



2026-04-21

Paracetamolintoxikation – Gammal kompis och en ny trend?

En kartläggande litteraturöversikt om Fomepizol vid Paracetamolintoxikation.

Författare:

Fredrik Pezeshk Fallah, ST-läkare Internmedicin
Medicinkliniken, NU-sjukvården

Rapport: 286650 (rapportnr FoU i VGR), 2026

Litteraturstudie 2026

FoU i VGR: www.researchweb.org/is/vgr/project/286650

Utförd under ST i Internmedicin
inom Grundläggande forskningsmetodik för ST-A

Kursort: Göteborg

Handledare:

Andreas Fors, FoU-strateg, professor, FoU primär och nära vård Göteborg och Södra Bohuslän.

Kjell Reichenberg, docent i folkvetenskap, legitimerad psykoterapeut, specialistläkare barn och ungdomsmedicin, socialmedicin, barn och ungdomspsykiatri, barn och ungdomsallergologi. Vetenskaplig handledare FoU.

Matilda Sundelid, Specialistläkare inom internmedicin och njurmedicin. NU-sjukvården

Studierektor:

Anders Bergdahl, Specialistläkare inom internmedicin och njurmedicin. ST-studierektor Internmedicin. NU-sjukvården

Sammanfattning

Bakgrund

Paracetamol är ett av Sveriges mest använda läkemedel och används vid förkylning, feber eller som smärtstillande. Toxisk engångsdos eller upprepat intag av doser över terapeutisk maxgräns under flera dygn kan leda till allvarlig leverskada med allvarliga och livshotande symtom som följd. N-Acetylcystein (NAC) är en effektiv antidot och en hörnsten i behandlingen av paracetamolintoxikation. Men vid upprepad överdosering av Paracetamol under längre tid, stora mängder vid engångintoxikation eller vid fördröjning tills behandlingsstart kan behandling med NAC vara otillräcklig.

Tillägg med Fomepizol har i studier på djur visat sig minska produktionen av den skadliga metaboliten N-acetyl-p-bensokinonimin (NAPQI) och ha en skyddande effekt inför utvecklandet av leverskada vid paracetamolförgiftning. Ännu saknas det dock riktlinjer för tillägsbehandling med Fomepizol till N-Acetylcystein vid paracetamolförgiftning.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna litteraturöversikt var att undersöka vad befintliga kliniska erfarenheter säger om tillägsbehandling till N-Acetylcystein (NAC) med Fomepizol hos vuxna patienter (>18 år) som sjukhusvårdas på grund av paracetamolförgiftning.

Metod

Studien utformades som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey and O'Malley. Litteratursökning utfördes i två sökdatabaser (PubMed och Embase den 2026-03-17). Sökträffar sorterades utifrån PRISMA guidelines för att erhålla högsta möjliga reproducerbarhet.

För att avgränsa sökresultaten användes inklusions- och exklusionskriterier där sökresultat som inte matchade syftet filtrerades bort.

Resultat

Fem artiklar, varav fyra fallbaserade och ett registerutdrag har analyserats för att kartlägga hur användningen ser ut med kombinationsbehandling med Fomepizol till NAC.

Artiklarna kartlagda i denna litteraturöversikt talar för en potentiellt leverskyddande effekt samt minskad mortalitet i akutskedet hos patienter med hepatotoxicitet eller hög risk för hepatotoxicitet. Men forskningen är hittills begränsad och innan slutsatser kan dras, behövs ytterligare forskning för att öka kunskapen om tilläggsbehandling med Fomepizol vid paracetamolförgiftning.

Konklusion

Paracetamolförgiftning är en återkommande orsak till förgiftningstillbud och inte en ovanlig orsak till att patienter söker akut.

Mindre fallrapporter och fallserier har visat lovande data där främst retrospektiva patientfall kartlagda i denna litteraturöversikt, vilka visar ett potentiellt lovande resultat vid tilläggsbehandling med Fomepizol till NAC vid paracetamolförgiftning, med en potentiellt leverskyddande effekt och mortalitetsvinst. Svagheter i nuvarande data är dock påtagliga där confounders bakom resultat inte kan uteslutas. Samtliga inkluderade studier drar slutsatsen, liksom denna litteraturöversikt, att ytterligare forskning krävs för att med säkerhet kunna implementera Fomepizol som ett pålitligt tillägg i nuvarande behandlingsstrategi vid paracetamolförgiftning.

Ytterligare forskning behövs därför för att öka kunskapen om Fomepizol i behandlingsarsenalen vid paracetamolförgiftning. Till dess är nuvarande behandling med NAC och dialys två hörnstenar i behandlingen och avgörande för patientutfall.

Nyckelord

Fomepizol. Paracetamol. Hepatotoxicitet. Läkemedelsinducerad leversvikt. Dialys. Mortalitet.

Bakgrund

Paracetamol är ett av Sveriges mest använda läkemedel och används vid förkylning, feber eller som smärtstillande. Paracetamol kan köpas receptfritt i Sverige och större delen av världen vilket resulterar till en hög förbrukning (1).

Hos en vuxen människa är terapeutisk dos upp till 1000 mg/dos var fjärde till var sjätte timme och 10–15 mg/dos hos barn. Maximalt rekommenderas 4 g paracetamol per dag hos vuxna och 80 mg/kg/dag hos barn (2,3).

Toxisk engångsdos (≥ 10 g alternativt ≥ 200 mg/kg (3) eller upprepat intag av doser över terapeutisk maxgräns under flera dygn kan leda till allvarlig leverskada, vilket definieras som en ökning av Aspartataminotransferas (ASAT) eller Alaninaminotransferas (ALAT) >1000 Internationella enheter per liter (International Units per litre, IU/L) (4) med allvarliga och livshotande symtom som följd. Paracetamolförgiftning till följd av överkonsumtion anses vara en av de vanligaste orsakerna till akut leversvikt i världen (5,6).

Siffror från Giftinformationscentralen visar att förgiftningstillbud med paracetamol ökar i samhället och är nu det i särklass vanligaste läkemedlet hos sjukhusvårdade patienter som vårdas för läkemedelsorsakad förgiftning. I Sverige är analgetika den vanligaste orsaken vid förgiftningstillbud också hos barn, varav paracetamol står för 16% av dessa tillbud (7).

Hur fungerar då Paracetamolintox?

Vid terapeutiska doser av paracetamol metaboliseras vanligtvis majoriteten via konjugering i levern till ofarlig glukuronsyra och sulfat, som i sin tur utsöndras via njurarna och urinen från kroppen. En mindre mängd Paracetamol utsöndras i oförändrad form i urinen och resterande mängd omvandlas i levern till den toxiska metaboliten N-acetyl-p-bensokinonimin (NAPQI) via oxidering av leverenzymkomplexet P450, främst CYP2E1 (8,9).

Den mängd NAPQI som bildas vid normalt intag av paracetamol binder till Glutation intracellulärt och omvandlas i sin tur levern till ofarligt Cystein och Merkaptursyra som utsöndras via urinen (8,10).

Vid överdosering av Paracetamol ökar också mängden NAPQI som produceras. Resultatet blir att mängden Glutation överkonsumeras och uttöms. De ökade mängder NAPQI som nu är i överflöd, reagerar med cysteingroupper i cellproteiner i leverns hepatocyter, främst mitokondrier och formar NAPQI-proteinaddukter (8,10,11).

Skada på mitokondrierna leder till att fria radikaler bildas som leder till oxidativ stress och skada på energiproduktionen genom påverkan på mitokondriell Adenosintrifosfat (ATP) -syntas. Det slutliga resultatet är oxidativ skada på leverns hepatocyter, och hepatocellulär nekros (11). Cytokiner och cellprodukter från skadade hepatocyter tros leda till en sekundär inflammatorisk respons från Kupfferceller och andra inflammatoriska celler, vilket i sin tur också leder till ökad leverskada (11). Via det inata immunförsvaret sker också en rekrytering av inflammatoriska celler, som leder till sekundär leverskada under den andra fasen av klinisk paracetamolförgiftning (11).

Behandling av Paracetamolintoxikation

I nuläget behandlas paracetamolförgiftning på ett välfungerande och välstuderat sätt med N-Acetylcystein (NAC)-infusion (3). NAC hindrar leverskada genom att öka koncentrationen av Glutation i levern (10), samt binder till det toxiska överflödet av NAPQI och leder till renal utsöndring i urinen av NAPQI-NAC-komplexet (9).

Vid konstaterad förgiftning ska behandling med NAC påbörjas utifrån koncentrationen av paracetamol i serum och för att NAC ska ha optimal effekt, bör behandling initieras inom 8–10 timmar från överdosering med Paracetamol och innan biokemiska tecken till leverskada uppstår. Men även om tidpunkt från överdosering är okänd och/eller paracetamol i serum är omätbart (och stark misstanke om intoxication finns), ska behandling ändå initieras så snart som möjligt (5).

Om depotpreparat med modifierad utsöndring av paracetamol har intagits tillför det svårigheter för optimal behandling på grund av fördröjning av maximalnivå och dubbla koncentrationstoppar med svåröversägbara förgiftningstillstånd där risken för leverskada är förhöjd (5).

Vid fördröjning mellan intoxication och behandlingsinitiering och vid intoxication med väldigt höga doser finns risk för bristande behandlingseffekt avseende att förhindra leverskada och fulminant leversvikt (13). Därför kan det vara av värde att utvärdera andra antidoter med lovande prekliniska data.

Vad är Fomepizol?

Fomepizol, en hämmare av alkohol dehydrogenas, har länge använts som antidot vid förgiftning med etylenglykol och/eller metanol (14,15).

Fomepizol tros hämma leverenzymkomplexet CYP2E1 och således omvandlingen av Paracetamol till NAPQI. I studier på djur har Fomepizol visat sig ha en effekt i förebyggandet av leverskada vid paracetamolförgiftning (16). Fomepizol har också, i studier på möss, visat sig hämma aktivering av Jun-N-terminal kinaser (JNK) och dess mitokondriella translokalisering, med minskad oxidativ stress i mitokondrierna och

reducerad DNA-fragmentering (således en reducerad NAPQI-inducerad mitokondriepåverkan) (17). Det finns också data på att Fomepizol hos möss inte har haft en inaktiverande effekt på mitokondrieregneration som har kunnat ses med förlängd acetylcysteinbehandling (18,19).

Begränsade data från tidigare fallrapporter, prekliniska data och en frivillig undersökning (20) har visat en potentiell vinst med Fomepizol vid paracetamolförgiftning. Hittills saknas dock standardiserade kliniska riktlinjer kring användandet av Fomepizol och dess leverskyddande effekt hos människor vid paracetamolförgiftning.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna litteraturöversikt var att undersöka vad befintliga kliniska erfarenheter säger om tilläggsbehandling till N-Acetylcystein (NAC) med Fomepizol hos vuxna patienter (>18 år) som sjukhusvårdas på grund av paracetamolförgiftning.

Hur beskrivs utfallen av akut leverskada, dialys och mortalitet vid tilläggsbehandling med Fomepizol?

Metod

Denna studie var utformad som en kartläggande litteraturöversikt enligt Arksey & O'Malley (21). Litteratursökning har genomförts i databaserna PubMed och Embase. En kartläggande litteraturöversikt innebär en systematisk kartläggning av befintlig litteratur inom ett forskningsområde på ett transparent och öppet vis, för att få en överblick av det nuvarande kunskapsläget, samt identifiera relevanta kunskapsluckor och eventuella fördjupningsområden för framtida forskning. För att erhålla högsta möjliga kvalitet och reproducerbarhet har PRISMA guidelines (22) använts.

Identifiering av forskningsfrågan

För att identifiera fråga och syfte användes en PEO-modell (Population, Exposure, Outcome) enligt nedan:

P: Patienter med paracetamolförgiftning inneliggande på vårdavdelning, akutmottagning eller intensivvård/intermediärvård.

E: Kombinationsbehandling med NAC och Fometizol hos patienter med paracetamolförgiftning.

O: Utfall i biokemiska tecken till leverskada (utfallsmått avseende biokemisk leverskada, främst ALAT och ASAT, kommer att extraheras i den form de rapporteras i respektive

studie. I fall där författarna definierar toxicitet med specifika tröskelvärden kommer dessa att dokumenteras för att möjliggöra jämförelse mellan studier), dialys och mortalitet.

Studieurval

Selektion av studier utfördes utifrån inklusions – och exklusionskriterier. Av artiklarna togs dubletter bort, granskades baserat på titel, abstract och sedan via fulltext.

Inklusionskriterier

1. Vuxna patienter ≥ 18 år
2. Kliniska studier på människor.
3. Artiklar där Fomepizol gavs som tillägg till Acetylcystein vid paracetamolförgiftning.
4. Artiklar publicerade mellan år 2019–2026 för att inkludera den senaste publicerade forskningen och aktuella resultat, samt då 2019 var det år då den kliniska användningen av Fomepizol vid paracetamolförgiftning först introducerades och dokumenterades (23).
5. Artiklar på engelska eller svenska.

Exklusionskriterier

1. Fomepizol vid behandling av enbart metanolförgiftning och/eller etylenglykosförgiftning.
2. Studier in vitro.
3. Patienter som erhöll ”trippelbehandling” med dialys utöver kombinationsbehandling enligt artikelns syfte.
4. Studier som inte fanns att läsa i sin helhet.

Datainsamling

Litteratursökningen genomfördes i Pubmed och Embase den 2026-03-17. Söksträngarna etablerades med hjälp av en bibliotekarie från Högskolan väst i Trollhättan, efter att ämnesord och pilotsökning genomförts. Därefter inkluderades MeSH-termer och tiab-termer för Fomepizol för att etablera följande söksträngar den 2026-03-17:

Pubmed

(fomepizole[MeSH Terms] OR fomepizole[tiab] OR 4-methylpyrazole[tiab] OR "4 methylpyrazole"[tiab] OR 4MP[tiab]) AND (acetaminophen[MeSH Terms] OR acetaminophen[tiab] OR paracetamol[MeSH Terms] OR paracetamol[tiab] OR APAP[tiab] OR n acetyl p aminophenol[MeSH Terms] OR "n acetyl p aminophenol"[tiab] OR "N-acetyl-p-aminophenol"[tiab]) AND (acute liver injury, drug induced[MeSH Terms] OR overdose OR poisoning OR toxicity OR "liver injury" OR

"acute liver injury" OR "liver damage" OR Hepatotoxicity OR "liver failure" OR transaminase OR AST OR ALP) Filters: English, from 2019 - 2026

Embase

((('fomepizole' or '4 methylpyrazole' or '4-methylpyrazole' or '4mp') and ('paracetamol' or 'paracetamol' or 'acetaminophen' or 'apap' or 'n acetyl p aminophenol' or 'n-acetyl-p-aminophenol') and ('liver toxicity' or 'overdose' or 'poisoning' or 'toxicity' or 'liver injury' or 'acute liver injury' or 'liver damage' or 'hepatotoxicity' or 'liver failure' or 'transaminase' or 'ast' or 'alp')).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]

Etiska överväganden

Det var inte aktuellt med etisk prövning för denna studie, då detta var en litteraturöversikt av redan genomförda studier där etisk prövning redan är utförd. I de studier där information om etisk prövning inte framkommer, kommenteras detta i den här litteraturöversiktens resultat.

Resultat

Resultatet av de två sökningarna i PubMed och EMBASE gav 222 träffar.

Efter borttagning av dubletter kvarstod 188 träffar. 86 träffar föll bort efter titelgranskning då de inte var relevanta för studiens syfte. Ytterligare 52 artiklar föll bort på inklusions- och exklusionskriterier efter genomgång av abstrakt.

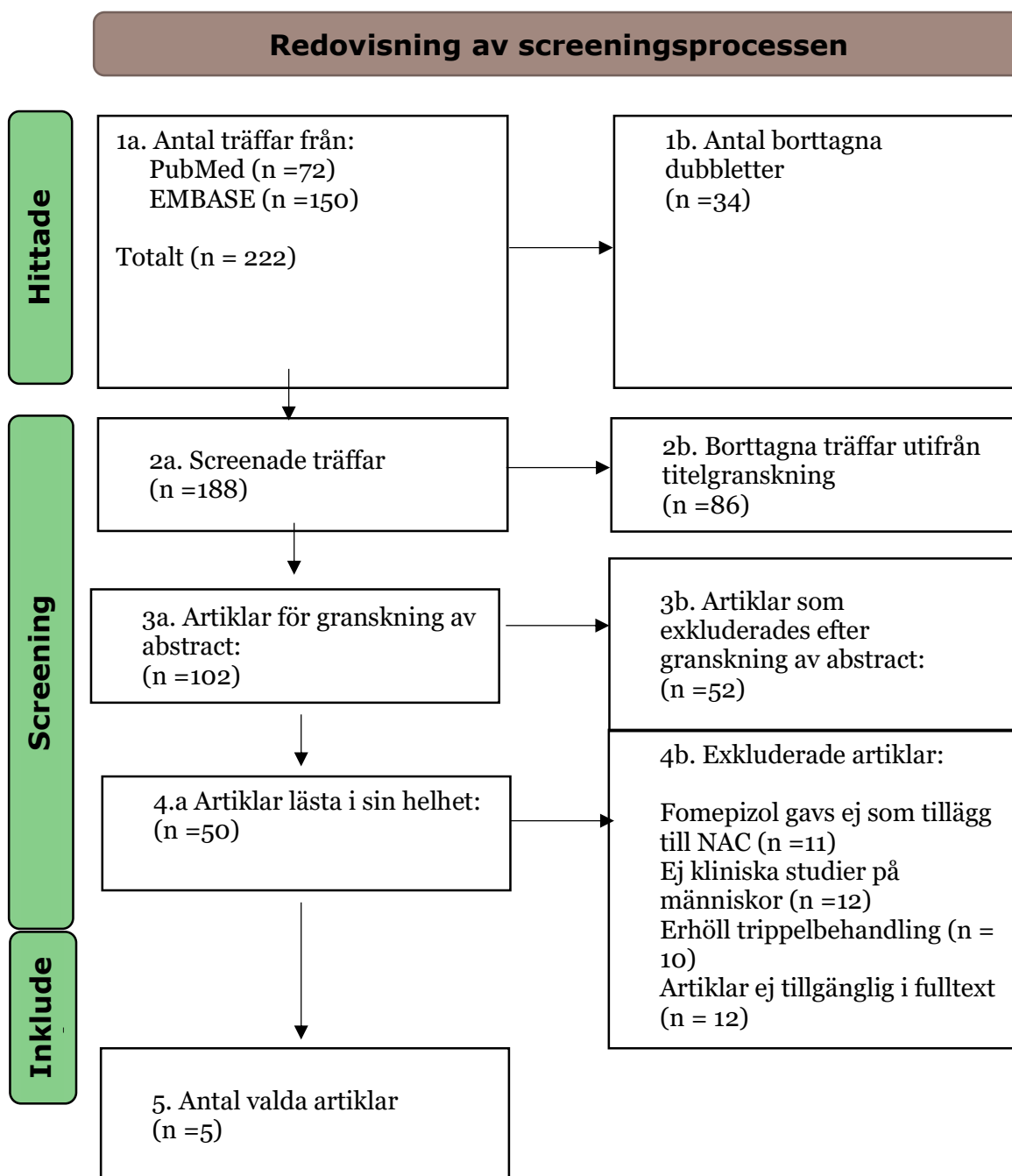
Av de 50 artiklar som kvarstod och lästes i helhet, sorterades 11 artiklar bort där Fomepizol inte gavs som tillägg till NAC i behandling, 12 artiklar sorterades bort som inte var kliniska studier på människor, 10 artiklar sorterades bort då de inkluderade patienterna erhöll trippelbehandling med NAC, Fomepizol och Hemodialys och 12 artiklar var inte tillgängliga i fulltext.

Totalt kvarstod fem artiklar som kartlades i denna litteraturöversikt.

Se flödesdiagram enligt PRISMA (20) (Figur 1) för beskrivning av den urvalsprocess av artiklar som användes i denna litteraturöversikt. I tabell 1 redovisas och beskrivs de utvalda artiklarna.

Då inte alla presenterade fall inom inkluderade artiklarna föll inom inklusionskriterier för denna litteraturöversikt, har ytterligare två tabeller skapats i en [extern bilaga](#) vilken redovisar beskrivningar av inkluderade fall från de utvalda artiklarna.

PRISMA flödesschema



Figur 1. Flödesschema enligt PRISMA(22) som visar urvalsprocessen.

Beskrivning av studiedesign hos inkluderade artiklar

De inkluderade artiklarna var publicerade mellan år 2019 – 2022. Tre artiklar var genomförda i England (24–26) och två i USA (27,28).

Av de inkluderade artiklarna var två fallbaserade (27,28) och de övriga tre artiklarna var observationsstudier (24–26). Studierna från Shah och Beuhler (27), Shah et al (28) var utformade som fallstudier och de kliniska observationsstudierna från Rampon et al (24) och Link et al (25) var utformade som fallserier, där Rampon et al (24) och Link et al (25) samlade in enskilda separata fall återkommande mellan år 2017 – 2021 (24,25). Filip et al (26) var utformad som en observationsstudie baserad på retrospektiv registeranalys av prospektiv insamlade data över fem år.

Tabell 1. Sammanfattning av inkluderade studier.

Artikel	Syfte	Population (antal, ålder, kön)	Studiedesign	Resultat
<p>Rampon et al 2020. England (24).</p> <p>Fomepizole as an adjunct in acetylcysteine treated acetaminophen overdose patients: a case series</p>	<p>Att bedöma säkerhet och effektivitet av Fomepizol vid paracetamolförgiftning</p>	<p>N = 6, varav en deltagare inkluderades i denna litteraturöversikt utifrån inklusionskriterier.</p> <p>Ålder: 9–64 år, fem kvinnor och en man</p>	<p>Klinisk observationsstudie mellan år 2017 - 2019</p>	<p>Fomepizol är säkert som tilläggsbehandling till NAC vid paracetamolförgiftning och det finns en potentiell vinst med kombinationsbehandling. Ingen patient utvecklade leversvikt och tilläggsbehandling med Fomepizol verkar effektivt, men effekten behöver studeras vidare för att närmare kartlägga tidsaspekt till behandling och dosering av Fomepizol.</p>
<p>Link et al 2023. England (25).</p> <p>Fomepizole as an adjunct in acetylcysteine treated acetaminophen overdose patients: a case series</p>	<p>Att bedöma säkerhet och potential av att använda Fomepizol som tilläggsbehandling till NAC vid Paracetamolförgiftning.</p>	<p>N= 8, varav sex deltagare inkluderades i denna litteraturöversikt utifrån inklusionskriterier</p> <p>Ålder: 15–64 år, 7 kvinnor och 1 man</p>	<p>Klinisk observationsstudie mellan år 2017 - 2021</p> <p>Prospektiv fallserie.</p>	<p>Inga ogynnsamma utfall noterades hos någon patient i studien. Fomepizol bör övervägas som tilläggsbehandling vid Paracetamolförgiftning på grund av påvisad säkerhet, inga noterade biverkningar och dess centrala roll som antidot. Bättre utfall än förväntat sågs hos patienterna. Vidare kontrollerade kliniska studier behövs för att avgöra effekten av Fomepizol som tillägg.</p>

<p>Filip et al 2022. England (26).</p> <p>Fomepizole as an adjunctive therapy for acetaminophen poisoning: cases reported to the toxicology investigators consortium (ToxIC) database 2015–2020</p>	<p>Att undersöka hur Fomepizol används vid paracetamolförgiftning och inställningen till användningen av Fomepizol vid paracetamolförgiftning</p>	<p>N = 25, medianålder 45 år, kvinnligt kön 60%</p>	<p>Observationsstudie av prospektiv data mellan år 2015 – 2020.</p>	<p>Användningen av Fomepizol ökar vid paracetamolförgiftning men trots behandling sågs en hög frekvens av hepatotoxicitet (72%) och hög mortalitet (24%).</p> <p>Tills mer robusta studier föreligger, bör Fomepizol övervägas som tilläggsterapi vid eskalerande strategibehandling med samtidig användning av hög dos N-Acetylcystein och Hemodialys.</p>
<p>Shah och Beuhler. 2019. USA (27).</p> <p>Fomepizole as an adjunctive treatment in severe acetaminophen toxicity: A case report</p>	<p>Att illustrera ett förlopp med tilläggsterapi med Fomepizol till N-Acetylcystein vid paracetamolförgiftning och beskriva hur patienten svarade på behandlingen.</p>	<p>N = 1. Ålder: 33 år. Kön: Man.</p>	<p>Fallstudie</p>	<p>Trots hög risk för leversvikt och död överlevde patienten utan leversvikt vilket kan tyda på att kombinationsbehandling har en skyddande effekt.</p>
<p>Shah et al 2020. USA (28).</p> <p>Fomepizole as an adjunctive treatment in severe acetaminophen ingestions: a case series</p>	<p>Att beskriva två fall av svår paracetamolförgiftning och behandling med kombinationsterapi med N-Acetylcystein och Fomepizol.</p>	<p>N = 2. Ålder 44 och 56 år (medelålder 50 år). Kvinnligt kön: 100%</p>	<p>Fallserie</p>	<p>Båda patienterna överlevde efter kombinationsbehandling men studien beskrivs som anekdotisk och kan inte visa kausalitet. Fler studier eftersöks.</p>

Beskrivning av inkluderade studier

Fallserierna, från Rampon et al (24) och Link et al (25) inkluderade 14 totala patientfall uppdelade mellan två olika forskarlag, där sex patienter ingår i Rampon et al (24) och åtta patienter ingår i artikeln av Link et al (25). Patientfallen inhämtades från samma sjukhus. Patientfallen från Rampon et al (24) är baserad på retrospektiva data och patientfallen från Link et al (25) baseras på prospektiv insamling av data.

Av de sex patienter som ingick i artikeln från Rampon et al (24), inkluderades en patient utifrån denna litteraturöversikts inklusionskriterier. Av de åtta patienter som ingick i artikeln från Link et al (25), inkluderades sex patienter utifrån denna litteraturöversikts inklusionskriterier.

Artikeln från Filip et al (26) är en registerbaserad sekundäranalys under drygt fem års tid (januari 2015 – juli 2020) där 25 patienter inkluderades. Patientfall granskades utifrån prospektiv insamlade data från ToxIC (Toxicology investigators consortium) -registret. Patienter som inkluderades hade intagit paracetamol samt erhållit behandling med Fomepizol utöver NAC-behandling. Den andra delen av artikeln är formulärbaserad utifrån en enkät som skickades ut till alla ToxIC-center som administrerat Fomepizol vid paracetamolförgiftning för att närmare identifiera varför, när och hur Fomepizol administrerades. Således skiljer sig denna artikel från de övriga inkluderade artiklarna genom att kombinera prospektiv registerdata med enkätundersökningar.

Shah och Beuhler (27) samt Shah et al (28) bidrar med ytterligare två fallbaserade artiklar där en respektive två patienter inkluderades i resultatet. I båda fallstudierna insamlades data retrospektivt.

Sammantaget var majoriteten av inkluderade data fallbaserad.

Könsfördelning

Könsfördelningen var jämnt fördelad i ena observationsstudien från Filip et al (26), men ojämnt fördelad hos Rampon et al (24) och Link et al (25) där majoriteten av inkluderade fall hade kvinnligt kön. I den enskilda fallrapporten från Shah och Beuhler (27) ingick endast en patient som hade manligt kön. I fallserien från Shah et al (28), som inkluderade två patienter, hade båda kvinnligt kön.

Huvudfokus och syfte hos inkluderade studier

Huvudfokus var likvärdigt i majoriteten av inkluderade studier i deras syfte att undersöka effekt av tilläggsbehandling med Fomepizol hos patienter med paracetamolförgiftning, utöver standardbehandling med NAC. Filip et al (26) stack ut i och med att syftet snarare var att undersöka hur Fomepizol används vid paracetamolförgiftning, att förstå varför Fomepizol gavs, hur beslutet togs, doseringsstrategier och åsikt om säkerhet och effektivitet vid tilläggsbehandling.

Resultaten från Filip et al (26) kompletterades därför med ett frågeformulär till behandlande enheter som ingick i studien. Eftersom Filip et al (26) redovisade utfall för hepatotoxicitet, dialys och mortalitet, kunde den ändå inkluderas i denna litteraturöversikt.

Behandlingsstrategier

Behandlingsstrategierna var lika i samtliga inkluderade studier då studierna redovisade att patienterna som inkluderades erhöll behandling med NAC utifrån etablerade standardrutiner vid paracetamolförgiftning. Dosering och tidpunkt till behandling med NAC var därför lika i de inkluderade studierna. Det fanns dock påtagliga skillnader vid tilläggsbehandling med Fomepizol, avseende tidpunkt till behandling, ytterligare stödos och val av dos. Den initiala dosen Fomepizol som utdelades var dock lika i samtliga inkluderade patientfall och baserades på vanlig dosering av Fomepizol vid förgiftning med giftiga alkoholer. Hos Rampon et al (24) och Link et al (25) avgjorde kliniskt omdöme hos den behandlande läkaren huruvida indikation för initial tilläggsbehandling med Fomepizol gavs eller inte, samt huruvida tilläggsdos med Fomepizol gavs eller inte. I fallrapporten från Shah och Beuhler (27) samt Shah et al (28) gavs inte någon ytterligare stödos med Fomepizol efter den initiala tilläggsdosen på 15 mg/kg.

Hepatotoxicitet

Avseende hepatotoxicitet var utfallet gynnsamt i de inkluderade fallbaserade studierna. Definitionen av hepatotoxicitet varierade dock mellan studierna.

Båda studierna från Rampon et al (24) och Link et al (25) redovisade att samtliga presenterade fall återgick till en normalisering av transaminaser till basnivå, utan kliniska eller övriga biokemiska tecken till leversvikt i samband med vårddagens slut, eller ingen påverkan på transaminaser alls. Rampon et al (24) definierade hepatotoxicitet som $ALAT > 230$, varför patienten som inkluderades i denna litteraturöversikt inte utvecklade hepatotoxicitet. Fyra av de sex inkluderade patienterna hos Link et al (25) uppvisade hög risk för hepatotoxicitet, definierat i studien som produkten av paracetamolkoncentration och transaminaser (A^*T) över 10 000.

Hepatotoxicitet definierades som $ALAT$ eller $ASAT > 1000$ IU/L och redovisades hos 18 av 25 (72%) inkluderade patienter i studien av Filip et al (26).

I fallrapporten från Shah och Beuhler (27) definierades hepatotoxicitet som antingen $ALAT$ eller $ASAT > 10 000$ IU/L. I fallserien från Shah et al (28) saknades definition för hepatotoxicitet.

Dialys

Indikationen för dialys varierade i de inkluderade studierna utifrån utvecklandet av hepatotoxicitet, risk för att utveckla hepatotoxicitet och utvecklandet av akut njursvikt.

I studien från Filip et al (26) krävde sex av 25 (24%) inkluderade patienter dialysbehandling, där indikationen för dialys inte framgick. I studien från Rampon et al (24) som inkluderade en patient som inte krävde dialys och i studien från Link et al (25) krävde tre av sju (43%) inkluderade patienter dialys, varav två av dessa patienter hade hög risk för hepatotoxicitet med A*T >10 000. Den tredje patienten hade A*T <10 000 men erhöll behandling med hemodialys ändå på grund av utvecklandet av akut njursvikt.

Mortalitet

Mortaliteten i studien från Filip et al (26) var 24%. I de övriga inkluderade studierna redovisades inte någon mortalitet.

Etisk prövning

I de inkluderade studierna framkom inte någon information om att etisk prövning var utförd i studien av Rampon et al (24), Link et al (25), Shah och Beuhler (27) samt Shah et al (28). Filip et al (26) analyserade registerutdrag från ToxIC-registret, där primärdata redan var avidentifierad och etiskt prövad, vilket framkom i studien.

Diskussion

Denna litteraturöversikt har inkluderat totalt fem studier med avseende på kombinationsbehandling med Fomepizol som tillägg till dagslägets standardbehandling med NAC. Fyra av de inkluderade studierna var fallbaserade och en studie var en registeranalys.

Kartläggning har gjorts om de befintliga kliniska erfarenheterna som hittills finns redovisade vid tilläggsbehandling av Fomepizol vid Paracetamolförgiftning, samt hur utfallen av leverskada, dialys och mortalitet beskrivs. Utifrån kartläggning av redovisade artiklar är det möjligt att en eventuell behandlingsvinst kan föreligga vid tilläggsbehandling med Fomepizol till NAC men tydligt samband går ej att fastställa utifrån hur studierna var designade, vilket är i linje med tidigare forskning (29, 30).

Pourbagher-Shahiri et al (29) redovisade år 2021 i en kartläggning av studier in vitro, prekliniska studier och kliniska fallrapporter avseende utfall i hepatotoxicitet vid tilläggsbehandling med Fomepizol till NAC. Dock saknades det, liksom i denna litteraturöversikt, data från randomiserade kontrollerade studier och kohortstudier hos människor. Utifrån de fallrapporter och studier som granskats, gick det inte att fastställa tydliga samband som konkluderade att tillägg med Fomepizol till NAC vid paracetamolförgiftning kunde leda till förbättrade kliniska utfall. Konklusionen från Pourbagher-Shahiri et al (29) blev således att Fomepizol kunde övervägas som tilläggsbehandling ”off-label” av erfarna kliniker, i sällsynta fall där risken för hepatotoxicitet är övervägande trots behandling med NAC.

Kartläggningen från Pourbagher-Shahiri et al (29) var delvis i linje med en systematisk översikt från Mullins et al (30) år 2020 som, utifrån analys av publicerade prekliniska data in vitro, studier på djur och fallstudier hos människor delade slutsatsen att någon tydlig data inte fanns som klarlägger att tillägg med Fomepizol orsakade förbättrade kliniska utfall vid behandling av paracetamolförgiftning. Skillnaden var dock att Mullins et al (30) inte lyfte fram användningen av Fomepizol ”off-label” vid paracetamolförgiftning.

Studier som inkluderade ”trippelbehandling” med NAC, Fomepizol och Hemodialys har inte inkluderats i studieurvalet på grund av att syftet med litteraturöversikten primärt var att kartlägga specifikt tilläggsbehandlingen med Fomepizol och att det då försvårar att utvärdera i vilken utsträckning eventuella positiva eller negativa utfall varit till en följd av Hemodialys, eller kombinationen Hemodialys + Fomepizol, som tillägg till NAC. Trots detta inkluderades fallrapporter från Rampon et al (24) och Link et al (25) där trippelbehandling förekom, med motiveringen att ett senare tillägg med Hemodialys till kombinationsbehandling var ett av studiens utfallsmått.

Styrkor och svagheter

Denna litteraturöversikt har varit utformad utifrån en systematisk metod enligt Arksey och O'Malley (21). Två databaser har använts för att hitta relevant studieurval och har redovisats med transparens enligt PRISMA (22). Sammantaget möjliggör det litteraturöversiktens reproducerbarhet.

Svagheterna med denna litteraturöversikt var att insamling och granskning av artiklar har gjorts av en person. Inklusions- och exklusionskriterier kan ha begränsat sökresultaten, vilket kan ha medfört att en del relevanta artiklar inte inkluderats i denna litteraturöversikt. Exklusionskriterier har medfört att prekliniska data som hänvisas till i tidigare kartläggande studier och systematiska översikter (29,30) inte har inkluderats, vilket inneburit att redovisad data i denna litteraturöversikt till stor del baserats på fallrapporter och fallstudier som inte kunnat utesluta confounders bakom sina resultat.

Studier som inte har hittats i fulltext har exkluderats från denna litteraturöversikt vilket också kan ha varit en svaghet då relevant data kan ha missats, trots att två databaser användes.

Ingen information om etisk prövning framkom i artiklarna från Rampon et al (24), Link et al (25), Shah och Beuhler (27) och Shah et al (28) vilket sannolikt berott på att de är kliniska fallrapporter som inte krävt någon etisk granskning. Det framkom dock inte heller att medgivande från inkluderade patienter har tagits hänsyn till, vilket kan vara en etisk gråzon.

De olika studierna gav olika utfall och var utformade på olika sätt. Hos de retrospektiva studierna sågs likande utfall avseende förebyggandet av hepatotoxicitet men mortaliteten hos patienter som erhöll kombinationsbehandling var lägre hos Rampon et al (24), Link et al (25), Shah och Beuhler (27) och Shah et al (28) jämfört med Filip et al (26). Huruvida utfallen har påverkats av att data insamlats retrospektivt går endast att spekulera kring, men bör tas med i bedömning av respektive artikel. Det var inte möjligt att resonera kring skillnaden i redovisat mortalitetutfall i de inkluderade studierna på grund av storleken av patientunderlaget. Men komorbiditeten hos de inkluderade patienterna i studien av Filip et al (26) var högre, där en betydande högre andel krävde intubation, vasopressorstöd eller utvecklade koagulopati. Det senare har inte redovisats för hos Rampon et al (24), Link et al (25), Shah och Beuhler (27) och Shah et al (28).

Fallserien från Shah et al (28) är mer optimistiskt lagd för att implementera Fomepizol vid paracetamolförgiftning. Styrkor i denna studie är tydlig kartläggning av kliniskt förlopp hos varje patient men en allt för liten population och storlek på studien påverkar generaliserbarheten och innebär risk för bias, vilket författarna också lyfter fram. Kritiker menar dock att det finns brister i mätningen av Paracetamolkoncentration under behandlingstiden och att oklarheterna kring dosering och tidpunkt av Fomepizol är påtagliga (31).

De stora svagheterna med samtliga inkluderade artiklar är att randomisering samt kontrollgrupper saknades, vilket innebär att det blev omöjligt att avgöra ifall de redovisade resultaten berott på interventionen med tilläggsbehandling av Fomepizol eller andra faktorer så som dialys hos några inkluderade patienter - eller att patienterna svarat på behandling med NAC. I samtliga fallrapporter saknades hänsyn till andra

orsaker bakom akut leversvikt så som alkohol, hepatit eller cirkulatorisk påverkan och i samtliga studier inkluderades ett lågt antal patienter vilket påverkat generaliserbarheten negativt. Avsaknaden av randomisering ökar också risken för bias i samtliga studier som inkluderats.

Dosering och implementering av Fomepizol baserades i högre grad på kliniskt omdöme i stället för ett standardiserat tillvägagångssätt vilket försvårade utvärderingen av behandlingen. I studierna av Link et al (25) samt Filip et al (26) framkom också att tilläggsbehandling med Fomepizol administrerats efter dialys på grund av att dialys resulterat i bortfiltrering av Fomepizol och således läkemedlets potentiella effekt vid paracetamolförgiftning. Hos Link et al (25) framkom dessutom att Fomepizol gavs inom åtta timmar hos tre av de inkluderade patienterna, varför det inte var möjligt att säga att det kliniska utfallet helt berott på NAC (5).

Kliniska implikationer och förslag på framtida forskning

Som tidigare översikter och inkluderade fallrapporter redovisat kan det finnas en potentiell vinst med tilläggsbehandling av Fomepizol vid svår paracetamolförgiftning, där dos eller tidpunkt för intag är oklart, samt hos de patienter som är för sköra för att genomgå hemodialys. Men det är för tidigt för att dra tydliga slutsatser att effekten av Fomepizol som tillägg till dagslägets standardbehandling med NAC är påvisbar. Denna litteraturöversikt har inte redovisat någon kartläggning för singelbehandling med enbart Fomepizol utan samtidig behandling med NAC.

För att få en mer rättvis och strukturerad utvärdering av kombinationsbehandling bör framtida forskning överväga randomiserade kontrollerade studier och kohortstudier med tillägg av långtidsuppföljning som hittills inte redovisats i nuvarande studier, för att säkert utvärdera den potentiellt leverskyddande effekten och eventuella mortalitetsvinster med Fomepizol.

Konklusion

Paracetamolförgiftning är en återkommande orsak till förgiftningstillbud och inte en ovanlig sökorsak till att patienter söker akut.

Mindre fallrapporter och fallserier har visat lovande data där främst retrospektiva patientfall kartlagts i denna litteraturöversikt, vilka visar ett positivt resultat för tilläggsbehandling med Fomepizol vid paracetamolförgiftning, med en potentiell leverskyddande effekt och mortalitetsvinst. Svagheter hos de inkluderade studierna är dock påtaglig där confounders bakom resultat inte kan uteslutas. Samtliga inkluderade studier drar slutsatsen, liksom denna litteraturöversikt, att ytterligare forskning krävs för att med säkerhet kunna implementera Fomepizol som ett pålitligt tillägg i nuvarande behandlingsstrategi vid paracetamolförgiftning.

Ytterligare forskning inom området behövs därför för att öka kunskapen om Fomepizol i behandlingsarsenalen vid paracetamolförgiftning. Till dess är nuvarande behandling med NAC och dialys två hörnstenar i behandlingen och avgörande för patientutfall.

Referenslista

1. E-hälsomyndigheten. Sålda läkemedelssubstanser med möjlig miljöpåverkan 2000–2024. Stockholm: E-hälsomyndigheten; 2025.
2. Amar PJ, Schiff ER. Acetaminophen safety and hepatotoxicity – where do we go from here? *Expert Opin Drug Saf.* 01 juli 2007;6(4):341–55. doi:10.1517/14740338.6.4.341 PubMed PMID: 17688378.
3. Sullivan JE, Farrar HC, the SECTION ON CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, COMMITTEE ON DRUGS. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics.* 01 mars 2011;127(3):e20103852. doi:10.1542/peds.2010-3852
4. Prescott LF. Paracetamol Overdosage. *Drugs.* 01 mars 1983;25(3):290–314. doi:10.2165/00003495-198325030-00002
5. Paracetamol [Internet]. [citerad 17 april 2026]. Hämtad från: <https://giftinformation.se/lakare/substanser/paracetamol/>
6. Ramachandran A, Jaeschke H. A mitochondrial journey through acetaminophen hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* juni 2020;140:111282. doi:10.1016/j.fct.2020.111282 PubMed PMID: 32209353; PubMed Central PMCID: PMC7254872./
7. Giftinformationscentralen. Giftinformationscentralens årsrapport 2023. Giftinformationscentralen; 2024.
8. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jamesson LJ. Harrison's Principles of Internal medicine. 21:a uppl. United States: McGraw-Hill Education; 2022. Kapitel 340, Toxic and Drug-induced Hepatitis; s. 2588–2589.
9. Harvey R, Clark M, Finkel R, Whalen K. Lippincott's Illustrated Reviews. Pharmacology. 5:e uppl. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. Kapitel 41; Anti-inflammatory Drugs, s. 537–538.
10. Jaeschke H, Ramachandran A. Acetaminophen Hepatotoxicity: Paradigm for Understanding Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury. *Annu Rev Pathol.* 24 januari 2024;19:453–78. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-051122-094016 PubMed PMID: 38265880; PubMed Central PMCID: PMC11131139.

11. Schaffer DH, Murray BP, Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity. I: StatPearls. Treasure Island (FL). [Internet] 2026 [citerad 2026-04-24] Hämtad från: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/> PubMed PMID: 28722946.
12. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med.* 17 juli 2008;359(3):285–92. doi:10.1056/NEJMct0708278 PubMed PMID: 18635433; PubMed Central PMCID: PMC2637612.
13. Doyon S, Klein-Schwartz W. Hepatotoxicity Despite Early Administration of Intravenous N-Acetylcysteine for Acute Acetaminophen Overdose. *Acad Emerg Med.* 2009;16(1):34–9. doi:10.1111/j.1553-2712.2008.00296.x
14. Antidotregistret [Internet]. Stockholm: Giftinformationcentralen 2026. [citerad 21 februari 2026]. Hämtad från: <https://giftinformation.se/Antidot/20011214000599>
15. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med.* 21 maj 2009;360(21):2216–23. doi:10.1056/NEJMct0806112 PubMed PMID: 19458366.
16. Fomepizole - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citerad 21 februari 2026]. Tillgänglig vid: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/fomepizole>
17. Akakpo JY, Ramachandran A, Duan L, Schaich MA, Jaeschke MW, Freudenthal BD, m.fl. Delayed Treatment With 4-Methylpyrazole Protects Against Acetaminophen Hepatotoxicity in Mice by Inhibition of c-Jun n-Terminal Kinase. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 01 juli 2019;170(1):57–68. doi:10.1093/toxsci/kfz077 PubMed PMID: 30903181; PubMed Central PMCID: PMC6592188.
18. Yang R, Miki K, He X, Killeen ME, Fink MP. Prolonged treatment with N-acetylcysteine delays liver recovery from acetaminophen hepatotoxicity. *Crit Care.* 2009;13(2):R55. doi:10.1186/cc7782 PubMed PMID: 19358737; PubMed Central PMCID: PMC2689502.
19. Akakpo JY, Jaeschke MW, Ramachandran A, Curry SC, Rumack BH, Jaeschke H. Delayed administration of N-acetylcysteine blunts recovery after an acetaminophen overdose unlike 4-methylpyrazole. *Arch Toxicol.* oktober 2021;95(10):3377–91. doi:10.1007/s00204-021-03142-9 PubMed PMID: 34420083; PubMed Central PMCID: PMC8448936.

20. Kang AM, Padilla-Jones A, Fisher ES, Akakpo JY, Jaeschke H, Rumack BH, et al. The Effect of 4-Methylpyrazole on Oxidative Metabolism of Acetaminophen in Human Volunteers. *J Med Toxicol.* april 2020. PubMed PMID: 31768936.
21. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* februari 2005;8(1):19–32. doi:10.1080/1364557032000119616
22. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [citerad 21 april 2026]. Tillgänglig vid: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M18-0850>
23. Kiernan EA, Fritzges JA, Henry KA, Katz KD. A Case Report of Massive Acetaminophen Poisoning Treated with a Novel “Triple Therapy”: N-Acetylcysteine, 4-Methylpyrazole, and Hemodialysis. *Case Rep Emerg Med.* 05 mars 2019;2019:9301432. doi:10.1155/2019/9301432 PubMed PMID: 30956824; PubMed Central PMCID: PMC6425342.
24. Rampon G, Wartman H, Osmon S, Scalzo A. Use of fomepizole as an adjunct in the treatment of acetaminophen overdose: a case series. *Toxicol Commun.* januari 2020;4(1):1–4.
25. Link SL, Rampon G, Osmon S, Scalzo AJ, Rumack BH. Fomepizole as an adjunct in acetylcysteine treated acetaminophen overdose patients: a case series. *Clin Toxicol Phila Pa.* april 2022 ;60(4):472–7. PubMed PMID: 34709101.
26. Filip AB, Berg SE, Mullins ME, Schwarz ES. Fomepizole as an adjunctive therapy for acetaminophen poisoning: cases reported to the toxicology investigators consortium (Toxic) database 2015-2020. *Clin Toxicol Phila Pa.* september 2022;60(9):1006–11. PubMed PMID: 35510880.
27. Shah K.R., Beuhler M.C. Fomepizole as an adjunctive treatment in severe acetaminophen toxicity: A case report. *Am J Emerg Med.* 2019. doi:10.1016/j.ajem.2019.09.005
28. Shah K.R., Fox C., Geib A.-J., Murphy C., Kopec K., Kerns II W., et al. Fomepizole as an adjunctive treatment in severe acetaminophen ingestions: a case series. *Clin Toxicol.* 2021;59(1):71–2. doi:10.1080/15563650.2020.1775847
29. Pourbagher-Shahri AM, Schimmel J, Shirazi FM, Nakhaee S, Mehrpour O. Use of fomepizole (4-methylpyrazole) for acetaminophen

poisoning: A scoping review. *Toxicol Lett.* februari 2022;355:47–61.
doi:10.1016/j.toxlet.2021.11.005

30. Mullins M.E., Yeager L.H., Freeman W.E. Metabolic and mitochondrial treatments for severe paracetamol poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol.* 2020;58(12):1284–96.
doi:10.1080/15563650.2020.1798979

31. Bateman DN, Dear JW, Eddleston M, Vale JA. Comment on Fomepizole as an adjunctive treatment in severe acetaminophen ingestions. *Clin Toxicol Phila Pa.* januari 2021;59(1):81–2.
doi:10.1080/15563650.2020.1788056 PubMed PMID: 32633659.