



NUMERO 2
MARZO 2016

PERIODICO DI INFORMAZIONE A CURA DELL'U.O. FARMACIA OSPEDALIERA DELL'AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA DI FERRARA

NEWSLETTER

Centro Regionale Dotazione Antidoti

Il **Servizio di Farmacia** dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara è stato individuato come **Centro di Riferimento Regionale** (CRR) per la dotazione **antidoti** da giugno del 2011.

Attraverso questa **Newsletter**, che vuole essere uno strumento rapido e di facile lettura, ci proponiamo di fornire tutte le informazioni e le indicazioni relative alle **ultime evidenze e novità** in materia antidotica.

La **Newsletter** è strutturata nelle seguenti sezioni:

1. **Selezione della Letteratura**: rappresenta un estratto delle più recenti evidenze scientifiche riguardo alle intossicazioni e agli antidoti.
2. **Novità Antidoti**: rappresenta una sintesi di informazioni pratico-gestionali sull'argomento.

La collaborazione alla Newsletter è aperta a tutto il personale sanitario interessato al tema.

Selezione della Letteratura

Hydrogen Sulfide-Mechanisms of Toxicity and Development of an Antidote

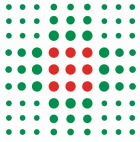
Il solfuro d'idrogeno è un gas molto tossico, secondo solo al monossido di carbonio come causa di morte per inalazione. Il meccanismo di tossicità è solo parzialmente noto e non esistono specifiche terapie per l'intossicazione. È dimostrato che in molti tipi di cellule, incluse le cellule neuronali umane derivate da cellule staminali pluripotenti indotte, il solfuro inibisce il complesso IV della catena respiratoria mitocondriale e induce apoptosi. Inoltre, aumenta la produzione di radicale idrossilico nel mitocondrio isolato dal cuore del topo e di isoprostani F2 nel cervello e cuore dei topi. L'analogo della vitamina B12, Cobinamide, contrasta la tossicità cellulare del solfuro e ha salvato la *Drosophila Melanogaster* e i topi dall'esposizione letale al gas. La Cobinamide lavora attraverso due meccanismi: annullamento dell'inibizione del complesso IV e neutralizzazione delle specie reattive dell'ossigeno. Si conclude che il solfuro produce un alto grado di stress ossidativo nelle cellule e nei tessuti, e che la Cobinamide ha dimostrato grandi potenzialità come primo specifico trattamento per l'intossicazione.

Jiang J, Chan A, Ali S, Saha A, Haushalter KJ, Lam WL, Glasheen M, Parker J, Brenner M, Mahon SB, Patel HH, Ambasadhan R, Lipton SA, Pilz RB, Boss GR

N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity

Il paracetamolo è uno dei principi attivi più utilizzati nei farmaci analgesici/antipiretici. È sicuro a dosi terapeutiche ma il sovradosaggio porta a grave epatotossicità, la principale causa di insufficienza epatica da farmaci negli USA. La deplezione di Glutathione (GSH) caratterizza l'epatotossicità indotta da paracetamolo; una strategia per ridurre il danno d'organo è ripristinare i livelli di GSH. L'N-acetilcisteina (NAC) è l'unico antidoto approvato per il sovradosaggio di paracetamolo. A causa della sua scarsa biodisponibilità però sono richiesti dosi alte e trattamenti prolungati e la somministrazione in ospedale è laboriosa e costosa. Per questo, sono stati studiati gli effetti dell'ammide di N-acetilcisteina (NACA), un antiossidante con migliore biodisponibilità, ed è stata comparata con NAC nell'epatotossicità indotta da paracetamolo nei topi C57BL/6. I risultati mostrano che NACA è migliore di NAC alla dose di 106 mg/kg nel prevenire lo stress ossidativo e proteggere contro i danni indotti da paracetamolo. NACA ha aumentato molto i livelli di GSH e ha ridotto il livello delle ALT del 30%. Alle dosi utilizzate, NAC non è efficace nel combattere lo stress ossidativo e NACA sembra essere migliore in tal senso. Sarebbe di grande importanza sviluppare farmaci più sicuri ed efficaci come NACA per l'intossicazione da paracetamolo.

Khayyat A, Tobwala S, Hart M, Ercal N



NEWSLETTER



La depurazione extracorporea nel paziente intossicato

La gestione di una intossicazione può richiedere diversi approcci terapeutici: decontaminazione, terapia antidotica, supporto delle funzioni vitali e depurazione extracorporea. Anche se i trattamenti depurativi extracorporei sono richiesti solo nello 0.1% delle intossicazioni, essi possono rappresentare un approccio salvavita se prontamente applicati in intossicazioni altrimenti letali. In questo articolo, che riprende la relazione presentata al Convegno "Antidotes in depth 2015 - Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies", svolto a Pavia dal 23 al 25 settembre 2015, sono sinteticamente presentate le tecniche e le indicazioni per rimuovere le sostanze tossiche nelle gravi intossicazioni. Di seguito viene riportato un elenco dei trattamenti extracorporei utilizzati.

La dialisi intermittente è il trattamento più comunemente usato nelle intossicazioni. Il principio di rimozione del soluto tossico è fondamentalmente basato sul processo di diffusione. I soluti attraversano una membrana semipermeabile da un ambiente ad elevata concentrazione ad uno a concentrazione minore. La membrana dialitica permette una rapida diffusione delle sostanze tossiche connotate da ridotto peso molecolare, basso volume di distribuzione, elevata solubilità in acqua e legame proteico inferiore all'80%.

L'emofiltrazione intermittente è invece basata sul principio del trasporto convettivo: le molecole di acqua attraversano una membrana semipermeabile spinte da una forza idrostatica (ultrafiltrazione) trasportando i soluti; al fine di mantenere l'omeostasi fluidica un generoso volume di rimpiazzo fluidico è infuso al paziente. Questa tecnica è in grado di rimuovere tossici con elevato peso molecolare, in quanto le membrane utilizzate sono caratterizzate da pori con diametro sufficientemente elevato.

Una tecnica alternativa è rappresentata dall'emodiafiltrazione intermittente, che combina il principio della diffusione con quello convettivo.

Le tecniche definite CRRT (continuous renal replacement therapy) - emodialisi continua veno-venosa (CVVHD), emofiltrazione continua veno-venosa (CVVH) ed emodiafiltrazione continua veno-venosa (CVVHDF) - sono basate sullo stesso principio di trasporto del soluto precedentemente descritto. Rispetto alle terapie intermittenti, queste metodiche hanno un minore impatto emodinamico, ma a scapito di una clearance inferiore per uno stesso periodo di tempo. L'emoperfusione è basata sul principio dell'adsorbimento del veleno contenuto nel sangue, che perfonde cartucce apposite contenenti carbone attivato o resine.

Il clinico deve conoscere le proprietà fisico-chimiche e tossico cinetiche dello specifico tossico o veleno per scegliere la tecnica adeguata di rimozione extracorporea: peso molecolare, legame proteico,

volume di distribuzione e clearance endogena. Ogni tecnica è caratterizzata da una differente capacità di rimuovere la sostanza in funzione del peso molecolare (pm): per l'emodialisi a basso flusso fino a 1000 Dalton (Da), per quella ad alto flusso poco oltre i 10000 Da; per l'emofiltrazione la rimozione arriva a 40000 Da, mentre per l'emoperfusione fino a 5000-10000 Da. Relativamente al legame proteico (lp), solo le sostanze non legate alle proteine possono attraversare pori o filtri; di norma i veleni con lp maggiore dell'80% non sono rimovibili.

Tutte le metodiche di rimozione extracorporea sono debolmente efficaci per le sostanze con elevato volume di distribuzione (Vd), in quanto la loro ridotta concentrazione ematica, rispetto alla elevata distribuzione corporea, ne consente solo una rimozione limitata. Viceversa, sostanze con piccolo Vd possono essere generosamente estratte. Infine, una tecnica di rimozione dovrebbe essere utilizzata se la clearance endogena della sostanza è minore di 4 mL/min/kg, perché allora l'eliminazione extracorporea risulta maggiore della clearance endogena dovuta al metabolismo ed all'eliminazione renale.

Riguardo all'applicazione delle tecniche descritte nelle intossicazioni facciamo presente che: l'emodialisi è utilizzata per rimuovere salicilati (lp 50-75% a livelli tossici), metanolo, glicole etilenico, litio (pm 74 Da, Vd 0,6 L/kg, lp 0%), paracetamolo (pm 151 Da, lp 25%), metformina (pm 166 Da, Vd 0,5 L/kg, lp 0%), vancomicina (pm 1500 Da, Vd 0,2-1,2 L/kg, lp 75%), methotrexate (pm 454 Da, Vd 0,18-0,8 L/kg, lp 50%); l'emodialisi è altresì efficace nella rimozione dell'acido valproico (pm 144 Da, Vd 0,1-0,2 L/kg), che pur avendo un legame proteico elevato (90%), a concentrazioni tossiche presenta una quota libera nel siero per saturazione dei siti di legame; l'emoperfusione viene proposta per la carbamazepina (pm 236 Da, Vd 0,8 - 1,8 L/kg, lp 78%) ed i barbiturici; questa tecnica è altresì efficace nella rimozione del paraquat (pm 186 Da, Vd 1,2-1,6 L/kg, lp 0%) e, al fine di aumentarne l'efficacia per questo avvelenamento, spesso mortale, è stata spesso associata all'emodialisi, anche per 2-5 giorni.

Concludendo, l'utilizzazione delle tecniche di depurazione extracorporea richiede la conoscenza delle caratteristiche cinetiche della sostanza tossica. Inoltre, ogni caso deve essere trattato individualmente, in quanto ogni intossicazione è un processo patologico unico, secondo il giudizio di un tossicologo esperto o di un centro antiveleni. Infine, il beneficio effettivo risultante dall'applicazione della tecnica dovrebbe essere valutato misurando la quantità di sostanza tossica rimossa durante la procedura, in rapporto a quella presumibilmente assorbita.

*Zoppellari Roberto, Petrini Stefano, Battaglia Yuri
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara*

Novità Antidoti

Inserimento in classe C-nn dell'antidoto Praxbind® (Idarucizumab)

Come pubblicato nella Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 44 del 23/02/2016, ai sensi dell'articolo 12 comma 5 legge 189/2012 l'antidoto Praxbind® (Idarucizumab, inattivatore del dabigatran) è stato inserito in classe C-nn. Tale classe è dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, in attesa della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione.

*Hanno collaborato:
Silvia Lapadula, Angela Ricci Frabattista, Valentina Tomasi, Marco Malossi*