



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE PER L'IGIENE, LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E LA
NUTRIZIONE

INDIRIZZI OPERATIVI

NEI CASI DI INTOSSICAZIONE ALIMENTARE ACUTA

DA INGESTIONE DI ALCALOIDI DEL TROPANO (AT)

26 settembre 2023

Indice

| | | |
|-----------|--|----------|
| 1. | Acronimi e definizioni | 3 |
| 2. | Obiettivi..... | 3 |
| 3. | Introduzione..... | 5 |
| | 3.1. Piante produttrici degli alcaloidi del tropano | 5 |
| | 3.2. Caratteristiche chimiche degli alcaloidi del tropano | 5 |
| | 3.3. Aspetti tossicologici..... | 6 |
| 4. | Schema azioni di intervento..... | 8 |
| | 4.1. Compiti del presidio ospedaliero o del MMG/PLS che ha formulato il sospetto diagnostico | 9 |
| | 4.2. Compiti del Dipartimento di Prevenzione della ASL territorialmente competente, del Punto di contatto Regionale e del Punto di Contatto Nazionale del RASFF..... | 10 |
| | 4.3. Compiti dell’Istituto Superiore di Sanità ISS e del LNR TVN | 12 |
| | 4.4. Compiti del Centro Anti Veleni CAV..... | 14 |

1. Acronimi e definizioni

AT Alcaloidi del tropano

AC Autorità competente

Autorità, Enti e soggetti coinvolti

Presidio ospedaliero

ASL Azienda Sanitaria Locale

Dipartimento Prevenzione della ASL territorialmente competente

MMG/PLS Medico di medicina generale/Pediatra di libera scelta

Medici ospedalieri

CAV Centro Anti Veleni

RASFF (*Rapid Alert System for Food and Feed*) Sistema di Allerta Rapido

ISS Istituto Superiore di Sanità

IZS Istituto Zooprofilattico

LNR TVN Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Tossine Vegetali Naturali

IZS–LER Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell’Emilia Romagna

OSA Operatore del Settore Alimentare - persona fisica o giuridica responsabile di garantire il rispetto delle disposizioni della legislazione alimentare nell’impresa alimentare posta sotto il suo controllo

ACh Acetilcolina

Scopolamina, ioscina o (-)-scopolamina

Atropina, miscela racemica di (-)-iosciamina e (+)-iosciamina

EFSA (*European Food safety Authority*) Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare

ARfD (*Acute Reference Dose*) Dose di Riferimento Acuta

SSN Sistema Sanitario Nazionale

2. Obiettivi

L’obiettivo di questo documento è garantire la sicurezza alimentare attraverso l’adozione di tempestive misure a tutela della salute pubblica in caso di episodi di intossicazione alimentare acuta da alcaloidi del tropano (AT). Il documento fornisce indicazioni per individuare il più rapidamente possibile i potenziali veicoli alimentari responsabili dell’intossicazione e le modalità di campionamento e analisi per la conferma della presenza di queste sostanze. Il documento

fornisce altresì elementi di dettaglio rispetto alla tempistica con cui i laboratori devono garantire l'esecuzione delle analisi e la diffusione dei risultati alle Autorità competenti coinvolte nella gestione dell'intossicazione alimentare.

La necessità di fornire indirizzi operativi nasce dalle criticità emerse durante la gestione di casi, che si sono ripetuti negli anni, di intossicazioni alimentari correlate al consumo di verdure a foglia (es. spinaci, broccoletti) vendute fresche, sfuse o confezionate, e come prodotti surgelati oltre a prodotti derivati dalla farina (soprattutto di grano saraceno).

In particolare è emersa la difficoltà legata alla dispersione delle informazioni fra le varie parti coinvolte: tali informazioni infatti devono essere veicolate in modo coordinato per concorrere al chiarimento del rapporto di causalità fra veicolo alimentare, effetti sulla salute e sostanze contaminanti. Avere a disposizione nel tempo più breve possibile le diagnosi cliniche, i risultati delle analisi eseguite sugli alimenti e sui fluidi biologici (es. urina), è *conditio sine qua non* per l'adozione tempestiva di quelle misure di sanità pubblica tese al contenimento della diffusione dell'intossicazione e alla eliminazione dal circuito commerciale dell'alimento tossico.

Nella presente linea guida sono illustrati i compiti di ciascuno dei soggetti coinvolti in questo tipo di emergenza.

Il medico del presidio ospedaliero (o il MMG/PLS) che pone il sospetto diagnostico contatta il CAV di riferimento per un supporto nella diagnosi e nel trattamento del paziente e per prendere accordi per la raccolta e l'invio dei campioni di urina. La lista dei CAV presenti sul territorio nazionale è riportata nell'allegato 1.

Contestualmente il presidio ospedaliero (o MMG/PLS) allerta il Dipartimento Prevenzione della ASL competente che sarà responsabile di un coordinamento a livello territoriale per l'esecuzione delle seguenti attività: l'indagine epidemiologica, per identificare possibili altri casi correlati, la raccolta dei campioni alimentari e l'identificazione di eventuali misure di gestione del rischio. Inoltre, il Dipartimento Prevenzione della ASL è chiamato a dare segnalazione al Punto di Contatto Regionale dell'allerta che a sua volta informa il punto di contatto nazionale del RASFF; quest'ultimo si farà carico del coordinamento a livello nazionale dell'emergenza. Il Dipartimento Prevenzione della ASL deve inviare tempestivamente all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) una comunicazione con formale *richiesta di parere* (o richiesta di *parere con analisi*), indirizzata al Dipartimento SANV, in cui viene richiesto un supporto tecnico con l'espressione di un parere in relazione al caso. L'ISS a sua volta deve allertare il LNR TVN, nelle sue sedi presso l'ISS e presso l'IZS LER, per il necessario supporto tecnico, incluso lo svolgimento delle analisi sui campioni alimentari disponibili. Si ricorda che le analisi accreditate

sugli alimenti per la ricerca di AT possono essere eseguite solo dal LNR presso IZS LER o ISS così come il correlato supporto tecnico scientifico.

La redazione della relazione in risposta alla richiesta di parere da parte dell'ISS, che include gli esiti derivati dagli interventi messi in campo dai soggetti coinvolti, chiude l'episodio.

3. **Introduzione**

3.1. **Piante produttrici degli alcaloidi del tropano**

Gli alcaloidi del tropano sono composti naturali prodotti dal metabolismo secondario delle piante appartenenti alla famiglia delle Solanaceae, delle Erythroxylaceae e delle Convolvulaceae. Nella famiglia delle Solanacee si contano oltre 100 generi e più di 2000 specie di piante, comprese (a) piante importanti per l'alimentazione umana (patate, melanzane, pomodori, peperoni, e peperoncini), (b) piante da cui si ricavano droghe farmaceutiche (es. la belladonna), e (c) piante velenose (es. la datura).

Le piante maggiormente coinvolte nella contaminazione da AT sono quelle appartenenti al genere *Datura* (es. *Datura stramonio*) e alcune piante dei generi *Brugmansia* e *Hyoscyamus*. Gestire la contaminazione alimentare da AT non è semplice poiché le piante che producono queste molecole tossiche sono ubiquitarie e possono, in maniera accidentale, infestare ogni tipo di coltivazione e raccolto. Per questo gli AT possono essere presenti in un ampio spettro di alimenti a base di cereali (grano saraceno, miglio, sorgo e mais), vegetali (soprattutto quelli in foglia come gli spinaci)¹, legumi, tè e infusi, semi oleaginosi, integratori alimentari, *baby food*, polline e prodotti dell'alveare.

3.2. **Caratteristiche chimiche degli alcaloidi del tropano**

Gli alcaloidi del tropano sono gli esteri della tropina (3 α -tropanolo) e, in misura minore della pseudotropina (3 β -tropanolo). L'anello tropanico, elemento comune a tutti gli alcaloidi del tropano, è costituito da un anello pirrolidinico e uno piperidinico che condividono un atomo di azoto e due di carbonio (Figura 1). Gli alcaloidi tropanici oggetto di questa linea guida sono la (-)-iosciamina, analiticamente studiata come atropina e la (-)-scopolamina, rispettivamente esteri della tropina, e del suo 6-7 epossido, con l'acido tropico. Il carbonio α dell'acido tropico è un centro prochirale che permette la formazione di due stereoisomeri. Tuttavia, in natura sono

¹ In una casistica di 361 pazienti (casi raccolti retrospettivamente dal CAV di Pavia negli anni 2007-2022) con intossicazione conseguente ad assunzione di vegetali e caratterizzata da sindrome anticolinergica, i prodotti industriali e/o venduti in mercati ortofruttili sono risultati coinvolti nel 10,25% dei casi.

prodotti la (-)-iosciamina e la (-)-scopolamina. La (-)-iosciamina, in particolare, racemizza spontaneamente, e la miscela racemica che ne deriva prende il nome di atropina.

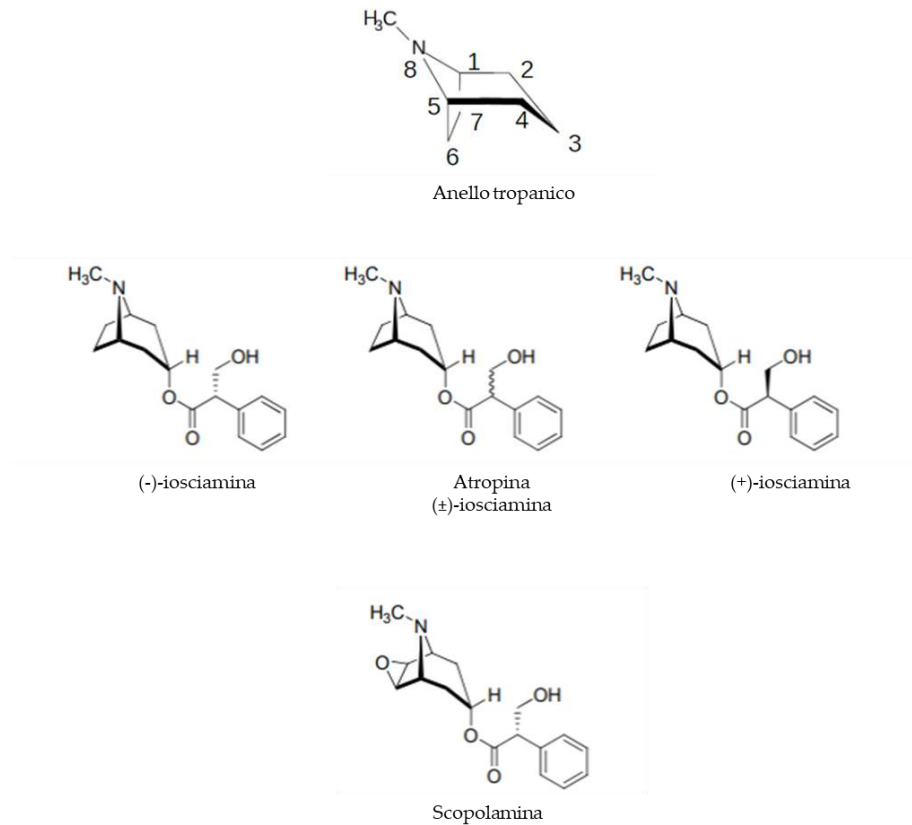


Figura 1. Formule di struttura, dall'alto: anello tropanico; (-)-iosciamina, atropina e (+)-iosciamina, (-)-scopolamina

3.3. Aspetti tossicologici

Alcuni AT sono sostanze ad effetto anti-muscarinico poiché agiscono come antagonisti dei recettori muscarinici (M1-M5) dell'acetilcolina (ACh), ma le loro azioni sui vari sistemi/organi con innervazione colinergica mostrano una notevole diversità. Quando utilizzati a scopo terapeutico, gli AT antimuscarinici hanno invece scarso o nullo effetto sui recettori nicotinici dell'ACh.

I recettori muscarinici sono localizzati principalmente a livello delle sinapsi dei sistemi nervoso centrale e periferico, cardiovascolare, gastrointestinale e genitourinario. Nei mammiferi le intossicazioni da AT determinano sindromi tossiche caratteristiche, definite sindrome anticolinergica centrale e periferica.

Il composto principale di questa tipologia di sostanze ad azione anticolinergica è l'atropina,

molecola in grado di ostacolare/impedire in maniera non specifica l'azione esercitata da tutti e cinque i tipi di recettori muscarinici presenti nell'organismo. Altra sostanza ad azione antimuscarinica, con azione più selettiva rispetto ai diversi tipi di recettori, è la scopolamina (o ioscina), che a dosi terapeutiche è utilizzata anche per alleviare nausea e capogiri ed evitare il vomito in caso di mal d'auto. La scopolamina, sotto forma di sale butil-bromuro, viene utilizzata nel trattamento di spasmi della muscolatura liscia, di sindromi caratterizzate da contrazioni muscolari associate a dolori di tipo colico (es, renali, della colecisti), della sindrome da colon irritabile, e della diverticolite e della dismenorrea. È noto che, per atropina e scopolamina, gli enantiomeri (-)-L presenti in natura mostrano effetti anticolinergici molto più forti rispetto agli enantiomeri (+)-D.

Ai fini della valutazione del rischio, l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha stabilito una dose di riferimento acuta (ARfD) di 0,016 µg/kg di peso corporeo (p.c.) per la somma di (-)-iosciamina e (-)-scopolamina (ARfD di gruppo). Poiché la biosintesi degli AT porta alla (-)-iosciamina e alla (-)-scopolamina, e poiché nelle analisi chimiche non si ottiene una separazione stereoselettiva, si considera il dato relativo all'atropina come 100% (-)-iosciamina (EFSA Journal 2013;11(10):3386).

L'avvelenamento “anticolinergico o antimuscarinico” (la cosiddetta “sindrome anticolinergica”) è una sindrome tossica causata dall'ingestione di sostanze con azione antagonista sui recettori muscarinici che possono essere contenute negli alimenti (oltre che nei farmaci e in altri composti/preparati). Il consumo di alimenti con quantità superiori alla dose acuta di riferimento può essere sufficiente per determinare gravi effetti tossici con manifestazioni acute. Gli effetti più tipici delle intossicazioni da atropina/scopolamina (e in genere da AT) includono midriasi e visione offuscata, tachicardia, cute e mucose asciutte/secche, cute calda e arrossata, ritenzione urinaria, assenza di peristalsi intestinale, agitazione/delirium/allucinazioni, convulsioni, neurodepressione. Effetti tossici di maggiore gravità, ed effetti a carico di altri organi e apparati, possono comparire in soggetti con pregresse patologie: dosi elevate di AT possono provocare perdita di coscienza e decesso. Oltre ai trattamenti sintomatici e di supporto, esiste la possibilità di **trattamento antidotico con fisostigmina, antidoto che deve essere presente in tutti i servizi d'urgenza del SSN/SSR.**

La corretta gestione dei casi richiede pertanto un'azione sinergica di diverse figure professionali afferenti al SSN e di diverse Autorità competenti come proposto in questa linea guida operativa.

4. Schema delle azioni di intervento

La diagnosi di un sospetto avvelenamento da ingestione di AT in alimenti contaminati viene ipotizzata presso il presidio ospedaliero o dal MMG/PLS, e, di solito (in base alle esperienze degli ultimi 15 anni), confermata a seguito di consulenza dello specialista del CAV. Da qui la necessità di un percorso rapido di segnalazione dell'evento alle autorità competenti e di una conferma diagnostica di laboratorio. La diagnosi clinica precoce può essere ostacolata da una bassa familiarità con la malattia e dall'aspecificità di alcuni sintomi, soprattutto all'esordio. Pupille iporeattive alla luce (ancora prima della franca e importante midriasi) e bocca asciutta, associate ad agitazione/irrequietezza, possono essere i primi segni/sintomi di intossicazione. Il sospetto diagnostico non è sempre semplice e per questo motivo richiede l'intervento dello specialista del CAV: ciò è in relazione al fatto che nei vegetali che contengono AT sono presenti diversi alcaloidi (non solo tropanici) e altri principi attivi che contribuiscono a determinare quadri clinici variegati e non sempre identificabili con precisione. Per contro, il sospetto diagnostico può essere facilitato quando la presenza di segni/sintomi è presente in più commensali che hanno consumato lo stesso alimento.

Per evitare che un evento accidentale in grado di causare avvelenamento da sostanze con attività antimuscarinica possa diventare un'emergenza e interessare potenzialmente un numero anche molto elevato di persone, è essenziale che il sospetto diagnostico venga formulato e notificato il più precocemente possibile attraverso un'accurata anamnesi che comprenda, oltre all'attento esame obiettivo del paziente, la scrupolosa ricostruzione degli alimenti consumati prima dell'esordio sintomatologico. In genere i sintomi compaiono nell'arco di poche ore dopo l'assunzione e la loro gravità è variabile in funzione della dose assunta. Infatti, nella maggior parte dei casi in cui nell'alimento viene poi confermata la presenza degli AT tramite l'analisi di laboratorio, la prima individuazione si colloca in fase anamnestica. Non di rado si sono verificate situazioni in cui il paziente stesso è stato in grado di identificare l'alimento contaminato portandolo con sé in pronto soccorso o dal MMG/PLS. La diagnosi può essere confermata dimostrando la presenza degli AT in campioni di urina, nelle quali il picco di concentrazione è raggiunto da 1 a 4 ore dopo l'ingestione.

Anche se questo flusso risulta molto veloce e spesso porta all'identificazione dell'alimento contaminato con la sostanza tossica, appare essenziale un coordinamento tempestivo fra i medici che hanno formulato il sospetto diagnostico e il Dipartimento Prevenzione della ASL territorialmente competente. La tempestività è essenziale per evitare e/o contenere il potenziale rischio di propagazione del focolaio di intossicazioni e per avviare le azioni di intervento

territoriale, quali ad esempio il blocco delle partite di alimenti accidentalmente contaminati.

4.1. *Compiti del presidio ospedaliero o del MMG/PLS*

- 4.1.1. Contattare il CAV in tutti i casi sospetti, specie quando interessano più di un soggetto (in genere, ma non sempre, commensali). Attualmente il CAV di Pavia svolge le attività di supporto necessarie in questi frangenti che includono anche il ritiro del campione di urina tramite corriere e l'analisi chimica per la determinazione degli AT su campioni biologici.
- 4.1.2. Raccogliere campioni di urina da sottoporre ad analisi presso un CAV in grado di effettuare test analitici specifici (oppure presso laboratori strutturati per tale operatività anche in urgenza) per confermare l'intossicazione da AT. Deve essere garantito l'immediato inizio delle attività analitiche e la produzione di un rapporto di prova entro un massimo di 48 ore dalla ricezione del campione. Il CAV di Pavia è in grado di garantirle.
- 4.1.3. Raccogliere informazioni circa l'alimento responsabile della sospetta intossicazione.
- 4.1.4. Dare tempestiva comunicazione al Dipartimento Prevenzione della ASL territorialmente competente della diagnosi di sospetto avvelenamento da AT.
- 4.1.5. In base alla segnalazione del consumatore, verificare la possibilità di reperire un campione di residuo alimentare da sottoporre ad analisi chimica per confermare la presenza di AT e segnalare tale possibilità al Dipartimento Prevenzione della ASL territorialmente competente, il quale si farà carico della raccolta del campione di alimento e del suo invio al LNR TVN.

La raccolta dei campioni di urina dovrebbe essere effettuata immediatamente dopo la formulazione del sospetto diagnostico. In particolare, in caso di intossicazione alimentare da AT i campioni di urina sono utili per la diagnosi di laboratorio a conferma di quella formulata clinicamente. Tuttavia, l'analisi su campioni di urina può fornire risultati conclusivi soltanto se l'urina viene prelevata contestualmente alla (o rapidamente dopo la) comparsa dei sintomi/segni clinici dell'intossicazione, comunque nell'arco di alcune ore (circa 10-12 ore, con differenze in relazione alla molecola ingerita e al metodo analitico utilizzato). Trascorso tale periodo, infatti, è estremamente raro riscontrare livelli quantificabili di AT nelle urine. Tutti i campioni utili per la diagnosi di laboratorio devono essere conservati, fino al momento della spedizione al laboratorio, in condizioni di refrigerazione (in frigorifero a 4°C) e non congelati. L'invio dei campioni richiede il mantenimento della temperatura fredda a 4°C lungo tutto il tempo dello spostamento (con l'aiuto di accumulatori/cariche di ghiaccio o siberini).

4.2. *Compiti del Dipartimento Prevenzione della ASL territorialmente competente, del Punto di Contatto Regionale e del Punto di Contatto Nazionale*

4.2.1. Il Dipartimento Prevenzione della ASL territorialmente competente deve immediatamente avvisare il Punto di Contatto Regionale per il coordinamento regionale del caso. La Regione/PA valuterà le azioni da compiere a tutela della salute pubblica, tra cui la trasmissione delle informazioni pertinenti ad altri presidi ospedalieri e CAV.

4.2.2. Il Dipartimento Prevenzione della ASL dovrà condurre l'indagine epidemiologica a livello di nucleo familiare o presso il gruppo di consumatori coinvolti.

Nel condurre l'indagine epidemiologica particolare attenzione va posta agli alimenti riportati nel box di seguito in quanto suscettibili alla possibile contaminazione da AT.

| ALIMENTI SUSCETTIBILI ALLA CONTAMINAZIONE ACCIDENTALE DA AT |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• alimenti vegetali cotti o crudi a base di spinaci, broccoli o comunque in foglia• alimenti prodotti con farine di cereali a base di grano saraceno, miglio, sorgo e mais• legumi, tè e infusi, semi oleaginosi, integratori alimentari, <i>baby food</i>, polline e prodotti dell'alveare |

Segnalare tempestivamente il caso all'ISS per le vie brevi (cell. 349 1003004; e-mail barbara.desantis@iss.it) e tramite richiesta formale di parere (invio pec sanv@pec.iss.it).

L'utilizzo della richiesta di parere come modalità di interlocuzione presenta il vantaggio di rendere tracciabile ogni scambio. Il sollecito coinvolgimento dell'ISS è utile al fine di allertare il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Tossine Vegetali Naturali (LNR TVN) per lo svolgimento delle analisi sui campioni immediatamente disponibili quali ad esempio i residui del pasto dei pazienti coinvolti nell'episodio di intossicazione.

4.2.3. **Prelievo di reperti a livello domestico o di centro produzione pasti**

Nel caso il medico che ha formulato il sospetto diagnostico abbia segnalato la possibilità di raccogliere campioni di residui alimentari consumati dai pazienti nelle ore precedenti la comparsa dei sintomi, il Dipartimento Prevenzione della ASL territorialmente competente si farà carico di organizzare il prelievo di tali campioni.

Devono essere prelevati i residui alimentari come le porzioni del pasto consumato sia livello domestico sia di ristorazione pubblica e collettiva e/o i residui di prodotti alimentari di produzione industriale in confezione aperta, recuperandoli anche dai rifiuti. Nell'eventualità in

cui si riscontrassero preparazioni gemelle (anche di altro lotto) a quelle consumate dal paziente, anch'esse devono essere campionate ed inviate al laboratorio per le analisi. Sarà cura dell'ISS definire a quale dei due LNR-TVN inviare i campioni.

Possono essere prelevate anche le confezioni in cui sono stati posti gli alimenti sospetti, poiché anche tracce di alimenti possono essere sufficienti per gli accertamenti analitici. Quando disponibili, devono essere conferiti al laboratorio nelle loro confezioni originali. Nel caso in cui le confezioni siano di grandi dimensioni è opportuno, quando possibile, prelevare almeno 250 g del contenuto (se il prodotto contiene sia un residuo liquido che solido, prelevare le due fasi). Per quanto concerne esigui residui alimentari, poiché è possibile analizzare anche quantitativi inferiori a 2 g, si raccomanda di prelevare anche i quantitativi minimi.

Al fine di tutelare la salute del consumatore il Dipartimento di Prevenzione della ASL, in qualità di autorità competente locale, dispone il fermo ufficiale, ai sensi dell'art. 137 par. 3 lett. b del Reg. 2017/625, degli alimenti sospetti (a livello di attività ristorative o di vendita) e svolge le dovute indagini per confermare o eliminare il sospetto.

4.2.4. Pianificazione di ulteriori approfondimenti

Oltre al prelievo del residuo alimentare utile alla conferma della diagnosi di intossicazione da AT, il Dipartimento Prevenzione della ASL è chiamato ad attivare le opportune indagini epidemiologiche per individuare la causa del/degli episodi di intossicazione.

In aggiunta alle attività analitiche effettuate sui residui degli alimenti consumati dai pazienti, l'AC può ritenere necessario disporre il campionamento e l'analisi di campioni di altri alimenti appartenenti al medesimo lotto/partita di provenienza. Poiché la presenza degli AT nell'alimento è legata ad una contaminazione di tipo accidentale e non è omogenea, il Dipartimento Prevenzione della ASL territorialmente competente può avvalersi del supporto del LNR TVN per specifiche indicazioni circa le modalità di campionamento di prodotti vegetali oggetto di accertamenti. Il LNR TVN garantisce il supporto necessario per l'esecuzione delle eventuali attività analitiche predisposte.

4.2.5. Attivazione del RASFF

Qualora vi sia un sospetto clinico di una intossicazione dovuta agli AT sarà necessario attivare senza indebito ritardo una notifica attraverso il sistema di allerta RASFF, mediante una News per *food poisoning* anche in attesa dell'esito delle analisi condotte sugli alimenti.

Relativamente al RASFF dovrà essere garantito da parte dei Punti di Contatto Regionali e Locali il flusso delle comunicazioni, nonché le verifiche presso gli Operatori del Settore Alimentare, così come disposto dalle Linee Guida per la gestione operativa del Sistema di allerta per alimenti, mangimi e materiali destinati a venire a contatto con gli alimenti di cui all'Intesa Stato Regioni del 5 maggio 2021 (Rep. Atti n. 50).

Sarà cura del Punto di Contatto Nazionale del RASFF

- Trasmettere copia di tutta la documentazione acquisita tramite posta elettronica ordinaria ai 2 LNR (presso l'ISS e l'IZS-LER Bologna lnr-micotossine-tvn@iss.it e lnr-tvn@izsler.it), nonché al CAV di Pavia (info@cavpavia.it).

Al termine delle indagini l'ISS dovrà trasmettere anche al Punto di Contatto Nazionale del RASFF (dav.allerta@sanita.it) il parere redatto.

4.2.6. Misure di gestione del rischio

In base allo scenario del caso di specie, ed una volta identificato l'alimento causa dell'intossicazione con le indagini epidemiologiche e le analisi di laboratorio, il Dipartimento di prevenzione della ASL in cui ha sede l'OSA che ha immesso sul mercato l'alimento dovrà stabilire le misure di gestione del rischio adeguate a tutela della salute pubblica, quali ritiro/riciamo.

È comunque opportuno acquisire informazioni attraverso una verifica ispettiva anche presso l'azienda agricola che ha coltivato i prodotti primari con particolare attenzione a tutti quei fenomeni che possono essere associati con la presenza di contaminazione accidentale come, ad esempio, esistenza di erbe infestanti nel luogo di produzione. Dovrà inoltre essere valutato il manuale di autocontrollo delle aziende produttrici di alimenti confezionati e/o il Sistema di gestione per la sicurezza alimentare (piano GHP: *Good Manufacturing Practice – GMP, Good Agriculture Practice – GAP, PRP, PRPop, HACCP*) di quelle della produzione primaria, in relazione alla corretta gestione del rischio per la salute di eventuali contaminazioni con specie vegetali che possono avere azione tossica sull'uomo.

In caso di accertata non conformità il Dipartimento di Prevenzione della ASL, in qualità di autorità competente locale, dispone una o più azioni di cui all'art. 138 del Reg. UE 2017/625 e le relative sanzioni ex art. 139 del Reg. UE 2017/625 (Legge 283/1962, d.lgs. 193/2007 etc.).

4.3. **Compiti dell'Istituto Superiore di Sanità e degli LNR TVN**

4.3.1. Analisi chimica dei campioni

Contattato dal Dipartimento di Prevenzione della ASL con la richiesta di formulazione di un parere, l'ISS deve allertare immediatamente i 2 Laboratori Nazionali di Riferimento per le Tossine Vegetali Naturali (LNR TVN) per definire le modalità di campionamento e lo svolgimento delle analisi sui campioni immediatamente disponibili, quali ad esempio i residui del pasto dei pazienti coinvolti nell'episodio di intossicazione, e per l'organizzazione della raccolta e analisi di altri campioni eventualmente disponibili.

I campioni dei residui alimentari del pasto e quelli in confezione aperta devono essere analizzati prima possibile da un laboratorio con la prova accreditata. In particolare, le analisi vengono svolte dai 2 LNR TVN

- ISS (Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma, sito: <https://www.iss.it/>)
- IZS-LER Rep. Chimico degli Alimenti - Bologna (Via Fiorini 5 - 40127 Bologna, sito: <https://www.izsler.it/> tel. 051 4200025; cell. 335 1436275)

che garantiscono l'immediato inizio delle attività analitiche e la produzione di un Rapporto di Prova (RdP) entro un massimo di 48 ore dalla ricezione del campione. Sarà cura dell'ISS definire e comunicare al Dipartimento di Prevenzione a quale dei 2 LNR TVN andranno inoltrati i campioni.

Fatta salva la tempestività con cui devono essere svolte le analisi, il laboratorio procederà all'esecuzione delle analisi in conformità a quanto definito dall'AC all'atto del prelievo, ossia con le garanzie di difesa per l'OSA eventualmente coinvolto.

4.3.2. Predisposizione di un piano di campionamento su lotto/partita residua

Su richiesta del Dipartimento di prevenzione della ASL, l'LNR TVN ISS e IZSLER forniscono indicazioni a supporto delle attività di campionamento con modalità diverse a seconda della dimensione del lotto o partita residua e della tipologia di prodotto da sottoporre a campionamento.

4.3.3. Stesura parere

L'ISS, sentito il LNR TVN ISS e IZSLER, redigerà il parere in conformità al quesito ricevuto dal Dipartimento di Prevenzione della ASL. Il ricorso allo strumento del parere ha lo scopo di rendere tracciabili gli scambi di informazioni e di dati derivanti dalle attività dei diversi soggetti coinvolti. Il parere infatti, redatto a conclusione delle indagini, conterrà gli eventuali esiti analitici derivanti dalle analisi dei campioni alimentari e/o delle urine dei pazienti, oltre alla valutazione del rischio collegata allo scenario di specie.

4.4. *Compiti del Centro Antiveleni (CAV)*

4.4.1. Diagnosi clinica e trattamento, anche mediante mobilitazione in urgenza di antidoti (quando necessario) verso ospedali del territorio nazionale che ne fossero sprovvisti. A tale proposito, il CAV di Pavia, oltre alla propria scorta di antidoti, può utilizzare altri due sistemi operativi che consentono di assicurare rapidamente il trattamento antidotico in tutto il territorio nazionale:

- Il primo, di impiego più frequente, è la Banca Dati Nazionale degli Antidoti, un sistema operativo attivo dal 2005 (www.cavpavia.it) che raccoglie e aggiorna la disponibilità di antidoti dei servizi d'urgenza e delle farmacie degli Ospedali del SSN; ciò consente al CAV di identificare l'ospedale provvisto di fisostigmina più vicino al focolaio di intossicazioni da AT e di mobilitarne le dosi necessarie
- Il secondo sistema, realizzato e gestito dal CAV per il Ministero della salute, è la Scorta Strategica Nazionale di Antidoti e Farmaci (SNAF), creata per scopi di Difesa e Civile e presente in tutte le Regioni. In situazioni eccezionali e di carenze non gestibili altrimenti, il Ministero della salute può autorizzare, su richiesta del CAV di Pavia, l'impiego di antidoti presenti nella SNAF.

4.4.2. Il CAV o un laboratorio attrezzato di riferimento eseguono le analisi per la determinazione degli AT nelle urine al fine di confermare la diagnosi clinica effettuata sul/sui paziente/i intossicato/i. Deve essere garantito l'immediato inizio delle attività analitiche e la produzione di un rapporto di prova entro un massimo di 48 ore dalla ricezione del campione.

4.4.3. Comunicazione dell'esito delle analisi sulle urine dei pazienti

L'esito delle analisi deve essere comunicato alla Direzione Sanitaria del presidio ospedaliero o MMG/PLS che ha contattato il CAV per la diagnosi clinica, che ha prelevato i campioni; la comunicazione può essere effettuata anche attraverso le Unità Operative dell'ospedale che hanno in cura il/i paziente/i. La Direzione sanitaria si farà carico di informare (i) il Dipartimento di Prevenzione della ASL che lo trasmetterà al Punto di contatto regionale, (ii) l'ISS affinché possa utilizzare i risultati clinici e analitici nella valutazione del rischio e nella redazione del parere (al quale, in un'ottica di trasparenza, verranno allegati i risultati) e (iii) il Ministero della Salute (dav.allerta@sanita.it). Il Ministero della Salute contatterà la/e Regione/i coinvolta/e per la conclusione del caso e della notifica in RASFF.

ALLEGATO 1
LISTA CAV

CAV “Azienda Ospedaliera Università di Foggia” – Foggia
Tel. 800.183.459

CAV “Azienda Ospedaliera A. Cardarelli” – Napoli
Tel. (+39) 081.545.3333

CAV “Ospedale Pediatrico Bambino Gesù” – Roma
Tel. (+39) 06.6859.3726

CAV Policlinico “Umberto I” – Roma
Tel. (+39) 06.4997.8000

CAV Policlinico “A. Gemelli” – Roma
Tel. (+39) 06.305.4343

CAV Azienda Ospedaliera “Careggi” U.O. Tossicologia Medica – Firenze
Tel. (+39) 055.794.7819

CAV e Centro Nazionale di Informazione Tossicologica – UO Tossicologia – Laboratori di Tossicologia clinica e Sperimentale – Ospedale IRCCS di Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia Tel. (+39) 0382.24.444

CAV Ospedale Niguarda – Milano
Tel. (+39) 02.66.1010.29

CAV Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII – Bergamo
Tel. 800.88.33.00

CAV Centro Antiveneni Veneto – Verona
Tel. 800.011.858