

Myrkytyslääke- ja antidootisuusitus 2012

Antidootit – usein kalliita eivätkä aina saatavilla

Myrkytyslääkkeet ja antidootit ovat vaikuttavuusnäytön, kustannusten ja saatavuuden kannalta ongelmallisia. Useimpia niistä tarvitaan harvoin, mutta tällöin tarve on yleensä kiireellinen. Myrkytystietokeskuksella on suositus siitä, mitä myrkytyslääkkeitä missäkin tulisi olla saatavilla. Terveystietokeskuksella on huomioitava paikalliset uhkakuvat, hoidon alueellinen porrastus ja etäisyydet. Myrkytystietokeskuksen selvitysten perusteella suosituksen mukaiset myrkytyslääkkeet löytyvät sairaaloiden valikoimista melko hyvin. Määrien riittävydestä ei ole systemaattista tietoa, mutta näyttää siltä, ettei ainakaan kalleimpia antidootteja ole aina ollut riittävästi saatavilla. Varastojen täydentämisistä vaikeuttavat myrkytyslääkkeiden jatkuvat toimitushäiriöt. Päivitetyssä suosituksessa uusia antidootteja ovat kalsiumfolinaatti (leukovoriini) metanolimyrkytykseen ja oktreetidi sulfonyyliurearyhmän diabeteslääkkeistä johtuvan myrkytyksen aiheuttamaan hypoglykemian.

Myrkytyslääkkeet ja erityisesti niiden alaryhmä antidootit ovat nykyisessä näyttöön perustuvaan lääketieteeseen nojaavassa ja kustannustietoisessa terveydenhuollossa hankala lääkeryhmä. Vaikka monen antidootin teho on osoitettu, yleensä osoitus hoidon vaikuttavuudesta kuitenkin puuttuu muun muassa myrkytysten tutkimisen ongelmien takia (Hoppu 2000). Useimpia antidootteja tarvitaan harvoin, jos niillä ei ole myrkytysten lisäksi muita käyttöaiheita. Antidootit voivat olla kalliita, joten sairaalat haluavat pitää varastoissaan

vain tarpeellisena pidettyjä valmisteita ja niitäkin mahdollisimman vähän. Kun antidootteja tarvitaan, on tarve pikainen: moni antidootti on annettava heti ja useimmat kahden tunnin kuluessa myrkytyksen alkamisesta (Pronczuk de Garbino ym. 1997, Hoppu ja Pajarre-Sorsa 2004). Ellei oikeaa valmistetta löydy varastosta, voivat seuraukset olla kohtalokkaita.

Eri puolilla maailmaa, esimerkiksi Norjassa ja Kanadassa, tehdyt tutkimukset osoittavat, että sairaaloiden antidoottivalikoimissa on puutteita (Juurlink ym. 2001, Solheim ym. 2002). Antidoottisuusitukset näyttävät parantavan näiden lääkkeiden saatavuutta sairaaloissa (Bailey ym. 2003).

Myrkytystietokeskuksella on oma suosituksensa siitä, mitä antidootteja ja myrkytyslääkkeitä eri tason sairaaloiden on syytä pitää saatavilla. Keskus antaa suositukseen tehdyt muutokset tiedoksi sairaaloille vuosittaisen myrkytyslääkekyselyn yhteydessä. Myrkytyslääkesuositus on myös julkaistu ajoittain, viimeksi vuonna 2004 (Hoppu ja Pajarre-Sorsa). Vastaavia suosituksia julkaisevat monet muutkin kansalliset myrkytystietokeskukset, muun muassa Ruotsin myrkytystietokeskus (Personne 2012). Suositusten taustalla on niukka tieteellinen näyttö ja käyttökokemukset, joista on julkaistu kansainvälisiä arvioita (Pronczuk de Garbino ym. 1997, Dart ym. 2009). Lopulliseen valikoimaan vaikuttavat paikalliset uhkakuvat, jotka eroavat merkittävästi esimerkiksi myrkyllisten käärmeiden ja terrorismin osalta.

Suosituksessamme ei ole huomioitu erikoistilanteissa käytettäviä valmisteita, kuten eksoottisten myrkykkäärmeiden antiseraumeita,

TAULUKKO 1. Tärkeimmät myrkytyslääkkeet, joita tulisi olla saatavilla terveyskeskuksissa ja eri sairaaloissa.

Myrkytyslääke	Terveyskeskus	Aluesairaala tai vastaava	Keskussairaala	Yliopistosairaala
Asetyylidiksteiini		x	x	x
Atropiini	x	x	x	x
Dantroleeni		x	x	x
Desferrioksamiini		x	x	x
Digitaliksen vasta-aine			x	x
Dimerkaproli (DMSA)				x
Dimerkaptopropaanisulfonaatti (DMPS)			x	x
Edetaatti (Ca-EDTA)			x	x
Etanoli	x ²	x	x	x
Flumatseniili		x	x	x
Fomepitsoli		x	x	x
Fysostigmiini			x	x
Fytomenadioni		x	x	x
Glukagoni	x	x	x	x
Hydroksokobalamiini	x ¹	x	x	x
Ipekakuana (oksetusjuuri)	x	x	x	x
Kalsiumfolinaatti (leukovoriini)*		x	x	x
Kalsiumglubionaatti	x ¹	x	x	x
Kalsiumglukonaatti (geeli ja silmätipat)	x ¹	x	x	x
Kyynmyrkyantitoksiini		x	x	x
Lääkehiili	x	x	x	x
Metyylitioniini (metyleenisiini)			x	x
Naloksoni	x	x	x	x
Obidoksiimi (tai pralidoksiimi)		x	x	x
Oktreotidi*		x	x	x
Penisillamiini			x	x
Preussinsiini			x	x
Protamiini	x	x	x	x
Pyridoksiini (B6-vitamiini)			x	x
Silibiniini				x
Syproheptadiini tai metysergidi*		x	x	x
Tiosulfaatti			x	x

¹Jos alueella on työpaikka, jossa voi altistua syanidille tai fluorivetyhapolle

²Jos matka seuraavaan hoitopaikkaan kestää yli tunnin

*Myrkytyslääkkeitä, jotka eivät olleet 2004 suosituksessa

joita tarvitaan terraarioita varten. Suositukseen ei myöskään sisälly biologisten toksiinien (botuliini ja kurkkumätätoksiini) antitoksiineja tai säteilyaltistusten hoidoksi annettavia lääkkeitä. Ensiksi mainitut kuuluvat Suomessa infektiolääkäreiden vastuulle, jälkimmäiset ovat Säteilyturvakeskuksen toimialuetta.

Myrkytyslääkkeisiin olemme sisällyttäneet ensisijaisesti muuhun hoitoon tarvittavia lääkkeitä vain, jos niiden käyttö myrkytysten hoidossa poikkeaa tavanomaisesta (esim. glukagoni beetasalpaajamyrkytyksessä) tai jos niitä tarvitaan poikkeuksellisen paljon (esim. atropiini organofosfaattimyrkytyksessä). Rajan voisi vetää toisinkin, ja muun muassa Ruotsin antidoottiluetteloon sisältyy enemmän lääkkeitä kuin omaan suositukseemme (Personne 2012). Raja myrkytyslääkkeiden ja hengenvaarallisten haitta- tai yhteisvaikutusten hoidossa käytettävien lääkkeiden välillä ei myöskään ole yksiselitteinen. Suositukseemme kuuluvat dantroleeni malignin hypertermian hoitoon sekä syproheptadiini ja metysergidi serotoninioreyhtymän hoitoon. Mukana eivät sen sijaan ole esimerkiksi sugammadeksi rokuronin tai vekuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoamiseen tai glukarpidaasi metotreksaatin vaikutuksen vähentämiseen esimerkiksi intratekaalisen annosteluvirheen jälkeen (Widemann ym. 2004).

Myrkytyslääkesuositus 2012

Suosituksen (TAULUKKO 1) tavoitteena on katkaa normaalioloissa tavallisten myrkytysten lisäksi niiden harvinaisten myrkytysten hoito, joissa spesifisestä antidootista katsotaan olevan merkittävää apua (TAULUKKO 2). Yksikkökohtainen ratkaisu varastoitavista lääkkeistä ja niiden määrästä edellyttää paikallisten ja alueellisten tekijöiden, hoidon porrastuksen ja etäisyyksien huomioimista. Jos paikkakunnalla on teollisuutta, joka varastoi ja käyttää merkittäviä määriä myrkyllisiä kemikaaleja, tai kulkuväylä, jossa myrkyjä kuljetetaan, on nämä seikat huomioitava varastoitavien myrkytyslääkkeiden määrässä ja valikoimassa.

2168 Alueellisen varautumisen porrastusta suunnit-

eltaessa ja valikoimasta päätettäessä auttaa tieto siitä, kuinka nopeasti myrkytyslääkkeen on oltava saatavilla (TAULUKKO 2). TAULUKOSSA 3 on esitetty, kuinka paljon myrkytyslääkettä tarvitaan yhden potilaan hoidon aloittamiseen. Lisäksi taulukossa on ilmoitettu lääkemäärä, jonka avulla yhden potilaan oireet suuremkin myrkyannoksen jälkeen ovat hoidettavissa vuorokauden ajan. Emme ota kantaa siihen, kuinka monen potilaan hoitoon on syytä varautua, koska tämä päätös on tehtävä paikallisesti tai alueellisesti.

Myrkytyslääkesuositukseen on lisätty kalsiumfolinaatti, metysergidi ja oktreotidi ja siitä on poistettu amyylinitriitti, dimerkaproli (BAL) ja dikoboltiedetaatti. Amyylinitriitin saatavuus Suomessa on ollut ongelmallista. Sen varastoimiselle saattaa olla edelleen tarvetta varauduttaessa organofosfaatin aiheuttamaan joukkomyrkytykseen, jossa uhrien määrän vuoksi suonensisäiseen antidootin antoon ei ole riittävästi henkilökuntaa tai jossa tällaista antidoottia ei ole riittävästi saatavilla. Dimerkaproli on ollut suosituksessa lähinnä akuutin lyijyenkefalopatian hoitoa varten. Myös BAL:n saatavuus on huono, ja sen maahantuonti loppui vuonna 2009. Nykyään Suomessa lyijyaltistukset ovat lähes yksinomaan työperäisiä ja lyijymyrkytysten lääkehoitoon on jouduttu turvautumaan ani harvoin (Pavela ja Reijula 2003). Suosituksessa edelleen olevat edetaatti ja penisillamiini kattavat nykytarpeen. Syanidimyrkytyksissä hydroksokobalamiini on syrjäyttänyt dikoboltiedetaatin selvästi vähäisemmän toksisuutensa vuoksi.

Tietoa myrkytyslääkkeiden oikeaan käyttöön. Suosituksen myrkytyslääkkeistä 13:lla on myyntilupa, ja niiden tiedot löytyvät Pharmaca Fennicasta ja Duodecim Lääketietokannasta (www.terveysportti.fi). Erityislupavalmisteita on 20, ja nekin löytyvät Duodecim Lääketietokannasta. Akuuttihoiton lääkkeet ja niiden käyttö -kirjaan sisältyy luku myrkytysten hoidossa käytettävistä lääkkeistä. Nykyisessä painoksessa on tietoa asetyylikysteiniin, atropiiniin, deferoksamiiniin, digitaliksen vastaaineen, etanolin, flumatseniiniin, fomepitsolin, fysostigmiiniin, glukagonin, hydroksokobalamiiniin, kalsiumglukonaatin, kynnmyrkyk-

TAULUKKO 2. Tärkeimmät antidootit ja muut myrkytyslääkkeet ja kuinka nopeasti niitä tarvitaan.

Myrkytyksen aiheuttaja tai antidootin/ myrkytyslääkkeen käyttöaihe	Aine	Aika, jonka kuluessa tulee olla annettavissa
Amatoksiini	Silibiniini	2 tunnin kuluessa
Beetasalpaajat	Glukagoni	Heti
Bentsodiatsepiini	Flumatseniili	2 tunnin kuluessa
Digitalis	Digitaliksen vasta-aine	Heti
Elohopea, lyijy, raskasmetallit	Dimerkaptomeripihkahappo (DMSA) Dimerkaptopropaanisulfonaatti (DMPS)	2 tunnin / 6 tunnin kuluessa 2 tunnin kuluessa
Etyleeniglykoli, metanoli	Etanoli Fomepitsoli Kalsiumfolinaatti	Heti Het 2 tunnin kuluessa
Fluorivety, oksalaatit, kalsiuminsalpaajat	Kalsiumglubionaatti, kalsiumglukonaatti	Heti / 2 tunnin kuluessa
Hepariini	Protamiini	2 tunnin kuluessa
Hypertermia	Dantroleeni	2 tunnin kuluessa
Imeytymisen estäminen	Lääkehiili	Heti
INH, hydratsiinit, korvasieni	Pyridoksiini (B6-vitamiini)	2 tunnin kuluessa
Kumariinantikoagulantit	Fytomenadioni	6 tunnin kuluessa
Kupari, raskasmetallit, lievä lyijymyrkytys	Penisillamiini	6 tunnin kuluessa
Kyynpurema	Kyynmyrkyantitoksiini	2 tunnin kuluessa
Lyijy, sinkki	Edetaatti (Ca-EDTA)	6 tunnin kuluessa
Methemoglobinemia	Metyylitioniini (metyleenisini)	Heti
Oksettaminen	Ipekakuana	Heti
Opiaatit	Naloksoni	Heti
Organofosfaatit, karbamaatit	Atropiini	Heti
Organofosfaatit	Obidoksiimi tai pralidoksiimi	2 tunnin kuluessa
Parasetamoli	Asetyylikysteiini	2 tunnin kuluessa
Rauta	Desferrioksamiini	2 tunnin kuluessa
Sentraalinen antikolinerginen oireyhtymä	Fysostigmiini	Heti
Serotoniinioireyhtymä	Metysergidi tai syproheptadiini	2 tunnin kuluessa
Syanidi	Hydroksokobalamiini	Heti
	Tiosulfaatti	Heti
Sulfonyyliureamyrykytys	Oktreotidi	2 tunnin kuluessa
Tallium	Preussinsini	2 tunnin kuluessa

titoksiinin, metyyllitioniinin, naloksonin, obidoksiimin, pralidoksiimin ja silibiniinin käytöstä myrkytyksen hoidossa. Tiedot koskevat muun muassa saatavilla olevia valmisteita, annostusta ja antotapaa (Hoppu ja Pajarre-Sorsa 2011).

Uudet antidootit

Kalsiumfolinaatti (leukovoriini) metanolimyrkytyksen hoitoon. Metanolimyrkytyksessä oireiden kannalta tärkein toksinen metaboliitti on muurahaishappo (formiaatti) (Lapat-

2169

to-Reiniluoto ja Ikäheimo tässä numerossa). Muurahaishappo metaboloituu hitaasti hiilidioksidiksi ja vedeksi. Aineenvaihduntaa voidaan nopeuttaa antamalla folaattia. Formiaattipitoisuuden pienentyessä myös asidoosi helpottaa. Näyttöä lääkityksen vaikutuksesta on saatu kokeellisista tutkimuksista, mutta kuten myrkytyksissä yleensä, ei kliinisistä tutkimuksista (Noker ja Tephly 1980). Nykykäsityksen mukaan kalsiumfolinaattia kannattaa antaa ainakin potilaille, joilla on oireinen metanoli-myrkytys (asidoosi, anionivaje, näköhäiriöitä) (Barceloux ym. 2002). Sitä ei tarvita, jos antidoottihoito päästään aloittamaan ennen kuin toksista metaboliittia on alkanut muodostua (Hovda ym. 2004). Kalsiumfolinaattiannos (TAULUKKO 3) suositellaan antamaan infuusiona viisiprosenttisessa glukoosiliuoksessa 30–60 minuutin aikana (Barceloux ym. 2002).

Metysergidi on palautettu suositukseen syproheptadiinin vaihtoehdoksi serotoniniinireyhtymän hoitoon (Kivistö ym. 1997). Molemmat ovat erityislupavalmisteita, syproheptadiinin käytöstä näyttäisi olevan enemmän kokemusta (Isbister ja Buckley 2005). Jos metysergidin anto suun kautta ei potilaan tilan tai juuri annetun lääkehiilen vuoksi ole mahdollista, tabletit voidaan liettää pieneen määrään vettä ja antaa peräsuoleen esimerkiksi ruiskun avulla (Kivistö ym. 1997).

Synteettinen somatostatiinianalogi oktreotidi näyttäisi olevan tehokas lääke tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettyjen sulfonyyliureoiden aiheuttamasta vaikeasta myrkytyksestä johtuvaan itsepintaiseen hypoglykemiaan. Lääke sopii sekä aikuisille että lapsille (Lheureux ym. 2005, Glatstein ym. 2010). Sulfonyyliureoiden hypoglykeeminen vaikutus perustuu insuliinin erityksen lisääntymiseen. Myrkytyksessä syntyvän hyperinsulineemisen tilan hoito glukoosilla tai glukagonilla lisää entisestään insuliinin eritystä. Tämä johtaa yleensä vain tilapäiseen glukoosiarvojen korjaantumiseen, ja myöhemmin hypoglykemia uusiutuu. Oktreotidi estää useiden neuropeptidien, muun muassa insuliinin, eritystä. Sitä on käytetty menestyksekkäästi esimerkiksi insulinooman aiheuttaman vaikean hypoglykemian hoidossa. Oktreotidin käytöstä sulfo-

nyyliureamyrkytyksen hoidossa ei ole olemassa kontrolloituja kliinisiä lääketutkimuksia. Tapausselostuksia ja tapausserjoja on julkaistu sekä lasten että aikuisten myrkytyksistä (Boyle ym. 1993, McLaughlin ym. 2000, Glatstein ym. 2010).

Oktreotidia suositellaan antamaan potilaalle, joka tarvitsee enemmän kuin yhden glukoosiboluksen tai jatkuvan glukoosi-infuusion veren glukoosipitoisuuden pitämiseksi normaalina. Lääke voidaan antaa ihon alle tai suoneen kerta-annoksena tai infuusiona. Aloitusannos on lapsilla 1 µg/kg, aikuisilla 50 µg, ja annosta suurennetaan tarvittaessa (TAULUKKO 3). Uusi annos voidaan joutua antamaan 6–12 tunnin välein. Ihon alle annettuna lääkkeen vaikutusaika on pidempi. Vaikeassa hypoglykemiassa lapsille on käytetty infuusiota aloittamalla annoksesta 15 ng/kg/min, jota suurennetaan tarvittaessa. Veren glukoosipitoisuuden seuranta on tarpeen glukoosi-infuusion lopettamisen jälkeen. Hypoglykemiaan johtaneen myrkytyksen vuoksi hoidettujen lasten osalta on suositeltu veren glukoosipitoisuuden seurantaa vielä 8–24 tuntia viimeisestä oktreotidiannoksesta ja kotiuttamista vasta yhden yön seurannan jälkeen (Micromedex 2.0 2012).

Suosituksen kuulumattomat myrkytyslääkkeet. Viime vuosien ”kuumin” myrkytyslääke on varmasti lipidiemulsio. Sen käyttö alkoi lupaavien eläinkokeiden jälkeen paikallispuudutteen aiheuttamien toksisten – etenkin kardiotoksisten – vaikutusten hoitoon (Wolfe ja Butterworth 2011). Tähän käyttöaiheeseen se on jo mukana muun muassa Sveitsin myrkytystietokeskuksen antidoottisuosituksessa. Lipidiemulsion vaikutusmekanismia myrkytysten hoidossa ei vielä tunneta kunnolla. Näyttö tehosta on edelleen puutteellinen ja perustuu pelkästään eläinkokeisiin ja tapausselostuksiin. Lipidiemulsion turvallisuutta ihmisille tässä käyttötarkoituksessa ei ole tutkittu lainkaan (Jamaty ym. 2010).

Karnitiinia on suositeltu valproaatin aiheuttamien hepatotoksisten vaikutusten hoitoon ja ehkäisyyn myös myrkytysten yhteydessä. Valmiste on mukana Ruotsin myrkytyslääkesuosituksessa (Personne 2012), mutta se ei

TAULUKKO 3. Myrkytyslääkkeiden annostelusuosituksia.

Aine	Antotapa	Aloitusannos	Annostus	Yhden potilaan vuorokausiannos
Asetyylidiksteiini	i.v.	150 mg/kg + 50 mg/kg	15–60 min + 4 tuntia	21 g
Atropiini (organofosfaatti-myrkytyksissä)	i.v., i.m.	75–100 mg (2–5 mg/annos)	10–30 min välein	150 mg – 1(–3) g
Dantroleeni	i.v.	1 mg/kg toistetusti	ad 10 mg/kg	700 mg
Desferrioksamiini	i.v.	15(–35) mg/kg/h		Max 6 g/vrk
Digitaliksen vasta-aine	i.v.	800 mg	1–2 annoksena	800 mg
Dimerkaptomeripihkahappo (DMSA, suksimeeri)	p.o.	10–30 mg/kg	3 x päivässä	2 100 mg
Dimerkaptopropaanisulfonaatti (DMPS)	i.v.	250 mg x 2	3–4 tunnin välein	1,5–2 g
Edetaatti (Ca-EDTA)	i.v., infuusio	12,5–18,75 mg/kg	1–2 annoksena	5 g
Etanoli	i.v. (p.o.)	16 ml/kg + 2,6 ml/kg/h 5 % etanolia	1 tunti + 2–6 tuntia	2,5–4 l
Flumatseniili	i.v.	0,1–0,3 mg	Tarvittaessa ad 2–3 mg	2–3 mg
Fomepitsoli	i.v.	15 mg/kg	30 min aikana	2–3 g
Fysostigmiini	i.v.	1–4 mg	Toistetaan tarvittaessa	
Fytomenadioni	i.v.	10 mg		10–150 mg
Glukagoni	i.v., infuusio	4–10 mg + 3–5(–12) mg/h		130 mg
Hydroksokobalamiini	i.v., infuusio	5 g	Tarvittaessa x 2–3	10–15 g
Ipekakuana	p.o.	10–30 ml	Uusitaan tarvittaessa 30 min kuluttua	60 ml
Kalsiumfolinaatti (leukovoriini)	i.v.	1 mg/kg ad 50 mg	4–6 tunnin välein	300 mg
Kalsiumglubionaatti	i.v.	4 g	10–20 min välein ad 4 kertaa	16 g
Kalsiumglukonaatti (2,5-pro-senttinen)	geeli		Paikallishoito	
Kalsiumglukonaatti (10-pro-senttinen)	silmätippa		Paikallishoito	
Kyynmyrkyantitoksiini (ViperaTab)	i.v.	200 mg	Lisäannos tarvittaessa	400 mg
Lääkehili	p.o.	50–100 g	20–50 g toistetusti 4–6 tunnin välein	300 g
Metysergidi	p.o.	2 mg	1–2–12 tunnin välein	ad 20 mg
Metyyliioniini (metyleenisini)	i.v.	1–2(–4) mg/kg		140 mg
Naloksoni	i.v., i.m., s.c., infuusio	0,1–2(–4) mg		10–100 mg
Obidoksiimi	i.v., i.m.	4–6 mg/kg x 2	4–6 tunnin välein	1–2 g
Oktreotidi	s.c., (i.v.)	Lapset 1 µg/kg, Aikuiset 50 µg	6–12 tunnin välein 6–12 tunnin välein	200 µg
	i.v., infuusio	15–30 ng/kg/min	Jatkuva infuusio	
Penisillamiini	p.o.	250–375 mg		1 000–1 500 mg
Pralidoksiimi	i.v., i.m.	1–2 g x 2	Tunnin välein	10 g
Preussinsini	p.o.	62,5–125 mg/kg	6–12 tunnin välein	17,5 g
Protamiini	i.v.	< 50 mg/10 min		200–800 mg
Pyridoksiini (B6-vitamiini)	i.v.	ad 5 g/30–60 min	Uusitaan tarvittaessa	ad ≥ 25 g
Silibiniini	i.v.	5 mg/kg tunnin aikana	Jatkohoito 20 mg/kg/vrk	1 700 mg
Syproheptadiini	p.o.	4–8 mg	1–2 tunnin välein	32 mg
Tiosulfaatti	i.v.	12,5 g	Tarvittaessa x 2	25 g

YDINASIAIAT

- ▶ Useimpia antidootteja tarvitaan harvoin, mutta tällöin tarve on kiireellinen ja lääkettä on oltava riittävästi.
- ▶ Monet antidootit ovat kalliita, ja kustannuksia voi koitua enemmän lääkkeiden vanhentumisesta kuin niiden käytöstä.
- ▶ Jatkuvat toimitushäiriöt vaikeuttavat varastojen ylläpitoa.
- ▶ Myrkytyslääke suositus on tarkoitettu avuksi antidootivalikoiman suunnitteluun; päätökset tehdään kuitenkin paikallisesti.
- ▶ Antidootin tarve on tunnistettava nopeasti ja lääkettä on osattava käyttää oikein.

läpäissyt konsensuspaneelin arviota Yhdysvalloissa (Dart ym. 2009). Karnitiininkin osalta näyttö tehosta valproaattiyliannoksen yhteydessä perustuu harvoin tapausselostuksiin (Lheureux ja Hantson 2009, Perrott ym. 2010).

Onko sairaaloissa suositeltuja myrkytyslääkkeitä?

Myrkytystietokeskus on vuodesta 2001 lähtien tehnyt vuoden tai parin välein myrkytyslääkekyselyn Suomen akuuttisairaaloille. Sairaala-apteeekeilta on kysytty, onko varastossa suosituksen mukaisia valmisteita ja mahdollisesti muita myrkytyslääkkeitä. Varastointimääriä ei ole kysytty. Kyselyn tuloksia on voitu käyttää puhelinneuvonnassa kertomalla tarvittaessa soittavalle lääkärille, onko oman sairaalan valikoimissa potilaalle suositeltua antidoottia. Jos sitä ei ole saatavilla, voidaan myös kertoa, missä on lähin sairaala, josta antidoottia pitäisi löytyä. Kyselyjen yhteydessä sairaaloille on kerrottu muutoksista myrkytyslääke suosituksissa.

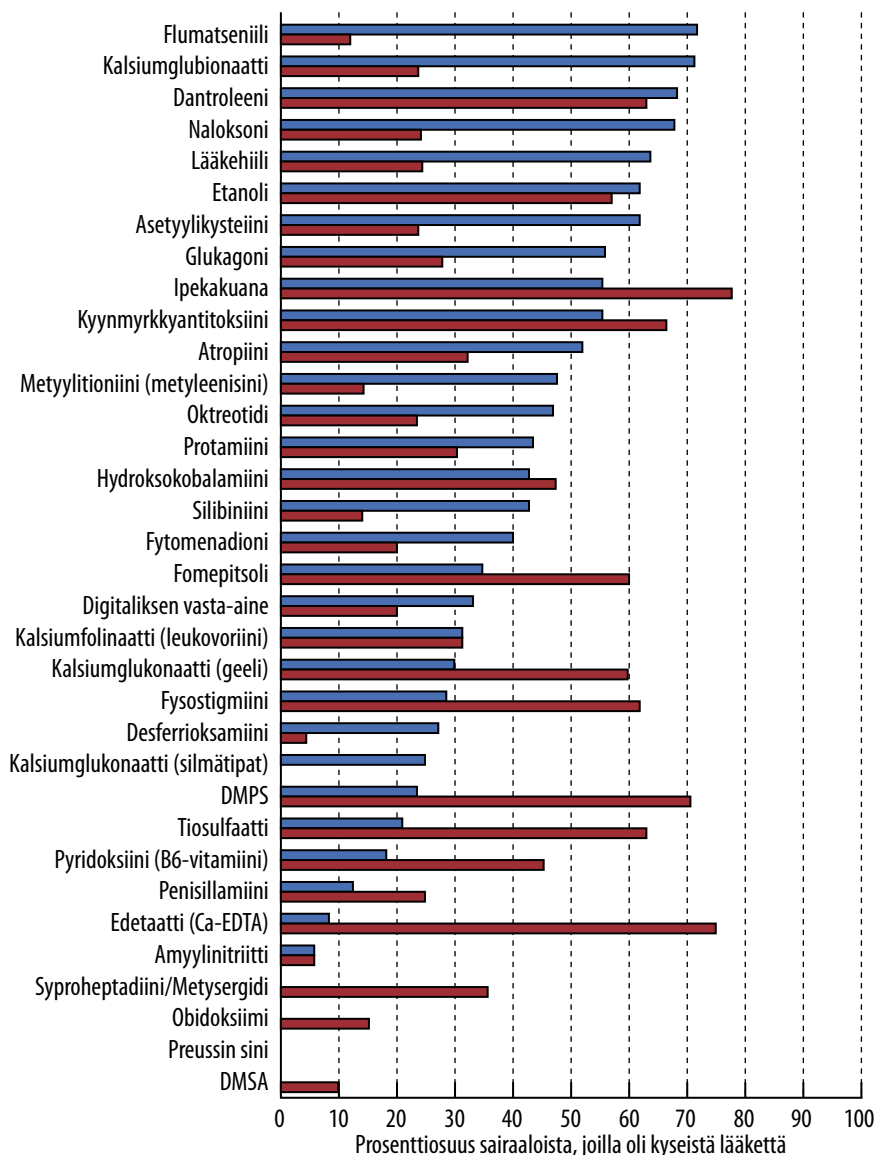
Vuonna 2011 myrkytyslääkekysely lähetettiin 34 yksikölle ja vastaus saatiin kaikilta.

Sairaaloista 30:llä oli käytössään edellä esitettyä (TAULUKKO 1) vastaava myrkytyslääke suositus. Viiden yliopistosairaalan valikoimissa oli 90 % (keskiarvo, vaihteluväli 79,4–94,1 %) suosituksen myrkytyslääkkeistä. Kuudentoista keskussairaalan valikoimista löytyi 83,6 % (65,6–96,9 %) ja yhdeksästä aluesairaalaista 80,6 % (50,0–100 %) suosituksen mukaisista myrkytyslääkkeistä. Kyselyissä emme selvittäneet, oliko lääkkeitä varastossa riittävästi. Esitettyjä tuloksia arvioitaessa on huomioitava, että voi olla täysin perusteltua olla pitämättä aluesairaalan valikoimassa kaikkia suosituksen mukaisia lääkkeitä, jos matka keskussairaalaan on lyhyt.

Myrkytyslääkkeiden kustannukset ja käyttö

Osa myrkytyslääkkeistä on kalliita. TAULUKON 3 mukainen yhden potilaan vuorokausiannos kaikkia suositeltuja lääkkeitä maksaa terveyskeskukselle 5 000–8 000 euroa, aluesairaala-tasolla noin 20 000 euroa ja yliopisto- tai keskussairaala-tasolla arviolta 40 000 euroa. Nykyään kallein yksittäinen antidootti on digitaalisen vasta-aine; yhden potilaan TAULUKON 3 mukainen vuorokausiannos maksaa noin 10 000 euroa. Myrkytyslääkkeiden kustannuksiin vaikuttaa merkittävästi varastojen uusimistarve. Harvoin käytettyjen antidoottien osalta se määräytyy pikemminkin valmisteen kestoajan kuin käytön mukaan.

Vuoden 2010 myrkytyslääkekyselyssä tiedustelimme, oliko sairaalassa edellisen vuoden aikana käytetty suositukseen sisältyviä myrkytyslääkkeitä ja oliko vanhentuneita lääkkeitä jouduttu korvaamaan. Vastauksia (KUVA 1) tarkasteltaessa on huomioitava, että tiedot on saatu sairaala-apteeekeista ja käyttö voi tarkoittaa lääkkeen lähettämistä apteekista päivystykseen tai teho-osastolle. Kaikkiaan 34:stä eri lääkkeestä 16:ta (47 %) oli vanhentunut varastoon vähintään yhtä monessa sairaalassa kuin sitä oli käytetty. Neljää myrkytyslääkettä ei ollut käytetty yhdessäkään sairaalassa ja 23:a (68 %) alle puolessa sairaaloista. Tavallisimmin käytetyt myrkytyslääkkeet ovat sellaisia, joilla on myös jokin muu käyttöaihe.



KUVA 1. Antidoottien käyttö ja vanhentuminen Suomen 27 sairaalassa vuonna 2010 Myrkytystietokeskuksen tekemän myrkytyslääkekyselyn perusteella. Sininen viiva = sairaaloita, jossa myrkytyslääkettä käytetty, punainen viiva = sairaaloita, jossa myrkytyslääkettä vanhentunut varastoon.

Kalliista, yleensä vanhenemisen vuoksi korvattavista myrkytyslääkkeistä koituvat kustannukset eivät aina ole niin suuria kuin niiden hinnasta voisi päätellä, jos toimittajalla on käytäntönä korvata käyttämättömät vanhentuneet pakkaukset. Kustannuspaineessa sairaalat tinkivät harvoin käytettyjen antidoottien varastoistaan ja luottavat siihen, että täydennystä saadaan riittävän nopeasti tukun varastosta.

Yhteiskunnan lääkekustannusten pienentämiseen tähtäävät toimenpiteet, kuten muutokset lääkkeiden korvattavuudessa, aiheuttavat kuitenkin paineita lääketukku kaupan puolelle, mikä heikentää edellä kuvatun nopean toimituksen mallin toimivuutta. Tiedossamme on, että hiljattain suuresta suomalaisesta sairaalasta ei löytynyt riittävästi digitaliksen vastaainetta vaikean myrkytyksen hoitoon, koska

omia varastoja oli pienennetty eikä tukusta saatu täydennystä niin nopeasti kuin oli kuviteltu.

Myrkytyslääkkeiden saatavuusongelmat

Pieni kulutus huomioiden ei ole yllättävää, että useilla myrkytyslääkkeillä on maailmassa vain yksi valmistaja. Tämä näkyy kilpailun puutteen vuoksi korkeina hintoina ja lisäksi toistuvina toimituskatkoksina. Kun ainoan tehtaan tuotannossa on ongelmia, ei korvaavaa valmistetta ole saatavilla mistään. Tuotantohäiriöt voivat olla pitkiäkin.

Obidoksiimin saatavuudessa oli noin 1,5 vuoden toimituskatko valmistajan ongelmien vuoksi vuosina 2000–2002. Häiriö vaikutti etenkin Pohjoismaihin, joissa kyseinen valmiste on ollut suosittu organofosfaattiantidootti. Anglosaksisissa maissa on suosittu pralidoksiimia. Toimituskatoksen keston vuoksi suurin osa maamme obidoksiimivarastoista vanhentui, ja jouduimme siirtymään pralidoksiimiin, joka on kalliimpi ja joka vaati hoito-ohjeiden päivittämistä.

Toimitushäiriön voi aiheuttaa myös maailmanpoliittinen kriisi. Vuonna 2001 WTC-iskun ja Irakin sodan seurauksena hydroksokobalamiiniin (Cyanokit) valmistusmaan Ranskan viranomaiset asettivat valmisteen vientikieltoon noin puolen vuoden ajaksi. Osa maamme varastoista vanhentui, eikä niitä saatu korvatuksi heti. Kyynmyrkkyantitoksiini (ViperaTab) biologisena valmisteena näyttää olevan erityisen herkkä tuotantohäiriöille. Ongelmia on ollut ainakin vuosina 2003, 2004 ja 2009. Kesäksi 2009 Suomeen ei saatu uutta erää tai erä oli hyvin pieni. Keväällä 2009 saadun erän kestoajaksi oli lyhyt, mutta se katosi kuitenkin kesän. Sairaalat selvisivät kesästä lainaamalla antitoksiinia tarvittaessa toisiltaan.

Vaikutuksiltaan kansainvälisiä häiriöitä on ollut myös muun muassa naloksonin (2002) ja metyleenisinen (2009–2010, kesto n. 1 v)

toimituksissa. Pienempiä ja kansallisia toimitushäiriöitä ilmenee koko ajan esimerkiksi maahantuojan vaihtumisen vuoksi.

Lopuksi

On monia syitä, miksi antidoottia ei välttämättä ole sairaalan varastossa silloin, kun sitä tarvitaan, tai miksi antidoottia ei löydy riittävästi, kun potilas tarvitsee sitä paljon. Näin voi käydä myös silloin, jos potilaita on useita samalla kertaa tai saman viikonlopun aikana. Kun potilaalla on harvinainen antidoottia vaativa myrkytys, on olemassa riski, ettei lääkettä kuitenkaan käytetä (Bebarta ym. 2011). Tarvetta ei ehkä tunnisteta ajoissa tai antidoottia ei osata käyttää. Saattaa myös olla, että sairaalassa ei tiedetä olevan antidoottia tai sitä ei löydetä. Joitakin vuosia sitten eräässä maamme sairaalassa päädyttiin siihen, että kyynpuremapotilaalle kannattaisi antaa kyynmyrkkyantitoksiinia, jota sairaalassa piti olla. Etsinnöistä huolimatta lääkettä ei löytynyt siihen hätään. Myöhemmin antidootti löydettiin jääkaapin periltä, mutta silloin paras antoajankohta oli jo mennyt.

Onnistunut antidoottihoito edellyttää, että prosessin kaikki vaiheet on huomioitu. Antidoottivalikoima ja varastossa pidettävät määrät tulee miettiä paikalliset uhkakuvat, sairaanhoidon porrastus ja kuljetusmatkat huomioon ottaen. Jos luotetaan siihen, että antidoottia on toisessa sairaalassa, asia pitää varmistaa. Lisäksi pitää sopia kuljetusjärjestelystä. Sairaalan sisällä on huolehdittava siitä, että antidootti löytyy, kun sitä tarvitaan, ja että antidootin tarve tunnistetaan ja lääkettä osataan myös käyttää. ■

KALLE HOPPU, professori, ylilääkäri
SUVI PAJARRE-SORSA, farmaseutti
Myrkytystietokeskus, HUSLAB

SIDONNAISUUDET

Kalle Hoppu: Luentopalkkio (Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab)
Suvi Pajarre-Sorsa: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Bailey B, Bussieres JF, Dumont M. Availability of antidotes in Quebec hospitals before and after dissemination of guidelines. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:2345–9.
- 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.
- Bebartá VS, Pitotti RL, Borys DJ, Morgan DL. Seven years of cyanide ingestions in the USA: critically ill patients are common, but antidote use is not. *Emerg Med J* 2011;28:155–8.
- Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, Nagy RJ, Schade DS. Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:752–6.
- Dart RC, Borron SW, Caravati EM, ym. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med* 2009;54:386–94.
- Glatstein M, Garcia-Bournissen F, Scolnik D, Koren G. Sulfonylurea intoxication at a tertiary care paediatric hospital. *Can J Clin Pharmacol* 2010;17:e51–6.
- Hoppu K. Myrkytysten hoito tarvitsee tuuletusta. *Duodecim* 2000;116:1604–5.
- Hoppu K, Pajarre-Sorsa S. Antidootit ja muut myrkytyslääkkeet – mitä mistä milloin. *Duodecim* 2004;120:485–93.
- Hoppu K, Pajarre-Sorsa S. Myrkytysten hoito. Kirjassa: Ruokonen E, Koivula I, Parviainen I, Perttilä J, toim. *Akuuttihoidon lääkkeet*. 2. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 183–210.
- Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, Froyshov S, Jacobsen D. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med* 2004;30:1842–6.
- Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:205–14.
- Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol* 2010;48:1–27.
- Juurlink DN, McGuigan MA, Paton TW, Redelmeier DA. Availability of antidotes at acute care hospitals in Ontario. *CMAJ* 2001;165:27–30.
- Kivistö K, Kinon M, Neuvonen P. Antidootit myrkytysten hoidossa. *Suom Lääkäril* 1997;52:963–72.
- Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009;47:101–11.
- Lheureux PE, Zahir S, Penalzo A, Gris M. Bench-to-bedside review: Antidotal treatment of sulfonylurea-induced hypoglycaemia with octreotide. *Crit Care* 2005;9:543–9.
- McLaughlin SA, Crandall CS, McKinney PE. Octreotide: an antidote for sulfonylurea-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 2000;36:133–8.
- Micromedex 2.0. Sulfonylurea and related drugs. Tietokannassa: POISINDEX® System. Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2012 [päivitetty 22.2.2012]. www.thomsonhc.com
- Noker PE, Tephly TR. The role of folates in methanol toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1980;132:305–15.
- Pavela M, Reijula K. Lyijymyrkytys romumetallin hitsaustyöstä. *Suom Lääkäril* 2003;58:1033–6.
- Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother* 2010;44:1287–93.
- Personne M. Förgiftningar – behandlingsanvisningar och antidotlista. Särtryck ur *Läkemedelsboken 2011–2012 från Giftinformationscentralen* 2012. www.giftinfo.se/docs_all/LB_Sartryck_2011-2012.pdf.
- Pronczuk de Garbino J, Haines JA, Jackobsen D, Meredith T. Evaluation of antidotes: Activities of the International Programme on Chemical Safety. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:333–43.
- Solheim L, Andrew E, Jacobsen D. Antidotberedskap i Norge. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122:1111–3.
- Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, ym. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1557–9.
- Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:561–6.

Summary

Antidotes – often expensive and not always available

While there is seldom need for most anti-poisoning agents and antidotes, they should be quickly available, when needed. Local worst-case scenarios, regional staggering of the treatment, and distances must be taken into account at the health care unit level. Hospitals are fairly well equipped with the recommended antidotes. Replenishment of the stocks is complicated by continual disruptions in supply of antidotes. New antidotes in the updated recommendation include calcium folinate (leucovorin) for methanol poisoning and octreotide for the treatment of hypoglycemia caused by intoxications resulting from antidiabetics of the sulfonyl urea group.