

M. L. RUGGERONE, M. FERRUZZI, F. ASSISI, L. GASPERINI & C. LIVERANI

STANDARDIZZAZIONE INTERNAZIONALE DELLE SCHEDE TOSSICOLOGICHE

Riassunto - M. L. RUGGERONE, M. FERRUZZI, F. ASSISI, L. GASPERINI & C. LIVERANI - Standardizzazione internazionale delle schede tossicologiche.

Il problema delle intossicazioni acute e delle emergenze tossicologiche ha assunto negli ultimi decenni dimensioni sovranazionali in relazione soprattutto all'enorme aumento della circolazione di prodotti industriali tra i vari Paesi Europei.

Appare pertanto indifferibile la necessità di creare un sistema Europeo di allerta tossicologica basato su banche dati comuni. A questo scopo nel 1988 è stato avviato un Progetto Internazionale patrocinato dalla CEE, finalizzato alla costituzione di una rete informatizzata di collegamento tra i principali Centri Antiveneni d'Europa (EUROTOXNET).

Il primo passo a tal fine è stato la definizione di una scheda tossicologica comune per l'armonizzazione e la standardizzazione delle modalità di raccolta dati. Tale scheda, attualmente in uso presso i principali CAV Europei, consente la raccolta sistematica e informatizzata di dati relativi al paziente, alle circostanze dell'evento, ai tipi di prodotti in causa, alla evoluzione clinica e ai principali interventi terapeutici.

L'uso di un «linguaggio comune» consentirà l'acquisizione nel tempo di un patrimonio di informazioni scambiabili in tempo reale tra i vari Centri, migliorando sensibilmente l'efficacia degli interventi terapeutici.

Negli ultimi trent'anni nei Paesi più avanzati sono stati creati centri tossicologici altamente specializzati comunemente chiamati Centri Antiveneni allo scopo di fornire:

- informazioni immediate per tutti i tipi di emergenze tossicologiche;
- seguire in dettaglio casi particolari e gravi per i quali le conoscenze medicoscientifiche disponibili sono ancora scarse e gli indirizzi terapeutici non chiaramente e univocamente definiti da protocolli standardizzati.

Un esempio eclatante di quest'ultima situazione è rappresentato dalle gravi intossicazioni da funghi quali le intossicazioni da *Amanita phalloides*; infatti, nonostante la frequenza e la gravità di questo tipo di avvelenamento non esistono nel panorama della letteratura internazionale studi controllati che consentano una reale valutazione comparativa della efficacia dei diversi trattamenti proposti.

L'attività dei Centri Antiveneni è generalmente considerata dall'utenza ben consolidata e quasi routinaria, in realtà la tossicologia medica è una disciplina ancora «giovane» che sconta molte incertezze: i dati di tossicità relativi al tipo di sostanza e alle dosi, in mancanza di valutazioni epidemiologiche su campioni statisticamente significativi, sono spesso basati su sporadiche e aneddotiche segnalazioni di letteratura o sull'esperienza personale dei singoli operatori.

La razionalizzazione dell'approccio medico all'«evento» intossicazione acuta deve fondarsi necessariamente sulla raccolta sistematica di informazioni relative ad un'ampia popolazione di pazienti intossicati e sulla successiva analisi statistica dei dati raccolti. Un'attività di questo genere rappresenta l'unico mezzo disponibile per la raccolta di dati di tossicologia umana a sostegno di quella sperimentale: mentre infatti la farmacologia clinica può avvalersi di studi sperimentali sull'uomo, questi non sono ovviamente possibili per la tossicologia, pertanto solo la raccolta e la documentazione corretta di casi clinici e la successiva analisi statistica possono arricchire il patrimonio dottrinale della disciplina con informazioni altrimenti non ricavabili.

Per rispondere a queste esigenze dal 1985 negli Stati Uniti è iniziata l'installazione di sistemi di informazione clinico-tossicologica computerizzata basata sulla identificazione delle sostanze tossiche e sulle conseguenti possibilità diagnostiche e terapeutiche. L'enorme banca dati così creata, aggiornata e ripubblicata quattro volte all'anno, è disponibile su un disco compatto (C.D. ROOM) che ha grandi capacità di memoria (550 Megabyte) che richiede solo un driver per un disco rigido connesso ad un micro computer.

Questo importante avanzamento tecnologico realizzato negli Stati Uniti è però di applicazione relativamente limitata a livello europeo dato che si tratta di una banca dati finalizzata esclusivamente a prodotti disponibili e commercializzati negli Stati Uniti.

Appare indifferibile la necessità di creare una simile banca dati anche in Europa. Il problema delle intossicazioni acute e dell'emergenze tossicologiche ha assunto infatti dimensioni sovranazionali in relazione soprattutto all'enorme aumento della circolazione di prodotti industriali tra i vari Paesi Europei. Nel 1993 inoltre, la nascita del Mercato Comune unificò ulteriormente la libera circolazione delle merci. L'irruzione sul mercato di questa enorme massa di sostanze chimiche provenienti da tutta la Comunità Europea renderà ancora più necessario un sistema di allerta tossicologica basato su una banca dati comune europea.

In risposta a queste esigenze nel 1988 è stato avviato un progetto internazionale patrocinato dalla CEE (EUROTOXNET) finalizzato alla costituzione di una rete informatizzata di collegamento tra i principali Centri Antiveneni d'Europa (3). Il primo nucleo è rappresentato dai centri di Londra, Bruxelles, Milano e Tolosa.

Il primo passo a tal fine è stato la definizione di una scheda tossicologica comune per l'armonizzazione e la standardizzazione delle modalità di raccolta dati. L'uso di un «linguaggio comune» rappresenta infatti il primo ed insostituibile passo per l'acquisizione nel tempo di un patrimonio di informazioni scambiabili in tempo reale tra i vari Centri migliorando sensibilmente l'efficacia degli interventi terapeutici e preventivi. Una banca dati così strutturata può rappresentare anche il nucleo fondamentale per la realizzazione di studi multicentrici internazionali su problemi specifici di particolare rilevanza: la intossicazione da *Amanita phalloides* per numerosità di casi/anno, gravità del quadro clinico e per i molti dubbi che ancora sussistono sulla migliore condotta terapeutica potrebbe indubbiamente rappresentare un obiettivo importante su cui focalizzare l'attenzione con uno studio multicentrico a livello sovranazionale.

La realizzazione di una scheda tossicologica di raccolta dati ha richiesto un notevole sforzo da parte di tutti i Centri che hanno esperienze, background e responsabilità diverse e rappresenta solo il primo passo verso una armonizzazione delle modalità di raccolta dati che consentiranno valutazioni clinico-epidemiologiche ed elaborazioni di reports annuali su dati comuni.

Le ragioni per la raccolta standardizzata delle informazioni relative ad un evento tossico acuto appaiono molto consistenti e possono essere così riassunte:

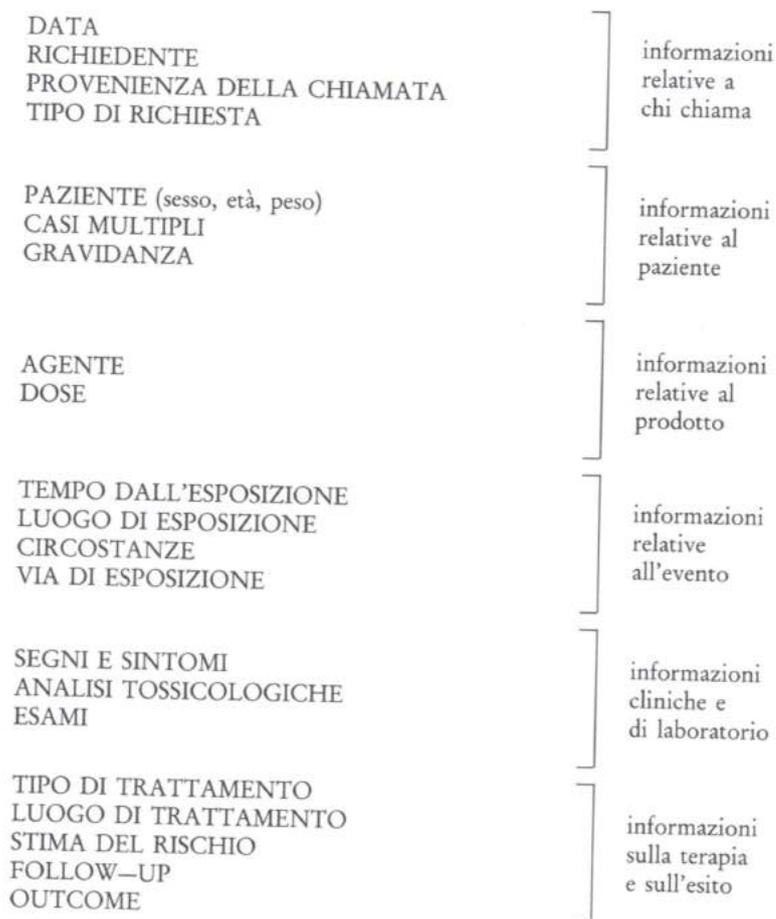
- documentare il carico di lavoro di un Centro Antiveneni e quindi consentire la pianificazione e la corretta organizzazione del lavoro stesso;
- definire e quantificare la rilevanza ed i costi sociali dell'evento intossicazione acuta mediante stime di incidenza, di frequenza relativa tra classi di prodotti diversi, della durata delle degenze, dei tassi di mortalità etc.;
- monitorare le modificazioni nel tempo dei principali «partners» tossicologici evidenziando precocemente problematiche emergenti;
- identificare i più importanti fattori di rischio di intossicazione acuta nelle diverse età al fine di predisporre idonee misure di prevenzione attiva e passiva e organizzare campagne mirate di educazione sanitaria pubblica;
- valutare gli esiti a distanza e l'insorgenza di eventuali danni ritardati innescati dall'esposizione al tossico;
- acquisire ed accumulare nel tempo esperienze per i differenti tipi di avvelenamento. Quest'ultima è certamente la ragione più importante per raccogliere informazioni tossicologiche standardizzate: i dati ottenibili in relazioni a dosi tossiche, circostanze, sintomi, effetti di un trattamento, evoluzione di un avvelenamento, rappresentano indubbiamente un patrimonio unico di docu-

mentazione che potrà consentire di trasformare le singole esperienze in patrimonio culturale comune.

La scheda di raccolta dati proposta, attualmente in uso presso il CAV di Milano, è schematizzata in fig. 1 e rappresenta una linea guida minimale per la raccolta di informazioni relative ad un'intossicazione acuta. Per i casi più complessi vengono raccolte informazioni cliniche, di laboratorio e strumentali «ad hoc» ed istruiti opportuni follow-up.

SCHEMATIZZAZIONE DELLA SCHEDA DI RACCOLTA DATI IN USO
AL CAV DI MILANO

Fig. 1



La prima parte della scheda fa riferimento ad ovvie informazioni relative alla provenienza delle chiamate e al tipo di richiesta.

Un primo punto importante è quello relativo al numero di pazienti intossicati contemporaneamente: questo dato riveste particolare importanza nelle intossicazioni da funghi per le quali il criterio epidemiologico di presenza di sintomi in tutti i pazienti esposti è di particolare importanza per la diagnosi differenziale con altri tipi di patologie (1-2-6-7).

Ovvia è anche l'importanza dei dati relativi ad età e peso del paziente a cui la valutazione della dose tossica deve sempre far riferimento.

Per quanto riguarda i dati relativi al prodotto non sarà mai abbastanza sottolineata l'importanza di comunicare al Centro Antiveneni le informazioni complete relative al nome commerciale del prodotto, eventuali dati di composizione indicati sulla confezione, la denominazione esatta e l'indirizzo della ditta produttrice. In riferimento alle intossicazioni da funghi è di fondamentale importanza conoscere la provenienza (funghi acquistati nei comuni circuiti commerciali o raccolti nell'ambiente dal paziente o da conoscenti presunti «esperti») ed effettuare il riconoscimento micologico rivolgendosi alle strutture territoriali competenti: il riconoscimento è spesso possibile anche su residui cotti, aspirato gastrico e feci.

Il tempo trascorso dall'esposizione rappresenta un altro punto critico nell'iter anamnestico di valutazione di una intossicazione. La fase di latenza, caratteristica di molte intossicazioni acute, rappresenta infatti il momento ottimale per le misure volte alla prevenzione dell'assorbimento e alla riduzione del carico tossico. Nell'intossicazione da funghi la accurata valutazione nell'intervallo tra esposizione ed esordio sintomatologico rappresenta il momento fondamentale di discriminazione tra sindromi a breve incubazione (< 4 ore) e quelle a lunga incubazione (> 6 ore) (1-2-4-5-6-7).

La raccolta di dati relativi a segni e sintomi rappresenta l'aspetto più controverso del problema. Attualmente sono stati definiti alcuni raggruppamenti fondamentali di sintomi per organi/apparati che tuttavia vengono elaborati semplicemente in termini di presenza-assenza. L'obiettivo da raggiungere è la standardizzazione dei sintomi e l'armonizzazione delle terminologie quale premessa indispensabile per ottenere dati relativamente comparabili che consentono una effettiva valutazione e stadiazione in termini di gravità dell'evento tossico acuto.

Le sezioni successive prevedono la raccolta di informazioni relative a dati di laboratorio, strumentali, tossicologici e al trattamento eseguito, con particolare riferimento alla sede (abitazione, ospedale etc.) alle misure di prevenzione dell'assorbimento del carico tossico, a trattamenti antidotici e a tecniche di depurazione. La scheda si conclude con la raccolta di informazioni relative all'esito dell'intossicazione la cui importanza ai fini epidemiologici e statistici è del tutto ovvia.

I dati raccolti routinariamente per tutte le richieste di consulenza telefonica sono certamente insufficienti per la corretta gestione di gravi intossicazioni come quella da *Amanita phalloides* per la quale è previsto un accurato follow-up per il monitoraggio dell'evoluzione clinica, dei dati di laboratorio (screening della coagulazione, funzionalità epatica e renale, equilibrio idro-elettrolitico etc.) e per la miglior condotta terapeutica.

Tuttavia per i casi di intossicazione da *Amanita phalloides* la raccolta sistematica e standardizzata di semplici informazioni quali: il numero di pazienti coinvolti, la latenza dei sintomi, il tempo intercorso dall'inizio della terapia reidratante, i valori di attività protrombinica e delle transaminasi e l'esito dell'evento, esteso a tutto il territorio nazionale, consentirebbe una prima valutazione del problema in termini di frequenza, incidenza, stadiazione di gravità e mortalità e potrebbe rappresentare il punto di partenza per studi multicentrici controllati atti a valutare l'efficacia comparativa dei diversi trattamenti proposti per questa grave intossicazione.

BIBLIOGRAFIA

1. BOZZA MARRUBINI M. L., GHEZZI LAURENZI R., UCCELLI P., 1989 - Intossicazioni acute: meccanismi, diagnosi e terapia. *OEMF S.p.A.* - 1013 e segg., Milano.
2. COSTANTINO D., 1985 - Gli avvelenamenti da funghi a lunga incubazione. *Ed. Farmitalia* - Milano.
3. EUROTOXNET PROJET - Commission of the European communities meeting - Brussels - 29 aprile 1987.
4. ELLENHORN M. J., BARCELOUX D. G. - Medical Toxicology - diagnosis and Treatment of human poisoning, *Elsevier*, 1833 e segg. - New York, Amsterdam, London.
5. GOSSELIN R. E., SMITH R. P., HODGE H. C., 1984 - Clinical Toxicology of commercial products. *Williams & Wilkins*. Baltimore, London, V edizione.
6. HODDAD L. M., WINCHESTER J. F., 1983 - Clinical Management of poisoning and drug overdose. *W. B. Saunders company*. Philadelphia, London, Toronto.
7. MITCHEL D. H., JAEGER A., 1991 - Poisindex. Toxicological Management. *Micromedex*, vol. 70.

Indirizzo degli autori:

M. L. Ruggerone - M. Ferruzzi - F. Assisi - L. Gasperini - C. Liverani:
Centro Antiveleni di Milano - Ospedale Niguarda Ca' Granda