



Università degli Studi di Pavia  
Dipartimento di Medicina Interna e  
Terapia Medica



Società Italiana  
di Tossicologia

Con il patrocinio di  
*Under the Auspices of*

Dipartimento della Protezione Civile - Presidenza del Consiglio dei Ministri  
Ministero della Salute  
Società Italiana di Medicina d'Emergenza - Urgenza (SIMEU)  
Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)  
Società Italiana di Farmacologia (SIF)  
Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Pavia  
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri - Pavia

## Antidotes in Depth 2004 and NBCR Emergencies Clinical and Public Health Issues

International Continuing Education Course  
in Clinical Toxicology

Pavia, 26-28 Settembre 2004

Collegio Nuovo  
Via Abbiategrasso, 404  
Pavia

## **Gli antidoti nella pratica clinica: lo scenario italiano**

Raffaella Butera, Ilaria Zavattaro, Luigi Manzo

*Servizio di Tossicologia*

*Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica  
IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi di Pavia  
Pavia*

Gli antidoti sono a tutti gli effetti farmaci, ai quali vengono oggi richieste prove di efficacia e sicurezza per il loro corretto impiego nella terapia delle patologie umane. Alcuni antidoti vengono comunemente usati nella pratica clinica ed i loro effetti terapeutici e collaterali sono ampiamente conosciuti. Altri sono invece di raro utilizzo, e la loro esistenza e disponibilità è spesso misconosciuta, nonostante costituiscano veri e propri farmaci salvavita.

### La pratica clinica

Il corretto impiego degli antidoti nella pratica clinica scontra con alcune caratteristiche peculiari (ma non esclusive) delle intossicazioni acute. In primo luogo occorre considerare che le intossicazioni acute sono nella maggior parte dei casi patologie rare. L'intossicazione acuta non è infatti un'unica entità nosologica: quando si considerano i casi di effettiva intossicazione dovuta ai singoli agenti eziologici - che configurano quindi patologie precise - il tasso di incidenza è ampiamente inferiore al valore di 5 casi ogni 10.000 abitanti previsto dalle vigenti normative in tema di malattie rare. Per contro, a differenza delle patologie rare con caratteristiche di cronicità, il decorso clinico delle intossicazioni è caratterizzato dai tempi dell'urgenza: ciò non consente di far afferire il paziente a centri specializzati dove siano pienamente disponibili sia la diagnostica che la terapia del caso.

Dal punto di vista terapeutico, la rarità di osservazione di alcune intossicazioni si traduce in una mancanza di esperienza specifica che non consente di modulare in modo ottimale la terapia. La mancanza di criteri prognostici validati su un congruo numero di casi rende talora incerta la valutazione della gravità del quadro clinico e/o della sua possibile evoluzione, con possibile ritardo nell'attuazione della terapia antidotica. In altri casi invece ciò si traduce in un uso "precipitoso" dell'antidoto per sovrastima della gravità dell'intossicazione [1]. Infine, la mancanza di diagnostica specifica conduce a trattamenti "alla cieca" che possono poi rivelarsi non necessari [2].

Occorre inoltre considerare che le manifestazioni di alcune intossicazioni acute ricalcano quadri clinici estremamente familiari ai medici dell'urgenza: può quindi prevalere la tendenza a ricorrere alle misure terapeutiche impiegate abitualmente. Queste possono tuttavia rivelarsi scarsamente efficaci nelle patologie da causa tossica, dove entrano in gioco meccanismi fisiopatologici differenti, contrastabili efficacemente solo con l'impiego di antidoti specifici [3].

Da ultimo, l'inadeguatezza della dotazione di antidoti nei servizi di emergenza-urgenza non facilita la corretta gestione dei pazienti intossicati. La carenza di antidoti non è solo legata alla rarità di impiego, al costo o alla loro difficile reperibilità (es. farmaci solo disponibili all'estero, galenici senza autorizzazione all'immissione in commercio, AIC): antidoti di basso costo e comune impiego (es. naloxone, carbone vegetale attivato) sono talora assenti nell'armadio antidoti dei servizi d'urgenza [4], mentre sono disponibili molecole il cui impiego in tossicologia clinica è del tutto inefficace e inutile.

### Status registrativo degli antidoti in Italia

Al fine di analizzare lo status registrativo degli antidoti in Italia, è stata effettuata una revisione di tutte le molecole proposte negli ultimi decenni per il trattamento delle intossicazioni acute.

#### *Materiali e Metodi*

Sono state esaminate le liste di antidoti riportate in fonti rilevanti dal punto di vista normativo e scientifico; è stata effettuata una ricerca bibliografica in Medline per identificare eventuali nuove molecole non riportate nella documentazione sopra citata; sono stati infine esaminati gli elenchi di usuale consultazione relativi ai medicinali in commercio in Italia, ricercando le molecole aventi come classificazione anatomica-terapeutica-chimica (ATC) i codici V03AB, V03AC e V03AF, nonché i principi attivi delle specialità medicinali contenenti nelle indicazioni terapeutiche un riferimento al trattamento delle patologie da tossici esogeni. Dall'integrazione delle diverse liste di antidoti così ottenute è stato quindi stilato l'elenco di molecole oggetto dello studio. La revisione dei testi di riferimento in ambito tossicologico e della letteratura biomedica più recente ha consentito di distinguere (i) gli antidoti utilizzati nella pratica clinica e (ii) le molecole proposte per uso antidotico ma attualmente non utilizzate come antidoti nel trattamento delle intossicazioni acute. Non sono stati considerati tra gli antidoti i farmaci di uso sintomatico.

#### *Risultati*

Sono state identificate 149 molecole utilizzate in tossicologia clinica e/o proposte per l'uso antidotico. Nei documenti tecnico-scientifici e/o in Medline sono stati identificati 122 antidoti. Di questi, 64 molecole sono utilizzate attualmente nella pratica clinica; 58 molecole invece - allo stato attuale delle conoscenze - risultano antidoti obsoleti o farmaci di normale utilizzo come sintomatici. La consultazione degli elenchi ufficiali ha consentito di identificare 67 principi attivi con ATC e/o con indicazioni terapeutiche riferibili all'uso antidotico. Di queste, 28 sono utilizzate nella pratica clinica; le

rimanenti 39 molecole non trovano impiego per il trattamento delle intossicazioni acute, quand'anche registrate per questa indicazione (Figura 1).

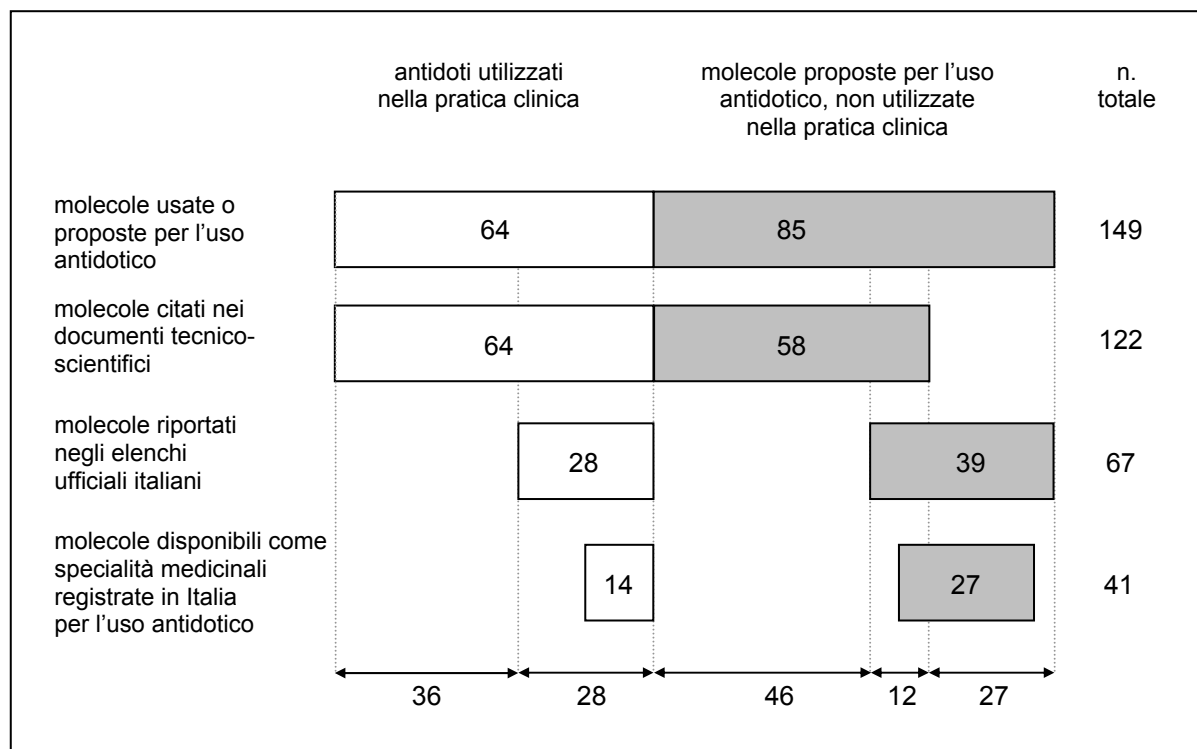


Figura 1. Molecole utilizzate in tossicologia clinica e/o proposte per l'uso antidotico: status registrativo in Italia.

Limitando l'analisi alle 64 molecole di corrente impiego clinico, emerge che:

- 14 antidoti sono disponibili in Italia come specialità medicinali registrate per l'uso antidotico; tra queste, solo per 5 molecole il foglietto illustrativo riporta indicazioni terapeutiche complete e posologia corretta per l'impiego antidotico
- 16 molecole sono registrate come specialità medicinali o come generici, ma nelle indicazioni terapeutiche non è fatta menzione del loro uso antidotico
- 10 molecole sono invece prodotte esclusivamente come galenici industriali che a tutt'oggi non sono muniti di foglietto illustrativo e quindi non hanno indicazioni terapeutiche precise;
- 4 antidoti, disponibili come galenici, non hanno AIC e sono quindi prodotti solo su prescrizione medica (alcol etilico, amile nitrito, blu di metilene, fisostigmina)
- 11 molecole sono disponibili solo all'estero; di queste, idrossicobalamina e silimarina sono disponibili anche in Italia ma non in formulazione adatta all'uso antidotico. I farmaci disponibili solo all'estero hanno foglietti illustrativi che riportano indicazioni corrette, complete e precise, tranne nel caso di alcuni frammenti anticorpali anti-vipera e sieri per il veleno di serpenti esotici, che forniscono indicazioni errate circa la via di somministrazione

- 6 antidoti, pur essendo citati nella farmacopea ufficiale e/o avendo ATC specifica (amido di riso, magnesio solfato, sodio solfato, sorbitolo, PEG 400, blu di prussia) non sono prodotti come farmaci
- 1 antidoto (calcium gel) è una preparazione magistrale
- 1 antidoto (terra di fuller) non è in alcun modo identificato come tale; la formulazione utilizzata a scopo antidotico viene fornita dal produttore del paraquat e del diquat
- da ultimo, l'ossigeno è classificato tra i gas medicali senza menzione del suo uso antidotico.

### Considerazioni conclusive

L'uso *off-label* degli antidoti rappresenta una necessità, stante la situazione registrativa appena descritta. Questa non può essere completamente ascritta alla mancanza di prove di efficacia degli antidoti di raro impiego, dal momento che risultano registrati per l'uso antidotico anche farmaci per i quali l'unico elemento a supporto dell'impiego in tossicologia clinica è rappresentato dalla plausibilità biochimica, in assenza di prove cliniche convincenti o perlomeno suggestive.

L'impiego degli antidoti per il trattamento dei pazienti con intossicazione acuta deve essere invece basato su conoscenze cliniche e scientifiche solide e aggiornate, in modo per poter assicurare standard di cura elevati specie per le intossicazioni con prognosi più grave in termini di mortalità e sequele.

### Bibliografia

1. Zilker T, Felgenhauer N, Gerber-Zupan G, Kleber JJ. Snake bites in Germany: experience of the Munich Poison Information and Treatment Centre - Presentation of a database on antivenom stocking. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40 (3): 308.
2. Lonati D, Butera R, Petrolini V, Bove A, Locatelli C, Manzo L. Clinical management of suspected ethylene glycol / methanol poisoning: assessment of the need for laboratory testing and antidotal treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (4): 483.
3. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication. Is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31 (2): 261-273.
4. Bove A, Lonati D, Georgatos J, Arrigoni S, Bernareggi G, Butera R, Locatelli C, Manzo L. Disponibilità di antidoti per la decontaminazione gastroenterica e di antagonisti recettoriali nei Servizi di Pronto Soccorso - Medicina d'Urgenza: dati preliminari. *GIMUPS* 2003; 5 (suppl 2): 170-171.