

Cyclizin er håndkøbsmedicin og har alvorlige bivirkninger ved overdosering

Kasper Petersen & Peter Hjorth

STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Afdeling,
Vejle Sygehus,
Psykiatrien i Region
Syddanmark

Ugeskr Læger
2017;179:V07170519

Cyclizin tilhører gruppen af førstegenerationsantihistaminer af H1-receptorgruppen og anvendes til behandling af blandt andet transportsyge. I 2014 blev promethazin, et førstegenerationsantihistamin, gjort receptpligtigt pga. misbrug og suicidalforsøg [1]. Cyclizin sælges som håndkøbsmedicin [2, 3] i pakkestørrelser med 10 og 30 tabletter a 50 mg uden apoteksforbehold og uden restriktioner på, hvor mange pakker der må udleveres ad gangen [3]. Den anbefalede behandlingsdosis til voksne er en tablet, højst tre gange i døgnet [3]. Den potentielt toksiske dosis er angivet til 5 mg/kg kropsvægt [4].

Der er sparsom viden om cyclizinoverdosering med dødsfald til følge, men senest i 2014 og 2017 er der skrevet kasuistikker om dødsfald på grund af overdosering med cyclizin [5, 6]. Den ene kasuistik omhandler en 18-årig kvinde med personlighedsforstyrrelse og et estimeret indtag af 120 tabletter. Hun var ved ambulancekontakt somnolent og havde myoklonier. Ved ankomsten til akutmodtagelsen fik hun behandlingsrefraktært hjertestop med pulsløs elektrisk aktivitet [5]. Den anden kasuistik omhandler en 22-årig kvinde, der blev fundet bevidstløs i en park og ligeledes fik behandlingsrefraktært hjertestop. Her viste blodanalyser forhøjet koncentration af cyclizin, men et estimeret indtag af tabletter kunne ikke vurderes [6].

Styrelsen for Patientsikkerhed har meddelt, at der har været rapporteret tilfælde, hvor cyclizin er blevet brugt i suicidaløjemed og forsætligt overdoseret blandt yngre kvinder [7].

Allerede i 1986 blev der udmeldt en bekymring fra The Council of the Pharmaceutical Society pga. cyclizin, men denne bekymring var opstået på grund af mis-

brugspotentiale og ikke dødsfald [8]. Misbrug af cyclizin kan give både eufori og hallucinationer [9], og hallucinationer rapporteres i omkring 70% af tilfældene [8]. I et amerikansk studie beskrives det, at 2,6% af alle over 12 år havde brugt både receptpligtig medicin og håndkøbsmedicin til andre formål end det tilsigtede inden for den seneste måned [10].

FARMAKOLOGI

Førstegenerationsantihistaminer passerer blod-hjernebarrieren (BBB) og påvirker H1-receptorerne i hjernen [2, 9]. De virker som receptorantagonister og kan ikke inaktivere allerede frigivet histamin eller hindre effekten af histamin, der allerede er bundet til histaminreceptorerne [11]. Ved transportsyge blokerer antihistaminer signalvejen fra nucleus vestibularis til hjernens kvalmecenter i medulla, samtidig med at der er en sederende effekt, som udnyttes terapeutisk [2, 9, 11]. I positronemissionstomografi-studier ses det, at førstegenerationsantihistaminer givet i standarddosis binder sig til over 70% af alle H1-receptorer i hjernen. Denne påvirkning kan medføre reduceret indlæring, nedsat årvågenhed og sedation, selv i anbefalede doser. Ved overdosering kan der ses udtalt træthed og sedation, der kan udvikle sig til komatøs tilstand med eller uden respirationsdepression [9]. Ved direkte påvirkning af Na⁺- og K⁺-kanalerne kan der desuden forekomme kramper [4].

Førstegenerationsantistaminer påvirker dog ikke kun histaminerger receptorsystemer. Ved påvirkning af muskarinreceptorer, alfaadrenerge receptorer og serotonerge receptorer påvirkes hjertets Na⁺- og K⁺-kanaler. Selv efter indtagelse af anbefalede doser kan der potentielt ses takykardi og supraventrikulære arytmier. Ved overdosis øges risikoen for QTc-forlængelse, ventrikulære arytmier og *torsades de pointes*. Dette er ikke udløst af binding til histaminreceptorer, men sker via andre receptorer [9].

Påvirkning af muskarinreceptorerne kan medføre mydriasis, sløret syn, erektil dysfunktion og hukommelsesproblemer. Herudover kan der også ses agitation, delirium og hallucinationer samt koreiforme dystonier [4, 9]. Desuden ses det, at påvirkning af serotoninreceptorerne kan medføre øget appetit og vægtøgning samt øget risiko for serotonergt syndrom [4, 9]. Endelig kan påvirkningen af alfaadrenerge receptorer

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Cyclizin har alvorlige bivirkninger ved overdosering, og som ved andre førstegenerationsantihistaminer påvirkes både histaminerger, serotonerge, muskarinerge og alfaadrenerge receptorer.
- ▶ Kontakter vedrørende cyclizinforgiftninger i sundhedssektoren for perioden 2014-2016 bør analyseres for at vurdere, om forgiftningsproblemet med førstegenerationsantihistaminer har flyttet sig fra promethazin til cyclizin.
- ▶ Det bør pga. risiko for overdosering og dødsfald som følge heraf vurderes, om cyclizin stadig skal være tilgængeligt som håndkøbsmedicin.

medføre perifer vasodilatation med ortostatisk hypotension og svimmelhed [9].

DATA

I perioden 2007-2013 har man på Statens Serum Institut (SSI) og Giftlinjen registreret henvendelser om antihistaminoverdosering. Der var 456 registreringer hos SSI og 1.049 hos Giftlinjen, hvoraf henholdsvis 72,5% og 60,9% drejede sig om førstegenerationsantihistaminer. Hos Giftlinjen var 514 af de 1.049 registreringer af overdosering (49%) foretaget med suicidal formål (Figur 1). Promethazin var det hyppigst rapporterede antihistamin, mens cyclizin var det næsthypigst rapporterede antihistamin, som blev indtaget [2].

Der har været stor fokus på paracetamol- og acetylsalicylsyreforgiftninger, og ifølge Landspatientregistret har der i perioden 2007-2013 været omkring 21.700 forgiftninger med paracetamol eller acetylsalicylsyre, hvoraf omkring 6.525 (30%) har været i suicidal øjemed [12] (Figur 1). Smertestillende håndkøbsmedicin udgør en større andel af midlerne til forgiftninger i suicidal øjemed end antihistaminer, men hvis der udelukkende fokuseres på selvmordsforsøg, er der en større procentvis andel af forgiftninger med antihistaminer, der har selvmord som intention, end med paracetamol og acetylsalicylsyre (Figur 1).

Ovenstående dataanalyse skal dog vurderes med forbehold, idet der forekommer underrapportering af selvmord og årsagerne hertil [13]. Ovenstående data vedrørende selvmordsforsøg både med antihistaminer og smertestillende medicin kan altså være mere omfattende end beskrevet.

BEHANDLINGSVEJLEDNING

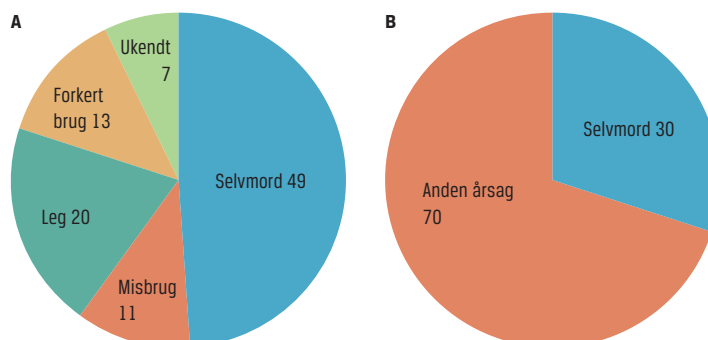
På Giftlinjen inddeler man forgiftningsgraden i let, moderat eller svær vurderet på graden af bl.a. sedation, antikolinerge manifestationer, kardial og respiratorisk påvirkning samt konfusion [4].

Hvis en forgiftning vurderes som værende moderat eller svær efter symptomerne eller ved indtag over den potentielt toksiske dosis på 5 mg/kg, bør observation og mulig behandling ske på en hospitalsafdeling med akutberedskab og mulighed for telemetri. Initialt anbefales behandling med aktivt kul i en dosis på 50-100 g til voksne. Ved tegn til forgiftning kan denne behandling gives i helt op til otte timer efter formodet indtagelse, da den antikolinerge effekt forsinker ventrikeltømmningen. Aspiration anbefales ikke [4].

Der findes generelt ingen antidot mod antihistaminer. Behandlingen er primært symptomatisk i form af understøttelse af respirationen, og ved kramper eller uro kan der gives benzodiazepiner. Kardiale symptomer i form af breddeøgede QRS-komplekser behandles med natriumhydrogencarbonatinfusion. Monomorfe ventrikulær takykardi behandles med natriumhydro-

FIGUR 1

A. Andele af intention ved indtagelse af antihistaminer registreret ved Giftlinjen i perioden 2007-2013 [2] B. Andele af intention ved indtagelse af acetylsalicylsyre og paracetamol registreret i Landspatientregisteret i perioden 2007-2013 [12].



gencarbonat og ved manglende respons med intravenøst givet lidocain. Polymorf ventrikulær takykardi behandles med magnesiumsulfat, først som bolus og derefter kontinuerlig infusion, og ved hypokaliæmi med kaliumsubstitution. Ligeledes bør man overveje at anvende hurtig temporær *pacing* eller isoprenalon. Hypotension forsøges behandlet med volumenekspansion, og hvis det ikke er tilstrækkeligt, kan noradrenalin forsøges. Supraventrikulære takykardier kan behandles med betablokkere, men de er sjældent behandlingskrævende [4].

Phyostigmin kan bruges til at modvirke de antimuskarinerge bivirkninger og skal gives på en specialafdeling, hvor man har mulighed for observation af hjertefunktion og andre basale livsfunktioner [4].

Ved forgiftning kan ekstrakorporal cirkulation også indgå som behandlingsmulighed. Ved denne behandlingsmodalitet støttes iltbehovet og cirkulationen, mens kroppen selv metaboliserer giftstofferne [14].

Patienter, der har indtaget sederende antihistaminer, men er asymptomatiske eller let forgiftede, skal observeres med måling af vitalparametre og ekg hver anden time i minimum seks timer. Forekommer der ekg-forandringer, skal telemetri benyttes [4].

Ved moderat forgiftning skal der observeres med måling af vitalparametre og ekg hver anden time. Når forgiftningen vurderes at være aftaget til kun en let forgiftning, skal der observeres i yderligere seks timer med måling af vitalparametre og ekg hver anden time. Forekommer der ekg-forandringer, skal telemetri benyttes [4].

Ved svær forgiftning skal observationen foretages på et hospital med akutberedskab, og der skal foretages telemetri i min. 12 timer, eller indtil der kun har været lette symptomer i seks timer [4].



Cyclizin kan have fatale konsekvenser.
(Foto: Kasper Petersen).

DISKUSSION

Flere førstegenerationsantihistaminer er frigivet som håndkøbsmedicin på baggrund af få kliniske studier om virkninger og bivirkninger [9]. Promethazin blev receptpligtigt i Danmark i december 2014 [1], mens cyclizin stadig kan købes som håndkøbsmedicin [2].

Førstegenerationsantihistaminer, heriblandt cyclizin, påvirker ved overdosering især centralnervesystemet, hjertet, de perifere kar samt Na⁺- og K⁺-kanalerne. Ved passage af BBB ses en sederende effekt ved påvirkning af de histaminerge receptorer, mens påvirkning af de muskarinerge, serotonerge og alfaadrenerge receptorer kan medføre en lang række symptomer, bl.a. kramper, kardial påvirkning og respirationsdepression. Forgiftning med førstegenerationsantihistaminer kan have dødelige konsekvenser [4-6].

Cyclizins potentielle euforiserende effekt kan være medvirkende til at øge misbruget, hvilket allerede i 1986 blev problematiseret [8]. Håndkøbsmedicin med euforiserende effekt bør have stor opmærksomhed fra Sundhedsstyrelsen og sundhedsprofessionelle. I et amerikansk studie vurderede man, at 2,6% af alle unge over 12 år havde brugt både receptpligtig medicin og håndkøbsmedicin i misbrugsøjemed, og cyclizin blev nævnt som en håndkøbsmedicin, der blev misbrugt pga. den euforiserende effekt [10]. Man bør være opmærksom på, om tilsvarende forhold gør sig gældende i Danmark, og om der er taget relevante forholdsregler for at minimere muligheden for misbrug og de medfølgende sundhedsrisici.

Man bør overveje, om cyclizin fortsat skal være håndkøbsmedicin, både pga. risikoen for suicidalforsøg, komplikationerne ved overdosis og misbrugspotentialet, der kan øge risikoen for livstruende overdoser. Behandling af overdosering kompliceres desuden af, at der ikke findes en specifik antidot til cyclizin. Promethazin blev gjort receptpligtigt netop pga. et øget antal henvendelser til Giftlinjen om misbrug og suicidalforsøg [1], men tidligere data indikerer, at et andet førstegenerationsantihistamin kan erstatte promethazin [2].

Data vedrørende cyclizin og promethazin for perioden 2014-2016 bør opgøres og analyseres, som det er gjort for perioden 2009-2013 [2], for at se, om antallet af henvendelser i sundhedssektoren vedr. cyclizinforgiftninger er steget, efter at promethazin er gjort receptpligtig. Sundhedsstyrelsen må analysere oplysninger om brug og misbrug af cyclizin og overveje, om cyclizin kan forhandles som håndkøbsmedicin med restriktioner på pakkestørrelse og antal pakker, der må udleveres, eller om cyclizin skal gøres receptpligtig.

SUMMARY

Kasper Petersen & Peter Hjorth:

Cyclizine is sold in Denmark as an over-the-counter drug and has serious side effect when overdosed
Ugeskr Læger 2017;179:V07170519

Cyclizine is sold in Denmark as an over-the-counter drug and affects not only histaminergic but also muscarinic, serotonergic and α -adrenergic receptors, with side effects such as respiratory depression and cardiac arrhythmias, leading to fatalities. Due to the numerous side effects, it raises questions concerning the status of cyclizine as an over-the-counter drug. Data of healthcare contacts because of cyclizine intoxication in the 2014-2016 period should be analyzed to further illuminate the health risk of cyclizine poisoning.

KORRESPONDANCE: Kasper Petersen. E-mail: Kasper.Petersen@rsyd.dk

ANTAGET: 3. oktober 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/antihistaminet-promethazin-phenergan-mfl-bliver-receptpligtigt> (29. jun 2017).
2. Jensen LL, Romsing J, Dalhoff K. A Danish survey of antihistamine use and poisoning patterns. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:64-70.
3. www.pro.medicin.dk (2. jun 2017).
4. www.giftlinjen.dk. 7. mar 2017).
5. Hatting NP, Hansen PM. Intenderet suicidium med cyclin. *Ugeskr Læger* 2017;179:V01170022.
6. Arnestad M, Eldor KB, Stray-Pedersen A et al. Suicide due to cyclizine overdose. *J Anal Toxicol* 2014;38:110-2.
7. <https://stps.dk/da/sundhedsprofessionelle-og-myndigheder/laering/obs-meddelelser/bevidst-overdosis-med-cyclizin-gotur-og-marzine/> (15. jun 2017).
8. Bassett KE, Schunk JE, Crouch BI. Cyclizine abuse by teenagers in Utah. *Am J Emerg Med* 1996;14:472-4.
9. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.
10. Lessenger JE, Feinberg SD. Abuse of prescription and over-the-counter medications. *J Am Board Fam Med* 2008;21:45-54.
11. Walker RB. HPLC analysis and pharmacokinetics of cyclizine. Rhodes University, 1995.
12. <http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/LPR/> (31. maj 2017).
13. Reuter Morthorst B, Soegaard B, Nordentoft M et al. Incidence rates of deliberate self-harm in Denmark 1994-2011. *Crisis* 2016;37:256-64.
14. Wang GS, Levitan R, Wiegand TJ et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for severe toxicological exposures: review of the Toxicology Investigators Consortium (Toxic). *J Med Toxicol* 2016;12:95-9.