

# Dødelighet og sykkelighet av paracetamolforgiftninger i Norge

Erik Andrew

Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, Oslo

E-post: era@helsedir.no

## SAMMENDRAG

### Hensikt

Hensikten er å estimere dødelighet og sykkelighet (innleggelse) av paracetamolforgiftninger i Norge i perioden etter år 2000 basert på publisert litteratur. Estimert dødelighet skal sammenliknes med tall fra Dødsårsaksregisteret.

### Materiale og metoder

Datasøk ble foretatt i PubMed og i Giftinformasjonens litteraturløse database. Tall på forgiftningsdødsfall ble hentet fra Dødsårsaksregisteret.

### Resultater

Det ble funnet to relevante studier på dødelighet av paracetamolforgiftninger og tre på sykkelighet av paracetamoloverdoser. Få studier med forskjellig design og utvalg gjorde sammenlikninger usikre og tillot bare en grovestimering. Vårt estimat på dødelighet var i overensstemmelse med de offisielle registerdataene som angir cirka fem paracetamoldødsfall per år i gjennomsnitt. Våre undersøkelser indikerer at i størrelsesorden 1000 pasienter årlig legges inn på norske sykehus for paracetamoloverdoser.

### Konklusjon

I stedet for å bruke indirekte og svak metodologi som i vår undersøkelse, burde ressursene utnyttet til å bedre kvalitet og detaljeringsgrad av våre helseregistre. Det foreslås på kort sikt å innføre ATC-koding ved legemiddelforgiftninger ved sykehus.

## HOVEDBUDSKAP

Vårt grovestimat og de offisielle registerdata indikerer at cirka fem mennesker dør hvert år i Norge grunnet paracetamolforgiftning.

Estimering tyder på at antall innleggelse på sykehus med paracetamoloverdoser er i størrelsesorden 1000 per år.

Sykehusstatistikken fra NPR er for lite detaljert hva gjelder forgiftninger med legemidler som paracetamol; bruk av ATC-koding og internasjonal ICD-kodebok vil bedre dette.

## BAKGRUNN OG HENSIKT

På 1990-tallet ble det estimert at paracetamolforgiftninger forårsaket årlig cirka 500 innleggelse ved norske sykehus og minimum ett til to dødsfall (1). Totalsalget av paracetamol økte gradvis i årene 2001–2006 og ny salgsordning for paracetamol (legemidler utenom apotek) i 2003 førte ikke til økt sykehusinnleggelse eller flere paracetamoldødsfall, men andelen alvorlige paracetamolforgiftninger syntes økende (2).

Av helsepolitiske og forskningsmessige grunner er det ønskelig å vite hvor mange som legges inn på norske sykehus med paracetamolforgiftning. Sykehusstatistikken fra Norsk pasientregister (NPR) baserer seg i dag på den norske versjonen av den internasjonale sykdomsklassifikasjonen ICD-10 («International Classification of Diseases and Related Health Problems», versjon 10) (3). Her kodes alle legemiddelforgiftninger i en samlesekk (T4n) og ATC-koder (Anatomisk terapeutisk kjemisk legemiddelregister (ATC) er et internasjonalt kodeverk fra Verdens helseorganisasjon for klassifisering av legemidler) har ikke blitt registrert i Norge. Dette innebærer at sykehusstatistikken ikke kan identifisere hvilket legemiddel eller hvilken legemiddelgruppe som har forårsaket forgiftningen. Etter innføring av den norske ICD-10 vet vi derfor ikke hvor mange som legges inn på norske sykehus med paracetamoloverdoser og vi må ty til andre kilder og metoder for å estimere sykkeligheten av paracetamolforgiftning. Med sykkelighet forstås i dette arbeidet hvor mange som legges inn på sykehus. Siden koding av diagnoser gjøres av det enkelte sykehus, vil kodebruk og kvalitets-sikring variere i NPR (4).

Dødsårsaken ved alle dødsfall kodes sentralt ved det nasjonale Dødsårsaksregisteret basert på opplysninger fra medisinske dødsmeldinger og annen tilgjengelig tilleggsinformasjon (5). Dødsårsaksregisteret gjør bruk av den internasjonale versjonen av ICD-10 som har koder for forgiftninger av enkelte lege-

midler (virkestoff) eller legemiddelgrupper. Paracetamolforgiftning kodes som forgiftning med 4-aminofenolderivater (T39.1). Forgiftningsstatistikken fra dette helseregisteret omfatter kun dødsfall hvor forgiftning er kodet som underliggende dødsårsak. Statistikken fra registerbaserte undersøkelser kan være underestimert og feilkodet når en sammenlikner med undersøkelser som bruker andre informasjonskilder enn dødsårsaksregistre, som prospektiv registrering av alle forgiftningsdødsfall i en region (6), bruk av dødsmeldinger, epikriser og rettsmedisinsk informasjon ved fatale legemiddelforgiftninger (7) og rettsmedisinsk informasjon alene ved legemiddelforgiftninger (8). Relevant for norske forhold er også en artikkel av Flanagan og Rooney (9) der de har oppsummert svakhetene ved ICD-baserte forgiftningsdødsfall i helseregistre i England og Wales og anbefaler en fremgangsmåte mer knyttet til forgiftningsagens ved datainnsamling og analyse. På den annen side har Haga et al. (2) konkludert med at Dødsårsaksregisteret trolig har overestimert antall paracetamoldødsfall, da de etterprøvde den offisielle dødsårsaksstatistikken. For å kvalitetssikre antall dødsfall av paracetamolforgiftninger i Norge er det derfor interessant å undersøke om det fantes studier som brukte andre informasjonskilder enn Dødsårsaksregisteret.

Hensikten med denne litteraturundersøkelsen er å undersøke om det er mulig å estimere dødelighet og sykkelighet av paracetamolforgiftninger i Norge der det er brukt andre kilder enn helseregistre. Nyere nasjonale tall på sykkelighet av paracetamolforgiftning mangler, mens et estimat på antall dødsfall med paracetamol i denne undersøkelsen kan sammenliknes med registerdata fra Dødsårsaksregisteret.

## MATERIALE OG METODER

Datasøk ble foretatt i PubMed på norske forgiftningsstudier med paracetamol etter år 2000. Vi søkte også i Giftinforma-

**Tabell 1.** Dødelighet paracetamolforgiftninger i Norge. Estimater basert på litteraturgjennomganger.

Kilde/undersøkelse	Antall paracetamol-dødsfall beskrevet	Forutsetning/ kommentar	Antall estimerte paracetamol-dødsfall ekstrapolert i Norge per år (gjennomsnitt) for perioden
Bjornaas et al. Emerg Med 2010 (6)	2	Prospektiv undersøkelse av alle forgiftninger hos voksne ( $\geq 16$ år) med dødelig utfall i Oslo over 1 år (2003–2004)	9*
Muan et al. Tidsskr Nor Legeforen 2010 (10)	12 «sikre»	Alle rekodepte forgiftningsepikriser med dødelig utfall fra fem sykehus over 7 år (1999–2005)	5**

\*Basert på forholdet mellom antall voksne innbyggere i Oslo (6) og i Norge (fra Statistisk sentralbyrå).

\*\*Basert på informasjonen (10) om at de fem aktuelle sykehus utgjør i overkant av en tredjedel av det totale antall innleggelses med akutt forgiftning i Norge og at paracetamoloverdosene fordeler seg tilsvarende.

sjonens database og litteraturarkiv. Disse er basert på en kontinuerlig og systematisk gjennomgang av all relevant forgiftningssliteratur foretatt av avdelingens toksikologifaglige medarbeidere. Studier som kun omfattet et enkelt sykehus ble ekskludert da vi antok at de ikke omfattet et tilstrekkelig representativt materiale for en nasjonal statistikk. Resultatene fra de inkluderte studiene ble ekstrapolert til nasjonalt nivå (se under tabell 1 og 2). Vi har forutsatt at alle alvorlige paracetamolforgiftninger er blitt henvist til sykehus og at paracetamoldødsfallene er blitt registrert der.

Forgiftningsdødsfall kodet som T39.1 (4-aminofenolderivater) ble hentet fra Dødsårsaksregisteret for den aktuelle perioden. Siden det i Norge ikke er gitt markedsføringsstillatelse for andre legemidler i denne gruppen enn paracetamol, er det forutsatt at alle dødsfallene kan tilskrives paracetamol.

## RESULTATER

To relevante publikasjoner angående paracetamoldødsfall etter årtusenskiftet ble inkludert (6, 10). Etter ekstrapolering til landsgjennomsnitt viste disse undersøkelsene estimater på henholdsvis fem og ni paracetamoldødsfall per år (tabell 1). En tredje aktuell publikasjon ble ekskludert grunnet tvil om dødsårsak (11). Vedrørende innleggelses på sykehus med paracetamoloverdoser ble tre studier identifisert (2, 11, 12). Som vist i tabell 2 varierte våre gjennomsnittsimestimater fra 900–1270 per år. Siden de inkluderte studiene både for dødelighet og sykелighet var svært for-

skjellige, for eksempel angående utvalg (materiale) og design, ble bruk av statistiske metoder ikke funnet relevant.

Figur 1 viser antall dødsfall med paracetamol for perioden 2003–2009 hentet fra Dødsårsaksregisteret (Folkehelseinstituttet, registerkopi). Forgiftningsdødsfallene varierte fra 9 (2008) til 0 (2006) og gir et årsgjennomsnitt på 5,5 dødsfall for perioden. Sammenliknbare tall fra 1999–2002 er ikke tilgjengelig på grunn av endrede forhold i registreringen av registerdataene.

## DISKUSJON

### Resultater

Våre estimater på paracetamoldødsfall fra ekstrapolering av resultatene fra to publiserte studier (tabell 1) indikerer grovt sett overensstemmelse med de offisielle registerdataene (figur 1). Dette kan tyde på at det var cirka fem paracetamoldødsfall per år i gjennomsnitt i Norge i begynnelsen av dette årtusenet. Vi har grunn til å tro at årsestimatet på gjennomsnittlig ni dødsfall fra Oslo-undersøkelsen (6) er noe høyt, da forekomst av forgiftninger generelt i Oslo erfaringsmessig ligger over landsgjennomsnittet og at Ullevål universitetssykehus i tillegg får overført pasienter med alvorlige forgiftninger.

Ved en kvalitetssikring av paracetamoldødsfallene fra Dødsårsaksregisteret i en fireårsperiode fant Haga et al. (2) at antallet sikre paracetamoldødsfall var 20 % mindre enn det fra registeret. På den annen side vet vi at statistikken over forgiftningsdødsfall fra dødsårsaksregisteret kan være underestimert og feilkodet når

en sammenlikner med andre informasjonskilder enn registerbaserte tall (7–9). I sum synes derfor de offisielle paracetamoldødsfallene (figur 1) å være på linje med grovestimatene fra denne studien.

Rundt fem paracetamoldødsfall per år (dødsrate på cirka 0,1 per 100 000 innbyggere) kan indikere at det har vært en økning fra de minimum ett til to dødsfallene som ble funnet i 1990-årene (1). En direkte sammenlikning med denne studien (1) er imidlertid utilrådelig, da forutsetningene og metodene er forskjellige. Internasjonalt sett er fortsatt dødsraten for paracetamolforgiftninger lav i Norge og på linje med den i Sverige (13) og noe lavere enn i Danmark (14). USA (15) og spesielt Storbritannia (16) har en betydelig høyere dødsrate av paracetamolforgiftninger enn Norge.

I et forsøk på å estimere antall pasienter som legges inn med paracetamoloverdoser på norske sykehus, fant vi to retrospektive studier (2, 11) og en prospektiv studie (12) (tabell 2). Selv om den prospektive Oslo-undersøkelsen (12) har en mer pålitelig metodologi og favner bredere pasientmateriale enn de to andre, er det grunn til å tro at Oslo er overrepresentert hva gjelder forgiftninger. Vi legger derfor til grunn et grovestimat på størrelsesorden 1000 innleggelses med paracetamoloverdoser på landsbasis per år. Dette tilsvarer en sykелighetsrate på omtrent 20 per 100 000 innbyggere.

Vårt grovestimat kan tyde på at det i Norge har skjedd en økning i antall innleggelses på sykehus med paracetamoloverdoser siden 1990-tallet (1). Flere

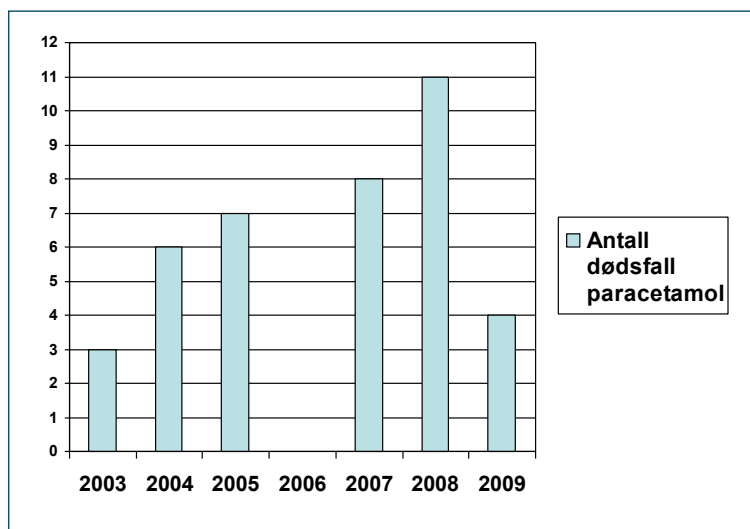
**Tabell 2.** Innleggelser paracetamoloverdoser ved norske sykehus. Estimater basert på litteraturgjennomganger.

Kilde/undersøkelse	Antall innleggelser med paracetamoloverdoser beskrevet	Forutsetning/kommentar	Antall estimerte innleggelser med paracetamoloverdoser i Norge ekstrapolert per år (gj.snitt) i perioden
Haga et al. Tidsskr Nor Legeforen 2011 (2)	612	Retrospektiv, kvalitetssikret gjennomgang av epikriser med paracetamoloverdoser fra tre somatiske sykehus over 4 år (2001–2002 og 2004–2005)	900*
Skjerdal et al. Norsk Epidemiologi 2011 (11)	216	Retrospektiv, kvalitetssikret gjennomgang av 2301 forgiftningsepikriser fra 31 norske somatiske sykehus i 2008	1130**
Hovda et al. Clin Toxicol 2008 (12)	116	Prospektiv undersøkelse av alle forgiftninger i Oslo over 1 år (2003–2004) hos voksne ( $\geq 16$ år)	1270***

\*Da antall innbyggere i sykehusenes nedslagsfelt har variert, er estimeringen basert på forholdet mellom antallet forgiftninger ved de tre sykehusene og antallet i Norge (fra NPR) og at paracetamoloverdosene fordeles tilsvarende.

\*\*Basert på forholdet mellom antall inkluderte forgiftningsepikriser (11) og antall forgiftninger i Norge fra somatiske sykehus (fra NPR) og at paracetamoloverdosene fordeles tilsvarende.

\*\*\*Basert på forholdet mellom antall voksne innbyggere i Oslo (12) og i Norge (fra Statistisk sentralbyrå).



**Figur 1.** Antall døde av paracetamol i Norge 2003–2009. Forgiftningsdødsfallene er hentet fra Dødsårsaksregisteret (registerkopi FHI). Det er forutsatt at alle dødsfall i gruppen T39.1 4-aminofenolderivater (ICD-10) skyldes paracetamol, da dette er det eneste legemidlet med markedsføringstillatelse i denne gruppen.

paracetamolstudier etterlyses for å bedre kunne belyse hva som skjuler seg bak en slik mulig utvikling. Aakvik og Jacobsen (17) har sett nærmere på paracetamolforgiftninger på ett sykehus, nemlig Ullevål universitetssykehus. 21 % av alle innleggelserne på grunn av akutt forgiftning i

2001–2003 skyldtes paracetamol. 68 % av disse ble behandlet med antidot; N-acetylcystein; fordi man mistenkte inntak av over 10 g paracetamol. Hos 79 % av disse ble behandlingen avbrutt fordi serumparacetamol-nivået var under behandlingsgrensen. Dette kan tyde på at

noen innlegges på unødvendig mistanke, men denne problemstillingen bør studeres videre. Vi har grunn til å tro at en rekke av sykehusinnleggelsene skyldes rop om hjelp og at lett tilgjengelig paracetamol er enkelt å gripe til.

I Storbritannia utgjør overdoser med paracetamol 48 % av alle forgiftningsinnleggelser på sykehus og sykkelighetsraten er i størrelsesorden fem ganger høyere enn i Norge (16). Vi har ikke i litteraturen funnet nyere nordiske studier som tillater å sammenlikne sykkelighet av paracetamolforgiftninger. Vi vet imidlertid at sykkeligheten av forgiftninger generelt målt som antall innleggelser per 100 000 innbyggere ligger på samme nivå i de nordiske land (18).

Det er sterkt ønskelig at Norge kan fremskaffe bedre sykehusstatistikk om legemiddelforgiftninger. I påvente av en ny versjon av ICD, foreslås at ATC-klassifisering innføres for legemiddelforgiftninger på sykehus. Bruk av den internasjonale kodeboken av ICD er et annet virkemiddel.

#### Metoder og svakheter

**Dødelighet.** I vår litteraturgjennomgang fant vi bare to relevante undersøkelser (tabell 1). Forskjell i design (prospektiv versus retrospektiv), tidsperioder, populasjon mv. gir også begrensede muligheter for direkte sammenlikning av de to studier.

ene. Ekstrapolering av små dødstall gir også stor usikkerhet. De to inkluderte studiene bruker sykehusmateriale. Vi har forutsatt at alle paracetamoldødsfallene blir registrert på sykehus, men dette vet vi ikke. En direkte sammenlikning av våre estimater med nasjonale registerdata er da også beheftet med svakheter. Ulike metoder og forutsetninger tillater ingen direkte sammenlikning med paracetamoldødsfallene til Bøe et al. (1).

**Sykelighet.** Resultatene fra de to retrospektive og den ene prospektive studien som har sett på innleggelser, har tilsvarende metodiske svakheter som angitt over for dødelighet og kan ikke sammenliknes direkte uten videre. To av studiene (11, 12) var ikke i utgangspunktet designet for å studere sykkeligheten av paracetamol. For de retrospektive studiene som er basert på epikriser (2, 11) er dårlig kvalitet av epikrisene en svakhet. Våre tall representerer derfor bare grove estimater, men er de beste anslagene som kan gis så lenge NPR ikke har registerbasert informasjon om hvilke legemidler som forårsaker legemiddelforgiftninger.

## KONKLUSJON

Riktig brukt er paracetamol et sikkert og effektivt legemiddel. Forgiftningbildet av paracetamol vil bare være ett av flere bidrag når nytte-risiko av paracetamol skal vurderes. Metodegrunnlaget i de få studiene i litteraturen er for svakt for direkte sammenlikninger, men de inkluderte grovestimater på sykkelighet og dødelighet er de beste vi har. Våre grovestimater tyder på at antall forgiftningsdødsfall med paracetamol er cirka fem per år i gjennomsnitt for perioden og er på linje med tallene fra Dødsårsaksregisteret. Vårt grovestimat indikerer at i størrelsesorden 1000 pasienter årlig legges inn på sykehus med paracetamol-overdoser. På kort sikt etterlyser vi bruk av ATC-koding ved legemiddelforgiftninger for sykehusstatistikken, slik at vi bedre kan få dokumentert de reelle tall. Det er også viktig å få sett nærmere på hva som skjuler seg bak forgiftningstallene for å styrke forebygging og behandling.

En takk til seniorrådgivere og MScPharm Barbro J. Spillum og Christian Haga, begge Giftinformasjonen, Helsedirektoratet for fruktbare diskusjoner og gjennomlesning av artikkelen.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## REFERANSER

1. Bøe GH, Haga C, Andrew E et al. Paracetamolforgiftninger i Norge 1990–2001. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1624–8.
2. Haga C, Muan B, Cheung M et al. Paracetamolforgiftninger etter innføring av ny salgsordning. Tidsskr Nor Lægeforen 2011; 131: 2115–8.
3. ICD-10. Den internasjonale statistiske klassifikasjon av sykdommer og beslektede helseproblemer, www.kith.no/templates/kith\_WebPage1145.aspx. (søkedato 17.11.11).
4. Alfsen GC. Tenk på et tall (leder). Tidsskr Nor Lægeforen 2010; 130: 1594.
5. Gjertsen F. Dødsårsaksregisteret – en viktig datakilde for medisinsk forskning. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 122: 2551–4.
6. Bjørnaas MA, Teige B, Hovda KE et al. Fatal poisonings in Oslo: a one-year observational study. BMC Emerg Med 2010; 10: 13–20.
7. Jonsson AK, Spigset O, Tjaderborn M et al. Fatal drug poisonings in a Swedish general population. BMC Clinical Pharmacology 2009; 9: 7.
8. Simonsen KW, Hansen AC, Rollmann D et al. Drug-related death in Denmark in 2007. Dan Med Bull 2011; 58/8: 1–5.
9. Flanagan RJ, Rooney C. Recording acute poisoning deaths. Forensic Sci Int 2002; 128: 3–19.
10. Muan B, Heyerdahl F, Lindås R et al. Kodepraksis ved forgiftningsdødsfall. Tidsskr Nor Lægeforen 2010; 130: 1601–5.
11. Skjerdal JW, Muan B, Haga C et al. Forgiftninger ved norske somatisk sykehus i 2008. Norsk Epidemiologi 2011; 21 (1): 119–24.
12. Hovda KE, Bjørnaas MA, Skog K et al. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo; a one-year prospective study (1): Pattern of poisoning. Clin Toxicol 2008; 46: 35–41.
13. Irestedt B, Persson H, Sjöberg G. Recepifritt paracetamol vanlig orsak til forgiftning bland tonårsflickor. Giftinformationscentralens rapport om analgetikaförgiftningar. Läkartidningen 2005; 102(43): 3130–2.
14. Møller LR, Nielsen GL, Olsen ML et al. Hospital discharges and 30-day case fatality for drug poisoning: A Danish population-based study from 1979 to 2002 with special emphasis on paracetamol. Eur J Clin Pharmacol 2004; 59: 911–4.
15. Magnitude of the problem Chapt 3. In: Committee on Poison Prevention and Control Board on Health Promotion and Disease Prevention. Forging a Poison Prevention and Control System. The National Academic Press. Washington DC

USA 2004; 43–79.

16. Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of Restricting Paracetamol Pack Sizes on Paracetamol Poisoning in the United Kingdom. A Review of the Literature. Drug safety 2007; 30: 465–79.
17. Aakvik R, Jacobsen D. Paracetamolforgiftninger – forekomst og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126; 1731–3.
18. Andrew E, Irestedt B, Hurri T et al. Mortality and morbidity of poisonings in the Nordic countries in 2002. Clin Toxicol 2008; 46: 310–3.

Manuskriptet ble mottatt 27. januar 2012 og godkjent 29. mars 2012.

## SUMMARY

### Mortality and morbidity of paracetamol poisoning in Norway

#### Background

The aim is to estimate mortality and morbidity (admittance) of paracetamol poisonings in Norway in the period after year 2000, based on published literature. Estimated deaths should be compared with corresponding numbers from the Cause of Death Register.

#### Material and methods

Data search was performed in PubMed and in the database of Poisons Information. Number of deaths were collected from the Cause of Death Register.

#### Results

Two relevant studies on mortality of paracetamol poisoning and three on morbidity of paracetamol overdose were included. The small number of studies, all with different design and sampling, did not permit direct comparisons and only allowed rough estimations. Our estimate of mortality corresponded to the official register based data which states about five paracetamol deaths annually on average. Our research indicates that in the order of magnitude 1000 patients are annually admitted to Norwegian hospitals with paracetamol overdose.

#### Conclusion

Instead of using indirect and weak methodology as in our study, more resources should be utilized to improve quality and detailed coding of health registers. In the short term it is proposed to introduce ATC-coding of drug poisonings in hospitals.