



# Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

## STUDI DAL TERRITORIO

### ESPOSIZIONI A PARACETAMOLO ESAMINATE DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO NEI MESI DI GENNAIO E FEBBRAIO 2007

Franca Davanzo<sup>1</sup>, Laura Settimi<sup>2</sup>, Fabrizio Maria Sesana<sup>1</sup>, Pietro Carbone<sup>2</sup>,  
Maurizio Bissoli<sup>1</sup>, Marcello Ferruzzi<sup>1</sup>, Rossana Borghini<sup>1</sup>, Tania Giarratana<sup>1</sup>, Angelo Travaglia<sup>1</sup>,  
Francesca Assisi<sup>1</sup>, Paola Moro<sup>1</sup>, Sergio Manfrè<sup>1</sup>, Paolo Severgnini<sup>3</sup>, Ilaria Rebutti<sup>1</sup>, Antonella Pirina<sup>1</sup> e Tiziana Della Puppa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Antiveleeni di Milano, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

<sup>2</sup> Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>3</sup> Dipartimento Ambiente, Salute, Sicurezza, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Il paracetamolo (acetaminofene) è un analgesico-antipiretico di ampio utilizzo e con un buon profilo di sicurezza (1). Tuttavia, esposizioni in sovradosaggio ad alte dosi possono provocare gravi danni epatici con esiti anche fatali (1-3). Alcuni studi hanno recentemente documentato una elevata frequenza di esposizioni accidentali in soggetti in giovane età pediatrica, principalmente dovuti ad assunzione incontrollata per incapacità di intendere e ad errori terapeutici (3-5).

Osservazioni analoghe a quanto segnalato in letteratura sono state riportate dal Centro Antiveleeni (CAV) di Milano, cui pervengono annualmente circa 800 richieste di consulenza per esposizioni a paracetamolo (6). In considerazione della propria esperienza operativa, questo stesso Centro ha suggerito una serie di misure per la prevenzione delle esposizioni per errore terapeutico, quali la colorazione diversificata dei blister delle confezioni in supposte e l'ingrandimento delle scritte che ne identificano il dosaggio; l'apposizione sulle diverse confezioni di icone specifiche (ad esempio, bambino che gattona per le supposte da 125 mg, bambino che cammina per i 250 mg, ragazzo con pallone sotto braccio per i 500 mg, adulto che leg-

ge un libro per 1.000 mg); una più evidente differenziazione tra i prodotti in sciroppo ed in gocce (6).

Recentemente il CAV di Milano ha avviato un'attività di collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per una sistematica revisione ed analisi dell'insieme della casistica raccolta (circa 50.000 consulenze, di cui circa il 35% riferite a farmaci). Nelle fasi iniziali di questa attività, una particolare attenzione è stata dedicata alla revisione dei nuovi casi di esposizione a prodotti a base di paracetamolo, al fine di verificare la sussistenza delle precedenti segnalazioni.

In questo contributo vengono descritte le osservazioni effettuate dal CAV di Milano in riferimento a questo farmaco nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

La casistica di interesse è stata estratta su base giornaliera dall'archivio informatizzato del CAV di Milano utilizzando la parola chiave "Farmaci" ed i codici ATC (International Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) che identificano il paracetamolo da solo ed in associazione con altri principi attivi (N02BE01, N02BE51, N02BE71). Per ogni caso è stata stimata la dose assunta ed è stata presa visione delle circostanze di esposizione e degli effetti riporta-

ti. Su questa base, ogni caso è stato classificato in termini di esposizione volontaria, per assunzione a scopo autolesivo o per automedicazione incongrua; accidentale, per assunzioni dovute a incapacità di intendere e volere, specificando se in dose terapeutica (inferiore a 15 mg/kg) o in sovradosaggio (15 o più mg/kg); errore terapeutico, specificando se dovuto a sovradosaggio, via di somministrazione o scadenza del farmaco; reazione in corso di terapia, per effetti non previsti e diversi da quelli desiderati, manifestatisi a seguito di assunzione a dosi terapeutiche.

Nei mesi di gennaio e febbraio 2007, il CAV di Milano ha esaminato 214 casi di esposizione a farmaci contenenti paracetamolo. Dieci di questi sono stati esclusi perché riferiti ad assunzione di paracetamolo in dose terapeutica, ma associata ad altro farmaco tossicologicamente rilevante (3 casi), oppure perché il motivo della consulenza è risultata essere una richiesta di informazione (7 casi).

Per i 204 casi inclusi nell'analisi, le richieste di consulenza sono state effettuate da privati cittadini (34%), da figure sanitarie extraospedaliere (14%) e da servizi ospedalieri (52%).

Come mostrato in Tabella 1, le circostanze di esposizione sono risultate ►

**Tabella 1** - Circostanza dell'esposizione e classi di età dei casi riferiti a paracetamolo. CAV di Milano, gennaio-febbraio 2007

Circostanza	Totale esposti		Classi di età, anni*							
			<6		6-12		13-19		>19	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Accidentale	144	71	128	100	9	82	2	14	4	8
Errore terapeutico	71	35	62	48	5	45	2	14	2	4
Incapacità intendere	73	36	66	52	4	36	0	0	2	4
Intenzionale	56	27	0	0	1	9	11	79	42	88
Reazione avversa	3	1	0	0	1	9	0	0	2	4
Non noto	1	0	0	0	0	0	1	7	0	0
<b>Totale</b>	<b>204</b>	<b>100</b>	<b>128</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

(\*) 3 casi con età non nota

**Tabella 2** - Circostanza dell'esposizione e formulazione del farmaco per i casi riferiti a paracetamolo. CAV di Milano, gennaio-febbraio 2007

Circostanza	Formulazione													
	Compresse, confetti, capsule		Gocce		Sciroppo		Supposte		Prep. miste		Non noto		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Accidentale	22	15	10	7	33	23	49	34	5	3	25	17	144	100
Errore terapeutico	4	6	6	8	4	6	43	61	4	6	10	14	71	100
Incapacità intendere	18	25	4	5	29	40	6	8	1	1	15	21	73	100
Intenzionale	38	68	2	4	0	0	4	7	2	4	10	18	56	100
Reazione avversa	1	33	0	0	0	0	1	33	0	0	1	33	3	100
Non noto	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100
<b>Totale</b>	<b>62</b>	<b>30</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>33</b>	<b>16</b>	<b>54</b>	<b>26</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>36</b>	<b>18</b>	<b>204</b>	<b>100</b>

accidentali per il 71% dei casi e intenzionali per il 27%. Il rimanente 1% è risultato costituito da tre casi con reazione avversa in corso di terapia e da una persona con circostanza di esposizione non nota. Tra le esposizioni accidentali, sia l'incapacità di intendere che l'errore terapeutico sono stati riportati come motivo di esposizione per circa il 50% dei casi. L'esposizione in sovradosaggio è stata rilevata per l'86% (61/71) dei casi dovuti a errore terapeutico e per il 64% (47/73) dei casi con assunzione per incapacità di intendere.

Circa il 63% (128 soggetti) della casistica esaminata ha presentato un'età inferiore ai 6 anni. Per questi soggetti le esposizioni sono risultate tutte di tipo accidentale e dovute in simile proporzione ad errore terapeutico e ad incapacità di intendere. Il sovradosaggio è stato riportato per il 90% (56/62) dei casi da errore terapeutico e per il 68% (45/66) dei casi esposti per incapacità di intendere.

La frequenza delle esposizioni accidentali è risultata decrescere in funzione dell'età. Per circa il 79% dei casi con età superiore ai 19 anni l'esposizione è risultata di tipo intenzionale.

Le formulazioni del farmaco più frequentemente riportate sono state quelle in compresse/confetti/capsule (30%), seguite dalle formulazioni in supposte (26%) e sciroppo (16%) (Tabella 2). Per il 18% dei casi non è stato riportato il tipo di formulazione. Tra gli esposti in modo intenzionale, le formulazioni in compresse/confetti/capsule sono risultate le più frequentemente riportate (68% dei casi) mentre, tra gli esposti in modo accidentale, la formulazione più frequentemente riportata è stata quella in supposte (34% dei casi). Tra i soggetti con esposizione accidentale dovuta ad errore terapeutico, la formulazione in supposte è stata riportata per il 61% dei casi, di cui circa l'88% (38/43) esposti in sovradosaggio. Con

l'esclusione di cinque soggetti, tutti i casi esposti per errore terapeutico in sovradosaggio sono risultati bambini con età inferiore ai 6 anni. In contrasto con questa osservazione, la formulazione in sciroppo è risultata più frequentemente riportata per esposizioni dovute ad incapacità di intendere (49% dei casi).

Sebbene per la maggior parte (84%) dei 204 dei pazienti esaminati non siano stati rilevati segni o sintomi associabili all'esposizione a paracetamolo, per circa il 57% di questi è stato prescritto almeno un intervento terapeutico, con particolare riferimento alla prevenzione dell'assorbimento.

Il caso più grave rilevato durante il periodo in esame è stato un bambino di 4 anni con danno epatico e renale manifestatosi a seguito di somministrazione ripetuta di oltre 150 mg/kg in 24 ore della formulazione in sciroppo. I sintomi rilevati per gli altri casi hanno compreso ipotermia, pirossi gastrica, sopore e vomito.

Le osservazioni preliminari effettuate dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007 sono in accordo con quanto riportato in letteratura (3-5) e tendono a confermare le precedenti segnalazioni basate sull'esperienza operativa dello stesso Centro (6). Un confronto preliminare dei dati rilevati durante il breve periodo in esame con quanto descritto per l'intera casistica da farmaci esaminata dal CAV di Milano nel 2004 (circa 11.000 casi) (7) permette di evidenziare la rilevanza che l'errore terapeutico in età pediatrica sembra assumere per il paracetamolo. Infatti, mentre per la casistica generale circa il 36% delle esposizioni a tutti i farmaci risulta di tipo accidentale, circa il 26% dei casi è costituito da soggetti con età inferiore ai 6 anni e l'errore terapeutico per sovradosaggio viene riportato per il 12% dei casi appartenenti alla stessa classe di età, le rispettive percentuali rilevate per gli esposti a paracetamolo risultano essere pari al 70%, 63% e 48%.

Analogamente a quanto indicato in un recente studio condotto in Israele (5), le osservazioni qui riportate risultano anche indicative di un'associazione tra esposizioni in sovradosaggio e somministrazione di formulazioni in supposta.

I dati presentati in questo contributo, sebbene estremamente limitati, forniscono un chiaro esempio del tipo di informazione e delle opportunità di approfondimento che possono derivare da una sistematica revisione ed analisi dei dati raccolti dai CAV. In Italia, tuttavia, questi Centri utilizzano modalità di rilevazione e gestione dei dati eterogenee tra loro, rendendo problematica l'integrazione delle informazioni rilevate. In considerazione di questi aspetti, l'attività di collaborazione avviata tra l'ISS ed il CAV di Milano, cui perviene circa il 60% dell'insieme delle richieste di consulenza sottoposte ai CAV, si propone come modello di riferimento per la messa a punto di procedure standard condivisibili dai diversi Centri e per l'implementazione di un sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose, in grado di produrre informazioni di interesse in vari ambiti di sanità pubblica. ■

#### Riferimenti bibliografici

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
2. Rowden AK, Norvel J, Eldridge DL, et al. Acetaminophen poisoning. *Clin Lab Med* 2006;26(1): 49-65.
3. Mahadenevan SD, McKiernan PJ, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child* 2006; 91(7):598-603.
4. Angalakuti MV, Coley KC, Krenzelok EP. Children's acetaminophen exposures reported to a regional poison control center. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(4):323-6.
5. Bilenco N, Tessler H, Okbe R, et al. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin Ther* 2006;28(5):783-93.
6. Davanzo F, Pirina A. Uso incongruo del farmaco: esperienza del Centro Antiveneni (CAV) di Milano. Anno 2000. In: *Rosse, gialle, verdi, o blu: Pillole o Caramelle? Ovvero Guida per un uso corretto e consapevole dei farmaci*. Roma: Movimento Consumatori; 2005.
7. Davanzo F, Settini L, Carbone P, et al. *Esposizioni a farmaci ed a sostanze di abuso prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2004*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN) (in stampa).

## STUDI DAL TERRITORIO

### UNA FAMIGLIA CON CASI SOSPETTI DI BOTULISMO: L'INDAGINE CONDOTTA DALLA ASL DI OLBIA, DICEMBRE 2006

Lucia Pastore Celentano<sup>1</sup>, Lucia Fenicia<sup>2</sup>, Fabrizio Anniballi<sup>2</sup>, Paolo Aureli<sup>2</sup>, Maria Rita Ara<sup>3</sup>, Maria Adelia Aini<sup>4</sup>, Antonio Piras<sup>5</sup>, Andrea Brigaglia<sup>5</sup>, Anton Giulio Tempesta<sup>5</sup>, Maria Grazia Isoni<sup>6</sup>, Anna Naitana<sup>7</sup>, Sebastiano Virgilio<sup>8</sup> e Marta Luisa Ciofi degli Atti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>2</sup>Centro Nazionale Qualità degli Alimenti e rischi Alimentari, Centro di Riferimento per il Botulismo, ISS

<sup>3</sup>Servizio di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASL 2, Olbia; <sup>4</sup>Servizio di Igiene e Sanità Pubblica, ASL 2, Olbia

<sup>5</sup>Servizio di Igiene degli Alimenti di Origine Animale, ASL 2, Olbia; <sup>6</sup>Pronto Soccorso P.O. Olbia

<sup>7</sup>Istituto di Malattie Infettive, Università degli Studi di Sassari; <sup>8</sup>Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sardegna, Sassari

**L**'8 gennaio 2007, il Reparto di epidemiologia delle malattie infettive del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità ha ricevuto, da parte del Dipartimento di Igiene della ASL 2 di Olbia, la segnalazione di 3 pazienti con sospetto botulismo appartenenti allo stesso nucleo familiare.

Da quanto riportato dai medici della ASL sarda, che avevano condotto l'indagine, i sintomi erano insorti tra il 23 e il 24 dicembre 2006, ed erano caratterizzati da una iniziale diarrea seguita poi da disfagia, disturbi dell'accomodazione, stipsi ostinata e secchezza delle fauci. I tre pazienti erano stati inizialmente visitati il 4 gennaio 2007 in regime ambulatorio,

e successivamente ricoverati per osservazione dal 5 all'8 gennaio, con diagnosi di sospetta tossinfezione botulinica. Non sono stati sottoposti a terapia alcuna. I pazienti sono stati dimessi il 10 gennaio in discrete condizioni generali, con un quadro di malattia a lenta risoluzione.

Dopo circa due settimane dall'inizio dei sintomi è stata eseguita ►

la ricerca delle spore di *Clostridium botulinum* su tampone rettale; l'esame è stato effettuato presso il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) dell'ISS ed è risultato negativo in tutti e tre i pazienti. Tuttavia, va sottolineato che la sensibilità dei test di laboratorio per la conferma del botulismo è inversamente proporzionale al tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la raccolta dei campioni (1). Inoltre, benché la coltura dei campioni fecali possa risultare positiva fino ad un mese dall'inizio della malattia, la presenza di sintomi iniziali gastrointestinali, quali la diarrea (1, 2), fa diminuire la probabilità di isolare le spore da tali campioni.

Da quanto emerso dalle interviste condotte dalla ASL di Olbia, il nucleo familiare era composto da quattro persone, di cui tre presentavano sintomi. Nelle due settimane precedenti l'esordio, nessuno di loro avrebbe consumato cibi sott'olio o in scatola, né di produzione industriale né casalinga, noti in letteratura come possibile veicolo di tossinfezione botulinica. A detta dei pazienti, l'unico alimento consumato dalle tre persone che si erano ammalate, ma non dall'unico componente della famiglia che non aveva presentato sintomi, era della salsiccia di maiale fresca, confezionata e avvolta in cellophane, con data di preparazione 19 dicembre e data di scadenza 28 dicembre. La salsiccia era stata acquistata presso un supermercato di una catena di grande distribuzione, e sarebbe stata consumata il 21 dicembre, circa due giorni prima dell'inizio dei sintomi.

Al momento dell'indagine, tuttavia, non è stato possibile reperire dei campioni della salsiccia, perché le persone colpite sono arrivate all'osservazione del medico dopo la data di scadenza del prodotto e quindi presso lo stesso supermercato non vi erano più confezioni della stessa partita disponibili per l'analisi.

In questo episodio, non è quindi stato possibile confermare la diagnosi di botulismo attraverso gli esami di laboratorio condotti sui pazienti o sugli alimenti.

Va segnalato inoltre che la salsiccia è citata in letteratura (3-8) come possibile fonte di tossinfezione botulinica e lo stesso termine botulino deriva dal fatto che il microrganismo è stato per la prima volta isolato in una salsiccia (nome latino *botulus*); tuttavia, la presenza di sale o di nitriti, in genere inibisce lo sviluppo del microrganismo e la produzione di tossina, che viene comunque inattivata dal calore durante un'adeguata cottura.

Anche i dati riportati dal CNRB e riferiti agli ultimi 25 anni mostrano che si sono verificati 2 soli episodi correlati all'ingestione di salsiccia, ed in entrambi i casi si trattava di salsicce conservate sott'olio.

Inoltre, pur trattandosi di un prodotto venduto da una grande catena di distribuzione, non vi sono state altre segnalazioni di casi di botulismo, né dalla stessa area né dal resto d'Italia.

I veterinari della ASL di Olbia hanno comunque sollecitato ulteriori ricerche per tracciare la filiera dalla quale proveniva la carne, poiché l'alimento sospetto era di provenienza esterna rispetto alla ASL e alla Regione.

Secondo la definizione di caso attualmente vigente nell'Unione Europea, inclusa l'Italia, i casi di botulismo vengono suddivisi in "confermati", se vi è stata una conferma di laboratorio sul paziente o sull'alimento consumato, e "probabili", se il paziente ha consumato lo stesso alimento di un caso confermato. Non è invece prevista la definizione di caso "sospetto", in base al solo quadro clinico.

La presenza di cluster con > 2 pazienti con sintomi compatibili con botulismo è tuttavia fortemente suggestiva, visto che le altre malattie da considerare per la diagnosi differenziale (ad esempio sindrome di Guillan Barré) non si presentano in focolai (1).

Questo episodio sottolinea quindi l'importanza di effettuare sempre

tempestivamente gli accertamenti di laboratorio per la conferma del botulismo, in pazienti con sintomi suggestivi, quali visione sfocata e stipsi, anche se lievi. In tutti questi casi, è importante rivolgersi prontamente ai laboratori del Servizio Sanitario Nazionale competenti per la conferma della malattia. In particolare, il CNRB dell'ISS è contattabile 24 ore su 24 anche nei giorni festivi al numero 064990-2254 (2441-2440).

È importante inoltre che i casi sospetti vengano rapidamente segnalati sia a livello regionale che nazionale. ■

#### Riferimenti bibliografici

1. Sobel J. Botulism. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1167-73.
2. Caya JG, Agni R, Miller JE. Clostridium botulinum and the clinical laboratorian: a detailed review of Botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin. *Arc Pathol Lab Med* 2004;128(6): 653-62.
3. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999;53(8):1850-3.
4. Torrens JK. Clostridium botulinum was named because of association with "sausage poisoning". *BMJ* 1998;316(7125):151.
5. Oczko-Grzesik B, Adamek B, Kepa L. Poisoning after eating sausage in observations from I Clinic of Infectious Diseases of the Slask Academy of Medicine in 1985-1992. *Przegl Epidemiol* 1993;47(3):285-8.
6. Przybylska A. Botulism in Poland in 1999. *Przegl Epidemiol* 2001;55(1-2):103-9.
7. Lecour H, Ramos H, Almeida B, et al. Food-borne botulism. A review of 13 outbreaks. *Arch Intern Med* 1988;148(3):578-80.
8. Hakala M, Apajalahti J, Jounela AJ, et al. Botulism revisited. A case report. *Schweiz Med Wochenschr* 1984; 7;114(1):7-9.

#### Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro, Carla Faralli,

Marina Maggini, Stefania Salmaso

e-mail: ben@iss.it