
Fyllesyke

KRONIKK

TROND METHI

methi.trond@gmail.com

Trond Methi er cand.pharm., ph.d. og medisinsk direktør i Novo Nordisk.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ESPEN SKARSTEIN KOLBERG

Espen Skarstein Kolberg er cand.pharm. og klinisk farmasøyt ved Sykehusapoteket i Trondheim. Han har også en delstilling som universitetslektor ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Du våkner med tørr munn og verkende hodepine. Du svetter, er irritabel og har angstsymptomer. I ditt indre roterer en maltrakterende og illevarslende kjøttkvern, som raskt spinner ut av kontroll og fremprovoserer oppkast. Du spør deg selv: «Hva skjedde?»



«Dagen derpå, selvportræt» (1883), Christian Krohg (1852–1925). I offentlig eie, via Wikimedia Commons.

Fyllesyke, hangover, tømmermenn, kuppelhue og veisalgi; fenomenet er kjent under mange navn (1), og skyldes at inntaket av etanol dagen før ble for høyt. Fyllesyke er en kompleks tilstand, og den kan betraktes fra ulike synsvinkler. Som annen sykdom utgjør den ikke bare et sett med patologiske mekanismer, men må ses i kontekst av pasientens subjektive opplevelser, samt hvordan ytre faktorer former og modererer disse. Fyllesyke vil fortone seg forskjellig fra person til person, avhengig av tid, sted, kultur og verdensanskuelse. Kanskje var dagen derpå mørkere for 1600-tallets kalvinister enn for romerrikets bakkanter? Vi har med andre ord å gjøre med et *biopsykososiokulturelt* fenomen. Vi vil imidlertid betrakte fyllesyke med Michel Foucaults kliniske blikk, og beskrive etanolens virkning og ettervirkning i lys av *fysiologiske prosesser*. For en gjennomgang av fyllesykens kulturhistorie anbefales *The Hangover: A Literary and Cultural History* av Jonathon Shears (2).

Metabolisme

Etanol metaboliseres primært i leveren til acetaldehyd ved hjelp av enzymet alkoholdehydrogenase (ADH) (3). Førstepassasjemetabolisme i magesekken forekommer også, særlig hos menn. Dette reduserer biotilgjengeligheten og kan delvis forklare hvorfor menn har større toleranse for alkohol enn kvinner, også korrelert for kroppsvekt (4). Menn har i tillegg et større hydrofilt distribusjonsvolum, noe som ytterligere kan bidra til lavere konsentrasjon av alkohol i plasma. Det er imidlertid stor variabilitet i toleranse og toksisitet fra person til person, basert på kjønn, alder, kroppssammensetning og vevstoleranse. Tilstedeværelse av mat i magesekken forsinker passasjen av alkohol til tarmen, forlenger førstepassasjemetabolismen og reduserer eksponeringen. Faktisk kan biotilgjengeligheten være økt med 3–10 ganger hos personer som er fastende (5).

Hepatisk CYP (cytokrom P450-enzym) 2E1 står for omlag 10 % av den totale metabolismen av etanol til acetaldehyd. CYP2E1 er induserbart og bidrar dermed til økt eliminasjonsrate og økt alkoholtoleranse hvis inntaket av alkohol opprettholdes over tid. Én uke med daglig alkoholinntak (40 g/dag) induserer CYP2E1 med omtrent 30 % (6). Etter fire uker er induksjonen omtrent tre ganger kraftigere, men med betydelig variasjon fra person til person. Tre dager etter avsluttet drikking har induksjonen falt tilbake mot utgangspunktet.

Acetaldehyd er mer toksisk enn etanol, og flere av symptomene på alkoholforgiftning i etterkant av inntak (fyllesyke), samt helserisiko knyttet til alkoholkonsum, kan tilskrives acetaldehyd. Acetaldehyd blir videre oksidert i kroppen til acetat (eddiksyre) av enzymet aldehyddehydrogenase (ALDH). Acetat kan benyttes som næringsstoff av kroppen via acetyl-CoA og sitronsyresyklus. En inaktiv eller dysfunksjonell variant av genet som koder for ALDH, er til stede hos omtrent 36 % av personer med østasiatisk opprinnelse, noe som kan forsterke symptomer på acetaldehydforgiftning ved inntak av etanol (7). Disulfiram (Antabus) hemmer ALDH og forsterker symptomer på alkoholforgiftning gjennom opphopning av acetaldehyd.

Kinetikk

Konsentrasjonen av alkohol i blodet angis i alkoholpromille («promille»). 1 promille (1 ‰) tilsvarer 1 gram alkohol i 1 liter blod. Symptomer og toksisitet som følge av alkoholinntak, sammenfaller med promillen. En tommelfingerregel er at én alkoholenhet (12–14 g etanol) i gjennomsnitt vil gi en økning på 0,2 i promille hos en mann, og 0,4 hos en kvinne. Frekvensen i alkoholinntak er avgjørende for stigningen. Forbrenning (metabolisme og eliminasjon), og dermed reduksjon av promille, er om lag 0,10–0,25 promille per time (8).

«En relativt liten økning i dosen gjør at konsentrasjonen av alkohol i blodet kan øke overraskende, uforutsigbart og uforholdsmessig mye, tilsvarende et ‘smalt terapeutisk vindu’ for enkelte legemidler»

Eliminasjon av etanol følger både nulte og første ordens kinetikk, men over en viss terskel, som for de fleste er lav (omlag 0,2 promille), vil nulte ordens kinetikk være gjeldende (9). Det vil si at behovet for eliminasjon overstiger kapasiteten til det metabolske maskineriet (metningskinetikk), og at eliminasjonsraten derfor ikke øker proporsjonalt med konsentrasjonen, men er konstant. Dette innebærer at en relativt liten økning i dosen gjør at konsentrasjonen av alkohol i blodet kan øke overraskende, uforutsigbart og uforholdsmessig mye, tilsvarende et «smalt terapeutisk vindu» for enkelte legemidler. Ved nulte ordens kinetikk øker også halveringstiden jo høyere konsentrasjonen er.

Alkoholmetabolisme er både genetisk betinget og i betydelig grad adaptiv. Det er registrert eliminasjonshastigheter på 0,2–0,6 promille per time for personer med alkoholisme (10). Det er også rapportert individer med første ordens kinetikk over et bredere spekter av alkoholkonsentrasjoner, hvilket gir et eksponentielt og ikke-lineært fall i konsentrasjon over tid, og dermed potensielt færre symptomatiske bivirkninger knyttet til inntaket (11). Det vil altså kunne være flere ganger forskjell i konsentrasjon av alkohol i blodet til to personer med samme inntak. Det kan ikke utelukkes at svært rask metabolisme gjør at noen personer i mindre grad opplever fyllesyke (10).

Mekanismer, myter og remedier

Mekanismene som ligger til grunn for fyllesyke, er ikke fullstendig kartlagt. Det er rimelig å anta at et bredt spekter av cellulære og fysiologiske forstyrrelser og skader spiller en rolle, inkludert oksidativt stress, inflammasjon, apoptose og redusert søvnkvalitet, med både immunologisk, endokrin og hemodynamisk involvering (12, 13). Avhengig av forgiftningsgraden vil disse skadene kunne ha reversibel og irreversibel karakter. Med så generelle skadeprosesser som utgangspunkt, er det lite sannsynlig at det finnes intervensjoner som helt og holdent kan eliminere fyllesyke. Når skaden først har oppstått, er det lite annet å gjøre enn å ta tiden til hjelp, eventuelt bistå med smertestillende symptomlindring. Vanninntak kan forebygge dehydrering som følge av alkoholindusert vasopressin-hemming, men det reduserer ikke opplevelsen av fyllesyke i vesentlig grad. Tilførsel av elektrolytter, glukose, mineraler eller antioksidanter har liten eller ingen klinisk effekt (14). Myter som «øl og vin blir fin, vin og øl blir krøll» har blitt tilbakevist i kliniske studier (15). Det er altså ikke rekkefølgen av alkoholtyper, men den totale mengden alkohol, og ikke minst konsumentiden, som er de avgjørende faktorene. Variasjon i inntaket av ulike typer av alkohol kan potensielt føre til økt totalt alkoholinntak. Det har blitt spekulert i om visse typer alkohol kan medføre større grad av fyllesyke som følge av innhold av andre innholdsstoffer (kongener), i den tenkte rekkefølgen:

ren sprit – øl – hvitvin – rødvin – whisky – brandy. Det finnes noen holdepunkter for dette (16), men det er igjen den totale alkoholeksponeringen som er avgjørende.

En rekke remedier og tiltak har blitt foreslått gjennom tidene for å behandle fyllesyke, men de mangler dokumentasjon i form av randomiserte kontrollerte kliniske studier, selv etter 8 000 års eksponering. Studiene som er gjennomført, er ofte beheftet med svakheter og er utført på små populasjoner. Ikke minst lider de under problemet med å blinde alkoholinntak og dermed eliminere forventningen om å bli fyllesyk som en faktor (17). Ernest Hemingways foretrukne metode var tomatjuice og øl. Å «reparere», altså konsumere mer alkohol som behandling av fyllesyke, kan i beste fall gi en midlertidig utsettelse av problemet. I verste fall kan det forverre det. Det finnes også forskning som antyder at personer som blir mer fyllesyke enn andre, lettere kan ty til flaska dagen derpå, og dermed har en høyere risiko for å utvikle alkoholisme (18). Kausalsammenhengen mellom fyllesyke og alkoholisme er nok likevel mer sammensatt enn som så. For å parafrasere Holberg: «Alle sier at Jeppe drikker, men ikke hvorfor Jeppe drikker.»

Isokapnisk hyperventilasjon kan øke eliminasjon av etanol via lungene, og dermed oppnå en første ordens kinetikk på toppen av den hepatiske nulte ordens kinetikk. Studien inkluderte riktignok kun fem deltagere, men halveringstiden ble oppsiktsvekkende redusert fra 139 til 39 minutter i gjennomsnitt uten og med hyperventilering (19). Denne metoden er ikke undersøkt med hensyn til effekt på hangoversymptomer, men det kan antas at forsert eliminasjon og følgelig en reduksjon i potensielle metabolitter vil kunne ha en positiv effekt. Respiratorisk alkalose vil kunne være en begrensende faktor på anvendbarheten i «rekreasjonsøyemed».

En annen pilotstudie har vist at defekasjon kan redusere intestinalt alkoholopptak, og dermed symptomer på fyllesyke (20). Man bør altså ikke drikke på tom mage, men heller ikke la unødvendig blokada forårsake forlenget alkoholopptak i den andre enden. NSAID-preparater og prostaglandinhemming (21), eller inntak av L-cystein (22) (binding til acetaldehyd) kan ha en plass i symptomlindring, men evidensgrunnlaget er begrenset. Noe data finnes for nelliukestrakt, vitamin B₆ og gjærbaserte preparater, men datagrunnlaget er generelt av lav evidenskvalitet (23, 24).

«Hadde en effektiv behandling mot konsekvensene av overstadig alkoholinntak eksistert, ville man kanskje drukket enda mer»

Konklusjon

Metaanalyser (23, 24) har konkludert med at den mest effektive metoden for å redusere forekomsten av fyllesyke er å *unngå* fyllesyke, altså å drikke mindre alkohol. Et rasjonelt og prosaisk råd som understreker et vesentlig poeng: Ikke alle tilstander kan eller skal behandles. Hadde en effektiv behandling mot konsekvensene av overstadig alkoholinntak eksistert, ville man kanskje drukket

enda mer. I så måte kan ubehag ha en viss preventiv, og dermed helsebringende, effekt. Moderasjon viser seg dog å være lettere sagt enn gjort på flere av livets områder. Her er det på tide å høre på Foucault og utvide perspektivet. Mennesker som avviker fra det normative, bør møtes med empati, ikke fordømmelse. I et slikt perspektiv bør forebygging og behandling rettes mot personer som kan få, eller har, et patologisk forhold til alkohol, mens fyllesyke for de fleste først og fremst er et filosofisk og ikke fysiologisk spørsmål. På lik linje med hvordan man skal forlate en fest hvis man har fått nok: En høflig sorti, hvor man påkaller alles oppmerksomhet og takker for en hyggelig kveld, eller et «irsk farvel», hvor man i stillhet diffunderer inn i natten.

Trond Methi er ansatt i legemiddelfirmaet Novo Nordisk, men kronikken gir uttrykk for forfatterens egne meninger.

REFERENCES

1. Hem E. Hangover eller veisalg? Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2578.
2. Shears J. The Hangover: A Literary and Cultural History. Liverpool: Liverpool university press, 2020.
3. Lee BY, Yoon HK, Baek IH et al. Population pharmacokinetics of multiple alcohol intake in humans. Alcohol 2013; 47: 159–65. [PubMed][CrossRef]
4. Frezza M, di Padova C, Pozzato G et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. N Engl J Med 1990; 322: 95–9. [PubMed][CrossRef]
5. Welling PG, Lyons LL, Elliott R et al. Pharmacokinetics of alcohol following single low doses to fasted and nonfasted subjects. J Clin Pharmacol 1977; 17: 199–206. [PubMed][CrossRef]
6. Oneta CM, Lieber CS, Li J et al. Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. J Hepatol 2002; 36: 47–52. [PubMed][CrossRef]
7. Li H, Borinskaya S, Yoshimura K et al. Refined geographic distribution of the oriental ALDH2*504Lys (nee 487Lys) variant. Ann Hum Genet 2009; 73: 335–45. [PubMed][CrossRef]
8. Oslo Universitetssykehus. Alkoholpromille – eksempler på beregning. <https://www.oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/rettsmedisinske-fag/alkohol-og-rusmidler/alkoholpromille-eksempler-pa-beregning/> Lest 1.7.2024.
9. Høiseth G, Wiik E, Kristoffersen L et al. Ethanol elimination rates at low concentrations based on two consecutive blood samples. Forensic Sci Int 2016; 266: 191–6. [PubMed][CrossRef]
10. Jones AW. Ultra-rapid rate of ethanol elimination from blood in drunken drivers with extremely high blood-alcohol concentrations. Int J Legal Med

2008; 122: 129–34. [PubMed][CrossRef]

11. O'Neill S, Tipton KF, Prichard JS et al. Survival after high blood alcohol levels. Association with first-order elimination kinetics. *Arch Intern Med* 1984; 144: 641–2. [PubMed][CrossRef]
12. Palmer E, Tyacke R, Sastre M et al. Alcohol Hangover: Underlying Biochemical, Inflammatory and Neurochemical Mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2019; 54: 196–203. [PubMed][CrossRef]
13. Mackus M, Loo AJV, Garssen J et al. The Role of Alcohol Metabolism in the Pathology of Alcohol Hangover. *J Clin Med* 2020; 9: 3421. [PubMed][CrossRef]
14. Lieb B, Schmitt P. Randomised double-blind placebo-controlled intervention study on the nutritional efficacy of a food for special medical purposes (FSMP) and a dietary supplement in reducing the symptoms of veisalgia. *BMJ Nutr Prev Health* 2020; 3: 31–9. [PubMed][CrossRef]
15. Köchling J, Geis B, Wirth S et al. Grape or grain but never the twain? A randomized controlled multiarm matched-triplet crossover trial of beer and wine. *Am J Clin Nutr* 2019; 109: 345–52. [PubMed][CrossRef]
16. Rohsenow DJ, Howland J, Arnedt JT et al. Intoxication with bourbon versus vodka: effects on hangover, sleep, and next-day neurocognitive performance in young adults. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 509–18. [PubMed][CrossRef]
17. Verster JC. The alcohol hangover—a puzzling phenomenon. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 124–6. [PubMed][CrossRef]
18. Earleywine M. Hangover moderates the association between personality and drinking problems. *Addict Behav* 1993; 18: 291–7. [PubMed][CrossRef]
19. Klostranec JM, Vucevic D, Crawley AP et al. Accelerated ethanol elimination via the lungs. *Sci Rep* 2020; 10: 19249. [PubMed][CrossRef]
20. Ryu T, Yang K, Chung BS. Defecation alleviates hangover by terminating intestinal drinking. *Arch Med Sci* 2023; 19: 1909–12. [PubMed][CrossRef]
21. Kaivola S, Parantainen J, Osterman T et al. Hangover headache and prostaglandins: prophylactic treatment with tolfenamic acid. *Cephalalgia* 1983; 3: 31–6. [PubMed][CrossRef]
22. Eriksson CJP, Metsälä M, Möykkynen T et al. L-Cysteine Containing Vitamin Supplement Which Prevents or Alleviates Alcohol-related Hangover Symptoms: Nausea, Headache, Stress and Anxiety. *Alcohol Alcohol* 2020; 55: 660–6. [PubMed][CrossRef]
23. Roberts E, Smith R, Hotopf M et al. The efficacy and tolerability of pharmacologically active interventions for alcohol-induced hangover symptomatology: a systematic review of the evidence from randomised placebo-controlled trials. *Addiction* 2022; 117: 2157–67. [PubMed][CrossRef]

24. Pittler MH, Verster JC, Ernst E. Interventions for preventing or treating alcohol hangover: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 331: 1515–8. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 3. oktober 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0372

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.