

Antidoti nei Servizi di Medicina d'Urgenza

P Cremonesi, D Pierluigi, E Obinu

*Struttura complessa di Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza
E.O. Ospedali Galliera
Genova*

Definizione

Antidoto è il trattamento delle intossicazioni acute che, insieme ad altre terapie di supporto e mediante un meccanismo specifico od aspecifico prevengono l'assorbimento ed aumentano l'eliminazione dei veleni impedendo l'azione lesiva sui parenchimi od alterazioni funzionali (Bozza-Marubini et al,1987).

Secondo l'ultima lista dell'International Programme for Chemical Safety (IPCS) vengono considerati antidoti un'ampia varietà di sostanze ad efficacia variabile, in grado di contrastare l'azione tossica di uno specifico xenobiotico [1].

Introduzione

La conoscenza degli antidoti e veleni risale già a 3000 anni fa sotto forma di leggenda o descritti come strumento terapeutico; la loro importanza è stata tale che nel corso dei secoli sino ai giorni nostri, mediante esperimenti su animali [2] sono state individuate una serie di sostanze realmente efficaci [3] nel trattamento delle intossicazioni acute.

Non esistono tuttavia antidoti specifici per ogni veleno e quindi il primo trattamento è sempre basato sulla terapia sintomatica.

Spesso si utilizza il termine "Antidoti" in modo generico ma è più corretto distinguerli nelle seguenti categorie:

- a) antidoti specifici sostanze con meccanismo d'azione mirato per un determinato agente tossico, es. naloxone
- b) agenti usati per prevenire l'assorbimento di sostanze tossiche nel tratto gastrointestinale, es. carbone vegetale attivato
- c) agenti usati per prevenire l'assorbimento percutaneo e/o lesioni cutanee, es. Ca gluconato gel
- d) emetici, es. ipecacuana
- e) catartici e fluidi per lavanda gastrica, es. magnesio solfato
- f) agenti per modificare il pH delle urine, es. sodio bicarbonato

Oggi si conoscono molte sostanze utili che agiscono con meccanismi d'azione più o meno specifici tuttavia qualunque sia il meccanismo d'azione, lo scopo dell'antidoto è quello di risolvere un'intossicazione acuta migliorandone la prognosi.

In questi ultimi decenni casistiche italiane e statunitensi dimostrano che tale patologia è diventata sempre più frequente nei P.S. e nei dipartimenti di medicina ed accettazione d'urgenza [4, 5, 6] e che pertanto l'utilizzo corretto nei modi e nei tempi di un antidoto è importante per diminuire la morbilità e la mortalità di un paziente. Da ciò ne deriva la necessità di un'adeguata preparazione per migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico e di linee guida per le corrette indicazioni e controindicazioni all'uso di antidoti e sulla loro disponibilità nei servizi di P.S.

A tale scopo sono state proposte liste di farmaci revisionate ed aggiornate nel corso degli anni.

Da ricordare la lista di sostanze pubblicate 1984 dal Regno Unito dal Department of Health and Social Security [7], e la Welsh Health Circular List A and B del 1986 nel Galles [8].

Significativi suggerimenti riguardanti l'uso, l'utilità, la disponibilità e la gestione degli antidoti, sono stati apportati nella lista pubblicata nel 1993 dall'International Programme on Chemical Safety (IPCS) [9].

Il riferimento normativo europeo più importante è però rappresentato dalla Risoluzione del Consiglio e dei rappresentanti dei Governi degli Stati Membri della CEE del 3 dicembre 1990 (90/C 329/03).

Si tratta di una lista indicativa degli antidoti che dovrebbero essere disponibili in ambito regionale e nazionale, identificata sulla base di evidenze cliniche ed epidemiologiche più recenti e basata sull'efficacia e sull'urgenza di impiego.

Questi farmaci, che dovrebbero essere disponibili presso tutti i servizi di P.S. oppure reperibili entro due ore o in un lasso di tempo non superiore a sei ore presso ospedali centralizzati o i centri antiveleni, vengono anche classificati in base al loro meccanismo d'azione.

Questa lista che avrebbe dovuto essere aggiornata ogni due anni di fatto non è più stata modificata dopo la sua pubblicazione.

Di seguito riportiamo un elenco indicativo di antidoti che dovrebbero essere disponibili in base all'urgenza di impiego derivato dalla Risoluzione CEE 90/C 329/03 del 3/12/1990 (Tabella 1).

Stoccaggio degli antidoti

Tra tutti gli antidoti, di importanza fondamentale in quanto rappresentano l'unico provvedimento terapeutico in grado di modificare l'outcome del paziente, sono l'Fab antidigitale, l'ossigeno, l'idrossicobalamina, la N-acetilcisteina, il glucagone, il dantrolene, l'atropina e la pralidossina quest'ultimo deve soprattutto essere presente nei reparti di rianimazione in quanto la sua somministrazione deve proseguire anche per alcune settimane a seconda del tipo di intossicazione.

Per alcuni di questi farmaci essendo già utilizzati nella pratica clinica, la loro reperibilità non risulta problematica; per altri invece essendo l'uso antidotico subordinato oltre al tipo di farmaco anche alla dose somministrata risulta spesso difficile essere provvisti di una scorta adeguata.

Tabella 1. Elenco indicativo di antidoti derivato dalla Risoluzione CEE 90/C 329 329103 del 3/12/1990

Efficacia		Disponibilità in base all'urgenza di impiego	
Efficaci ed essenziali	1	Disponibile entro 30'	A.
Efficacia da dimostrare	2	Disponibile entro 2 ore	B.
Utilità ed efficacia dubbia	3	Disponibili entro 6 ore	C.

Categoria A Immediatamente disponibile (entro 30')

Carbone attivato (1)	Dimeticone (2)
Atropina (1)	Ipecacuana (2)
Ossigeno (1)	Sodio tiosofato (1)
Idrossicolbalamina (1)	Blu di metilene (1)
Naloxone (1)	Fisostigmia (2)
Dandrolene (1)	Dicobalto edetato (2)
Etanolo (1)	Terra di fuller (2)
Glucagone (1)	Nitrito di sodio (1)
Fab anti digitale (1)	Sodio bicarbonato (1)
Diazepan (2)	Piridossina (2)
Nitrito di sodio	Solfato di Protamina
Nitrito di amile	4-Dimetillamminofenolo
Tiosolfato di sodio	Difenidramina
Solfato di sodio	Acido folinico
Amido	Gel di gluconato di Calcio
	PEG 400

Categoria B Disponibile entro 2 ore

Magnesio solfato (2)	Acido folico (1)
Sodio solfato (2)	Blu di Prussia (1)
Deferossamina (1)	Metionina (1)
Flumazenil (1)	Neostigmia(1)
Mannitolo (2)	Succimer (DMSA)
Pralidossima 1)	Benzilpenicillina
Altri chelanti (1-2)	Cacio Edetato diSodico
N-acetilcisteina (1)	Dimercaprolo
Piridossina	Fitomenadione
Silibinina	Mannite
	Cloruro di ammonio

Categoria C Disponibile entro 6 ore

Penicillamina (1)	Vitamina K (3)
Pseudocolinesterasi sieriche umane (2)	Sieri antitossine (1-3)
FAB antiviperica (1)	Siero antitossinico (1)
Ossigeno iperbarico	Ca edta sodico (2)

A questo proposito la letteratura, mettendo a confronto varie realtà nazionali ed internazionali riporta studi che dimostrano che la disponibilità degli antidoti, fatta eccezione per gli antidoti di uso frequente (naloxone, flumazenil, atropina) non sempre risulta adeguata e molto spesso, lo stoccaggio è risultato insufficiente sia per quantità che per tipo, a sopperire le richieste necessarie a coprire i casi di intossicazione acuta che si sono presentati, mettendo così a repentaglio la sopravvivenza del paziente intossicato [10, 11, 12, 13, 14].

Questi lavori hanno inoltre dimostrato che questa problematica era presente anche negli ospedali più grandi che pur avendo un approvvigionamento più fornito dei piccoli, lo stoccaggio risultava tuttavia essere quantitativamente insufficiente anche per il trattamento di un solo paziente adulto.

Ciò dipende dal fatto che queste sostanze, non sono sempre facilmente reperibili da parte della farmacia; quando si trovano in commercio in Italia, a volte, il confezionamento ed il dosaggio non corrispondono a quelli richiesti per la terapia antidotica, inoltre molti antidoti hanno un periodo di validità limitato nel tempo per cui vanno frequentemente sostituiti senza essere stati utilizzati e spesso hanno anche un costo elevato, in particolare quelli di ultima generazione (es. Frammenti anticorpali FAB).

La programmazione delle scorte ospedaliere è resa ancora più difficoltosa in quanto influenzata da una serie di fattori (epidemiologia, collocazione, rischi ambientali, ect) oltre a dover tener conto della possibilità dell'utilizzo relativamente raro di alcuni antidoti.

Pertanto non essendo sempre facile soddisfare pienamente le richieste di sostanze antidotiche in caso di intossicazioni sia in termini di efficacia che d'urgenza di impiego, ne deriva la necessità di linee guida per lo stoccaggio di farmaci sia a livello quali che quantitativo e che tenga anche conto della disponibilità temporale.

Da ciò ne deriva ancora un volta quanto sia importante la collaborazione con i Centri Antiveneni per migliorare la gestione di queste sostanze.

La nostra esperienza

Pur essendo la nostra casistica ancora giovane, tuttavia dal punto di vista eziologico, della tipologia e delle circostanze dell'intossicazione, risulta perfettamente in linea con i vari studi internazionali e nazionali.

Anche per noi come per le altre realtà, la maggioranza delle intossicazioni acute era legata ad over dose da benzodiazepine, alcool, ad incidenti domestici, sovradosaggio farmacologico, rari i casi di morso di vipera in cui però non è stata resa necessaria la somministrazione del siero; anche noi abbiamo utilizzato come trattamento antidotico i farmaci di più comune e frequente reperibilità.

Il nostro stoccaggio, tuttavia, avviene in maniera conforme ai CAV accreditati ufficialmente presso l'Istituto Superiore di Sanità, ed in particolare il nostro riferimento è il Centro Antiveneni di Pavia (CNIT).

Il CNIT ha elaborato una lista di antidoti (esclusi antidoti per veleni di serpenti od altri animali non presenti in Italia e di rarissimo utilizzo) con indicazione alla disponibilità in base all'urgenza d'impiego al grado di priorità, alle principali indicazioni d'uso ed alla stima del fabbisogno.

Lo stoccaggio che è stato stimato sulla base del fabbisogno annuale massimo per una regione di circa 8-10 milioni di abitanti mediante dati epidemiologici nazionali deve essere ovviamente corretto in base alla realtà locale di ogni struttura ospedaliera

Non avendo noi ancora uno storico sufficiente cui poter fare riferimento, pur tenendo conto anche dei costi, abbiamo cercato di fornire il nostro armadio antidoti con una quantità che ci permetta di coprire il fabbisogno di circa tre giorni.

La farmacia ospedaliera provvede al reperimento degli antidoti necessari anche quando si tratta di farmaci non commercializzati in Italia ma noi abbiamo centralizzato la raccolta e nel caso di necessità dispensiamo i farmaci agli altri reparti od ospedali.

Data l'importanza e soprattutto l'eterogeneità eziologica della patologia, per una corretta applicazione diagnostica terapeutica del paziente intossicato, stiamo provvedendo anche alla formazione del personale medico ed infermieristico mediante corsi di A-B Tox.

Al momento il 60% del personale è già stato formato, il resto, come previsto dal programma di formazione per la certificazione di qualità, avverrà entro la fine del 2005.

Per i casi più complicati comunque facciamo sempre riferimento al CAV di Pavia con cui il nostro Ospedale ha stipulato una convenzione.

Abbiamo inoltre provveduto alla preparazione di schede di triage per il paziente intossicato e stiamo provvedendo ad un percorso dedicato.

Per un più corretto inquadramento ci avvaliamo di una rete di collaboratori esterni (erpetologo, botanico, etc).

All'interno del nostro P.S. sono stati prodotti inoltre protocolli per il trattamento di intossicazioni nei scenari di bioterrorismo ed in particolare per il trattamento dei gas nervini.

Conclusioni

Nelle intossicazioni acute pur essendo il naloxone, l'atropina ed il flumazenil i farmaci più comunemente usati, tuttavia è dimostrato che l'immediata disponibilità di antidoti specifici, l'adeguato fabbisogno e quindi la rapida somministrazione dei farmaci salvavita meno frequentemente utilizzati, migliorano la prognosi del paziente intossicato.

I costi proibitivi di alcuni farmaci importati dall'estero lo scarso utilizzo e soprattutto la rapida scadenza sono da ostacolo per un adeguato stoccaggio ed è pertanto utile seguire le linee guida di CAV accreditati.

È evidenza clinica che anche un uso più appropriato degli antidoti da parte del personale è importante per il trattamento dell'intossicazione acuta è per questo che è necessario seguire le indicazioni dei Centri Antiveneni e formare adeguatamente i medici e gli infermieri che operano nell'urgenza mediante corsi dedicati

Bibliografia

1. Jacobsen D. The relative efficacy of antidotes: the IPCS evaluation series. *Arch Toxicol Suppl.* 1997; 19: 305-310.
2. Jacobsen D. The relative efficacy of antidotes. *Clinical Toxicology* 1995; 33 (6): 705-708
3. Pronczuck de Garbino J. Evolution of therapy in recent decades. Proceedings of the 1996 EUROTOX Congress Meeting Held in Alicante, Spain, September 22-25, 1996
4. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 4th edition, East Norwalk, Connecticut, Appleton&Lange, 1990
5. Regione Lombardia Assessorato alla Sanità: Rilevazione di accettazione/dimissione ospedaliera Diagnosi per età e sesso di pazienti dimessi dal 01/01/88 al 31/12 /1998. Dati relativi a tutti i ricoveri.
6. Ministero della Sanità: Compendio delle relazioni annuali armonizzate dei Centri Antiveleni Italiani per l'anno 1993 (ai sensi della risoluzione CEE 90/c 329/03)
7. Meredith T, Caisley J, Volans G. Emergency drugs: agents used in the treatment of poisoning. *BMJ* 1984; 289: 742-748.
8. Welsh Health Circular. WHC (86)11, WHC(FP) (86)12, Welsh Office, 1986
9. Pronczuck de Garbino J, Haines JA, Jacobsen D, *et al.* Evaluation of antidotes: activities of the International Programme on Chemical Safety. *Clin Toxicol* 1997; 35 (4): 333-343.
10. Woolf AD, Chrisanthus K. On-site availability of selected antidotes: results of a survey of Massachusetts hospitals. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 62-66.
11. Nogué S, Soy D, Munné P, Millà J. Antidotes: Availability, Use and Cost in Hospital and Extra-Hospital Emergency Services of Catalonia (Spain). Proceedings of the 1996 EUROTOX Congress Meeting Held in Alicante, Spain, September 22-25, 1996.
12. Higgins MA, Evans R. Antidotes-inappropriate timely availability. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 485-488.
13. Juurlink DN, McGuigan MA, Paton TW, Redelmeier DA. Availability of antidotes at acute care hospitals in Ontario. *CMAJ.* 2001; 165: 27-30.
14. Fiumalbi E, Rinaldi M. Disponibilità degli antidoti: confronto fra diverse realtà. Sifo-Toscana, Servizio Farmaceutico AUSL Pistoia, U.O. Farmacia Ospedaliera, AUSL Massa e Carrara Venezia 2003.

be of course seriously considered.