

# Förenklad analys av etylenglykol kan ge snabbare diagnos vid förgiftningsfall

**Etylenglykol (etan-1,2-diol)** är en luktfri och söttaktig vätska med hög kokpunkt som i en blandning med vatten används som frostskyddsmedel, framför allt i kylarvätska för fordon (»glykol«), men även i värmewäxlingssystem (solfångare) och som lösningsmedel i olika vardagsprodukter. Förgiftning med etylenglykol är relativt vanlig i Sverige [1], och mycket farlig utan snabb behandling, eftersom även små intag kan orsaka allvarlig irreversibel organskada och till och med leda till dödsfall [2, 3]. Intag i storleksordningen 1,5 mg/kg kan vara dödligt utan behandling.

Bland barn är de flesta förgiftningsfallen oavsiktliga, och även hos vuxna förekommer det att etylenglykol förväxlas med dryck. Det vanligaste scenariot är dock att intaget skett i berusnings-, självska- eller suicidsyfte. I dessa fall är det vanligare att en större mängd förtärs och att förgiftningen därmed blir allvarligare. Även hundar och katter kan drabbas av allvarliga och ibland dödliga förgiftningsfall om de slickar i sig utspild kylarvätska [4]. Under 2018 registrerade Giftinformationscentralen 610 frågor om etylenglykol, vilket var en 50-procentig ökning jämfört med 2015 [1].

## Symtom vid etylenglykolförgiftning

Etylenglykol absorberas snabbt från mag-tarmkanalen och ger berusningssymtom liknande dem av etanol, men modersubstansen är i sig inte toxisk [2, 3]. Maximal koncentration i blodet ses 1-2 timmar efter intag, och halveringstiden är cirka 3 timmar. I levern omvandlas etylenglykol av enzymet alkoholdehydrogenas till glykolaldehyd och vidare via aldehyddehydrogenas till de toxiska syrametaboliterna glykolat och oxalat [2, 3, 5].

Etylenglykolintag leder initialt till berusning. Ungefär 4-6 timmar efter intaget uppkommer dock en tilltagande metabol acidosis med stegrat anjongap. Acidosen speglar en ansamling av toxiska syrametabo-

**Anders Helander**, adjungerad professor, institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; Klinisk kemi  
 ● anders.helander@ki.se

**Tomas Villén**, sjukhuskemist; båda klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuslaboratoriet, Stockholm

**Therese Hansson**, tekn dr, sjukhuskemist, Medicinsk service, Laboratoriemedicin, Region Skåne; klinisk kemi och farmakologi, Skåne universitetssjukhus Lund

**Johanna Nordmark Grass**, med dr, överläkare, Giftinformationscentralen, Stockholm

AH, TH och JNG för Equalis expertgrupp inom läkemedel och toxikologi

liter. Om förgiftningen inte behandlas kan acidosen bli mycket allvarlig och organskador tillstöta. Den vanligaste organskadan som kan ses efter en etylenglykolförgiftning är njurpåverkan, framför allt orsakad av renal utfällning av kalciumoxalat. Den akuta njursvikten kan vara påtaglig med anuri och leda till dialysbehov [2]. Vid mycket svåra förgiftningsfall kan andra skador som medvetandesänkning, kramper, hjärnödem och neurologiska sequelae uppkomma. Dessutom förekommer svår hypokalcemi på grund av komplexbildning mellan oxalat och kalcium, vilket bland annat kan orsaka arytmier och cirkulationssvikt. Ett samtidigt etanolintag fördröjer symtomutvecklingen, och förekomst av etanol bör därför kontrolleras vid misstanke om etylenglykolförgiftning.

Symtombilden vid etylenglykolförgiftning är dosberoende och ibland svårtolkad, särskilt om uppgift om etylenglykolintag inte framkommer. Ju tidigare i förloppet behandling sätts in, desto mindre blir risken för organskada [5]. Etylenglykolförgiftning bör alltid misstänkas vid oklar och svårkorrigerad metabol acidosis.

## Diagnos av etylenglykolförgiftning

Etylenglykolförgiftning fastställs genom påvisande av modersubstansen i ett plasma- eller serumprov, och antidotbehandling rekommenderas när koncentrationen överstiger 4 mmol/l. Ett problem är att endast ett tiotal större laboratorier i Sverige erbjuder toxikologisk analyservice för etylenglykol dygnet runt (»24/7-service«) och ytterligare några under dagtid. Det beror på att etylenglykol mäts med gaskromatografi med flamjonisationsdetektor, vilket är en relativt avancerad metod som saknas på mindre laboratorier. Konsekvensen blir att prov för etylenglykolmätning i vissa fall måste skickas med taxi flera tiotal mil, vilket kraftigt försenar diagnosen och fordrar resurskrävande och ibland onödiga och utdragna provtagning och patientövervakning.

I avvaktan på ett laboratoriesvar kan det vara svårt att fastställa orsaken till symtomen, eftersom symtombilden är ospecifik. Tilltagande acidosis med ett »laktatgap« (skillnad mellan laktatnivåer med olika

## HUVUDBUDSKAP

- Intoxikation med etylenglykol kan orsaka allvarlig njurskada och i värsta fall dödsfall.
- Behandling med etanol eller fomepizol (4-metylpirazol) är vanligen effektiv om den administreras snabbt.
- Diagnosen fastställs genom etylenglykolmätning i plasma eller serum.
- Endast ett tiotal svenska sjukhuslaboratorier tillhandahåller i dag dygnet runt analys av etylenglykol.
- Användning av en enkel enzymatisk metod kan förbättra möjligheten att snabbt ställa diagnos och minska risken för resurskrävande onödig behandling.
- Rekommenderad nedre svarsgräns för etylenglykol i plasma/serum är 1 mmol/l eller lägre, oberoende av metod.
- Antidotbehandling rekommenderas när koncentrationen överstiger 4 mmol/l.

»Den vanligaste organskadan som kan ses efter en etylenglykolförgiftning är njurpåverkan ...«

## FAKTA 1. Enzymatisk etylenglykolmetod

- Den enzymatiska metoden för etylenglykol i plasma eller serum baseras på absorbansmätning av NADH-bildning vid 340 nm.
- Det finns färdiga applikationer för många vanliga rutinanalysinstrument.
- Metoden gav tillförlitliga resultat i mätområdet 1–80 mmol/l, vilket är kliniskt relevant.
- Metoden kan användas för att snabbt skilja mellan positiva och negativa prov och avgöra behandlingsbehov.

analysmetoder), ett kraftigt förhöjt osmolalitetssgap (åtminstone tidigt i förloppet) och/eller påvisande av oxalatkrystaller i urinen kan stärka diagnosen [2, 3, 5, 6].

## Behandling av etylenglykolförgiftning

Intag av etylenglykol ska alltid betraktas som farligt, och vid stark misstanke bör behandling påbörjas snarast för att förhindra att etylenglykolen omvandlas till sina toxiska metaboliter. Behandlingsprincipen är att blockera alkoholdehydrogenas med antidot så att inte mer metaboliter bildas [2, 7]. Detta sker genom kompetitiv inhibering av enzymet, antingen genom kontinuerlig etanolinfusion till en stabil blodkoncentration på ungefär 20 mmol/l, vilket kräver löpande etanolmätningar, eller genom infusion av 15 mg/kg fomepizol (4-metylpirazol) under 30 minuter, vilket inhiberar enzymet i 12 timmar, och därefter 10 mg/kg var 12:e timme [8, 9]. Fomepizol är dyrare, men intensivvårdsinsatsen är betydligt mindre krävande.

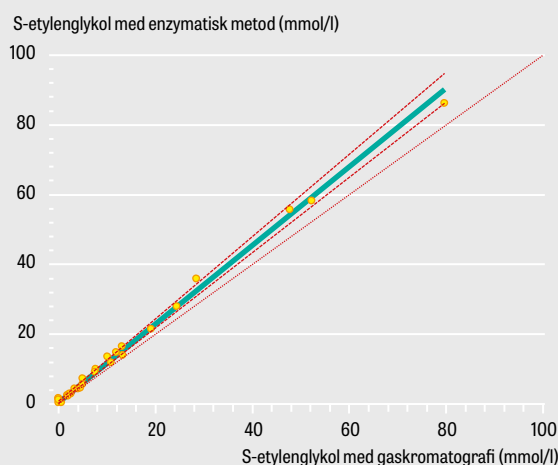
**»Intag av etylenglykol ska alltid betraktas som farligt, och vid stark misstanke bör behandling påbörjas snarast för att förhindra att etylenglykolen omvandlas till sina toxiska metaboliter.«**

Vid påtaglig acidosis bör även hemodialys startas för att påskynda eliminationen av etylenglykol och dess metaboliter. Antidotbehandling ska fortsätta tills all etylenglykol har utsöndrats, vilket vid hög koncentration kan ta flera dygn, eftersom halveringstiden förlängs kraftigt vid inhibering av alkoholdehydrogenas [10]. Om patienten dialyseras förkortas dock halveringstiden påtagligt. För att kunna bestämma behovet av fortsatt antidotbehandling och dialys behöver således koncentrationen av etylenglykol kunna mätas upprepat så att otillräcklig behandling, eller överbehandling, undviks [3].

## Förenklad laboratorieanalys av etylenglykol

Eftersom etylenglykol är ett relativt vanligt och mycket farligt förgiftningsmedel där det är extra viktigt, men ibland omöjligt, att få ett snabbt provsvar [1],

**FIGUR 1. Koncentrationsmätning av S-etylenglykol**



► Jämförelse av koncentrationsmätning av etylenglykol i serum (S) med gaskromatografi med flamjonisationsdetektor vid Region Skåne och en enzymatisk metod baserad på absorbansmätning [11] vid Karolinska universitetetslaboratoriet. Provmaterialet var 27 serumprov (ospädda) från patienter (avidentifierat överskottsmaterial från rutinanalysen) och serumprov med tillsats av etylenglykol från Equalis externa kvalitetskontrollprogram (»23 etylenglykol«). Figuren visar en Passing–Bablok-regression ( $r^2 = 0,996$ ,  $P < 0,001$ ). Den enzymatiska metoden gav överlag något högre mätvärden, vilket dock visade sig bero på en motsvarande skillnad i metodernas kalibratorlösningar.

har Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi utvärderat en enklare enzymatisk metod för kvantitativ etylenglykolmätning i plasma eller serum [11], som visat lovande resultat [12, 13]. Metoden är en vidareutveckling av en äldre analysmetod [14, 15] och baseras på absorbansmätning av NADH-bildning (340 nm) från etylenglykol och NAD<sup>+</sup> via enzymet glyceroldehydrogenas. Eftersom metoden kan användas med många olika analysinstrument som finns väl spridda på landets laboratorier, skulle den kunna förbättra tillgången till akut analyservice för etylenglykol (Fakta 1).

Studien utfördes på ett rutinanalysinstrument (Beckman Coulter DxC 700 AU) vid Klinisk farmakologi, Karolinska universitetetslaboratoriet i Huddinge. Som provmaterial användes serumprov från rutinanalysen av etylenglykol vid Karolinska universitetetslaboratoriet och Region Skåne (avidentifierat överskottsmaterial), kvalitetskontrollprov (serum med tillsats av etylenglykol) från Equalis (Uppsala) samt serum som tillsatts andra substanser för att undersöka eventuell analytisk interferens. Region Skånes gaskromatografi-metod var referensmetod.

Den enzymatiska etylenglykolmetoden gav helt linjär respons i mätintervallet 1–50 mmol/l ( $r = 0,999$ ,  $P < 0,0001$ ) och visade mycket god överensstämmelse med motsvarande resultat från gaskromatografen för både patientprov och externa kontrollprov i intervallet 0–80 mmol/l (Figur 1). Den enzymatiska metoden gav överlag något högre mätvärden än gaskromatografi, vilket dock visade sig bero på en motsvarande skillnad i metodernas kalibratorlösningar. Metodens analytiska precision var dessutom mycket god med en

variationskoefficient (fem mätningar/dag under fem dagar) på endast 3,3 procent för ett lågt patientprov som innehöll 1,0 mmol/l etylenglykol och ännu lägre variationskoefficient (1,6 procent) för ett högt prov med 22 mmol/l. Ingen interferens noterades för etanol, metanol, isopropanol, propan-1,3-diol eller aceton i relevanta koncentrationer, medan en hög koncentration (1 promille) propylenglykol (propan-1,2-diol), som också används som frostskyddsmedel, gav svag posi-

na kvalitetskontrollprogram för etylenglykol från 2017-2019 visade dessutom på relativt stor spridning i mätvärden (variationskoefficient mellan laboratorier ofta på 15-20 procent) vid koncentrationer under 5 mmol/l, vilket visade på förbättringsbehov. En nackdel med gaskromatografi för etylenglykol är att samma instrument ofta utnyttjas för mätning av andra alkoholer (etanol, metanol och isopropanol) och aceton, varför dessa analyser får vänta under tiden som instrumentet utnyttjas för etylenglykolmätning.

## »Detta indikerar att en förbättrad akut analyservice för etylenglykol, förutom att snabbt kunna ställa korrekt diagnos, även skulle innebära att många resurskrävande misstänkta förgiftningsfall kunde avskrivas i ett tidigt skede.«

tiv interferens motsvarande 1 mmol/l etylenglykol. Detta bedömdes dock inte ha någon klinisk betydelse eftersom beslutsgränsen för att påbörja antidotbehandling vid etylenglykolförgiftning är 4 mmol/l och propylenglykol dessutom är i princip ofarligt att förtära. Den enzymatiska metoden var snabb, och provsvar erhöles redan inom 15-30 minuter.

### Konklusion

Den enzymatiska metoden erbjuder enkel och snabb mätning av etylenglykol i plasma eller serum i ett kliniskt relevant koncentrationsområde. Metoden möjliggör tillförlitlig mätning ned till åtminstone 1 mmol/l, vilket kan vara viktigt för att påvisa förgiftning hos patienter som kommer under sjukhusvård i ett sent skede [5]. Denna nivå, eller lägre, rekommenderas som nedre svarsgräns för etylenglykol, oberoende av metod. En inventering av de svenska laboratoriernas gränsvärden för etylenglykol med gaskromatografi visade dock att flera inte rapporterar lägre mätvärden än 3 mmol/l. Resultat från Equalis exter-

Resultaten från denna studie indikerar att användning av en enklare analysmetod, som kan automatiseras med vanligt förekommande mätinstrument, kan förbättra tillgången till akut toxikologisk analyservice för etylenglykol. Som jämförelse kan nämnas att akut analys av paracetamol, ett annat vanligt och farligt förgiftningsmedel [16, 17], där mätningen utförs med enklare analysinstrument, i dag finns tillgänglig vid fler än 40 laboratorier runt om i landet, medan endast ett tiotal större laboratorier utför akut etylenglykolmätning med gaskromatografi.

God tillgänglighet till akut toxikologisk analyservice är ofta avgörande för att snabbt kunna diagnostisera olika förgiftningar [1, 18]. Resultat från rutinanalys av etylenglykol vid Karolinska universitetslaboratoriet och Region Skåne visar att fler än hälften av alla prov antingen var negativa eller innehöll en lägre koncentration än 4 mmol/l, vilket är beslutsgränsen för insättande av antidotbehandling. Detta indikerar att en förbättrad akut analyservice för etylenglykol, förutom att snabbt kunna ställa korrekt diagnos, även skulle innebära att många resurskrävande misstänkta förgiftningsfall kunde avskrivas i ett tidigt skede. Ett etylenglykolresultat med den enzymatiska metoden kan senare, om så önskas, verifieras genom gaskromatografianalys, eventuellt kompletterat med mätning av glykolat, vilket kan vara en bättre prognostisk markör än etylenglykol [3]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi består av Victoria Barclay, Anders Elmgren, Therese Hansson (ordförande), Anders Helander, Anders Helldén, Johanna Nordmark Grass och Elin Widing.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:FZWM

### REFERENSER

- Olsson E, Beck O, Elmgren A, et al. Tillgång till snabb laboratorieanalys vid akut förgiftning ger bättre och säkrare vård. Men möjligheten till akuta provsvar varierar över landet. Läkartidningen. 2017;114:ELMI.
- Gallagher N, Edwards FJ. The diagnosis and management of toxic alcohol poisoning in the emergency department: a review article. Adv J Emerg Med. 2019;3(3):e28.
- Porter WH. Ethylene glycol poisoning: quintessential clinical toxicology; analytical conundrum. Clin Chim Acta. 2012;413(3-4):365-77.
- Bates N, Rawson-Harris P, Edwards N. Common questions in veterinary toxicology. J Small Anim Pract. 2015;56(5):298-306.
- Höjer J, Persson H, Persson M. Falskt förhöjda laktatvärden kan avslöja etylenglykolförgiftning. Läkartidningen. 2008;105:438-40.
- Lim J, Mearns A, Gresham C. Ethylene glycol poisoning: mind the gap. N Z Med J. 2019;132(1495):74-8.
- Brent J. Current management of ethylene glycol poisoning. Drugs. 2001;61(7):979-88.
- Rasamison R, Besson H, Berleur MP, et al. Analysis of fomepizole safety based on a 16-year post-marketing experience in France. Clin Toxicol (Phila). Epub 14 okt 2019. doi: 10.1080/15563650.2019.1676899.
- Persson H. Förgiftning med etylenglykol och metanol. Fomepizol - en alternativ antidot. Läkartidningen. 2001;98:3334-7.
- Levine M, Curry SC, Ruha AM, et al. Ethylene glycol elimination kinetics and outcomes in patients managed without hemodialysis. Ann Emerg Med. 2012;59(6):527-31.
- Catachem, Inc. Ethylene glycol detection. <https://catacheminc.com/ethylene-glycol/>
- Robson AF, Lawson AJ, Lewis L, et al. Validation of a rapid, automated method for the measurement of ethylene glycol in human plasma. Ann Clin Biochem. 2017;54(4):481-9.
- Sankaralingam A, Thomas A, James DR, et al. Assessment of a semi-quantitative screening method for diagnosis of ethylene glycol poisoning. Ann Clin Biochem. 2017;54(4):501-3.
- Hansson P, Masson P. Simple enzymatic screening assay for ethylene glycol (ethane-1,2-diol) in serum. Clin Chim Acta. 1989;182(1):95-101.
- Juenke JM, Hardy L, McMillin GA, et al. Rapid and specific quantification of ethylene glycol levels: adaptation of a commercial enzymatic assay to automated chemistry analyzers. Am J Clin Pathol. 2011;136(2):318-24.
- Höjer J, Karlsson-Stiber C, Landgren A, et al. Paracetamolförgiftningar allt vanligare. Giftinformationscentralen slår larm - hög tid för motåtgärder. Läkartidningen. 2013;110:CFW3.
- Nordmark Grass J, Elmgren A, Helander A. Bättre labbanalys av paracetamol ger säkrare bedömning av förgiftningsfall. Bestämning av koncentrationen är grunden för rätt behandling. Läkartidningen. 2019;116:FPMA.
- Stenklissom M, Dryver E. ABC om Intoxikation på akuten. Läkartidningen. 2011;108:1302-7.

## SUMMARY

### **Simplified laboratory analysis of ethylene glycol allows improved management of poisoning cases**

Toxicological analysis constitutes an important part of the acute treatment of poisonings. Timely laboratory results are essential for the patient to be diagnosed and treated appropriately, but also to exclude poisoning and avoid unnecessary overtreatment. Ingestion of ethylene glycol may cause acute kidney injury and, in severe cases, death, unless treated early with an antidote (ethanol infusion or fomepizole) to inhibit the formation of toxic metabolites. Diagnosis of poisoning is based on detection of ethylene glycol in plasma or serum, but a challenge remains that acute toxicology service is only available at major hospital laboratories using gas chromatography. A simple enzymatic method for the quantification of ethylene glycol (Catachem) was evaluated as a complement to currently used methods and demonstrated to provide fast and accurate measurement in a clinically relevant concentration range (1–80 mmol/l) with a minimal risk of analytical interference. The method is suitable for use on several automated clinical chemistry analyzers. Use of the enzymatic method can improve availability of acute toxicology service for ethylene glycol and contribute to better healthcare from both a patient and health resource perspective.