



STUDI DAL TERRITORIO

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE AI VACCINI 0-17 ANNI, NELL'AZIENDA PER I SERVIZI SANITARI (ASS) 4 "MEDIO-FRIULI", 2005-06

Tolinda Gallo¹, Daniela Benedetti^{1,2}, Giuliana Dri^{1,3}, Carla Gentilini^{1,4}, Teresa Ghirardo^{1,4}, Miriam Guatto^{1,2}, Mariarosa Moretti^{1,5}, Adriana Pevere^{1,5}, Margherita Tirelli^{1,3}, Giuseppina Verago^{1,6} e Gessica Zuliani^{1,2}

¹Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Udine

²Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni, Udine

³Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni Codroipo

⁴Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni San Daniele del Friuli

⁵Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni Civile del Friuli

⁶Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni Tarcento

Le vaccinazioni rappresentano gli interventi preventivi più efficaci a disposizione della sanità pubblica e costituiscono uno strumento fondamentale delle attività di promozione della salute, tanto da far dire a Plotkin "...l'impatto delle vaccinazioni sulla salute delle popolazioni del mondo può difficilmente essere sopravvalutato. Con l'eccezione della potabilizzazione, non esiste nessun altro strumento, neppure gli antibiotici, che abbia avuto un maggior effetto sulla riduzione della mortalità e quindi sulla crescita della popolazione" (1).

Tuttavia, la riduzione, fino alla scomparsa di alcune patologie, del gran numero di casi e di decessi attribuibili a malattie prevenibili con la vaccinazione ha contribuito nel tempo a modificare il rapporto tra la percezione del rischio legato all'intervento vaccinale e quello correlato alla malattia e a enfatizzare i pochi aspetti negativi connessi alla loro pratica, rispetto ai grandi benefici.

Dal punto di vista della sicurezza i vaccini offrono ampie garanzie, ma per essi ci si attende uno standard in termini di sicurezza più elevato rispetto ad altri farmaci o procedimenti diagnostici, in quanto vengono somministrati a un gran numero di persone, a soggetti sani, a bambini e generalmente in condizioni di basso rischio di malattia (2). Per questo motivo, la tolleranza del pubblico per gli eventi avversi associati a prodotti somministrati a soggetti sani, soprattutto bambini, è inferiore rispetto ai prodotti somministrati a soggetti ammalati (3).

Nell'opinione pubblica, e talvolta anche tra gli stessi operatori sanitari, è aumentata la percezione che i rischi legati alla vaccinazione siano superiori ai loro vantaggi. È quindi necessario fornire ai genitori dei bambini a cui debbono essere somministrate vaccinazioni riferimenti a dati relativi alle reazioni più frequenti e meno severe. Queste ultime, probabilmente sottostimate, rappresentano un dato locale mancante nell'ambito del servizio vaccinale.

Nell'ultimo semestre 2004 il Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda Sanitaria "Medio Friuli" ha istituito un sistema di sorveglianza, definito "report volontario stimolato", per monitorare le reazioni avverse, anche modeste, relative ai vaccini somministrati tra 0-17 anni, secondo il calendario vaccinale. Sono stati coinvolti nella segnalazione i genitori dei vaccinati, al fine di garantire un monitoraggio della realtà locale e disporre di dati locali per una corretta comunicazione nel corso del counseling vaccinale.

Poiché la maggior parte dell'attività dei servizi vaccinali è rivolta alla fascia d'età evolutiva, la popolazione sotto sorveglianza è stata individuata nei soggetti vaccinati tra 0-17 anni nel territorio di competenza dell'ASS n. 4 "Medio Friuli". Si tratta di una popolazione di circa 56.000 soggetti/anno, di cui il 5% ha < 1 anno, il 31% tra 1-6 anni e il 54% tra 7-17 anni. Nella fascia d'età 0-17 anni vengono somministrati oltre 25.000 dosi di vaccino/anno.

Per la sorveglianza, è stata utilizzata una scheda di segnalazione appositamente predisposta. La scheda, che è stata introdotta nei cinque centri vaccinali dell'ASS 4 a partire dal 2005, fa riferimento al modello previsto dal DM del 12 dicembre 2003 (4) e contiene informazioni sul vaccino effettuato, eventuale comparsa di sintomi (la compilazione e restituzione è richiesta anche senza alcun evento), durata, eventuale terapia, visita medica e ospedalizzazione. La scheda viene consegnata ai genitori al momento della vaccinazione dall'assistente sanitaria, che fornisce le informazioni circa le finalità, le modalità di compilazione e riconsegna della scheda, che può essere restituita manualmente, per fax, in occasione della vaccinazione successiva oppure per posta (in quest'ultimo caso non è stato possibile prevedere la preaffrancatura della busta da restituire). Inoltre alle vaccinazioni successive, quando effettuate, viene chiesto al genitore se ha portato la scheda completata. I genitori aderiscono volontariamente al sistema di sorveglianza e dovrebbero restituire la scheda anche se non compare alcun sintomo/segno dopo la vaccinazione.

Per l'analisi sono state adottate le definizioni di caso facendo riferimento alle indicazioni nazionali per la sorveglianza, all'Organizzazione Mondiale della Sanità, ai sistemi di sorveglianza presenti in altri Paesi (inclusendo Australia, Canada, Nuova Zelanda, il Regno Unito e gli Stati Uniti), e in qualche caso a criteri decisi dal gruppo di lavoro (5-7).

Le reazioni avverse associate ai singoli vaccini sono state calcolate usando come denominatore il numero di dosi somministrate di quel vaccino, assumendo che se una scheda non è stata restituita è improbabile che ci sia stata una reazione.

Nel periodo 2005-06 sono state somministrate 57.715 dosi di vaccino (29% delle vaccinazioni totali) a soggetti in età 0-17 anni: 22.430 (39%) nel primo anno di vita, 21.590 (37%) tra 1 e 6 anni e 13.695 (24%) tra 7 e 17 anni. Sono state restituite 14.261 schede, di cui il 74% (10.553) riguarda la somministrazione di vaccini in età < 1 anno, il 25% (pari a 3.565) i vaccini somministrati tra 1-6 anni e l'1% (143) i vaccini somministrati tra 7-17 anni. Le schede di sorveglianza sono state consegnate prevalentemente ai soggetti che effettuavano le vaccinazioni previste al calendario vaccinale (esavalente, pentavalente, epatite B, morbillo-rosolia-parotite (MMR), difterite-tetano-pertosse (DTPa), difterite-tetano, pneumococcico eptavalente, meningococcico C).

Circa un quarto (3.486; 24%) delle schede riporta la segnalazione di un segno o sintomo insorto nelle ore/giorni successivi alla vaccinazione e ritenuto dai genitori associato alla somministrazione del vaccino. Nella maggior parte dei casi il segno o il sintomo consiste in rialzi febbrili modesti < 37,5 °C o lievi reazioni locali; nell'analisi questi sono stati classificati genericamente come "reazione probabile". Le reazioni locali severe sono state 73, pari a 0,1 caso per 100 dosi di vaccino.

Tra le 3.486 schede riportanti segni o sintomi sono stati segnalati 791 reazioni avverse (1,3 reazioni ogni 100 dosi di vaccino), rispondenti alla definizione di caso (ogni scheda può contenere più di un sintomo): 359 reazioni di tipo locale (45% di tutte le reazioni) e 432 reazioni generali. Solo 2 reazioni (laringospasmo, convulsioni febbrili) sono state definite serie (0,003 casi per 100 dosi). Queste ultime sono state segnalate rispettivamente dopo circa 4 ore dalla somministrazione del vaccino anti DTPa associato alla vaccinazione MMR in un bambino di 5 anni d'età e dopo 5 giorni dalla somministrazione del vaccino MMR in un bambino di un anno d'età. In entrambi i casi non ci sono stati esiti.

Per quanto riguarda la tipologia di vaccino somministrato e le reazioni avverse segnalate si riportano di seguito le più significative. Nel corso del 2005-06 erano state somministrate 13.417 dosi di vaccino esavalente nel corso

del primo anno di vita del bambino; le schede sono disponibili per il 79% delle dosi somministrate. Sono stati segnalati un totale di 356 reazioni avverse pari a 2,6 reazioni per 100 dosi di vaccino. Le reazioni segnalate in seguito a questo vaccino rappresentano il 45% di tutte le segnalazioni (356/791). Quasi la metà (172) è rappresentata da reazioni di tipo locale. Di queste, 142 sono state reazioni lievi. Fra le reazioni generali sono stati riportati 88 casi di febbre (11 $\geq 39,5$ °C pari 0,8 casi per 100 dosi). Altri eventi segnalati dopo vaccinazione esavalente sono state l'irritabilità, il pianto inferiore a 3 ore, diarrea, vomito, stipsi, faringite, ipersalivazione, orticaria. In riferimento alla dose somministrata il 37% si è verificato dopo la prima dose, il 41% dopo la seconda e il 22% dopo la terza dose.

Sempre nel primo anno di vita sono state somministrate 3.182 dosi di vaccino pentavalente nei due anni considerati; le schede erano disponibili per il 52% delle dosi somministrate. Questo vaccino è stato utilizzato per la terza dose di vaccino nel primo anno insieme con il vaccino anti-epatite B nel periodo in cui c'è stata una scarsa disponibilità di esavalente. Le reazioni si riferivano a entrambi i vaccini somministrati: complessivamente sono state 108 (3,4 reazioni ogni 100 dosi di cui 1,6 reazioni generali per 100 dosi). La metà erano state rappresentate da reazioni locali (53%), quasi tutte locali, senza differenze significative tra i due tipi di vaccino. Fra le reazioni generali, sono stati segnalati irritabilità, esantema generalizzato, febbre, vomito, pianto severo e cefalea.

Sono state somministrate complessivamente 16.233 dosi di vaccino MMR, di cui 12.210 nella fascia d'età 1-6 anni. In questo gruppo d'età le schede erano disponibili per il 29%. Complessivamente sono state segnalate 196 reazioni (1,2 reazioni ogni 100 dosi (di cui 0,9 reazioni generali ogni 100 dosi). Le reazioni più frequentemente riportate sono state l'esantema (90/196), reazioni locali lievi (37/196), febbre $\geq 39,5$ °C (15/196), tumefazione parotidea (7/196). La febbre, in un caso, è stata accompagnata da convulsioni febbrili. L'87% di queste reazioni sono state segnalate dopo la prima somministrazione di MMR.

A seguito della somministrazione della quarta dose di vaccino DTPa a cinque anni (complessivamente 4.993 quarte dosi) in associazione con la seconda dose di vaccino MMR (3.480) sono state

segnalate 82 reazioni avverse (1,6 reazioni per 100 dosi). Prevalgono anche qui le reazioni locali (1,3 per 100 dosi), tutte nella sede di somministrazione del vaccino DTPa. Sono stati inoltre segnalati esantema diffuso, tumefazione parotidea, astenia, dolori articolari e un episodio di laringospasmo.

I risultati di questi due anni di sorveglianza confermano la sicurezza dei vaccini. Infatti su oltre 50.000 dosi di vaccino somministrate in età evolutiva sono state segnalate solo l'1,3% di reazioni avverse. Usando invece come denominatore le schede restituite, questo valore salirebbe al 5,5%, valore comunque molto contenuto. I dati sono simili a quelli ottenuti in altri sistemi di sorveglianza, come negli Stati Uniti e in Canada (VAERS-Vaccine Adverse Event Reporting System; CAEFISS-Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System), sia sotto il profilo di reazioni avverse sia come frequenza anche se non direttamente confrontabili.

I risultati evidenziano, inoltre, l'attenzione delle famiglie nella segnalazione di reazioni avverse. C'è probabilmente una sovrastima di segnalazioni legata alla maggiore attenzione dei genitori rispetto alla segnalazione sia perché più attivamente coinvolti, sia perché nell'opinione pubblica la percezione che i rischi legati alle vaccinazioni siano di fatto ben più frequenti di quanto affermato.

Queste informazioni appaiono utili nel momento della comunicazione con i genitori dei soggetti da vaccinare, la cui riluttanza ad accettare le vaccinazioni per i propri figli risiede principalmente nel timore che con essa possano insorgere complicazioni. D'altra parte anche alcuni medici sono riluttanti a propagandare le vaccinazioni o sono addirittura contrari alle pratiche vaccinali. Questo dato locale mancante nell'ambito del servizio vaccinale permette una corretta informazione che non può essere terroristica, bensì deve essere in grado di dare il giusto rilievo ai rischi effettivi legati alla somministrazione di un vaccino. ■

Riferimenti bibliografici

1. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Ed). *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1-15.
2. American Academy of Pediatrics. *Red Book 2006. Rapporto del Comitato sulle malattie infettive*. 27ª edizione. Pacini Editore; 2006.

3. Wilson GS. *The hazards of immunization*. London: Athlone; 1967.
4. Ministero della Salute. Decreto 12 dicembre 2003: Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini. *Gazzetta Ufficiale* n. 36 del 13 febbraio 2004.
5. La sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini nell' ASS 4 "Medio Friuli". Disponibile all'indirizzo: www.epicentro.iss.it/territorio/friuli.asp
6. Centers of Disease Control-CDC. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). United States, 1991-2001. *MMWR* 2003;52:(SS-1). Disponibile all'indirizzo: www.cdc.gov
7. Public Health Agency of Canada. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS). Disponibile all'indirizzo: www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/caefiss_e.html

SORVEGLIANZE NAZIONALI

INTOSSICAZIONI DA ALCIL NITRITI "POPPERS": CASISTICA RILEVATA DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO, 2004-07

Franca Davanzo¹, Laura Settimi², Ida Marcello³, Fabrizio Sesana¹, Elisabetta Urbani⁴, Maurizio Bissoli¹, Marcello Ferruzzi¹, Rossana Borghini¹, Tania Giarratana¹, Angelo Travaglia¹, Francesca Assisi¹, Paola Moro¹, Paolo Severgnini¹, Ilaria Rebutti¹, Valeria Dimasi¹, Antonella Pirina¹, Tiziana Della Puppa¹ e Roberto Binetti³

¹Centro Antiveleni, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁴Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I nitriti di amile, butile e isobutile sono esteri volatili dell'acido nitroso diffusi come droghe inalanti con la denominazione comune di "poppers" (1, 2). In passato, il nitrito di amile è stato usato come farmaco per il trattamento dell'*angina pectoris*, attualmente, il suo impiego è limitato come antidoto nelle intossicazioni da cianuro. Gli altri due alchil nitriti sono stati inizialmente commercializzati negli USA come profumatori per l'ambiente, con l'intento di rendere disponibili a fini di abuso analoghi del nitrito di amile, la cui vendita come farmaco era stata oggetto di restrizioni alla fine degli anni '60 (1). I tre composti agiscono come potenti vasodilatatori e possono provocare effetti acuti quali: irritazione a carico di pelle, trachea e bronchi, difficoltà respiratorie, cefalea, ipotensione, vertigini, perdita di coscienza, cianosi, metaemoglobinemia e coma (3). La loro assunzione abituale è stata associata a un incremento di rischio per infezioni virali trasmissibili per via sessuale, quali l'immunodeficienza umana (HIV), e per il sarcoma di Kaposi, uno dei tumori più diffusi tra i pazienti immunodepressi (1,3). Queste osservazioni sono state confermate da studi sperimentali che hanno caratterizzato gli alchil nitriti come immunosoppressori e promotori della replicazione virale e delle cellule tumorali (3). Inoltre, indagini recenti hanno associato l'assunzione di questi composti in età adolescenziale a un aumentato rischio per comportamenti devianti e problemi mentali (2).

In considerazione delle loro caratteristiche di tossicità e della loro diffusione

come droghe inalanti, negli USA la produzione e vendita al dettaglio di alchil nitriti è stata vietata nel 1990 (4). In Europa, gli alchil nitriti non risultano oggetto di misure restrittive mirate a limitarne l'uso come sostanze di abuso (5). La classificazione di pericolo riportata nell'Allegato I della Direttiva 67/548/CEE è la seguente (6):

- nitrito di butile: facilmente infiammabile; tossico per inalazione e ingestione (F; R 11 | T; R 23/25);
- nitrito di amile: facilmente infiammabile; nocivo per inalazione e ingestione (F; R 11 | Xn; R 20/22);
- nitrito di isobutile: facilmente infiammabile; nocivo per inalazione e ingestione; possibile cancerogeno; mutageno, possibilità di effetti irreversibili (F; R 11 | Xn; R 20/22 | Carc. Cat 2; R 45 | Muta Cat.3; R 68).

In conseguenza, ne deriva che i preparati contenenti nitrito di butile o di amile in concentrazioni pari o superiori al 25% si classificano come le sostanze pure e quindi, rispettivamente, come tossici (con frase R 23/25 per il nitrito di butile) o nocivi (con frase R 20/22 per il nitrito di amile). I preparati contenenti nitrito di isobutile in concentrazioni pari o superiori allo 0,1% si classificano come possibili cancerogeni (R 45) e mutageni con possibilità di effetti irreversibili (R 68). Inoltre, a partire dal 2005 nell'Unione Europea (UE) e dal 2007 in Italia, il nitrito di isobutile, essendo classificato come cancerogeno, in ottemperanza della direttiva 76/769/CEE relativa alle restrizioni d'uso, non può essere immesso sul mercato e destinato alla vendita al pubblico sia come sostanza sia all'interno di preparati (7, 8). Con riferimento a questa

direttiva, nel 2006 è stato ritirato dal mercato un prodotto denominato incenso liquido e contenente isobutil nitrito al 95%, segnalato tramite il Rapid Alert System for Non-Food Products (RAPEX), sistema comunitario di allarme rapido con scambio tempestivo delle informazioni fra gli Stati membri e la Commissione riguardo a misure adottate per prodotti di consumo che presentano un rischio grave per la salute e la sicurezza dei consumatori (9).

In Italia gli alchil nitriti non sono considerati stupefacenti ai sensi di legge (10) e il loro uso come droghe inalanti è scarsamente documentato. In una recente indagine condotta dalla ASL città di Milano è stata osservata una elevata frequenza di assunzione di questi agenti tra gli studenti universitari (R. Gatti, comunicazione personale).

Nel mese di dicembre 2007, il Centro Antiveleni (CAV) di Milano ha rilevato un numero inatteso di richieste di consulenza per esposizioni ad alchil nitriti (due casi nel corso di una settimana). Questa osservazione ha stimolato la revisione della casistica presa in esame nel periodo 2004-07 in riferimento a questi agenti al fine di contribuire alla caratterizzazione del loro uso. Nel presente contributo vengono riportate le principali osservazioni effettuate.

Il CAV di Milano viene consultato da tutto il territorio nazionale per la diagnosi e la gestione di casi di intossicazione (11). Ogni consulenza telefonica effettuata viene registrata vocalmente e su supporto elettronico utilizzando una scheda standard. Il data-base generato a partire dal 2004 con questa procedura ►

viene attualmente condiviso con l'Istituto Superiore di Sanità per controlli di qualità, classificazione e analisi dei dati raccolti. Da questa base informativa sono stati estratti tutti i casi verificatisi nel periodo 1° gennaio 2004-31 dicembre 2007 nei quali l'agente di esposizione era classificato come "sostanza di abuso" e apparteneva alla classe chimica "alchil nitriti". Le informazioni relative a ciascun caso identificato sono state esaminate da un tossicologo clinico del CAV di Milano che ha valutato l'associazione tra quadro clinico riportato ed esposizione e ha classificato i pazienti nelle seguenti categorie: "non intossicazione", per soggetti asintomatici e con esposizioni tossicologicamente non rilevanti; "intossicazione da alchil nitriti", per condizioni in cui le manifestazioni cliniche e l'esposizione riportata sono risultate compatibili tra loro; "intossicazione non valutabile", se le informazioni disponibili non hanno permesso di valutare l'associazione tra esposizione ed effetti clinici. I casi di intossicazione da alchil nitriti sono stati ulteriormente valutati in termini di gravità (12).

Nel periodo esaminato sono stati rilevati 25 casi riferiti a esposizioni ad alchil nitriti: 1 preso in esame nel 2004, 3 nel 2005, 10 nel 2006 e 11 nel 2007. Le regioni di provenienza dei casi sono state Lombardia (n. 16), Veneto (n. 3), Emilia-Romagna, Lazio, Calabria, Puglia, Sardegna e Sicilia, ciascuna con un caso. La maggior parte dei soggetti presi in esame era di genere maschile (n. 20) con un'età mediana di 27 anni, compresa tra una valore minimo e massimo di 15 e 47 anni. La modalità di esposizione è risultata volontaria a scopo di abuso per 22 casi, accidentale in età pediatrica, non nota e a fini autolesivi per un caso, rispettivamente. Venti pazienti sono risultati esposti solamente ad alchil nitriti, mentre per cinque casi è stata riportata l'assunzione contemporanea di altre droghe (cocaina in tre casi, acido gamma idrossi butirrico (GHB) in due casi, uno dei quali esposto anche a cocaina, psicofarmaci e alcol). Per 13 casi la via di esposizione riportata è stata l'inalatoria, per 9 l'orale e per 3 è risultata non nota. Ventuno casi sono stati classificati come intossicazioni da alchil nitriti. Per questi soggetti sono state rilevate le seguenti manifestazioni cliniche: coma (n. 5), emolisi (n. 3), dispnea (n. 3), ipotono (n. 2), vomito (n. 2), midriasi (n. 2), ipertermia (n. 2), cefalea (n. 2), faringodinia (n. 2) bradicardia (n. 1), tachicardia (n. 1), broncospasmo (n. 1) agitazione motoria (n. 1), miopia (n. 1), cianosi diffusa (n. 1), ustioni di I grado (n.

1), edema delle labbra (n. 1). La gravità dell'intossicazione è risultata elevata, moderata e lieve per 7 casi per ognuna di queste categorie.

Per 3 casi è stato possibile risalire alla fonte di esposizione, costituita da un formulato contenente 10 ml di nitrito di isoamile al 98%, commercializzato da una ditta italiana come smacchiatore e acquistabile via Internet. A seguito di questa osservazione è stata condotta una ricerca tramite i più comuni motori disponibili in rete, utilizzando il termine "poppers". L'informazione disponibile sul web ha portato a identificare, in contrasto con quanto stabilito dalla direttiva 76/769/CEE, oltre al preparato associato ai tre casi sopra menzionati, altri cinque prodotti contenenti nitrito di isobutile, acquistabili online in confezione da 10 ml con destinazione commerciale di smacchiatore (n. 4) o profumatore per l'ambiente (n. 1).

Le osservazioni effettuate dal CAV di Milano nel periodo 2004-07, sebbene riferite a un numero molto limitato di casi, suggeriscono che in Italia a partire dal 2006 si sia verificata una maggiore diffusione nell'uso di alchil nitriti come sostanze di abuso. La constatazione che questi agenti sono acquistabili come smacchiatori e profumatori per l'ambiente pone un problema di una adeguata regolamentazione sia a livello nazionale sia europeo in considerazione delle loro caratteristiche di tossicità, delle concentrazioni presenti nei formulati e della loro diffusione come droghe inalanti. ■

Riferimenti bibliografici

1. Haverkos HW, Kopstein AN, Wilson H, et al. Nitrite inhalants: history, epidemiology, and possible links to AIDS. *Environ Health Perspect* 1994;102(10): 858-61.
2. Wu L, Schlenger WE, Ringwalt CL. Use of nitrite inhalants ("poppers") among American youth. *J Adolescent Health* 2005;37:52-60.
3. Haverkos HW, Dougherty JA (Eds). *Health hazard of nitrite inhalants*. NIDA Research Monograph 83. Washington DC. US Government Printing Office; 1988.
4. US Code: Title 15, 2057b. Banning of isopropyl nitrite and other nitrites. November 29, 1990.
5. Nutt D, King LA, Saulbury W, et al. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007;369:1047-53.
6. Rettifica della direttiva 2004/73/CE della Commissione, del 29 aprile 2004 recante 29° adeguamento al progresso

tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale* L 216 del 16 giugno 2004. Recepimento: DM 28 febbraio 2006 Supplemento Ordinario n. 100. *Gazzetta Ufficiale* n. 92 del 20 aprile 2006 (Versione consolidata dell'Allegato I).

7. Direttiva 2005/90/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 gennaio 2006 che modifica, per la ventinovesima volta, la direttiva 76/769/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati Membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi (sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione-CMR). *Gazzetta Ufficiale* L 33 del 4 febbraio 2006.
8. Decreto del Ministero della Salute 9 marzo 2007. Recepimento della direttiva 2005/90/CE riguardante restrizioni in materia di immissione sul mercato di talune sostanze e preparati pericolosi (sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione-CMR), 29ª modifica della direttiva 76/769/CEE. *Gazzetta Ufficiale* n. 128 del 5 giugno 2007.
9. Unione Europea (UE). The Rapid Alert System for Non-Food Products (RAPEX). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/create_rapex.cfm?rx_id=110
10. Ministero dell'Interno. Tabelle degli stupefacenti, aggiornate al DM della Salute 18 luglio 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.interno.it/mininterno/export/sites/default/it/assets/files/3/2006313174430.pdf> (ultima consultazione: 20.2.2008)
11. Davanzo F, Settimi L, Carbone P, et al. *Esposizioni a farmaci prese in esame dal Centro Antiveleeni di Milano nel 2004*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 07/13).
12. Persson H, Sjöberg G, Haines J, et al. Poisoning Severity Score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(3):205-13.

Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro,
Carla Faralli, Marina Maggini,
Stefania Salmaso
e-mail: ben@iss.it