

**Studi dal territorio****SORVEGLIANZA  
DELLE INTOSSICAZIONI  
ACUTE  
DA ANTIPARASSITARI:  
IL PROGETTO PILOTA  
DELL'ISS**

Laura Settimi<sup>1</sup>, Franca Davanzo<sup>2</sup>,  
Giuseppe Miceli<sup>3</sup>, Terri J. Ballard<sup>1</sup>,  
Lorella Faraoni<sup>2</sup>,  
Susanna Bascherini<sup>1</sup>,  
Maristella Rubbiani<sup>4</sup>  
e Ida Marcello<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Igiene Ambientale, ISS

<sup>2</sup>Centro Antiveleni, Ospedale Niguarda  
Cà Granda, Milano

<sup>3</sup>Servizio di Medicina del Lavoro,  
Azienda USL 7, Ragusa

<sup>4</sup>Laboratorio di Tossicologia  
Applicata, ISS

La normativa italiana prevede che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) promuova e coordini indagini per il controllo e la valutazione di eventuali effetti sulla salute umana derivanti dall'esposizioni ad antiparassitari. La stessa normativa richiede, inoltre, che l'ISS, sulla base delle osservazioni effettuate, formuli proposte per la messa in atto di misure di prevenzione da parte dei ministeri interessati (art.17 del DLvo 194/95).

In riferimento a tale compito istituzionale, a partire dal 1999 è stato avviato un progetto di ricerca per la sorveglianza di popolazioni esposte a prodotti fitosanitari (responsabile scientifico: Laura Settimi). Nell'ambito di tale progetto, una specifica attenzione è stata dedicata alla problematica delle intossicazioni acute da antiparassitari (1). In particolare, è stata delineata una prima proposta di sistema di sorveglianza del fenomeno (2). Come mostrato in Figura, il sistema è incentrato su una

stretta collaborazione tra ISS, Centri Antiveleni (CAV) e Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende USL. Al fine di verificare operativamente le procedure proposte, è stato, quindi, avviato un progetto pilota, cui hanno aderito il CAV di Milano, centro al quale giunge circa il 65% delle richieste di consulenza tossicologica inoltrate ai CAV attivi sul territorio nazionale, e il Servizio di Medicina del Lavoro (SML) di Ragusa, attivo in un'area caratterizzata da un rilevante utilizzo di antiparassitari in ambito agricolo (3).

Obiettivo del presente contributo è quello di presentare le osservazioni effettuate nel corso dei primi mesi di attività del suddetto progetto pilota e fornire alcuni elementi di riflessione sulla rilevanza che un'adeguata sorveglianza delle intossicazioni acute può assumere in termini sanitari.

**PROGETTO PILOTA:  
PRIME OSSERVAZIONI**

Nel corso dei primi tre mesi di attività (gennaio-marzo 2001) il CAV di Milano ha segnalato 11 casi di intossicazioni acute da antiparassitari presi in esame su richiesta dei Servizi di Pronto Soccorso (SPS) attivi in provincia di Ragusa. Tali casi rispondevano ai criteri stabiliti nell'ambito del sistema di sorveglianza: almeno due sintomi o segni presi in esame da personale medico e messi in relazione temporale ad antiparassitari e altri agenti fitosanitari (2). A seguito di queste segnalazioni, l'SML dell'Azienda USL di Ragusa ha effettuato una revisione dei registri ospedalieri e ha identificato altri 10 casi non pervenuti all'attenzione del CAV di Milano. Dei 21 casi identificati dai due centri collaboranti, 14 sono risultati in relazione a esposi-



(\*) Centri Antiveleni

**Figura** - Sistema di rilevazione delle intossicazioni acute da antiparassitari proposto dall'ISS: flusso dell'informazione

zione a un unico prodotto, il Dormex, un fitoregolatore contenente come principio attivo il 50% di idrogeno cianammide. Contestualmente, il CAV di Milano ha segnalato altri 9 casi messi in relazione a esposizioni allo stesso prodotto, occorsi in varie aree del Sud Italia, con l'esclusione di un caso proveniente dall'Emilia-Romagna.

Le osservazioni, nel loro insieme, sono immediatamente risultate inattese sia in considerazione della casistica presa in esame dal CAV di Milano nei cinque anni precedenti allo studio, che dell'esperienza sino a quel periodo effettuata dagli operatori dei SPS di Ragusa. Il Dormex è risultato, peraltro, commercializzato in Italia solamente a partire dal 2000 ed è l'unico prodotto disponibile sul mercato a base di idrogeno cianammide.

Il gruppo di lavoro costituito dai centri che collaborano al progetto pilota ha, quindi, deciso di procedere a una tempestiva disamina degli incidenti osservati e a una valutazione delle informazioni disponibili sul prodotto associato a tali incidenti.

I 23 casi messi in relazione a esposizioni a Dormex sono tutti risultati di origine professionale e verificatisi nel corso di operazioni agricole, con l'esclusione di uno, conseguente all'ingestione accidentale del prodotto. I sintomi e le lesioni più frequentemente riportati sono stati manifestazioni di tipo dermatologico quali rash cutaneo e macule (n. 11), eritema e iperemia (n. 9), pruriti (n. 2), lesioni da caustico alle mani (n. 2). Due lavoratori hanno riportato irritazione oculare. In totale, 14 casi hanno riportato effetti di tipo sistemico, quali tachicardia (n. 4), debolezza (n. 4), palpitazioni (n. 3), cefalea (n. 3), vertigini (n. 4), nausea e vomito (n. 3), dispnea (n. 3), ipotensione (n. 1). La gravità dei casi è stata valutata nel seguente modo: 13 casi sono stati giudicati lievi (effetti minimi per la salute, risolti in tempi rapidi); 9 sono risultati di moderata entità (effetti sulla salute più pronunciati e persistenti rispetto ai casi giudicati lievi, ma non in grado di met-

tere a repentaglio la sopravvivenza del paziente). Il caso verificatosi a seguito di ingestione accidentale del prodotto, conservato in una bottiglia di plastica nel frigorifero, è stato classificato come di elevata gravità, avendo sviluppato shock, coma, miosi e necrosi epatica.

#### **CARATTERISTICHE TOSSICOLOGICHE DELL'IDROGENO CIANAMMIDE, CLASSIFICAZIONE ED ETICHETTATURA**

I sintomi rilevati nei pazienti sono risultati coerenti con le caratteristiche tossicologiche dell'idrogeno cianammide, il principio attivo contenuto nel Dormex. I dati presenti in letteratura indicano che questo agente è in grado di provocare gravi irritazioni e ulcerazioni degli occhi, della pelle e del sistema respiratorio (4). L'idrogeno cianammide è, inoltre, un inibitore dell'enzima aldeide deidrogenasi ed è in grado, pertanto, di provocare la sindrome da accumulo di acetaldeide in concomitanza a esposizioni ad alcol (vomito, iperattività parasimpatica, dispnea, ipotensione, tachicardia e stato confusionale) (4).

L'Unione Europea classifica l'idrogeno cianammide come "tossico" per ingestione, "nocivo" a contatto con la pelle, "irritante" per gli occhi e per la pelle e "sensibilizzante per via cutanea".

In Italia, il prodotto Dormex è stato classificato come "nocivo" per ingestione e contatto, in considerazione dei dati di tossicità acuta presentati dalla ditta produttrice. Le altre indicazioni di pericolosità presenti in etichetta riguardano l'irritazione per gli occhi e per la pelle, il rischio di gravi lesioni oculari e il potenziale sensibilizzante, sempre estrapolati dagli studi sperimentali eseguiti sul formulato al 50%.

Negli Stati Uniti, dove lo stesso prodotto è commercializzato da oltre 20 anni e i casi di intossicazione rilevati a partire dal 1981 sono risultati solamente 5 (5), il prodotto è stato allocato nella categoria di tossicità acuta più elevata (*danger*).

Le etichette adottate negli Stati Uniti e in Italia per lo stesso prodotto risultano differire, oltre che per il simbolo di pericolosità riferito alla classificazione, anche per una serie di altri elementi informativi. Tra le più rilevanti differenze è stato osservato che l'etichetta italiana, a confronto di quanto riportato sull'etichetta adottata negli Stati Uniti, non specifica che il prodotto può provocare la morte se ingerito o assorbito attraverso la pelle e che lo stesso prodotto è corrosivo per la pelle. Per quanto riguarda la prevenzione degli effetti, l'etichetta italiana invita l'utilizzatore a proteggersi il viso e gli occhi e a usare indumenti "adatti", mentre negli Stati Uniti vengono fornite indicazioni puntuali sul tipo di mezzi protettivi da utilizzare. Viene, inoltre, segnalato che nelle informazioni di pronto soccorso, l'etichetta italiana dà indicazione per l'induzione del vomito in caso di ingestione del prodotto, mentre negli Stati Uniti viene data l'indicazione contraria.

#### **RICADUTE DELLE OSSERVAZIONI EFFETTUATE E COMMENTI**

L'insieme dei dati raccolti e delle osservazioni effettuate è stato sottoposto all'attenzione del Ministero della Salute, il quale, visto il parere espresso dalla Commissione Consultiva Preparati Fitosanitari, ha disposto, in via cautelativa, la sospensione dell'autorizzazione del Dormex, in attesa di un riesame dei dati forniti dall'azienda produttrice (GU n. 46 del 23.2.2002).

L'esperienza effettuata, seppur estremamente parziale, evidenzia l'utilità di un sistema di sorveglianza che permetta di rilevare in modo tempestivo problemi sanitari emergenti, conseguenti esposizioni ad antiparassitari specifici.

Il confronto con le osservazioni effettuate in altri Paesi, e in particolare negli Stati Uniti, dove da tempo risultano attivi sia a livello statale che federale diversi sistemi di sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari, risulta di

particolare interesse per valutare l'efficacia delle misure di controllo adottate, con particolare riferimento alla classificazione ed etichettatura dei prodotti presi in esame.

Nel corso del 2002, il gruppo di lavoro prevede di estendere la rilevazione delle intossicazioni acute da antiparassitari in altre aree selezionate in base al numero di casi riferiti al CAV di Milano. La valutazione in diversi contesti delle procedure adottate nella fase pilota del progetto assolverà al compito di definire meglio il sistema di sorveglianza che si prevede di attivare a livello regionale e nazionale.

#### Riferimenti bibliografici

1. Intossicazioni acute da antiparassitari in Italia: stato delle conoscenze e prospettive di indagine. A cura di Laura Settmi. *Ann Ist Super Sanità* 2001; 37(2): 125-85.
2. Settmi L, Davanzo F, Miceli G, et al. *Ann Ist Super Sanità* 2001; 37(2): 181-5.
3. Miceli G, Ravalli P, Settmi L, et al. *Ann Ist Super Sanità* 2001; 37(2): 141-6.
4. Hathaway GJ, Proctor NH, Hughes JP. Proctor and Hughes' chemical hazards in the workplace. 4th ed. New York: Van Nostrand Reinhold; 1996.
5. CDC. *MMWR* 2001; 50(39): 845-7.

### Sorveglianze nazionali

#### IL MORBILLO IN ITALIA È IN AUMENTO

**Marta Luisa Ciofi Degli Atti e Stefania Salmaso**  
per il Gruppo di coordinamento SPES\*

*Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS*

In Italia il vaccino antimorbillo è stato immesso sul mercato nel 1976 ed è raccomandato dal Ministero della Salute fin dal 1979. Negli anni '60, immediatamente precedenti all'introduzione della vaccinazione,

(\*) Gruppo di coordinamento SPES: Raffaele Arigliani, Antonino Bella, Vincenzo Calia, Patrizia Carbonari, Stefano Del Toso, Milena Lo Giudice, Vitalia Murgia, Silvana Parrocchini, Alberto Eugenio Tozzi e Giovanni Vitali Rossi

venivano notificati circa 74 000 casi per anno, corrispondenti a un'incidenza di circa 150 casi/100 000 abitanti. Dall'introduzione della vaccinazione il numero di casi notificati è progressivamente diminuito, con un'incidenza media di 81 casi/100 000 negli anni '80 e di 41 casi/100 000 negli anni '90.

L'ultimo anno epidemico è stato il 1997, con circa 41 000 notifiche, il 95% delle quali nella fascia di età compresa tra 0 e 14 anni. In particolare, nel 1997 l'incidenza stimata in questa fascia di età è stata di 473 casi/100 000 abitanti.

Nel 1998 le notifiche sono bruscamente diminuite a 4 000 e da allora sono andate ulteriormente diminuendo.

Nel 2000, l'incidenza stimata nei bambini fino a 14 anni di età è stata di 15 casi/100 000; è stato quindi raggiunto sia il minimo storico del numero di notifiche annuali, sia la durata massima del periodo interepidemico, che in precedenza non aveva mai superato i 3 anni.

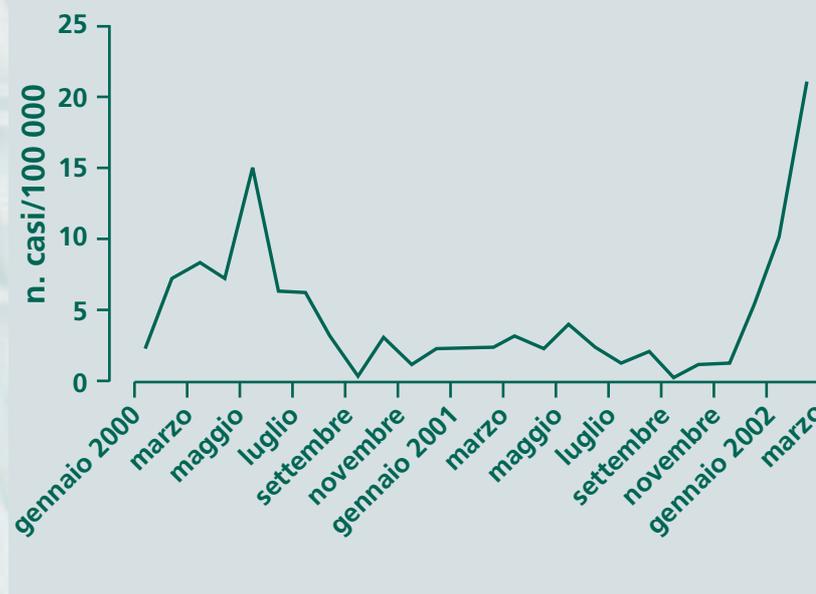
Sebbene la notifica sia obbligatoria, è noto che i casi di morbillo spesso non vengono segnalati, e che la sottonotifica è maggiore al Sud rispetto al Nord del Paese. Per effetto di questo fenomeno, dalle notifiche obbligatorie emerge che il morbillo è paradossalmente meno

frequente al Sud, dove la copertura vaccinale è più bassa, che non al Nord, dove le coperture vaccinali sono più elevate (1).

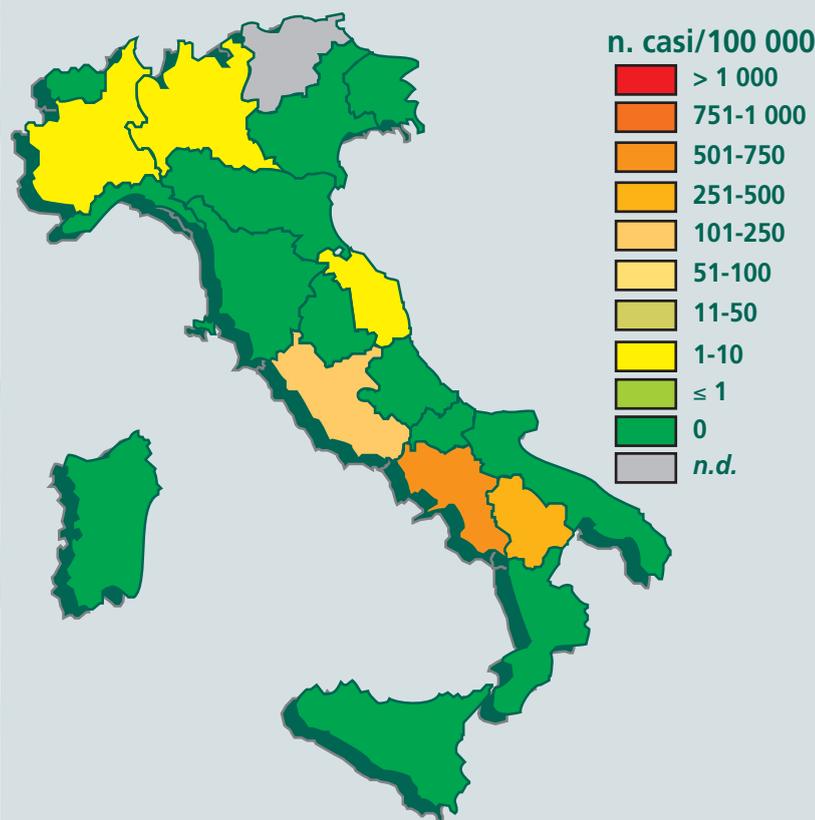
Per monitorare in modo accurato e tempestivo l'andamento del morbillo e di altre malattie prevenibili da vaccino, nel gennaio 2000 è stata attivata la rete SPES, un sistema di sorveglianza sentinella basato sui pediatri di libera scelta (2).

I pediatri partecipanti segnalano i casi su base mensile e, come nel sistema di notifica obbligatorio, la definizione di caso è esclusivamente clinica. La popolazione oggetto della sorveglianza include i bambini tra 0 e 14 anni, assistiti dai pediatri partecipanti a SPES (Sorveglianza Pediatri Sentinella); nel 2000 tale popolazione in sorveglianza corrispondeva al 4% circa della popolazione nazionale della stessa fascia di età. I risultati vengono pubblicati mensilmente sul sito web: [www.spes.iss.it](http://www.spes.iss.it)

Dai dati SPES emerge che, se nel 2000 l'incidenza mensile del morbillo non ha mai superato i 15 casi/100 000, nel 2001 si è ulteriormente abbassata e non ha mai superato i 5 casi/100 000. Nei primi due mesi del 2002, tuttavia, l'incidenza è aumentata rapidamente, superando a febbraio i 20 casi/100 000 (Figura 1). Sia a gennaio



**Figura 1** - Incidenza mensile del morbillo nella fascia d'età 0-14 anni (SPES, gennaio 2000-febbraio 2002)



**Figura 2** - Incidenza del morbillo (n. casi/100 000) per regione nella fascia d'età 0-14 anni (SPES febbraio 2002)

che a febbraio 2002 le regioni più colpite sono state il Lazio e la Campania; in quest'ultima regione è stata osservata a febbraio un'incidenza di 123 casi/100 000 (Figura 2). La maggioranza dei casi si è verificata in bambini tra i 5 e i 9 anni di età.

Nonostante la copertura vaccinale per il morbillo sia andata progressivamente aumentando, nel 2000 la percentuale di bambini vaccinati entro i 24 mesi era ancora inferiore all'80% e in molte regioni del Sud non raggiungeva il 60% (3).

Questi valori di copertura hanno lasciato una gran parte di bambini suscettibili all'infezione, che costituisce il potenziale per il verificarsi di una nuova epidemia. Per contrastare questo pericolo è assolutamente necessario attuare un programma interregionale che garantisca in tutta Italia sia un aumento delle coperture vaccinali dei nuovi nati che un recupero dei

bambini più grandi non vaccinati in precedenza, in accordo con le raccomandazioni emanate nel 1999 (4).

Secondo quanto previsto sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che dal Piano Sanitario Nazionale, queste raccomandazioni prevedono per i nuovi nati il raggiungimento di coperture vaccinali pari o superiori al 95% entro i due anni di età.

Per il recupero dei bambini più grandi non vaccinati in precedenza e l'offerta di un'eventuale seconda dose sono invece previste strategie differenti a seconda del livello di copertura vaccinale raggiunto entro i 2 anni. In particolare, vengono distinte le aree a copertura vaccinale inferiore all'80% da quelle che invece hanno superato questo livello. Nelle prime, viene sottolineata la necessità di vaccinare i bambini i più grandi ancora suscettibili, attraverso due possibili linee di intervento:

- utilizzare tutte le occasioni di contatto con i servizi vaccinali per verificare lo stato vaccinale dei bambini e ragazzi fino a 18 anni di età e offrire la vaccinazione a tutti coloro che non sono stati già vaccinati ed hanno un'anamnesi negativa per morbillo, oppure
- organizzare delle campagne speciali in cui nell'arco di un breve periodo di tempo (ad esempio, alcune settimane) la vaccinazione viene offerta attivamente a tutti i bambini di età superiore ai 2 anni che non risultano essere stati vaccinati.

Nelle regioni in cui la copertura vaccinale entro i 2 anni ha raggiunto l'80% e la percentuale di suscettibili oltre i 2 anni è inferiore al 10%, è invece raccomandata l'introduzione di una seconda dose all'età di 5-6 anni o a 11-12 anni.

Con l'aumentare della copertura vaccinale e il diminuire dell'incidenza diventa, inoltre, sempre più importante la sorveglianza della malattia. Anche un singolo caso infatti costituisce un'occasione per verificare lo stato vaccinale dei contatti (ad esempio, i familiari o i compagni di scuola) e per vaccinare chi è ancora suscettibile.

#### Riferimenti bibliografici

1. Salmaso S, Gabutti G, Rota MC, et al. Bulletin of the World Health Organization 2000; 78 (8): 950-5.
2. Ciofi degli Atti ML per il Gruppo di coordinamento SPES. Not Ist Super Sanità 2001; 14(5) - Insetto BEN: iii-iv.
3. [www.sanita.it/malinf/CertVacc/cop\\_vacc/cop\\_vacc.htm](http://www.sanita.it/malinf/CertVacc/cop_vacc/cop_vacc.htm)
4. Ministero della Sanità. Circolare n. 12 del 13 luglio 1999 "Controllo ed eliminazione di morbillo, rosolia e parotite attraverso la vaccinazione".

**Donato Greco,  
Nancy Binkin, Paolo D'Argenio,  
Paola De Castro, Carla Faralli**

Comitato editoriale BEN

Full English version is available at:  
[www.ben.iss.it](http://www.ben.iss.it)  
e-Mail: [ben@iss.it](mailto:ben@iss.it)