

Paracetamol-förgiftningar allt vanligare

Giftinformationscentralen slår larm – hög tid för motåtgärder

JONAS HÖJER, docent, överläkare

CHRISTINE KARLSON-STIBER, överläkare

ANNA LANDGREN, överläkare

EVA OLSSON, överläkare

MARK PERSONNE, överläkare
mark.personne@gic.se

HANS PERSSON, överläkare;
samtliga Giftinformationscentralen, Stockholm

Paracetamol är ett av Sveriges mest använda analgetika. Det förekommer under välkända handelsnamn (ex Panodil, Alvedon, Pamol) och finns även i kombinationspreparat med kodein. Att paracetamol har fått en så vidsträckt användning beror delvis på att det är ovanligt med biverkningar vid normaldosering. Antalet samtal och inskickade epikriser till Giftinformationscentralen (GIC) gällande paracetamol ökar dock år efter år, vilket indikerar att överdosering av preparaten blir vanligare och att antalet sjukhusvårdade förgiftningsfall blir allt fler. De skadliga följderna av detta är påtagliga för individer och samhälle. Sjukvårdsbelastningen är avsevärd, eftersom fallen kan vara komplexa och kräva långvarig och ibland avancerad sjukhusvård. Problemet har nu nått en omfattning som gör förebyggande åtgärder alltmer angelägna. Ett helhetsgrepp på situationen behöver tas.

Säljs som om de vore harmlösa

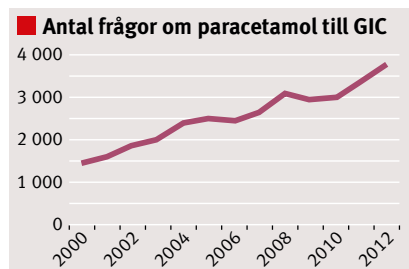
Förgiftning med paracetamol kan uppkomma redan efter en dubblering av den högsta rekommenderade dygnsdosen [1]. Oavsiktliga förgiftningar är därför vanligare än för de flesta andra läkemedel. Dessutom är även avsiktliga överdoseringar i självskadande syfte vanliga, inte minst bland tonåringar [2]. I den gruppen förekommer både förgiftningar orsakade av tillfälliga impulshandlingar och mer planlagda överdoseringar i suicidsyfte. Medvetenheten om vilka följder överdosering av paracetamol kan få är låg hos många av användarna.

Förpackningar med 20 tabletter säljs i dagligvaruhandel, matvaruaffärer och på bensinstationer, vilket ger outtalade signaler om harmlöshet till presumtiva köpare. Det föreligger inte heller några hinder att köpa flera förpackningar. Förskrivning av de starkare 1 g-tabletterna ökar risken för överdosering. Nya produkter med depåeffekt har tillkommit, vilka förlänger verknings tiden och försvårar bedömningen på sjukhus. På senare år har dessutom välsmakande beredningar lanserats.

Initiala symtom saknas ofta

Det som utmärker förgiftningsbilden är det försåtliga förhållandet att initiala symtom ofta saknas, varför personen som överdoserat preparatet inte söker sjukvård förrän i så sent skede att behandlingsmöjligheterna blir begränsade.

Lever-skada är den allt överskuggande hälsorisken om stora doser paracetamol intagits. Skadan kan bli så omfattande att levertransplantation måste utföras i livräddande syfte eller i värsta fall att patienten dör efter några dagar. Om patienten



Figur 1. Under 2000–2012 har antalet frågor om paracetamol från allmänhet och sjukvård ökat med 158 procent. Samtidigt ökade totala antalet frågor till Giftinformationscentralen om akuta förgiftningar med 39 procent.

inkommer till sjukhus inom 8–10 timmar efter tablettintaget och antidotbehandling med acetylcystein sätts in, kan lever-skada undvikas i de flesta fall. Acetylcystein säkerställer glutathiondepåerna i levern, vilket är en förutsättning för att en toxisk dos paracetamol ska kunna metaboliseras utan skadeverknings. Acetylcystein ges i regel som intravenös infusion under 20 timmar; i svåra fall utsträcks behandlingen i ytterligare något eller några dygn.

Komplexiteten kan vara stor i ställningstagandet till adekvat handläggning. De sjukvårdsresurser som tas i anspråk är oftast inläggning på akutvårds- eller intensivvårdsavdelning. Förutom antidotbehandling krävs upprepade provtagningar gällande framför allt leverfunktionen och ibland även kontroller i efterförloppet. I de allvarligaste fallen behöver patienterna överföras till någon av landets två leverenheter för fortsatt behandling och ställningstagande till levertransplantation.

Vanligaste läkemedelsfrågan till Giftinformationscentralen

GIC har under år 2012 mottagit drygt 3700 förfrågningar rörande tillbud med paracetamol (Figur 1). Inget annat läkemedel kommer ens i närheten av detta antal. Sedan år 2000 har frågfrekvensen mer än fördubblats, och tendensen är fortfarande stigande. Mellan åren 2010 och 2012 har antalet frågor till GIC från slutenvården gällande denna patientgrupp ökat med drygt 50 procent. Antalet paracetamolförgiftade personer som behövt sjukhusvård i Sverige det senaste året uppskattas till 1500–2000. Storleksordningen är beräknad med utgångspunkt i officiell vårdstatistik och inkomna samtal och epikriser till GIC. Ett mörkertal finns, eftersom vårdstatistiken är ofullständig och många läkare är så vana vid paracetamolförgiftningar att GIC inte kontaktas.

Varje dygn året runt konsulteras GIC dock 4–5 gånger från svenska sjukhus angående patienter som behöver vård för paracetamolöverdos. Dödligt förlopp utvecklas hos ca 5–10 personer per år trots maximala sjukvårdsinsatser. Levertransplantation utförs på enstaka patienter.

För att något mer i detalj precisera problemets omfattning och allvarlighetsgrad gjorde GIC en »stickprovsanalys« under en enstaka månad (oktober år 2012). Under denna period erhöll GIC totalt 272 förfrågningar om paracetamol gällande 219 unika fall. Av dessa behandlades 93 på sjukhus på grund av potentiellt allvarlig överdosering; 36 av de sjukhusvårdade personerna (39 procent) var yngre än 20 år. Minst 46 patienter (50 procent) behandlades med acetylcystein intravenöst under 20 timmar eller längre. 12 fall (13 procent) hade labora-

SAMMANFATTAT

Antalet paracetamolförgiftade patienter ökar oroväckande.

Bland läkemedelsförgiftningar är frågor om paracetamolöverdosering i särklass vanligaste i Giftinformationscentralens telefonjour. **Under år 2012** sjukhusbehandlades ca 1500–2000 personer för paracetamolöverdos.

Utän sjukvårdens behandlingsin-

satser skulle antalet personer med paracetamolorsakade lever-skador bli oacceptabelt.

Problematiken är multifaktoriell och behöver hanteras med ett spektrum av övergripande åtgärder. Läkarkåren kan bidra genom aktsam förskrivning samt information till patienter och anhöriga.

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

toriemässiga tecken på leverpåverkan (ALAT >2 μ kat/l), och i 3 av dessa fall utvecklade patienten allvarlig leverskada.

Det första fallet gällde en 19-årig kvinna som inkom i tidigt skede efter en stor men inte preciserad paracetamolöverdos. Hon hade normalt ALAT vid ankomsten, men en hög paracetamolkoncentration i serum (2000 μ mol/l 4–5 timmar efter förmodat tablettintag). Man behandlade med acetylcystein under 20 timmar, men avslutade sedan infusionen. ALAT var då 2,0 μ kat/l och paracetamol i serum var fortfarande påvisbart (170 μ mol/l). Patienten överfördes till psykiatrisk klinik. GIC kontaktades 1 dygn senare, eftersom ny provtagning visat ALAT-värde på över 100 μ kat/l. Acetylcystein återinsattes och gavs under ytterligare 30 timmar. ALAT vände efter en maxnotering på 120 μ kat/l, och patienten återhämtade sig sedan successivt.

Det andra fallet gällde en 53-årig man som inkom 36 timmar efter ett avsiktligt intag av 80 g paracetamol. En laboratoriemässig leverpåverkan konstaterades redan vid ankomsten. Acetylcystein insattes promptly och gavs under flera dygn. Leverpåverkan förvärrades successivt. ALAT steg till 180 μ kat/l och låg kvar på denna nivå i flera dagar. Under denna period togs upprepade kontakter med GIC och med leverjouren och transplantationsenheten vid Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, men förloppet vände lyckligtvis.

Det tredje fallet rörde en 46-årig kvinna som inkom i sent skede efter en paracetamolöverdos om 20 g. GIC kontaktades, och behandling med acetylcystein påbörjades omedelbart. De första laboratorieanalyserna visade bl a ALAT 40 μ kat/l, PK 2,8 och P-laktat 12,6 mmol/l. Sex timmar senare hade värdena stigit till ALAT 71 μ kat/l och PK 4,4. Kontakt togs då med Transplantationsmedicinskt centrum i Göteborg, och kvinnan transporterades till Sahlgrenska universitetssjukhuset. Patientens kliniska tillstånd liksom hennes laboratorievärden förbättrades dock så småningom, varför levertransplantation aldrig blev nödvändig.

Osäkerheter i det statistiska underlaget

Det exakta antalet sjukhusvårdade fall av paracetamolförgiftning går inte att få fram, eftersom den ospecifika förgiftningskoden T50.9 i det internationella diagnosystemet ICD-10 används i ökande omfattning och utan att preciserande ATC-kod anges. En minimisiffra gällande antalet inlagda patienter kan man dock få fram genom att GIC under 2012 kom upp i en nivå om 1 100 konsultationer gällande enskilda fall från svenska sjukhus. Detta är tre gånger fler än vi registrerade 10 år tidigare. Antalet fall med dödlig utgång går inte heller att säkert fastslå via Dödsorsaksregistret; vad gäller paracetamol förekommer 10–20 dödsfall per år. Det går dock inte att utesluta att dessa siffror inkluderar ett antal blandförgiftningar där döden orsakats av andra förgiftningsmedel. En tidigare genomgång som GIC utfört av sådana dödsbevis visade att några personer avlidit samma dygn som överdosen skett, vilket inte stämmer in på en renodlad paracetamolförgiftning.

Samhället måste vidta åtgärder

Storleksordningen av problemet, ökningstakten, konsekvenserna för patienterna och åtgången av sjukvårdsresurser är i dag av sådan dignitet att GIC anser det nödvändigt med kraftfulla åtgärder för att begränsa skadeverkningarna. Andelen fall där överdoseringen skett som en impulshandling i självskadesyfte är relativt stor, och man har då oftast intagit det läkemedel som funnits nära till hands. Tillgängligheten till paracetamol spelar i dessa sammanhang en avgörande roll [3]. Det förekommer även kroniska överdoseringar, särskilt hos äldre, som föranletts av att paracetamol säljs under olika handelsnamn och intagits parallellt av misstag [1]. Terapeutiska överdoseringar i egenvård orsakade av svårhanterlig smärta, tex vid tandvärk, är en annan typsituation.

Något tillspetsat har vi i dag ett läkemedel som säljs i dagligvaruhandeln och vars existens på marknaden är helt beroende av tillgången på motgift och en välfungerande, resursstark sjukvårdsapparat. Utan dessa behandlingsmöjligheter skulle antalet personer som orsakats allvarlig leverskada vara så stort att en omedelbar indragning av preparaten vore motiverad. Samma problematik finns rapporterad från flera europeiska länder och Nordamerika [1, 4]. Vissa begränsningar i tillgänglighet, tablettstyrka och förpackningsstorlek har införts där, men med begränsat resultat [3]. På internationell nivå finns nu direktiv om utökade indikationer för antidotbehandling, vilket ytterligare kan komma att belasta sjukvården [5]. Om inte samhället vidtar åtgärder för att minska antalet förgiftningar med paracetamol finns en uppenbar risk för en överreaktion, där ett läkemedel som är ovanligt biverkningsfritt vid normaldosering kommer att behöva dras in från marknaden.

Tillgängligheten bör begränsas

För att reducera förgiftningsrisken på ett tydligt och märkbart sätt förordar GIC att tillgängligheten till paracetamol minskas på flera nivåer i samhället. Detta kan sannolikt bäst ske genom en mängd samverkande, övergripande och balanserade åtgärder där både förgiftningsproblematiken och en rimlig tillgänglighet för normalbrukarna beaktas. Dock är risken stor att enskilda mindre åtgärder kommer att visa sig verkningslösa i den ökande trend som nu råder. Om försäljning i dagligvaruhandeln ska vara fortsatt tillåten, bör man överväga att begränsa den till små förpackningar av brustabletter, suppositorier och mixtur för barn. Liknande begränsningar bör finnas vid försäljning av receptfria förpackningar på apotek. GIC har påtalat situationen, lämnat åtgärdsförslag och deltar i en pågående utredning inom Läke-medelsverket kring olika tänkbara åtgärder.

Läkarkåren kan bidra med att förskriva enbart den mängd paracetamol som behövs för det aktuella smärttillståndet, så att inga förpackningar blir liggande oanvända, och att därtill vara restriktiva med att skriva ut 1 g-tabletter. Ökad användning av brustabletter kan också förväntas ha en positiv inverkan på överdoseringsproblematiken. Vidare är det viktigt att patienter och anhöriga informeras om att den totala maximala dygnsdosen aldrig ska överskridas och om risken med att använda preparat med olika handelsnamn som alla innehåller paracetamol. Ett av de förslag GIC framfört, och som nu diskuteras, är att förpackningar på 20 och 50 tabletter bör ingå bland förmånsläkemedlen så att det inte finns ekonomiska skäl att fortsätta skriva ut burkar om 100 tabletter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Åsikter och konklusioner i artikeln är författarnas egna och reflekterar inte nödvändigtvis Läke-medelsverkets officiella ståndpunkt.*

REFERENSER

- Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42(6):1364–72.
- Hawton K, Bergen H, Casey D, et al. Self-harm in England: a tale of three cities. Multicentre study of self-harm. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42:513–21.
- Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ*. 2013;346:f403.
- Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NAIDs or paracetamol (acetaminophen). *Drug Saf*. 2013;36:135–44.
- Gosselin S, Hoffman RS, Juurlink DN, et al. Treating acetaminophen overdose: thresholds, costs and uncertainties. *Clin Toxicol*. 2013;51:130–3.

■ KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

■ SUMMARY

In recent years the number of patients hospitalized with paracetamol poisoning in Sweden has increased considerably, resulting in significant harm to individuals and the community. The magnitude of this problem has reached a level motivating strong efforts to implement preventive measures. During the year 2012, approximately 1 500–2 000 cases of paracetamol poisoning were hospitalized in Sweden (nine million inhabitants). In some countries reductions in packet size has had a limited positive effect, but the Swedish Poisons Information Centre recommends that even more extensive restrictions should be enforced. Over-the-counter sales of paracetamol should be limited to small bottles with oral solution intended for children, suppositories and effervescent tablets. The marketing of strong one gram tablets, extended release preparations and flavored pills can be questioned. Physicians are encouraged to prescribe only the minimum needed amount of paracetamol and thoroughly inform their patients about the risks involved with overdose.