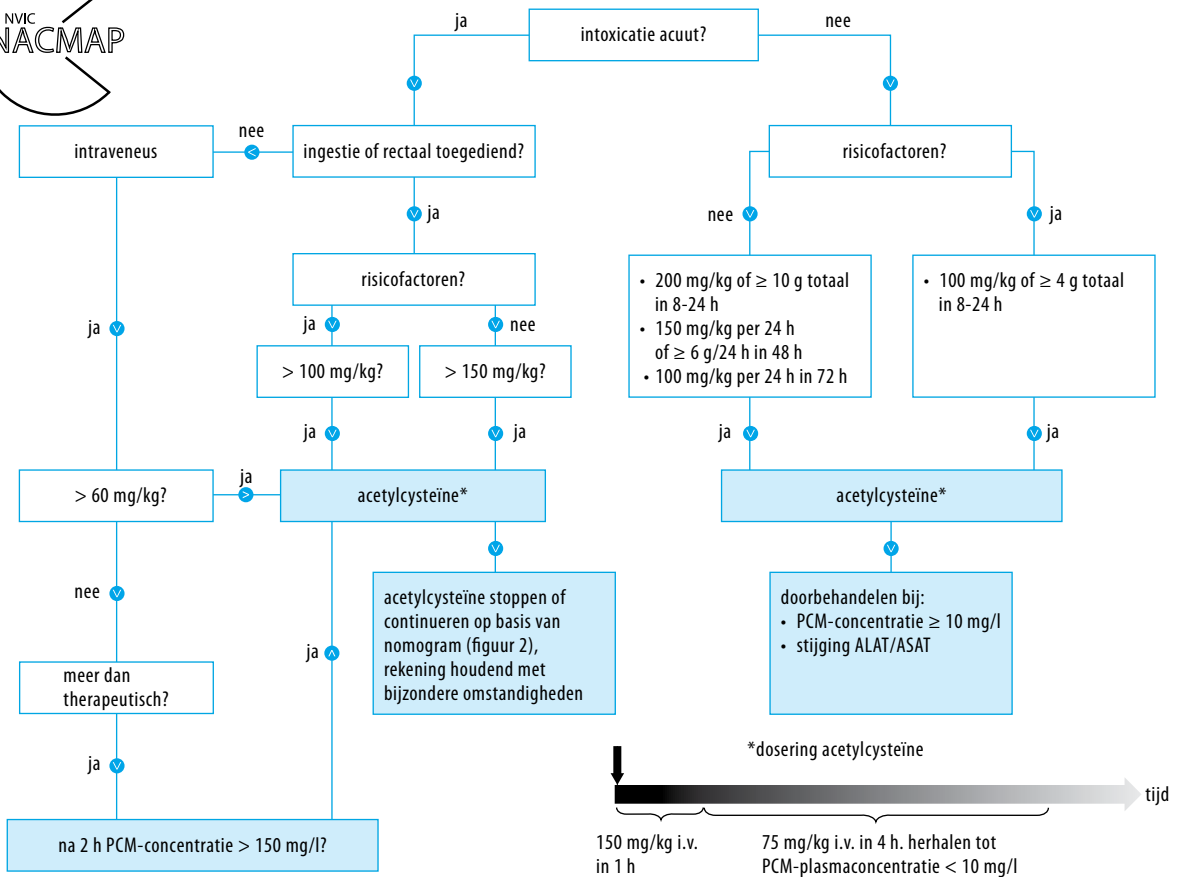
Een 18-jarige vrouw had 2,5 g paracetamol oraal ingenomen en zichzelf 9 g paracetamol rectaal toegediend als tentamen suicidii. Een volwassen man met kiespijn had in de afgelopen 4 dagen dagelijks 6 g paracetamol gebruikt als pijnstiller. Daarnaast dronk hij dagelijks 5 eenheden alcohol. Bij beide patiënten werd medische hulp ingeroepen. De behandelend arts belde het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum met de vraag of er toxiciteit te verwachten was, en of behandeling met acetylcysteïne nodig was om leverschade te voorkomen. Wat was het antwoord, en hoe kwam het informatiecentrum tot dat antwoord?

In 2015 werd het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) 42 maal geconsulteerd over herhaalde orale paracetamolintoxicaties met suprathérapeutische doses en 120 maal over intoxicaties door andere toedieningsroutes dan oraal. Dit is samen 6,5% van het totale aantal meldingen (n = 2488) over blootstelling aan paracetamol in 2015.<sup>1</sup> In deze gevallen is het tijdsbeloop van de intoxicatie anders dan bij een eenmalige orale inname van paracetamoltabletten.

Bij een chronische overdosering gedurende een aantal dagen, bij ingestie van tabletten met gereguleerde afgifte of vloeibare preparaten, of bij andere toedieningsroutes

UMC Utrecht, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, Utrecht.

Dr. A. Koppen, onderzoeker; ir. A.J.H.P. van Riel, senior onderzoeker-toxicoloog; drs. A. van Nugteren-van Lonkhuyzen, onderzoeker; drs. I. de Vries, internist-toxicoloog.  
Contactpersoon: dr. A. Koppen (a.koppen@umcutrecht.nl).



**FIGUUR 1** Beslisboom voor de behandeling van patiënten met een paracetamolintoxicatie. Aan de hand van dit schema kan snel beoordeeld worden of toediening van acetylcysteïne noodzakelijk is, in afwachting van de uitslag van de bepaling van de paracetamolconcentratie in plasma. Met 'risicofactoren' wordt bedoeld: overmatig alcoholgebruik, ondervoeding of pre-existente leveraandoeningen. Bijzondere omstandigheden zijn de inname van vloeibare preparaten of preparaten met vertraagde afgifte en intraveneus toegediend paracetamol. Bij inname van vloeibare preparaten en intraveneus toegediend paracetamol is de paracetamolconcentratie in plasma 2 uur na toediening al betrouwbaar genoeg om te beslissen over verdere behandeling met acetylcysteïne. Daarvoor wordt het nomogram in figuur 2 gebruikt. Bij inname van preparaten met vertraagde afgifte, bij patiënten met een vertraagde darmperistaltiek of bij patiënten met rectaal toegediende paracetamol moet vanaf 4 uur na toediening de plasmaconcentratie van paracetamol worden gevolgd totdat deze afneemt. Als de plasmaconcentratie boven de nomogramlijn in figuur 2 stijgt, moet worden doorbehandeld met acetylcysteïne. PCM = paracetamol.

dan oraal, voldoet de richtlijn voor behandeling van de éénmalige acute orale intoxicatie met tabletten niet meer. Bovendien geldt voor al deze intoxicaties dat bij patiënten met risicofactoren voor leverschade aanpassingen in de behandelingsstrategie noodzakelijk kunnen zijn. In dit artikel geven wij een overzicht van de behandeling van patiënten met een dergelijke afwijkende paracetamolintoxicatie. Deze informatie is samengevat in een stroomschema, de zogenoemde 'NACMAP'. Dit stroomschema kan worden gebruikt om snel te beoordelen of toediening van acetylcysteïne noodzakelijk is en om te voorkomen dat de behandeling met acetylcysteïne wordt

uitgesteld in afwachting van de paracetamolconcentratiebepaling.

**TOXICITEIT VAN PARACETAMOL EN BEHANDELING MET ACETYLCYSTEÏNE**  
Bij blootstelling aan een toxische dosis paracetamol kan leverschade ontstaan. Deze toxiciteit wordt veroorzaakt door de vorming van de hepatotoxische metabooliet N-acetylparabenzochinonimine (NAPQI). Bij therapeutische hoeveelheden paracetamol wordt NAPQI door de lever geneutraliseerd door conjugatie met glutathion. Bij een toxische dosis paracetamol kan NAPQI door uitputting van glutathion niet meer worden weggevangen en

ontstaat levertoxiciteit, eventueel met ernstige lever schade en overlijden tot gevolg.

Al meer dan 40 jaar wordt acetylcysteïne toegediend als antidotum aan patiënten met een paracetamolintoxicatie. Acetylcysteïne is een glutathionprecursor en toediening van acetylcysteïne leidt tot een toename van de hoeveelheid glutathion in de lever. De behandeling van paracetamolintoxicaties bestaat uit een eenmalige intraveneuze toediening van een bolus acetylcysteïne van 150 mg/kg, gevolgd door een continue infuus (figuur 1). Om te voorkomen dat patiënten met een risico op levertoxiciteit te weinig acetylcysteïne krijgen, adviseert het NVIC een relatief hoge continue onderhoudsdosering van acetylcysteïne 75 mg/kg per 4 h, totdat de paracetamolconcentratie niet meer detecteerbaar is.

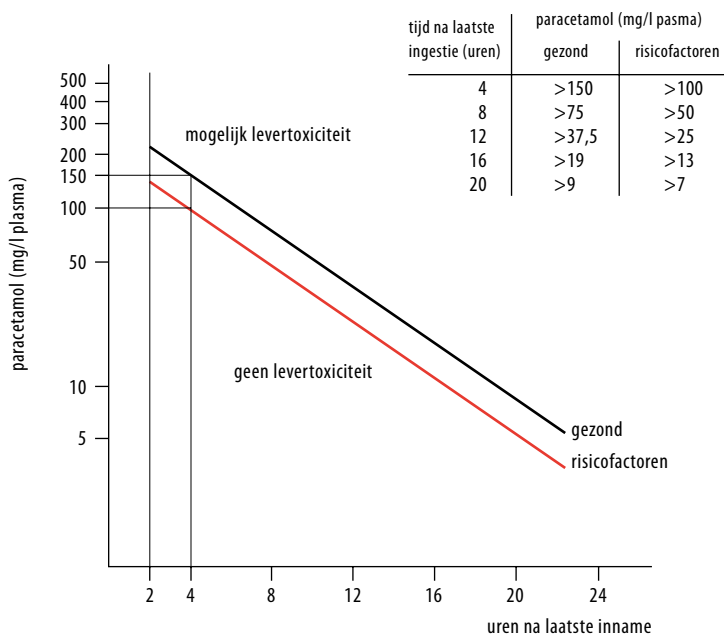
Bij een anafylactoïde reactie op acetylcysteïne kan de infusiesnelheid worden verlaagd en kunnen zo nodig antihistaminica gegeven worden. In de praktijk is medicamenteuze behandeling van anafylactoïde reacties na toediening van acetylcysteïne zelden noodzakelijk.<sup>2</sup>

#### ACUTE, EENMALIGE INNAME VAN PARACETAMOLTABLETTE

Voor patiënten met een intoxicatie door acute, eenmalige inname van paracetamoltabletten bestaan duidelijke

richtlijnen over hoe en wanneer acetylcysteïne gegeven moet worden. Voor een snelle inschatting van de ernst is het belangrijk te weten welke dosis in mg/kg de patiënt ingenomen heeft. Zodra de plasmaconcentratie van paracetamol bekend is, kan men het nomogram van Rumack-Matthew volgen (figuur 2). Een paracetamolplasmaconcentratie boven de 'behandellijn' duidt op een reëel risico op leverschade en vormt een indicatie om acetylcysteïne toediening te starten.<sup>2</sup> Een correcte inschatting van de tijd na inname is hierbij van essentieel belang.

Hoe eerder acetylcysteïne wordt gegeven – het liefst binnen 8 uur na inname – des te efficiënter de werking van het antidotum. Daarom verdient het aanbeveling om bloed af te nemen voor het bepalen van de paracetamolconcentratie als ingeschat wordt dat de dosis toxisch is en alvast te beginnen met toediening van acetylcysteïne. Zodra de paracetamolconcentratie bekend is kan, met inachtneming van het klinisch beeld en de leverfunctie, het verdere beleid worden bepaald: toediening van acetylcysteïne voortzetten of staken.



**FIGUUR 2** Het Rumack-Matthew-nomogram, dat wordt gebruikt om te beslissen of een patiënt met een acute, orale intoxicatie met paracetamoltabletten al dan niet te behandeld moet worden met acetylcysteïne. Als op een gegeven tijdstip na de laatste inname de plasmaconcentratie van paracetamol boven de 'behandellijn' ligt, duidt dat op een reëel risico op leverschade en is er een indicatie voor de toediening van acetylcysteïne. Bij vooraf gezonde personen wordt de bovenste, zwarte behandellijn gebruikt; de onderste, grijze lijn is van toepassing bij patiënten met risicofactoren voor leverschade, zoals overmatig alcoholgebruik of pre-existente leveraandoeningen.

## RISICOFACTOREN

Bij de bepaling van de ernst van een acute paracetamolintoxicatie spelen een aantal factoren een rol. Ten eerste kunnen er factoren zijn die het risico op leverschade verhogen. Het gaat dan om patiënten met een verminderde leverfunctie of een verminderde glutathionvoorraad, zoals chronische alcoholgebruikers, patiënten met pre-existente leveraandoeningen en patiënten die ondervoed zijn. Deze patiëntengroepen kunnen gevoeliger zijn voor levertoxiciteit door paracetamol en voor deze patiënten zijn lagere behandelgrenswaarden opgesteld (zie figuur 2).<sup>3,4</sup>

Ten tweede is de anamnese ten aanzien van de ingenomen hoeveelheid en het tijdstip van inname vaak niet betrouwbaar. Zodra hier duidelijke twijfel over is, moet begonnen worden met toediening van acetylcysteïne; bepalingen van de leverenzymwaarden en de paracetamolconcentratie in plasma kunnen inzicht geven in de ernst van de intoxicatie en het te vervolgen beleid.

Ten derde is het belangrijk te weten in welke vorm de patiënt de paracetamol heeft ingenomen. Zo beschrijft de casus aan het begin van dit artikel een patiënte die paracetamol niet alleen in tabletvorm had ingenomen. Er zijn tabletten met vertraagde afgifte en preparaten voor rectale toediening, waarbij een betrouwbare plasmaconcentratie van paracetamol pas later te bepalen is dan na inname van de gebruikelijke tabletten. Dit geldt overigens ook als er sprake is van gelijktijdige inname van een middel dat de absorptie van paracetamol vertraagt.<sup>5</sup> Er zijn daarentegen ook middelen waarbij de absorptie versneld is, zoals vloeibare paracetamolpreparaten, of intraveneuze middelen waarbij de maximale paracetamolconcentratie sneller of vrijwel direct na toediening wordt bereikt.<sup>6,7</sup>

In alle bovenstaande gevallen geldt dat er weinig toxiciteit te verwachten is zolang de maximale paracetamolconcentraties in plasma onder de grenswaarden in figuur 2 blijven. De 18-jarige vrouw uit de casus aan het begin van dit artikel had in totaal 11,5 g paracetamol binnengekregen. Zij woog 60 kg en had zichzelf dus 192 mg/kg paracetamol toegediend. Voor de ingestie van tabletten en rectale toediening via zetpillen geldt de grens van 150 mg/kg waarboven behandeld dient te worden met acetylcysteïne (zie figuur 1). Zij kreeg daarom acetylcysteïne toegediend terwijl de paracetamolconcentratie werd bepaald. Omdat zij zich een groot gedeelte van de paracetamol via zetpillen had toegediend, kon het Rumack-Matthew-nomogram niet gebruikt worden om te bepalen of de toediening van acetylcysteïne al dan niet kon worden gestaakt. In plaats daarvan werd bij herhaling de paracetamolconcentratie bepaald, conform de bovengenoemde aanbevelingen.

Bij een acute paracetamolintoxicatie met tabletten kan als absorptieverminderende maatregel geactiveerde kool worden gegeven. Er zijn studies bekend waaruit blijkt dat

geactiveerde kool de absorptie van aanzienlijke hoeveelheden paracetamol kan verminderen (25-67%).<sup>8</sup> Behandeling met geactiveerde kool kan de duur van de eventuele behandeling met acetylcysteïne bekorten, of zelfs onnodig maken.<sup>9</sup> In het algemeen dient geactiveerde kool binnen 1 tot 2 uur na inname van paracetamol gegeven te worden.<sup>8</sup> Bij tabletten met vertraagde afgifte of gelijktijdige inname van middelen die de darmperistaltiek vertragen, zoals opioïden, kan worden overwogen om geactiveerde kool te geven meer dan 2 uur na inname.<sup>9</sup>

## HERHAALDE SUPRATHERAPEUTISCHE DOSERINGEN

Geregeld is er bij een intoxicatie met paracetamol geen sprake van een eenmalige inname, maar heeft de patiënt gedurende langere tijd suprathérapeutische hoeveelheden ingenomen. De volwassen man uit de casus aan het begin is een voorbeeld van zo'n patiënt. Bij herhaalde suprathérapeutische doseringen raakt de voorraad glutathion uitgeput. Als de concentratie glutathion zo ver is gedaald dat neutralisatie van NAPQI niet meer mogelijk is, treedt leverschade op.

De toxiciteit bij herhaalde blootstelling aan paracetamol hangt enerzijds af van de totale hoeveelheid paracetamol die de patiënt heeft ingenomen, anderzijds van de tijdsduur waarbinnen de paracetamol is ingenomen.<sup>10</sup> Tot een dosering van 4 g/24 h is er bij herhaald gebruik van paracetamol geen levertoxiciteit te verwachten voor volwassenen, ook niet bij patiënten met een verhoogd risico op levertoxiciteit.

Waar precies de grens voor toxische effecten ligt bij inname van meer dan 4 g is minder duidelijk. Er zijn patiënten bekend bij wie suprathérapeutische doseringen van 5-6 g/24 h gedurende een aantal dagen leverschade hebben veroorzaakt.<sup>11,12</sup> Hierbij moet wel worden opgemerkt dat er sprake was van gelijktijdige inname van middelen die de levertoxiciteit van paracetamol versterkten of van alcoholabusus door de intoxicant. Bij kinderen heeft inname van 120-174 mg/kg per dag geleid tot leverschade.<sup>8</sup> Bij suprathérapeutische doseringen van paracetamol hanteert het NVIC internationale richtlijnen voor het beginnen met acetylcysteïnetherapie. Deze richtlijnen maken onderscheid tussen patiënten van 6 jaar en jonger, patiënten ouder dan 6 jaar en patiënten die mogelijk gevoeliger zijn voor paracetamoltoxiciteit. Het gaat om consensusrichtlijnen die zijn opgesteld op grond van uitgebreide casuïstiek door een groep experts, bestaande uit klinisch toxicologen, en die uitvoerig zijn beoordeeld door verschillende vakverenigingen, waaronder de Europese organisatie voor vergiftigingencentra en klinische toxicologen (EAPCCT).<sup>8,12-24</sup>

Bij ingestie van meer dan 200 mg/kg in een tijdsbestek van 24 uur – of bij ingestie van 10 g of meer door een volwassene – kan levertoxiciteit ontstaan. Bij inname van meer

dan 150 mg/kg per dag – of bij ingestie van 6 g of meer door een volwassene – gedurende 48 uur is er een risico op levertoxiciteit.<sup>8,25</sup> Hierbij is behandeling met acetylcysteïne geïndiceerd. Deze therapie wordt ook geadviseerd bij kinderen die gedurende een periode van 72 uur 100 mg/kg per dag hebben ingenomen, omdat boven deze grens in het verleden leverschade bij kinderen is gerapporteerd (zie figuur 1).<sup>19</sup> Hoewel bij volwassenen deze richtlijn voor een suprathérapeutische dosering gedurende 72 uur niet met casuïstiek onderbouwd kan worden, is het, gezien de hogere gevoeligheid voor paracetamoltoxiciteit bij volwassenen, raadzaam om de grens van 100 mg/kg per dag gedurende 72 uur ook voor hen te hanteren.

De man uit de casus aan het begin had precies 6 g/24 h genomen, gedurende 96 uur. Door zijn stevige alcoholconsumptie zou zijn leverfunctie verminderd kunnen zijn; zijn leverenzymwaarden werden bepaald. Met zijn lichaamsgewicht van 58 kg zat de paracetamolinnamene net op de grens die in de NACMAP wordt gehanteerd als indicatie voor acetylcysteïne-toediening; in combinatie met de risicofactor ‘overmatig alcoholgebruik’ was het verstandig om met toediening van acetylcysteïne te beginnen (zie figuur 2). Herhaalde meting van de paracetamolconcentraties kunnen nuttig zijn om vast te stellen of het metabolisme van paracetamol normaal verloopt. Als de halfwaardetijd verlengd is, wijst dat op een verminderde leverfunctie en wordt acetylcysteïne toegediend tot de paracetamolconcentratie < 10 mg/l is.

Als niet zeker is hoeveel paracetamol de patiënt heeft ingenomen of op welk tijdstip de patiënt de paracetamol heeft ingenomen, of als er klinische tekenen van een intoxicatie zijn, is het raadzaam om de patiënt te behandelen op geleide van de paracetamolconcentratie in plasma en de leverfunctie. Bij een paracetamolconcentratie van meer dan 10 mg/l in plasma of wanneer de aspartaat-aminotransferase (ASAT)- of alanine-aminotransferase (ALAT)-waarde tot boven de 50 IU/l stijgt, dient de patiënt te worden behandeld met acetylcysteïne.<sup>25</sup>

Wanneer de acetylcysteïne-therapie begonnen is, is de volgende vraag hoelang deze moet worden voortgezet. Het continueren van acetylcysteïne is gebaseerd op zowel de paracetamolconcentratie als de leverenzymwaarden. De behandeling met acetylcysteïne kan worden gestaakt als de ALAT- en ASAT-concentraties constant blijven of dalen, de patiënt geen verdere tekenen van leverfunctiestoornissen vertoont (zoals een verlengde halfwaardetijd van paracetamol) en de paracetamolconcentratie in plasma < 10 mg/l is.<sup>25</sup>

## CONCLUSIE

Bij intoxicaties met paracetamol zijn er veel variabelen die van belang zijn voor het klinisch verloop van de

- **De behandeling van een eenmalige acute orale intoxicatie met paracetamoltabletten gebeurt op geleide van de paracetamolconcentratie in plasma aan de hand van het Rumack-Matthew-nomogram.**
- **Als bij een eenmalige acute orale intoxicatie met paracetamol de plasmaconcentratie 4 uur na inname > 150 mg/l bedraagt, is er aanzienlijk risico op leverschade en dient acetylcysteïne toegediend te worden.**
- **Bij afwijkende paracetamolpreparaten (vloeibaar of met vertraagde afgifte), andere toedieningsroutes dan oraal of herhaalde suprathérapeutische doseringen van paracetamol is het Rumack-Matthew-nomogram niet meer bruikbaar om de behandelstrategie te bepalen.**
- **Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum heeft een beslisboom ontwikkeld om snel de te bepalen of behandeling met acetylcysteïne noodzakelijk is bij alle patiënten met een paracetamolintoxicatie.**
- **Bij herhaalde suprathérapeutische doseringen met paracetamol bepaalt de combinatie van de hoogte van de dosering en het aantal herhalingen of er acetylcysteïne moet worden gegeven om het risico op leverschade te verminderen.**
- **Bij patiënten die gevoelig zijn voor paracetamol, bijvoorbeeld door pre-existente leverschade, wordt in het geval van intoxicatie behandeling met acetylcysteïne ingesteld bij lagere paracetamolconcentraties in plasma (> 100 mg/l, gemeten 4 uur na inname) dan bij personen zonder deze gevoeligheid.**

intoxicatie. Bij het beoordelen van de mogelijke ernst dient een arts de volgende parameters in ogenschouw te nemen: de hoeveelheid ingenomen paracetamol, de toedieningsroute en -vorm, het tijdstip van inname, gelijktijdige inname van andere middelen, risicofactoren voor levertoxiciteit en de vraag of het om een acute dan wel een herhaalde suprathérapeutische inname gaat. Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum heeft deze parameters samengevat in een stroomdiagram, de NACMAP (zie figuur 1). Dit diagram biedt artsen een hulpmiddel om snel en adequaat te bepalen of een patiënt met acetylcysteïne moet worden behandeld.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 juli 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1644

**> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1644**

## LITERATUUR

- 1 Mulder-Spijkerboer HN, Kan AA, van Velzen AG, van Riel AJHP, de Vries I. Acute vergiftigingen bij mens en dier. NVIC-jaaroverzicht 2015. Utrecht: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum; 2016.
- 2 Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Neth J Med.* 2014;72:251-7.
- 3 Myers RP, Shaheen AA, Li B, Dean S, Quan H. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:918-25.
- 4 Suzuki A, Yuen N, Walsh J, Papay J, Hunt CM, Diehl AM. Co-medications that modulate liver injury and repair influence clinical outcome of acetaminophen-associated liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:882-8.
- 5 Tighe TV, Walter FG. Delayed toxic acetaminophen level after initial four hour nontoxic level. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32:431-4.
- 6 Beringer RM, Thompson JP, Parry S, Stoddart PA. Intravenous paracetamol overdose: two case reports and a change to national treatment guidelines. *Arch Dis Child.* 2011;96:307-8.
- 7 Gray T, Hoffman RS, Bateman DN. Intravenous paracetamol international perspective of toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:150-2.
- 8 Dart RC, Erdman AR, Olson KR, et al; American Association of Poison Control Centers. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44:1-18.
- 9 Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:753-7.
- 10 Amar PJ, Schiff ER. Acetaminophen safety and hepatotoxicity where do we go from here? *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:341-55.
- 11 Nolan CM, Sandblom RE, Thummel KE, Slattery JT, Nelson SD. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest.* 1994;105:408-11.
- 12 McClain CJ, Holtzman J, Allen J, Kromhout J, Shedlofsky S. Clinical features of acetaminophen toxicity. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10:76-80.
- 13 Smith DW, Isakson G, Frankel LR, Kerner JA Jr. Hepatic failure following ingestion of multiple doses of acetaminophen in a young child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:822-5.
- 14 Nogen AG, Bremner JE. Fatal acetaminophen overdosage in a young child. *J Pediatr.* 1978;92:832-3.
- 15 Agran PF, Zenk KE, Romansky SG. Acute liver failure and encephalopathy in a 15-month-old infant. *Am J Dis Child.* 1983;137:1107-14.
- 16 Swetnam SM, Florman AL. Probable acetaminophen toxicity in an 18-month-old infant due to repeated overdosing. *Clin Pediatr (Phila).* 1984;23:104-5.
- 17 Greene JW, Craft L, Ghishan F. Acetaminophen poisoning in infancy. *Am J Dis Child.* 1983;137:386-7.
- 18 Alonso EM, Sokol RJ, Hart J, Tyson RW, Narkewicz MR, Whittington PF. Fulminant hepatitis associated with centrilobular hepatic necrosis in young children. *J Pediatr.* 1995;127:888-94.
- 19 Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr.* 1998;132:22-7.
- 20 Liu YP, Fang CC, Chen WJ, Ni YH. Fulminant hepatic failure due to chronic acetaminophen intoxication in an infant. *Am J Emerg Med.* 2005;23:94-5.
- 21 Hameleers-Snijders P, Hogeveen M, Smeitink JA, Kramers C, Draaisma JM. Risico van acute leverinsufficiëntie bij kinderen door chronische accidentele overdosering van paracetamol. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151(16):897-900.
- 22 Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, Temple AR, Slattery JT. Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:840-8.
- 23 Eriksson LS, Broomé U, Kalin M, Lindholm M. Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. *J Intern Med.* 1992;231:567-70.
- 24 Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med.* 2008;359:285-92.
- 25 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.