

# Antidotberedskap i Norge

**Bakgrunn.** Antidoter er legemidler som primært brukes for å motvirke effektene av toksiske agenser. De utgjør en viktig del av behandlingen ved forgiftninger. Hvis man ikke har aktuell antidot tilgjengelig ved behandling av forgiftningspasienter, kan dette være kritisk for pasienten. For å unngå slike situasjoner må alle sykehus lagerholde antidoter. De fleste antidoter er kostbare, brukes sjelden og har i tillegg ofte kort holdbarhet. Dette gjør det økonomisk vanskelig for sykehusene å holde store antidotlagre. I Norge finnes det ikke noe nasjonalt program for antidotberedskap.

**Resultater og fortolkning.** En undersøkelse over lagerhold av antidoter ved landets sykehus viser at situasjonen ikke er tilfredsstillende. Vi diskuterer hvilke antidoter som bør finnes ved norske sykehus og kommer med en anbefaling.

Antidoter kan defineres på flere måter. I denne artikkelen tar vi utgangspunkt i WHO's definisjon av antidoter som legemidler som primært benyttes for å motvirke de toksiske effektene av forgiftningsagenser (1, 2). Antidoter er en viktig del av forgiftningsbehandlingen og gis til omtrent 20 % av forgiftede personer (3). Det finnes antidoter mot en rekke forgiftningsagenser. Det er viktig at sykehusene har disse på lager, slik at hensiktsmessig behandling kan gis i tide. Den økte frykten for internasjonal terrorisme, hvor også «toksisk terror» med nervegass er aktuelt, har ytterligere aktualisert behovet for antidotberedskap (4).

Giftinformasjonssentralen har utarbeidet en veiledende liste over viktige antidoter (5). Denne har alle sykehus i Norge mottatt. Giftinformasjonssentralen forsøker også å ha en oversikt over hvilke antidoter norske sykehus lagerholder. Slik kan den døgnbemannede institusjonen informere behandlende sykehus om hvor antidot kan skaffes. Oversikten er imidlertid ikke fullstendig, fordi ikke alle sykehus svarer på henvendelsene fra Giftinformasjonssentralen om antidotberedskap.

Vi presenterer resultater av en landsdekkende spørreundersøkelse til sykehus om lagerhold av antidoter. Hensikten med denne kartleggingsstudien var å få oversikt over hvilke antidoter norske sykehus lagerfører.

**Lene Solheim**  
**Erik Andrew**  
 Giftinformasjonssentralen  
 Postboks 8189 Dep  
 0034 Oslo

**Dag Jacobsen**  
 dag.jacobsen@ulleval.no  
 Akuttmedisinsk avdeling  
 Medisinsk divisjon  
 Ullevål universitetssykehus  
 0407 Oslo

Solheim L, Andrew E, Jacobsen D.

## Antidote availability in Norway.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1111–3.*

**Background.** Antidotes are therapeutic substances that are used primarily to counteract the toxic action of poisonous agents and thus have an important role in the treatment of poisoning. Antidote availability is crucial for the poisoned patient; it is important that hospitals keep antidotes in stock to treat these patients. Most antidotes are expensive, infrequently used, and have short shelf-lives. This makes hospital stocking economically difficult. In Norway, there is no national antidote programme.

**Material and methods.** The National Poisons Information Centre recently made an inquiry about antidote stocking in Norwegian hospitals.

**Results and interpretation.** This survey showed that the antidote availability is not satisfactory. The availability of antidotes in Norwegian hospitals is discussed and recommendations are given.

På bakgrunn av resultatene og vår vurdering foreslår vi hvilke antidoter som bør lagerholdes på de ulike sykehusnivåer.

## Materiale og metode

Høsten 2000 henvendte Giftinformasjonssentralen seg skriftlig til alle somatiske sykehus i Norge med forespørsel om hvilke antidoter de lagerholdt. Svarfristen ble satt til åtte uker. Med brevet fulgte en oversikt over hvilke antidoter man ønsket tilbakemelding om (tab 1). De aktuelle antidotene var hentet fra antidotlisten utarbeidet av Giftinformasjonssentralen (5). En liknende oversikt har også tidligere vært brukt som grunnlag for den samme typen undersøkelser i Norge, men resultatene er ikke publisert.

Totalt 66 sykehus var inkludert i undersøkelsen. Fylkessykehus ble regnet som mind-

re sykehus sammen med lokalsykehusene. Røros sykehus, som er beskrevet å være en avdeling under St. Olavs Hospital i Trondheim, ble også regnet som et mindre sykehus. Sentralsykehus med flere avdelinger (for eksempel Hamar og Elverum) ble regnet som enkeltstående sykehus.

## Resultater

42 sykehus svarte innen fristens utløp. Etter en skriftlig påminnelse svarte ytterligere sju sykehus, og etter enda en ny påminnelse per telefon var svar fra 63 sykehus inkludert (total svarprosent 95). Blant disse var alle de fem regionsykehusene, alle sentralsykehusene (19 stykker) og 39 av 42 mindre sykehus. Fire av lokalsykehusene gav tilbakemelding om at de ikke behandlet forgiftningspasienter og at de derfor ikke hadde antidotberedskap. Det samme rapporterte en avdeling under et av sentralsykehusene. Disse sykehusene er ekskludert fra den videre vurderingen av antidotberedskapen ved norske sykehus.

Resultatene viser at svært få sykehus lagerholder tilstrekkelig antall antidoter (tab 1). Av de antidotene som det ble spurt om i undersøkelsen, hadde bare ett av fem regionsykehus alle sammen. Av 18 sentralsykehus lagerholdt tre sykehus alle antidotene. Av de resterende 35 sykehusene var det 13 som hadde alle antidotene. Angivelsene inkluderer eventuelt samarbeid mellom enkeltavdelinger ved sentralsykehus når det gjelder lagerhold av mindre akutte antidoter.

## Diskusjon

En svarprosent på 95 ved spørreundersøkelser er meget tilfredsstillende og skyldes god oppfølging. Kartleggingsstudien gir trolig et godt bilde av situasjonen ved norske sykehus. Resultatene kan tyde på at man ved enkelte sykehus har liten oversikt over sine antidotlagre. Dårlig kommunikasjon mellom de enkelte avdelinger innen sykehusene kan ha bidratt til at enkelte sykehus har rapportert å ha mindre lager av antidoter enn det som er tilfellet. I Norge finnes intet nasjonalt program for antidotberedskap. Undersøkelsen tyder på at det er behov for visse retningslinjer. Slik kan man redusere fatale konsekvenser av at det behandlende sykehus ikke har antidot tilgjengelig i tide. I fremtiden vil antidotberedskapen være en del av ansvaret til de regionale helseforetak.

I tabell 2 presenteres et forslag til hvilke antidoter som bør finnes ved norske sykehus. Dette er å anse som et minimumsfor-

**Tabell 1** Tabellen viser hvor mange sykehus (prosent av totalt antall) som lagerholder de forskjellige antidotene

Antidot	Sykehus med lager (%)		
	Regionsykehus	Sentralsykehus	Mindre sykehus
Acetylcystein	100	100	100
Amylnitritt	60	24	0
Antidotum phosphostigmini	20	24	36
Atropin	100	100	94
Deferoksamin	100	94	86
Digitalisantistoff	100	59	11
Dimerkaptopropansulfonsyre (DMPS)	60	65	33
Dimerkaptoravsyre (DMSA)	40	24	0
Etanol	100	94	92
Flumazenil	80	100	89
Fomepizol	20	12	6
Fysostigmin	80	82	81
Huggorm-antiserum (Zagreb)	20	59	31
Hydroksokobalamin	40	35	22
Jernheksacyanoferrat	20	0	0
Kaliumferriheksacyanoferrat	0	6	3
Kalsium-EDTA	100	71	53
Kalsiumglubionat	80	94	75
Kalsiumglukonat	100	71	28
Kobolt-EDTA	40	59	31
Metylenblått	100	100	64
Nalokson	100	100	92
Natriumtiosulfat	80	94	56
Obidoksim	80	71	25
Penicillamin	100	47	31
Pralidoksim	20	12	0
Pyridoksin	80	71	44
Silibinin	80	59	22
Vipera berus-antistoff	60	65	25
Vitamin K <sub>1</sub>	100	100	94

**Tabell 2** Forslag til antidotberedskap basert på type sykehus. Lokale forhold, for eksempel avstand til større sykehus, bør også tas med i vurderingen. Følgende anbefales: Zagreb erstattes med Vipera TAb, kobolt-EDTA erstattes med hydroksokobalamin, obidoksim kan erstattes med pralidoksim

Alle sykehus	Tillegg større sykehus	Tillegg regionsykehus
Acetylcystein	Dantrolen	DMPS
Adrenalin	Digitalisantistoff	DMSA
Aktivt kull	Fomepizol	Jernheksacyanoferrat
Atropin	Kalsiumfolinat	Kalsium-EDTA
Biperiden	Metylenblått	Penicillamin
Deferoksamin	Pralidoksim/obidoksim	
Diazepam	Pyridoksin	
Etanol	Silibinin	
Flumazenil	Vipera TAb	
Fysostigmin		
Glukagon		
Hydroksokobalamin		
Ipekakuanha		
Isoprenalin		
Kalsiumglubionat (injeksjon)		
Kalsiumglukonat (gel)		
Nalokson		
Natriumhydrogenkarbonat		
Natriumtiosulfat		
Vitamin K <sub>1</sub>		

slag, og de regionale helseforetak forutsettes å utarbeide egne beredskapsplaner.

Hvilke antidoter sykehusene bør lagerholde og hvor store lagrene bør være, avhenger av sykehusets størrelse og av faktorer som avstand til andre sykehus, samt type og antall forgiftninger som vanligvis behandles. Ved vurdering av antidotberedskapslager må sykehusene også ta hensyn til om de har industriområder i nærheten der det brukes kjemikalier som ved forgiftning krever antidotbehandling. WHO's definisjon av antidoter er svært vid, og av dette følger at også stoffer som ikke er veldig effektive, regnes som motgifter. Den relative effektivitet til ulike antidoter blir derfor et viktig poeng (fig 1) (6). Vi diskuterer ikke effektiviteten av de ulike antidotene i denne artikkelen, men dette er likevel tillagt vekt i våre anbefalinger.

En del antidoter blir hyppig brukt og bør finnes ved alle sykehus. Større sykehus bør lagerholde antidoter som ikke er så ofte i bruk, men som må gis raskt etter en forgiftning. Dette kan være antidoter som digitalisantistoff, antidot mot huggorbitt og metylenblått ved methemoglobinemi. Mindre sykehus med lang avstand til andre sykehus bør også lagerholde slike antidoter. Spesielle antidoter, som chelatorer mot metallforgiftninger og antidoter mot soppforgiftninger, bør lagerholdes av regionsykehuse (tab 2).

Det finnes for tiden to preparater mot huggorbitt på markedet. Det eldste, Zagreb antiserum, er utviklet fra hest. Preparatet gir allergiske reaksjoner hos ca. 10% av pasientene (7). Vipera TAb er et nyere preparat og består av fabfragmenter fra serum hos sau. Dette preparatet er sikrere enn Zagreb, og det anbefales derfor at Vipera TAb lagerholdes fremfor Zagreb antiserum.

Forgiftning med cyanid er heldigvis sjeldent, men når det inntreffer, er rask behandling med antidot viktig. Amylnitritt benyttes først og fremst som førstehjelp på skadestedet og under transport. I tillegg til amylnitritt og natriumtiosulfat ble cyanidforgiftninger tidligere behandlet med koboltedetat. Dette preparatet er forbundet med allergireaksjoner. Det er nå utviklet et nyere preparat, hydroksokobalamin, som bør erstatte koboltedetat i behandlingen av cyanidforgiftninger.

Forgiftninger med plantevernmidler av typen kolinesterasehemmere behandles med atropin og eventuelt med reaktivator. Obidoksim har vært mest brukt her i landet, men produksjonsproblemer gjør at det muligens må erstattes med pralidoksim.

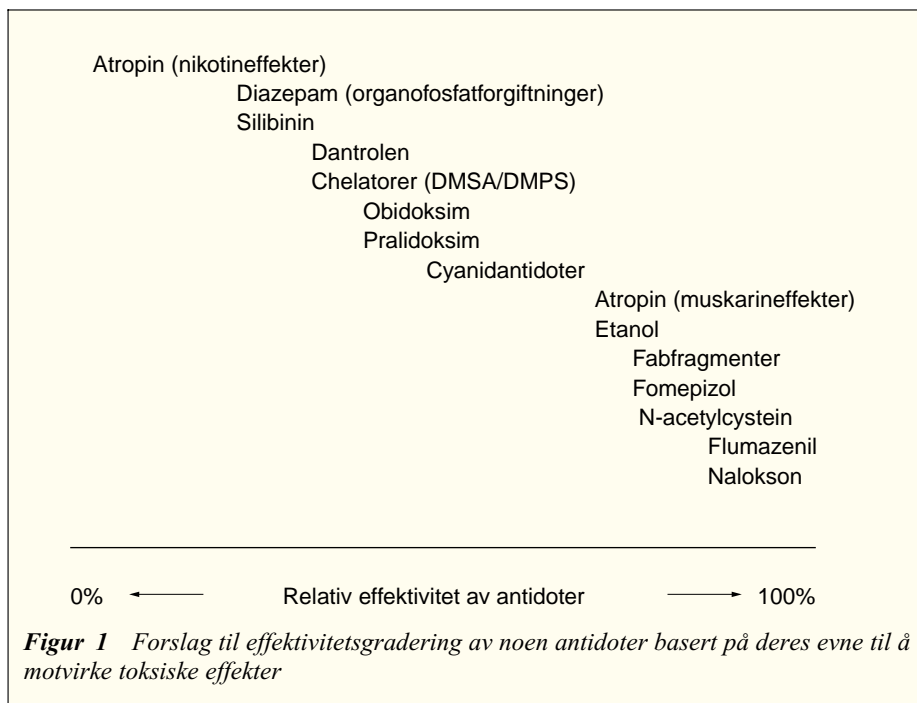
Forgiftning med tungmetaller er sjeldent, og når slike forgiftninger sporadisk inntreffer, er de som regel kroniske og krever sjelden akutt behandling med antidot de første timene. Giftinformasjonsentralen foreslår derfor at regionsykehusene og eventuelt de største sentralsykehusene med lang vei til regionsykehus bør lagerholde slike motgif-

ter. Imidlertid er de mange motgifter mot slike forgiftninger blitt erstattet av dimerkaptopravsyre eller dimerkaptopropansulfonsyre, som ikke er dyre, slik at lagerholdet burde være enklere enn før.

Antidoter er som regel dyre, brukes sjelden og har kort holdbarhet. Dette gjør det kostbart for det enkelte sykehus å holde lager av antidoter. Giftinformasjonssentralen anbefaler sykehus som ligger nær hverandre å samarbeide om lagerhold av de sjeldne og mindre akutt nødvendige antidotene. Undersøkelsen viser at enkelte sykehus allerede gjør dette. Rikshospitalet lagerholder for eksempel lite antidoter fordi Ullevål universitetssykehus mottar de dårligste forgiftningspasientene også i Helseregion Sør. Ved slikt samarbeid er det imidlertid viktig å være klar over hvor raskt antidot bør administreres, slik at man ikke risikerer å komme for sent i gang med behandling på grunn av transporttid. I de senere år er det blitt utviklet flere effektive antidoter. De som har anvendelse også utenfor forgiftningsmedisinen, som for eksempel nalokson og flumazenil, har så stor anvendelse at prisen fortsatt er relativt lav. Legemidler som kun brukes innen klinisk toksikologi, har så liten omsetning at prisen blir høy. Dette gjelder antidoter som for eksempel hydroksokobalamin, fomepizol og Vipera berus-antistoff. For å møte prisproblemet bør de regionale helseforetak vurdere et nasjonalt samarbeid om lagerhold av antidoter. Fordelene kan være optimalt lagerhold av antidoter ved de ulike sykehus og områder av landet og at sykehus kan samarbeide om innkjøp av antidoter, slik at man slipper unødig lagerhold av de dyreste antidotene ved mange sykehus.

Det er vanskelig å gjennomføre adekvate komparative studier mellom nye og gamle antidoter, som for eksempel mellom fomepizol og etanol ved metanol- og etylenglykolforgiftninger (8–10). Man må derfor leve med ekspertuttalelser om hvilke antidoter som bør foretrekkes, uten at dette alltid kan underbygges med harde vitenskapelige data.

Målsettingen for denne kartleggingsstudien og våre vurderinger har vært vanlig helseberedskap i Norge. Antidotberedskap for



«toksisk terror» og nasjonale krisesituasjoner kommer i tillegg til dette. Prioriteringen av slik beredskap er primært et politisk spørsmål.

### Konklusjon

En spørreundersøkelse blant norske sykehus viser at antidotberedskapssituasjonen i Norge ikke er tilfredsstillende. Det er behov for nasjonale retningslinjer på dette området, noe Giftinformasjonssentralen som rådgivende faginstans vil arbeide videre med i samarbeid med sykehusene, de regionale helseforetak og de sentrale helsemyndigheter.

### Litteratur

- Haines JA, Jacobsen D, Meredith T, Pronczuk de Garbino J. International programme on chemical safety – antidotes project. *Clin Toxicol* 1997; 35: 125–6.
- Pronczuk de Garbino J, Haines JA, Jacobsen D, Meredith T. Evaluation of antidotes: activities

of the international programme on chemical safety. *Clin Toxicol* 1997; 35: 333–43.

3. Jacobsen D, Frederichsen PS, Knutsen KM, Sørum Y, Talseth T, Ødegaard OR. Clinical course in acute poisoning: a prospective study of 1125 consecutively hospitalised adults. *Human Toxicol* 1984; 3: 107–16.

4. Ohbu S, Yamashina A, Takasu N. Sarin poisoning on Tokyo subway. *South Med J* 1997; 90: 587–93.

5. Giftinformasjonssentralens antidotliste, mars 2000. Oslo: Giftinformasjonssentralen, 2000.

6. Jacobsen D, Haines JA. The relative efficacy of antidotes: the IPCS evaluation series. *Arch Toxicol* 1996; (suppl 19): 305–10.

7. Karlson-Stiber C, Persson H. Antivenom treatment in Vipera berus envenoming – report of 30 cases. *J Intern Med* 1994; 235: 57–61.

8. Jacobsen D. New treatment for ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1999; 11: 879–81.

9. Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M et al. Fomepizol for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1999; 340: 832–8.

10. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizol for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001; 344: 424–9. ○