

Analgetikaforbrug, -overdosering og -dødsfald i Danmark 1979-1986

Peter Ott, Per Boye Hansen, Kim P. Dalhoff, Steffen H. Loft & Henrik Enghusen Poulsen

Lægemedler er den dominerende årsag til forgiftningsdødsfald (1). Ses der bort fra barbiturater, som nu er afregistrerede, var analgetika, hovedsagelig centralt virkende, årsag til 85% af dødsfaldene efter lægemiddelforgiftning i Østdanmark 1979-1983 (1). I takt med den mere liberale holdning til smertestillende behandling kunne man derfor forvente en stigning i analgetikadødsfald. Den 1.1.1984 blev paracetamol overført til håndkøb, og den 14.5.1984 skete det samme for kombinationer af acetylsalicylsyre og kodein. Der er en formodning om, at dette ikke har medført skadevirkninger eller misbrug, men man savner systematisk belysning heraf, ikke mindst efter at en række andre præparater overgik til håndkøb i begyndelsen af 1989.

Vi har derfor sammenholdt data vedrørende analgetika fra Landspatientregisteret, Dødsårsagsregisteret og Dansk Lægemedelstatistik.

EGNE UNDERSØGELSER

MATERIALE OG METODER

Dansk Lægemedelstatistik registrerer salg af lægemidler fra grossist til apotek, som her antages at være identisk med forbruget. Med oplysninger fra dette register kunne analgetikaforbruget opdeles i følgende grupper: 1) paracetamol, 2a) salicylater som enkeltstof, 2b) salicylater i kombination, overvejende med kodein 3) dextropropoxyfen, 4) opioider eksklusive dextropropoxyfen og kodein, der som enkeltstof registreres som hostestillende. Gruppe 2b indeholdt også et mindre forbrug af fenazon, fenacetin og pentazocin, hvilket i det efterfølgende er negligeret. Forbruget blev udtrykt i millioner definerede døgndoser (mDDD), som er 3 gram for paracetamol og salicylater, 0,2 g for dextropropoxyfen og varierende for øvrige opioider.

Oplysninger om indlæggelser efter analgetikaforgiftning stammede fra Landspatientregisteret, baseret på afdelingernes udskrivningsdiagnoser. I det omfang oplysningerne ikke var publiceret (2), blev de indhentet fra Sundhedsstyrelsen, idet kun indlæggelser med analgetikaforgiftning som hoveddiagnose blev medtaget. Fra Dødsårsagsregisteret indhentes oplysninger om forgiftningsdødsfald, omfattende både umiddelbare og medvirkende dødsårsager. Indlæggelser og dødsfald kunne herefter indeles analogt med forbruget. Gruppe 1 omfattede kun forgiftninger med paracetamol. Gruppe 2 omfattede forgiftning med salicylat i mono- eller kombinationspræparation. Gruppe 3 omfattede dextropropoxyfenforgiftninger samt kvantitativt betydningsløse forgiftninger med indometacin, fenacetin og fenoprofen. Gruppe 4 omfattede forgiftninger med opioider eksklusive dextropropoxyfen.

Som et mål for forgiftningsrisikoen ved brug af de enkelte stoffer (»forbrugsrelateret risiko«) udregnedes antal indlæggelser eller dødsfald per forbrugt mDDD.

Oplysninger om forbrug var tilgængelige for perioden 1978-1987, om indlæggelser og død for 1979-1986.

RESULTATER

Forbruget af paracetamol, salicylater i alt, salicylater i kombination, dextropropoxyfen og øvrige opioider er illustreret i Fig. 1. Det

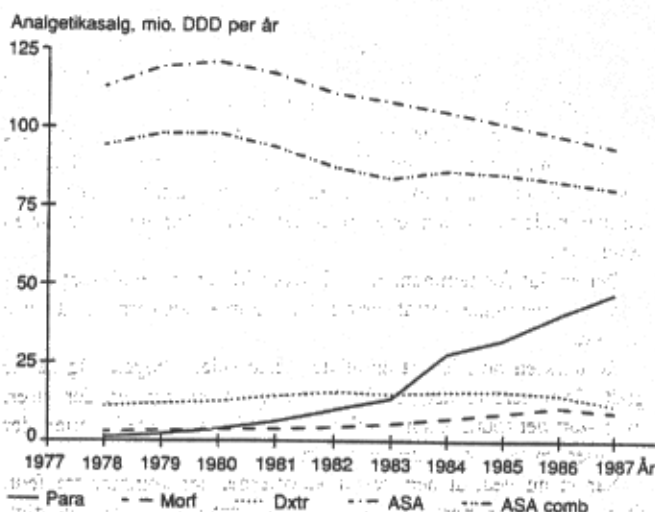


Fig. 1. Salg af analgetika i perioden 1978-1986. Millioner definerede døgndoser (DDD) per år. Kilde: Dansk Lægemedelstatistik. Para=paracetamol. Morf = morfina. Dxr = dextropropoxyfen. ASA = acetylsalicylsyre. ASA comb. = acetylsalicylsyre-kodeinkombinationer.

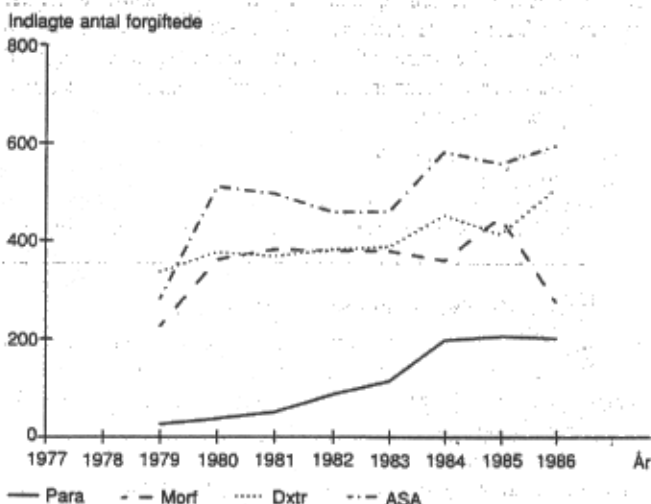


Fig. 2. Indlæggelser forårsaget af analgetikaforgiftning 1979-1986. Kilde: Landspatientregisteret. Forkortelser, se Fig. 1.

samlede forbrug af analgetika steg i perioden fra 130 mDDD til 165 mDDD. Fra 1979 til 1987 steg forgiftningsindlæggelserne fra 871 til 1.580 per år, dødsfaldene fra 97 til 199. Fordelingerne på de enkelte stofgrupper fremgår af Fig. 2 og 3.

Udviklingen i den forbrugsrelaterede risiko for indlæggelse, respektive død, fremgår af Tabel 1 og 2.

DISKUSSION

To modsatte tendenser blev observeret for de perifert virkende analgetika, alene eller i kombination. Salget af paracetamol var jævnt stigende i perioden, men med et spring fra 14 til 28 mDDD i forbindelse med frigivelsen til håndkøb i 1984 (Fig. 1), hvilket kan skyldes ændret lagerbeholdning på apotekerne. Den epidemi af forgiftninger, som man kunne have frygtet på baggrund af erfaringer fra Storbritannien (3-5), udeblev (Fig. 2 og 3). Set i relation til forbruget faldt risikoen for forgiftningsindlæggelse (Tabel 1) og dødsfald (Tabel 2) jævnt i perioden, en udvikling som var uberørt af overgang til håndkøb. Acetylsalicylsyre-gruppen, som tegnede sig for over halvdelen af det samlede analgetikaforbrug, viste en anden udvikling. Salget faldt jævnt (Fig. 1), men fra 1983 til 1987 øgedes kombinationspræparaternes andel fra 77% til 83%. Dette må antages at være en følge af kodeinkombinationernes overgang til håndkøbsstatus i 1984, idet alene kombinationen af 500 mg ace-

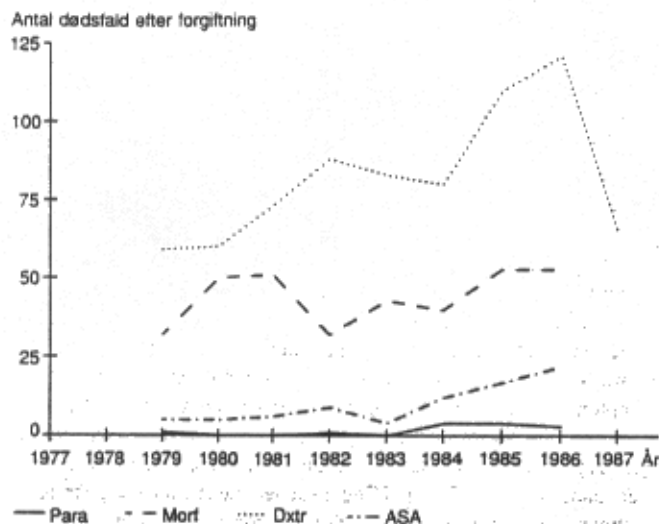


Fig. 3. Analgetikadødsfald. Kilde: Dødsårsagsregisteret. Forkortelser, se Fig. 1.

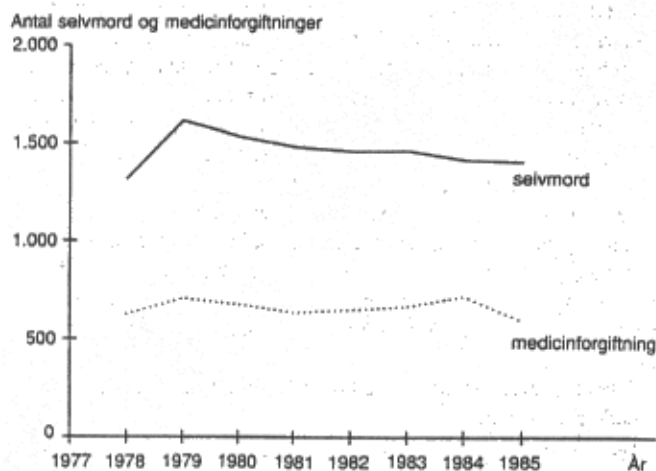


Fig. 4. Selvmord, lægemiddeldødsfald og analgetikadødsfald 1978-86. Kilde: respektive årgange af »Dødsårsagerne i Danmark«, Vitalstatistik, Sundhedsstyrelsen.

Tabel 1. Forbrugsrelateret risiko for indlæggelse med analgetikaforgiftning. Antal indlæggelser per forbrukt million definerede døgnosser.

	Paracetamol mv.	Salicylsyre +derivater	Dextropropoxyfen	Opioider	Total
1979	11,6	2,9	27,7	67,2	7,5
1980	9,4	5,2	29,6	96,6	10,9
1981	7,9	5,3	25,6	97,3	11,0
1982	8,6	5,3	24,3	84,5	11,1
1983	8,4	5,5	25,9	67,6	11,4
1984	7,1	6,8	28,9	49,4	11,7
1985	6,4	6,6	26,1	50,1	11,4
1986	5,0	7,2	34,3	25,5	10,6

Tabel 2. Forbrugsrelateret risiko for død af analgetikaforgiftning. Antal forgiftningsdødsfald per forbrukt million definerede døgnosser.

	Paracetamol mv.	Salicylsyre +derivater	Dextropropoxyfen	Opioider	Total
1979	0,45	0,05	4,9	9,5	0,8
1980	0	0,05	4,7	13,4	1,0
1981	0	0,06	5,1	13,0	1,1
1982	0,1	0,1	5,6	7,1	1,1
1983	0	0,05	5,6	7,7	1,1
1984	0,14	0,14	5,1	5,5	1,0
1985	0,12	0,2	6,9	5,9	1,3
1986	0,07	0,27	8,2	4,9	1,3
1987			5,7		

tylsalicylsyre og 10 mg kodein viste stigende salg til 32 mDDD i 1986 (Anne Bagger Hansen, DAK. Personlig meddelelse). Set i relation til forbruget steg antallet af dødsfald efter acetylsalicylsyre-forgiftning fra 1983 til 1986 med en faktor 5. Det kan ikke afgøres, om disse forgiftninger skyldes enkeltstof- eller kombinationsformuleringer, men det er nærliggende at antage, at kodeinkombinationernes overgang til håndkøb har været en medvirkende faktor til den øgede forgiftningsmortalitet.

I England er dødsfald efter paracetamolforgiftning cirka 10 gange hyppigere end i Danmark. Efter 1984 var der således 0,5 døde per million indbyggere i Danmark mod 8,5 i 1976-1980 (6) og 9,7 i 1984 (7) i England. Vi har ikke haft adgang til de engelske salgstal, men et 10 gange så stort salg i England forekommer usandsynligt. Det er mere iøjnefaldende, at omkring 7/8 af de engelske paracetamolforgiftninger sker med paracetamol-dextropropoxyfenkombinationer (6-8). Allerede på et tidligt tidspunkt har det været foreslået, at der kunne være øget toksicitet ved denne kombination (9).

De centralt virkende analgetika tegnede sig for 10-15% af det samlede salg. Salget af opioider, eksklusive dextropropoxyfen, tredobledes fra 1978 til 1986. Det er bemærkelsesværdigt, at denne betydelige forbrugsstigning var ledsaget af faldende forgiftningsrisiko i forhold til salget (Tabel 1 og 2).

Særlige forhold gør sig gældende for dextropropoxyfen, idet antallet af dødsfald efter forgiftning steg fra 59 i 1979 til 121 i 1986, i hvilket år den forbrugsrelaterede dødelighed var større end for de øvrige opioider (Tabel 2). Denne tendens forstærkes, hvis man ser bort fra dødsfald blandt narkomaner, som i 1986 udgjorde 7% af dextropropoxyfendødsfaldene (gennemsnit: 1979-86: 10%) og 60% af dødsfaldene efter øvrige opioider (gennemsnit 1979-1986: 62%). Sundhedsstyrelsen fandt situationen så alvorlig, at en kampagne blev iværksat. På baggrund af indenlandske erfaringer (10-12) advarede (13, 14) specielt mod dextropropoxyfen til medicin/alkoholmisbrugere og patienter med suicidal beredskab. I 1987 var antallet af dødsfald halveret til 66 mod 121 året før, mens forbruget reduceredes fra 14,8 til 11,6 mDDD. Som yderligere foranstaltning blev dextropropoxyfen overført til udleveringsgruppe A med kopiagtigt fra den 18.6.1988.

Analgetikagruppen som helhed tegnede sig for en stigning i antallet af dødsfald i en periode, hvor det samlede antal forgiftningsdødsfald og selvmord var konstant (Fig. 4). Analgetikaforgiftningerne indtager således en særstilling, som må stimulere til fortsat opmærksomhed. Sundhedsstyrelsen har med sin dextropropoxyfen-kampagne identificeret det kvantitativt væsentligste problem og interverneret med en vis succes. Stigningen på 5 gange i den forbrugsrelaterede dødelighed for salicylaterne inklusive kodeinkombinationerne er hidtil upåagtet og bør nøje overvåges.

Nærværende undersøgelse er ifølge sin natur deskriptiv og kan som sådan ikke påvise årsagssammenhænge. De engelske erfaringer med paracetamol-dextropropoxyfen og de danske erfaringer med acetylsalicylsyre-kodein er dog så påfaldende, at man ud fra et epidemiologisk-toksikologisk synspunkt må være kritisk over for håndkøbsstatus til kombinationer af perifert og centralt virkende analgetika.

RESUMÉ

Fra 1978 til 1987 steg det årlige salg af analgetika med 28% til 164 millioner definerede døgnosser (mDDD). I perioden afskaffedes receptpligten for paracetamol den 1.1.1984 og for acetylsalicylsyre-kodeinkombinationerne den 14.5.1984. Salget af paracetamol steg cirka 50 gange til 47 DDD/år, mens hyppigheden af dødeligt forløbende forgiftninger med stoffet faldt fra 0,45 (1979) til 0,07 (1986) per mDDD. Salget af salicylater faldt fra 113 mDDD i 1978 til 94 mDDD i 1987. Efter 1984 øgedes acetylsalicylsyre-kodeinkombinationernes andel, og sideløbende hermed steg hyppigheden af salicylatbetingede dødsfald fra 0,05 (1983) til 0,27 (1986) per mDDD, en udvikling som nøje bør overvåges. Salget af opioider eksklusive dextropropoxyfen tredobledes til omkring

10 mDDD i 1987, idet den salgsrelaterede dødelighed faldt jævnt fra 10 til 5 dødsfald per mDDD. I modsætning hertil var det årlige salg af dextropropoxyfen næsten konstant, 11-16 mDDD, mens forgiftningsdødsfaldene steg fra 59 (1979) til 121 (1986). Efter en kampagne iværksat af Sundhedsstyrelsen registreredes i 1987 66 dextropropoxyfendødsfald.

Sammenlignet med England, hvor $\frac{1}{3}$ af paracetamolforgiftningerne skyldes paracetamol/dextropropoxyfenkombinationer, er hyppigheden af paracetamoldødsfald 10 gange mindre per indbygger i Danmark. Fra et epidemiologisk-toxikologisk synspunkt kan rimeligheden af håndkøbsstatus til kombinationer af perifert og centralt virkende analgetika betvivles.

SUMMARY

Peter Ott, Per Boye Hansen, Kim P. Dalhoff, Steffen H. Loft & Henrik Enghusen Poulsen: Analgetics: Consumption, overdose and fatal poisonings in Denmark 1979-1986.

Ugeskr Læger 1990; 152: 250-2.

During 1978-1987 the annual sale of analgetics increased by 28% to 164 millions defined daily doses (mDDD) per year.

Paracetamol changed status to over-the-counter drug by 1.1.1984 as did combinations of acetylsalicylic acid and codein 14.5.1984. The consumption of paracetamol increased rapidly to 47 mDDD/year, the mortality steadily decreasing to 0.07 deaths/mDDD in 1986. The consumption of salicylics decreased from 113 to 94 mDDD, of which the salicylic/codein combination constituted an increasing fraction. The mortality of salicylics increased from 0.05 death/mDDD in 1983 to 0.27/mDDD in 1986. Opioids except dextropropoxyphene increased three times during the period, while the risk of fatal poisoning decreased from 10 to 5 deaths/mDDD.

Dextropropoxyphene consumption was stable 1978-86 while mortality doubled from 59 to 121 per year. After a National Board of Health initiative, 66 dextropropoxyphene deaths were seen in 1987. Paracetamol mortality was 10 times lower than in England and Wales, where a dextropropoxyphene/paracetamole combination (not available in Denmark) was often involved. From a toxicological point of view over the counter status for combinations of strong and weak analgetics are not desirable.

Reprints: *Henrik E. Poulsen*, Farmakologisk Institut, Juliane Mariesvej 20, DK-2100 København Ø.

LITTERATUR

1. Worm K, Steentoft A, Christensen H. Forgiftningsdødsfald i Østdanmark over en 5-årig periode. Ugeskr Læger 1988; 150: 1039-43.
2. Sundhedsstyrelsen. Sygdomsmønstret ved somatiske sygehusafdelinger 1979, 118 og 1983. Sygehusstatistik II: 3: 1981, II: 15: 1983 og II: 33: 1986. København, 1981, 1983 og 1986.
3. Prescott LF. Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. Drugs 1983; 25: 290-314.
4. Osselton MD, Blackmore RC, King LA, Moffat AC. Poisoning associated deaths for England and Wales between 1973 and 1980. Hum Toxicol 1984; 3: 201-21.
5. Wynne H, Bateman DN, Hassanyeh F, Rawlins MD, Woodhouse KW. Age and self-poisoning: the epidemiology in Newcastle upon Tyne in the 1980s. Hum Toxicol 1987; 6: 511-5.
6. Dwyer PS, Jones IF. Fatal self-poisoning in the UK and the paracetamol/dextropropoxyphene combination. Hum Toxicol 1984; 3: 145-74.
7. Meridith TJ, Prescott LF, Vale JA. Why do patients still die from paracetamol poisoning? Br Med J 1986; 293: 345-6.
8. Vale JA, Buckley BM, Meridith TJ. Deaths from paracetamol and dextropropoxyphene (Distalgesic) poisoning in England and Wales in 1979. Hum Toxicol 1984; 3: 135-3.
9. Volans GN. Self-poisoning and suicides due to paracetamol. J Int Med Res 1976; 4: 7-13.
10. Misfeldt J, Blichfeldt J. Forgiftningsdødsfald i Vejle Amt 1980-1985. Ugeskr Læger 1987; 148: 2433-7.
11. Theilade P. Dextropropoxyfendødsfald i Østdanmark. Ugeskr Læger 1987; 149: 2560-4.
12. Kaa E, Dalgaard JB. Dextropropoxyfendødsfald i Jylland i 1985. Ugeskr Læger 1987; 149: 1629-34.
13. Schou JS. Dextropropoxyfen »The killer Drug«. Prakt Lægemedelinf 1986; nr. 3.
14. Schou JS. Dextropropoxyfen - et farligt lægemiddel (leder). Ugeskr Læger 1987; 149: 1624.

Flecainid og arytmioverdødelighed

Flecainid (Tambocor) er et antiarytmikum (klasse I C) registreret til forebyggelse og behandling af supraventrikulære og ventrikulære takyarytmier.

Anvendelsen af flecainid må imidlertid nu revurderes i lyset af et opsigtsvækkende resultat fra en nordamerikansk klinisk kontrolleret multicenterundersøgelse (1). I den såkaldte CAST undersøgelse (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) fra National Heart, Lung, and Blood Institute blev patienter med tidligere myokardieinfarkt - for op til 2 år forinden med asymptomatiske eller lettere symptomgivende ventrikulære arytmier - randomiseret til behandling med enten encainid (et andet klasse I C antiarytmikum, endnu ikke registreret i Danmark), flecainid, moricizin (antiarytmikum med både klasse I A og B egenskaber, heller ikke registreret i Danmark) eller placebo. Behandlingsgrupperne var sammenlignelige inden for alle relevante variabler. Undersøgelsen har kun omfattet patienter, der efter en åben inkøringsfase responderede på behandling med et af de 3 anvendte antiarytmika.

Undersøgelsen er imidlertid blevet indstillet, da en interimanalyse efter ca. 10 måneder viste, at der i flecainid/encainid gruppen i alt var 56 dødsfald ud af 730 patienter, mens der i den tilsvarende placebogruppe var 22 dødsfald ud af 725 behandlede patienter, en højsignifikant forskel med relativ risiko på 2,5 med 95% sikkerhedsgrænser fra 1,6 til 4,5. Overdødeligheden skyldes især dødsfald pga. arytmier (proarytmisk effekt) og hjertestop (relativ risiko 3,6 med 95% sikkerhedsgrænser fra 1,7 til 8,5).

Der var ingen forskel på patienter behandlet med encainid og flecainid, og resultatet var uafhængigt af patientens alder eller anden behandling med fx beta-blokkere, calciumantagonister eller diuretika. Undersøgelsen fortsætter alene med moricizin over for placebo, da der i denne undergruppe ikke fandtes nogen øget dødelighed.

Undersøgelsen standsede 20.4.1989, og firmaet har udsendt en meddelelse herom.

Amerikanske og flere europæiske myndigheder har efter disse resultater tilrådt, at flecainid kun anvendes til livstruende ventrikulære arytmier. Behandlingen bør i så fald indledes under hospitalsindlæggelse, og ved langtidsbehandling bør kontrollen være en specialisopgave. Patienter, som var i effektiv langtidsbehandling inden offentliggørelsen af ovennævnte undersøgelsesresultater, kan fortsætte i behandlingen. Brugen hos patienter efter myokardieinfarkt må være kontraindiceret. Ved supraventrikulære arytmier bør flecainid også kun anvendes til alvorlige, symptomgivende tilfælde, der ikke responderer på anden behandling.

Ventrikulære arytmier efter akut myokardieinfarkt, selv asymptomatiske, medfører en overdødelighed. Der er derfor fortsat et stort behov for yderligere undersøgelser med andre antiarytmika.

LITTERATUR

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406-12.