

Metanolforgiftning – en oppdatering

Sammendrag

«Metanolsaken» har vært en av de store medieoppslagene høsten 2002. Den første pasienten ble innlagt ved Sykehuset Østfold 6. september, og siden er over 30 personer innlagt i sykehus. Minst åtte antas å ha mistet livet på grunn av metanol, noen uten behandling. Selv etter tre måneder fortsetter det å komme inn pasienter. En mer omfattende publisering av dette pasientmaterialet kommer, men alvorlighet og utbredelse av forgiftningene nødvendiggjør en kortversjon av våre erfaringer.

Odd Helge Hunderi

hunderi@online.no
Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Sykehuset Østfold
1603 Fredrikstad

Dag Jacobsen

Akuttmedisinsk avdeling
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus

Metanol i seg selv er ikke en toksisk substans. Den nedbrytes til formaldehyd via enzymet alkoholdehydrogenase i leveren og videre til maursyre som er den toksiske metabolitten (1, 2). Nedbrytningen er langsom, omtrent halvparten så langsom som for etanol (3), men raskere enn eliminasjonen av maursyre. Det tar derfor 15–20 timer før nok maursyre er akkumulert til å fremkalle hyperventilasjon (kompensasjon for acidosen) og synsforstyrrelser (1, 2). Andre symptomer er kvalme, brekninger og hodepine. I de alvorligste tilfellene opptrer blindhet, koma og respirasjonsstans. Letal dose av metanol oppgis til 1 ml/kg (4), men denne vil være avhengig av om etanol inntas i tillegg. Etanol hemmer ovennevnte enzym, og har større affinitet til enzymet enn metanol. Hvis metanol ikke nedbrytes, utskilles det uomodnet i urin og ekspirasjonsluft med halveringstid på drøye 40 timer (5).

Diagnosen metanolforgiftning

Spriten som har gitt opphav til de aktuelle forgiftningstilfellene har hatt et metanolinn-

hold på rundt 15 %. Dette har gjort at pasientene først begynte å få symptomer lenge etter at de sluttet å drikke. Noen av pasientene hevdet at siste alkoholinntak fant sted 5–7 dager før innleggelsen. Den lange latenstiden skyldtes antakelig også at ren etanol var inntatt etter inntak av kontaminert sprit. Illustrerende nok hadde de fleste aktuelle pasienter ikke påviselig etanol i blodet. Den lange latenstiden kompliserer diagnostikken – i alle fall hvis den baseres på anamnesen.

Den kliniske diagnosen er vanskelig, men synsforstyrrelser kombinert med hyperventilasjon bør vekke mistanke om inntak av metanol. Det er viktig å telle respirasjonsfrekvensen nøye. Typisk «Kussmauls respirasjon» sees først i sene stadier. Objektive kliniske tegn på metanolforgiftning er dårlig pupillreaksjon på lys og hyperemi av retina med inflammasjon og uskarpe papillgrenser uten protrusjon av papillen, såkalt pseudo-papillitt. Det siste tegnet var til stede hos flere av pasientene.

Ved mistanke om metanolforgiftning analyseres syre-base-status, elektrolytter, blodsukker, urinstoff og serumosmolalitet slik at man kan beregne de såkalte osmolalitetsgap og aniongap (6). Analysen av metanol er selvfølgelig også viktig, men denne utføres kun ved større sykehus. Ved å regne ut osmolalitetsgap og aniongap, kan man med meget stor sannsynlighet stille diagnosen metanol- eller etylenglykolforgiftning. Behandlingen er lik for begge (6).

Kardinalfunnet ved metanolforgiftning er metabolsk acidose med forhøyede verdier for osmolalitetsgap og aniongap. Erfaringen fra dette utbruddet er at beregning av osmolalitetsgap og aniongap er et robust og meget godt diagnostisk verktøy ved metanolforgiftning. Ved vurdering av disse verdiene i diagnostikken av metanolforgiftning, er det viktige unntak: Tidlig i forløpet, før metanolnedbrytningen har begynt, vil pasienten ha et høyt osmolalitetsgap (mye metanol) og normalt aniongap (lite maursyre), og lite acidose. Slike pasienter er som oftest ikke spesielt dårlige. Sent i forløpet, når all metanolen er nedbrutt, vil verdien for osmolalitetsgap være normal, mens den for aniongap vil være høy (mye maursyre). Disse pasientene er ofte de dårligste.

Behandling

Behandlingen må som regel startes før man er sikker på diagnosen. Korrigerende av aci-

dosen med natriumhydrogenkarbonat er initialt det aller viktigste i tillegg til understøttelse av vitale funksjoner som respirasjon og sirkulasjon. Øvrige behandlingsprinsipper er hemming av alkoholdehydrogenase ved hjelp av etanol eller fomepizol, og fjerning av metanol og maursyre ved hemodialyse. Dette gjøres oftest parallelt.

Etanol har i mange år stått sentralt i behandlingen også i sykehus. Fordelen har vært lav pris, lett tilgjengelighet og god effekt. Noen av våre pasienter fikk slik behandling. Etter støkiometriske prinsipper er etanolens effekt på metanolnedbrytningen avhengig av de innbyrdes molare konsentrasjoner. Mye metanol krever mye etanol og omvendt. Av pragmatiske grunner anbefales vanligvis en terapeutisk etanolkonsentrasjon på 1 g/l (22 mmol/l; 1 ‰). Det har vist seg vanskelig å opprettholde adekvat etanolkonsentrasjon hos pasienter, spesielt ved samtidig dialyse. Det finnes enkle formler for hvor mye etanol man skal gi i de forskjellige situasjonene, og etanol kan også tilsettes dialysevæsken. Andre ulemper med etanolbehandling er at pasienten blir mer urolig og vanskeligere å ha med å gjøre. I enkelte tilfeller kan etanoltilførsel være det som gjør pasienten respiratortrengende.

Fomepizol (4-metylpyrazol) er en effektiv hemmer av alkoholdehydrogenase uten etanolens bivirkninger og doseringsproblemer. Behandlingen kan gjennomføres uten måling av serumverdier, også under dialyse. Stoffet er blitt brukt til behandling av forgiftninger med både metanol og etylenglykol (7). I 1997 ble stoffet godkjent til bruk i USA ved etylenglykolforgiftning, og i 2000 også ved metanolforgiftning (8). Nylig er tre tilfeller av etylenglykolforgiftning vellykket behandlet med fomepizol publisert i Tidsskriftet (9). Fomepizol hemmer også nedbrytningen av etanol. Eventuell etanoltilførsel må derfor stoppes ved overgang til fomepizol.

Vi har for første gang i Norge brukt fomepizol ved metanolforgiftning. Det er også første gang det brukes internasjonalt ved et utbrudd av metanolforgiftninger.

Erfaringen har vært positiv og dette vil vi komme tilbake til senere. Medikamentet har vært enkelt å administrere, og ingen bivirkninger er observert. Kombinert med hemodialyse ser det ut som behovet for intensivbehandling er betydelig mindre, og noen pasienter er blitt utskrevet allerede etter ett døgn.

Fremtiden

Fomepizol har gjort metanolforgiftning enklere å behandle. Stoffet egner seg særlig godt før transport til sykehus med dialysemulighet. Problemet er høy pris kombinert med det faktum at metanolforgiftning forekommer sjelden. Men internasjonal konsensus anbefaler fomepizol (1). Til tross for den prismessige ulempen, er fomepizol et medikament som må være tilgjengelig ved behandling av forgiftninger med metanol (og etylenglykol). Etanol vil imidlertid fortsatt kunne være aktuelt ved f.eks. lave metanolkonsentrasjoner eller i påvente av fomepizol. For å unngå for store medikamentutgifter, bør myndighetene finansiere et sentralt lager (eventuelt flere) for viktige antidoter inklusive fomepizol. Dette er nylig foreslått basert på en landsomfattende undersøkelse (10). Derved sikres tilgjengelighet for hele landet til en fornuftig pris.

Litteratur

1. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 415–46.
2. Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 127–43.
3. Jacobsen D, Webb R, Collins TD, McMartin KE. Methanol and formate kinetics in late diagnosed methanol intoxication. *Med Toxicol* 1988; 3: 418–23.
4. Røe O. Species differences in methanol poisoning. *Crit Rev Toxicol* 1982; 10: 275–86.
5. Jacobsen D, Øvrøe S, Arnesen E, Paus PN. Pulmonary clearance of methanol in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43: 377–9.
6. Aabakken L, Enger E, Jacobsen D, Strømme JH. Metabolsk acidose – en diagnostisk utfordring. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 331–4.
7. Jacobsen D. New treatment for ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1999; 340: 879–81.
8. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001; 344: 424–9.
9. Aakervik O, Svendsen J, Jacobsen D. Etylenglykolforgiftning behandlet med fomepizol. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2444–6.
10. Solheim L, Andrew E, Jacobsen D. Antidotberedskap i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 111–3.