



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøytter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Høy dosering av paracetamol

Spørsmål til RELIS

På apoteket ser vi stadig oftere at høye doser med paracetamol blir forskrevet og lurert på om det er nyere retningslinjer etter 2010. Apoteket har flere eksempler på forhøyet dosering:

- **MANN 80 ÅR:** 1–2 g x 3 (inntil 6 g)
- **KVINNE 53 ÅR:** 1–2 gram inntil 4 gang daglig (inntil 8 g)
- **KVINNE 30 ÅR:** 0,5–1 g x 3–5 (inntil 5 g)
- **KVINNE 54 ÅR:** 1–2 g inntil 4–5 gang daglig (inntil 10 g)

Farmasøytene ved apoteket usikre på å ekspedere disse reseptene. Lege er kontaktet i flere tilfeller, og forskrivning er opprettholdt.

Det foreligger ikke nye retningslinjer for dosering av paracetamol hos voksne, men i følge Giftinformasjonen vil trolig de toksiske dosene for paracetamol bli nedjustert i løpet av året (1). De angitte doseringene i eksemplene ligger imidlertid også i følge dagens retningslinjer, i et doseintervall som kan være problematisk. Hva som er øvre grense for kronisk dosering av paracetamol med hensyn til toksisitet, er svært omdiskutert, og individuelle faktorer vil ha mye å si. Det er imidlertid ikke lett å forutse i forkant hvilke personer som kan komme til å utvikle tegn på levertoksicitet. Det er heller ikke gitt at pasienter som tidligere har tålt en bestemt høy dose, vil fortsette å tåle dette videre (jamfør mulige risikogrupper nevnt nedenfor). En døgndose på rundt fire gram oppgis ofte som maksimal døgndose i litteraturen (2, 3), men noen kilder angir inntil seks gram (4). Flere kilder påpeker også at paracetamol har en takeffekt (effekten øker ikke med økende dose), der doseøkning utover 1000 mg ikke synes å gi bedre smertelindring (5–7).

For paracetamol er det svært viktig å skille mellom akutte inntak og inntak over tid da behandlingsgrensene for akutt og kronisk forgiftning er forskjellige. Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, har utarbeidet nasjonale retningslinjer for behandling av paracetamolforgiftninger (8). I følge de nåværende retningslinjene er veiledende toksisk dose (voksne) 100 mg/kg eller mer per døgn for inntaket som strekker seg ut over to døgn. Doser på 7,5 gram per døgn regnes alltid som toksisk når inntaket strekker seg utover to døgn. For personer som tilhører risikogrupper, er veiledende toksisk dose angitt til 75 mg/kg per døgn, men doser på totalt seks gram per døgn behandles alltid som toksiske. Det er viktig å merke seg at disse behandlingsgrensene er veiledende og satt med god sikkerhetsmargin. Relativt få individer vil utvikle levertoksicitet ved disse grenseverdiene. Det finnes også kassustikker der pasienter som har brukt paracetamol ned mot to gram daglig over lengre tid har utviklet ulike tegn på leveraffeksjon (9). Det har i Europa de senere år blitt vanligere å

følge opp pasienter med blodprøver av lever også ved antatt toksiske doser som grenser mot det terapeutiske området (1).

Giftinformasjonen anser at faktorer som kronisk alkoholforbruk, enzyminduserende legemidler (CYP2E1), lavt glutatinnivå (for eksempel personer med spiseforstyrrelser, underernæring, faste eller gastroenteritt) og leversykdom kan øke risikoen (8). Avgrensningene av risikogrupperne og betydningen for forgiftningen er omdiskutert.

Halveringstiden til paracetamol er kort (1,5–3 timer), men dette bør ikke brukes som argument for å øke de terapeutiske døgndosene. Dette skyldes at det ikke er selve paracetamol som er levertoksisk, men at det ved overdose dannes en levertoksisk metabolitt. Det foreligger ikke nye retningslinjer for dosering av paracetamol hos voksne, men i følge Giftinformasjonen vil trolig de toksiske dosene for paracetamol bli nedjustert i løpet av året (1). De angitte doseringene i eksemplene ligger imidlertid også i følge dagens retningslinjer, i et doseintervall som kan være problematisk. Hva som er øvre grense for kronisk dosering av paracetamol med hensyn til toksisitet, er svært omdiskutert, og individuelle faktorer vil ha mye å si. Det er imidlertid ikke lett å forutse i forkant hvilke personer som kan komme til å utvikle tegn på levertoksicitet. Det er heller ikke gitt at pasienter som tidligere har tålt en bestemt høy dose, vil fortsette å tåle dette videre (jamfør mulige risikogrupper nevnt nedenfor). En døgndose på rundt fire gram oppgis ofte som maksimal døgndose i litteraturen (2, 3), men noen kilder angir inntil seks gram (4). Flere kilder påpeker også at paracetamol har en takeffekt (effekten øker ikke med økende dose), der doseøkning utover 1000 mg ikke synes å gi bedre smertelindring (5–7).

For paracetamol er det svært viktig å skille mellom akutte inntak og inntak over tid da behandlingsgrensene for akutt og kronisk forgiftning er forskjellige. Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, har utarbeidet nasjonale retningslinjer for behandling av paracetamol-

Ukas pasient nr. 2



forgiftninger (8). I følge de nåværende retningslinjene er veiledende toksisk dose (voksne) 100 mg/kg eller mer per døgn for inntaket som strekker seg ut over to døgn. Doser på 7,5 gram per døgn regnes alltid som toksisk når inntaket strekker seg utover to døgn. For personer som tilhører risikogrupper, er veiledende toksisk dose angitt til 75 mg/kg per døgn, men doser på totalt seks gram per døgn behandles alltid som toksiske. Det er viktig å merke seg at disse behandlingsgrensene er veiledende og satt med god sikkerhetsmargin. Relativt få individer vil utvikle levertoksisitet ved disse grenseverdiene. Det finnes også kasustikker der pasienter som har brukt paracetamol ned mot to gram daglig over lengre tid har utviklet ulike tegn på leveraffeksjon (9). Det har i Europa de senere år blitt vanligere å følge opp pasienter med blodprøver av lever også ved antatt toksiske doser som grenser mot det terapeutiske området (1).

Giftinformasjonen anser at faktorer som kronisk alkoholforbruk, enzyminduserende legemidler (CYP2E1), lavt glutatinnivå (for eksempel personer med spiseforstyrrelser, underernæring, faste eller gastroenteritt) og leversykdom kan øke risikoen (8). Avgrensningene av risikogrupperne og betydningen for forgiftningen er omdiskutert.

Halveringstiden til paracetamol er kort (1,5–3 timer), men dette bør ikke brukes som argument for å øke de terapeutiske døgn-dosene. Dette skyldes at det ikke er selve paracetamol som er levertoksisk, men at det ved overdose dannes en levertoksisk metabolitt (NAPQI), når nydannelsen av glutatinnivå ikke holder tritt med produksjonen av den toksiske metabolitten.

Konklusjon

Det foreligger ikke nye retningslinjer for dosering av paracetamol hos voksne. Dosene i henvendelsene kan være problematiske (jmfør veiledende behandlingsgrenser fra Giftinformasjonen), men erfaringsmessig vil også flere pasienter tåle slik høye doser som angitt i henvendelsen til RELIS. Det er imidlertid vanskelig å forutse i forkant hvilke pasienter som vil utvikle leveraffeksjon. Det at pasienten tidligere har tålt en høy dose, er heller ikke en sikker bekreftelse på at pasienten vil fortsette å gjøre dette. Flere kilder påpeker i tillegg at økt dosering utover normale terapeutiske doser ikke ser ut til å være forbundet med økt smertestillende effekt.

Gro C. Havnen,
rådgiver, cand.pharm., RELIS Sør-Øst

Barbro Spillum,
seniorrådgiver, cand.pharm.,
Giftinformasjonen, Helsedirektoratet

Tone Westergren,
seksjonsleder, cand.pharm., RELIS Sør-Øst

Jeg er femteårs student ved Universitetet i Tromsø, og holder for tiden på med mine obligatoriske åtte uker i allmennpraksis. Vi skal skrive tre pasienthistorier vi har opplevd mens vi er ute i praksis – «ukas pasient». Min veileder oppfordret meg til å sende «ukas pasient nr. 2» til *Utposten*, hvilket jeg gjorde. Her er den.

Pasienten er en 25 år gammel mann som nylig var kommet hjem fra seilbåtferie.

Når jeg roper han opp reiser han seg bestemt fra stolen og hilser med et fast håndtrykk. Vi småprater litt om seilturen hans siden vi begge har vært på de samme plasesene. Det blir en hyggelig atmosfære.

Så begynner han å fortelle. For tre uker siden da han var på denne reisen, fikk han sterk, skjærende og pulserende smerte i pannen. Han hostet en del, var litt tett i nesen og det rant grønt og seigt snørr ut av nesen. Dette må jo være bihulebetennelse, tenkte han, og dro til lege da han kom i land. Der fikk han en medisin (clarityn) og han fikk beskjed om at den skulle åpne bihulene. Den antatte diagnosen fikk han bekreftet, tror han, men legen skrev ikke ut antibiotika. En kamerat på båten var godt forberedt for turen og hadde med seg antibiotika. Han tror at det var ampicillin, dosen kunne han ikke huske. Medisinen tok han i fem dager og sluttet da den ikke hjalp mot hodepinen. Nesetettheten og hostingen forsvant. Smerten i panna varte i to uker før den forflyttet seg mot venstre nærtinningen. Han var ikke lys- eller lydsky, ikke kvalm, hadde ingen nevrologiske utfall og han fikk bevegelsestrang under anfallet. Han tok seg ofte en svømmetur i det varme vannet. Det hjalp også å massere panna og nakken. «Det gjør så vondt at det kjennes ut som at noe graver i hjerne-

massen», sa han. På angivelse av poeng på smerteskala er det nærmere 10. Ofte sitter han og rigger frem og tilbake med hodet i hendene. Anfallet kommer ca. kl. 11 og varer til ca. kl. 20. Mellom anfalletene kjenner han seg helt frisk. Han har prøvd paracet, ibux, paralgin forte og mer til, men ingenting hjelper. For meg virker ikke dette som en gutt som klager for ingenting. Han er nyutdannet journalist og har kommet nordover for å få litt mer erfaring før han flytter hjem igjen. Han er flink til å gjøre rede for seg, virker kvikk og opplagt.

Jeg tenker at dette ligner på en clusterhodepine. Når min veileder kommer på kontoret foreslår hun det samme, og ber meg i tillegg om å ta CRP for sikkerhets skyld. Til vår overraskelse er den på 51. Det bestilles CT bihuler for å utelukke sinusitt og hun ber pasienten om å komme tilbake dagen etter for å ta en ny CRP. Dagen etter har den sunket til 40.

CT-svaret kommer etter en uke. Der står det at venstre sinus maxillaris er totalt gjen-tettet samt at det er slimhinnefortykkelse i bunnen av sinus frontalis. Jeg ringer for å informere pasienten om svaret og tilbyr behandling. Pasienten forteller at hodepinen har vært totalt fraværende i fire dager og at han føler seg helt frisk. Han skal ta kontakt dersom smerten eller andre symptomer på bihulebetennelse kommer tilbake.

Med dette lærte jeg at en sinusitt kan gi et annet bilde enn det jeg først trodde.

Jeg hadde litt problemer med å stole på at hodepinen kunne skyldes den gitte diagnosen. Hva hvis det er noe mer alvorlig? Jeg fikk et innblikk i hvordan det er å leve med medisinsk usikkerhet, noe leger ofte må forholde seg til.

Biret Henriksen

REFERANSER

1. Seniorrådgiver. Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, pers.medd. 14. februar 2013.
2. Norsk legemiddelhandbøk for helsepersonell. L20.1.1.2 Paracetamol. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (18. januar 2013).
3. Sweetman SC, editor. Martindale: The complete drug reference. Paracetamol. <http://online.lexi.com> (18. januar 2013).
4. Jenssen KT, ansvarlig. Veileder for medikamentell behandling av akutt og subakutt smerte hos voksne. www.unn.no (Sist revidert: 3. januar 2012).

5. Bell RF, leder av utredningsgruppen. Retningslinjer for smertelindring. Den norske legeforskingen 2009.
6. Kampmann JP, Brøsen K, Simonsen, redaktører. Basal og klinisk farmakologi 201; 4. utg.: 463–4.
7. Rygnestad T, Spigset O. Bruk av paracetamol til voksne. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3565–6.
8. Giftinformasjonen. Paracetamol – behandlingsanbefaling ved forgiftning. Utfyllende informasjon. www.helsebiblioteket.no (Sist revidert: juni 2012).
9. North-Lewis P, editor. Drugs and the liver 2008: s. 171–8.