

# Disponibilità di antidoti nei servizi d'urgenza del Sistema Sanitario Nazionale e realizzazione della Banca Dati Nazionale degli Antidoti (BaNdA)

Carlo Locatelli, Valeria Petrolini, Davide Lonati, Raffaella Butera, Angelo Bove, Lidia Mela e Luigi Manzo

Centro Antiveleni di Pavia e Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, Istituto Scientifico di Pavia, IRCCS Fondazione Maugeri Clinica del Lavoro e della Riabilitazione e Università degli Studi, Pavia

**Riassunto.** La disponibilità di antidoti nei servizi d'urgenza del Sistema Sanitario Nazionale è stata valutata in base alle risposte a uno specifico questionario inviato a tutti i servizi di Pronto soccorso - Medicina d'urgenza, Rianimazione generale, Centrali operative 118 e Centri antiveleni italiani (CAV). Risposte sono state ottenute da cinque CAV e da circa il 30% dei servizi di PS e di rianimazione generale presenti sul territorio nazionale. I risultati indicano un'insufficiente disponibilità di antidoti nel nostro sistema sanitario, con una quasi totale assenza di quelli necessari per il trattamento delle intossicazioni meno frequenti e meno conosciute (ad es. digitale, agenti industriali), anche quando l'antidoto è un farmaco salvavita. Per migliorare la disponibilità degli antidoti nelle urgenze tossicologiche e per facilitarne l'approvvigionamento è stata realizzata una "banca dati nazionale degli antidoti" (BaNdA), liberamente disponibile ai servizi ospedalieri che si registrano e rendono fruibile la propria dotazione di questi farmaci.

*Parole chiave:* antidoti, tossicologia clinica, intossicazioni, pronto soccorso, rianimazione, centro antiveleni.

**Summary** (*Antidotes availability in Emergency Departments of the Italian National Health System and development of a national data-bank on antidotes*). The availability of antidotes in Italian hospitals has been evaluated through the answers to a specific questionnaire sent to all Italian Emergency Departments, Intensive Care Units, 118 emergency response system, and Poison Centres. Five Poison Centres and, approximately, the 30% of the Emergency Departments and Intensive Care Units of all Italian emergency hospitals answered to the questionnaire. The results point out an insufficient availability of antidotes in the Italian emergency hospitals, with an almost total absence of those necessary for the treatment of less frequent and less known poisonings (e.g. digoxin, industrial agents), also when the antidote is a lifesaving drug. To improve the antidotes availability for the toxicological emergencies and to facilitate its supplying, a "national antidotes data-base" (BaNdA) has been realized, freely available to the hospital services which register themselves and make their antidotes stockpile available.

*Key words:* antidotes, clinical toxicology, poisoning, emergency departments, intensive care, poison centres.

## INTRODUZIONE

Gli antidoti sono sostanze che, con meccanismo specifico o aspecifico, consentono il miglioramento della prognosi *quoad vitam* o *quoad functionem* dell'intossicazione [1]. Essi hanno quindi un ruolo determinante per la gestione del paziente in molti tipi di intossicazione, anche quando vengono utilizzati nel contesto di un trattamento plurifarmacologico e unitamente alla terapia di supporto e alle manovre di decontaminazione. Alcuni antidoti vengono comunemente utilizzati nella pratica clinica e i loro effetti terapeutici e collaterali sono ampiamente conosciuti; altri sono di raro utilizzo, e la loro esistenza e disponibilità è spesso misconosciuta, nonostante in alcuni casi siano veri e propri farmaci salvavita [2].

In relazione al meccanismo d'azione, l'antidoto è un farmaco in grado di modificare la cinetica e la dinamica dell'agente tossico attraverso diverse modalità [3]:

- 1) riducendo la biodisponibilità del tossico, prevenendone l'assorbimento (es. antidoti per la decontaminazione gastroenterica, quali ipecacuana, carbone vegetale attivato, catartici);
- 2) rallentando o inibendo la formazione di metaboliti tossici (es. alcool etilico, fomepizolo);
- 3) agendo sui meccanismi tossicodinamici:
  - spiazzando il tossico dal recettore quando il legame con il bersaglio è reversibile (es. naloxone, flumazenil);
  - contrastando l'effetto del tossico a livello recettoriale (es. atropina, fisostigmina);

- riattivando il bersaglio modificato dal tossico (es. blu di metilene, pralidossima);
- oltrepassando l'azione del tossico (es. glucagone);
- 4) apportando componenti fisiologiche depletate dal tossico (es. vitamina B6, calcio, N-acetilcisteina);
- 5) modificando la distribuzione del tossico nell'organismo:
  - legando il tossico e rendendolo inattivo (es. chelanti dei metalli, frammenti anticorpali);
  - modificando il legame del tossico con le proteine plasmatiche (es. bicarbonato di sodio);
- 6) favorendo la formazione di composti meno lesivi o inerti (es. simeticone);
- 7) accelerando la formazione di metaboliti non tossici (es. sodio tiosolfato);
- 8) favorendo l'eliminazione del tossico in forma inalterata.

### **Indicazioni all'uso, efficacia clinica e disponibilità temporale degli antidoti**

L'indicazione all'uso di antidoti può essere posta ovviamente considerando la sostanza implicata, il quadro clinico e il profilo di sicurezza dell'antidoto stesso:

- a) sulla base del solo dato anamnestico;
- b) sul dato anamnestico in associazione al quadro clinico, oppure
- c) può richiedere l'impiego di esami tossicologici che documentino la gravità dell'intossicazione [4, 5].

L'efficacia clinica di alcuni antidoti è immediata e risolutiva del quadro sintomatologico: ne sono esempi il naloxone e il flumazenil, i quali agiscono come antagonisti competitivi specifici sui recettori rispettivamente degli oppioidi e delle benzodiazepine. Per tale selettività d'azione associata alla sicurezza d'impiego questi due antidoti possono essere utilizzati anche in situazioni particolari quali la diagnosi differenziale *ex adjuvantibus* nell'insufficienza cerebrale da causa non nota. Per contro, esistono antidoti in grado di contrastare solo alcuni degli effetti tossici di un particolare xenobiotico; quindi se la dose del veleno è elevata, è probabile che l'uso dell'antidoto non sia pienamente efficace, come può verificarsi nel caso dei chelanti, dei frammenti anticorpali (Fab) o della pralidossima [1, 6].

Esistono poi quadri di avvelenamento nei quali possono essere impiegati, contemporaneamente o in sequenza, più antidoti differenti la cui efficacia clinica e i tempi di risposta possono variare considerevolmente, come nel caso dell'impiego dell'idrossicobalamina e del sodio tiosolfato nell'intossicazione da cianuri.

Numerosi antidoti sono di importanza fondamentale e rappresentano l'unico mezzo terapeutico in grado di modificare drasticamente il decorso clinico e la prognosi nelle intossicazioni di una certa gravità. Tra questi possono essere considerati "salvavita", ad esempio, i Fab antidigitale, l'osigeno, l'idrossicobalamina, il glucagone e l'atropina [7, 8].

Molto utile dal punto di vista operativo è risultata la classificazione secondo l'efficacia e l'urgenza d'impiego (riferite alla principale indicazione d'uso dell'antidoto), proposta nella Risoluzione CEE 90/C 329/03 [9] e nei documenti dell'International Programme on Chemical Safety (IPCS) [10-12]. In base all'efficacia, gli antidoti sono stati classificati come:

- 1) antidoti di efficacia ben documentata (es. riduzione della mortalità negli esperimenti su animali e riduzione della mortalità o di gravi complicanze nell'uomo);
- 2) antidoti largamente usati ma non universalmente accettati come efficaci a causa dell'insufficienza di dati (e che quindi necessitano di ulteriori indagini circa l'efficacia o le indicazioni);
- 3) antidoti di dubbia utilità.

Tale valutazione necessita tuttavia di essere integrata con considerazioni di carattere temporale, in quanto l'efficacia clinica di un antidoto dipende strettamente dal tempo entro il quale esso viene utilizzato. Ne è esempio l'impiego del naloxone: il farmaco mantiene la sua capacità di spiazzare l'oppioide dal recettore, ma se per effetto del tossico è insorto un danno anossico cerebrale, il suo impiego tardivo può consentire una ripresa dell'attività respiratoria senza che a questa corrisponda una *restitutio ad integrum* della funzione cerebrale [13]. Similmente, gli antidoti che inibiscono la formazione di metaboliti tossici sono clinicamente utili se impiegati prima che il tossico venga metabolizzato. Infatti, solo l'impiego precoce dell'etanolo o del fomepizolo nelle intossicazioni da glicole etilenico e metanolo è in grado di prevenire l'insorgenza del danno d'organo causato dai metaboliti di tali xenobiotici [14, 15].

Il corretto utilizzo della terapia antidotica nella gestione del paziente con intossicazione acuta richiede quindi di conoscere sia l'efficacia dell'antidoto, che la tempistica di impiego. Entrambi questi fattori condizionano e devono guidare le scelte per l'approvvigionamento e la disponibilità degli antidoti nei servizi d'urgenza del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Gli antidoti considerati utili nel trattamento degli avvelenamenti acuti nell'uomo sono stati valutati oltre che per l'efficacia anche in base alla priorità di impiego [9-12]. Ne è scaturita la classificazione di seguito indicata, relativa alla disponibilità in termini di urgenza a scopo terapeutico:

- A) antidoti che devono essere immediatamente disponibili (entro 30 minuti);
- B) antidoti disponibili entro 2 ore;
- C) antidoti disponibili entro 6 ore.

Poiché la disponibilità di antidoti in tempi rapidi (in alcuni casi entro minuti o 1-2 ore dall'accesso del paziente ai servizi d'urgenza) è essenziale per il corretto trattamento dei pazienti intossicati, è importante che i servizi d'urgenza dispongano di dotazioni antidotiche adeguate (per tipo di molecola e quantità). Fra gli antidoti necessari in urgenza sono compresi quelli per la decontaminazione gastroenterica, gli antagonisti e gli antidoti la cui efficacia clinica è tempo-dipendente (antidoti classificati con priorità A).

A fronte di ciò è però noto come la scarsa disponibilità e/o l'insufficiente quantità di antidoti siano un problema comune nei servizi d'urgenza, e non solo in Italia. Negli ultimi quindici anni, infatti, numerosi studi condotti in Europa [16-21], negli Stati Uniti e Canada [22-34] e in paesi Asiatici [35] hanno documentato che molti antidoti non sono disponibili negli ospedali dotati di dipartimenti d'emergenza. Anzi, le scorte di antidoti nelle strutture sanitarie risultano il più delle volte insufficienti anche per il

trattamento di un singolo paziente, e gli antidoti di più raro utilizzo (es. per il trattamento delle intossicazioni da prodotti industriali) risultano poi spesso del tutto assenti.

Sono state formulate diverse ipotesi per comprendere i meccanismi alla base del mancato approvvigionamento di antidoti [26]. Vi è certamente una scarsa conoscenza e una scarsa familiarità con gli antidoti da parte di medici e farmacisti. Per gli antidoti costosi, di raro utilizzo e con breve scadenza, lo stoccaggio ospedaliero risulta economicamente oneroso [21], ed è stato ipotizzato che nelle strutture sanitarie di minori dimensioni la carenza di antidoti sia dovuta alla limitatezza delle risorse, sia economiche sia umane.

Un ulteriore aspetto da considerare è che non vi sono documenti di riferimento per la dotazione antidotica delle strutture ospedaliere. La Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations [36], ad esempio, dichiara che gli ospedali devono disporre di adeguate scorte di antidoti, ma non indica le modalità per realizzarne lo stoccaggio.

Molti Centri antiveleni (CAV) e alcuni testi di riferimento [37-39] forniscono indicazioni per lo stoccaggio e l'approvvigionamento di antidoti, ma non esistono linee guida applicabili alle singole realtà operative dei servizi d'urgenza operativi sul territorio.

Sulla base di tali premesse, il "Centro antiveleni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica" (CAV Pavia) ha realizzato uno studio per verificare la presenza e la pronta disponibilità nei servizi d'urgenza del SSN degli antidoti necessari per il trattamento delle intossicazioni acute, nonché per valutarne l'adeguatezza in termini quantitativi.

Lo studio è stato effettuato in relazione alla linea di ricerca "Razionalizzazione della presenza sul territorio degli antidoti", parte integrante del progetto di ricerca nazionale "Miglioramento della prevenzione e della gestione delle intossicazioni acute" coordinato nel 2001-2003 dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

## MATERIALI E METODI

L'indagine conoscitiva circa la presenza di antidoti nei Servizi di Emergenza-Urgenza delle strutture sanitarie del territorio nazionale è stata effettuata nel periodo 2001-2003. Sono state oggetto di indagine tutte le strutture sanitarie del territorio nazionale dotate di almeno uno dei seguenti servizi d'urgenza:

- a) pronto soccorso ed eventuale medicina d'urgenza (PS);
- b) rianimazione generale;
- c) centrale operativa del Servizio Sanitario Urgenza ed Emergenza (SSUEM 118);
- d) CAV.

Queste strutture sono state identificate utilizzando due diverse fonti di informazione:

- indirizzario ufficiale delle strutture sanitarie censite dal Ministero della Salute, aggiornato all'anno 2000;
- indirizzari delle società scientifiche di riferimento (Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza, SIMEU; Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione, Terapia Intensiva, SIAARTI; Società Italiana Sistema 118, SIS 118; Società Italiana di Tossicologia, SITOX).

## Questionario per la rilevazione dei dati

L'indagine è stata condotta mediante questionario strutturato, inviato per posta a tutti i servizi d'urgenza e alle rispettive direzioni sanitarie, corredato di informazioni dettagliate su finalità e obiettivi dell'indagine.

La prima parte del questionario è stata strutturata per raccogliere informazioni relative all'ospedale (struttura pubblica o privata, numero di posti letto, presenza di camera iperbarica, ecc.) e al servizio partecipante all'indagine (caratteristiche, servizio pediatrico distinto dal generale, numero di accessi/ricoveri annui, numero di accessi/ricoveri per intossicazione acuta, numero di consulenze totali e per intossicazione acuta del 118 e dei CAV), nonché per caratterizzare la struttura sanitaria per le attività più specificamente rivolte alla gestione di pazienti con intossicazione acuta (presenza di CAV e/o servizio di tossicologia clinica, accessibilità della farmacia 24/24 ore per il reperimento di antidoti, presenza di laboratorio per analisi tossicologiche in urgenza). La seconda parte del questionario è stata invece destinata alla raccolta dei dati relativi ai 77 antidoti oggetto dell'indagine.

È stato richiesto di compilare il questionario facendo riferimento alla dotazione di antidoti presente nel proprio servizio/reparto il giorno stesso della compilazione. Per ogni antidoto è stato chiesto di indicare il quantitativo e le formulazioni disponibili, riportando il numero di confezioni, la forma farmaceutica e la dose unitaria di principio attivo. In caso di mancata risposta dopo tre mesi, è stato effettuato un sollecito telefonico.

## Antidoti oggetto dell'indagine

Ai fini di questo studio, sono stati considerati antidoti tutti i farmaci o sostanze chimiche usati nel trattamento di pazienti intossicati per contrastare primariamente gli effetti del tossico. Per strutturare l'elenco degli antidoti sono state esaminate liste di antidoti riportate in fonti rilevanti dal punto di vista normativo e scientifico. In particolare sono stati esaminati:

- i documenti ufficiali di enti nazionali e sovranazionali: allegato III della Risoluzione CEE 90/C 329/03 del 3 dicembre 1990 [9] e lista degli antidoti elaborata dall'IPCS [40];
- i testi di tossicologia clinica di riferimento [1, 3, 37-39, 41-46];
- quanto riportato nella letteratura scientifica internazionale, sia come liste di antidoti derivanti da documenti di consenso [8] che come pubblicazioni scientifiche originali relative a antidoti di nuovo sviluppo.

È stata quindi effettuata una valutazione incrociata delle liste identificate che hanno portato all'elaborazione di una lista preliminare, sottoposta poi a valutazione da parte di tre esperti: ciò ha portato ad identificare definitivamente 77 antidoti. In questa lista definitiva, usata quale base per l'indagine, sono state volutamente mantenute tutte le molecole riportate in documenti di legge, quand'anche obsolete, e gli antidoti di documentata efficacia anche quando non commercializzati in Italia (Tabella 1). Solo l'ossigeno non è stato incluso nell'elenco in quanto normale dotazione di tutte le strutture sanitarie.

**Tabella 1** | *Disponibilità degli antidoti oggetto dello studio nei servizi di Pronto Soccorso (PS) e rianimazione*

	Servizi di PS dotati dell'antidoto (n. = 193)		Servizi rianimazione dotati dell'antidoto (n. = 79)	
	n.	%	n.	%
1. Acido folico os	19	9,8	7	8,8
Acido folico ev	29	15,0	32	40,0
2. Acido folinico	30	15,5	14	17,5
3. Alcool etilico 95% ev	55	28,5	20	25,0
Alcool etilico 40% os	10	5,2	0	0
4. Amido	33	1,1	7	8,8
5. Amile nitrito	5	2,6	3	3,8
6. Atropina	190	98,4	79	100
7. Bicarbonato	183	94,8	97	100
8. Blu di metilene	78	40,4	53	66,3
9. Blu di prussia*	7	3,6	4	5
10. Bromocriptina	12	6,2	5	6,3
11. Calcio cloruro	125	64,8	60	75,0
12. Calcio edetato bisodico	36	18,7	11	13,8
13. Calcio gluconato	181	93,8	79	100
14. Calcium gel*	22	11,4	2	2,5
15. Carbone vegetale attivato	167	86,5	45	56,3
16. Ciproptadina	21	10,9	3	3,8
17. Clorpromazina ev	119	61,7	43	53,8
Clorpromazina os	22	11,4	8	10,0
18. Cobalto edetato*	4	2,1	2	2,5
19. Colestiramina	36	18,7	19	23,8
20. Dantrolene os	17	8,8	7	8,8
Dantrolene ev	32	16,6	45	56,3
21. Desferoxamina	49	25,4	9	11,3
22. Diazepam ev	183	94,8	79	100
23. Difendramina*	3	1,6	2	2,5
24. Dimercaprolo	40	20,7	12	15,0
25. Disulfiram	13	6,7	4	5,0
26. Dobutamina	141	73,1	74	92,5
27. Dopamina	185	95,9	79	100
28. Fab anti-digitale*	16	8,3	5	6,3
29. Fisostigmina	41	21,2	12	15,0
30. Flumazenil	181	93,8	76	95,0
31. Glucagone	1	0,5	0	0
32. Idrossicobalamina*	1	0,5	0	0
33. Ipecacuana	117	60,6	13	16,3
34. Isoprenalina	48	24,9	31	38,8
35. Magnesio solfato	121	62,7	33	41,3
36. Mannitolo	161	83,4	74	92,5
37. Metionina*	2	1,0	0	0
38. 4-metilpirazolo*	1	0,5	3	3,8
39. N-acetilcisteina os	0	0,0	0	0
N-acetilcisteina ev	99	51,3	47	58,8
40. Naloxone	186	96,4	79	100
41. Neostigmina	92	47,7	61	76,3
42. Nitroprussiato di sodio	56	29,0	41	51,3
43. Obidossima*	0	0,0	0	0
44. Olio di vaselina	111	57,5	36	45,0
45. Octreotide	48	24,9	41	51,3
46. Polietilenglicole 400	13	6,7	3	3,8

Tabella 1 | Continua

	Servizi di PS dotati dell'antidoto (n. = 193)		Servizi rianimazione dotati dell'antidoto (n. = 79)	
	n.	%	n.	%
47. Polietilenglicole 4000	67	34,7	23	28,8
48. Penicillina G	31	16,1	39	48,8
49. Penicillamina	32	16,6	9	11,3
50. Piridossina	22	11,4	13	16,3
51. Pralidossima	106	54,9	26	32,5
52. Prenalterolo	0	0,0	0	0
53. Propranololo	103	53,4	44	55,0
54. Portamina	99	51,3	49	61,3
55. Siero antitbotulinico*	2	1,0	3	3,8
56. Siero antimalmignatta*	0	0,0	0	0
57. Sieri e Fab antivipera*	90	46,6	9	11,3
58. Silimarina	4	2,1	1	1,3
59. Simecicone	100	51,8	29	36,3
60. Sodio nitrito	3	1,6	0	0
61. Sodio solfato	13	6,7	4	5,0
62. Sodio tiosolfato ev	49	25,4	4	5,0
Sodio tiosolfato os	5	2,6	3	3,8
63. Sorbitolo	11	5,7	0	0
64. Succimer*	1	0,5	0	0
65. Terra di Fuller	21	10,9	19	23,8
66. Vitamina B1	62	32,1	24	30,0
67. Vitamina B6	30	15,5	21	26,3
68. Vitamina C	90	46,6	64	80,0
69. Vitamina K	153	79,3	73	91,3
70. Vitamina PP	6	3,1	5	6,3
<b>Antidoti obsoleti</b>				
71. Ammonio cloruro	11	5,7	4	5,0
72. Amrinone	12	6,2	7	8,8
73. Arginina os	5	2,6	1	1,3
Arginina ev	10	5,2	5	6,3
74. Dmps	0	0,0	1	1,3
75. Dtpa	1	0,5	0	0
76. Fentolamina	0	0,0	0	0
77. Rame solfato 0,2%	4	2,1	1	1,3

os = somministrazione orale; ev = somministrazione endovenosa; \*antidoto non registrato in Italia.

### Analisi dei dati

È stata valutata la quota di strutture che hanno risposto all'indagine, analizzandone la rappresentatività per regione e la rappresentatività per contesto urbano (ospedali dei capoluoghi di provincia oppure di altre località).

Per ciascun antidoto è stata esaminata:

- la presenza nei Servizi di Emergenza-Urgenza;
- la presenza in quantità adeguata. Quando le informazioni ricevute sono state soltanto di tipo qualitativo, il dato è stato ritenuto non valutabile.

Ai fini dello studio è stato definito come "adeguato" il quantitativo necessario a trattare un paziente di 75 kg per 24 ore. I criteri per effettuare le valutazioni relative all'adeguatezza dei quantitativi di antidoti, anche in relazione alla

loro efficacia e necessità di impiego, sono stati sottoposti a valutazione e validazione da parte di tre esperti, individuati in base a: professionalità diversificate nelle aree della medicina d'urgenza, della rianimazione e della farmacologia; competenze nella disciplina della tossicologia clinica, documentate dall'attività scientifica e/o dall'aggiornamento professionale; ed esperienza di trattamento diretto di pazienti con intossicazione acuta. Per il raggiungimento del consenso tra gli esperti è stato impiegato il metodo *rand*.

Per ciascun antidoto è stata effettuata una revisione critica della letteratura scientifica, mediante ricerca in *Medline* e nelle banche dati monografiche scientifiche del settore [47]. Sono stati in particolare analizzati criticamente i seguenti aspetti: meccanismo d'azione, via di somministrazione, posologia e durata del trattamen-

to, efficacia, effetti collaterali e sicurezza d'impiego, indicazioni terapeutiche, priorità d'impiego.

Le analisi relative alla dotazione dei servizi di emergenza urgenza sono state condotte sull'intera lista degli antidoti. Sono stati inoltre esaminati alcuni sottogruppi di antidoti, rappresentati dagli antagonisti, dagli antidoti per la decontaminazione gastroenterica e dagli antidoti ad alta priorità di impiego secondo la risoluzione CEE, ovvero quelli che devono essere disponibili entro 30 minuti (*Tabella 2*).

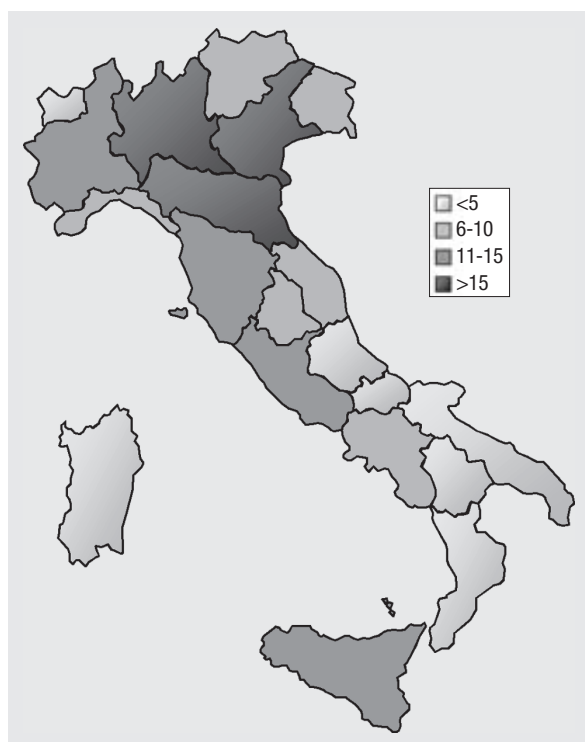
È stata valutata la correlazione tra completezza della dotazione antidotica e caratteristiche dell'ospedale, quali:

- contesto urbano;
- struttura pubblica o privata;
- numero di posti letto dell'ospedale;

- tipologia di PS;
- numero di accessi al PS;
- disponibilità di farmacia 24/24 ore;
- disponibilità di analisi tossicologiche;
- formazione in tossicologia clinica. A tale scopo è stata verificata la correlazione fra disponibilità di antidoti e presenza nel servizio di personale medico "formato", definito dalla presenza di almeno un medico che avesse superato il test di apprendimento ai corsi di base (B-TOX) e ai corsi avanzati (A-TOX) in tossicologia clinica realizzati dagli specialisti del CAV di Pavia per conto della Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU) e con il patrocinio della Società Italiana di Tossicologia (SITOX).

**Tabella 2** | *Disponibilità degli antidoti di elevata priorità e frequente utilizzo nei servizi di Pronto Soccorso (PS) (su un totale di 193 servizi)*

	Servizi di PS dotati dell'antidoto	Servizi di PS dotati dell'antidoto in quantità adeguata a trattare un paziente di 75 kg per 24 ore		Principali indicazioni dell'antidoto
	n. (%)	n.	(%)	
<b>Antidoti antagonisti</b>				
Atropina	193 (100)	28	14,5	Sindrome colinergica
Fisostigmina	41 (21,2)	28	14,5	Sindrome anticolinergica centrale
Flumazenil	181 (93,8)	26	13,5	Benzodiazepine
Naloxone	186 (96,4)	73	37,8	Opioidi
<b>Antidoti per la decontaminazione gastroenterica</b>				
Carbone vegetale attivato	167 (86,5)	80	41,5	Adsorbente
Ipecacuana	117 (60,6)	114	59,1	Emetico
Magnesio solfato	121 (62,7)	96	49,7	Catartico
Olio di vaselina	111 (57,5)	92	47,7	Lassativo / Diminuzione volatilità solventi
Polietilenglicole 4000	67 (34,7)	52	26,9	Catartico
Sodio solfato	13 (6,7)	10	5,2	Catartico
<b>Altri antidoti selezionati tra quelli ad alta priorità d'impiego e/o uso frequente</b>				
Acido folinico	30 (15,5)	8	4,1	Metotrexate, metanolo
Alcool etilico ev 95%	55 (28,5)	8	4,1	Metanolo, glicole etilenico
Bicarbonato	193 (100)	65	33,7	Alcalinizzazione urine, effetto cardiossico stabilizzante di membrana
Blu di metilene	78 (40,4)	61	31,6	Metemoglobinemia
Calcio cloruro	125 (64,8)	54	28,0	Acido fluoridrico
Calcio gluconato	193 (100)	88	45,6	Acido fluoridrico
Dantrolene ev	32 (16,6)	2	1,0	Ipertermia maligna
Fab anti-digitale	16 (8,3)	11	5,7	Diossina
Glucagone	1 (0,5)	1	0,5	Beta-bloccanti
Idrossicobalamina	1 (0,5)	1	0,5	Cianuri
4-Metilpirazolo	1 (0,5)	1	0,5	Metanolo, glicole etilenico
N-acetilcisteina ev	99 (51,3)	29	15,0	Paracetamolo, solventi epatotossici
Polietilenglicole 400	13 (6,7)	10	5,2	Fenoli
Protamina	99 (51,3)	67	34,7	Eparina
Simeticone	100 (51,8)	22	11,4	Prodotti schiumogeni
Sodio tiosolfato ev	49 (25,4)	24	12,4	Cianuri
Vitamina B6	30 (15,5)	4	2,1	Isoniazide
Vitamina K	153 (79,3)	135	69,9	Dicumarolici



**Fig. 1** | Distribuzione per regione dei servizi d'urgenza che hanno aderito allo studio.

## RISULTATI

In questo lavoro vengono presi in considerazione i risultati generali relativi alla disponibilità di antidoti nei servizi d'urgenza con riferimento prevalente ai servizi di PS e medicina d'urgenza (PS); i dati relativi ai servizi di rianimazione generale sono risultati sostanzialmente sovrapponibili in termini percentuali a quelli dei servizi

**Tabella 3** | Caratteristiche degli ospedali nei quali operano i servizi d'urgenza che hanno aderito allo studio

	n. di ospedali	(%)
<b>n. di posti letto dell'ospedale</b>		
≤ 200	50	25,9
201 - 400	28	14,5
> 400	41	21,2
Non riferito	74	38,4
<b>Presenza di astanteria e/o medicina d'urgenza</b>		
Presente	130	67,4
Assente	57	29,5
Non riferito	6	3,1
<b>Presenza di rianimazione</b>		
Presente	117	60,6
Assente	69	35,8
Non riferito	7	3,6

di PS. Non vengono invece riportati in questo lavoro i dati relativi ai CAV e alle centrali operative 118. I primi dispongono di un quantità di antidoti in eccesso rispetto agli altri servizi d'urgenza del SSN, mentre le centrali operative 118 dispongono raramente di antidoti (ad esclusione dei più comuni) e hanno fatto in generale riferimento alla disponibilità dei servizi di PS o di rianimazione dei propri ospedali. I dati relativi a queste due tipologie di servizi non vengono pertanto riportati in questo lavoro perché potenzialmente confondenti.

Sono state identificate 1328 strutture sanitarie (ospedali) pubbliche e private afferenti al SSN dotate di almeno uno dei servizi d'urgenza oggetto dello studio (PS e/o medicina d'urgenza, oppure rianimazione generale): 619 di queste strutture sono risultate dotate di un punto di primo intervento, di un PS oppure di un PS inserito in un Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA) di I o di II livello.

Hanno risposto al questionario sulla disponibilità di antidoti 193 ospedali (180 dei quali a gestione pubblica, 93,3%) di tutte le regioni italiane (Figura 1), le cui principali caratteristiche e gli accessi al PS sono riportati rispettivamente nelle Tabelle 3 e 4. Tali ospedali, che nel 37,8% dei casi sono situati in capoluoghi di provincia (Tabella 5), rappresentano il 31% dei servizi di PS presenti in Italia, oltre a 79 servizi di rianimazione generale, 35 centrali operative 118 e 5 CAV.

**Tabella 4** | Caratteristiche dei servizi di Pronto Soccorso (PS) che hanno partecipato allo studio

	n. di servizi di PS	(%)
<b>Tipologia del PS</b>		
Punto di primo intervento	17	8,8
PS	75	38,9
Dipartimento di emergenza e accettazione di I livello	61	31,6
Dipartimento di emergenza e accettazione di II livello	38	19,7
Non riferito	2	1,0
<b>PS pediatrico</b>		
Indifferenziato	119	61,7
Distinto	34	17,6
Non riferito	40	20,7
<b>n. di accessi/anno al PS</b>		
≤ 20 000	58	30,0
20 001 - 50 000	78	40,4
> 50 000	49	25,4
Non riferito	8	4,2
<b>Percentuale di accessi/anno per intossicazione*</b>		
≤0,5	48	24,9
0,5 - 1,0	22	11,4
>1,0	11	5,7
Non valutabile	112	58,0

\* non è stata in genere considerata l'intossicazione alcolica acuta.

**Tabella 5** | Distribuzione territoriale degli ospedali che hanno partecipato allo studio

Regione	Totale ospedali	Ospedali presso capoluoghi di provincia	Ospedali presso altre città/sedi
Valle d'Aosta	1	1	0
Piemonte	14	8	6
Liguria	8	6	2
Lombardia	38	10	28
Trentino-Alto Adige	7	2	5
Veneto	17	2	15
Friuli-Venezia Giulia	6	2	4
Emilia-Romagna	18	8	10
Toscana	15	10	5
Umbria	9	2	7
Marche	7	0	7
Abruzzo	4	0	4
Molise	2	0	2
Lazio	15	9	6
Campania	6	3	3
Puglia	4	1	3
Basilicata	3	2	1
Calabria	2	0	2
Sicilia	15	7	8
Sardegna	2	0	2
<b>Totale</b>	<b>193</b>	<b>73</b>	<b>120</b>

Il 3,1% dei servizi di PS dichiara la presenza di un servizio di tossicologia e/o CAV all'interno della propria struttura ospedaliera, e il 48,7% (94/193) ha possibilità di effettuare analisi tossicologiche, anche se solo il 36,8% (71/193) ne dispone in urgenza.

Nessun servizio di PS ha dichiarato di disporre di tutti gli antidoti elencati. Solo 6 strutture dichiarano di stoccare meno di 10 antidoti, e 3 dichiarano di stoccarne più di 50 (Tabella 6). Le molecole ad uso antidotico che sono risultate più facilmente disponibili, ovvero presenti in più del 90% delle strutture, sono atropina, bicarbonato di sodio, calcio gluconato, diazepam, dopamina, flumazenil e naloxone. La disponibilità di ogni antidoto nei servizi di PS e rianimazione

è riportata in Tabella 1: solo il 53,9% dei servizi di PS dispone dei sette antidoti di impiego immediato (atropina, flumazenil, naloxone, ipecauana, carbone vegetale attivato, olio di vaselina e simeticone). Gli antidoti più difficili da reperire risultano i frammenti anticorpali specifici, quelli di più recente introduzione e più costosi, e quelli per intossicazioni da composti industriali (es. cianuro). Quand'anche presenti, la "quantità" di antidoti disponibile nei PS risulta spesso inadeguata per il trattamento di un solo paziente per 24 ore (Tabella 6). Discrepanze poi si rilevano se si considerano gli antidoti più rilevanti per l'urgenza (antagonisti, antidoti per la decontaminazione gastroenterica, antidoti ad elevata priorità di impiego)

**Tabella 6** | Numero di antidoti presenti vs antidoti presenti in quantità adeguata nei servizi di Pronto Soccorso (PS)

n. di antidoti presenti in ciascun servizio	Presenza di antidoti		Presenza di antidoti in quantità adeguata a trattare un paziente di 75 kg per 24 ore	
	n. di servizi	%	n. di servizi	%
Nessun antidoto	0	0,0	1	0,5
1 - 10 antidoti	6	3,1	73	37,8
11 - 20 antidoti	76	39,4	86	44,6
21 - 30 antidoti	72	37,3	26	13,5
31 - 40 antidoti	25	13,0	7	3,6
41 - 50 antidoti	11	5,7	0	-
51 - 60 antidoti	3	1,6	0	-
61 antidoti o più	0	-	0	-



e si confronta la loro semplice disponibilità verso la disponibilità di adeguate quantità (Tabella 2).

È stata osservata una stretta correlazione tra caratteristiche dei servizi di PS e completezza e/o adeguatezza quantitativa della dotazione antidotica. In particolare, la dotazione di antidoti è risultata maggiore negli ospedali dei capoluoghi di provincia e in quelli con più di 400 posti letto (*Kruskal-Wallis*,  $p < 0,01$ ). Similmente, essa è risultata maggiore nei DEA di I e di II livello rispetto ai servizi di PS e ai punti di primo intervento, oltre che nei servizi con più di 20 000 accessi/anno al PS (*Kruskal-Wallis*,  $p < 0,01$ ). Non sono invece state riscontrate differenze tra strutture pubbliche e private, oppure fra strutture con farmacia accessibile 24/24 ore e strutture senza reperibilità della farmacia.

La presenza di antidoti è risultata maggiore nelle strutture nelle quali più elevata è l'attenzione per le problematiche tossicologiche. La dotazione antidotica è infatti più adeguata nelle strutture ove il personale ha ricevuto una specifica formazione in tossicologia attraverso corsi specifici (B-TOX e A-TOX, SIMEU) (*Kruskal-Wallis*,  $p < 0,0001$ ) e in quelle ove esiste possibilità di effettuare analisi tossicologiche (*Kruskal-Wallis*,  $p < 0,005$ ).

#### **La banca dati nazionale degli antidoti**

Partendo dai risultati dello studio, e al fine di rendere accessibile a tutte le strutture sanitarie del SSN l'informazione su tipologia e quantità di antidoti presenti sul territorio nazionale, regionale e provinciale (specie per quelli di impiego più raro e costo elevato) il CAV di Pavia ha approntato e reso disponibile all'interno del proprio sito ([www.cavpavia.it](http://www.cavpavia.it)) un apposito database online. Una volta entrati nell'area medica del sito, è possibile utilizzare la Banca Dati Nazionale degli Antidoti (BaNdA) [48], la quale riporta tutti gli antidoti disponibili in ogni singola struttura del territorio nazionale che intenda condividere tali dati. L'accesso autorizzato alla banca dati - ottenibile su richiesta in rete - consente online di: a) comunicare la propria disponibilità di antidoti; b) aggiornare i dati relativi a tipo e quantità di antidoti presenti nel servizio/dipartimento; oppure c) effettuare ricerche per identificare gli antidoti disponibili (e la relativa quantità) nelle strutture che aderiscono alla banca dati effettuando la ricerca per città, province o regioni più vicine. Ogni dato riporta la data dell'ultimo aggiornamento (compreso fra 1 e 3 mesi affinché il dato rimanga consultabile) e i riferimenti necessari per contattare il servizio che rende disponibile i propri antidoti.

Le operazioni di inserimento e modifica dei dati sono consentite ai referenti identificati da ogni servizio, sia per i dati relativi alla "anagrafica" dei servizi e ospedali (es. denominazione e indirizzo dell'Ente, recapiti telefonici/mail/fax, disponibilità di laboratori o strutture di tossicologia clinica), sia per ciò che riguarda tipo e quantità di ognuno degli antidoti.

#### **DISCUSSIONE**

I risultati di questo studio indicano gravi carenze nella dotazione di antidoti (tipo e quantità necessaria)

dei servizi d'urgenza degli ospedali italiani, sia che si tratti di servizi di PS/medicina d'urgenza sia di servizi di rianimazione. Ciò è d'altra parte in accordo con quanto riscontrato in studi analoghi condotti in Europa [16-21], negli Stati Uniti e Canada [22-34] e in paesi Asiatici [35]. Le carenze riguardano sia molecole di raro utilizzo, sia molecole di impiego più frequente.

Diversi motivi possono essere alla base del mancato approvvigionamento di questi farmaci [26]: in alcuni casi si tratta di prodotti relativamente costosi, di raro utilizzo e con breve scadenza [21], mentre in altri casi si tratta più probabilmente di insufficiente informazione e formazione alle problematiche della tossicologia clinica d'urgenza.

La mancanza di antidoti essenziali può avere effetti drammatici per il paziente intossicato. In base alla sostanza implicata, un'intossicazione può anche mettere il paziente in pericolo di vita o causare danni permanenti; nella maggioranza dei casi, il tempestivo utilizzo dell'antidoto adeguato, nella dose giusta, può risolvere, evitare o ridurre questi effetti. Ne sono esempi l'insufficienza respiratoria dovuta all'intossicazione da esteri organofosforici, scarsamente responsiva alle terapie tradizionali non antidotiche, la cecità che può seguire un'intossicazione da metanolo o il danno cerebrale da cianuri. In questo senso sono da ritenersi essenziali sia antidoti specifici per le singole sostanze, sia antidoti aspecifici, quali quelli necessari alla decontaminazione gastroenterica o cutanea, e quindi alla riduzione dell'assorbimento del veleno.

La preparazione ad affrontare situazioni di emergenza è una responsabilità di tutte le strutture adibite al trattamento dei pazienti in fase acuta, e la disponibilità di antidoti è parte di questa responsabilità. Le linee guida statunitensi della Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) [36] indicano che è compito dello staff medico dell'ospedale e del direttore della farmacia determinare quali siano gli antidoti di cui approvvigionarsi: la mancanza di linee guida sulla dotazione minima di antidoti per le strutture ospedaliere può essere di fatto un fattore che contribuisce all'insufficiente disponibilità.

I risultati di questo studio indicano anche che la formazione specifica in tossicologia è uno dei fattori che possono influire positivamente sull'adeguatezza della dotazione antidotica. Altri parametri quali le dimensioni dell'ospedale, le caratteristiche operative dei servizi di PS o il numero di accessi possono spiegare, ma non giustificare, l'inadeguatezza della dotazione antidotica. Così, ad esempio, gli ospedali di minori dimensioni possono mancare delle risorse e del personale necessari per effettuare revisioni sistematiche della dotazione antidotica; d'altra parte essi servono una popolazione in genere più piccola e meno probabilmente osservano intossicazioni che necessitano di trattamenti antidotici specifici.

Occorre tuttavia sottolineare che lo studio ha evidenziato carenze sia di antidoti di raro impiego e costo elevato, sia di antidoti di utilizzo quotidiano e basso

costo quali gli antagonisti e gli antidoti per la decontaminazione gastroenterica. Va inoltre considerato che i risultati di questo studio riguardano solo una parte delle strutture sanitarie del SSN e che è plausibile che gli ospedali che vi hanno aderito siano quelli maggiormente sensibilizzati alla problematica. Pertanto, per quanto dai nostri risultati non siano estrapolabili dati complessivi, riteniamo però plausibile che le percentuali rilevate non siano peggiori rispetto al quadro generale nazionale.

In linea generale, la mancanza di antidoti in PS non sembra ascrivibile né alla difficoltà di reperimento né al costo o alla rarità di utilizzo. Essa potrebbe essere corretta da interventi specifici di tipo formativo e dalla disponibilità di documenti di riferimento *ad hoc*. Le raccomandazioni attualmente disponibili fanno infatti riferimento più frequentemente alla dotazione antidotica appropriata per strutture specialistiche (quali i CAV) piuttosto che alle diverse tipologie dei servizi per le urgenze ed emergenze. A ciò si aggiunge che i pochi documenti ufficiali, datati più di dieci anni, non sono più al passo con le conoscenze scientifiche. Migliori riferimenti possono essere forniti da pubblicazioni più recenti [8] e da testi di riferimento aggiornati [37-39].

In questo studio si è usato come standard di riferimento la dose "adeguata" per trattare un paziente di 75 chili per 24 ore. Non si è però potuto tener conto delle diverse modalità operative dei diversi servizi di PS che, indubbiamente, condizionano strettamente i criteri per definire adeguata la dotazione antidotica nel singolo servizio. Occorre ad esempio considerare che i servizi di PS non dotati di astanteria o reparto di medicina d'urgenza trattano il paziente solo per le prime ore, trasferendolo poi al reparto definitivo di cura. In questi casi potrebbe essere necessario rivedere i criteri per la definizione dell'adeguatezza della dotazione antidotica del PS, così come indagare la disponibilità di questi farmaci nei servizi clinici che stanno alle spalle del PS. Le strutture ospedaliere più piccole, non dotate di reparti per le cure intensive, inoltre, spesso trasferiscono i pazienti più critici o suscettibili di peggioramenti repentini a strutture di maggiori dimensioni. Anche in questo caso l'appropriata dotazione antidotica dovrebbe essere adattata alle realtà operative locali.

La realizzazione della Banca Dati Nazionale degli Antidoti è in linea con gli obiettivi del Ministero della Salute relativi al miglioramento della reperibilità di antidoti sul territorio nazionale, e contribuisce a facilitarne la disponibilità come indicato da documenti formali dell'Unione Europea [9] e da raccomandazioni di agenzie sopranazionali quali IPCS dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [40]. La disponibilità di queste informazioni in rete può inoltre:

- a) contribuire a migliorare la corretta acquisizione e stoccaggio di antidoti presso ogni servizio secondo criteri che tengano conto della disponibilità già presente sul territorio, delle caratteristiche operative delle singole strutture e delle peculiarità geografiche locali;

- b) consentire un utilizzo più appropriato delle risorse senza cadere nell'errata e colpevole carenza di farmaci che, per quanto di raro impiego, sono salvavita;
- c) contribuire a migliorare l'appropriatezza delle cure fornite attraverso la corretta disponibilità di antidoti.

Da ultimo, è necessario rilevare che lo studio ha inteso valutare la disponibilità di antidoti per il trattamento di singoli casi di intossicazione acuta. La disponibilità di antidoti per emergenze chimiche rilevanti (es. incidenti chimici, atti di terrorismo) fa invece riferimento a criteri e necessità del tutto differenti e particolari [49] che richiedono valutazioni, approvvigionamento e sistemi organizzativi specifici [50]. Tali sistemi sono operativi in Italia e sono stati realizzati dal CAV di Pavia nell'ambito di collaborazioni con aziende petrolchimiche di riferimento nazionale, nonché per incarico del Dipartimento della Protezione Civile - Presidenza del Consiglio dei Ministri, quale Centro di competenza e di riferimento nazionale per le emergenze da atti terroristici e da incidenti chimici [51, 52].

## CONCLUSIONI

Tutti i servizi di emergenza del SSN possono trovarsi a dover prendere in carico pazienti con intossicazione acuta per la cura dei quali si può rendere necessario o essenziale un trattamento antidotico. Lo studio condotto ha evidenziato gravi carenze nella dotazione antidotica dei servizi d'urgenza, relative sia a farmaci di raro utilizzo sia a farmaci di impiego comune. Ciò è particolarmente grave se si considera che l'intossicazione acuta rappresenta una quota non trascurabile dell'attività di PS (1-5% degli accessi, secondo la tipologia di ospedale). In altri termini i nostri servizi d'urgenza risultano, in generale e con ovvie eccezioni, non attrezzati adeguatamente per fornire prestazioni secondo criteri di appropriatezza nel campo del trattamento specifico delle intossicazioni acute.

Occorre pertanto migliorare nel futuro la disponibilità di questi farmaci nei servizi d'urgenza, assicurando che gli antidoti di comune impiego siano capillarmente disponibili anche nelle strutture di emergenza più piccole. Per gli antidoti di impiego più raro e di costo elevato (es. Fab specifici, idrossicobalamina ad alti dosaggi, glucagone, fomepizolo) la disponibilità sul territorio deve essere convenientemente garantita, secondo criteri che tengano conto delle caratteristiche operative delle singole strutture e delle peculiarità geografiche locali: in tale organizzazione hanno un ruolo centrale i CAV.

I risultati dello studio condotto possono anche rappresentare la base per la costituzione di una rete di disponibilità sul territorio nazionale per gli antidoti di raro utilizzo, disponibilità necessaria non solo per motivi deontologici, ma anche per assicurare standard di cura uniformi sul territorio nazionale.

## Ringraziamenti

Si ringrazia Susanna Satalia per l'accurata revisione editoriale del presente contributo.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 23 maggio 2006.

## Bibliografia

- Baud F, Barriot P, Riou B. *Les antidotes*. Paris: Masson; 1992.
- Locatelli C, Butera R, Varango C, Petrolini V, Gandini C, Manzo L. Disponibilità e uso degli antidoti in pronto soccorso. In: *Atti del II Congresso Nazionale della Federazione Italiana di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso (FIMUPS)*. Napoli, 8-11 novembre 1995. Napoli: Casa Editrice l'Antologia; 1995. p. 1479-84.
- Bozza Marrubini ML, Ghezzi Laurenzi R, Uccelli P. *Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia*. Milano: OEMF; 1989.
- Bowden CA, Krenzelok EP. Clinical applications of commonly used contemporary antidotes. A US perspective. *Drug Saf* 1997;16:9-47.
- Pronczuk de Garbino JP. Evolution of antidotal therapy in recent decades. *Arch Toxicol* 1997;19:261-70.
- Worek F, Backer M, Thiermann H, Szinicz L, Mast U, Klimmek R, Eyer P. Reappraisal of indications and limitations of oxime therapy in organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1997;16(8):466-72.
- Jacobsen D. The relative efficacy of antidotes. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(6):705-8.
- Dart RC, Goldfrank LR, Chyka PA, Lotzer D, Woolf AD, McNally J, Snodgrass WR, Olson KR, Scharman E, Geller RJ, Spyker D, Kraft M, Lipsy R. Combined evidence-based literature analysis and consensus guidelines for stocking of emergency antidotes in the United States. *Ann Emerg Med* 2000;36(2):126-32.
- Consiglio delle Comunità Europee. Risoluzione CEE 90/C 329/03 del Consiglio e dei Rappresentati dei Governi degli Stati Membri, riuniti in sede di Consiglio del 3 dicembre 1990, relativa al miglioramento della prevenzione e del trattamento delle intossicazioni acute nell'uomo. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee C* 329, del 31 dicembre 1990.
- Jacobsen D, Haines JA. The relative efficacy of antidotes: the IPCS evaluation series. *Arch Toxicol* 1997;19:305-10.
- Haines JA, Jacobsen D, Meredith T, Pronczuk de Garbino J. International programme on chemical safety. Antidotes project. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(2):125-6.
- Pronczuk de Garbino J, Haines JA, Jacobsen D, Meredith T. Evaluation of antidotes: activities of the International Programme on Chemical Safety. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:333-43.
- Jacobsen D, Frederichsen PS, Knutsen KM, Sorum Y, Talseth T, Odegaard OR. Clinical course in acute self-poisonings: a prospective study of 1125 consecutively hospitalized adults. *Hum Toxicol* 1984;3(2):107-16.
- Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *Ad hoc Committee. J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(5):537-60.
- Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(4):415-46.
- Nogué S, Soy D, Munné P, Millá J. Antidotes: availability, use and cost in hospital and extra-hospital emergency services of Catalonia (Spain). *Arch Toxicol Suppl* 1997;19:299-304.
- Nogué S, Munné P, Soy D, Millá J. Availability, use and cost of antidotes in Catalonia. *Med Clin (Barc)* 1998;110(16):609-13.
- Higgins MA, Evans R. Antidotes-inappropriate timely availability. *Hum Exp Toxicol* 2000;19(9):485-8.
- Lapostolle F, Alayrac L, Adnet F, Maistre JP, Leseur A, Lapandry C. Disponibilité des antidotes dans l'aide médicale urgente. *Presse Med* 2001;30(4):159-62.
- Platakis M, Anatoliotakis N, Tzanakis N, Assithianakis P, Tsatsakis AM, Bouros D. Availability of antidotes in hospital pharmacies in Greece. *Vet Hum Toxicol* 2001;43(2):103-5.
- Solheim L, Andrew E, Jacobsen D. Antidote availability in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(11):1111-3.
- Parker DP, Dart RC, McNally JT. Critical deficiencies in the treatment of toxicologic emergencies: antidote stocking in Arizona hospitals. *Vet Hum Toxicol* 1990;32:376.
- Dart RC, Duncan C, McNally JT. Effect of inadequate antivenin stores on the medical treatment of crotalid envenomation. *Vet Hum Toxicol* 1991;33(3):267-9.
- Kanatani MS, Kearney TE, Levin RH, Heard SE. Treatment of toxicologic emergencies - antidote preparedness: an evaluation of Bay area hospital pharmacies and its impact on emergency planning. *Vet Hum Toxicol* 1992;34:319.
- Chyka PA, Conner HG. Availability of antidotes in rural and urban hospitals in Tennessee. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(10):1346-8.
- Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Lowenstein SR. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. *JAMA* 1996;276(18):1508-10.
- No authors listed. Antidotes dangerously understocked in Colorado, Montana and Nevada. *Am J Hosp Syst Pharm* 1997;54:16-19.
- Woolf AD, Chrisanthus K. On-site availability of selected antidotes: results of a survey of Massachusetts hospitals. *Am J Emerg Med* 1997;15(1):62-6.
- Bogdan G, Holt S, Mlakar P, Dart R. Does insufficient stocking of emergency antidotes in hospital pharmacies persist? *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:433.
- Bogdan GM, Hill RE, Dart RC. Effect of poison center recommendation on hospital pharmacy stocking of emergency antidotes. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:597.
- Teresi WM, King WD. Survey of the stocking of poison antidotes in Alabama hospitals. *South Med J* 1999;92(12):1151-6.
- Bailey B, Bussièrès JF. Antidote availability in Quebec hospital pharmacies: impact of N-acetylcysteine consumption. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(4):198-204.
- Juurlink DN, McGuigan MA, Paton TW, Redelmeier DA. Availability of antidotes at acute care hospitals in Ontario. *CMAJ* 2001;165(1):27-30.
- Howland MA, Weisman R, Sauter D, Goldfrank L. Nonavailability of poison antidotes. *N Engl J Med* 1986;314(14):927-8.
- Ong HC, Yang CC, Deng JF. Inadequate stocking of antidotes in Taiwan: is it a serious problem? *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(1):21-8.
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Comprehensive accreditation manual for hospitals: the official handbook, management of the environment of care chapter. 1998: *Jt Comm Perspect* Jan-Feb 1997;17(1):EC7-9.
- Olson KR. *Poisoning and drug overdose*. Stanford CT: Appleton & Lange; 1999.
- Farina ML, Bacis G, Gattini A, Di Muzio M, Taddei GC, Giuliani L. *Antidoti - Prontuario terapeutico ragionato*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2001.
- Maia P, Aragão I, Barrosa MT, Lopes M, Manuel A, Martins H, Pinho C, Reis E, Silva F, Vale L. *Manual de antidotos*. Porto: Administração Regional de Saúde do Norte; 2002.
- International Programme on Chemical Safety - Organizzazione Mondiale della Sanità (IPCS-OMS). *List of antidotes and other useful agents in the treatment of human poisonings*. Geneva: IPCS-OMS; 1996.
- Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A. *Toxicologie clinique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2000.
- Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Stanford CT: Appleton & Lange; 1998.

43. Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia PA: Saunders Company; 1998.
44. Viccellio P. *Handbook of Medical Toxicology*. Boston: Little, Brown and Company; 1993.
45. Leikin JB, Paloucek FP. *Poisoning and Toxicology Compendium*. Cleveland, OH: Lexi-Comp Inc., Hudson; 1998.
46. Dart RC, Hurlbut KM, Kuffner EK, Yip L. *The 5 Minute Toxicology Consult*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
47. Sweetman S (Ed). *Martindale: The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Micromedex, Greenwood Village, CO.
48. Locatelli C, Butera R, Manzo L. Dove trovo l'antidoto? Ovvero la disponibilità di antidoti nei servizi del Sistema Sanitario Nazionale attraverso una specifica banca dati on-line. *Minerva Anestesiologica* 2004;70:78-80.
49. Locatelli C. Terrorismo NBCR. Le emergenze chimico-tossicologiche. *Professione* 2003;11:12-21.
50. Locatelli C, Petrolini V, Butera R, Lonati D, Bernareggi G, Bove A, Georgatos J, Adamo G, Manzo L. Antidotes stockpiles in chemical plants: a unique model for antidote availability. Syllabus, *The second Mediterranean Emergency Medicine Congress*, Barcellona. Torino: Edizioni Scientifiche MAF Servizi; 2003. p. 220-1.
51. Locatelli C, Petrolini V, Butera R, Arrigoni S, Georgatos J, Lonati D, Mela L, Castoldi AF, Coccini T, Volpini A, Manzo L. Antidotes availability and supply in emergency settings in Italy. *Toxicol Lett* 2005;158S:244-5.
52. Locatelli C, Butera R, Petrolini V, Agazzi A, Arrigoni S, Bernareggi G, Georgatos J, Lonati D, Mela L, Zanuti M, Manzo L. Models and networks in Italy for antidotes availability and supply in emergency settings. *J Toxicol Clin Toxicol* 2005;43:396-7.