

Immi Irena Saarinen, Joonas Lehikoinen ja Maija Mikkola

## Sinnikkäästi suurentuneena pysynyt INR-arvo vaati kuukausien K<sub>1</sub>-vitamiinihoidon

Jyrsijämyrkyt ovat biosidejä, joilla pyritään hävittämään haitallisia jyrsijöitä esimerkiksi asumuksista ja maataloilta. Nykyisin EU:n alueella jyrsijämyrkyjen saatavuutta on rajoitettu, eikä rottien tuhoamiseen tarkoitettuja jyrsijämyrkyjä myydä enää kuluttajille. Monet jyrsijämyrkyt ovat varfariinijohdoksia eli niin sanottuja supervarfariineja, joiden voimakkuus voi olla varfariiniin verrattuna satakertainen. Ajoittain ihmiset altistuvat jyrsijämyrkyille, jotka voivat aiheuttaa vaikean ja pitkäkestoisen hyytymishäiriön. Kuvaamme potilastapauksen, jossa rotanmyrkyllä altistuneelle henkilölle kehittyi oireinen myrkytys.

Jyrsijät ovat vuosituhansia eläneet läheisesti ihmispopulaatioiden kanssa ja olleet merkittävässä roolissa tuholaisina ja tautien levittäjinä. Historian tunnetuimpiin pandemioihin kuulunut musta surmakin eli paiserutto (*Yersinia pestis*) levisi ihmisiin rottia isäntänään käyttäneiden kirppujen (*Xenopsylla cheopis*) välityksellä (1). Ymmärrettävästi jyrsijöitä on pyritty torjumaan monin keinoin.

Antikoagulantti varfariini otettiin käyttöön rotanmyrkkynä 1940-luvun lopulla (2). Sittemmin rottien kehittämä varfariiniresistenssi on johtanut niin kutsuttujen supervarfariinien käyttöönottoon (2). Supervarfariinit, kuten brodifakumi, difetialoni ja difenakumi, ovat varfariinista johdettuja K-vitamiinin antagonisteja, jotka kertyvät rasvakudokseen ja hakeutuvat maksaan hyvin tehokkaasti. Elimistöä poistuminen voi kestää kuukausia pitkän eliminaation puoliintumisajan ja mahdollisen 0-asteen kinetiikan vuoksi. Yliannostuksissa on kuvattu jopa 62 päivän puoliintumisaikoja. Niiden voimakkuus on jopa satakertainen varfariiniin verrattuna (3). Vaikutusmekanismi on varfariinia vastaava: vitamiini K-1,25 epoksidireduktaasin toiminnan estäminen johtaa K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden (II, VII, IX, X, C-proteiini, S-proteiini ja Z-proteiini) valmistamisen pysähtymiseen. Siksi vaikutukset tulevat esiin vasta elimistön valmiiden hyytymistekijöiden kuluttua loppuun.

INR-arvon (international normalized ratio) ja plasman tromboplastiiniajan (P-TT) muutokset ilmaantuvat yleensä vasta 24–48 tunnin aikana altistumisesta, eikä tätä aiemmin myöskään verenvuotohäiriön oireita ole havaittavissa (4).

Supervarfariinit imeytyvät tehokkaasti ruuansulatuskanavasta, mutta myös ihon ja hengitysteiden kautta tapahtuva imeytyminen voi olla riittävä altisteen määrästä ja kestosta riippuen (5). Myrkytyksen yleisimpiä oireita on kuvattu **TAULUKOSSA 1** (6). Suurin osa rotan-

**TAULUKKO 1.** Yleisimpiä kirjallisuudessa esitettyjä supervarfariinimyrkytyksen oireita ja niistä potilaallemme esiintyneet. Oireet ovat epäspesifisiä ja tyypillisiä myös muille vuotoherkkyyttä lisääville hyytymishäiriöille (6).

Oireet	Potilaamme oireet
Nenäverenvuoto ja ienvuodot	
Hematoomat ja haavavuodot	
Veriulosteet	
Hematuria	x
Vatsa- ja kylkikivut	x
Runsaat kuukautiset	
Anemia	x
Aivo- ja aivokalvoverenvuodot	
Takykardia ja takypnea	
Kuume	
Väsymys, päänsärky, kouristukset	
Muut elin- ja ontelovuodot	

**TAULUKKO 2.** Potilaan laboratoriotutkimusten tuloksia sairaalaan saapuessa ja sairaalahoidon aikana. Poikkeavat hyyttymistutkimusten tulokset näkyvät taulukossa korostettuina.

Laboratorio-tutkimus	Hoitoon hakeutuessa	Hoidon aloituksen jälkeen	Viiteväli
B-Leuk (x10 <sup>9</sup> /l)	9,4	4,0	3,4–8,2
B-Eryt (x10 <sup>12</sup> /l)	4,04	3,83	4,25–5,70
B-Hb (g/l)	130	122	134–167
B-Hkr	0,38	0,37	0,39–0,50
E-MCV (fl)	95	96	82–98
E-MCH (pg)	32	32	27–33
E-RDW (%)	15	15	< 14
B-Trom (x10 <sup>9</sup> /l)	372	454	150–360
P-CRP (mg/l)	19	4	< 5
P-Krea (mmol/l)	47	47	60–100
P- INR	> 10,0	2,7	0,7–1,2*
P-TT (%)	–	15	70–130
P-APTT (s)	–	46	28–37
P-FII (%)	–	20	68–144
P-FVII (%)	–	26	76–170
P-FIX (%)	–	27	70–140
P-FX (%)	–	14	79–146
P-FVIII (%)	–	145	60–160
P-FXI (%)	–	102	60–120
P-FXII (%)	–	72	60–150
P-FXIII (%)	–	171	76–156
U-Eryt (x10 <sup>6</sup> /l)	> 520 (< 20)	90	< 20

\*Antikoagulaatiohoitoa saamattomalla terveellä henkilöllä

myrkytys aiheuttamista ihmiskuolemista aiheutuu källonsisäisistä verenvuodoista (2).

## Oma potilas

Alle 60-vuotias maanviljelijä oli ollut sairaalahoidossa loppukeuhkiaan aikana keuhkokuumeen ja keuhkoveritulpan vuoksi. Infektiota lukuun ottamatta ei havaittu muita altistavia tekijöitä veritulpan. Potilaalle oli hoitosuositusten mukaisesti aloitettu apiksabaani 5 mg kahdesti päivässä kuuden kuukauden ajaksi. Hoitojakson aikana potilaan INR-arvo oli ollut normaali.

Kolme kuukautta myöhemmin potilas joutui uudelleen sairaalahoitoon vatsakipujen vuoksi. Työdiagnoosina pidettiin munuaisaltaan tulehdusta, ja potilas ohjautui aluksi jatkohoitoon kirurgian vuodeosastolle. Lisäksi todettiin verivirtsaisuutta ja lievää anemiaa, jonka vuoksi myös veren hyyttymisen seulontakokeet tarkistettiin. Yllättäen potilaalla todettiin vaikea hyyttymishäiriö: INR-

arvo oli mittaamattoman suuri, ja tarkemmassa selvityksessä todettiin K<sub>1</sub>-vitamiiniriippuvaisten hyyttymiskijöiden vajaus (TAULUKKO 2).

Potilas sai kerta-annoksen 10 mg fytomenadionia (synteettinen K<sub>1</sub>-vitamiini) suonensisäisesti, jonka jälkeen INR-arvo pieneni merkittävästi seuraavaan aamun mennessä. INR-arvo nousi kuitenkin nopeasti uudelleen, kun lääkkeen antaminen lopetettiin. INR pysyi suurena myös, kun sama K<sub>1</sub>-vitamiiniansos annosteltiin suun kautta. Useiden päivien suonensisäisen K<sub>1</sub>-vitamiinihoidon aikana INR-arvo pysytteli normaalin tuntumassa.

Apiksabaani oli luonnollisesti tautotettu jo hoitojakson alkuvaiheessa. Potilaalla itsellään ei ollut koskaan ollut varfariinilääkitystä, ja hän asui yksin, joten sekaan nusta lääkityksessä ei pidetty todennäköisenä. Potilas oli hyvin laiha, ja hänen ruokavalionsa oli erittäin suppea, mutta aliravitsemukseen viittaavia vitamiinipuu-toksia ei kuitenkaan todettu. Maksan vajaatoimintaan tai syöpään viittaavaa ei myöskään laboratorio- ja kuvantamistutkimuksin tullut esille. Huomio kiinnittyi erityisesti siihen, että INR ei normalisoitunut pysyvästi suurilla yksittäisillä K<sub>1</sub>-vitamiiniansoksilla vaan edellytti vitamiinin päivittäistä jatkuvaa annostelua.

Vaikka potilaan maatilalla ei ollut enää vuosiin ollut käytössä jyrksijämyrkyjä, päädyttiin potilaan verestä määrittämään rotanmyrkyä käytettävien yhdisteiden pitoisuudet Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) oikeustoksikologian yksikössä. Tulokset saatiin noin kolmen viikon kuluttua, ja ne vahvistivat myrkytyspäilyn: potilaan verestä löytyi difenakumia (pitoisuus oli 58 mg/l), joka kuuluu supervarfariineihin.

Hoitona potilas sai synteettistä K<sub>1</sub>-vitamiinia sairaalajakson ajan suonensisäisesti ja kotiutumisen jälkeen suun kautta. Vuorokausiannokseksi vakiintui 20 mg. INR-arvo vaihteli jonkin verran hoidon ensimmäisten kuukausien aikana (vaihteluväli 1,5–2,7) ja myöhemmin, kun keuhkoembolian toteamisesta oli kulunut yli kuusi kuukautta, INR-arvon sallittiin pienentyä normaalsiksi. Suuria INR-arvoja (6–10) havaittiin vain sairaalahoidon alkupäivinä ennen myrkytyspäilyn heräämistä, kun K<sub>1</sub>-vitamiinin anto ei vielä ollut säännöllistä. Hoito jatkui kokonaisuudessaan 215 päivää, kunnes hyttymisarvot korjaantuivat pysyvästi eikä difenakumia ollut enää havaittavissa potilaan veressä.

Difenakumin tarkka alkuperä ei koskaan selvinnyt, mutta altistumislähteeksi epäiltiin maaperää tai kaivo-vettä. Myrkytys tarkka ajankohta ei ole tiedossa, mutta todennäköisesti altistuminen myrkyllä on tapahtunut keuhkoveritulpan toteamisen jälkeen, sillä keuhkoveritulpan toteamisajankohtana INR-arvo oli täysin normaali.

## Pohdinta

Vaikka jyrksijämyrkyjen käytön rajoitukset ovat johtaneet niiden huomattavasti tarkempaan

valvontaan ja vähäisempään käyttöön, löytyy elinympäristöstämme edelleen huomattavia määriä jyrksijämyrkkyyä. Koivisto ym. tutkivat jyrksijöitä ravintonaan käyttävien villieläinten ja lintujen maksakudoksen jyrksijämyrkkypitoisuuksia Suomessa (7). Tutkijat totesivat, että 82 %:ssa näytteistä havaittiin jyrksijämyrkkypitoisuuksia, ja näistä näytteistä 42 %:ssa havaittiin difenakumia.

Vuonna 2019 Myrkytystietokeskuksesta tiedusteltiin jyrksijämyrkyistä 56 kertaa (0,2 % kaikista varsinaisista myrkytystiedusteluista). Suurin osa tiedusteluista koski lapsia ja nuoria (54 %) (8). Näin ollen hoitoa vaativien myrkytysten harvinaisuudesta huolimatta myrkytusepäilyjä maassamme on vuosittain kuitenkin useita. Tietoa todennetuista rotanmyrkyjen aiheuttamista myrkytyksistä Suomessa ei tietävästi ole saatavilla.

Supervarfiinien aiheuttamien myrkytysten seurauksista saatiin valitettavaa näyttöä vuonna 2018 Yhdysvalloissa, kun yli 300 ihmistä altistui tahattomasti rotanmyrkyille, joita oli lisätty synteettisten kannabinoidien joukkoon. Myrkytusepidemian seurauksena kuoli ainakin seitsemän ihmistä (9). Tarkasti ei tiedetä, minkä vuoksi kannabinoideja on ”jatkettu” rotanmyrkyillä, mutta erään tapausselostuksen perusteella potilas ilmoitti tavoitteekseen parantaa synteettisten kannabinoidien euforisia vaikutuksia (10).

Supervarfiinimyrkytysten hoidossa sovelletaan vastaavia periaatteita kuin varfiiniliannosten hoidossa. Mikäli akuutti myrkytys on tapahtunut muutaman tunnin aikana, suositellaan suun kautta annettavaa lääkehiiltä. Jos 48 tunnin kuluttua altistuksesta INR on normaali, ei verenvuotohäiriön kehittymisen riskiä ole. Jos INR on pienempi kuin 4 eikä potilaalla ole vuoto-oireita, riittää hoidoksi tilanteen seuranta. Jos INR on suurempi kuin 4 ilman komplikaatioita, suositellaan aloittamaan hoidoksi K<sub>1</sub>-vitamiini 10 mg/vrk, tarvittaessa annosta suurentaen. Hoidon tavoitteena on INR-arvo 1,5–3. Tärkeää on huomioida, että K<sub>1</sub>-vitamiinihoidon tarve ja seuranta saattavat kestää useita kuukausia. Pienet ulkoiset vuodot edellyttävät suuremman K<sub>1</sub>-vitamiinin aloitusannoksen käyttöä (15–600 mg/vrk) (11).

Mikäli potilaalla on akuutti merkittävä vuoto, suositellaan INR-arvosta riippumatta hoidoksi protrombiinikompleksikonsentraattia (PCC; 25–50 IU/kg), jääplasmaa (1–2 yksikköä) ja K<sub>1</sub>-vitamiinia (0,3 mg/kg). Lisäksi huolehditaan tarvittavista tukihoidoista, verituohteista ja vuodelevosta (11). Hemodialyysistä ei ole supervarfiinimyrkytysten hoidossa selvää näyttöä (12). Kolestyramiini saattaa nopeuttaa supervarfiinien eliminoitumista pienen tutkimusaineiston perusteella (13), mutta sen käyttö ei ole vakiintunutta.

## Lopuksi

Jyrksijämyrkyjen aiheuttamat vakavat myrkytykset ovat Suomessa harvinaisia. Suurimmassa osassa epäiltyjä altistuksia kohteena on lapsi, ja suurin osa myrkytusepäilyistä liittyy nykyisin pienempien jyrksijöiden eli hiirten torjumiseen käytettäviin jyrksijämyrkkyyihin, joita myös kulluttajat voivat yhä ostaa kaupoista. Näissä käytetään samoja supervarfiineja, mutta selvästi pienempinä pitoisuuksina kuin ammattilaisten käyttöön tarkoitetuissa valmisteissa. Vuotooireisen potilaan tutkimukset voivat paljastaa hyytymishäiriön, jonka jatkoselvittelyitä tehdessä on hyvä pitää mielessä myös harvinaisemmat syyt – ja tarvittaessa tutkia nekin. ■

**IMMI IRENA SAARINEN, LL, infektiosairauksiin erikoistuva lääkäri**  
jatko-opiskelija, Turun yliopisto  
PHHYKY, sisätaudit

**JOONAS LEHIKONEN, LL, neurologiaan erikoistuva lääkäri**  
jatko-opiskelija, Helsingin yliopisto  
HUS Aivokeskus, Meilahden sairaala

**MAIJA MIKKOLA, LL, hematologian erikoislääkäri, ylilääkäri**  
PHHYKY, hematologian poliklinikka

**TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT**  
Tuomas Lilius ja Pirkko Kriikku

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Jussi Naukkarinen

**SIDONNAISUUDET**  
Immi Saarinen: Luottamustoimet (NLY, SLL), muut sidonnaisuudet (Suomen kulttuurirahaston Päijät-Hämeen rahaston työskentely-apuraha, Ida Montin säätiön kannustusapuraha, Päijät-Hämeen lääkäriseuran stipendi)

Joonas Lehtonen: Ei sidonnaisuuksia

Maija Mikkola: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Amgen, BMS, Gilead, Pfizer, Sanofi, Roche, Takeda), muut sidonnaisuudet (Amgen)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Meerburg BG, Singleton GR, Kijlstra A. Rodent-borne diseases and their risks for public health. *Crit Rev Microbiol* 2009;35:221–70.
2. King N, Tran MH. Long-acting anticoagulant rodenticide (superwarfarin) poisoning: a review of its historical development, epidemiology, and clinical management. *Transfus Med Rev* 2015;29:250–8.
3. Bruno GR. Long-acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med* 2000;36:262.
4. Yip L. Anticoagulant rodenticides. Kirjassa: Dart RC, toim. *Medical Toxicology* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004, s. 1497.
5. Park J. Can we more efficiently save patients with vitamin K-dependent coagulopathy caused by superwarfarin intoxication? *Korean J Intern Med* 2014;29:430–3.
6. Dart RC, toim. *Medical Toxicology* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004.
7. Koivisto E, Santangeli A, Koivisto P, ym. The prevalence and correlates of anticoagulant rodenticide exposure in non-target predators and scavengers in Finland. *Sci Total Environ* 2018;642:701–7.
8. Myrkytystietokeskuksen vuositalasto 2019. Helsinki: HUS Myrkytystietokeskus 2019.
9. Arepally GM, Ortel TL. Bad weed: synthetic cannabinoid-associated coagulopathy. *Blood* 2019;133:902–5.
10. Shahid Z, Kalayanamitra R, Hanafi M, ym. Sugar, spice, and bleeding. *Cureus* 2019;11:e4437.
11. Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, ym. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicol (Phila)* 2007;45:1.
12. Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. Anticoagulant rodenticides. *Toxicol Rev* 2005;24:259.
13. Renowden S, Westmoreland D, White JP, Routledge PA. Oral cholestyramine increases elimination of warfarin after overdose. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:513.