

ESPOSIZIONI PERICOLOSE A SIGARETTE ELETTRONICHE RILEVATE DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO

Franca Davanzo (a), Laura Settimi (b), Giovanni Milanese (a), Ida Marcello(c), Fabrizio Sesana (a), Felice Giordano (d), Anna Celentano (a), Elisabetta Urbani (b), Giscardo Panzavolta (a), Luciana Cossa (e), Adriana Tomoiaga (a), Angelo Travaglia (a), Valeria Dimasi (a)

(a) *Centro Antiveleleni di Milano, AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano*

(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Centro Nazionale Sostanze Pericolose, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(d) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università "Sapienza", Roma*

(e) *Dipartimento di Ambiente e Connessa Salute Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

Il Centro Antiveleleni (CAV) di Milano viene consultato ogni anno per la gestione in emergenza di circa 42.000 nuovi casi di esposizione umana ad agenti pericolosi, sia farmaci che non farmaci, che si verificano sull'intero territorio nazionale. Gran parte delle prestazioni richieste sono eseguite per via telefonica da medici specialisti che, nel corso della consulenza, rilevano tramite una scheda informatizzata le seguenti principali categorie di informazione: caratteristiche della richiesta di consulenza (es. tipologia del richiedente, provenienza geografica); caratteristiche del paziente (età, genere, peso, patologie preesistenti); caratteristiche dell'esposizione (es. circostanza, modalità, via di esposizione, latenza tra esposizione e richiesta di consulenza); agente coinvolto (nome commerciale del prodotto e principi attivi di rilevanza tossicologica in esso contenuti) effetti clinici; interventi terapeutici; esiti (variabile raccolta nel corso del follow-up del paziente).

In considerazione della rilevanza in termini sanitari e di prevenzione delle informazioni raccolte, il CAV di Milano e l'Istituto Superiore di Sanità hanno avviato nel 2001 un piano di attività per la sistematica revisione e analisi dei dati dei CAV. Questa collaborazione ha portato nel 2004 all'implementazione del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI) (1-4), recentemente inserito nel Piano Statistico Nazionale, cui possono partecipare tutti i CAV che operano secondo quanto indicato dall'Accordo tra Stato Regioni e Province Autonome del 2008, riguardante la definizione di attività e i requisiti basilari di funzionamento dei Centri Antiveleleni (accessibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_017682_56%20csr.pdf).

Nell'ambito del SIN-SEPI viene dedicata una particolare attenzione alla manutenzione del sistema di codifica degli agenti rilevati. Infatti, questo strumento garantisce che la denominazione del prodotto commerciale/articolo rilevato nel corso della consultazione telefonica venga automaticamente messa in relazione con i componenti chimici o biologici in esso presenti e che pongono un rischio potenziale di intossicazione. Il sistema di codifica adottato fornisce un supporto operativo di primaria importanza per la gestione informatica dei dati concernenti l'esposizione sia nelle fasi di rilevazione dei dati da parte del CAV e di trasmissione al SIN-SEPI, che nelle successive fasi di revisione e analisi. Inoltre, il sistema di codifica risulta di particolare utilità per la tempestiva identificazione e caratterizzazione di problematiche emergenti che possono derivare da variazioni nella modalità di

commercializzazione di prodotti/articoli già presenti sul mercato o dalla disponibilità di nuovi prodotti/articoli/agenti che pongono un rischio di intossicazione non rilevato in precedenza o che ne modifichino la rilevanza sia in termini di frequenza di esposizione sia di gravità degli effetti clinici associati (5-8).

Tra i nuovi prodotti esaminati dal CAV di Milano sono state recentemente identificate le sigarette elettroniche, ovvero, le esposizioni a miscela contenenti nicotina utilizzate per il loro funzionamento. Il presente lavoro è finalizzato a una prima caratterizzazione degli incidenti associati all'uso di sigarette elettroniche in Italia, con l'intento di fornire un contributo per valutazioni post-marketing della sicurezza di questa tipologia di prodotti.

Revisione, classificazione e analisi dei dati

Sono stati estratti dal database del CAV di Milano tutti i casi di esposizione umana associati all'uso di sigarette elettroniche e ad esposizione ai liquidi utilizzati per il loro funzionamento che si sono verificati a partire dal 1 gennaio 2010, anno in cui è stato rilevato il primo caso di esposizione a questa tipologia di prodotti, sino al 31 giugno 2013. I dati disponibili per ogni caso di interesse sono stati esaminati da un tossicologo clinico che ha valutato la verosimiglianza dell'associazione tra l'esposizione rilevata e i segni/sintomi riportati.

A questo fine sono stati classificati come casi di intossicazione acuta i pazienti con effetti clinici che si sono sviluppati a seguito di esposizioni singole o ripetute alle miscele utilizzate per il funzionamento della sigaretta elettronica e che sono risultati compatibili con le caratteristiche di tossicità della nicotina e/o di altri componenti in esse presenti, in considerazione delle latenze tra esposizione e manifestazione, degli effetti clinici e della dose stimata. La gravità dell'intossicazione è stata classificata con riferimento alle categorie del *Poisoning Severity Score* definite come segue (7): *lieve*, per manifestazioni di breve durata che possono regredire anche in assenza di terapia.

Tipicamente, sono considerati lievi effetti irritazioni della pelle, occhi o vie respiratorie superiori, tuttavia, possono rientrare in questa categoria anche segni e sintomi quali febbre, vomito, nausea, cefalea, affaticamento, vertigini; *moderata*, per manifestazioni simili a quelle classificate come lievi, ma più pronunciate e prolungate nel tempo, quali ad esempio, vomito ripetuto, brevi episodi di apnea, lesioni corneali, e per le quali risulti opportuno un intervento terapeutico; *elevata*, per effetti clinici che possono mettere in pericolo la sopravvivenza del paziente, quali coma, arresto cardiaco, insufficienza renale, e/o depressione respiratoria; *mortale*, qualora si verifichi il decesso del paziente come conseguenza diretta o delle complicanze degli effetti che da questa sono derivati.

Osservazioni effettuate

Nel periodo in esame il CAV di Milano ha preso in esame 187 casi di esposizione umana per i quali sono stati indicati come agenti causali la sigaretta elettronica e/o i liquidi utilizzati per il suo funzionamento. Le informazioni disponibili per 15 dei soggetti identificati sono risultate indicative di una non verosimiglianza dell'esposizione e, conseguentemente, questi casi sono stati esclusi dalle successive analisi. Dei 172 casi risultati di interesse, uno è stato segnalato nel 2010 e nel 2011, 41 sono stati segnalati nel 2012 e 129 nel corso dei primi sei mesi del 2013.

Come mostrato in Tabella 1, le regioni con il numero più elevato di richieste di consulenza riferite a sigarette elettroniche sono state: Lombardia (n. 45, 26%), Campania (n. 21, 12%), Sicilia (n. 15, 9%), Emilia Romagna (n. 14, 8%), Lazio (n. 13, 8%), Veneto (n. 12, 7%).

Tabella 1. Distribuzione dei casi esposti a sigarette elettroniche per regione di provenienza (CAV di Milano, periodo 1.1.2010-30.6.2013)

Regione	Casi di esposizione	
	n.	%
Lombardia	45	26,2
Campania	21	12,2
Sicilia	15	8,7
Emilia Romagna	14	8,1
Lazio	13	7,6
Veneto	12	7,0
Friuli Venezia Giulia	8	4,7
Puglia	7	4,1
Calabria	6	3,5
Marche	6	3,5
Sardegna	6	3,5
Piemonte	4	2,3
Toscana	4	2,3
Abruzzo	3	1,7
Liguria	3	1,7
Umbria	3	1,7
Trentino-Alto Adige	2	1,2
Molise	0	0,0
Basilicata	0	0,0
Valle d'Aosta	0	0,0
Totale	172	100,0

La richiesta di consulenza è stata effettuata da privato cittadino per il 67% dei casi (n. 116), da servizio ospedaliero per il 24% (n. 41), principalmente pronto soccorso (n. 25, 14%) e reparti di pediatria (n. 18, 10%), medico non ospedaliero per il 6% (n. 10). Una richiesta di consulenza è stata effettuata dal 118 e una da un farmacista; solo in un caso il richiedente non è risultato noto.

Le principali caratteristiche dei pazienti esaminati in Tabella 2. Per quanto riguarda il genere, i soggetti di genere maschile rappresentano il 59% dei casi (n. 102) e quelli di genere femminile il 40% (n. 68), mentre per due casi non è indicato il genere di appartenenza. La distribuzione per classe di età ha evidenziato che il 16% dei pazienti (n. 28) è di età <5 anni, l'8% (n. 13) di età compresa tra 5 e 19 anni, il 38% (n. 65) di età compresa tra 20 e 34 anni, il 26% (n. 44) di età compresa tra 35 e 49 anni, l'8% (n. 13) di età compresa tra 50 e 64 anni, il 2% (n. 4) di età pari o superiore ai 65 anni. Per cinque casi (3%) l'età non è risultata nota. La maggior parte dei pazienti esaminati (n. 165, 96%) è risultata esposta in modo accidentale, principalmente mentre utilizzavano la sigaretta elettronica (n. 116, 67%), oppure, a seguito di accesso incontrollato (n. 31, 18%), circostanza di esposizione quest'ultima che ha principalmente coinvolto bambini di età <5 anni. Sono stati rilevati anche sette pazienti con esposizione causata da errore terapeutico dovuto allo scambio del contenitore della miscela di ricarica per le cartucce per farmaco monodose in gocce, principalmente di tipo oftalmico. Per un caso non sono risultate disponibili informazioni dettagliate sulle modalità dell'esposizione accidentale.

**Tabella 2. Principali caratteristiche dei casi esposti a sigarette elettroniche (172 casi)
(CAV di Milano, periodo 1.1.2010-30.6.2013)**

Variabile	Casi di esposizione	
	n.	%
Genere		
Maschile	102	59,3
Femminile	68	40,0
Non noto	2	1,2
Classe di età (anni)		
<5	28	16,3
5-19	13	7,5
20-34	65	37,8
35-49	44	25,6
50-64	13	7,5
65+	4	2,3
Non nota	5	2,9
Circostanza di esposizione		
Accidentale	165	95,9
Normale utilizzo	116	(67,4)
Accesso incontrollato	31	(18,0)
Errore terapeutico	7	(4,1)
Travaso	4	(2,4)
Errore generico	7	(4,1)
Non specificata	4	(2,4)
Intenzionale	6	3,5
Non nota	1	0,6
Via di esposizione		
Ingestione	80	46,5
Mucosa orale	50	29,1
Oculare	15	8,7
Inalazione	10	5,8
Cutanea	6	3,5
Iniezione	3	1,7
Multipla	8	4,7
Gravità dell'intossicazione		
Nessuna	110	63,9
Lieve	59	34,3
Moderata	2	1,2
Non valutabile	1	0,6
Segni/sintomi		
Irritazione orofaringea	10	5,8
Irritazione oculare	10	5,8
Nausea	8	4,7
Vomito	8	4,7
Iperemia oculare	6	3,5
Dolore oculare	5	2,9
Altro	30	17,4
Terapie		
Nessuna	60	34,9
Prevenzione assorbimento	17	24,4
Sintomatica	70	40,7
Prevenzione assorbimento e sintomatica	25	14,5

Tra i pazienti con esposizione intenzionale (n. 6, 4%) sono stati rilevati quattro casi di abuso, due dei quali con esposizione prolungata a vapori di sigaretta elettronica, uno con sovradosaggio causato da aggiunta di nicotina liquida sul filtro, un caso di iniezione sotto cute di liquido di sigaretta elettronica, e due tentativi di suicidio tramite ingestione di cartucce. Per un caso la modalità di esposizione non è risultata nota.

La via di esposizione più frequentemente indicata è stata l'ingestione (n. 80, 47%) seguita da contatto con mucosa orale (n. 50, 29%), contatto oculare (n. 15, 9%), inalazione (n. 10, 6%), contatto cutaneo (n. 6, 4%), inoculo (n. 3, 2%). Otto pazienti (5%) sono risultati esposti attraverso più vie. Centodieci casi (64%) sono risultati asintomatici. I casi con segni/sintomi associabili all'esposizione in esame sono stati 62 (36%). Di questi, un caso non è risultato valutabile in termini di gravità dell'intossicazione mentre, per 59 (34%) casi con effetti clinici, l'intossicazione è stata classificata *lieve* e per due *moderata*. Gli effetti clinici più frequentemente rilevati hanno compreso: irritazione soggettiva orofaringea e irritazione oculare (n. 10, rispettivamente); nausea e vomito (n. 8, rispettivamente); iperemia oculare (n. 6), dolore oculare (n. 5). Due pazienti con manifestazione cutanee comprendenti papule, ponfo e prurito in un caso, prurito e rash nell'altro, sono stati classificati come casi di sospetta reazione allergica.

Questi ultimi hanno compreso: un bambino di 2 anni di età che, a seguito di accesso incontrollato a miscela liquida contenente il 36% di nicotina, ha inizialmente sviluppato atassia, rallentamento motorio e vomito ripetuto e, successivamente, tachicardia (130/min); un paziente di 34 anni che ha ingerito accidentalmente nicotina liquida mentre aspirava dalla sigaretta elettronica e ha manifestato dopo 30 minuti cefalea, vertigini, pirosi gastrica e dispnea. Non sono stati rilevati casi con segni/sintomi di gravità elevata o mortale.

Il CAV di Milano ha fornito indicazione di intervento domiciliare o di non intervento per il 68% dei casi di esposizione esaminati (n. 117), mentre per il 32% (n. 55) l'intervento indicato è stato di tipo ospedaliero. Per il 68% (n. 126) dei pazienti è stato prescritto almeno un intervento terapeutico. In particolare, è stata data indicazione di sola terapia sintomatica per il 41% (n. 70) dei casi o di sola terapia per la prevenzione dell'assorbimento per il 10% (n. 17) mentre, per il 16% (n. 25) dei pazienti è stata prescritta sia la terapia sintomatica sia di prevenzione assorbimento. Non è stato necessario alcun intervento terapeutico per il 32% (n. 60) dei casi. Le terapie sintomatiche più frequentemente indicate sono state finalizzate alla protezione delle mucose (n. 66, 48%). Per cinque casi è stata prescritta l'assunzione di sedativi, per quattro la somministrazione di anti H2, per tre una terapia cortisonica e per due è stata data indicazione di idratazione. Gli interventi mirati alla prevenzione dell'assorbimento hanno compreso: CVA bolo (n. 24, 14%), lavaggio oculare (n. 14, 8%), lavaggio cutaneo (n. 10, 6%), gastrolusi (n. 3, 2%). L'emesi a domicilio e il purgante salino sono stati indicati per due casi e un caso, rispettivamente.

Commenti e considerazioni

Il rilevante incremento di richieste di consulenza sottoposte al CAV di Milano per la gestione di esposizioni umane alle miscele liquide e/o ai vapori della sigaretta elettronica, passate da 42 casi nel 2012 a 129 nel corso dei primi 6 mesi del 2013, risulta indicativo del rapido diffondersi dell'uso di questo articolo. Conseguentemente, la disponibilità sul mercato di miscele contenenti nicotina a concentrazioni che possono risultare pericolose pone un problema di sicurezza e di assunzione di adeguate misure di prevenzione. Infatti, esposizioni a breve termine a nicotina possono causare irritazione degli occhi e della pelle, effetti a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale, cui possono seguire convulsioni e insufficienza respiratoria (9). La dose media letale per l'adulto è stimata tra 40 e 60 mg,

corrispondente a 0,6-1,0 mg/kg peso corporeo, mentre nei bambini circa 10 mg possono dar luogo ad effetti con conseguenze letali (9). Le miscele disponibili sul mercato possono contenere quantitativi variabili di nicotina, generalmente compresi tra 6 e 26 mg/mL, che possono arrivare anche a 36 mg/mL per le confezioni acquistabili su internet (10).

In una recente indagine condotta negli USA è stato evidenziato come le soluzioni contenenti nicotina possono contenere quantitativi di questa sostanza che sono potenzialmente letali nell'adulto e nel bambino. Per esempio, un contenitore di 5 ml contenete una soluzione di 20 mg/mL contiene 100 mg di nicotina (11).

In considerazione delle caratteristiche tossicologiche, la nicotina è presente nell'Allegato VI del Regolamento 1272/2008 con la seguente classificazione armonizzata (12): *Acute Tox. 1; Acute Tox. 3**, *Aquatic Chronic 2* e le relative indicazioni di pericolo:

- *H310 Letale per contatto con la pelle*
- *H301 Tossico se ingerito*
- *H411 Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.*

Tale classificazione comporta che i flaconi contenenti miscele di nicotina devono essere classificati ed etichettati in base alla differente concentrazione di nicotina presente (13).

Le osservazioni attualmente disponibili in Italia tramite il contributo del CAV di Milano e del SIN-SEPI evidenziano che la maggior parte degli incidenti riferiti a sigarette elettroniche (n. 116, 67%) si verifica durante il normale utilizzo di questo articolo ed è principalmente causata dalla perdita di liquido dalla cartuccia in esso contenuta, con conseguente esposizione per via cutanea e/o orale dell'utilizzatore. Altro aspetto di rilievo è l'osservazione di ripetuti incidenti (n. 31, 18%) causati da accesso incontrollato da parte di pazienti in età pediatrica alle miscele liquide presenti nei contenitori per la ricarica o nelle cartucce. Sono stati anche osservati alcuni casi di errore terapeutico (n. 7, 4%) dovuto allo scambio tra cartucce e confezioni monodose di farmaci da applicare nell'occhio (n. 6) o nell'orecchio (n. 1). Infine, sono stati identificati due casi di sospetta reazione allergica, con sviluppo di effetti cutanei a seguito di esposizione ripetuta per via inalatoria, in un caso, e per vie multiple nell'altro.

I casi con segni/sintomi associabili all'esposizione sono stati tutti classificati come intossicazioni di gravità lieve, con l'eccezione di due casi, considerati di gravità moderata. Entrambi i pazienti avevano ingerito la miscela liquida: uno di questi casi, di 2 anni di età, è risultato esposto a seguito di accesso incontrollato mentre l'altro, un paziente di età adulta, ha ingerito il liquido a seguito di aspirazione.

Nel loro insieme, i risultati presentati in questo contributo evidenziano la necessità di un'attenta verifica delle caratteristiche funzionali delle sigarette elettroniche in commercio al fine di evitare il rilascio di liquidi durante il loro utilizzo. Per quanto riguarda le modalità di confezionamento delle miscele liquide, i dati disponibili suggeriscono l'opportunità di un'attenta verifica delle misure di sicurezza sino ad ora adottate per prevenire la possibilità di accesso incontrollato da parte di minori alle confezioni e per evitare che queste risultino attrattive per i bambini per il loro colore o per la presenza di particolari aromi.

Dalle osservazioni effettuate risulta opportuno considerare la criticità legata alla possibilità che i contenitori delle miscele liquide non siano adeguatamente differenziati da quelli adottati per i farmaci monodose e possano pertanto dar luogo a confusione. Ulteriore aspetto di particolare interesse è dato dall'osservazione di due sospetti casi di reazione allergica che pongono il problema di un'attenta disamina dei diversi componenti delle soluzioni liquide, tra cui gli aromi utilizzati.

Bibliografia

1. Settimi L, Davanzo F, Volpe C, Maiozzi P, Urbani E, Cossa L. *Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose e le Intossicazioni: casi rilevati nel 2006. Primo rapporto annuale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/39).
2. Settimi L, Davanzo F, Volpe C, Urbani E, Maiozzi P. *Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose e le Intossicazioni: casi rilevati nel 2007. Secondo rapporto annuale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/26).
3. Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L, Milanese G. *Sistema Informativo nazionale sulle esposizioni pericolose e le intossicazioni: casi rilevati nel 2008. Terzo rapporto annuale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/13).
4. Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L, Milanese G. *Sistema Informativo nazionale sulle esposizioni pericolose e le intossicazioni: casi rilevati nel 2009. Quarto rapporto annuale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/8).
5. Davanzo F, Settimi L, Condò M, Marcello I, Zoppi F, Binetti R. Un cluster di intossicazioni da metanolo in Sicilia: descrizione dei casi e identificazione delle fonti di esposizione. *Epidemiol Prev* 2009;33(3):104-12.
6. Settimi L, Severgnini P, Davanzo F, Fracassi A, Miceli G, Marcello I, Binetti R. Bystanders acute exposure related to soil use of metam-sodium and metam potassium: observations performed by the Italian Program for Surveillance of Acute Pesticide-related Illnesses. *Clin Toxicol* 2010;48:301.
7. Davanzo F, Settimi L, Stefanelli P, Bartollini G, Barciocco D, Sesana F, Borghini R, Panzavolta G, Fonda A. A case of contact dermatitis to dimethylfumarate in shoes identified in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2010;46:366-9.
8. Settimi L, Davanzo F, Lauria L, Casini ML, Ferrazin F. Oral ingestion of a topical benzydamine hydrochloride-containing gynaecological preparation in association with television advertising in Italy: analysis of cases managed by a National Poison Control Centre. *BMJ Open* 2012;2:e000204.
9. EFSA Statement. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms *The EFSA Journal* 2009; RN-286, 6-47. Disponibile all'indirizzo: <http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/286r.pdf>; ultima consultazione 30/10/2013.
10. German Cancer Research Center. *Electronic Cigarettes – An Overview*. Red Series Tobacco Prevention and Tobacco Control; Volume 19. Heidelberg; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.dkfz.de/en/presse/download/RS-Vol19-E-Cigarettes-EN.pdf>; ultima consultazione 02/12/13.
11. Etter J-F, Bullen C, Fluoris AD, Laugensen M, Eissenberg T. Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control* 2011. Doi:10.1136/tc.2010.042168.
12. Parlamento Europeo e Consiglio. Regolamento CE 1272/2008 del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica ed abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 353, 31 dicembre 2008.
13. Ministero della Salute. *Circolare n. 11014 09 marzo 2010 Elementi per verifica di corretta etichettatura sigarette elettroniche/inalatore di nicotina*. Roma: Ministero della Salute; 2010. Disponibile all'indirizzo: http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=uoKIECXJQS52Ckv0QtvJ4g_.sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=32610&parte=1%20&serie=; ultima consultazione 11/12/13.