

Adgang til antidoter i Danmark

Overlæge Peter Jacobsen, 1. reservelæge Trine Rønde Kristensen & fhv. overlæge Karsten Jensen

H:S Bispebjerg Hospital, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Giftinformationen

Resumé

Introduktion: Danske erfaringer og udenlandske undersøgelser tydede på, at adgangen til antidoter ikke altid var optimal. Den aktuelle undersøgelse blev gennemført for at få belyst forholdene i Danmark.

Materiale og metoder: Undersøgelsen omfattede beredskabets organisation og beholdninger af 29 navngivne antidoter. Den blev udført som en enquete til amternes beredskabskonsulenter og til nøglepersoner på sygehusapoteker og sygehusafdelinger. Opgørelsen blev stratificeret efter, om antidoterne var beregnede til almindelige eller sjældne forgiftninger, om behandlingen burde indledes umiddelbart, eller om en forsinkelse af behandlingen på nogle timer var acceptabel.

Resultater: Der blev modtaget oplysninger om organisatoriske forhold fra landets 15 amter inkl. H:S. I 12 amter var der en institution med ansvar for beredskabet, seks amter havde suppleringslagre til katastrofebrug, og 11 var tilsluttet et speciallager for sjældent benyttede antidoter. Oplysninger om antidotbeholdninger omfattede 59 sygehuse svarende til 90% af de sygehuse, som modtog akutte medicinske patienter. Almindeligt brugte antidoter var til stede på sygehusene med høj frekvens, mens der var stor variation i beholdningerne af sjældent benyttede antidoter. Nogle få fandtes ikke i landet, mens de øvrige fandtes på op til 90% af sygehusene. Variationen omfattede både antidoter til øjeblikkelig brug og antidoter, hvor en forsinkelse af behandlingen var acceptabel.

Diskussion: Undersøgelsen viste, at tidligere anbefalinger for beredskabets organisation kun var delvist gennemført, og at der ikke var et rationelt udvalg af sjældent benyttede antidoter – nogle manglede helt, andre var opmagasineret forkerte steder og andre var der ganske enkelt for mange af. Det anbefales derfor, at der etableres en landsdækkende ordning, hvor: 1) alle sygehuse tilsluttes et ud af tre regionale lagre for sjældent benyttede antidoter, 2) alle amter etablerer suppleringslagre med nogle få antidoter til brug i katastrofesituationer og 3) oplysninger om lagrenes indhold og placering meddeles til Giftinformationen på H:S Bispebjerg Hospital mhp. integreret brug ud over amtet og regionen.

I 1992 skete der et udslip af acrylonitril, et toksisk og eksplosivt kemikalie, ved en togulykke på Næstved station. I alt blev 52 personer indbragt til den lokale skadestue; 24 af disse blev indlagt til observation, men ingen blev forgiftet. Acrylonitril er letantændeligt og genererer hydrogencyanid ved brand. Desuden kan hydrogencyanid dannes ved endogen omdannelse af acrylonitril. På Næstved Sygehus forsøgte man derfor

at fremskaffe antidoter imod cyanidforgiftning, hvilket først lykkedes efter en del problemer og med stor forsinkelse. Hvis ulykken havde medført en reel eksponering af mennesker, ville det først have været muligt at behandle med antidoter med flere timers forsinkelse [1].

Begivenheden i Næstved blev opfattet som en »nærkatastrofe«, og som led i opfølgningsen blev der lavet en udredning af antidotberedskabet i Danmark. Dette resulterede i en befaling af en tredelt organisation af antidotlagre: 1) basisbeholdning til sygehusenes behandling af almindelige forgiftninger og forgiftninger, som kræver øjeblikkelig behandling, 2) suppleringslagre til større kemikalieulykker og 3) speciallagre med sjældent brugte og kostbare antidoter, hvor en forsinkelse af behandlingen i op til to timer ikke er afgørende.

Indholdet af lagrene blev overladt til de enkelte amters afgørelse, men det blev anbefalet, at information om lagrenes indhold og placering bliver sendt til Giftinformationen på H:S Bispebjerg Hospital med henblik på en central registrering og mulighed for koordineret anvendelse af lagrene [2].

Både før og efter disse anbefalinger har Giftinformationen været involveret i forgiftninger, hvor antidoter, især mod sjældne forgiftninger, ikke har kunnet fremskaffes. Undersøgelser af antidotbeholdninger fra andre lande har afsløret tilsvarende problemer [3, 4]. For at få et overblik over antidotbeholdninger og organisering af beredskabet i Danmark udførte vi i 1999-2002 den undersøgelse, som fremlægges nedenfor.

Materiale og metoder

Undersøgelsen blev udført som en postenquete. Efter telefonisk sondering blev et spørgeskema sendt ud til samtlige amters beredskabskonsulenter samt til udvalgte nøglepersoner i amterne, typisk sygehusapoteker eller overlæger med ansvar for beredskabsområdet. Skemaet bestod af to dele, der omhandlede organisering af antidotberedskabet, og en, der omhandlede beholdninger af i alt 27 specificerede antidoter og to adjuvanter til forgiftningsbehandling (aktivt kul og ipecacuanha) svarende til hovedstadsområdet aktuelle anbefalinger, som udarbejdes med faglig bistand fra Giftinformationen på H:S Bispebjerg Hospital [5]. I et følgebrev blev modtageren opfordret til at besvare spørgeskemaet i det omfang, hun/han kunne gengive de aktuelle forhold i amtet. Hvis skemaet ikke kunne besvares, blev modtageren bedt om at sende brevet videre til rette vedkommende eller returnere det til Giftinformationen. Ved manglende reaktion blev der rykket telefonisk, evt. gentagne gange.

Analysen af besvarelsener blev struktureret efter antidoternes brug ved almindelige og sjældne forgiftninger, samt efter om behandling med antidotet burde ske umiddelbart, eller om nogle timers forsinkelse ikke var afgørende. Den sidst-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Besvarelser fra 14 ud af 15 amter i Danmark om organisering af antidotberedskab.

| | Ja | Nej | Uvist |
|--|----|-----|-------|
| Institution med ansvar for beredskabet | 12 | – | 3 |
| Anbefalinger vedr. antidoter | 12 | 2 | 1 |
| Tværamtsligt samarbejde | 11 | 3 | 1 |
| Speciallagre | 11 | 2 | 2 |
| Suppleringslagre | 6 | 4 | 5 |

nævnte klassificering blev foretaget efter *International Program on Chemical Safety* (IPCS)s evaluering af antidoter [6]: A) skal være tilgængeligt umiddelbart (inden for 30 min). B) skal være tilgængeligt inden for to timer og C) skal være tilgængeligt inden for seks timer.

På grund af de korte afstande i Danmark er gruppe C inkluderet i gruppe B. Anti-digitalis Fab er placeret i IPCS klasse A, men blev i dette studie inkluderet i gruppe B, da behandlingen blev opfattet som en kardiologisk specialopgave [7].

IPCS' vægtning af dokumentationen af antidoterne blev også anført i tabellerne og angivet efter følgende: 1) veldokumenteret 2) almindeligt brugt, men behov for yderligere undersøgelse af effekt og/eller indikation, 3) tvivlsom effekt. Et antidot med veldokumenteret effekt til umiddelbar brug blev således betegnet med A1.

Data er blevet opgjort som antal og frekvenser. I tabeller og tekst er H:S anført som et amt.

Resultater

Der blev udsendt i alt 40 skemaer til nøglepersoner og beredskabskonsulenter. Femogtredive skemaer blev returneret med oplysninger om organisationen i alle landets 15 amter og antidotbeholdningen på 59 sygehuse, svarende til 90% af de af landets sygehuse, som modtog akutte medicinske patienter.

Tolv af 15 amter svarede ja til, at man havde en institution med ansvar for beredskabet og anbefalinger for beholdning af antidoter (Tabel 1). Der var ikke konsistens i besvarelserne, idet nogle amter havde en ansvarlig institution, men ikke anbefalinger og vice versa. I 11 amter var der et samarbejde med

andre amter og adgang til speciallagre. Besvarelserne var sammenfaldende på disse to parametre som et udtryk for, at flere jyske amter havde knyttet sig til et speciallager i Århus og de fleste sjællandske amter til et lager på H:S Rigshospitalet. Kun seks amter havde lagre til brug ved store ulykker og katastrofer.

Blandt antidoterne mod almindelige forgiftninger fandtes der på henholdsvis to, ti og 16 af de sygehuse, hvorfra der forelå oplysninger, ikke naloxon, physostigmin og methyllthionin, som alle er antidoter til øjeblikkelig behandling (klasse A), (Tabel 2). Aktivt kul og ipecacuanha fandtes ikke på henholdsvis fire og fem sygehuse. Blandt antidoterne i klasse B, var N-acetylcystein på alle 59 sygehuse, flumazenil på 57 sygehuse og deferoxamin og L-methionin på henholdsvis 43 og 33 sygehuse. Bortset fra L-methionin fandtes alle antidoter i klasse B i samtlige 15 amter.

Antidoter til øjeblikkelig brug (klasse A) mod sjældne forgiftninger fremgår af Tabel 3. Et enkelt, fomepizol, fandtes øjensynligt ikke i landet, mens de øvrige befandt sig på mellem 16 og 49 af de 59 sygehuse. Der blev spurgt eksplicit til fire forskellige antidoter mod cyanidforgiftning. Yderligere fremgik det af svarene, at otte sygehuse havde dimethylaminophenol på lager, et antidot, som ikke indgik i spørgeskemaet. Hvis oplysningerne om de fem cyanidantidoter ses under et, ville 53 sygehuse have mindst et, og 20 ville have mindst fire antidoter mod cyanid.

Antidoter mod sjældne forgiftninger i klasse B, hvor en forsinkelse af behandlingen på et par timer er acceptabel, ses i Tabel 4. Syv ud af 12 antidoter fandtes i alle landets tre regioner (Sjælland, Fyn/Sønderjylland, Midt- og Nordjylland), og yderligere fire var tilgængelige i to regioner. Dimercaptopropanulfonat (DMPS) fandtes ikke på noget sygehus. Obidoxim fandtes på 49 af de 59 sygehuse, yderligere seks antidoter fandtes på 30-70% af sygehusene, mens en gruppe på fire antidoter var tilgængelige på i alt 3-4 sygehuse.

Diskussion

I enketten svarede kun seks ud af 15 amter ja til, at de havde suppleringslagre til brug ved katastrofer. Det vil sige, at en

Tabel 2. Antidotberedskab i Danmark, beholdning af antidoter til behandling af almindeligt forekommende forgiftninger på 49 somatiske sygehuse med akut modtagelse af medicinske patienter.

| Antidoter | IPCS-klasse ^a | Forgiftning | Sygehuse med antidotet (n=59) (%) | Amter med antidotet (n=15) ^b |
|-----------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|---|
| Naloxon | A1 | Opioider | 57 (97) | |
| Physostigmin | A1 | Anticholinergika | 49 (83) | |
| Methylthionin | A1 | Methæmoglobinindannere | 43 (73) | |
| Aktivt kul | A1 | Orale forgiftninger | 55 (93) | |
| Ipecacuanha | A1 | Orale forgiftninger | 54 (92) | |
| Deferoxamin | B1 | Jernforbindelser | 43 (73) | 15 |
| N-Acetylcystein | B1 | Paracetamol | 59 (100) | 15 |
| L-Methionin | B1 | Paracetamol | 33 (56) | 13 |
| Flumazenil | B1 | Benzodiazepiner | 57 (97) | 15 |

a) *International Program on Chemical Safety* (IPCS)-klassifikation.

b) Kun anført for antidoter, hvor en mindre forsinkelse af behandlingen er acceptabel, IPCS-klasse B.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

kemisk katastrofe eller terror kan medføre, at ikke alle ofre ville kunne behandles optimalt. Et andet organisatorisk problem var, at tre amter tilsyneladende ikke havde en instans med ansvar for antidotberedskabet. Omvendt var det positivt, at 11 amter deltog i et tværamtsligt samarbejde om speciallagre. Formålet hermed var primært at få adgang til nogle få kostbare antidoter med færrest mulige omkostninger, og fordelene ved ikke at lagere disse flere steder end højst nødvendigt er åbenlys.

Sygehusenes beholdninger af antidoter mod almindelige forgiftninger var i acceptabel standard. Nogle stoffer, N-acetylcystein, naloxon og flumazenil benyttes rutinemæssigt og indgår i den almindelige lægemiddelomsætning. Det er uheldigt, at omtrent hvert femte sygehus ikke havde methylthionin (methylenblåt) til behandling af methæmoglobinæmi på lager. L-Methionin er et sjældent brugt alternativ til N-acetylcystein ved paracetamolforgiftning, og det ville kunne opbevares i speciallagre tre steder i landet i stedet for som nu på 33 sygehuse.

Forholdene vedrørende antidoter mod sjældne forgiftninger var til gengæld mere problemfyldte. Blandt stofferne til akut behandling (klasse A) virkede udvalget af antidoter mod cyanidforgiftning tilfældigt. På 53 af sygehusene (90%) var der mindst et antidot mod denne forgiftning. Det hyppigst forekommende var imidlertid thiosulfat, der er utilstrækkeligt som det eneste til behandling af alvorlige forgiftninger [8]. Hydroxocobalamin er de øvrige antidoter overlegen, især ved kombination af cyanid- og kulilteforgiftning, som ses ved udsættelse for brandrøg, men antidotet fandtes kun på godt 40% af sygehusene. Det giver derfor kun en tilsyneladende sikkerhed, at 45 af sygehusene rådede over mindst et antidot mod cyanidforgiftning. Omvendt giver det ikke mening, at 20 af sygehusene rådede over fire eller flere midler mod denne forgiftning.

Da enketten blev gennemført, fandtes fomepizol ikke i Danmark, men er siden blevet anskaffet til Rigshospitalets speciallager. Det er et alternativ til ethanol ved forgiftning med methanol og ethylenglykol, og dets effektivitet er vel-dokumenteret. Selv om det er et dyrt medikament, kan det

Tabel 3. Beholdning af udvalgte antidoter til behandling af sjældne forgiftninger på danske sygehuse med akut modtagelse af medicinske patienter. Kun antidoter mod forgiftninger som bør behandles umiddelbart, IPCS-klasse A.

| Antidot | IPCS-klasse ^a | Forgiftning | Sygehuse med antidotet (n=59) (%) |
|----------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------------------|
| Amylnitrit | A2 | Cyanid | 25 (42) |
| Hydroxocobalamin | A1 | Cyanid | 25 (42) |
| Natriumnitrit | A1 | Cyanid | 34 (58) |
| Thiosulfat | A1 | Cyanid | 49 (83) |
| Calciumgluconat øjendråber | A1 | Flussyre | 16 (27) |
| Pyridoxin | A2 | Isoniazid | 28 (47) |
| Ethanol | A1 | Methanol | 41 (69) |
| | | Ethylenglykol | |
| Fomepizol | A1 | Methanol | 0 |
| | | Ethylenglykol | |

a) International Program on Chemical Safety (IPCS)-klassifikation.

godt betale sig, idet behandlingen kræver mindre overvågning, end behandling med ethanol gør [9]. Produktet bør i det mindste være tilgængeligt for behandling af forgiftninger af børn og af voksne i antabusbehandling, hvor ethanol er uegnet. Det kan diskuteres, om fomepizol hører hjemme i klasse A, men stoffet bør findes i speciallagre tre steder i landet.

Antidoter i IPCS' klasse B og C mod sjældne forgiftninger er velegnede til opbevaring nogle få steder i landet, f.eks. et sted i hver af de tre regioner. Alle antidoter på nær et var til stede i to eller tre regioner (Tabel 4), og derfor synes der ikke at være væsentlige problemer med at få adgang til antidoterne inden for rimelig tid noget sted i landet. Seks af de 12 antidoter i gruppen fandtes på mere end 40% af sygehusene, hvilket er langt mere, end der er behov for. Obidoxim, som benyttes i behandlingen af forgiftninger med acetylcholinesterasehæmmere af organofosfattype, var tilgængelig på ikke færre end 49 sygehuse (83%), hvilket er mere end rigeligt til behandling af de efterhånden sjældne forgiftninger med organofosfatsektmidler. Dette kan muligvis skyldes et ønske om at have et beredskab over for forgiftninger med nervegifte som sarin, hvor hurtig behandling er afgørende for prognosen.

Tabel 4. Udvalgte antidoter til behandling af sjældne forgiftninger, beholdning på danske sygehuse med akut modtagelse af medicinske patienter samt i landets amter og regioner. Kun antidoter, hvor en forsinkelse af behandlingen på nogle timer ikke er kritisk, indgår.

| Antidot | IPCS-klasse | Forgiftning | Sygehuse med antidotet (n=49) (%) | Regioner med antidotet (n=3) (%) |
|---------------------------------|-------------|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Obidoxim | B2 | Organofosfater | 49 (83) | 3 |
| Ferriferrocyanid (berlinerblåt) | B2 | Thalliumsalte | 18 (30) | 3 |
| Dimercaptoravsyre (DMSA) | B2 | Tungmetallforbindelser | 3 (5) | 2 |
| Dimercaptopropanosulfat (DMPS) | B2 | Tungmetallforbindelser | 0 | 0 |
| Dimercaprol (BAL) | B3 | Tungmetallforbindelser | 41 (69) | 3 |
| Penicillamin | C1 | Tungmetallforbindelser | 29 (49) | 3 |
| NaCa-EDTA | C2 | Tungmetallforbindelser | 37 (63) | 3 |
| Folininsyre | B1 | Methotrexat | 25 (42) | 3 |
| | | Methanol | | |
| Natriumsulfat | – | Bariumforbindelser | 33 (56) | 3 |
| Silibinin | B2 | Amatoksiner | 4 (7) | 3 |
| Anti-digitalis Fab (Digibind) | A1 | Hjerteglycosider | 3 (5) | 2 |
| Lavallergent Fab hugormeserum | – | Hugormegift | 4 (7) | 2 |

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

DMPS er velegnet til parenteral behandling af en række tungmetalforgiftninger, men forbindelsen var ikke tilgængelig i landet. Samtidig var dimercaprol, som er ved at være obsolet som antidot, den mest udbredte metalkelator [10]. Et relativt nyt antiserum mod hugormegift med få immunologiske bivirkninger og høj effektivitet [11] fandtes kun få steder i landet og ikke i det ene af de to speciallagre. I betragtning af, at et halvt hundrede mennesker hvert år indlægges pga. hugormebid, og behandlingen med traditionelt antiserum er belastet med omkring 10% immunologiske bivirkninger, ville det være ønskeligt at have adgang til det nye middel flere steder i landet.

Enqueten omfattede ikke spørgsmål om, hvordan den nødvendige information til brugerne blev sikret med hensyn til placering og anvendelse af antidoterne. I forbindelse med Giftinformationens rådgivning konstateres det jævnlige, at man på sygehusene ikke ved, hvorfra sjældent benyttede antidoter kan fremskaffes. Det er tidligere blevet anbefalet, at antidotbeholdningerne bliver rapporteret til Giftinformation, men dette er aldrig blevet gennemført i praksis, og af den grund er rådgivningen baseret på mere eller mindre tilfældige erfaringer.

Konklusion

Undersøgelsen viste, at der er problemer med antidotbeholdningerne i Danmark. Nogle få antidoter manglede helt, andre var ikke tilstrækkeligt udbredte eller var opmagasineret de forkerte steder, og atter andre var der for mange af. Problemerne angik især antidoter mod sjældne forgiftninger.

En del af forklaringen kan hænge sammen med, at de færreste sygehusafdelinger og endnu færre læger inden for en overskuelig årrække kommer i en situation, hvor de har ansvaret for behandling af en cyanid-, kviksølv- eller methanolforgiftning. Endnu har vi i Danmark ikke oplevet en katastrofe, hvor der var behov for behandling med et antidot. Hvis medikamenterne tilmed er kostbare og bliver kasseret ubrugte efter nogle års lagerføring, vil disse forhold vanskeliggøre en fornuftig tilrettelæggelse af antidotlagrene.

Vi foreslår en løsning, som inkluderer de ikke fuldt gennemførte anbefalinger, og som samtidig sikrer sygehusene adgang til et tidssvarende udvalg af de nødvendige antidoter med de færrest mulige omkostninger:

- Alle sygehuse i landet tilsluttes en ordning med speciallagre for antidoter i IPCS-gruppe B og C, i alt tre lagre i landet.
- Alle amter etablerer suppleringslagre med de få antidoter, som er relevante ved kemiske katastrofer. Lagrene dimensioneres til behandling af 50 patienter i et døgn. De kan delvist bestå af eksisterende beholdninger på sygehuse inden for en times transportafstand.
- Sygehusafdelinger skal sikres opdaterede informationer om indholdet i de special- og suppleringslagre, som de skal forsynes fra.

- Oplysninger om beholdning og placering af antidoter indsendes til Giftinformation, således at brug af lagrene kan integreres ud over amtet og regionen.

Sygehusapotekerne vil kunne koordinere denne opgave i et samarbejde med de relevante kliniske afdelinger, og et regionalt samarbejde vil kunne varetages af en arbejdsgruppe fra samme kreds med mandat til at gennemføre et tværamtsligt samarbejde om speciallagre.

En landsdækkende koordinering af beholdningerne sikres ved, at opdaterede informationer om lagrene sendes fra sygehusapotekerne til Giftinformation på H:S Bispebjerg Hospital.

Forslaget vil medføre udgifter til anskaffelse af nogle få relativt kostbare antidoter, men en koordinering af speciallagrene mellem amterne vil kunne minimere udgiften. Samtidig vil der være besparelser ved afskaffelse af overflødige antidoter.

Korrespondance: *Peter Jacobsen*, Arbejds- og miljømedicinsk klinik, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: p.jac@bbh.hosp.dk

Antaget: 28. april 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Acrylonitril-uheldet på Næstved station den 25. september 1992. København: Beredskabsstyrelsen, 1998.
2. Håndbog om sundhedsberedskabet – sygehusberedskab, lægemiddelberedskab, beredskab i den primære sundhedstjeneste, [3. udg]. København: Beredskabsstyrelsen, 1999.
3. Woolf AD, Chrisanthus K. On-site availability of selected antidotes: results of a survey of Massachusetts hospitals. *Am J Emerg Med* 1997;15:62-6.
4. Higgins MA, Evans R. Antidotes – inappropriate timely availability. *Hum Exp Toxicol* 2000;19:485-8.
5. Antidotberedskabet i Storkøbenhavn, Frederiksborg amt og Roskilde Amt. Antidoter. [5. udg] København: Kontoret for Sygehusberedskabet, 2003.
6. Pronczuk de Garbino J, Haines JA, Jacobsen D et al. Evaluation of antidotes: activities of the International Programme on Chemical Safety. *Clin Toxicol* 1997;35:333-43.
7. Ekbohm P, Hilsted LM, Kjeldsen KP. Digoxinforgiftning – indikation for antidotbehandling. *Ugeskr Læger* 1999;161:5038-9.
8. Meredith TJ, Jacobsen D, Haines JA et al. Antidotes for poisoning by cyanide. IPCS/CEC evaluation of antidotes series, vol. 2. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
9. Jacobsen D. New treatment for ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1999;340:879-80.
10. Mückter H, Liebl B, Reichl F-X et al. Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:460-5.
11. Karlson-Stiber K, Persson H, Heath A et al. First clinical experiences with specific sheep Fab fragments in snake bite. *J Intern Med* 1997;241:53-8.