

Sedativa antihistaminer – risk för allvarlig intoxikation

SUBSTANSERNA NÄRA BESLÄKTADE MED ANTIPSYKOTISKA LÄKEMEDEL

De sedativa antihistaminerna alimemazin (till exempel Theralen), hydroxizin (till exempel Atarax), prometazin (till exempel Lergigan) och propiomazin (till exempel Propavan) har använts i Sverige sedan 1950-talet. De utvecklades ursprungligen för behandling av allergi, men används i dag främst för den sedativa effekten, och indikationer är bland annat symptomatisk behandling av sömnrubbingar och ångest. Förutom en antihistaminerg (H₁-receptor-) effekt har dessa antihistaminer även uttalat antikolinerga effekter och ger upphov till en långvarig sedering.

Det finns en viss risk för sänkt kramptröskel och EKG-förändringar, framför allt förlängning av QT-intervall. Allvarliga arytmier förorsakade av substanserna har beskrivits, vanligen i samband med intag av andra QT-förlängande substanser eller vid elektrolytrubbningar. Substanserna är fentiaziner eller fentiazinliknande och därmed nära besläktade med vissa antipsykotiska läkemedel. Fall av malignt neuroleptikasyndrom finns rapporterade.

Överdoser kan leda till allvarlig toxicitet. Symtom vid överdosering är exempelvis CNS-depression (alternativt paradoxal CNS-stimulering), andningsdepression, kraftig antikolinerg påverkan, hallucinationer, kramper, QT-förlängning och - i sällsynta fall - arytmier. Effekten potentiernas av andra centraldämpande substanser och av alkohol, något som särskilt måste beaktas vid behandling av orostillstånd vid alkoholism [1-4]. De rekommenderas inte till äldre, eftersom denna grupp riskerar att drabbas av såväl kraftig och ihållande sedering som antikolinerg påverkan [5]. Även barn har en ökad känslighet för dessa substanser, med risk för långvarig sedering och extrapyramidala symtom, varför de endast bör ges i undantagsfall [6].

Höjer och Tellerup beskriver i Läkartidningen 2018 en ökad förskrivning av prometazin och påtalar ett ökat antal intoxikationsfall [7]. En ökad förskrivning noteras också, i varierande grad, för alimemazin, hydroxizin och propiomazin (Figur 1). Under det senaste decenniet har främst förskrivningen av prometazin och alimemazin ökat i alla åldersgrupper utom den yngsta (0-4 år) och den äldsta (80+ år).

Förskrivning av de sedativa antihistaminerna sker till stor del inom primärvården. Distrikts-/hus-/familjeläkarevård stod för en tredjedel av förskrivningen av alimemazin, hälften av förskrivningen av prometazin och två tredjedelar av förskrivningen av hydroxizin respektive propiomazin under 2019 [8]. En ökad förskrivning av dessa substanser tros till viss del bero på en mer restriktiv hållning till bensodia-

Lena Thunander Sundbom, farm dr, utredare, Enheten för läkemedelssäkerhet, Läkemedelsverket
 ● lena.thunander.sundbom@lakemedelsverket.se

Bodil Fornstedt Wallin, dr med vet, utredare, Enheten för effekt och säkerhet, Läkemedelsverket

Ulla Wändel Liminga, dr med vet, ämnesområdesansvarig läkemedelssäkerhet, Vetenskaplig samordningsfunktion, Läkemedelsverket

Johanna Nordmark Grass, med dr, överläkare, Giftinformationscentralen

Anna K Jönsson, docent, toxikolog, Linköpings universitet; Rättsmedicinalverket

Marja-Leena Nurminen, docent, gruppchef, Enheten för läkemedelssäkerhet, Läkemedelsverket

zepiner och bensodiazepinbesläktade substanser på grund av deras beroendeframkallande egenskaper.

Överdoser

Under det senaste decenniet har överdoseringar med alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin uppmärksamats. En ökning av antalet rådgivande samtal till Giftinformationscentralen (GIC) gällande intoxikationer med dessa substanser har noterats (Figur 2). Exempelvis har samtalen de senaste 10 åren gällande prometazin ökat med nära 400 procent (från 331 samtal 2009 till 1 623 samtal 2019) och gällande alimemazin med över 100 procent (från 399 samtal 2009 till 837 samtal 2019). Den totala ökningen av samtliga samtal till Giftinformationscentralen motsvarande period var 22 procent (från 78 000 samtal 2009 till 95 000 samtal 2019).

Samtalen gällande sedativa antihistaminer rörde främst tonåringar och vuxna, som använt substanserna avsiktligt i självskade-/suicidsyfte. Ofta användes flera av de sedativa antihistaminerna i kombination med varandra eller i kombination med andra CNS-påverkande substanser. Många samtal handlade om alimemazin oral lösning, där en speciell problematik finns. Alimemazin oral lösning har styrkan 40 mg/ml i en flaska som rymmer 50 ml [1]. Detta motsvarar en dos om 2 000 mg i en liten volym, vilket bedöms kraftigt öka risken för allvarliga överdoseringar, såväl avsiktliga som oavsiktliga.

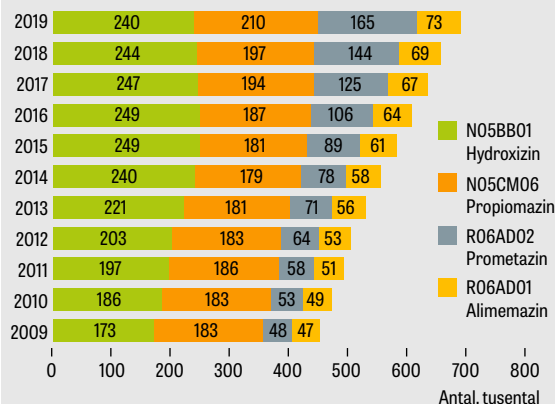
Förgiftningsdödsfall som genom rättsmedicinsk obduktion utretts av Rättsmedicinalverket (RMV) visar att alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin varit direkt bidragande till ett stort antal förgiftningsdödsfall de senaste åren (Figur 3).

HUVUDBUDSKAP

- Överdoser med alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin har uppmärksamats allt mer. Giftinformationscentralen har noterat en ökning av rådgivande samtal gällande intoxikationer, och Rättsmedicinalverket har bedömt att dessa substanser har varit direkt bidragande till ett stort antal förgiftningsdödsfall.
- Vid förskrivning av de sedativa antihistaminerna måste substansernas farmakologiska egenskaper, såsom antihistaminerga och antikolinerga effekter samt arytmipotential, beaktas. Det är även viktigt att överväga riskerna för allvarlig intoxikation vid överdosering och att förskriva minsta möjliga mängd. Särskild uppmärksamhet krävs vid förskrivning av alimemazin oral lösning.

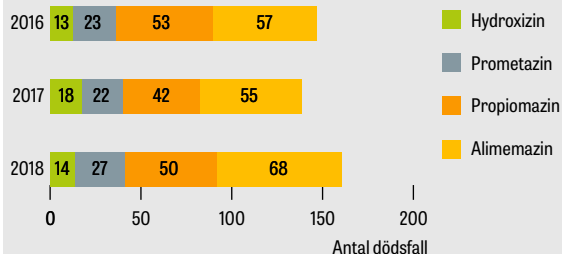
FIGUR 1. Försäljning av alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin per år 2009–2019. Mått: Antal tusen personer som minst en gång under året hämtat ut ett läkemedel.

Källa: Statistikdatabas för läkemedel, Socialstyrelsen



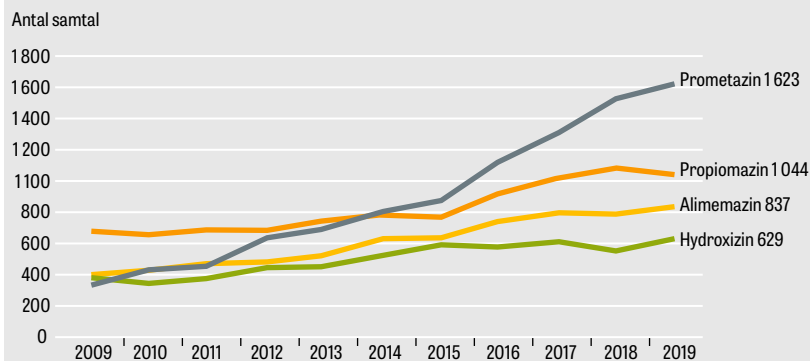
FIGUR 3. Förgiftningsdödsfall med alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin per år 2016–2018. Mått: Dödsfall där alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin efter rättsmedicinsk obduktion bedömts vara direkt bidragande till dödsfallet. (En individ kan finnas flera gånger i statistiken i de fall flera av de aktuella substanserna bedömts vara direkt bidragande till dödsfallet.)

Källa: Rättsmedicinalverket



FIGUR 2. Samtal till Giftinformationscentralen angående alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin per år 2009–2019. Mått: Antal rådgivande samtal angående förgiftningsfall under 2009–2019.

Källa: Giftinformationscentralen



»Under det senaste decenniet har överdoseringar med alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin uppmärksammats. Exempelvis har samtalen de senaste 10 åren gällande prometazin ökat med nära 400 procent ...«

TABELL 1. Förgiftningsdödsfall med alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin 2016–2018, fördelat på kön, ålder, känt missbruk^a och dödsorsak. (Dödsfall där alimemazin, hydroxizin, prometazin och propiomazin efter rättsmedicinsk obduktion bedömts vara direkt bidragande till dödsfallet.)

	N (män, procent)	Ålder Median (min–max)	Känt missbruk ^a	Dödsorsak, N (procent)		
				Avsiktlig förgiftning	Oklart ^b	Oavsiktlig förgiftning
● Alimemazin	180 (54)	52 (14–88)	122 (68)	54 (30)	69 (38)	57 (32)
● Hydroxizin	45 (40)	54 (20–83)	26 (58)	26 (58)	10 (22)	9 (20)
● Prometazin	72 (32)	48 (19–77)	26 (36)	42 (58)	18 (25)	12 (17)
● Propiomazin	145 (42)	54 (13–82)	61 (42)	96 (66)	25 (17)	24 (17)

Källa: Rättsmedicinalverket

^a Missbruk (av beroendeframkallande substanser såsom alkohol, narkotika, läkemedel) kan vara känt via anamnes (till exempel sjukhusjournaler, polisrapport, anhöriga) eller genom obduktionsfynd.

^b Oklart om det rör sig om en avsiktlig eller oavsiktlig förgiftning.

Alimemazin (med den lägsta förskrivningen av de sedativa antihistaminerna: 69 000 personer hämtade ut alimemazin minst en gång under 2018^a), bedöms ha varit direkt bidragande till 68 dödsfall under 2018. Motsvarande siffror var 50 dödsfall för propiomazin (197 000^a), 27 dödsfall för prometazin (144 000^a) och 14 dödsfall för hydroxyzin (244 000^a).

Den vanligaste orsaken till dödsfallen var avsiktlig förgiftning/suicid. Medianåldern bland dödsfallen var 52 år, och sträckte sig från 13 till 88 år. Ett tidigare känt missbruk förekom i genomsnitt i hälften av fallen (Tabell 1).

Vid förskrivning av alimemazin, hydroxyzin, prometazin och propiomazin måste substansernas farmakologiska egenskaper, såsom antihistaminerga och antikolinerga effekter samt arytmipotent, beaktas. Det är även viktigt att överväga riskerna för allvarlig intoxikation vid överdosering och att förskriva minsta möjliga mängd. Särskild uppmärksamhet krävs vid förskrivning av alimemazin oral lösning.

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21037*

REFERENSER

1. Läkemedelsverket. Läkemedelsfakta. Atarax (produktresumé). <https://www.lakemedelsverket.se/sok-lakemedelsfakta/lakemedel?id=19570405000014>
2. Läkemedelsverket.

3. Läkemedelsverket. Läkemedelsfakta. Propavan (produktresumé). <https://www.lakemedelsverket.se/sok-lakemedelsfakta/lakemedel?id=19530228000028>

4. Läkemedelsverket. Läkemedelsfakta. The-ralen (produktresumé). <https://www.lakemedelsverket.se/sok-lakemedelsfakta/lakemedel?id=19630202000034>

5. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017. Artikelnr 2017-6-7.
6. Sömnstörningar hos barn - kunskapsdokument: Information från Läkemedelsverket. 2015;26(2):12-26.

7. Höjer J, Tellerup M. Renässans för Lergigan med kraftig ökning av intoxikationsfall. Korrekt användning av fysostigmin vid överdosering medför minimal risk. *Läkartidningen. 2018;115:E9EZ.*
8. Socialstyrelsen.

Statistikdatabas för läkemedel. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/lakemedelsregistret/>

SUMMARY

Sedating antihistamines – risk of severe intoxication

Overdoses with the sedating antihistamines alimemazine, hydroxyzine, promethazine and propiomazine have received attention in recent years in Sweden. The Poisons Information Center has noted an increase in calls regarding intoxications, and the National Board of Forensic Medicine has concluded that these substances have directly contributed to a large number of poisoning deaths. When prescribing alimemazine, hydroxyzine, promethazine and propiomazine, their pharmacological properties, such as antihistaminergic and anticholinergic effects, and their anti-arrhythmic potential must be considered. Furthermore, it is important to also consider the risks of severe intoxication in case of overdose. The lowest possible amount should be prescribed. Special attention is required when prescribing alimemazine oral solution.