



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

UFFICIO DI GABINETTO
Sede

ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE
AUTONOME TRENTO E BOLZANO

U.S.M.A.F./SASN UFFICI DI SANITA'
MARITTIMA, AEREA E DI FRONTIERA

PROTEZIONE CIVILE

DIREZIONE GENERALE DELLA
PROGRAMMAZIONE SANITARIA

DIREZIONE GENERALE SANITA' ANIMALE E
FARMACO VETERINARIO

MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI E DELLA
COOPERAZIONE INTERNAZIONALE
UNITA' DI CRISI

MINISTERO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN
ITALY (MIMIT)

MINISTERO DELLA DIFESA
STATO MAGGIORE DELLA DIFESA
ISPettorato GENERALE DELLA SANITA'
MILITARE

MINISTERO DELLE INFRASTRUTTURE E DEI
TRASPORTI

MINISTERO DELL'INTERNO
DIPARTIMENTO P.S.
DIREZIONE CENTRALE DI SANITA'

MINISTERO DEL TURISMO
DIREZIONE GENERALE PER LE POLITICHE DEL
TURISMO

MINISTERO DELLA CULTURA

COMANDO CARABINIERI TUTELA DELLA
SALUTE – NAS Sede Centrale

COMANDO GENERALE CORPO DELLE
CAPITANERIE DI PORTO
CENTRALE OPERATIVA

ENAC
DIREZIONE SVILUPPO TRASPORTO AEREO

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI -
DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E
LE AUTONOMIE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

CROCE ROSSA ITALIANA
REPARTO NAZIONALE DI SANITA' PUBBLICA

AZIENDA OSPEDALIERA - POLO
UNIVERSITARIO OSPEDALE LUIGI SACCO

ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE
INFETTIVE – IRCCS “LAZZARO SPALLANZANI”

ISTITUTO NAZIONALE PER LA PROMOZIONE
DELLA SALUTE DELLE POPOLAZIONI
MIGRANTI E PER IL CONTRASTO DELLE
MALATTIE DELLA POVERTA' (INMP)

REGIONE VENETO – ASSESSORATO ALLA
SANITA' – DIREZIONE REGIONALE
PREVENZIONE – COORDINAMENTO
INTERREGIONALE DELLA PREVENZIONE

CC

DIRETTORE DELLA DIREZIONE GENERALE
PREVENZIONE SANITARIA

OGGETTO: BOTULISMO IATROGENO- REGIONE EUROPEA

24 Marzo 2023

Il 7 marzo 2023, il Punto Focale Nazionale per il RSI della Germania ha notificato all'OMS cinque casi di botulismo iatrogeno in individui sottoposti a procedure mediche con l'iniezione di neurotossina botulinica

di tipo A (BoNT/A) in strutture sanitarie in Turchia. Al 17 marzo 2023, sono stati segnalati 71 casi in quattro paesi della regione europea, principalmente collegati a due ospedali in diverse località della Turchia.

I prodotti utilizzati per il trattamento sono stati sequestrati e sottoposti ad esami e valutazioni da parte dell'Agenzia turca per i medicinali e i dispositivi medici. Dall'8 marzo 2023 non sono stati segnalati nuovi casi sintomatici.

Le epidemie di botulismo sono molto rare e possono essere associate a fonti di infezione di tipo naturale, accidentale o potenzialmente intenzionale.

Descrizione della situazione

Il 7 marzo 2023, Punto Focale Nazionale per il RSI della Germania ha notificato all'OMS cinque casi di botulismo iatrogeno in individui sottoposti a procedure mediche con l'iniezione di neurotossina botulinica di tipo A (BoNT/A) in strutture sanitarie in Turchia. Fino al 17 marzo 2023, sono stati segnalati 71 casi di botulismo clinico da Turchia (53 casi), Germania (16 casi), Austria (un caso) e Svizzera (un caso) collegati alle summenzionate procedure mediche eseguite in Turchia tra il 22 febbraio e 1° marzo 2023.

Tutti i casi sono adulti; la maggior parte dei casi sono donne di mezza età. Per 69 casi per i quali era noto il luogo del trattamento, sono stati identificati due strutture sanitarie private in due località della Turchia, con 66 casi collegati a una struttura e tre casi collegati a un'altra struttura.

La presentazione clinica dei casi variava da lieve a grave. Sono stati osservati segni clinici di intossicazione da BoNT (inclusi affaticamento, cefalea, vista offuscata e/o doppia, vertigini, ptosi, disfagia, dispnea, debolezza del collo, debolezza muscolare generalizzata e gonfiore della lingua). Diversi casi sono stati ricoverati. Alcuni casi sono stati trattati con antitossina botulinica. Almeno cinque casi sono stati ricoverati in unità di terapia intensiva. Non ci sono decessi segnalati.

Le indagini condotte dalle autorità turche riportano che i prodotti autorizzati contenenti neurotossina botulinica (BoNT) sono stati somministrati per uno scopo diverso da quello per cui i prodotti erano stati approvati (uso off-label). In entrambi le strutture, sono state sospese le attività dei reparti coinvolti dal 1° marzo 2023 e sono state avviate le indagini. I prodotti utilizzati per il trattamento sono stati sequestrati e sottoposti ad esami e valutazioni da parte dell'Agenzia turca per i medicinali e i dispositivi medici. Non sono stati segnalati nuovi casi sintomatici dall'8 marzo 2023, che è la data di insorgenza dei sintomi nell'ultimo caso segnalato.

Attività di sanità pubblica

Il Ministero della Salute turco sta collaborando con l'Agenzia turca per i medicinali e i dispositivi medici e il Centro nazionale turco di solidarietà per i veleni. La direzione generale turca della sanità pubblica, dipartimento delle malattie trasmissibili e delle allerte, sta conducendo un'indagine epidemiologica con i centri sanitari provinciali e i relativi dipartimenti. Le unità competenti del Ministero della Salute e del Servizio di polizia turco hanno ispezionato d'urgenza i due ospedali coinvolti. L'indagine è attualmente in corso per determinare se la causa dell'intossicazione sia dovuta alla qualità/sicurezza del prodotto, a un errore medico o a un sovradosaggio.

L'Oms sta collaborando con il *Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC)* e con gli Stati membri del Regolamento Sanitario Internazionale interessati, per quanto riguarda le indagini, la valutazione del rischio, la condivisione delle informazioni e le attività di risposta a questo evento.

L'Agenzia turca per i medicinali e i dispositivi medici ha pubblicato un annuncio sul suo sito web il 10 marzo 2023. Allo stesso modo, l'ECDC ha comunicato la situazione attuale relativa a questo evento nella sezione *Communicable Disease Threats Report* il 10 marzo 2023, e la notizia è stata pubblicata su il sito web dell'ECDC il 14 marzo 2023.

Valutazione del rischio dell'OMS

Le neurotossine botuliniche sono tossine pericolose prodotte da diverse specie del genere *Clostridium* (ad esempio, *C. botulinum*, *C. baratii*, *C. butyricum* e *C. sporogenes*) in condizioni anaerobiche. Le neurotossine botuliniche sono una delle sostanze più letali conosciute e ne sono state identificate otto varianti (da A a H). Le neurotossine botuliniche bloccano le funzioni nervose e possono portare a paralisi muscolare, inclusa quella respiratoria. Il botulismo umano è una malattia rara presente in natura e può riferirsi al botulismo di origine alimentare, al botulismo infantile, al botulismo da ferita e al botulismo da inalazione.

La coltura di *Clostridium botulinum* viene utilizzata per produrre prodotti farmaceutici contenenti tossina botulinica. Questi prodotti farmaceutici impiegano la neurotossina botulinica purificata e fortemente diluita (di tipo A o di tipo B, a seconda dell'indicazione) iniettata per uso clinico per il trattamento di oltre 20 disturbi neurologici e non neurologici, nonché per uso cosmetico. Il trattamento viene somministrato in ambito medico, adattato in base alle esigenze del paziente e all'effetto terapeutico desiderato.

I sintomi del botulismo possono essere molto gravi e richiedere un trattamento di terapia intensiva e la somministrazione di antitossine specifiche. Anche quando tali trattamenti sono disponibili, i casi gravi di botulismo richiedono un trattamento di supporto, compresa la ventilazione meccanica. Il recupero completo di solito richiede settimane o mesi.

Questo evento è probabilmente collegato a una procedura specifica e/o a un prodotto medico somministrati in almeno due strutture sanitarie. Ulteriori indagini sono in corso. L'indagine resta aperta anche per altre possibili ipotesi di intossicazione. I reparti delle due strutture sanitarie in cui sono state eseguite le procedure sono stati chiusi dal 1° marzo, senza ulteriori casi segnalati.

Esistono diverse indicazioni cliniche per l'uso della neurotossina botulinica; tuttavia, il suo uso off-label nei pazienti affetti da obesità è aumentato in molti paesi. A seconda del prodotto utilizzato, un'avvertenza sugli effetti tossici può essere formulata in modo insufficiente e i rischi non sono adeguatamente affrontati nel processo di consenso informato del paziente.

Raccomandazioni dell'OMS

I focolai di botulismo sono rari, ma richiedono un rapido riconoscimento per identificare la fonte dell'infezione, distinguere tra tipi di focolai (naturali, accidentali o potenzialmente intenzionali), prevenire ulteriori casi e somministrare efficacemente il trattamento ai pazienti affetti.

Il successo del trattamento dipende in modo significativo dalla diagnosi precoce e dalla rapida somministrazione delle antitossine botuliniche. Il botulismo iatrogeno deve essere sospettato se un paziente ha ricevuto di recente la neurotossina botulinica e i medici devono essere consapevoli del rischio di botulismo sistemico con la terapia BoNT. Il rilevamento diagnostico di BoNT/A in pazienti affetti da botulismo iatrogeno potrebbe essere molto impegnativo a causa della dose estremamente bassa di tossina presente e del momento potenzialmente non ottimale del prelievo del siero. Finora, pochissimi metodi di rilevamento sono stati convalidati su campioni clinici con una sensibilità migliore rispetto al classico biotest sui topi, che è ancora considerato il gold standard per il rilevamento di BoNT nei campioni clinici. Al momento, non è possibile confermare se i casi segnalati di intossicazione da botulismo siano dovuti a qualità/sicurezza del prodotto, errore medico o sovradosaggio.

Sebbene la fonte dell'epidemia sia stata individuata, gli Stati membri dell'OMS devono rimanere vigili. È quindi di fondamentale importanza per gli Stati membri del RSI identificare qualsiasi ulteriore caso possibile, stabilire la causa e determinare se il prodotto utilizzato è stato falsificato oppure è scadente. L'indagine su questi casi contribuirà a un rapido contenimento alla fonte della malattia per prevenire ulteriori possibili casi.

Sulla base delle informazioni disponibili per questo evento, l'OMS non raccomanda alcuna restrizione ai viaggi o al commercio con la Turchia.

Ulteriori informazioni

- WHO Health topics: Botulism, available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
- Turkish Medicines and Medical Devices Agency announcement on 10 March 2023 (1), available at: [https://titck.gov.tr/duyuru/botox-preparatlari-hakkinda-duyuru-27122018173114\(link is external\)](https://titck.gov.tr/duyuru/botox-preparatlari-hakkinda-duyuru-27122018173114(link%20is%20external))
- European Centre for Disease Prevention and Control Communicable Disease Threats Report Week 10, 5–11 March 2023, available at [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-Disease-Threats-Report-10-Mar-2023.pdf\(link is external\)](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-Disease-Threats-Report-10-Mar-2023.pdf(link%20is%20external))
- European Centre for Disease Prevention and Control, News story, 14 March 2023, Botulism cases in Europe following medical interventions with botulinum neurotoxin, available at: [https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/botulism-cases-europe-following-medical-interventions-botulinum-neurotoxin\(link is external\)](https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/botulism-cases-europe-following-medical-interventions-botulinum-neurotoxin(link%20is%20external))
- Iatrogenic Botulism Outbreak in Egypt due to a Counterfeit Botulinum Toxin A Preparation—A Descriptive Series of Patient Features and Outcome, available at [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcpt.13048\(link is external\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcpt.13048(link%20is%20external))

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO 5
*F.to Dott. Francesco Maraglino

Traduzione letterale del testo originale:

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON450>

Alessia Mammone

**“firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell’art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993”*